



C (45) Patenttihallitus  
Patent- och registerstyrelsen  
Bokarbete nr 1113/1997 10 1997

(51) Kv.Ik./Int.Cl. C 07 D 233/52

## SUOMI-FINLAND

(FI)

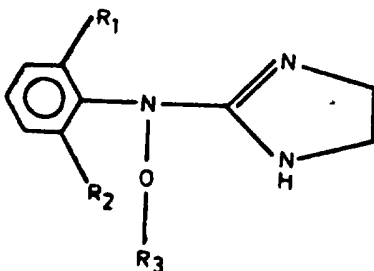
Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning 803887  
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 12.12.80  
(23) Alkupaivä - Giltighetsdag 12.12.80  
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 15.06.81  
(44) Nähtäväsipanon ja kuuljulkaisun pvm. -  
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 30.06.87  
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan  
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 14.12.79  
Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken  
Tyskland(DE) P 2950345.5  
Toteennäytetty-Styrkt

- (71) C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)  
(72) Helmut Stähle, Ingelheim/Rhein, Herbert Köppe, Ingelheim/Rhein, Werner Kummer, Ingelheim/Rhein, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)  
Christian Lillie, Wien, Itävalta-österrike(AT)  
(74) Leitzinger Oy  
(54) Menetelmä valmistaa bradykardisesti vaikuttavia substituoituja 2-fenyyliamino-imidatsoliineja - Förfarande för framställning av bradykardiskt verkande substituerade 2-fenylamino-imidazoliner

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena ovat yleiskaavan (I) mukaiset substituoidut 2-fenyyliamino-imidatsoliinit-(2)

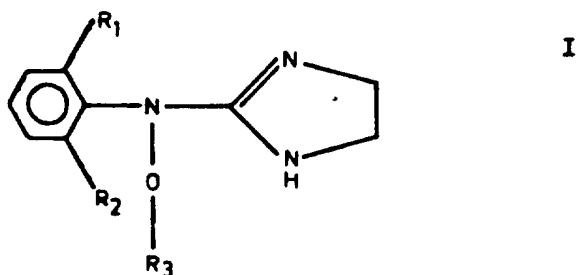


jossa  $R_1$  ja  $R_2$ , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat fluori-, kloori- tai bromiatomia tai trifluorimetyyliryhmää,  $R_3$  on alkyyli- tai alkyyliryhmä, jossa on enintään 4 hiiliatomia, alkenyyli- tai alkyyliryhmä, jossa on enintään 4 hiiliatomia, syklopropyyli-, bentsyyli- tai tienyyli-2-metyyli-ryhmä, sekä niiden happoadditiosuolat.

Uudet yhdisteet ovat käyttökelpoisia sydän- tai koronaari-terapeuttikoina ja ne voidaan valmistaa saattamalla substituoitu 2-/N-fenyyli-N-hydroksi-amino/-imidatsoliini-(2) reagoimaan kaavan  $R_3$ -Hal mukaisen halogenidin kanssa.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser substituerade 2-fenylamino-imidazoliner-(2) med den allmänna formeln (I)



där  $R_1$  och  $R_2$ , vilka kan vara likadana eller olika, avser en fluor-, klor- eller bromatom eller en trifluormetylgrupp,  $R_3$  avser en alkylgrupp med högst 4 kolatomer, en alkenylgrupp med högst 4 kolatomer, en cyklopropylmetyl-, bensyl- eller tienyl-2-metylgrupp samt deras syraadditionssalter. De nya föreningarna kan användas som hjärta- eller coronarterapeutika och de kan framställas genom att omsätta substituerad 2-/N-fenyl-N-hydroxi-amino/-imidazolin-(2) med en halogenid med formeln  $R_3 - Hal$ .

Menetelmä valmistaa bradykardisesti vaikuttavia substituoituja 2-fenyylimino-imidatsoliineja - Förfarande för framställning av bradykardiskt verkande substituerade 2-fenylamino-imidazoliner

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa bradykardisesti vaikuttavia substituoituja 2-fenyylimino-imidatsoliineja, joiden kaava I on

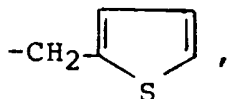


jossa

1)

Ar on 2-bromi-6-fluorifenyyli ja

R on  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$  tai



2)

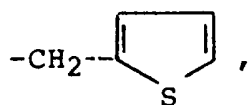
Ar on 2-fluori-6-trifluorimetyylifenyyli ja

R on  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_5$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $n-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  
 $-\text{C}_4\text{H}_9$  tai  $-\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ ,

3)

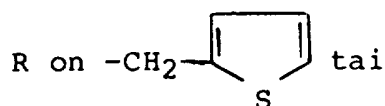
Ar on 2,6-dibromifenyyli ja

R on  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$  tai



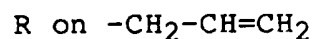
4)

Ar on 2,6-dikloorifenylyli ja



5)

Ar on 2,6-difluorifenylyli ja



ja niiden happoadditiosuoloja.

