



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 67545

C Patentsökningens My 10 84 1985
(45) Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 405/04

(86) Kv. hakemus — Int. ansökan

(21) Patentihakemus — Patentansökning 322551

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 20.07.82

(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag 20.07.82

(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 29.01.83

(44) Nähtävöispanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.12.84

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 28.07.81

Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 8123271

Toteennäytetty-Styrkt

(71) Reckitt & Colman Products Ltd., P.O. Box 26, 1-17 Burlington Lane,
London, Iso-Britannia-Storbritannien(GB)

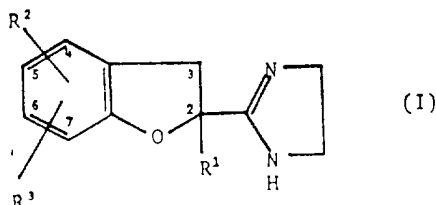
(72) Christopher Bourne Chapleo, Swanland, North Humberside,
Peter Leslie Myers, Princes Risborough, Bucks., Iso-Britannia-
Storbritannien(GB)

(74) Leitzinger Oy

(54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti aktiivista imidatsoliinijohdosta
- Förfarande för framställning av ett farmakologiskt aktivt imidazolin-
derivat

(57) Tiivistelmä

Imidatsoliinijohdannaiset, joilla on kaava



jossa

R¹ on vety tai alkyyli C₁₋₆;

R² on vety, metyyli, kloori, bromi tai fluori;

R³ on vety, metyyli, hydroksi, metoksi, fluori, kloori tai
bromi; ja niiden ei-toksiset suolat.

Menetelmät niiden valmistamiseksi ja niitä sisältävät farmaseut-
tiset valmisteet. Yhdisteillä on presynaptinen α₂-adrenoresepto-
reja vastustava vaikutus.

(57) Sammandrag

Imidazoliniderivat med formeln I, där

R¹ är väte eller alkyl C₁₋₆;

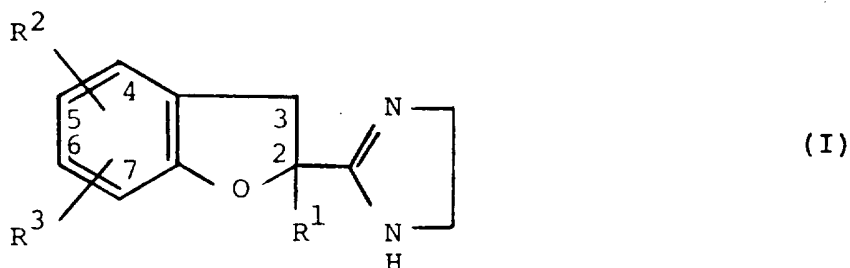
R² är väte, metyl, klor, brom eller fluor;

R³ är väte, metyl, hydroxi, metoxi, fluor, klor eller brom;
och deras icke-toxiska salter.

Förfaranden för framställning av dessa samt dessa in-
nehållande farmaceutiska medel.. Föreningarna har en presynaptisk
α₂-adrenoreceptorer motstående verkan.

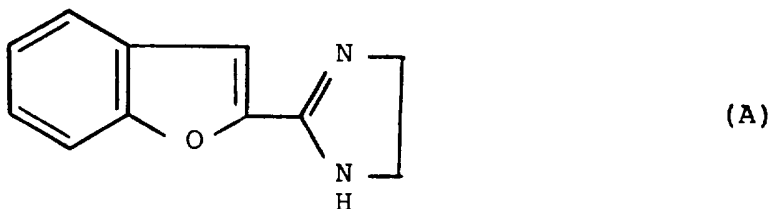
Menetelmä valmistaa farmakologisesti aktiivista imidatsoliini-johdosta - Förfarande för framställning av ett farmakologiskt aktivt imidazolinderivat

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti aktiivista imidatsoliinijohdosta, jonka kaava I on



tai sen myrkytöntä suolaa, jossa R_1 on vety tai alkyyli C_{1-6} ; R^2 on vety, metyyli, kloori, bromi tai fluori; R^3 on vety, metyyli, hydroksi, metoksi, fluori, kloori tai bromi.

Indian Journal of Chemicty 18B, 254 - 256 (1979) käsittelee bentsofuraania, joka on 2-asemassa substituoitu amidiinilla, substituoitulla amidiinilla, 2-imidatsolinyyli- tai 2-tetrahydropyrimidinyyliryhmillä. Yhdisteiden bakteerien- ja sienten-vastaista vaikutusta arvioitiin niiden kuitenkin osoittamatta mitään merkittävää aktiivisuutta. Valikoitujen yhdisteiden tulehduksen vastainen vaikutus myös tutkittiin. Eräs yhdisteistä, jonka tulehduksen vastaista vaikutusta ei kuitenkaan ole arvioitu, oli 2-(2-bentsofuranyyli)-2-imidatsoliini, jolla on kaava:



US-A-3.927.023 kuvaa 2-**[**2-(imidatsolyyli ja 3,4,5,6-tetrahydropyrimidyyli)**]**bentsofuraaneja, mukaan luettuna yhdistettä A,

jotka ovat käyttökelpoisia vatsan liikahapaisuuden ja vatsahaavan hoitoon.

Olemme nyt valmistaneet ja arvioineet uuden sarjan 2-**[2-(2,3-dihydrobentsofuranyyli)]-2-imidatsoliineja**, joilla olemme osittaneet olevan presynaptisia α_2 -adrenoreseptorin antagonistivaikutuksia.

On huomattava, että kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät symmetrisen hiiliatomin, ja on ymmärrettävää, että keksintö käsittää sekä raseemiset seokset että optisesti aktiiviset enantiomeerit. Ellei erikseen mainita, seuraavassa kuvatut yksittäiset keksinnön mukaiset yhdisteet ovat kaikki raseemisessa muodossa. Keksintö käsittää myös farmaseuttiset valmisteet, jotka koostuvat kaavan I mukaisista yhdisteistä tai niiden ei-toksisista suoloista yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan kanssa.

Esimerkkejä ei-toksisista suoloista ovat suolat epäorgaanisten happojen kuten kloorivetyhapon, rikki- tai fosforihapon kanssa; tai orgaanisten happojen kuten etikka-, propioni-, maloni-, sukkiini-, fumari-, viini-, sitruuna- tai kanelihapon kanssa. Suositeltava suola on hydrokloridi.

