

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **149593 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: **2194/73**

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 487/04**

(22) Indleveringsdag: **18 apr 1973**

(24) Løbedag: **25 mar 1968**

(41) Alm. tilgængelig: **18 apr 1973**

(44) Fremlagt: **04 aug 1986**

(86) International ansøgning nr.: –

(62) Stamansøgning nr.: **1293/68**

(30) Prioritet: –

(71) Ansøger: ***AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION; New York, US.**

(72) Opfinder: **Theodore Sylvester *Sulkowski; US.**

(74) Fuldmægtig: **Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co**

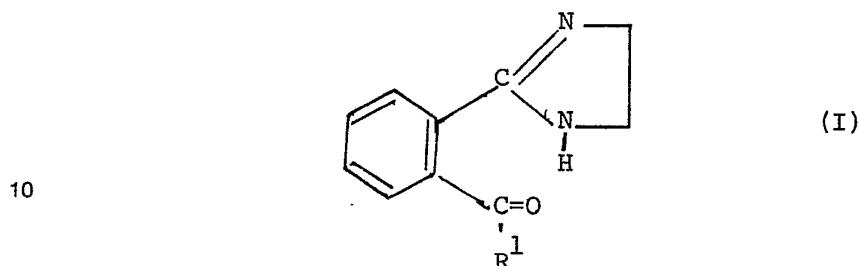
(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af imidazolinyl-phenylforbindelser eller syreadditionssalte deraf**

DN 149593 B

0

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af imidazolinylphenylforbindelser med antidepressiv og/eller anoreksisk aktivitet.

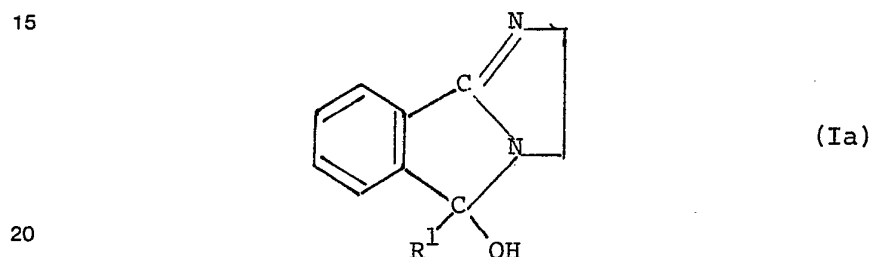
De omhandlede imidazolinylphenylforbindelser har
5 den almene formel



10

der også kan beskrives ved den tautomere struktur

15



20

og omfatter tillige de farmaceutisk uskadelige syreadditionssalte deraf.

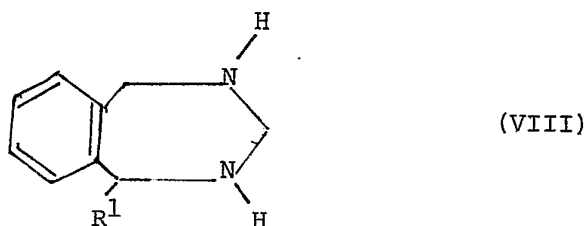
I formlerne I og Ia betyder R^1 phenyl, monohalogenphenyl eller dihalogenphenyl.
25

Forbindelserne med den almene formel I betegnes "imidazolinylphenylforbindelser". Eksempler er 4'-chlor-2-(2-imidazolin-2-yl)-benzophenon og 2-(2-imidazolin-2-yl)-4'-methylbenzophenon.

30 Forbindelserne med den almene formel I udviser almindeligvis antidepressiv og/eller anoreksisk aktivitet.

Ifølge opfindelsen fremstilles ovenstående imidazolinylphenylforbindelser ved, at man oxiderer en hexahydrobenzodiazocin med den almene formel

35



0 eller et syreadditionssalt deraf, hvor R^1 har den ovenfor
i forbindelse med den almene formel I anførte betydning,
med et stærkt oxidationsmiddel i et egnet opløsningsmid-
del, hvorefter man om ønsket omdanner den dannede forbin-
5 delse fra syreadditionssaltet til den frie base eller om-
danner den frie base til syreadditionsaltet.

