



SUOMI—FINLAND
(FI)

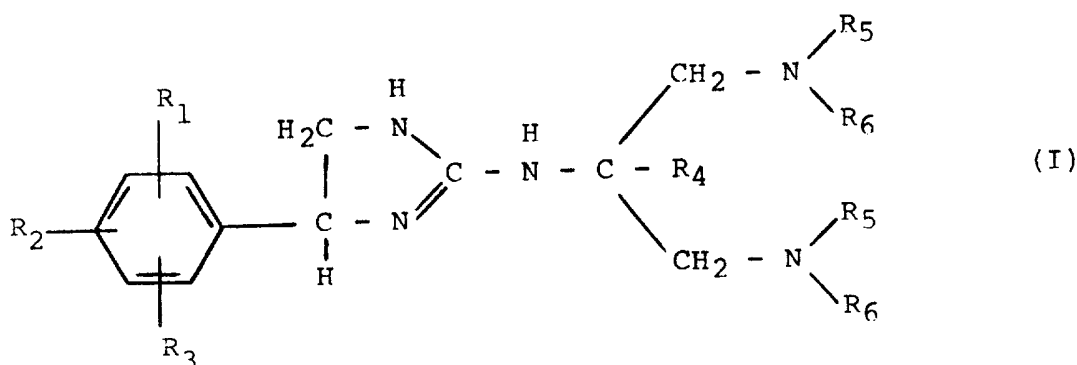
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 62069
UTLÄGGNINGSSKRIFT

- (45) Patentti myönnetty 10.11.1982
Patent meddelat
(51) Kv. lk. / Int. Cl. ³ C 07 D 233/48 // C 07 D 401/14,
403/14, 413/14
- | | |
|---|----------|
| (21) Patentihakemus — Patentansöknin | 761423 |
| (22) Hakemispäivä — Ansökningsdag | 20.05.76 |
| (23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag | 20.05.76 |
| (41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig | 11.12.76 |
| (44) Nähtävölkäpanon ja kuul. julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl. skriften publicerad | 30.07.82 |
| (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet | 10.06.75 |
- Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2525725.4

- (71) C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Werner Kummer, Ingelheim/Rhein, Helmut Stähle, Ingelheim/Rhein, Herbert Köppe, Ingelheim/Rhein, Walter Haarmann, Biberach/Riss, Richard Reichl, Ingelheim/Rhein, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa terapeuttisesti arvokkaita emäksisesti substituoituja 2-alkyyliamino-4-fenyyli-imidatsoliineja - Förfarande för framställning av terapeutiskt värdefulla basiskt substituerade 2-alkyl-amino-4-fenyl-imidazoliner

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa terapeuttisesti arvokkaita emäksisesti substituoituja 2-alkyyliamino-4-fenyyli-imidatsoliineja, joilla on yleiskaava I

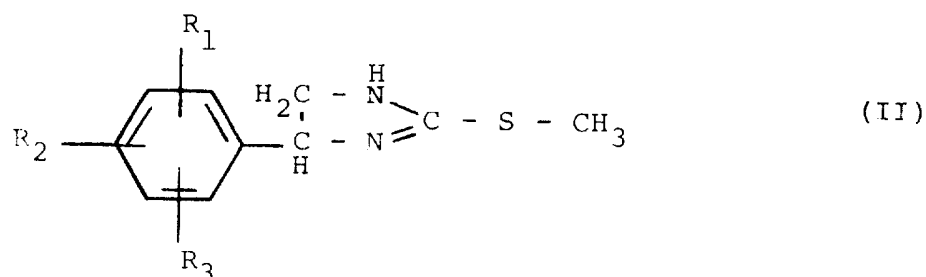


jossa R_1 on kloori, bromi, fluori tai metyyli, R_2 on vety, kloori tai metyyli, R_3 on vety tai metyyli, R_4 on vety, metyyli tai etyyli, R_5 ja R_6 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat

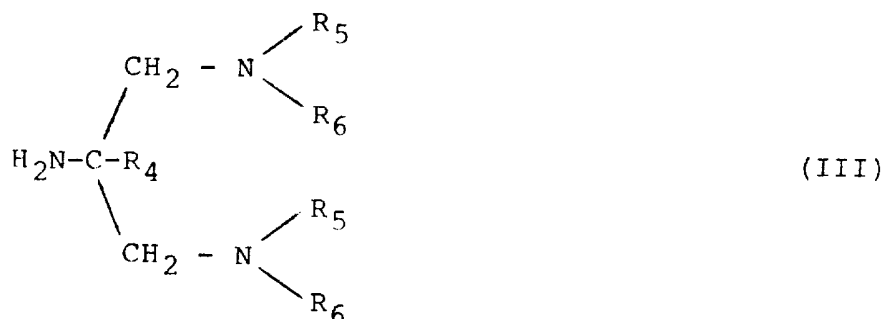
metyyliä, etyyliä tai etoksietyyliä tai yhdessä typpiätoimin kanssa muodostavat 5-, 6- tai 7-jäsenisen renkaan, joka ei sisällä muita heteroatomeja tai morfoliino- tai 4-metyylipiperatsiinirenkaan sekä niiden happoadditiosuoloja.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat syklisiä guanidiineja, jotka voivat esiintyä tautomeerisisissä muodoissa. Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on asymmetrinen hiiliatomi ja ne voivat sen vuoksi esiintyä sekä rasemaatteina että optisina antipodeina.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistaminen tapahtuu siten, että kaavan II mukainen imidatsoliini



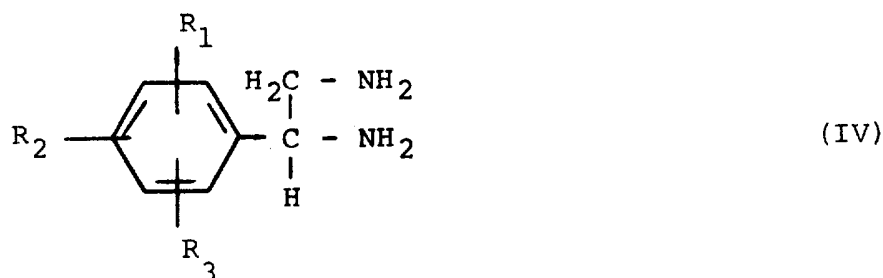
jossa $R_1 - R_3$ tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen amiinin kanssa



jossa R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja mahdollisesti saatu yhdiste muunnetaan happoadditiosuolaksi.

Reaktio suoritetaan parhaiten kuumentamalla komponentteja, mutta se onnistuu myös liuottimen, esimerkiksi dimetyylisulfoksidin, dimetyyliformamidin, alkoholin tai eetterin läsnäollessa.

Kaavan II mukaisia lähtöyhdisteitä, saadaan saattamalla kaavan IV mukaiset substituoidut fenyylietyleenidiamiinit



reagoimaan rikkihiilen kanssa ja sen jälkeen alkyloimalla muodostunut fenyylietyleenitiourea alkyylihalogenideilla tai epäorgaanisilla estereillä, kuten dimetyylisulfaattilla.

Kaavan IV mukaisia fenyylietyleenidiamiineja voidaan valmistaa esimerkiksi vastaavasti substituoiduista bentsaldehydeistä saattamalla reagoimaan ammoniumsyanidin kanssa ja hydraamalla tällöin muodostuneet α -syano-bentsyyliamiinit.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa tavalliseen tapaan fysiologisesti sopiviksi happoadditiosuoloikseen. Suolan muodostukseen sopivia happoja ovat esimerkiksi mineraalihat, kuten suolahappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo, fluorivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo, tai orgaaniset hapot, kuten etikkahappo, propionihappo, voihappo, valeriaanahappo, kapronihappo, kapriinihappo, oksaalihappo, malonihappo, meripihkahappo, glutaarihappo, maleiinihappo, fumaarihappo, maitohappo, viinihappo, sitruunahappo, omenahappo, glukonihappo, salisyylihappo, askorbiinihappo, 8-klooriteofylliini ja metaanisulfonihappo.

Yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden happoadditiosuoloilla on arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia. Huomattavia ovat erityisesti verenkiertoa lisäävä ja hiutaleiden aggregoitumista

ehkäisevä vaikutus. Erityisesti ne ehkäisevät konsentraatiossa noin 10^{-5} mooli/l in vitro verihiutaleiden aggregoitumista Born'in menetelmällä. Yhdisteet soveltuvat siten veritukko-tulppasairauksien ennakkohoitoon ja terapiaan. Sitä paitsi todettiin perifeerisen verenkierron parantuneen.

Farmakologiset vertailukoetulokset

Seuraavassa on annettu farmakologisista vertailukokeista saadut tulokset, joissa kokeissa on pyritty mittaamaan veren läpivirtausta edistävien yhdisteiden vaikutus rotan käpälään muodostettuun vammaan.

