



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

- (21) Patentansøgning nr.: 1637/83
(22) Indleveringsdag: 14 apr 1983
(41) Alm. tilgængelig: 18 okt 1983
(44) Fremlagt: 28 jan 1991
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 17 apr 1982 GB 8211205

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 405/04
// (C 07 D 405/04
C 07 D 233:00
C 07 D 319:00)

- (71) Ansøger: *RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED; P.O.Box 26; 1-17 Burlington Lane; London W4 2RW, GB
(72) Opfinder: Michael Robin *Stillings; GB

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(2-(1,4-benzodioxanyl))-2-imidazolderivater

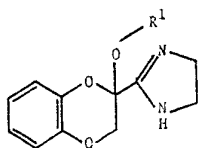
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 450/81

(57) Sammen drag:

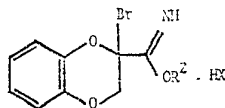
1637-83

Imidazolinderivater med formlen



I

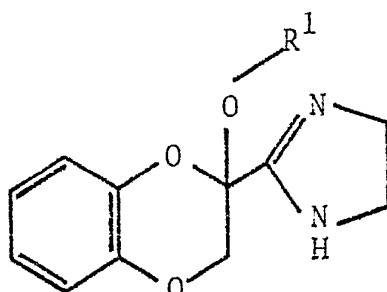
med R⁵-konfiguration, hvori R¹ er alkyl, alilyl, benzyl, phenethyl eller hydroxyalkyl og ikke-toxiske salte deraf fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen



II

hvori R² er allyl, og HX er en syre, med ethylendiamin og en alkohol med formlen R¹OH. Forbindelserne udviser præsynaptisk α_2 -adrenoreceptor antagonist aktivitet.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-[2-(1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolinderivater med den almene formel



med RS-konfiguration, hvori R^1 er methyl eller ethyl, eller ikke-toxiske salte deraf.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Eksempler på ikke-toxiske salte er salte af uorganiske syrer, såsom saltsyre, svovlsyre eller phosphorsyre, eller organiske syrer, såsom eddikesyre, propionsyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, vinsyre, citronsyre og kanelsyre. Et foretrukket salt er hydrochloridet.

Farmaceutiske præparater, som indeholder en forbindelse med formlen I eller et ikke-toxisk salt deraf, kan være på en form, der er egnet til oral, rektal eller parenteral administrering. Sådanne orale præparater kan være i form af kapsler, tabletter, granuler eller væskeformige præparater, såsom eliksirer, sirupper eller suspensioner.

Tabletter indeholder en forbindelse med formlen I eller et ikke-toxisk salt deraf i blanding med excipiens, som er egnede til fremstillingen af tabletter. Disse excipiens kan være inerte fortyndingsmidler, såsom calciumphosphat, mikrokrySTALLinsk cellulose, lactose, saccharose eller dextrose; granulerings- og sønderdelingsmidler, såsom stivelse; bindemidler, såsom stivelse, ge-

latine, polyvinylpyrrolidon eller acacia; og smøremidler, såsom magnesiumstearat, stearinsyre eller talcum.

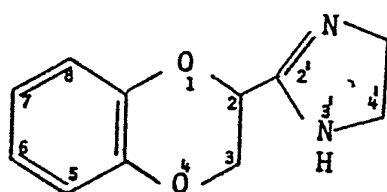
5 Præparater i form af kapsler kan indeholde en forbindelse med formlen I eller et ikke-toxisk salt deraf blandet med et inert fast fortyndingsmiddel, såsom calciumphosphat, lactose eller kaolin i hård gelatinekapsel.

10 Præparater til parenteral administrering kan være i form af sterile injicerbare præparater, såsom opløsninger eller suspensioner i f.eks. vand, saltvand eller 1,3-butandiol.

