NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 137785

(51) Int. Cl.² C 07 D 403/06

(21) Patentsøknad nr. 2729/73
(22) Inngitt 03.07.73
(23) Løpedag 03.07.73

(41) Alment tilgjengelig fra 29.01.74
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 16.01.78

(30) Prioritet begjært 26.07.72, Italia, nr. 27404 A/72

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av en terapeutisk virksom imidazolidinon-forbindelse.

(71)(73) Søker/Patenthaver GRUPPO LEPETIT S.P.A.,
Via Durando 38,
I-20158 Milano,
Italia.

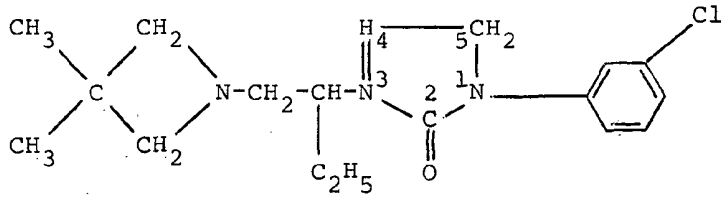
(72) Oppfinner LUIGI FONTANELLA, Milano,
GIULIO MAFFII, Milano,
Italia.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner US patent nr. 3446816

137785

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av 1-(m-klorfenyl)-3-/2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)-etyl/-2-imidazolidinon med terapeutisk aktivitet og med formelen:

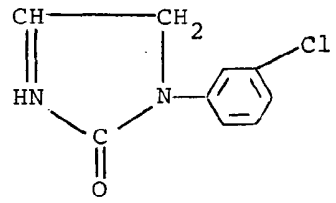


(I)

Derivater hvor amin-gruppen er representert med en gruppe $\begin{matrix} R_4 \\ \diagdown \\ \quad N- \\ \diagup \\ R_5 \end{matrix}$ hvor R_4 og R_5 foruten lavere alkyl kan betegne en heterocyklisk 5- til 7-leddet ring sammen med nitrogenatomet, er beskrevet i syd-afrikansk patent nr. 62/4312.

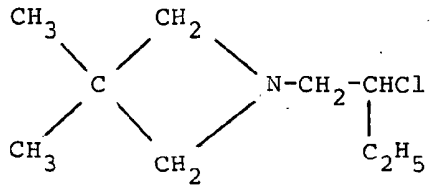
W.B. Wright og medarbeidere i J.Med.Chem. 9, 852 1966 rapporterer resultatene fra farmakologiske prøver med en rekke forbindelser av denne klassen dekket av ovenstående syd-afrikanske patent og fremhever 1-(m-klorfenyl)-3-(2-dimetyl-aminoetyl)-2-imidazolidinon (imidolin) som den mest lovende fra biologisk synspunkt. Man har nå overraskende funnet at innføring av en azetidin-ring fører til et imidazolidinonderivat som er mye mer aktivt enn de som er beskrevet i litteraturen. Fremstillingen av dette derivat er basert i det vesentlige på det som er beskrevet av Wright i J.Med.Chem. 9, 852 (1966).

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelsen med formel I ved at man i nærvær av en sterk base omsetter 1-(m-klorfenyl)-2-imidazolidinon med formelen:



(II)

med 3,3-dimetyl-1-(2-kloretyl)-azetidin med formelen:



(III)

i nærvær av en sterk base.

Betingelsene ved denne alkylering er i det vesentlige de samme som beskrevet i den nevnte publikasjon. Azetidinderivatet III fremstilles som beskrevet av E. Testa et al i Liebigs Ann. Che. 635, 119 (1960).

Forbindelse I er generelt et fast stoff som er middels oppløselig i vann og meget oppløselig i fortynnede syrer eller i vanlige organiske oppløsningsmidler. Det nye imidazolidinon oppviser meget kraftig depressiv virkning på sentralnervesystemet. Som eksempel oppføres enkelte farmakologiske data for den nye forbindelse 1-(m-klorfenyl)-3-[2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)etyl]-2-imidazolidinon-derivatet (A) sammenliknet med forbindelsen 1-(m-klorfenyl)-3-(2-dimetylaminoetyl)-2-imidazolidinon (imidolin), og klorpromazin (CPZ):

	A	Imidolin	CPZ
LD_{50} rotter, mg/kg i.p.	200	200	120
CR_2 (ED_{50} rotter, mg/kg i.p.)	0,25	2,5	0,96
CR (ED_{50} rotter, mg/kg i.p.)	0,50	5-10	3,95
Apomorfin-emesis (ED_{50}, hund, γ/kg i.p.)	<50	250	1000

Symbolene CR og CR_2 viser til inhiberingsforsøk, nemlig respektivt primær- og sekundær-betinget respons i hen-

hold til metoden beskrevet av L. Cook og medarbeidere (Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 740, 1957), senere modifisert av Maffii og medarbeidere (J. Pharm. Pharmacol. 11, 129, 1959). Inhiberingen av apomorfin-emesis-forsøk med hund gjennomføres som beskrevet av G. Chen. og medarbeidere (J. Pharm. Exptl. Therap. 98, 245, 1950). Disse parametere er av stor betydning for karakterisering av et beroligende middel og derfor er de oppnådd- resultater meget avgjørende siden de viser en tydelig overlegenhet for det nye derivat.

Ved siden av den mer spesifikke virkning på betinget oppførsel og den kraftigere antiemetiske (oppkasthindrende) virkning, viser forbindelsen (A) en annen gunstig egenskap sammenliknet med klorpromazin; bivirkningene på hjertekar-systemet er mye mindre, hvilket fremgår av at de først kommer til uttrykk i en dose 5-10 ganger høyere enn for klorpromazin.

Følgende eksempel illustrerer i detalj foreliggende fremgangsmåte.

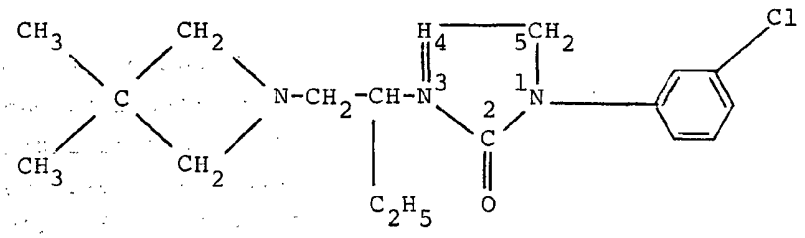
Eksempel.

1-(m-klorfenyl)-3-[2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)-etyl]-2-imidazolidinon.

En oppløsning av 5 g 1-(m-klorfenyl)-2-imidazolidinon i 30 ml dimetylformamid tilsettes ved romtemperatur til en blanding av 1,5 g 50% NaH (mineraloljeemulsjon) i 30 ml dimetylformamid. Reaksjonsblandingen omrøres i 1 time ved romtemperatur og deretter tilsettes 4,5 g 3,3-dimetyl-1(2-kloretyl)-azetidin. Blandingen omrøres igjen ved romtemperatur i 2 timer og oppvarmes deretter i 5 timer ved 80-85°C. Saltene filtreres fra og oppløsningsmidlet inndampes i vakuum. Resten tas opp i 8 ml 18% HCl og 16 ml vann og ekstraheres med eter. Vannoppløsningen innstilles alkalisk med 15% natronkarbonat og ekstraheres med dietyleter. Ved inndamping av det organiske sjikt får man en rest som gnis ut med lett petrol-eter, utbytte 7,24 g, smeltepunkt 84-85°C (heksan). Hydrokloridet smelter ved 191-192°C.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte til fremstilling av 1-(m-klorfenyl)-3-[2-(3,3-dimetylazetidin-1-yl)-etyl]-2-imidazolidinon med terapeutisk aktivitet og med formelen:



k a r a k t e r i s e r t v e d at man i nærvær av en sterk base omsetter 1-(m-klorfenyl)-2-imidazolidinon med 3,3-dimetyl-1-(2-kloretyl)-azetidin.