Koemenetelmä

Koe-eläiminä käytettiin koirasrottia, joiden paino oli 400 - 450 g. Vamma aiheutettiin ruiskuttamalla 0,2 ml 5 %:sta 5-etyyli-5-metyyli-butyyli-2-tiobarbituurihapanta natriumia (tiopentaalia) vatsanseinän valtimoon. Bartituraatti annettiin 30 sekuntia kestäväenä infuusiona sähköisen infuusiopumpun avulla. Injektion jälkeen takakäpälissä voitiin havaita eriasteista vahingoittumista, jolloin vahinkoaste oli seuraava:

Vahingoittumisaste 1 = vähäinen vaurio

Vahingoittumisaste 2 = kohtalainen vahinko (halvaantumista)

Vahingoittumisaste 3 = voimakas vahinko (kuolion muodostusta)

Vahingoittumisaste 4 = erittäin voimakas vaurio (laajaa kuolion muodostusta).

Yksi koeryhmä muodostui kahdeksasta eläimestä.

Seuranta-ajan jälkeen arvioitiin jokaiselle eläimelle vaurioaste. Käsiteltyjen ja käsittelemättömien koe-eläinten vaurioasteiden ero on annettu prosentteina.

Kokeessa käytettyjen yhdisteiden vaikutus vaurioon määrättiin seuraavalla tavalla:

Optimaalinen vaurionlievennys

Koeyhdistettä annettiin suun kautta 60 minuuttia vaurion muodostuksen jälkeen. Näin aikaansatiin täydellinen gastrointestinaalinen resorptio.

Käsitellyn ja käsittelemättömän ryhmän vaurioasteiden ero on annettu prosentteina, joka on mitta käytetyn yhdisteen terapeuttisesta tehosta.

Taulukko I

Yhdiste	Tiopentaali vaurion lievennys %:na			LD ₅₀ , p.o.
Esim. n:o	1 mg/kg	10 mg/kg	250 mg/kg	mg/kg
1	51	55		560
3		24		
5		30		
6		36		
7		55		
9		36		
11		29		
12		61		1100
13		31		
15		34		
16	48	55		700
17		34		1060
18		42		
19		53		550
20		22		
21		26		
22		28		
Ksantinoli- nikotinaatti			27	ei määrätty

Terapeuttinen vaikutus

Yhdisteen 2-(1,3-bis-dietyyliamino-isopropyyli)-4-(2,6-dikloorifenyyli)-imidatsoliini-(2)-hydrokloridin ja ksantinolinikotinaatin terapeuttinen vaikutus määrättiin lisäksi seuraavalla tavalla:

Koe-eläimen häntäsuoneen ruiskutettiin vaurioita aiheuttava yhdiste. Kuten edellisessä kokeessakin määrättiin tässäkin tapauksessa käsiteltyjen ja käsittelemättömien ryhmien vaurioasteiden ero, joka ero on mitta yhdisteiden terapeuttisesta vaikutuksesta.

Kokeiden tulokset on esitetty taulukossa II

Taulukko II

Yhdiste	Annos mg/kg	Tiopentaalivaurion lievennys %:na	LD ₅₀ , i.v. mg/kg
2-(1,3-bis-dietyyli- amino-isopropyyli)- 4-(2,6-dikloorifenyy- li)-imidatsoliini-(2)	0,01	47	20,5
ksantinolinikotinaatti	12,5	27	570

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on yleensä selvä vaurioita lieventävä vaikutus oraaliannoksella 10 mg/kg, kun taas ksantinolinikotinaatilla, joka on tunnettu kaupallinen valmiste, saadaan aikaan pieni lievennys huomattavasti suuremmalla annostuksella. Sama vaikutus on havaittavissa myöskin suonensisäisellä annostuksella.

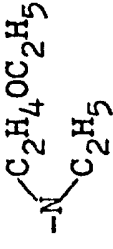
Esimerkki 12-(1,3-bis-dietyyliamino-isopropyyliamino)-4-(2,6-dikloorifenyyli)-imidatsoliini-(2)-hydrokloridi

6,5 g (0,022 moolia) 4-(2,6-dikloorifenyyli)-2-metyylimerkaptoimidatsoliini-hydrokloridia ja 10,65 g (0,053 moolia) 1,3-bis-dietyyliamino-isopropyyliamiinia sekoitetaan keskenään ja lämmitetään hitaasti 100°C:een. Metyylimerkaptaania kehittyy voimakkaasti ja seos lämpenee itsestään 130°C:een. Tämä lämpötila pidetään vielä 30 minuuttia, minkä jälkeen jäähdytetään 40°C:een ja lisätään 15 ml asetonia. Tällöin kiteytyy 2-(1,3-bis-dietyyliamino-isopropyyliamino)-4-(2,6-dikloorifenyyli)-imidatsoliini-(2)-monohydrokloridi, joka pestään asetoni-eetterillä (1:1). Saadaan 4,2 g lopputuotetta, joka kiteytetään uudelleen vedestä ja jonka sulamispiste on 192°C.