Udgangsmaterialerne med den almene formel VIII og
deres fremstilling er beskrevet i engelsk patentskrift
nr. 1.059.174.

10 Oxidationen af disse udgangsmaterialer gennemføres
fortrinsvis, ved at en sådan forbindelse bringes i kontakt
med et stærkt oxidationsmiddel i et reaktionsindifferent op-
løsningsmiddel ved en temperatur, der med fordel er fra
20°C til 60°C, i et tidsrum på f.eks. fra 1/2 time til ca.
15 4 timer. Især foretrækkes det, at denne reaktion gennemfø-
res, ved at en vandig opløsning af hexahydrobenzodiazoci-
nen bringes i kontakt med en kaliumpermanganatopløsning
ved stuetemperatur i ca. 1 time. Andre egnede kendte oxi-
dationsmidler og reaktionsindifferente opløsningsmidler
20 kan anvendes ved denne reaktion. I denne henseende kan der
opnås fortrinlige resultater med kaliumdichromat og ka-
liumchlorat. Det anvendte opløsningsmiddel skal være et
opløsningsmiddel, som opløser hexahydrobenzodiazocinen og
ikke griber ind i oxidationsreaktionen, f.eks. vand, ace-
25 tone og methylethylketon.

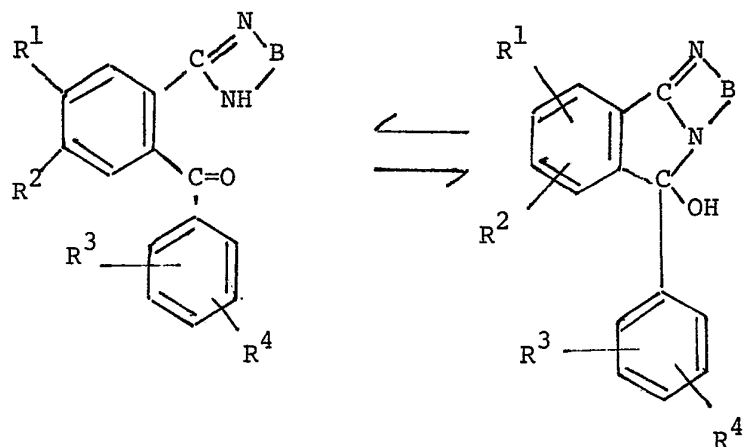
Når oxidationsreaktionen er fuldstændig, kan den
tilsvarende imidazolinyphenylforbindelse skilles fra og
udvindes på rutinemæssig måde, f.eks. ved udfældning af
produktet ved tilsætning af en base og efterfølgende fra-
30 skillelse ved filtrering.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede
forbindelser er til dels kendte, idet der fra dansk pa-
tentansøgning nr. 1405/68 kendes forbindelser med de tau-
tomere formler

0

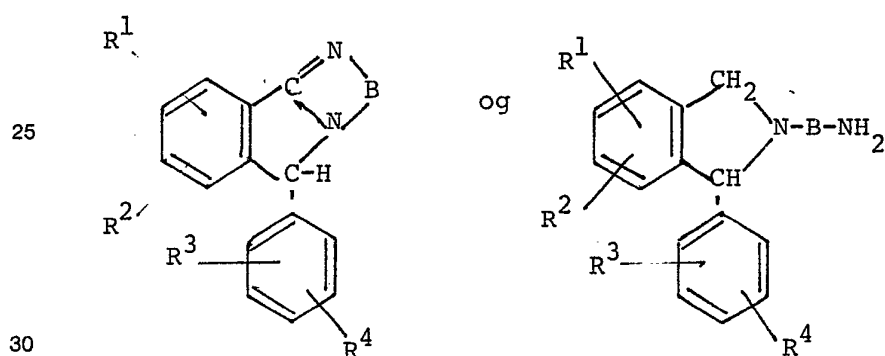
5

10



hvor B betyder alkylen med 2-4 carbonatomer, idet ét eller flere hydrogenatomer kan være erstattet af lavere alkyl, og R^1 , R^2 , R^3 og R^4 uafhængigt af hinanden betyder hydrogen, halogen, lavere alkoxy, lavere alkyl, hydroxy eller trifluormethyl.

