

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 127351

Int. Cl. C 07 d 57/02 kl. 12p-10/10

Patentsøknad nr. 3755/71 Inngitt 12.10.1971

Løpedag 29.3.1968

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.10.1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 12.6.1973.

Prioritet begjært fra: 30.3.- og 18.5.-67 USA,
nr. 626965 og 639315

Avdelt fra søknad nr. 1212/68
(Patent nr. 124.111)

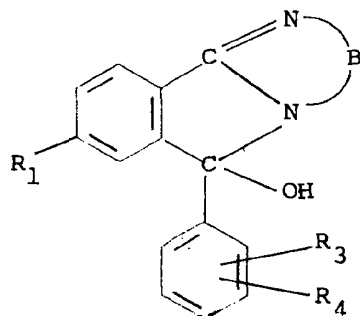
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Granzacherstrasse 124-184, CH-4002 Basel, Sveits.

Oppfinnere: Werner Metlesics, 100 Hepburn Road,
Clifton, N.J. og Leo Henryk Sternbach,
10 Woodmont Road, Upper Montclair,
N.J., USA.

Fullmektig: A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K.O. Berg.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av
terapeutisk aktive, aromatiske forbindelser.

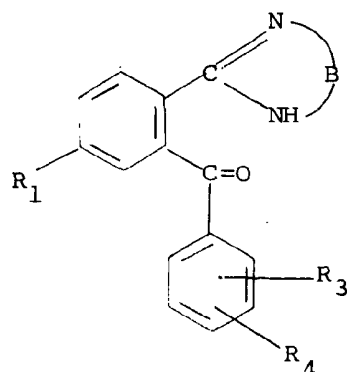
Nærværende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for
fremstilling av nye, terapeutisk aktive, aromatiske forbindel-
ser med den generelle formel



I

127351

2



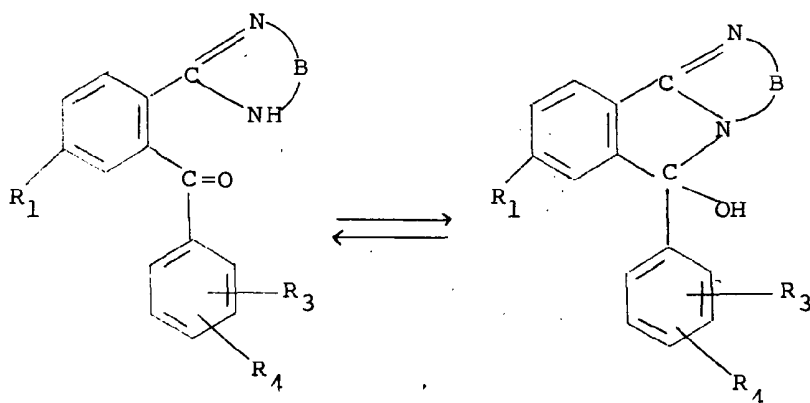
II

i hvilke formler B betyr en alkylengruppe med 2 - 4 karbonatomer,

R_1 halogen eller hydrogen, og

R_3 og R_4 hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoksy eller trifluormetyl.

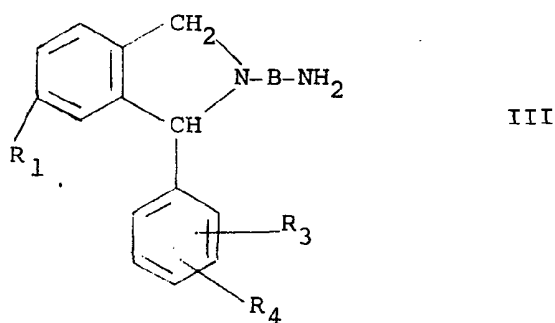
De to tautomere isomere kan ved protonvandring gå over i hverandre, hvilket kan fremstilles skjematisk som følger:



Den foreliggende oppfinnelse vedrører også fremstillingen av syreaddisjonsalter av de nevnte forbindelser.