Esimerkki 22-(1,3-bis-dietyyliamino-isopropyyliamino)-4-(2-metyyli-5-kloorifenyyli)-imidatsoliini-(2)-tritartraatti

2,77 g (0,01 moolia) 4-(2-metyyli-5-kloori-fenyyli)-2-metyylimerkaptoimidatsoliini-hydrokloridia, 2,0 g (0,01 moolia) 1,3-bis-dietyyliamino-isopropyyliamiinia ja 70 ml vedetöntä dimetyylisulfosidia sekoitetaan keskenään ja kuumennetaan hitaasti 130°C:een. 4 tunnin kuluttua jäähdytetään ja lisätään 600 ml vettä. Liuos fraktioutetaan eetterillä lisäämällä enemmän natriumhydroksidia. Yhdistettä sisältävät liuokset kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 1,7 g raakaa 2-(1,3-bis-dietyyliamino-isopropyyliamino)-4-(2-metyyli-5-kloorifenyyli)-imidatsoliinia-(2), joka puhdistetaan piihappogee-likolonissa. Juoksutin asetoni : bentseeni : metanoli : väkevä ammoniakki = 10:10:8:2. Vastaavat jakeet haihdutetaan, otetaan eetteriin ja lisätään alkoholiin liuotettua viinihappoa. Melkein amorfisena saostuva sakka saostetaan vielä kerran alkoholi-eetteristä. Tämän jälkeen sakka sulaa 85°C:sta lähtien samalla hajoten.

Seuraavat esimerkit valmistettiin esimerkkien 1 ja 2 mukaisilla menetelmillä, jolloin oksalaatti saostettiin eetteriin liuotetuista emäksistä lisäämällä eetteripitoista suolahappoa ja kiteytettiin uudelleen etanolista.

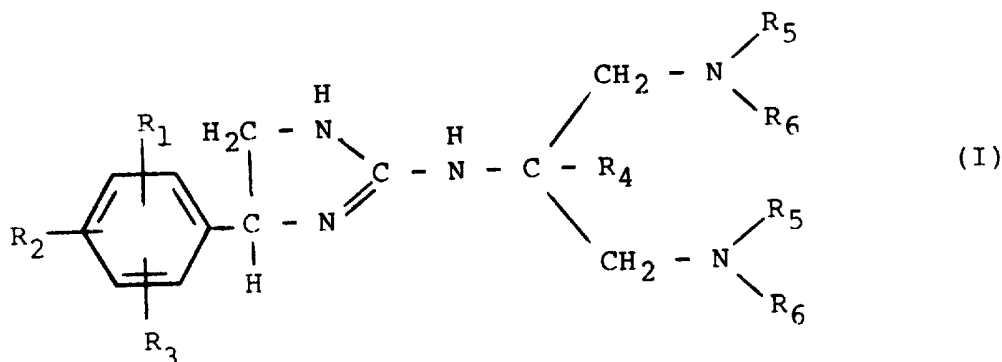
Esim. n:o.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	NR ₅ R ₆	Happoadditio- suola	Valmistettu esim. n:o mukaisesti	Sp.
3	4-Cl	H	H	H	-N(C ₂ H ₅) ₂	3 x C ₄ H ₆ O ₆ (Tartraatti)	1	84° Haj.
4	4-Cl	H	H	H	-N(CH ₃) ₂	2 x C ₂ H ₂ O ₄ (Oksalaatti)	1	126°
5	4-Br	H	H	H	-N(C ₂ H ₅) ₂	HCl	1	140-142°
6	4-F	H	H	H	-N(C ₂ H ₅) ₂	HCl	1	118-120°
7	2-Cl	6-Cl	H	H	-N(C ₂ H ₅) ₂	3 x C ₄ H ₆ O ₆	1,2	192°
8	2-Cl	6-Cl	H	H		3 x C ₂ H ₂ O ₄	1	115°
9	2-Cl	6-Cl	H	H		3 x C ₂ H ₂ O ₄	1	228°
10	2-Cl	6-Cl	H	H	-N(CH ₃) ₂	3 x C ₂ H ₂ O ₄	1	130°
11	2-Cl	6-Cl	H	CH ₃	-N(C ₂ H ₅) ₂	C ₄ H ₆ O ₆	1	110° Haj.
12	2-Cl	6-Cl	H	H	-N(C ₂ H ₄ OC ₂ H ₅) ₂	-	1	011y
13	2-Cl	6-Cl	H	C ₂ H ₅	-N(C ₂ H ₅) ₂	-	1	011y
14	2-Cl	6-Cl	H	H		5 x C ₂ H ₂ O ₄	1	69° Haj.
15	2-Cl	6-Cl	H	H		-	1	011y

Esim. n:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	NR ₅ R ₆	Happoadditio- suola	Valmistettu esim. n:o mukaisesti	Sp.
16	2-Cl	6-Cl	H	H		HCl	1	197°
17	2-Cl	4-Cl	H	H	-N(C ₂ H ₅) ₂	3 x C ₄ H ₆ O ₆	1	135°
18	2-CH ₃	6-CH ₃	H	H	-N(C ₂ H ₅) ₂	HCl	1	208-210°
19	2-CH ₃	4-Cl	H	H	-N(C ₂ H ₅) ₂	HCl	2	186°
20	2-CH ₃	6-Cl	H	H	-N(C ₂ H ₅) ₂	HCl	1	194°
21	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	H	-N(C ₂ H ₅) ₂	HCl	1	165°
22	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	H		3 x C ₂ H ₂ O ₄	1	185°
23	2-Cl	4-Cl	H	H		C ₂ H ₂ O ₄	1	128 - 130
24	-2-Cl	6-Cl	H	H		HCl	1	190
25	2-Cl	4-Cl	H	H	-N(C ₂ H ₄ OC ₂ H ₅) ₂	-	1	öljy

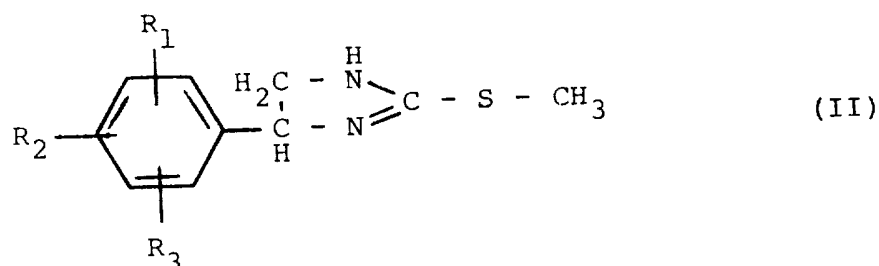
62069

Patenttivaatimus

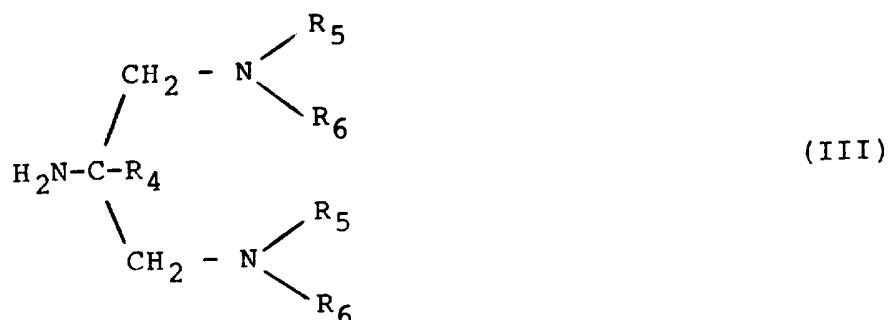
Menetelmä valmistaa terapeuttisesti arvokkaita emäksisesti substituoituja 2-alkyyliamino-4-fenyyli-imidatsoliineja, joilla on yleiskaava I



jossa R_1 on kloori, bromi, fluori tai metyyli, R_2 on vety, kloori tai metyyli, R_3 on vety tai metyyli, R_4 on vety, metyyli tai etyyli, R_5 ja R_6 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat metyyliä, etyyliä tai etoksietyyliä tai yhdessä typpiä atomin kanssa muodostavat 5-, 6- tai 7-jäsenisen renkaan, joka ei sisällä muita heteroatomeja tai morfoliino- tai 4-metyylipiperatsiinirenkaan sekä niiden happoadditiosuoloja, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukainen imidatsoliini