I ovennævnte patentansøgning er beskrevet forskellige metoder til fremstilling af disse forbindelser, bl.a. oxidation af forbindelser med formlerne



For samtlige de beskrevne metoder gælder imidlertid, at der i intet tilfælde er angivet noget om de opnåede udbytter. Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen opnås der gode udbytter.

Da de fremstillede, nitrogenholdige forbindelser er

0 basiske, kan der drages fordel af vandopløseligheden af
salte af disse forbindelser dannet med syrer ved isolerin-
gen og/eller rensningen af ovennævnte forbindelser og ved
fremstillingen af vandige opløsninger af disse hidtil ukend-
5 te forbindelser til oral eller parenteral indgift. Natur-
ligvis bør kun salte dannet med farmaceutisk uskadelige
syrer anvendes til terapeutiske formål. Særlig effektive
salte er sådanne, som er dannet med farmaceutisk uskade-
lige syrer med en pH-værdi på 3 eller derunder. Sådanne
10 syrer er velkendte, f.eks. salt-, hydrogenbromid-, hydro-
geniodid-, svovl-, salpeter-, phosphor-, eddike-, mælke-,
citron-, vin-, malein-, glucon-, benzensulfon-, toluen-
sulfon-, methylsulfon- og ethylsulfonsyre. Disse salte kan
fremstilles ved almindeligt anvendte metoder, f.eks. ved
15 omsætning af forbindelsen med et ækvivalent af den ud-
valgte syre i vandig opløsning og koncentrering af opløs-
ningen. Andre kendte metoder kan også anvendes.

De ved den her omhandlede fremgangsmåde anvendte
tids- og temperaturintervaller er ikke kritiske og repræ-
20 senterer simpelt hen de mest hensigtsmæssige intervaller,
som kan forenes med en gennemførelse af reaktionen i et
minimum af tid uden unødvendig vanskelighed. Reaktionsstem-
peraturer væsentligt under de anførte intervaller kan under-
tiden anvendes, men deres anvendelse forøger reaktionsti-
25 den væsentligt. På samme måde kan i visse tilfælde tempe-
raturer, der er højere end de angivne, anvendes med en
forholdsmæssig nedgang i reaktionstid. Udtrykket "mineral-
syre" indbefatter, således som det er anvendt ovenfor, alle
uorganiske syrer, f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre og
30 hydrogeniodidsyre, salpetersyre, svovlsyre og phosphorsyre.

De efterfølgende eksempler illustrerer den her om-
handlede fremgangsmåde.

Eksempel 1

35 2 g 1-(p-chlorphenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,5-
-benzodiazocin-dihydrochlorid blev opløst i 50 ml vand.

0

En opløsning af 1 g kaliumpermanganat i 50 ml vand blev tilsat dråbevis i løbet af en 1/2 time. Blandingen blev filtreret til fjernelse af uorganiske salte, og filtratet blev gjort basisk med natriumcarbonatopløsning. Det udfældede faste stof blev skilt fra og vasket med vand. Ved omkrystallisation fra ethanol fremkom 4'-chlor-2-(2-imidazolin-2-yl)-benzophenon, smeltepunkt 215-217°C (sønderdeling). Udbytte 0,4 g (25% af det teoretiske).

Analyse:

Beregnet for $C_{16}H_{13}N_2OCl$: C=67,49%, H=4,60%, N=9,40%, Cl=12,45%.
 Fundet: C=67,18%, H=4,32%, N=9,68%, Cl=12,7%.