Sympaattinen hermostojärjestelmän adrenoreseptorit on monia vuosia luokiteltu kahteen päätyyppiin, nimittäin alfa-(α) ja beeta-(β) reseptoreihin. Viime vuosina luokittelua on jouduttu muuttamaan, koska kummassakin tyypissä on tunnistettu alaryhmiä, jolloin täydellisesti luokitukseksi on saatu α_1 , α_2 , ja β_1 , β_2 . Sekä β_1 ja β_2 että α_1 -adrenoreseptorit sijaitsevat pääasiassa sileiden lihassolujen pinnalla (postsynaptisia). Sitä vastoin useat tutkijat ovat osoittaneet, että α_2 -adrenoreseptorit pääasiallisesti sijaitsevat noradrenergisten hermojen hermopäätteissä (presynaptisia). Kun näitä reseptoreita ärsytetään fysiologisissa

olosuhteissa luonnon välittäjäaineella, noradrenaliinilla, ne estävät eksosytoottisen vapautumisen. Täten presynaptiset adrenoreseptorit käynnistävät negatiivisen feed-back-silmukan, joka säätelee välittäjäaineen konsentraatiota synaptisissa hermoväleissä.

α -adrenoreseptoreiden selektiiviset antagonistit inhiboivat negatiivista feed-back-silmukkaa, joka käynnistyy, kun noradrenaliinia vapautuu sympaattisista hermopäätteistä. Tällainen inhibointi aiheuttaa noradrenaliinin synaptisen konsentraation lisääntymisen, joka johtaa sympaattisen hermojärjestelmän aktiivisuuden kasvuun. Tällaisen lääkeaineen voidaan ennustaa olevan käyttökelpoinen tiloissa, joiden arvellaan liittyvän käytettävissä olevan noradrenaliinin vajauksen keskus- ja/tai perifeeraalisen hermojärjestelmän postsynaptisten adrenoreseptoreiden sijaintikohdissa. Tällaisiin tiloihin kuuluvat sisäsyntyinen depressio, sydämen pysähtyminen ja tilat, joihin liittyy liiallinen bronkokonstriktio, kuten astma ja heinäkuume.

Äskettäin on esitetty, että glukooosin ja lipidien aineenvaihduntaa mahdollisesti säätelee joko suoraan tai epäsuorasti (insuliinin avulla) inhibitiomekanismi, johon α_2 -adrenoreseptorit liittyvät (Berthelsen & Pettinger, Life Sciences, 1977, 21, 595). α_2 -adrenoreseptoreiden antagonisteilla voi olla merkitystä aineenvaihduntasairauksien kuten sokeritaudin ja liikalihavuuden kontrolloinnissa.

Marsun munuaisten proksimaaliset tubulit sisältävät runsaasti α_2 -adrenoreseptoreita, joiden aktivointi johtaa natriumin retentioon (Young & Kuhar, Eur. J. Pharmac., 1980, 67, 493). Tämä viittaa siihen, että α_2 -adrenoreseptorit voivat aikaansaada diuresiaa, ja täten niillä voi olla käyttöä diureetteina.

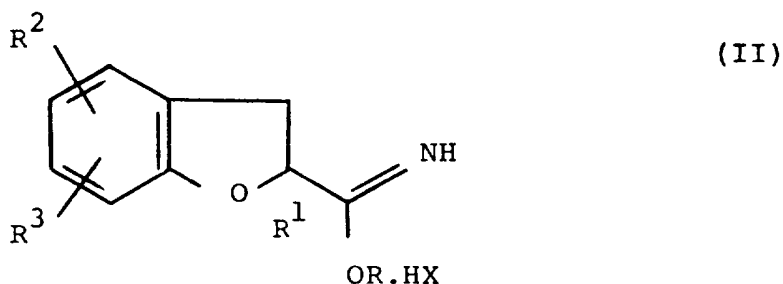
Presynaptisia α -adrenoreseptoreita on myös havaittu humoraalisissa prosesseissa. Esimerkiksi on osoitettu, että α_2 -adrenoreseptoreiden agonistit käynnistävät ja antagonistit inhiboivat ihmisen verihiutaleiden aggregoitumista (Grant, J.A., ja Scrutton,

M.C., Nature, 1979, 277, 659). Niinpä presynaptisten α_2 -adrenoreseptoreiden antagonistit voivat olla kliinisesti käyttökelpoisia patogeenisissa tiloissa, joihin liittyy verihiutaleiden lisääntynyt aggregaatio, esimerkiksi migreenissä. Hannington (Lancet, 1978, 2, 501) on esittänyt, että verihiutaleiden epänormaali toiminta, joka johtaa verihiutaleiden lisääntyneeseen aggregaatioon, on perimmäinen syy migreenikohauksiin. Täten selektiiviset presynaptisten α_2 -adrenoreseptoreiden antagonistit voivat toimia ennaltaehkäisevänä suojana migreenissä. Lisäksi klassisen migreenin vastaisen yhdisteen, ergotamiinin, akuutin vaikutuksen katsotaan johtuvan sen postsynaptisten α_1 -adrenoreseptoreiden agonistivaikutuksesta (Hokkanen et al., Headache, 1978, toukokuu, 95). Täten yhdisteillä, joilla on sekä presynaptisten α_2 -adrenoreseptorien antagonistia- että postsynaptisten α_1 -adrenoreseptorien agonistivaikutuksia, voi olla erittäin hyödyllinen migreenin akuutissa ja ennaltaehkäisevässä hoidossa.

Keksinön mukaan valmistetut yhdisteet tai niiden myrkyttömät suolat sopivat myös depression hoitoon antamalla ihmisille antidepressiivisesti tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä tai sen ei-toksista suolaa.