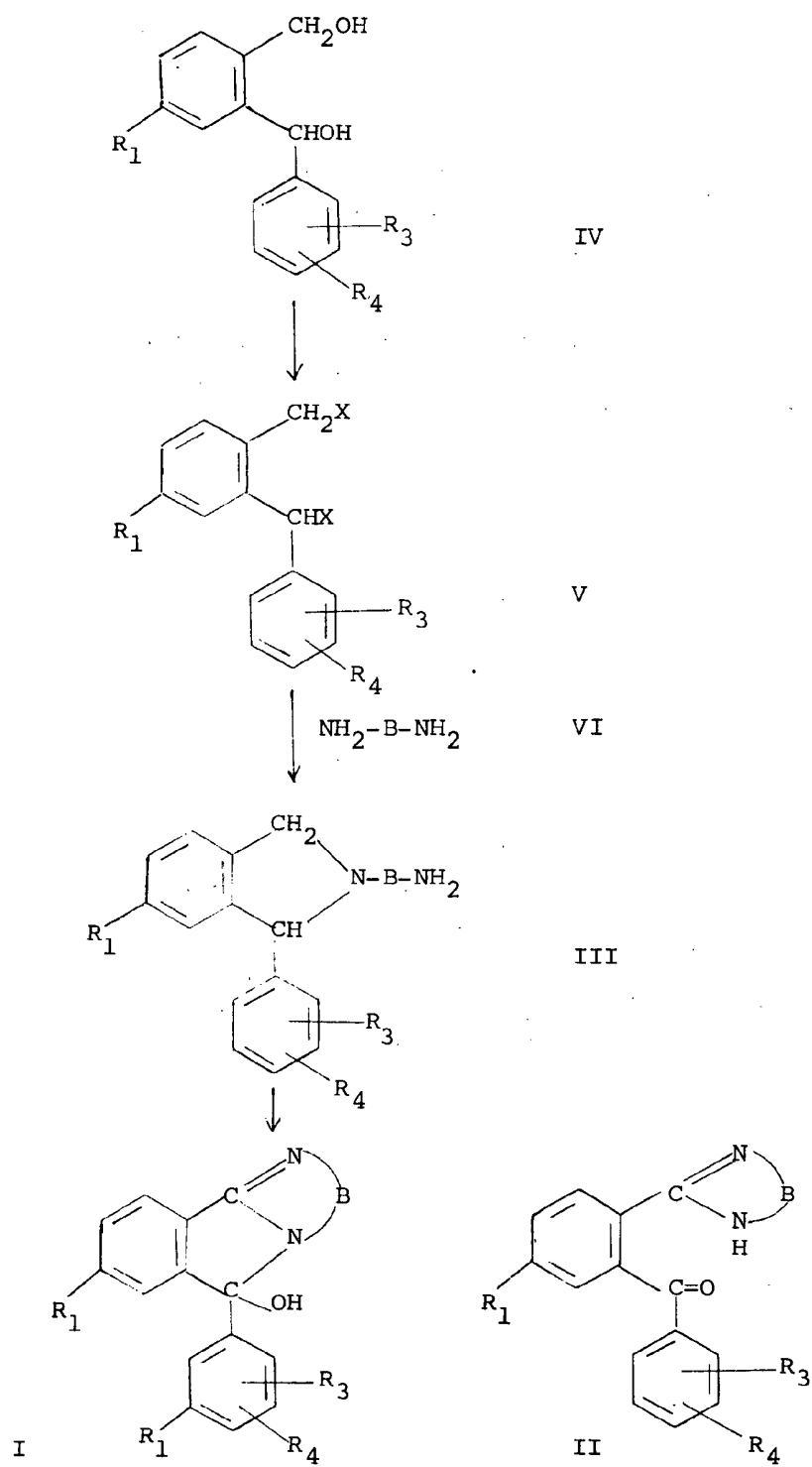
Egnede salter av forbindelser med formlene I og II er slike med ikke-giftige, organiske og uorganiske syrer. Egnede organiske syrer er f.eks. maleinsyre, fumarsyre, askorbinsyre, vinsyre, salicylsyre, ravsyre, sitronsyre og lignende. Egnede uorganiske syrer er f.eks. halogenhydronsyre, som klorhydrogensyre og bromhydrogensyre, svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre og lignende. Syreaddisjonssaltene fremstilles efter kjente, for fagmannen vanlige metoder.