15 Præparaterne anvendes fordelagtigt på enhedsdosisform for nemheds skyld og til opnåelse af akkurat dosering. Til oral administrering indeholder enhedsdosisformen 1-200 mg, foretrukket 5-50 mg af forbindelsen med formlen I eller et ikke-toxisk salt deraf. Parenterale enhedsdosisformer indeholder 0,1-10 mg af forbindelsen med formlen I
20 eller et ikke-toxisk salt deraf pr. ml præparat.

Forbindelserne med formlen I udviser α_2 -adrenoreceptor-antagonistaktivitet og kan således anvendes ved behandlingen af depression. Andre tilstande, i hvilke α_2 -adrenoreceptorantagonister kan anvendes, omfatter car-
25 diale lidelser, for kraftig bronchokonstriktion (som i astma og høfeber), metaboliske lidelser, såsom diabetes og obesitet, samt migræne.

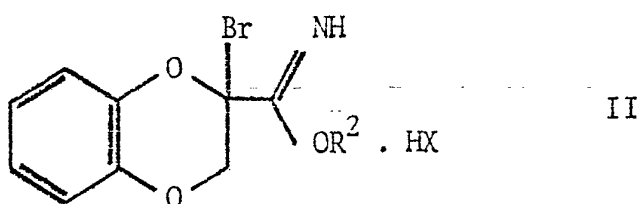
30 Fra ansøgernes tidligere danske patentansøgning nr. 450/81, EP 033655, kendes 2-[2-(1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin med formlen A



(A)

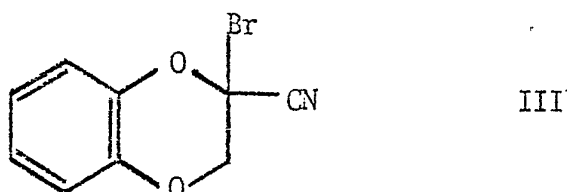
med en høj selektivitet ved blokering af præsynaptiske α_2 -adrenoreceptorer. Det har nu overraskende vist sig, at indføringen af en lavere alkoxygruppe i molekylet i 2-stillingen fører til forbindelser, der udviser endnu bedre virkninger.

Forbindelserne med formlen I med RS-konfiguration kan fremstilles ud fra forbindelserne med formlen II:



hvor R^2 er alkyl med 1-4 carbonatomer, og HX er en syre (foretrukket en farmaceutisk acceptabel syre) ved behandling med mindst et molækvivalent ethylendiamin og en alkohol med formlen R^1OH , hvori R^1 har den i det foregående angivne betydning. Reaktionen udføres foretrukket under anvendelse af et overskud af alkoholen R^1OH , hvor alkoholen tjener som opløsningsmiddel for reaktionen, ved en temperatur i området 0-25 °C. HX er foretrukket hydrogenchlorid, og R^2 er fortrinsvis methyl eller ethyl.

Forbindelserne med formlen II kan fremstilles ud fra den tilsvarende cyanoforbindelse med formlen:

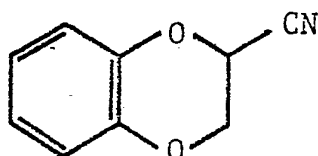


ved behandling med en alkohol med formlen R^2OH , hvor R^2 har den i det foregående angivne betydning, i nærværelse af en syre HX, hvor HX har den i det foregående angivne

betydning. Alkoholen er mest hensigtsmæssigt methanol eller ethanol, og HX er hydrogenchlorid, idet reaktionen udføres i vandfri diethylether som opløsningsmiddel.

5 Forbindelserne I kan også fremstilles ud fra cyanoforbindelsen med formlen III. Således behandles cyanoforbindelsen med formlen III opløst i en alkohol med formlen R^1OH , hvori R^1 er methyl eller ethyl, med en katalytisk mængde natriumalkoxid, hensigtsmæssigt natriummethoxid, efterfulgt af omsætning med hydrogenchlorid (opløst i en alkohol R^1OH eller mere hensigtsmæssigt diethylether) og
10 mindst et molækvivalent ethylendiamin.

Cyanoforbindelsen med formlen III kan fremstilles ud fra
15 forbindelsen med formlen:



IV

20 ved bromering i et ikke-polært opløsningsmiddel, såsom carbontetrachlorid, under anvendelse af N-bromsuccinimid med en katalytisk mængde af en radikalinitiator, såsom 2,2'-azo-bis-(2-methylpropionitril).

25 Opfindelsen forklares nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler, i hvilke temperaturer er angivet i °C. De forskellige forbindelser og mellemprodukter blev undersøgt ved tyndtlagschromatografi (t.l.c.) på silica-gel-plader (Merck, Kieselgel 60 F₂₅₄). Smeltepunkter blev
30 bestemt på en Kofler-bænk eller et Buchi-apparat i glas-kapillarrør og er ukorrigerede. I.R.-spektre blev optaget på et Perkin-Elmer 710 B spektrofotometer.

EKSEMPEL 12-[2-(2-methoxy-1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin

5 a) 2-brom-2-cyano-1,4-benzodioxan

En omrørt blanding af 2-cyano-1,4-benzodioxan (15 g), N-bromsuccinimid (16,5 g), 2,2'-azo-bis-(2-methylpropionitril) (0,2 g) i carbontetrachlorid (400 ml) blev opvarmet
10 under tilbagesvaling i 14 timer. Blandingen blev afkølet og det udfældede succinimid fjernet. Inddampning gav en olie, som blev rensset ved søjlechromatografi (Kieselgel 60, 63-212 μm /petroleumsether kp. 40-60°) til opnåelse af bromnitrilet (19 g); NMR (CDCl_3) δ 7,0 (4H, s, Ar-H), 4,5
15 (2H, ABq, J = 10 Hz, $-\text{CH}_2-$).

b) Ethyl[2-(2-brom-1,4-benzodioxanyl)]-2-imidoat-hydrochlorid

20 En langsom strøm af hydrogenchloridgas blev passeret gennem en opløsning af ovennævnte bromnitril (5,0 g) og ethanol (1,16 ml) i tør diethylether (150 ml) ved 0-5° i 0,5 timer. Reaktionsblandingen blev derpå holdt ved 0° i 14 timer, hvorefter det krystallinske imidoat blev fra-
25 filtreret, vasket med tør diethylether og tørret (5,3 g); I.R. ν_{max} 2750, 1670 cm^{-1} .

c) 2-[2-(2-methoxy-1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin

30 En suspension af ovennævnte imidoat-hydrochlorid (1,3 g) i tør methanol (7,5 ml) blev omrørt og afkølet ved 0-5° under den dråbevis tilsætning af ethylendiamin (0,325 ml). Den resulterende opløsning blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer før udhældning i en mættet opløsning
35 af natriumbicarbonat. Det vandige lag blev ekstraheret med methylenchlorid, som blev tørret og indampet til opnåelse af et fast stof. Rensning ved søjlechromatografi

(Kieselgel 60, 63-212 μm /methylenchlorid - 2 vol.% methanol) gav ren 2-[2-(2-methoxy-1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin (0,25 g) smp. 90-91°; NMR (CDCl_3) δ 7,0 (4H, s, Ar-H), 5,0 (1H, bred s, -N-H), 4,3 (2H, ABq, J = 11 Hz, -CH₂-), 3,8 (4H, s, N-CH₂-CH₂-N), 3,4 (3H, s, -OCH₃).

EKSEMPEL 2

2-[2-(2-methoxy-1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin

En opløsning af 2-brom-2-cyano-1,4-benzodioxan (3,0 g) i tør methanol (60 ml) blev afkølet til 0°, og natriummethoxid (100 mg) blev tilsat. Efter omrøring af opløsningen ved 0-10° i 15-30 min. blev der tilsat ethylendiamin (0,825 g) efterfulgt af dråbevis tilsætning i løbet af 2 min. af methanolisk HCl (5 M, 3 ml). Opløsningen blev omrørt i yderligere 30 min. ved 0-10° og fik derpå lov at opvarmes til stuetemperatur og blev omrørt i 3 timer. Reaktionen blev derpå oparbejdet ved metoden ifølge eksempel 1c) til opnåelse af rent materiale som bestemt ved t.l.c. (2,7 g) identisk med produktet ifølge eksempel 1.

EKSEMPEL 3

2-[2-(2-ethoxy-1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin

Denne forbindelse blev fremstillet ved metoden ifølge eksempel 1 under anvendelse af ethanol i stedet for methanol i trin c). Smp.: 206-210 °C, udbytte: 43%.

Analyse for C₁₃H₁₆N₂O₃ · HCl. 1/4 H₂O:

	C	H	N
Beregnet	53,48	6,10	9,69 %
Fundet	53,70	5,91	9,62

Det skal bemærkes, at ifølge metoden til fremstilling af forbindelserne ifølge eksempel 1-3 opnås racemiske blan-

dinger eller forbindelser med RS-konfiguration.

Den farmakologiske aktivitet af forbindelserne med form-
len I blev bestemt efter følgende procedurer.

5

1. Præ- og postsynaptisk α -adrenoreceptor antagonisme i
isolerede vævseksperimenter

10

Præsynaptisk α_2 -adrenoreceptor antagonisme blev vist ved
bestemmelse af pA_2 -værdier over for den inhibitoriske
virkning af clonidin, en velkendt præsynaptisk α_2 -adreno-
receptor agonist, på rotte vas deferens stimuleret ved en
frekvens på 0,1 Hz efter metoden af Doxey, J.C., Smith,
C.F.C. og Walter, J.M., Br. J. Pharmac., 1977, 60, 91.
 pA_2 er den negative logaritme af antagonistdosis.

15

20

25

30

35

Denne in vitro model er særlig nyttig til indledende fra-
sortering til studie af præsynaptisk aktivitet i isola-
tion, da den fysiologiske natur af vas deferens vævet er
således, at de postsynaptiske receptorer, der er lokali-
seret deri, er særligt utilgængelige for exogene midler.
Følgelig anvendes et andet væv, rotte-anococcygeusmuskel,
til etablering af postsynaptisk α_1 -adrenoreceptoraktivi-
tet. Antagonisme for noradrenalin-kontraktioner anvendes
til at bestemme pA_2 -værdier ved postsynaptiske α_1 -adreno-
receptorer. Forholdet mellem præsynaptisk α_2 -adrenorecep-
tor antagonisme (mod clonidin på rotte vas deferens) og
postsynaptisk α_1 -adrenoreceptor antagonisme (mod noradre-
nalin-kontraktioner på rotte-anococcygeusmusklen) anven-
des til at påvise adrenoreceptorselektivitet. Tabel 2 vi-
ser resultaterne opnået med 2-[2-(2-methoxy-1,4-benzodi-
oxanyl)]-2-imidazolin (eksempel 1), 2-[2-(1,4-benzodiox-
anyl)]-2-imidazolin (A), kendt fra dansk patentansøgning
nr. 450/81 og 2-[2-(2-methyl-1,4-benzodioxanyl)]-2-imida-
zolin (B), kendt fra dansk patentansøgning nr. 404/82.
Tabel 2 indeholder også resultaterne for fire standardlæ-
gemidler: (i) den ikke-selektive α -adrenoreceptor antago-

nist phentolamin, (ii) den selektive præsynaptiske antagonist yohimbin, (iii) den højt selektive postsynaptiske antagonist prazosin og (iv) det antidepressive middel mianserin, som viser ikke-selektiv præ- og postsynaptisk adrenoreceptor antagonist egenskaber som en del af sin farmakologiske profil. Forsøget blev gentaget under anvendelse af den som UK 14304 kendte agonist 5-brom-6-[2-imidazolin-2-ylamino]quinoxalintartrat under opnåelse af følgende resultater, der er anført i tabel 2'.

TABEL 2

Forbindelse	Præsynaptisk antagonisme pA ₂ mod clonidin (vas deferens)	Postsynaptisk antagonisme pA ₂ mod noradrenalin (anococcygeus)	Præ/post- synaptisk forhold
A	8,5	6,2	225
B	8,6	5,6	871
Eksempel 1	10,1	7,2	776
phentolamin	8,4	7,7	4,8
yohimbin	8,2	6,4	60
prazosin	5,9	8,2	0,005
mianserin	7,3	6,6	5,0

Resultaterne er middelværdier af mindst fem forsøg.

TABEL 2'

	Forbindelse	Præsynaptisk antagonisme pA_2 mod UK ² 14304 (vas deferens)	Postsynaptisk antagonisme pA_2 mod noradrenalin (anococcygeus)	Præ/post- synaptisk forhold
5				
	A	8,50	6,32	151
	Eksempel 1	9,41	6,91	316
	Eksempel 3	8,92	6,74	151

10

Det fremgår af tabel 2 og 2', at af de undersøgte forbindelser er forbindelsen ifølge eksempel 1 den stærkeste præsynaptiske α_2 -adrenoreceptor-antagonist og mere end ti gange så aktiv som den tilsvarende usubstituerede forbindelse (A) og den tilsvarende 2-methylforbindelse (B), og

15

forbindelsen ifølge eksempel 1 er endvidere yderst selektiv for præsynaptiske steder. Forbindelsen ifølge eksempel 3 er ca. 3 gange så kraftig som forbindelse A.

20

2. Præsynaptisk α_2 -adrenoreceptor-antagonisme i rotte med overskåren rygmarv

1) Rotte vas deferens-intravenøs aktivitet.

25

Denne prøvemodel udstrækker bedømmelsen af præsynaptisk α_2 -adrenoreceptor antagonisme mod clonidin på rotte vas deferens til in vivo tilstanden. Blodtryk og stimuleringsinducerede koncentrationer af vas deferens blev målt i rotter, hvor rygmarven var skåret over, under anvendelse af metoden af Brown, J., Doxey, J.C. Handley, S. og Virdee, N., Recent Advances in the Pharmacology of Adrenoreceptors, Elsevier North Holland, 1978. Clonidin (100 $\mu\text{g/kg}$ i.v.) forårsager et forlænget pressorrespons og en forlænget inhibering af vas deferens-kontraktioner.

30

35

Prøvelægemidlerne blev injiceret intravenøst i et kumula-

tivt doseringsskema, og deres evner til at vende inhiberingen af hypogastrisk nervestimulering reflekterede deres præsynaptiske antagonisme. Tabel 3 viser doserne af antagonist, som forårsagede en 50%'s vendt inhibering af hypogastrisk nervestimulering.

TABEL 3

Relative antagonist-styrker ved præsynaptisk α_2 -adrenoreceptorer i rotte med overskåren rygmarv

Forbindelse	dosis (i.v.) af antagonist forårsagende 50%'s omvending af clonidin-blok på vas deferens, mg/kg
-------------	--

Eksempel 1	0,002
yohimbin-HCl	0,86
mianserin-HCl	4,4
phentolaminmesylat	0,12

Resultaterne er middelværdien for mindst fire rotter.

Under de valgte forsøgsbetingelser gav alle de studerede forbindelser med undtagelse af mianserin en fuldstændig omvending af de inhibitoriske virkninger af clonidin på hypogastrisk nervestimulering. Den maksimale omvending set med mianserin var 36% ved en kumulativ intravenøs dosis på 4,4 mg/kg. Det fremgår af tabel 3, at forbindelsen ifølge eksempel 1 klart er den kraftigste præsynaptiske α_2 -adrenoreceptor antagonist af de undersøgte.

I rotter med overskåren rygmarv inducerede forbindelse A over et dosisområde på 3-1000 μ g/kg i.v. dosisrelateret trykrespons med en maksimal forøgelse på 33 ± 4 mm Hg ved en dosis på 100 μ g/kg af det diastoliske blodtryk, mens de to ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede

forbindelser ikke udviste nogen væsentlig virkning på det diastoliske blodtryk over samme dosisområde. Dette viser disse to forbindelsers overlegenhed over for den kendte, usubstituerede forbindelse A.

5

Opfindelsen forklares nærmere ved hjælp af efterfølgende eksempler på præparater, hvor alle dele er angivet efter vægt.

10

EKSEMPEL I

15

En blanding af en del 2-[2-(2-methoxy-1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin og fire dele mikrokrySTALLINSK cellulose sammen med 1% magnesiumstearat komprimeres til tabletter. Tabletterne er passende af en sådan størrelse, at de indeholder 1, 5, 10 eller 25 mg af den aktive bestanddel.

EKSEMPEL II

20

25

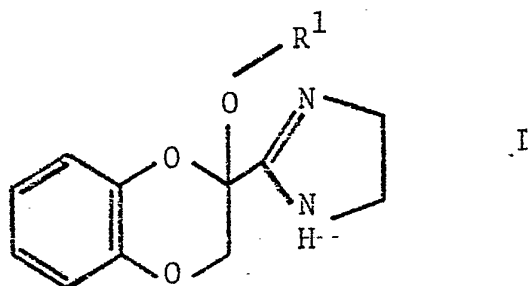
En blanding af en del 2-[2-(2-methoxy-1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin og fire dele forstøvningstørret lactose sammen med 1% magnesiumstearat fyldes i hårde gelatinekapsler. Kapslerne kan hensigtsmæssigt indeholde 1, 5, 10 eller 25 mg af den aktive bestanddel.

30

35

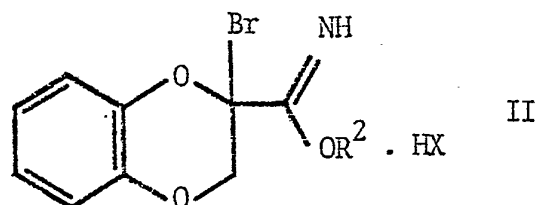
P a t e n t k r a v:

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-[2-(1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolinderivater med den almene formel



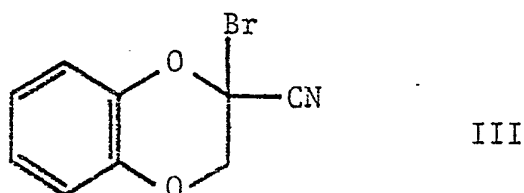
med RS-konfiguration, hvori R^1 er methyl eller ethyl, eller et ikke-toxisk salt deraf, k e n d e t e g n e t ved, at

a) en forbindelse med formlen



hvori R^2 er alkyl med 1-4 carbonatomer, og HX er en syre, omsættes med mindst et molækvivalent ethylendiamin og en alkohol med formlen R^1OH , hvori R^1 er methyl eller ethyl, eller

b) en cyanoforbindelse med formlen



opløst i en alkohol med formlen R^1OH , hvor R^1 er methyl eller ethyl, omsættes med en katalytisk mængde af et natriumalkoxid efterfulgt af omsætning med hydrogenchlorid opløst i en alkohol R^1OH , hvori R^1 er methyl eller ethyl,
5 eller diethylether, til dannelse af forbindelsen med formlen II, hvori R^2 er methyl eller ethyl, og HX er hydrogenchlorid, hvilken forbindelse II omsættes med mindst et molækvivalent ethylendiamin,

10 hvorefter en fremstillet forbindelse I isoleres på fri baseform eller overføres i et ikke-toxisk salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 a), k e n d e t e g n e t ved, at HX i forbindelsen med formlen II er hydrogenchlorid, R^2 er methyl eller ethyl, og reaktionen udføres i en
15 alkohol R^1OH , hvor R^1 er methyl eller ethyl.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at produktet er 2-[2-(2-methoxy-1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin.
20

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at produktet er 2-[2-(2-ethoxy-1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin.
25

30

35