Keksinnön mukaan kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla yleiskaavan II mukainen 2-fenyylimino-imidatsooliini-(2)



jossa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan yleiskaavan III mukaisen halogenidin kanssa



jossa Hal on kloori-, bromi- tai jodiatomi ja R tarkoittaa samaa kuin edellä.

Reaktio tapahtuu parhaiten polaarisen tai polaarittoman liuotimen läsnäollessa huoneen lämpötilassa, jolloin on tarkoitukseenmukaista saataa kaavan II mukaisen yhdisteen natriumsuola reagoimaan kaavan III mukaisen halogenidin kanssa. Kyseeseen tulevat reaktio-olosuhteet riippuvat suuresti reaktiokomponenttien reaktiivisuudesta. Alkyloitaessa on suositeltavaa käyttää

ylimäärää yleiskaavan III mukaista halogenidia ja suorittaa reaktio happoa sitovan aineen läsnäollessa.

Kaavan II mukaiset lähtöyhdisteet tunnetaan kirjallisuudesta (vrt. DOS 2 457 979). Kaavan III mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa halogenoimalla perustana oleva alkoholit.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yleiskaavan I mukaiset 2-fenyyliminoimidatsoliinit-(2) voidaan tavalliseen tapaan muuntaa fysiologisesti sopiviksi happoadditiosuoloikseen. Suolanmuodotukseen sopivia happoja ovat esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo, fluorivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo, etikkahappo, propionihappo, voihappo, kapronihappo, valeriaanahappo, oksaalihappo, malonihappo, meripihkahappo, maleiinihappo, fumaarihappo, maitohappo, viinihappo, sitruunahappo, omenahappo, bentsoehappo, p-hydroksibentsoehappo, p-aminobentsoehappo, ftaalihappo, kanelihappo, salisyylihappo, askorbiinihappo, metaanisulfoni-happo, 8-klooriteofylliini ja vastaavat.

Uudet yleiskaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden happoadditiosuolat vaikuttavat voimakkaan bradykardisesti ja ne sopivat siten koronaarisairauksen hoitoon. Vaikutus sydämen lyöntitaajuuteen tutkittiin kaniineilla ja spinaalirotilla sekä intakteilla narkotisoituilla rotilla.

Annostus oli 0,1 - 80 mg, parhaiten 1 - 30 mg.

#### Farmakologiset vertailutulokset

Joidenkin keksinnön mukaan valmistettujen yhdisteiden sydämen lyöntitaajuutta alentavaa vaikutusta kokeiltiin kaneihin. Kokeissa koe-eläimet nukutettiin uretaanilla (750 mg/kg i.u.) ja nembutaalilla (i.v. 30 mg/koe-eläin). Verenpaine ja lyöntitiheys mitattiin suoraan päävaltimosta. Koe yhdisteen vesiliuos

ruiskutettiin kaulalaskimoon. Koe-eläimen ruumiinlämpötila pidettiin vakiona koneen ajan. Kokeessa saatiin seuraavat tulokset:

Yhdiste Esim.	Veren- paineen muutos	Lyöntitaajuuden muutos (lyöntiä/min). 16 minuutin kuluttua koeyhdisteen antamisesta (i.v. 1 mg/kg)
3	± 0	-52
5	- 1	-21
6	- 4	-33
7	- 7	-32
8	- 6	-40
9	- 1	-15
12	+ 3	-10
13	- 4	-10

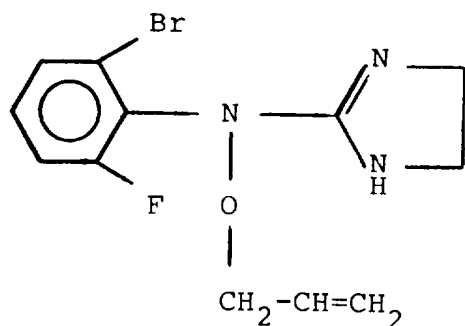
Kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden happoadditiosuoloja voidaan käyttää myös muunlaatuisten tehoaineiden kanssa. Sopivia galeenisia antomuotoja ovat esimerkiksi tabletit, kapselit, puikot, liuokset tai jauheet; tällöin voidaan käyttää niiden valmistuksessa tavanomaisesti käytettyjä galeenisia apu-, kanto-, tehostus- tai voiteluaineita tai aineita, joilla saadaan aikaan kesto vaikutus.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä.

#### Valmistusesimerkit

##### Esimerkki 1

2-[N-allyylioksi-N-(2-bromi-6-fluorifenyyli)amino]-2-imidatsoliini




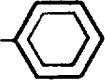
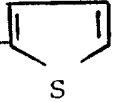
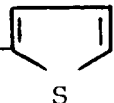
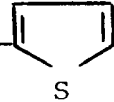
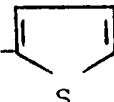
5 g (0,016 moolia) 2-[N-(2-bromi-6-fluorifenyyli)-N-hydroksi)-aminol-2-imidatsoliini-hydrokloridia ja 0,7 g natriumia liuotetaan 75 cm<sup>3</sup>:iin absoluuttista etanolia ja liuokseen lisätään 1,6 ml (noin 115 %) allyylibromidia.

Reaktioseosta sekoitetaan tämän jälkeen 1 tunti huoneen lämpötilassa. Haihduttamisen jälkeen liuotetaan jäännös laimeaan suolahappoon (noin 1 N) ja suolahappoliuos uutetaan eetterillä (eetteriuutteet heitetään pois). Fraktioidutaan eetterillä nousevissa pH-arvoissa (alkalisoidaan portaattain 2 N natriumhydroksidilla) (myös nämä utteet heitetään pois).

Alkalisoidaan 5 N natriumhydroksidilla, jolloin saostuu erittäin puhdasta 2-[N-allyylioksi-N-(2-bromi-6-fluorifenyyli)-aminol-2-imidatsoliinia, joka on valkoinen, amorfinen aine. Imulla suodattaminen, vesipesun ja kuivauksen jälkeen saanto: 2,95 (58,3 % teoreettisesta).

Sulamispiste: 141°C.

Analogisella tavalla syntetisoitiin seuraavassa taulukossa annetut yhdisteet.

Esim. n:o	Ar-substi-		R	Saanto % teoreettisesta	Sulamispiste (°C)
	2	6			
2	F	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	59,2	142
3	Br	Br	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	62,2	167-168
4	F	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	7,9	117-119
5	F	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>3</sub>	45,3	110-111
6	Br	F	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>3</sub>	45,4	104
7	Br	F	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	18,0	105
8	Br	Br	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>3</sub>	52,8	121-122
9	F	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	60,4	113
10	F	CF <sub>3</sub>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> n	26,2	114
11	F	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	44,5	119
12	F	CF <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	48,0	137
13	F	CF <sub>3</sub>	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> n	41,8	121
14	F	F	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	40,0	127-128
15	Cl	Cl	-CH <sub>2</sub> - 	35,0	131-133
16	Br	F	-CH <sub>2</sub> - 	44,7	136-138
17	F	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	40,8	97- 99
18	Br	Br	-CH <sub>2</sub> - 	28,4	125-127



Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa bradykardisesti vaikuttavia substituoituja 2-fenyylimino-imidatsoliineja, joiden kaava I on

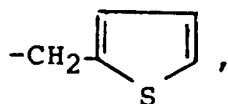


jossa

1)

Ar on 2-bromi-6-fluorifenyyli ja

R on  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$  tai



2)

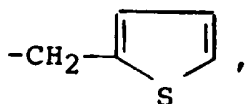
Ar on 2-fluori-6-trifluorimetyylifenyyli ja

R on  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\triangle$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $n-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  
 $-\text{n-C}_4\text{H}_9$  tai  $-\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ ,

3)

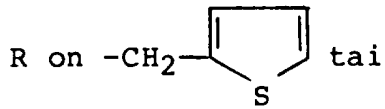
Ar on 2,6-dibromifenyyli ja

R on  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$  tai



4)

Ar on 2,6-dikloorifenylyli ja



5)

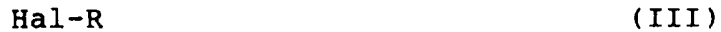
Ar on 2,6-difluorifenylyli ja

R on  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 

ja niiden happoadditiosuoloja, t u n n e t t u siitä, että 2-N-fenylyli-N-hydroksiamino-imidatsoliini-(2), jonka kaava II on



jossa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä, tai sen natriumsuola saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen halogenidin kanssa



jossa Hal on kloori-, bromi- tai jodiatomi ja R tarkoittaa samaa kuin edellä, ja että saatu lopputuote muunnetaan haluttaessa happoadditiosuolaksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av bradykardiskt verkande substituerade 2-fenylamino-imidazoliner med formeln (I)

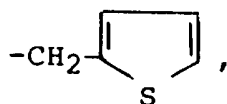


där

1)

Ar är 2-brom-6-fluorfenyl och

R är  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$  eller



2)

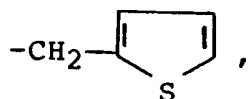
Ar är 2-fluor-6-trifluormetylfenyl och

R är  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_5$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $n-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  
 $-\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9$  eller  $-\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ ,

3)

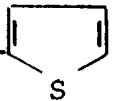
Ar är 2,6-dibromfenyl och

R är  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$  eller



4)

Ar är 2,6-diklorfenyl och

R är  $-\text{CH}_2-$   eller

5)

Ar är 2,6-difluorfenyl och

R är  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 

och deras syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav,  
att 2-N-fenyl-N-hydroxiamino-imidazolin-(2) med den allmänna  
formeln (II)



där Ar avser detsamma som ovan, eller dess natriumsalt  
omsätts med en halogenid med formeln (III)



där Hal avser en klor-, brom- eller jodatomb och R avser  
detsamma som ovan, och att den erhållna slutprodukten  
eventuellt omvandlas till ett syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-  
Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 457 979 (p. 1-6).  
Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 52574, 59802,  
64147.