Fremgangsmåten ifölge oppfinnelsen for fremstilling av aromatiske forbindelser med formlene I og II er karakterisert ved at man behandler en forbindelse med formel



hvor B, R_1 , R_3 og R_4 har foran angitte betydning, med et oksydasjonsmiddel, hvis ønsket overfører en oppnådd forbindelse til et syreaddisjonssalt.

Fremgangsmåten ifölge oppfinnelsen for fremstilling av forbindelser med formlene I og II er anskueliggjort i det følgende reaksjonsskjema:



hvor X betyr halogen, fortrinnsvis klor, jod eller brom eller en lignende avspaltbar gruppe, som en mesyloksy-, tosyloksygruppe og lignende.

Oksydasjonen kan f.eks. skje ved behandling med gassformet oksygen eller ved hjelp av kromtrioksyd i eddiksyre og lignende.

Reaksjonen gjennomføres fortrinnsvis i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel, f.eks. hydrokarboner, som benzen, toluen eller lignende, alkankarboksylsyrer, som eddiksyre, propionsyre og lignende, etere, alkoholer og oppløsningsmidler, som dimetylformamid og lignende. På egnet måte arbeider man ved romtemperatur eller ved forhøyede temperaturer, fortrinnsvis ved en temperatur mellom 20° og 100°C . 1-fenyl-2-aminoalkylisoindolinene fremstilles fra dioler med formel IV over en diester med formel V. Diesteren oppnås etter vanlige forestringsmetoder, f.eks. ved behandling av diolet med et vanlig forestringsmiddel, som fosforhalogenid, tionylhalogenid, tosylhalogenid og lignende. Diesteren med formel V kan igjen overføres til 1-fenyl-2-aminoalkylisoindolinet med formel III ved kondensasjon med et diamin med formel VI.

Reaksjonen med diaminet skjer vanligvis ved tilsetning av diesteren med formel V til diaminet ved romtemperatur. Fortrinnsvis anvender man et stort molart overskudd av diaminet. Reaksjonen kan imidlertid også gjennomføres ved temperaturer over eller under romtemperatur, av praktiske grunner er det dog foretrukket å arbeide ved temperaturer mellom 0° og 100°C . Fortrinnsvis arbeider man i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel f.eks. benzen, metylenklorid, eter, tetrahydrofuran og lignende. I tilfelle av en eller begge av reaksjonskomponentene er flytende ved de anvendte betingelser, kan man imidlertid også arbeide uten oppløsningsmiddel.

Forbindelsene med formel I og II som oppnås etter oppfinnelsen og deres farmasøytisk anvendelige syreaddisjonssalter har psykostimulerende virkning. Etter f.eks. oral administrasjon til dyr, som mus, forårsaker de en direkte stimulerende, langvarig

127351

virkning. Eksempler på forbindelser med formel I og II, som er prøvet og ved prøvene vedrørende psykostimulerende virkning funnet høyaktive, er f.eks.

- 2-(2-benzoylfenyl)-2-imidazolin;
- 5-(4-klorfenyl)-2,3-dihydro-5-hydroksy-5H-imidazo[2,1-a]-isoindol;
- 2,3-dihydro-5-hydroksy-5-(4-metoksyfenyl)-5H-imidazo[2,1-a]-isoindol;
- 2,3,4,5-tetrahydro-7-hydroksy-7-fenyl-7H-diazepino[2,1-a]-isoindol;
- 2,3-dihydro-5-metoksy-5-fenyl-5H-imidazo[2,1-a]-isoindol.

Forbindelsene med formlene I og II egner seg derfor som psykostimulantia for behandling ved depressjoner, f.eks. ved tilfeller av enkle depresjoner eller ved kronisk-nervøs utmattelse.

Dessuten egner forbindelser med formel II seg som analgetika. Dessuten viser de anti-inflammatorisk, anti-ødem- og muskelrelakserende virkning. F.eks. viser 2-(2-benzoylfenyl)-2-imidazolin i standardprøver for analgetisk virkning utpreget aktivitet. Forbindelser med formel II er videre virksomme som appetitthemmere. Dessuten har de kardiovaskulære egenskaper.

Forbindelser med formel II er dessuten virksomme fungicider. Det ble f.eks. funnet at de er virksomme in vitro mot *Candida albicans*, *Microsporum audouini* og *Trichophyton mentagrophytes*. Disse forbindelser kan derfor anvendes som fungicider for behandling av patogene sykdommer, som fremkalles av disse organismer. F.eks. kan man anvende dem for behandling av infektiose sopp-sykdommer, som f.eks. Moniliasis og Dermatocycosis. For behandling av soppinfeksjoner kan forbindelser med formel I eller farmasøytisk anvendelige salter av disse anvendes i et vanlig bæremiddel for maksimal administrasjon.

De nye sluttprodukter som oppnås ifølge oppfinnelsen er for det meste hvite, luktfrie krystaller med smeltepunkter omkring 200°C. De har basiske egenskaper og kan derfor lett fremstilles i form

av deres syreaddisjonssalter. Disse salter er karakteristiske hvite luktfrie krystaller, som er oppløselige i vann og som under normale betingelser viser god stabilitet.

Sluttproduktene ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen og fortrinnsvis deres syreaddisjonssalter kan administreres i form av farmasøytiske preparater enteralt eller parenteralt. Parenterale administrasjonsformer inneholder vanligvis mindre aktiv substans enn preparater for enteral, d.v.s. for oral anvendelse. For oral administrasjon fremstilles fortrinnsvis tabletter, kapsler og lignende. Denne orale administrasjon kan enten bewirke en umiddelbar eller en langvarig frigjøring av den aktive substans. Generelt anvender man for disses fremstilling farmasøytisk anvendbare ledsagermaterialer i en mengde på 60-98 vekts% av preparatet for den orale dosering.

Generelt bringes de ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelser med vanlige inerte ledsagerstoffer til en for den enterale og parenterale administrasjon egnet doseringsform efter vanlige metoder. Disse kan inneholde konserveringsmiddel, stabiliseringsmiddel, fuktnings- eller emulgeringsmiddel, salter til forandring av det osmotiske trykk, puffer og liknende. Hvis ønsket kan de også inneholde ytterligere andre terapeutisk verdifulle stoffer.

I det følgende eksempel er alle smeltepunkter angitt i Celsiusgrader.

Smeltepunkter ved hvilke spaltning inntrer, kan variere med ca. $\pm 10^{\circ}$ avhengig av oppvarmningen.

Eksempel 1

En oppløsning av 127 g (0,59 mol) 2-hydroksymetylbenzhydrol oppløses i 900 ml benzen, 80 g vannfritt magnesiumsulfat tilføres, og blandingen avkjøles i et isbad. Hydrogenbromid innledes inntil metning gjennom den rørte oppløsning, noe som varer i ca. 30 minutter. I løpet av denne tid holdes temperaturen i oppløsningen på 15 - 18°. Isbadet fjernes og temperaturen stiger i løpet av 1 time til 35°. Blandingen holdes i 1 time ved 40-45° på vannbadet. I løpet av hele denne tid ledes hydrogenbromid gjennom oppløsningen for å holde den mett. Blandingen filtreres, og oppløsningen inndampes i vakuum, idet man oppnår en rød olje, som oppløses i 200 ml benzen og i løpet av 15 minutter tilsettes til 342 g (5,7 mol) etylendiamin. I løpet av tilsetningen røres blandingen og avkjøles for å holde temperaturen på 40°. Blandingen røres i 70 minutter ved 25°. Man oppnår to skikt, som skilles fra. Benzenfasen vaskes med vann og inndampes i vakuum. Den tilbakeblivende olje oppløses i 250 ml eter. Oppløsningen ekstraheres to ganger med 300 ml kald 1-n saltsyre. Den sure fase innstilles alkalisk med vandig natriumhydroksydoopløsning og ekstraheres med 350 ml eter. Den eteriske oppløsning vaskes med 250 ml vann, tørkes og inndampes. Man oppnår en ravfarget olje, som krystalliserer ved kratsing. Denne substans, 2-(2-aminoetyl)-1-fenylisoindolin, smelter ved 45°.

En oppløsning av 3,3 g kromtrioksyd og 5,9 g (2-(2-aminoetyl)-1-fenylisoindolin i 250 ml eddiksyre røres i 18 timer ved 55-60°. Oppløsningen avkjøles, helles på is og innstilles alkalisk. Etter ekstraksjon med metylenklorid og fjerning av oppløsningsmidlet oppnår man en brun olje, som krystalliserer delvis. Etter omkrystallisasjon fra en blanding av kloroform og etylacetat oppnår man 2-(2-benzoylfenyl)-2-imidazolin som hvite prismar med smeltepunkt 194-196° (spaltning).

Eksempel 2

På analog måde til eksempel 1 kan de følgende forbindelser fremstilles:

2-[2'-(4-klorbenzoyl)fenyl]-2-imidazolin, s.p. 178-180°
(spaltning)

2-[2'-(4-brombenzoyl)fenyl]-2-imidazolin, s.p. 187-189°
(spaltning)

2-[2'-(4-metoksybenzoyl)fenyl]-2-imidazolin, s.p. 171-174°
(spaltning)

2-[2'-(2-klorbenzoyl)fenyl]-2-imidazolin, s.p. 180-181°
(spaltning)

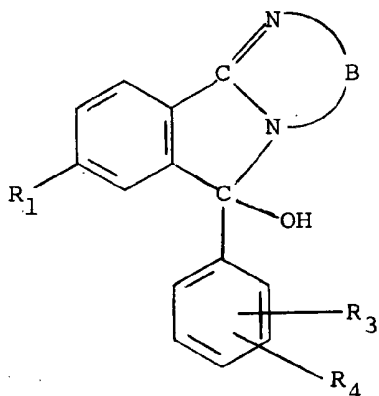
2-[4'-klor-2'-benzoylphenyl]-2-imidazolin, s.p. 200-202°
(spaltning)

2,3,4,5-tetrahydro-7-hydroksy-7-fenyl-7H-diazepino[2,1-a]iso-indol, s.p. 216-220° (spaltning)

2-[2'-(3-trifluormetylbenzoyl)fenyl]-2-imidazolin, s.p. 199-202° (spaltning).

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåde for fremstilling af terapeutisk aktive, aromatiske forbindelser med formel

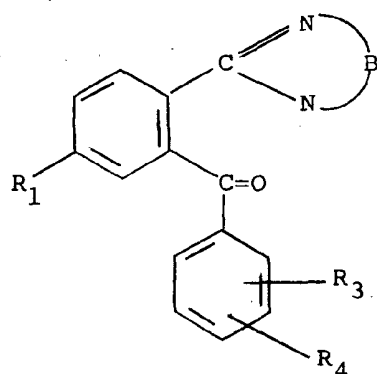


I

henholdsvis av disses tautomere isomerer med formel

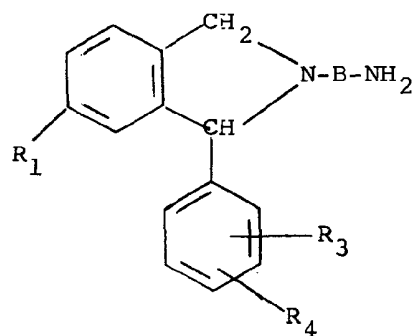
127351

10



II

i hvilke formler B betyr en alkylengruppe med
2-4 karbonatomer,
R₁ halogen eller hydrogen, og
R₃ og R₄ hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere
alkoksy eller trifluormetyl,
k a r a k t e r i s e r t v e d at man behandler en
forbindelse med formel



III

hvor B, R₁, R₃ og R₄ har foran angitte betyd-
ninger,
med et oksydasjonsmiddel, og hvis ønsket overfører en oppnådd
forbindelse til et syreaddisjonssalt.

Anførte publikasjoner: -