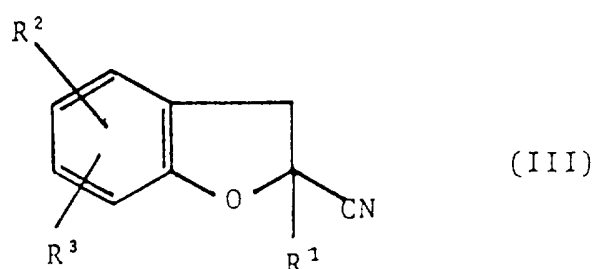
Kaavan I mukaista yhdistettä tai sen ei-toksista suolaa voidaan myös käyttää migreenin hoidossa.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on vety tai alkyyli C_{1-6} ; R^2 on vety, metyyli, kloori, bromi tai fluori; ja R^3 on vety, metyyli voidaan valmistaa analogisesti kaavan II mukaisista yhdisteistä



jossa R on alkyyli C_{1-4} ja HX on happo (edullisesti farmaseuttisesti hyväksyttävä happo), käsittelemällä niitä ainakin yhdellä molaarisella ekvivalentilla etyleenidiamiinia. Edullisesti reaktio suoritetaan polaarisisessa liuottimessa kuten metanolissa tai etanolissa. Edullisesti R on metyyli tai etyyli, HX on kloorivety ja reaktio suoritetaan metanolissa tai etanolissa vastaavasti.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa analogisista kaavan III mukaisista syanoyhdisteistä

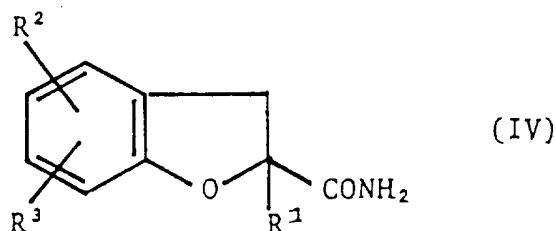


käsittelemällä niitä alkoholilla jonka kaava on ROH, jossa R on edellä määriteltä, hapon HX läsnäollessa HX:n ollessa edellä määriteltä. Edullisimmin käytettävä alkoholi on metanoli tai etanoli ja HX on kloorivety.

Erityisen edullinen menetelmä valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä yllä olevalla menetelmällä on valmistaa kaavan II mukaisia yhdisteitä in situ kaavan III mukaisista syanoyhdisteistä. Täten esimerkiksi kaavan III mukaista syanoyhdistettä, joka on liuotettu kaavan ROH mukaiseen alkoholiin (esim. metanoliin tai etanoliin), käsitellään natriumalkoksidilla R₂ONa (esim. natriummetoksidilla tai -etoksidilla), jota seuraa reaktio kloorivedyn (joka sopivimmin on liuotettu alkoholiin ROH, esim. metanoliin tai etanoliin) ja ainakin yhden mooliekvivalentin etyleenidiamiinia kanssa.

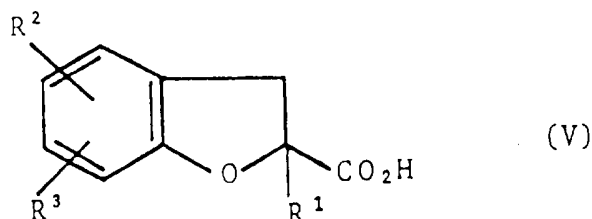
Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R³ on hydroksi, voidaan valmistaa analogisista kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa R³ on metoksi, hydrolysoimalla dealkylointiaineella kuten vesipitoisella bromivetyhapolla.

Kaavan III mukaisia syanoyhdisteitä voidaan valmistaa analogisista amidoyhdisteistä:

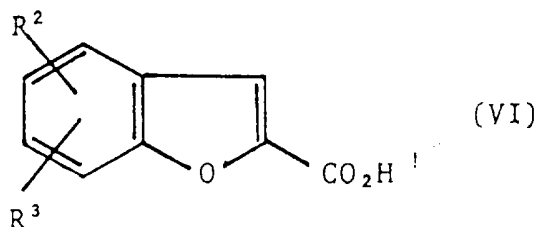


dehydraamalla esimerkiksi fosforipentoksidilla tai fosforioksidikloridilla.

Kaavan IV mukaisia amidoyhdisteitä voidaan valmistaa käsittelemällä vastaavia happoklorideja ammoniakilla. Happoklorideja vastaavasti on valmistettu analogisista kaavan V mukaisista hapoista käsittelemällä niitä halogenointiaineella kuten tionyylikloridilla liuottimessa kuten tolueenissa.

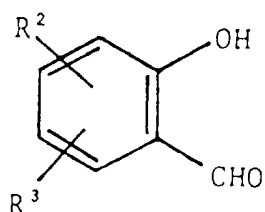


Kaavan V mukaisia happoja, joissa $R^1 = H$, voidaan valmistaa vastaavista tyydyttämättömistä hapoista, joilla on kaava VI, pelkistämällä esimerkiksi käyttäen reagenssina natriumamalgaamaa. Kaavan VI mukaisia happoja



voidaan valmistaa antamalla kaavan VII mukaisen salisyylialdehydin

67545

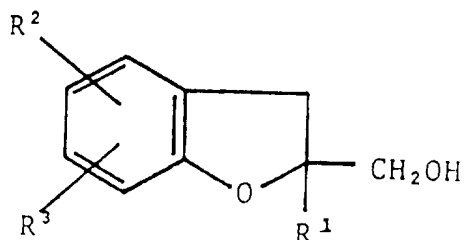


(VII)

reagoida dietylibromimalonaatin kanssa emäksen kuten kalium-karbonaatin läsnäollessa, jota reaktiota seuraa välituotteena saadun esterin hydrolyysi.

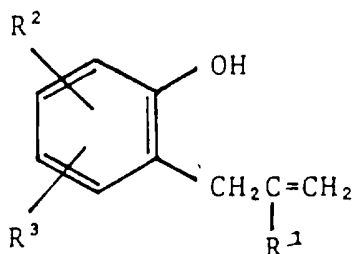
Kaavan V mukaisia happoja, joissa R^1 = alkyyli C_{1-6} , voidaan valmistaa alkyloimalla suoraan analogisia kaavan V mukaisia happoja, joissa R^1 = H, alkyylihalidilla emäksen kuten litiumdi-isopropyyliamidin läsnäollessa.

Kaavan V mukaisia happoja, joissa R^1 = vety tai alkyyli C_{1-6} , voidaan myös valmistaa kaavan VIII mukaisista alkoholeista hapettamalla niitä esimerkiksi kaliumpermanganaatilla.