10

Eksempel 2

Ved den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde kan den nedenfor anførte imidazolinylphenylforbindelse fremstilles ved oxidation af 10 g af den anførte hexahydrobenzodiazocin:

15

Hexahydrobenzodiazocin

Imidazolinylphenylforbindelser

20	1,2,3,4,5,6-Hexahydro-1-(p-bromphenyl)-2,5-benzodiazocin-dihydrochlorid	4'-Brom-2-(2-imidazolin-2-yl)-benzophenon, smp. 191-196°C. Udbytte 2 g (29% af det teoretiske)
----	---	---

25

Eksempel 3

1 g 1,2,3,4,5,6-hexahydro-1-phenyl-2,5-benzodiazocin-dihydrochlorid blev opløst i 25 ml. En opløsning af 0,5 kaliumpermanganat i 25 ml vand blev tilsat i løbet af 1 time. Blandingen blev filtreret til fjernelse af udfældede uorganiske salte, og filtratet blev gjort alkalisk med en kaliumbicarbonatopløsning. Det udfældede produkt blev skilt fra og omkrystalliseret fra ethanol. Det på denne måde fremstillede produkt var 2-(2-imidazolin-2-yl)-benzophenon, smeltepunkt 209°C (sønderdeling).

30

35

0

Analyse:

Beregnet for $C_{16}H_{14}N_2O$: C=76,77%, H=5,63%, N=11,20%.

Fundet: C=76,63%, H=5,66%, N=11,0%.

5

Eksempel 4

10 g 1-(3,4-dichlorphenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,5-benzodiazocin-dihydrochlorid blev opløst i 250 ml vand. En opløsning af 5,0 g kaliumpermanganat i 250 ml vand blev tilsat i løbet af 2 timer. Blandingen blev filtreret til fjernelse af udfældede uorganiske salte, og filtratet blev gjort alkalisk med en natriumbicarbonatopløsning. Det udfældede produkt blev skilt fra og omkrystalliseret fra methanol. Det på denne måde fremstillede produkt var 3',4'-dichlor-2-(2-imidazolin-2-yl)-benzophenon, smp. 203-205°C.

15

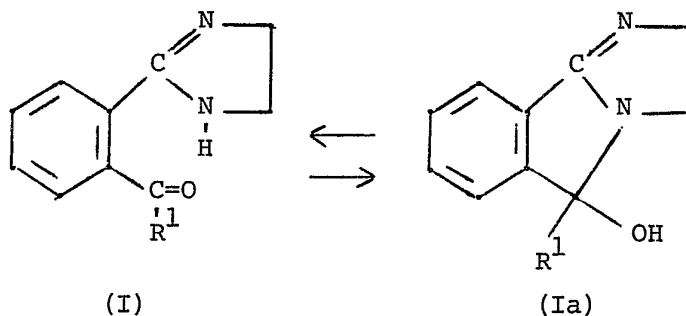
Eksempel 5

Hydrochloridet af 2-(2-imidazolin-2-yl)-benzophenon blev fremstillet ved blanding af en ethanolisk opløsning af denne forbindelse, fremstillet ifølge eksempel 3, med en vandig opløsning indeholdende en ækvivalent mængde saltsyre og derefter afdampning af det vandige opløsningsmiddel under vakuum, smp. 170-172°C (sønderdeling). Udbyttet er 66% af det teroretiske.

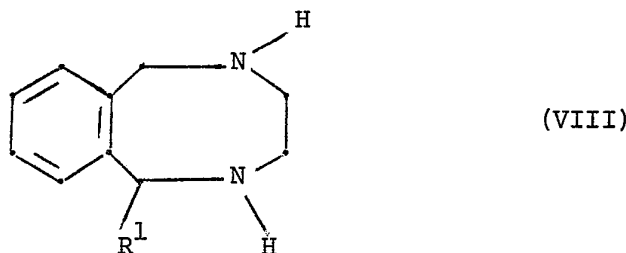
20

P a t e n t k r a v .

Fremgangsmåde til fremstilling af imidazolinylphenylforbindelser med den almene formel



eller syreadditionssalte deraf, hvor R^1 betyder phenyl, monohalogenphenyl eller dihalogenphenyl, k e n d e t e g n e t ved, at man oxiderer en hexahydrobenzodiazocin med den almene formel



eller et syreadditionssalt deraf, hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, med et stærkt oxidationsmiddel i et egnet opløsningsmiddel, hvorefter man om ønsket omdanner den dannede forbindelse fra syreadditionssaltet til den frie base eller omdanner den frie base til syreadditionssaltet.

Fremdragne publikationer: