



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199687
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 233/50

(22) Přihlášeno 12 08 77

(21) (FV 903-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 08 76

[P 26 36 732.8]

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 31 10 79

(45) Vydáno 15 07 83

(72)
Autor vynálezu

STÄHLE MELMUTH dr., KÖPPE HERBERT dr., KUMMER WERNER dr.,
INGELHEIM/Rhein, STOCKHAUS KLAUS dr., BINGEN/Rhein,
HOEFKE WOLFGANG dr., BUDENHEIM a KUHN FRANZ-JOSEF dr.,
BINGEN/Rhein (NSR)

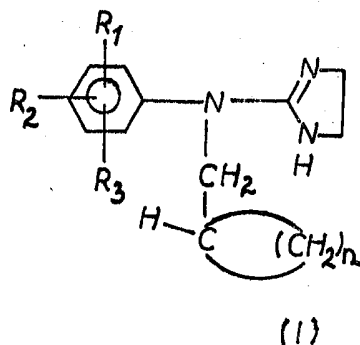
(73)
Majitel patentu

C. H. BOEHRINGER SOHN, INGELHEIM am Rhein (NSR)

(54) Způsob výroby nových substituovaných N-cykloalkylmethyl- -2-fenylamino-2-imidazolinů

1

Vynález popisuje způsob výroby nových substituovaných N-cykloalkylmethyl-2-fenylamino-2-imidazolinů obecného vzorce I



ve kterém

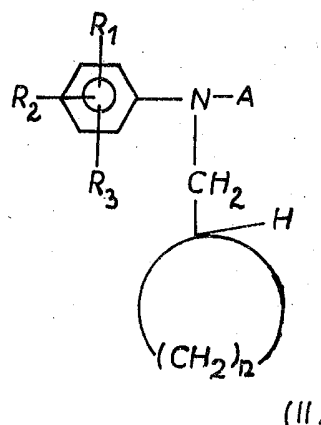
každý ze symbolů R₁, R₂ a R₃, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxyskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo kyanoskupinu, s tím, že nejméně jeden z těchto symbolů má jiný význam než atom vodíku, a

n je číslo o hodnotě 2, 3, 4 nebo 5, a jejich fyziologicky snášitelných adičních solí s kyselinami, kteréžto sloučeniny mají cenné terapeutické vlastnosti.

199687

2

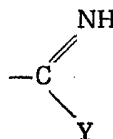
V soulase s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I vyrábějí tak, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R₁, R₂, R₃ a n mají shora uvedený význam a

A představuje kyanoskupinu nebo zbytek obecného vzorce



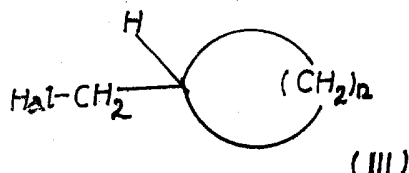
kde

Y znamená alkokyskupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku, sulfhydrylovou skupinu nebo aminoskupinu, nechá reagovat s ethylendiaminem nebo jeho adičními solemi s kyselinami.

Touto reakcí je konstituce výsledných produktů pevně dána. Polohu substituentů je možno kromě toho, že vyplývá z vlastního syntetického postupu, potvrdit ještě NMR- spektroskopii [viz H. Stähle a K.-H. Pook, Liebig's Ann. Chem. 751, 159 a další (1971)].

Při práci způsobem podle vynálezu je zapotřebí pracovat při zvýšené teplotě pohybující se mezi 60 a 180 °C. Přítomnost rozpouštědla není nutná. Účelně se ethylendiamin, popřípadě jeho adiční sůl s kyselinou, používáné jako reakční komponenty, nasazují v nadbytku.

Výchozí látky obecného vzorce II se připravují postupem vycházejícím z anilinů, které se nejprve reakcí se sloučeninami obecného vzorce III



ve kterém

Hal znamená atom chloru, bromu nebo jodu a

n má shora uvedený význam, převedou na sekundární aminy, jež pak následující reakcí s kyanáty nebo thiokyanáty poskytnou příslušné močoviny, popřípadě thiomčoviny. Močoviny a thiomčoviny je pak možno převést působením alkylačních činidel na odpovídající isouroniové soli, popřípadě isothiouroniové soli. Z těchto adičních sloučenin s kyselinami je možno působením bází získat odpovídající isomčoviny, popřípadě isothiomčoviny. Odštěpením vody z močoviny, popřípadě odštěpením sirovočíku z thiomčoviny za použití soli olova nebo rtuť, se dospěje ke kyanamidům, na které je možno adovat amoniak za vzniku guanidinů.

Výchozí látky obecného vzorce III je možno získat halogenací příslušných primárních alkoholů.

2-Fenylamino-2-imidazolinu obecného vzorce I, vyrobené způsobem podle vynálezu, je možno obvyklým způsobem převádět na jejich fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami. Vhodnými kyselinami k přípravě solí jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina fluorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina octová, kyselina propio-

nová, kyselina máselná, kyselina kapronová, kyselina valerová, kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina jablečná, kyselina benzoová, kyselina p-hydroxybenzoová, kyselina p-amino-benzoová, kyselina italoá, kyselina skořicová, kyselina salicylová, kyselina askorbová, kyselina methansulfonová, 8-chlor-theofylin apod.

Nové sloučeniny obecného vzorce I, jakož i jejich adiční soli s kyselinami, mají cenné analgetické vlastnosti a lze je proto používat k léčbě různých bolestivých stavů, například migrény. Analgetický účinek sloučenin podle vynálezu byl zkoušen na myších v bolestivých křečích [viz Blumberg, Wolf a Dayton. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118 (1965) 763] a testem na horké desce [viz Woolfe a MacDonald, J. Pharmacol. Exp. Ther. 80 (1944) 300], přičemž bylo zjištěno, že nové 2-fenylamino-2-imidazolinu vykazují účinek odpovídající až stonásobku účinku morfinu. V porovnání s N-allyl-2-fenylamino-2-imidazolinu popsanými v DOS č. 1958 201 vykazují nové sloučeniny podle vynálezu rovněž stonásobně vyšší účinek.

Dávkování nových sloučenin podle vynálezu při jejich terapeutickém použití se pohybuje od 0,1 do 80 mg, s výhodou od 1 do 30 mg.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami je možno používat rovněž společně s účinnými látkami jiného druhu. Vhodnými lékovými formami jsou například tablety, kapsle, čípky, roztoky nebo prášky. K přípravě těchto lékových forem se používají obvyklé galenické pomocné a nosné látky, činidla způsobující rozpad tablet nebo kluzné látky, popřípadě látky k docílení depotního účinku.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

2-[N-(Cyklopropylmethyl)-N-(2,6-dichlor-fenylamino)-imidazolin

7,65 g N-(cyklopropylmethyl)-N-(2,6-dichlorfenyl)guanidinu, připraveného reakcí N-(2,6-dichlorfenyl)guanidinu s chlormethylcyklopropanem, se spolu s 1,7 ml ethylendiaminu v 65 ml amylalkoholu za energického mchání 20 hodn zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří ve vakuu k suchu a zbytek se rozpustí v cca 1 N kyselině chlorovodíkové. Postupnou alkalizací 2 N louhem sodným a vždy s tím extrakcí etherem se při stoupajících hodnotách pH získá 10 etherických frakcí, z nichž se jednotné frakce spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozmícháním s malým množstvím

absolutního etheru přivede ke krystalizaci. Po odsátí a vysušení se ve výtěžku 0,3 g (4,0 % teorie) získá 2-[N-(cyklopropylmethyl)-N-(2,6-dichlorfenyl)amino]imidazolin o teplotě tání 120 až 123 °C.

Příklad 2

2-[N-(Cyklopropylmethyl)-N-(2,6-dichlorfenyl)amino]imidazolin

8,6 g (0,03 mol) N-(cyklopropylmethyl)-N-(2,6-dichlorfenyl)-S-methylisothiomočoviny, připravené reakcí chlormethylcyklopropanu s N-(2,6-dichlorfenyl)-S-methylisothiomočovinou, se spolu se 3 ml ethylendiaminu (150 %) za míchání pozvolna zahřeje na 150 °C a při této teplotě se nechá reagovat asi 30 minut. Vzniklý 2-[N-(cyklopropylmethyl)-N-(2,6-dichlorfenyl)amino]imidazolin je identický s imidazolinovým

derivátem připraveným jiným postupem. Identifikace byla prováděna chromatografií na tenké vrstvě v níže uvedených rozpouštědlových systémech A, B, C. Detekce byla prováděna jodplatičitanem draselným.

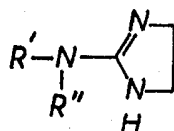
A = sek.butanol — 85% kyselina mravenčí — voda (75 : 15 : 10)

B = benzen — dioxan — ethanol — koncentrovaný vodný amoniak (50 : 40 : 5 : 5)

C = ethylacetát — isopropanol — koncentrovaný vodný amoniak (70 : 50 : 20).

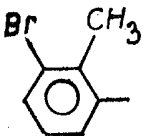
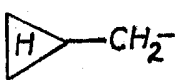
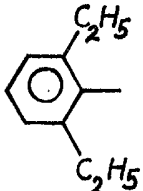
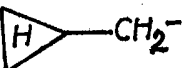
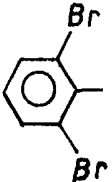
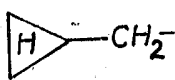
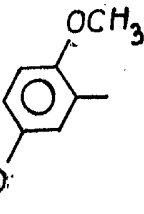
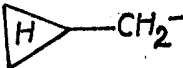
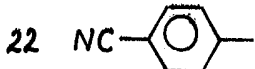
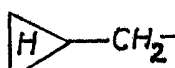
Analogickým postupem se získají rovněž sloučeniny v následujících příkladech shrnutých do tabulky:

Tabulka



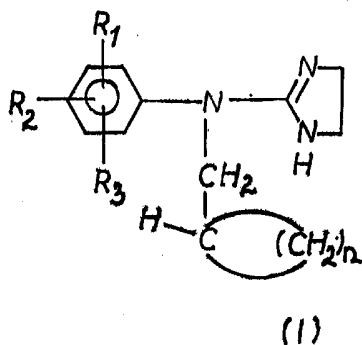
Příklad číslo	R'	R''	Teplota tání [°C]	Výtěžek (% teorie)
3			140—141	9,5
4			155—157	37,7
5			155—158	18,6
6			157—158	44,4
7			116—118	51,1

Příklad číslo	R'	R''	Teplota tání [°C]	Výtěžek (% teorie)
8			143—145	19,6
9			127—128	27,9
10			134—136	63,7
11			101—103	34,3
12			146—148	27,5
13			132—134	59,8
14			114—116	10,2
15			131—132	46,3
16			149—150	56,8
17			olej	37,4

Příklad číslo	R'	R''	Teplota tání [°C]	Výtěžek (% teorie)
18			105—106	43,6
19			olej	29,0
20			145—147	15,1
21			99—101	35,8
22			115—117	48,6

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

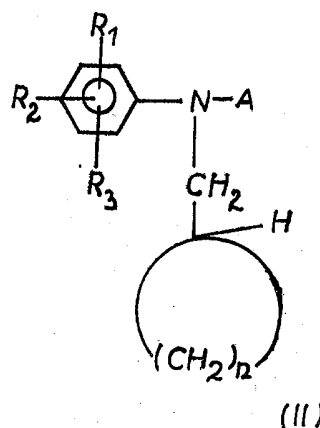
1. Způsob výroby nových substituovaných N-cykloalkylmethyl-2-fenylamino-2-imidazolinů obecného vzorce I



ve kterém

každý ze symbolů R₁, R₂ a R₃, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxyskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo kyanoskupinu; s tím, že nejméně jeden z těchto symbolů má jiný význam než atom vodíku, a

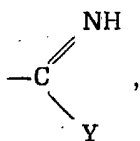
n je číslo o hodnotě 2, 3, 4 nebo 5, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R₁, R₂, R₃ a n mají shora uvedený význam a

A představuje kyanoskupinu nebo zbytek obecného vzorce



kde

Y znamená alkoxy skupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s nejvýše

4 atomy uhlíku, sulfhydrylovou skupinu nebo aminoskupinu, nechá reagovat s ethylendiaminem nebo jeho adičními solemi s kyselinami, a získaný produkt se popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě 60 až 180 °C.

3. Způsob podle bodu 1 a/nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti polárního nebo nopolárního organického rozpouštědla.