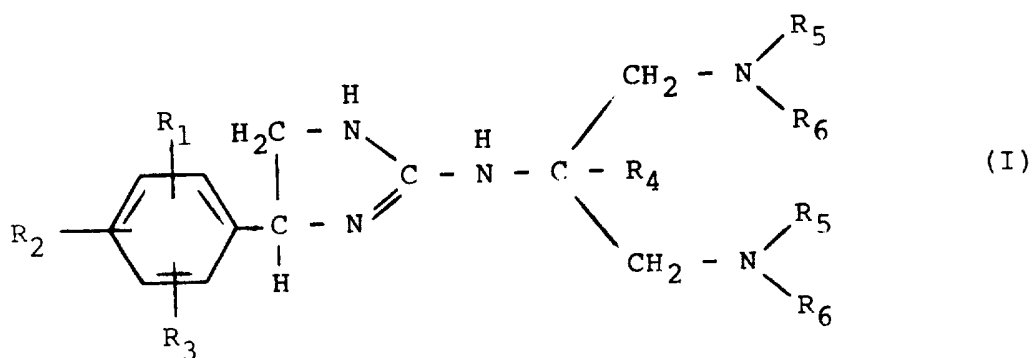
jossa $R_1 - R_3$ tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen amiinin kanssa



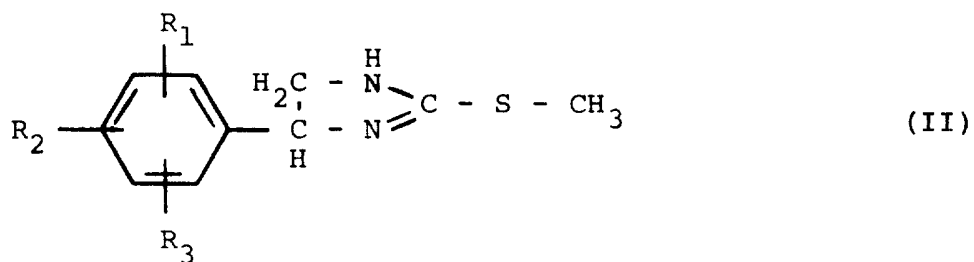
jossa R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja mahdollisesti saatu yhdiste muunnetaan happoadditiosuolakseen.

Patentkrav

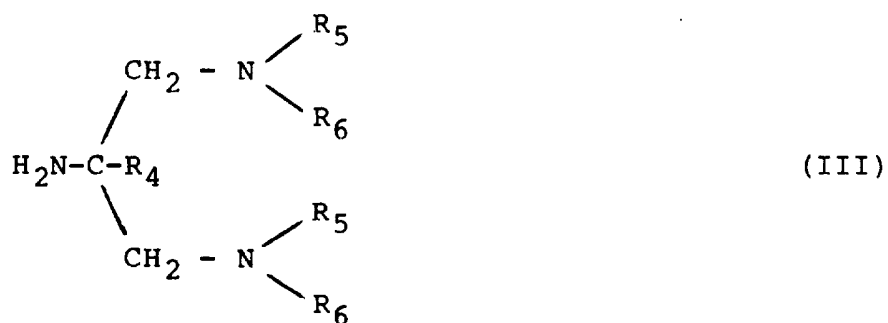
Förfarande för framställning av terapeutiskt värdefulla basiskt substituerade 2-alkylamino-4-fenyl-imidazoliner med den allmänna formeln I



där R_1 avser klor, brom, fluor eller metyl, R_2 avser väte, klor eller metyl, R_3 avser väte eller metyl, R_4 avser väte, metyl eller etyl, R_5 och R_6 , som kan vara lika eller olika, avser metyl, etyl eller etoxietyl, eller tillsammans med kväveatomen bildar en 5-, 6- eller 7-ledad ring, som inte innehåller ytterligare heteroatomer, eller en morfolin- eller 4-metylpiperazinring, samt deras syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att en imidazolin med formeln II



där $\text{R}_1 - \text{R}_3$ avser detsamma som tidigare, omsätts med en amin med formeln III



där R_4 , R_5 och R_6 avser detsamma som tidigare, och den erhållna föreningen eventuellt omvandlas till sitt syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 235 314, 2 235 328 (C 07 d 49/34,Boehringer Sohn).