(VIII)

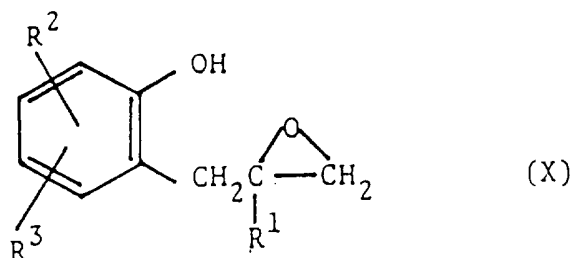
Kaavan VIII mukaisia alkoholeja voidaan valmistaa kaavan IX mukaisista fenoleista



(IX)

hapettamalla perhapolla kuten m-klooriperbentsoehapolla tai

peretikkahapolla, ja syklisoimalla välituotteena saadut kaavan X mukaiset epoksidit happokatalysaattorin avulla tai kuumentamalla.



Keksintöä havainnollistetaan seuraavilla esimerkeillä, joissa lämpötilat on esitetty Celsius-asteina.

Erilaisia yhdisteitä ja välituotteita tutkittiin ohutkerroskromatografialla (t.l.c.) silikageelilevyillä (Merck, Kieselgel 60 F₂₅₄) käyttäen eluenttina dietyylieetteri/kevyt petroleumi (40 - 60^o) -liuosta (1:1). Sulamispisteet määritettiin Koflerin kuuma levylaitteessa tai Buchin laitteessa lasikapillaariputkissa, ja ne ovat korjaamattomia. IR-spektrit ajettiin Perkin-Elmer 710B spektrofotometrillä.

Esimerkki 1

2-/2-(5-fluori-2,3-dihydrobentsofuranyyli)/-2-imidatsoliini hydrokloridi

(a) 5-fluoribentsofuraani-2-karboksyylihappo

5-fluorisalisyyli-aldehydiä (4,4 g), dietylibromimalonaattia (11,3 g) ja metyylietyyliketonia (35 ml) sekoitettiin yhdessä. Vedetöntä kaliumkarbonaattia (8,7) lisättiin seokseen, jota kuumentettiin palautusjäähdyttämällä 4 tuntia. Laimeaa rikkihappoa lisättiin ylimäärin, ja seosta uutettiin dietyylieetterillä. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä kuivatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljyä, jota käsiteltiin 10 %:lla (w/v) etanolipitoisella KOH:lla (60 ml) ja kuumentettiin palautusjäähdyttämällä 45 minuuttia. Liuotin haihdutettiin ja jäännöstä käsiteltiin ylimäärällä laimeaa rikkihappoa, ja kuumentettiin lyhyen ajan höyryhauteella. Jäähdyttämisen jälkeen epäpuhdas happo suodatettiin.

Uudelleenkiteytettäessä etyyliasetaatti/etanolista saatiin ruskeankeltaista tuotetta (1,1 g), sul. piste $261 - 266^{\circ}\text{C}$ (hajoaa), IR, ν_{max} 1685 cm^{-1} .

(b) 5-fluori-2,3-dihydrobentsofuraani-2-karboksylihapo
5-fluoribentsofuraani-2-karboksylihapo (2,4 g) lisättiin vesipitoiseen natriumhydroksidiliuokseen (3,3 g natriumhydroksidia 50 ml:ssa vettä). Natriumamalgama lisättiin 20 minuutin aikana (valmistettu 1,1 g:sta natriumia ja 42 g:sta elohopeaa). 2 1/2 tunnin lukuttua liuos jätettiin seisomaan yön yli amalgaamin kanssa. Elohopea erotettiin ja liuos suodatettiin ja sitten sitä käsiteltiin ylimäärällä 4M rikkihappoa. Saostunut happo suodatettiin ja kuivatettiin P_2O_5 :n yllä vakuumissa (1,5 g) IR ν_{max} 1720 cm^{-1} .

(c) 5-fluori-2,3-dihydrobentsofuraani-2-karbonyylikloridi
tionyylikloridia lisättiin suspensioon, joka sisälsi 5-fluori-2,3-dihydrobentsofuraani-2-karboksylihappoa (1,4 g) vedettömässä tolueenissa (12 ml). Seosta lämmitettiin $90 - 100^{\circ}\text{C}$:ssa sekoittaen 2 tuntia, jonka jälkeen liuotin ja ylimääräinen tionyylikloridi poistettiin vakuumissa, jolloin jäljelle jäi happokloridi öljynä (~1,5 g) IR ν_{max} 1820 cm^{-1} .

(d) 5-fluori-2,3-dihydrobentsofuraani-2-karboksiamidi
Liuos, joka sisälsi 5-fluori-2,3-dihydrobentsofuraani-2-karbonyylikloridia (1,5 g) vedettömässä dioksaanissa (6 ml), lisättiin tipottaen sekoitettuun ja jäähdytettyyn ($0 - 10^{\circ}\text{C}$) ammoniakki-liuokseen (9 ml, d 0,88). Lisäyksen loputtua seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, ja vettä (40 ml) lisättiin. Kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja se uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin karboksiamidi (0,8 g) IR ν_{max} 1660 cm^{-1} R_f (etyyliasetaatti) 0,33.

(e) 2-syano-5-fluori-2,3-dihydrobentsofuraani
Suspensiota, jossa oli 5-fluori-2,3-dihydrobentsofuraani-2-karboksiamidia (0,8 g) vedettömässä tolueenissa (42 ml), käsiteltiin fosforipentoksidilla (3,1 g), ja saatua seosta lämmitettiin

palautusjäähdyttäen ja sekoittaen 3 tuntia. Jäähdynyt liuos dekantoitiin ja jäännöstä pestiin tolueenilla. Yhdistetyt tolueenifraktiot pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin syanoyhdiste kiinteänä aineena (0,4 g) R_f (etyyliasetat-ri) 0,65.

(f) 2-/2-(5-fluori-2,3-dihydrobentsofuranyyli)/-2-imidatsoliinihydrokloridi

Natriummetoksidia lisättiin sekoittaen liuokseen, joka sisälsi 2-syano-5-fluori-2,3-dihydrobentsofuraania (0,35 g) metanolissa (2 ml). Liuosta pidettiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se jäähdytettiin 0°C:een ja siihen lisättiin tipoittain etyleenidiamiinin (0,16 g) liuosta metanolissa (1 ml). 15 minuutin kuluttua lisättiin tipoittain kloorivetyhapon metanoliliuosta (~1,1 mooliekvivalenttia HCl:a) samalla jäähdyttäen. 2 tunnin kuluttua metanoli poistettiin vakuumissa ja jäännös eroteltiin kloroformin ja natriumbikarbonaatin kylläisen vesiliuoksen välillä. Vapaata emästä uutettiin kloroformilla ja yhdistetyt uutteen pestiin vedellä ja kuivattiin. Kloroformiuutteisiin lisättiin ensin eetteripitoista kloorivetyä ja sitten dietyylieetteriä, ja saostunut suola kerättiin suodattamalla (0,44 g) sul. piste 209 - 219°C (hajoaa).

Esimerkki 2

2-/2-(5-metoksi-2,3-dihydrobentsofuranyyli)/-2-imidatsoliinihydrokloridi

Tämä valmistettiin 5-metoksi-2,3-dihydrobentsofuraani-2-karboksylihaposta esimerkin 1 menetelmien c-f mukaan, ja sillä on sulamispiste 209 - 211°C (hajoaa).

Esimerkki 3

2-/2-(5-hydroksi-2,3-dihydrobentsofuranyyli)/-2-imidatsoliinihydrobromidi

2-/2-(5-metoksi-2,3-dihydrobentsofuranyyli)/-2-imidatsoliinihydrokloridista saatua vapaata emästä käsiteltiin 48 %:lla (w/v)

bromivetyhapolla (15 ml) ja seosta lämmitettiin $\sim 100^{\circ}\text{C}$:ssa 7 tuntia sekoittaen. Liottimen haihduttamisen jälkeen saatiin kiinteä jäännös, joka uudelleenkiteytettiin etanoli/dietyylieetteristä, jolloin saatiin haluttu inidatsoliinihydrobromidi (0,5 g) sul. piste $231 - 235^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 4

2-/2-(2-metyyli-2,3-dihydrobentsofuranyyli)/-2-imidatsoliinihydrokloridi

(a) 2-metyyli-2,3-dihydrobentsofuraani-2-karboksylihappo

Tämä valmistettiin kahdella vaihtoehtoisella tavalla.

A. (i) 1-(2-hydroksifenyyli)-2-metyyli-2,3-epoksipropaani

Liuos, joka sisälsi m-klooriperbentsoehappoa (72,8 g) metyleenikloridissa (900 ml), lisättiin tipoittain 3 tunnin aikana sekoitettiin 3-(2-hydroksifenyyli)-2-metyyliprop-1-eenin (48,1 g) metyleenikloridiliuokseen (450 ml), jota jäähdytettiin jää-vesihauteella $10 - 20^{\circ}\text{C}$:een. Seosta sekoitettiin vielä 24 tuntia, jonka jälkeen se suodatettiin m-klooribentsoehapon poistamiseksi. Suodosta pestiin ensin 10 % w/v natriumsulfiitin (500 ml) vesiliuoksella, sitten natriumbikarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja lopuksi kylläisellä suolaliuoksella. Orgaaninen faasi kuivatettiin ja haihdutettiin vakuuissa, jolloin saatiin haluttu epoksidi (52,7 g); R_f 0,37.

(ii) 2-hydroksimetyyli-2-metyyli-2,3-dihydrobentsofuraani

Seosta, joka sisälsi 1-(2-hydroksifenyyli)-2-metyyli-2,3-epoksipropaania (52,7 g) ja silikaa (Kieselgel 60; 70 - 230 mesh) (150 g) metyleenikloridissa (300 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Poistamalla liuotin saatiin jäännös, joka sisälsi silikaa ja absorboitunutta tuotetta, ja tätä seosta sekoitettiin etyyliasetaatin kanssa 3 tuntia. Suodattamisen jälkeen etyyliasetaattisuodos kuivatettiin ja liuotin haihdutettiin vakuuissa, jolloin saatiin haluttua alkoholia 49,6. Tämä raaka tuote liuotettiin metyleenikloridiin ja pestiin

1N natriumhydroksidin vesiliuoksella ja sitten vedellä, jonka jälkeen liuos kuivattiin. Poistamalla liuotin saatiin alkoholi keltaisena öljynä, 37 g; IR $\nu_{\max}$ 3700-3200 cm^{-1} .

(iii) 2-metyyli-2,3-dihydrobentsofuraani-2-karboksylihapo
2-hydroksimetyyli-2-metyyli-2,3-dihydrobentsofuraania (16,4 g) ja kaliumhydroksidia (5,2 g) vedessä (150 ml) sekoitettiin ja jäähdytettiin 5°C:een. Kaliumpermanganaattia (20 g) lisättiin osissa 45 minuutin aikana sekoitettuun liuokseen, jonka lämpötilaa pidettiin alle 12°C:een. Lisäyksen lopettamisen jälkeen sekoitusta jatkettiin 1 tunnin ajan, jonka jälkeen seos laimennettiin vedellä. Natriummetabisulfiittia lisättiin tuhoamaan saostunut MnO_2 , jonka jälkeen lisättiin ylimäärin natriumkarbonaattia. Emäksinen vesikerros pestiin metyylikloridilla ja tehtiin sitten happameksi 2 N kloorivetyhapolla. Metyleenikloridilla suoritettua uuttoa seurasi uutteen pesu, kuivaus ja haihdutus, jolloin saatiin karboksylihapo (3,0 g); IR $\nu_{\max}$ 1720 cm^{-1} .

B. 2-metyyli-2,3-dihydrobentsofuraani-2-karboksylihapo

Kuivaan argonilla täytettyyn pulloon laitettiin di-isopropyyliamiinia (8,1 g vasta tislattuna kalsiumhydridistä) ja tetrahydrofuraania (120 ml vasta tislattuna LiAlH_4 :stä) ruiskulla septumin läpi. Sekoitettu liuos jäähdytettiin -78°C:een käyttäen metanoli/ CO_2 -haudetta. n-Butyyllilitiumia (1,6 M heksaanissa; 55 ml) lisättiin tipoittain 5 -10 minuutin aikana, ja liuoksen annettiin palautua huoneen lämpötilaan. Liuos jäähdytettiin uudelleen -78°C:een, ja siihen lisättiin 2,3-dihydrobentsofuraani-2-karboksylihapon liuosta (3,3 g tetrahydrofuraanissa (30 ml) tipoittain, jolloin välittömästi muodostui oranssinkeltainen liuos. 20 minuutin kuluttua lisättiin nopeasti metyylijodidia (10 g; vasta kuivattu johtamalla silikakolonnin läpi ja tislamalla), jolloin väri hävisi melkein välittömästi (vaaleankeltainen liuos). 45 minuutin jälkeen seos kaadettiin jäihin ja uutettiin metyleenikloridilla (3 x 75 ml). Uutteet kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin raaka karboksylihapo (3,5 g), (identtinen NMR ja tlc menetelmällä A saadun yhdisteen kanssa).

(b) 2-/2-(2-metyyli-2,3-dihydrobentsofuranyyli)/-2-
imidatsoliinihydrokloridi

Tämä valmistettiin 2-metyyli-2,3-dihydrobentsofuraani-2-karboksyylihaposta esimerkin 1 menetelmien c-f mukaisesti, ja sille saatiin sul. piste 268 - 270°C.

Taulukossa 1 on esitetty lisää kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R¹ on vety, ja jotka on valmistettu esimerkin 1 mukaisella menetelmällä tai esimerkkien 22 ja 23 kohdalla esimerkin 3 menetelmällä.

Taulukko 1

Esim.	R ²	R ³	suola	sul. piste °C
5	H	5-Cl	HCl	225-250(d)
6	H	H	HCl	204-210(d)
7	H	4-Me	HCl	237-238
8	H	4-Cl	HCl	233-237
9	H	5-Me	HCl	214-224
10	H	5-Br	HCl	216-246(d)
11	H	6-Me	HCl	230-240
12	H	6-OMe	HCl	224-228
13	H	7-Me	HCl	271-274
14	H	7-OMe	HCl	230-250(d)
15	H	7-Cl	HCl	220-270(d)
16	4-Me	7-Me	HCl	254-257
17	5-Me	6-Me	HCl	215-216
18	5-Me	7-Me	HCl	230-253(d)
19	5-Cl	7-Cl	HCl	279-281
20	6-Cl	7-Cl	HCl	308-310
21	5-Cl	7-Me	HCl	245-266(d)
22	H	6-OH	HBr	249-254
23	H	7-OH	HBr	234-241

Me = metyyli;

d = hajoamislämpötila.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologinen aktiivisuus määritettiin seuraavien menetelmien mukaisesti.

1. Pre- ja postsynaptisen α -adrenoreseptorin antagonismi testeissä, joissa käytetään eristettyä kudosta

Alustava biologinen arviointi presynaptisen α_2 -adrenoreseptorin antagonismista suoritettiin määrittämällä pA_2 -arvot klonidiinin, joka on hyvin tunnettu presynaptinen α -adrenoreseptorin agonisti, estovaikutuksia vastaan rotan siemenjohtimella, jota ärsytettiin 0,1 Hz:n taajuudella menetelmällä, jonka ovat esittäneet Doxey, J.C., Smith, C.F.C., ja Walker, J.M., Br. J. Pharmac., 1977, 60, 91.

Tämä in vitro -malli on erittäin käyttökelpoinen alustavana seulana tutkittaessa presynaptista aktiivisuutta eristettynä, koska siemenjohdinkudoksen fysiologinen luonne on sellainen, että eksogeeniset aineet pääsevät erittäin vaikeasti siinä sijaitseviin postsynaptisiin reseptoreihin. Niinpä vaihtoehtoista kudosta, rotan anococcygeus -lihasta käytetään määrittämään postsynaptista α -adrenoreseptorivaikutusta. Noradrenaliinilla aiheutettujen supistusten vastavaikutusta käytetään määrittämään pA_2 -arvoja postsynaptisille α -adrenoreseptoreille. Presynaptisten α -adrenoreseptoreiden antagonismin (klonidiinia vastaan rotan siemenjohtimessa) suhdetta postsynaptisten α -adrenoreseptoreiden antagonismiin (noradrenaliinilla aiheutettuja supistuksia vastaan rotan anococcygeus -lihaksessa) käytetään määrittämään selektiivisyys adrenoreseptoreita kohtaan. Taulukossa 2 on esitetty tulokset esimerkin 5 mukaiselle yhdisteelle (I; $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = 5-C1$) ja neljälle standardilääkkeelle: (i) ei-selektiiviselle α -adrenoreseptorin antagonistille, fentolamiinille, (ii) selektiiviselle presynaptiselle antagonistille, johimbiinille, (iii) erittäin selektiiviselle postsynaptiselle antagonistille, pratsosiinille ja (iv) antidepressantille, mianseriinille, joka osoittaa ei-selektiivisiä pre- ja postsynaptisia adrenoreseptorien vastaisia vaikutuksia osana farmakologista profiiliaan.

67545

Taulukko 2

<u>Yhdiste</u>	Presynaptinen antagonismi pA_2 vs klonidiini (rotan siemen- johdin)	Postsynaptinen antagonismi pA_2 vs noradrenaliini (anococcygeus)	Pre/post synaptinen suhde
Esimerkki 5	8,2	6,2	100
Fentolamiini	8,4	7,7	4,8
Johimbiini	8,2	6,4	60
Pratsosiini	5,9	8,2	0,005
Mianseriini	7,3	6,6	5,0

Tulokset ovat keskiarvoja vähintään viidestä kokeesta.

2. Presynaptisen α -adrenoreseptorin antagonismi rotalla, jonka selkäydin on tuhottu

Rotan siemenjohdin - laskimonsisäinen aktiivisuus

Tämä testimalli laajentaa presynaptisen α -adrenoreseptorin antagonismin arvioinnin klonidiinia vastaan rotan siemenjohtimessa in vivo -tilanteeseen. Ärsyttämällä aikaansaatuja supistuksia rotan siemenjohtimessa seurattiin rotilla, joiden selkäydin oli tuhottu, käyttäen menetelmää, jonka ovat esittäneet Brown, J., Doxey, J.C., Handley, S. ja Virdee, N., Recent Advanced in the Pharmacology of Adrenoreceptors Elsevier North Holland, pp. 367 - 370, 1978. Klonidiini aiheuttaa pitkään kestävä painevai-
kutuksen ja pitkään kestävä rotan siemenjohtimien supistuksia estävän vaikutuksen. Testiyhdisteet injektointiin kumulatiivisina annoksina suonensisäisesti ja niiden kyky palauttaa hypogastrisen hermon stimuloitavuus heijastaa niiden presynaptista antagonis-
mia. Taulukossa 3 on esitetty antagonistien annokset, jotka pa-
lauttavat 50 %:sti hypogastrisen hermon stimuloitavuuden.

Taulukko 3

Suhteelliset antagonistien tehot presynaptisissa α -adrenoreseptoreissa rotilla, joiden selkäydin oli tuhottu

<u>Yhdiste</u>	<u>Antagonistin i.v. annos, joka 50 %:sti poistaa klonidiinisalpauksen siemenjohtimessa, mg/kg</u>
Esimerkki 5	0.102
Johimbiini HC1	0,86
Mianseriini HC1	>4,4
Fentolamiini mesylaatti	0,12

Tulokset ovat vähintään neljän rotan keskiarvoja.

Valituissa koeolosuhteissa kaikki yhdisteet mianseriinia lukuunottamatta poistivat täydellisesti klonidiinin estovaikutuksen hypogastrisen hermon stimuloitavuuteen. Mianseriinilla havaittu suurin poistamiskyky oli 36 % 4,4 mg/kg suuruisella kumulatiivisella suonensisäisellä annoksella. Taulukosta 3 voidaan havaita, että esimerkin 5 mukainen yhdiste ja fentolamiini ovat suunnilleen yhdenvertaisia in vivo klonidiinin presynaptisia α -adrenoreseptoreita stimuloivaa vaikutusta vastaan. Päinvastoin kuin in vitro -arvoissa, jotka osoittavat, että johimbiini ja esimerkin 5 mukainen yhdiste ovat yhtä tehokkaita presynaptisten α -adrenoreseptoreiden antagonisteina (katso taulukko 2), jälkimmäinen yhdiste on noin 8 kertaa tehokkaampi kuin johimbiini rotissa, joiden selkäydin on tuhottu (taulukko 3).

3. Presynaptisten α -adrenoreseptoreiden antagonisti- ja postsynaptisten α -adrenoreseptoreiden agonistivaikutus kokeissa, joissa käytetään eristettyä kudosta.

Esimerkin 6 yhdiste on esimerkki yhdisteestä, jolla on sekä presynaptisten α -adrenoreseptoreiden antagonisti- että postsynaptisten α -adrenoreseptoreiden agonistivaikutuksia. Presynaptisten α -adrenoreseptoreiden agonistivaikutuksia. Presynaptisten

α -adrenoreseptoreiden antagonismi määritettiin osassa 1 kuvatulla tavalla. Postsynaptisten α -adrenoreseptoreiden agonistivaikutus esitettiin pD_2 -arvona, joka on negatiivinen logaritmi yhdisteen molaarisesta konsentraatiosta, jolla saadaan 50 % maksimisupistuksista tässä tapauksessa anococcygeus -lihaksessa (Brown, J., Doxey, J.C., ja Handley, S., Eur. J. Pharmac. 1980, 67, 33). Taulukossa 4 on esitetty tulokset esimerkin 6 mukaiselle yhdisteelle (I , $R^1=R^2=R^3=H$), analogiselle kaavan A mukaiselle dehydroyhdisteelle ja postsynaptiset agonistivaikutukset klonidiinille ja fenylefriinille.

Taulukko 4

<u>Yhdiste</u>	<u>Presynaptinen antagonismi</u> <u>pA_2 vs klonidiini (sie-</u> <u>menjohdin)</u>	<u>Postsynaptinen</u> <u>agonismi pD_2</u> <u>(anococcygeus)</u>
Esimerkki 6	8,50	6,3
Yhdiste A	6,08	-
Klonidiini	-	7,5
Fenylefriini	-	6,5

Tulokset ovat vähintään 3 kokeen keskiarvoja, ja osoittavat, että esimerkin 6 yhdiste on enemmän kuin 200 kertaa tehokkaampi presynaptinen α_2 -antagonisti kuin analoginen dehydroyhdiste. Dehydroyhdiste on tosiasiassa postsynaptinen antagonisti, jolla on pA_2 -arvo 5,24 testattaessa rotan anococcygeus -lihaksella.

4. Presynaptisten α -adrenoreseptoreiden antagonisti- ja postsynaptisten α -adrenoreseptoreiden agonistivaikutus rotalla, jonka selkäydin on tuhottu.

In vivo presynaptisten α -adrenoreseptoreiden antagonistivaikutus määritettiin käyttäen osassa 2 esitettyä menetelmää. Postsynaptisten α -adrenoreseptoreiden agonistivaikutus määritettiin eristetyissä ryhmissä rottia, joilta juuri oli tuhottu selkäydin, ja se on esitetty yhdisteen suonensisäisenä annoksena, joka nostaa diastolista verenpainetta 50 mmHg. Saadut tulokset on esitetty taulukossa 5.

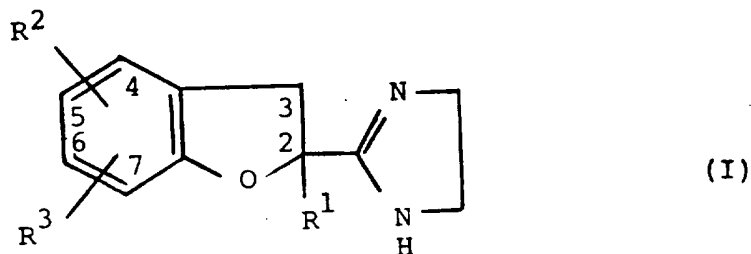
Taulukko 5

<u>Yhdiste</u>	<u>i.v. annos, joka poistaa 50 %:sti klonidiinin salpauksen siemenjohti- messa</u>	<u>i.v. annos, joka aihe- uttaa 50 mmHg nousun diastollisessa veren- paineessa</u>
	mg/kg	mg/kg
Esimerkki 6	0,030	0,020
Klonidiini	-	0,003
Fenylefriini	-	0,030

Johtopäätelmä voidaan todeta, että esimerkin 6 yhdisteellä on presynaptisten α -adrenoreseptoreiden antagonistivaikutuksia sekä eristetyissä kudoksissa että vahingoittumattomissa eläimissä. Lisäksi se on hiukan tehokkaampi kuin fenylefriini postrynaptisten α -adrenoreseptoreiden agonistina.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmakologisesti aktiivista imidatsooliinijohdosta, jonka kaava I on

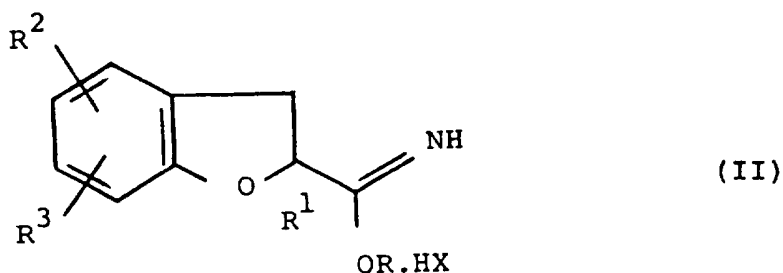


tai sen myrkyttöntä suolaa, jossa R_1 on vety tai alkyyli C_{1-6} ;

R^2 on vety, metyyli, kloori, bromi tai fluori;

R^3 on vety, metyyli, hydroksi, metoksi, fluori, kloori tai bromi;

t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaisen yhdisteen



jossa R^1 on vety tai alkyyli C_{1-6} ;

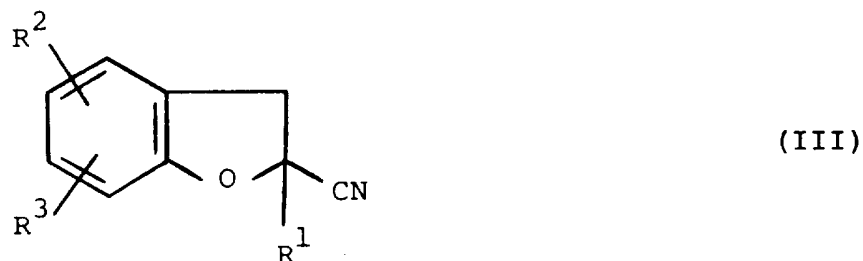
R^2 on vety, metyyli, kloori, bromi tai fluori;

R^3 on vety, metyyli, metoksi, fluori, kloori ktai bromi;

R on alkyyli C_{1-4} ja HX on happo, annetaan reagoida ainakin yhden mooliekvivalentin etyleenidiamiinia kanssa, ja mahdollisesti saatua kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R^3 on metoksi, käsitellään vesipitoisella bromivetyhapolla, jolloin saadaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^3 on hydroksi.

2. Vaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan alkoholissa ROH (jossa R on alkyyli

C₁₋₄) ja että kaavan II mukainen yhdiste (jossa R on alkyyli C₁₋₄ ja HX on kloorivety) muodostetaan in situ vastaavasta kaavan III mukaisesta yhdisteestä



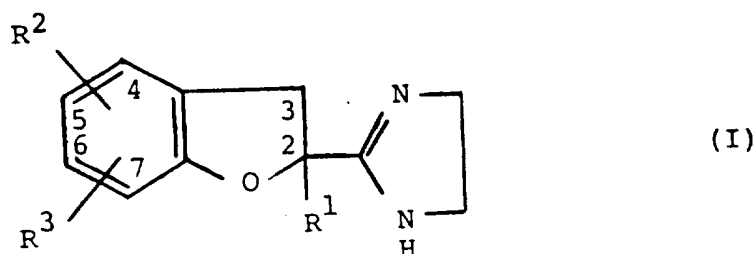
reaktiolla natriumalkoksidin RONA (jossa R on alkyyli C₁₋₄), jota seuraa reaktio kloorivedyn kanssa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että tuote on 2-**[**2-(5-kloori-2,3-dihydro-
bentsofuranyyli)**]**-2-imidatsoliini tai sen ei-toksinen suola.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että tuote on 2-**[**2-(2,3-dihydrobentsofu-
raani)**]**-2-imidatsoliini tai sen ei-toksinen suola.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett farmakologiskt aktivt imidazolinderivat formeln I

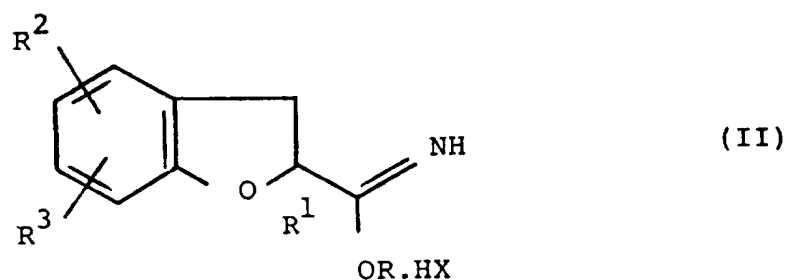


eller dess icke-toxiska salt, där R^1 är väte eller alkyl C_{1-6} ;

R^2 är väte, metyl, klor, brom eller fluor;

R^3 är väte, metyl, hydroxi, metoxi, fluor, klor eller brom;

k ä n n e t e c k n a t därav, att förening med formeln II



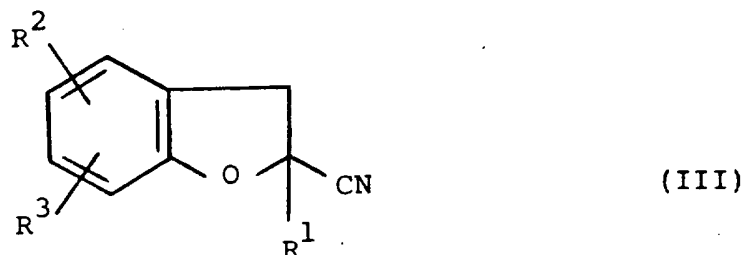
där R^1 är väte eller alkyl C_{1-6} ;

R^2 är väte, metyl, metoxi, fluor, klor eller brom;

R är alkyl C_{1-4} och HX är syra, omsätts med åtminstone en molekvivalent etylendiamin, och den erhållna föreningen med formeln I, där R^3 är metoxi, eventuellt behandlas med vattenhaltig bromvätesyra, varvid en motsvarande förening med formeln I, där R^3 är hydroksi erhålles.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i alkohol ROH (där R är alkyl C_{1-4}) och att föreningen med (där R är alkyl C_{1-4} och HX är

klorväte) bildas in situ av en motsvarande förening med formeln III



genom en reaktion med natriumalkoxid RNa (där R är alkyl C₁₋₄), vilken åtföljes av en reaktion med klorväte.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e - t e c k n a t därav, att produkten är 2-**[2-(5-klor-2,3-dihydrobezofuranyl)]**-2-imidazolin eller dess icke-toxiska salt.

4. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e - t e c k n a d därav, att produkten är 2-**[2-(2,3-dihydrobenzofuranyl)]**-2-imidazolin eller dess icke-toxiska salt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 927 023 (C 07 D 233/04).