



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 152171

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 405/12

(21) Patentsøknad nr. 794047

(22) Inngitt 11.12.79

(24) Løpedag 11.12.79

(41) Alment tilgjengelig fra 13.06.80

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 06.05.85

(30) Prioritet begjært 12.12.78, 12.11.79, Italia, nr. 30738 A/78, 27202 A/79.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMGANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK VIRKSOMME IMIDAZOLINDERIVATER.**

(71)(73) Søker/Patenthaver **ISTITUTO LUSOFARMACO D'ITALIA S.P.A.,
Via Carnia 26,
Milano,
Italia.**

(72) Oppfinner **ELSO MANGHISI, Monza,
GIUSEPPE CASCIO, Monza,
GIANCARLO B. FREGNAN, Milano,
GIOVANNI FERNI, Cusano Milanino,
Italia.**

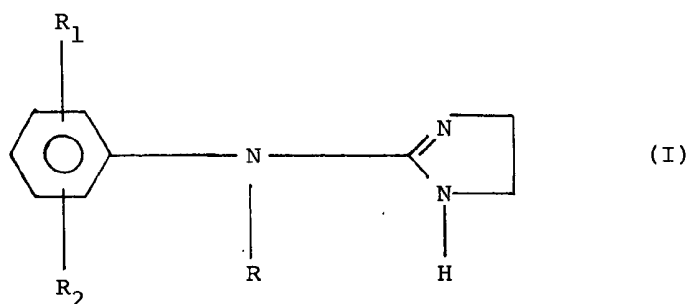
(74) Fullmektig **A/S Oslo Patentkontor
Dr.ing. K. O. Berg, Oslo.**

(56) Anførte publikasjoner **Norsk (NO) utl.skrift nr. 132047.**

152171

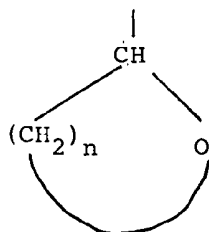
1

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av en serie substituerte 2-fenylamino-imidazoler-(2) med den generelle formel (I)



5 samt deres farmasøytisk akseptable salter.

I formel (I) betyr R gruppen



10 hvori n betyr 3 eller 4, R_1 og R_2 som kan være like eller forskjellige betyr hver hydrogen, fluor, klor eller brom eller en lavere alkylgruppe med 1 - 4 karbonatomer.

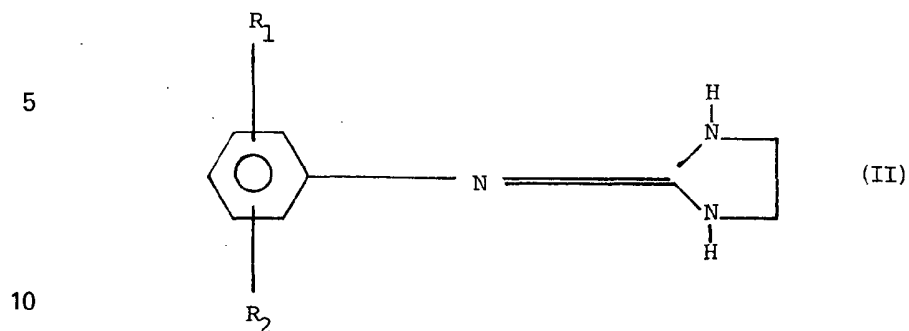
Forbindelsene som fremstilles utviser hypotensive, bradykar-
diserende og diuretisk aktivitet.

15

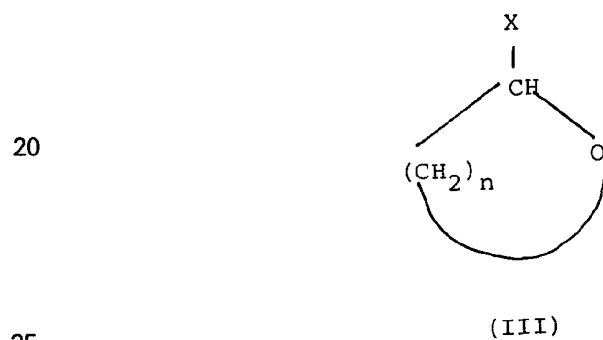
Forbindelsen med formel (I) kan erholdes ved å omsette 2-fenylimino-
imidazolidin med formelen (II)

152171

2



15 eller dens natriumsalt med en forbindelse med formel (III)



hvor n har den ovenfor angitte betydning og X betyr et halogenatom (klor eller brom).

30 Forbindelsen (III) kan anvendes i ren tilstand eller fremstilles in situ i henhold til velkjente fremgangsmåter (Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 98, 371-380, 1979).

35 Omsetningen utføres i polare eller ikke-polare oppløsningsmidler, ved en temperatur i området fra -50°C til romtemperatur.

Salter kan fremstilles fra forbindelsene med den generelle

formel (I) med farmasøytisk akseptable uorganiske syrer eksempelvis saltsyre, hydrobromsyre, salpetersyre, svovelsyre eller fosforsyre, eller med organiske karboksylsyrer så som eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, glukoronsyre, benzosyre, mandelsyre, salisylsyre, 4-aminosalisylsyre, 2-fenoksybenzosyre, palmetinsyre, nikotinsyre, isonikotinsyre eller organiske sulfonsyrer så som metansulfonsyre, etansulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, etan-1,2-disulfonsyre, paratoluensulfonsyre eller naftalen 2-sulfonsyre.

Forbindelsene med den generelle formel (I) og deres syreaddisjonssalter er stabile ved 37°C både i simulert mavesaft og i tarmsaft.

De nye forbindelser, samt deres syreaddisjonssalter utmerker seg med en bemerkelsesverdig hypotensiv, bradykardiserende og diuretisk aktivitet. Doser som kan administreres oralt ligger i området 0,3 - 100 mg.

De nye forbindelser utviser visse fordeler sammenlignet med deres respektive forløpere (forbindelser med den generelle formel (I) hvori R=H), særlig utviser 2-[N-2,6-diklorfenyl-N-(2-tetrahydropyranyl)amino]-imidazolin-(2) og 2-[N-(2,6-diklorfenyl)-N-(2-tetrahydrofuranyl)amino]-imidazolin-(2) flere fordelaktige trekk sammenlignet med 2-(2,6-dikloranilino)- Δ^2 -imidazolin ("Clonidin").

Selv ved doser større enn de som er indikert i de etterfølgende tabeller, vil de ikke forandre et dyrs oppførsel og ytterligere mangler de både stimulerende og inhiberende egenskaper for α -adrenergiske reseptorer og det parasympatiske system.

Forbindelsen nr. 1 utviser ved dyreforsøk en mere effektiv og vedvarende hypotensiv aktivitet enn "Clonidin" og ytterligere en mere fordelaktig oppførsel i de forsøk som viser

mulige sideeffekter.

Av tabell I fremgår det at "Clonidin" ved oral administrasjon til en rotte forårsaker en initial trykkstigning og
5 således en periferisk α -adrenergisk aktivitet, som er en egenskap som er ansett for uønsket innen den kliniske literatur (HUNYOR S.N. et al.Brit.Med.,4,23 (1975) WING L.M.H. et al.Brit.Med.,1 136(1977)), i motsetning til dette er denne hypertensive fase fraværende etter en tilsvarende dosering
10 av forbindelsen nr. 1.

Ytterligere vil administrasjon av 5 μ M/kg "Clonidin" til en våken hund indusere, etter en initial arterietrykksenkning som varer 90 min. oppsto det en bemerkelsesverdig stigning i arterietrykket med symptomer på urolighet og skjelling, symptomer som kan sammenlignes med "rebound" hypertensivkriser som kan oppserveres hos mennesker (LESLEY MATIER W. og COMER W.T., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 13 (1978) Chapter 8 - Antihypertensive agents, sidene 71
15 og 72), den samme dose av forbindelsen nr. 1 utviser derimot kun vedvarende hypotensiv aktivitet.

Sluttliggen er forbindelsen nr. 1 henholdsvis 40 og 800 ganger mindre aktiv enn "Clonidin" med hensyn til å nedsette spontan motilitet hos rotter og i mus (tabell IV) og utviste således en helt ubetydelig sedativ aktivitet, en aktivitet som er uønsket (LESLEY MATIER W. og COMER W.T. 1978).

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen kan administreres
30 oralt ved injeksjon eller rektalt under anvendelse av egnede farmasøytiske blandinger i fast, flytende eller suspendert form (tabletter, kapsler, ampuller, siruper, suppositorer etc.)

De etterfølgende, ikke-begrensede tabeller angir summarisk
35 de farmakologiske egenskaper for forbindelse nr. 1, som er 2-[N-(2,6-diklorfenyl)-N-(2-tetrahydropyranyl)amino]-imidazolin-(2), og forbindelse nr. 2 som er 2-[N-(2,6-diklorfenyl)-N-(tetrahydrofuranyl)amino]-imidazolin-(2).

De hypotensive og bradikardiserende aktiviteter ble undersøkt for våkne rotter og hunder ved hjelp av kontinuerlig injisering i henholdsvis karotid og safena arterien og med kontinuerlig registrering ved hjelp av transusere.

5

Den diuretiske aktivitet er undersøkt for våkne rotter under vannbelastning (oralt administrert fysiologisk oppløsning 25 ml/kg).

10

TABELL I

Forbindelser	dose µM/kg, oralt	Arterietrykkvariasjon			
		rotte		hund	
		% (mmHg)	varighet ⁺ (mmHg)	% (mmHg)	varighet ⁺ (mmHg)
Nr. 1	1	-14	190	-16	305
	5	-19	>320	-17	325
Nr. 2	1	- 8	210	-	-
	5	-14	>380	-	-
"Clonidin" ⁺⁺	1	+27/-11	45/150	-12	60
	5	+27/-19	39/>320	-16/+45	90/120

30 ⁺ = 50 % gjenvinning

⁺⁺ = 2-[(2,6-diklorfenyl)amino]-imidazolin-(2)

35

152171

6

TABELL II

5	Forbindelser	dose $\mu\text{M/kg}$, oralt	Variasjoner i hjerterefrekvens			
			rotte		hund	
			% (b/min)	varighet (min)	% (b/min)	varighet (min)
10	Nr. 1	1	-10	200	-40	365
		5	-16	>360	-50	>400
15	Nr. 2	1	-13	210	-	-
		5	-15	>380	-	-
20	"Clonidin"	1	-13	160	-45	250
		5	-41	>360	-66	>400

b/min = slag/minutter

TABELL III

25	Forbindelser	dose $\mu\text{M/kg}$, oralt	Diuretisk aktivitet
			% forøkning av urinvolumet
30	Nr. 1	1	74
		5	184
35	Nr. 2	1	155
		5	235
35	"Clonidin"	1	220
		5	2

TABELL IV

Forbindelser	Reduksjon av spontan bevegelighet (ED ₅₀ µM/kg, oralt)	
	mus	rotte
Nr. 1	80	10
Nr. 2	20	66
"Clonidin"	0.095	0.26

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

15

Smeltepunktene er ikke korrekte. Forbindelsenes identitet og renhet ble bestemt ved hjelp av elementæranalyse for C,H,N og Cl, samt infrarødt, N.M.R. og U.V.-spektra.

20 EKSEMPEL 1

2-[N-(2,6-diklorfenyl)-N-(2-tetrahydropyranyl)amino]-imidazolin-(2)

- 25 Til en oppløsning av 2,46 g (10,2 mmol) 2-(2,6-diklorfenyl-imino)-imidazolidin i 60 ml vannfritt metylenklorid ble langsomt under omrøring ved romtemperatur tilsatt 0,28 g (12,24 mmol) NaH. Etter tilsetning ble oppløsningen ytterligere omrørt i 60 min. og deretter avkjølt til -40°C og en oppløsning av 1,6 g (13,26 mmol) 2-klor-tetrahydropyran i 2 ml vannfritt metylenklorid tilsatt dråpevis. Etter tilsetning ble kjølebadet fjernet og temperaturen fikk stige til romtemperatur. Etter filtrering ble oppløsningen vasket med fortynnet NH₄OH, og deretter tørket over Na₂SO₄ og inndampet til tørrhet under nedsatt trykk.
- 35 Smp. = 122 - 123°C (fra heksan).

På samme måte ble fremstilt:

152171

8

2-[N-(2,6-diklorfenyl)-N-(2-tetrahydrofuranyl)amino]-imidazolin-(2), smp. = 71 - 72°C (fra diisopropyleter).

2-[N-(2-klor-4-metylfenyl)-N-(2-tetrahydropyranyl)amino]-imidazolin-(2), smp. = 135 - 137°C (fra heksan).

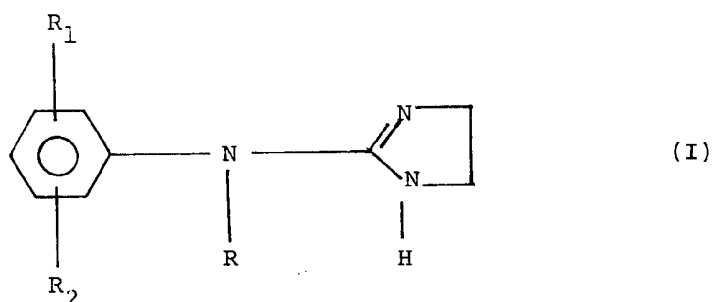
2-[N-(2-metyl-5-fluorfenyl)-N-(2-tetrahydropyranyl)amino]-imidazolin-(2), smp. = 125 - 127°C (fra heksan).

2-[N-(2,6-dietylfenyl)-N-(2-tetrahydropyranyl)amino]-imidazolin-(2), smp. = 135 - 140°C (fra heksan).

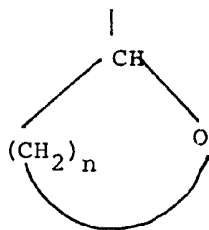
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av en terapeutisk virksom forbindelse med den generelle formel (I)

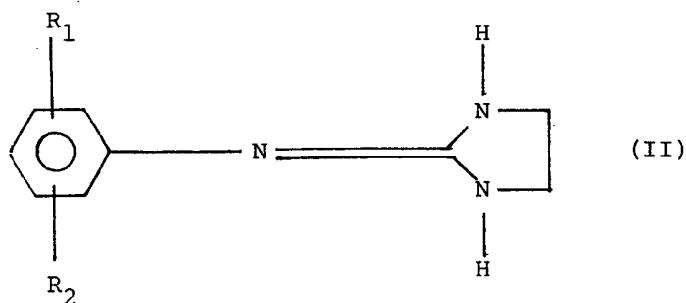
5



samt farmasøytisk akseptable salter derav
hvor R har betydningen

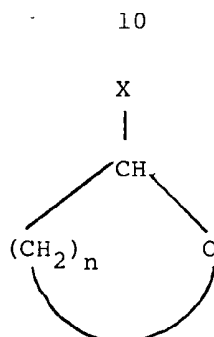


hvor n er 3 eller 4 og R_1 og R_2 som er like eller for-
10 skjellige er hver hydrogen, fluor, klor eller brom eller
en alkylgruppe med 1 - 4 karbonatomer, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at et 2-fenyliminoimidazolin med for-
melen (II)



15 eller natriumsalt derav omsettes med en forbindelse med for-
melen (III)

152171



(III)

hvor n har den ovenfor angitte betydning og X betyr et halogenatom, såsom klor eller brom, ved en temperatur i området -50°C til romtemperatur i et polart eller ikke-polart organisk oppløsningsmiddel, og, om ønsket, fremstilles saltene på kjent måte.