



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **NR. 151587**

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 233/52, 409/12

(21) Patentsøknad nr. **803748**

(22) Inngivelsesdag 12.12.80

(24) Løpedag 12.12.80

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **C.H. BOEHRINGER SOHN**,
D-6507 Ingelheim/Rhein,
BRD.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 15.06.81

(44) Utlegningsdag 21.01.85

(72) Oppfinner **HELMUT STÄHLE**, Ingelheim/Rhein,
HERBERT KÖPPE, Ingelheim/Rhein,
WERNER KUMMER, Ingelheim/Rhein, BRD.
CHRISTIAN LILLIE, Wien,
Østerrike.

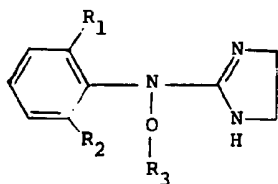
(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gerbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 14.12.79, BRD, nr. P 29 50 345.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE FENYLAMINO-IMIDAZOLIN-DERIVATER.**

(57) Sammendrag

Terapeutisk, særlig hjerte- og coronarterapeutisk
aktive, substituerte 2-fenylamino-imidazolin-(2)-derivater
med den generelle formel I

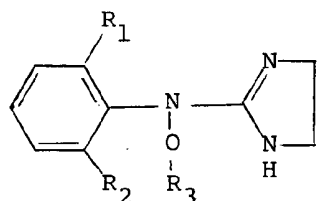


hvor R_1 og R_2 , som kan være like eller forskjellige, betyr et fluor-, klor- eller bromatom eller en trifluormetylgruppe, og R_3 betyr en alkylrest med opptil 4 C-atomer, en alkenylrest med opptil 4 C-atomer, en cyklopropylmetyl-, benzyl- eller tienyl-2-metylrest, og syreaddisjonssalter derav.

Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) alment tilgjengelig patentsøknad nr. 772825,
BRD (DE) off.skrift nr. 2457979.

Denne oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av nye substituerte 2-fenylamino-imidazolin-(2)-derivater med den generelle formel I



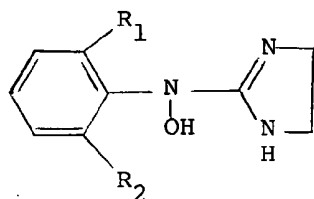
I

og deres fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalter med verdifulle terapeutiske egenskaper.

I formel I betyr

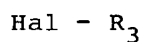
R_1 og R_2 , som kan være like eller forskjellige, et fluor-, klor- eller bromatom, eller en trifluormetylgruppe, og R_3 en alkylrest med opptil 4 C-atomer, en alkenylrest med opptil 4 C-atomer, en cyklopropylmetyl-, benzyl- eller tienyl-2-metylrest, idet R_1 og R_2 ikke samtidig kan bety et kloratom når R_3 betyr en alkylrest med 1-4 karbonatomer eller en benzylrest.

Forbindelsene med formel I fremstilles ved omsetning av et 2-fenylamino-imidazolin-(2) med den generelle formel II



II

hvor R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, med et halogenid med den generelle formel III



III

hvor Hal betyr et klor-, brom- eller jodatome, og R_3 har de ovenfor angitte betydninger.

Omsetningen utføres fortrinnsvis i nærvær av et polart eller upolart oppløsningsmiddel ved romtemperatur, idet hensiktsmessig natriumsaltene av forbindelsene med formel II omsettes med halogenidene med formel III. De spesielle reaksjons-

betingelser er i sterk grad avhengig av reaktiviteten av reaksjonskomponentene. Ved alkyleringen anbefales det å anvende halogenidet med den generelle formel III i overskudd og utføre omsetningen i nærvær av et syrebindende middel.

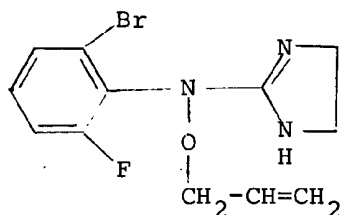
Utgangsforbindelsene med formel II er kjent fra litteraturen (se tysk off.skrift 2.457.979). Forbindelser med formel III kan fremstilles ved halogenering av de tilsvarende alkoholer.

De nye 2-fenylamino-imidazolin-(2)-derivater med den generelle formel I kan på vanlig måte overføres til sine fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalter. Syrer som er egnet for saltdannelse er f.eks. saltsyre, bromhydrogensyre, jodhydrogensyre, fluorhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre, eddiksyre, propionsyre, smørsyre, kapronsyre, valeriansyre, oksalsyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, melkesyre, vinsyre, sitronsyre, eplesyre, benzoesyre, p-hydroksybenzoesyre, p-aminobenzoesyre, ftalsyre, kanelsyre, salicylsyre, askorbinsyre, metansulfonsyre, 8-klorteofyllin og lignende.

De nye forbindelser med den generelle formel I og deres syreaddisjonssalter har en sterk bradykard virkning og er derfor egnet til behandling av coronarlidelser. Innvirkningen på hjertefrekvensen undersøkes på kaniner og på spinalbedøvede rotter, samt på intakte, narkotiserte rotter. Doseringen ligger ved 0,1 til 80 mg, fortrinnsvis 1 til 30 mg.

Forbindelsene med formel I og deres syreaddisjonssalter kan også anvendes sammen med andre typer aktive stoffer. Egnede galeniske tilberedelsesformer er f.eks. tabletter, kapsler, stikkpiller, oppløsninger eller pulvere, og for fremstilling av slike preparater kan man anvende de vanlig anvendte galeniske hjelpestoffer, bæremidler, sprengmidler eller smøremidler eller stoffer som medfører en depotvirkning.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 12-[N-allyloksy-N-(2-brom-6-fluorfenyl) amino]-2-imidazolin

5 g (0,016 mol) 2-[N-(2-brom-6-fluorfenyl)-N-(hydroksey)-amino]-2-imidazolin-hydroklorid oppløses sammen med 0,7 g natrium i 75 cm³ absolutt etanol, og til oppløsningen settes 1,6 ml (ca. 115%) allylbromid.

Reaksjonsblandingen omrøres derefter i 1 time ved romtemperatur. Etter inndampning oppløser man det gjenværende residuum i fortynnet saltsyre (ca. 1N) og ekstraherer den saltsure oppløsning (eterekstraktene kastes). Ved stigende pH-verdier (trinnsvis alkalisering med 2N natronlut) foretas fraksjonert ekstraksjon med eter (også disse ekstrakter kastes).







Derefter alkaliseres med 5N NaOH, hvorved det utfelles meget rent 2-[N-allyloksy-N-(2-brom-6-fluorfenyl) amino]-2-imidazolin som et hvitt, amorft stoff. Utbytte efter avsugning, vasking med vann og tørring: 2,95 g (svarende til 58,3% av det teoretiske).

Smeltepunkt: 141°C.

På analog måte ble de følgende i tabellen angitte forbindelser syntetisert.

151587

4

<u>Eks. nr.</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Utbytte</u> (% av det teoretiske)	<u>Sm.p.</u> (°C)
2	F	CF ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂	59,2	142
3	Br	Br	-CH ₂ -CH=CH ₂	62,2	167-168
4	F	CF ₃	-CH ₂ - 	7,9	117-119
5	F	CF ₃	-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	45,3	110-111
6	Br	F	-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	45,4	104
7	Br	F	-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	18,0	105
8	Br	Br	-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	52,8	121-122
9	F	CF ₃	-CH ₂ - 	60,4	113
10	F	CF ₃	-C ₃ H ₇ n	26,2	114
11	F	CF ₃	-CH ₃	44,5	119
12	F	CF ₃	-C ₂ H ₅	48,0	137
13	F	CF ₃	-C ₄ H ₉ n	41,8	121
14	F	F	-CH ₂ -CH=CH ₂	40,0	127-128
15	Cl	Cl	-CH ₂ - 	35,0	131-133
16	Br	F	-CH ₂ - 	44,7	136-138
17	F	CF ₃	-CH ₂ - 	40,8	97- 99
18	Br	Br	-CH ₂ - 	28,4	125-127

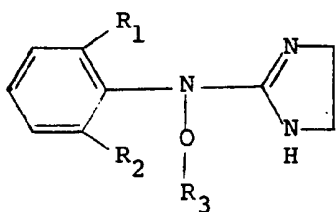
Farmakologiske forsøksresultater

Noen av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen ble undersøkt på kaniner med hensyn til sin hjertefrekvens-senkende virkning, hvorved man oppnådde følgende resultater:

<u>Forbindelse ifølge eksempel nr.</u>	<u>Endring av hjertefrekvensen (slag/minutt) 16 minutter etter administrering av 1 mg/kg av forbindelsen i.v.</u>
3	-52
5	-21
6	-33
7	-32
8	-40
9	-15
12	-10
13	-10

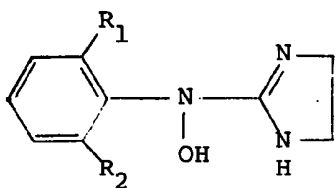
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive, substituerte 2-fenylamino-imidazolin-derivater med den generelle formel



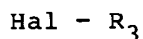
I

hvor R_1 og R_2 , som kan være like eller forskjellige, betyr et fluor-, klor- eller bromatom eller en trifluormetylgruppe, og R_3 betyr en alkylrest med opptil 4 C-atomer, en alkenylrest med opptil 4 C-atomer, en cyklopropylmetyl-, benzyl- eller tienyl-2-metylrest, idet R_1 og R_2 ikke samtidig kan bety et kloratom når R_3 betyr en alkylrest med 1-4 karbonatomer eller en benzylrest, og syreaddisjonssalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t 2-fenylamino-imidazolin-(2) med den generelle formel II



II

hvor R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, eller et natriumsalt derav, omsettes med et halogenid med den generelle formel III



III

hvor Hal betyr et klor-, brom- eller jodatom, og R_3 har de ovenfor angitte betydninger, og eventuelt overføres det erholdte produkt i et syreaddisjonssalt.