

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningssskrift nr. 117078

Int. Cl. C 07 d 99/04 Kl. 12p-9

Patentsøknad nr. 158.392 Inngitt 8.VI 1965

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningssskrift utgitt 30.VI 1969

Prioritet begjært fra: 9.VI-64 Sveits,
nr. 7494/64

J.R. Geigy A.G.,
Schwarzwaldallee 215, CH-4000 Basel 21, Sveits.

Oppfinner: Charles Morel, Bromhübelweg 9,
Arlesheim, Sveits.

Fullmektig: Dr. ing. K. O. Berg.

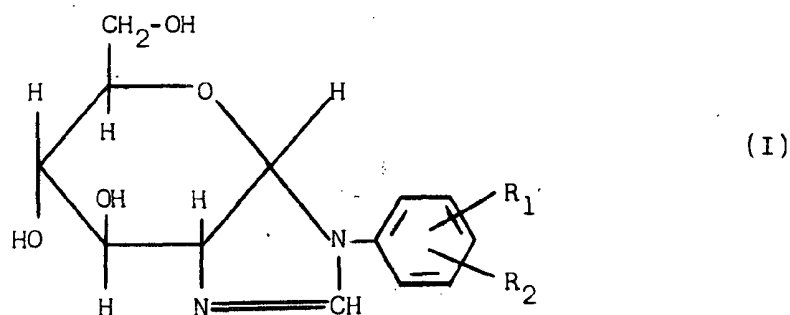
Fremgangsmåte for fremstilling av hittil ukjente terapeutisk
virksomme imidazolderivater.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for
fremstilling av hittil ukjente terapeutisk virksomme
imidazolderivater såvel som de etter denne fremgangsmåte
oppnåelige nye forbindelser med verdifulle farmakologiske
egenskaper.

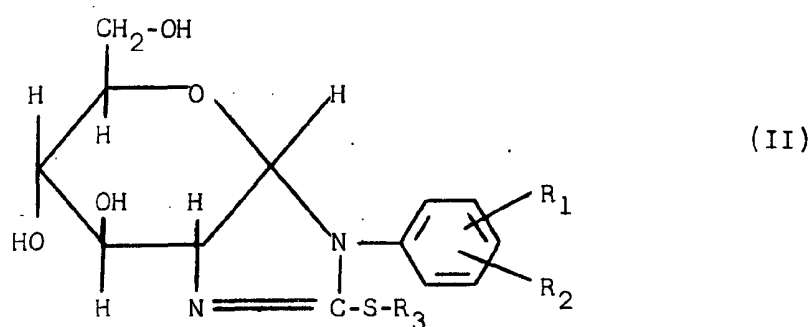
Det ble funnet at man kan fremstille forbindelser med den
generelle formel I,

117078

2



hvor R_1 betyr en lavere alkyl- eller alkoksygruppe eller et halogenatom inntil atomnummer 35 og R_2 hydrogen, en lavere alkyl- eller alkoksygruppe eller et halogenatom inntil atomnummer 35, og deres salter med uorganiske og organiske syrer, idet man behandler en forbindelse med den generelle formel II,



hvor R_3 betyr hydrogen eller en lavere alkylgruppe, og R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, og hvor, ifall R_3 betyr hydrogen, forbindelsen med formel II også kan foreligge i dens tautomere tioketalform, med en hydreringskatalysator i nærvær av en lavere alkanol og, hvis ønsket, omvandler reaksjonsproduktet til et salt med en uorganisk eller organisk syre. Som lavere alkanol anvender man f.eks. etanol og som katalysator Raney-nikkel. Reaksjonen finner sted fortrinnsvis ved temperaturer mellom 65° og 120° , f.eks. ved koketemperaturen for alkanolet som anvendes, som i overskudd samtidig kan tjene som reaksjonsmedium.

Forbindelsen 3-(4'-klor-fenyl)-4,5-D-glucopyrano- Δ^1 -imidazolidin, fremstillbar ifølge den foreliggende oppfinnelse, viser allerede i liten dosering en god antiflogistisk virkning som er den for det tidligere kjente 2-tiono-3-(3',4'-diklor-fenyl)-4,5-D-glucopyrano-tetrahydro-imidazol (ifølge fransk patent nr. 1.317.595) uventet og entydig overlegen.

I forbindelsene med den generelle formel I og tilhørende utgangsstoffer er R_1 f.eks. metyl-, etyl-, isopropyl-, tert.butyl-, metoksy-, etoksy-, n-propoksy-, isopropoksy- eller n-butoksy-resten, fluor, klor eller brom og R_2 er hydrogen eller en av de under R_1 oppregnede substituenten.

Ifall begge restene R_1 og R_2 er forskjellig fra hydrogen, befinner fortrinnsvis en av de to seg i 3-stilling, og den andre i 4-stilling i fenylresten. Resten R_3 i den generelle formel II er f.eks. hydrogen, etyl- eller metylresten.

Utgangsstoffene med den generelle formel II, hvor R_3 betyr hydrogen, er på sin side fremstillbare f.eks. etter den beskrevne fremgangsmåte i det franske patent nr. 1.317.595 for noen forbindelser som faller inn under den generelle formel II. Denne fremgangsmåte består i at man omsetter D-glucosamin med tilsvarende definisjon for R_1 og R_2 substituert fenylsennepsolje (fenylisotiocyanat) i varme, hvorved man som oppløsningsmiddel f.eks. anvender etanol. Det umiddelbare reaksjonsprodukt utsetter man herpå ring-sluttende betingelser, idet man f.eks. koker videre denne reaksjonsoppløsning som inneholder dette, etter tilsetning av litt svovelsyre ennå en kort tid eller idet man først isolerer det umiddelbare reaksjonsprodukt f.eks. ved inndampning av reaksjonsoppløsningen og oppvarmer den deretter med vandig, f.eks. 20%ig eddiksyre til ca. 95 - 100°. Isoleringen av forbindelsen med den generelle formel II kan eventuelt etter fjerning av svovelsyren finne sted ved inndampning av reaksjonsoppløsningen og omkrystallisasjon

av resten, f.eks. fra vann eller etanol/vann. En annen fremgangsmåte for fremstilling av utgangsstoffer med den generelle formel II er beskrevet i britisk patent nr. 924.985, hvor også fysikalske data for slike forbindelser er angitt.

Utgangsstoffene med den generelle formel II, hvor R_3 betyr en alkylrest, oppnås ved omsetning av alkalimetallsalter av de ovenfor nevnte utgangsmaterialer med reaksjonsdyktige estere av lavere alkanoler, f.eks. med lavere alkylhalogenider i egnede-inerte organiske oppløsningsmidler, f.eks. dimetylformamid, i varme.

Som det videre ble funnet, innehar de ifølge oppfinnelsen fremstillbare nye imidazolderivater med den generelle formel I verdifulle farmakologiske egenskaper, i særdeleshet antiflogistisk, analgetisk og antipyretisk virkning. Den antiflogistiske virkning av forbindelsene med den generelle formel I lar seg påvise eksperimentelt med dyr f.eks. ved den ved injeksjon av formaldehyd i rottefötter bevirkende ødem og ved den likeså ved formaldehydinjeksjon utløste peritonitis hos rötter, såvel som ved beskyttelsesvirkningen overfor UV-bestråling. Forbindelsene med den generelle formel I lar seg administrere oralt eller rektalt eller i form av vandige oppløsninger av deres nedenfor beskrevne salter, også parenteralt, i særdeleshet intramuskulært. De egner seg for smertelindring og ved behandling av betennelser av forskjellig opprinnelse, f.eks. revmatiske sykdommer, hvor de kan administreres hos voksne pasienter i daglige doser på 100 - 1000 mg oralt eller 50 - 500 mg parenteralt.

Forbindelsene med den generelle formel I danner med uorganiske og organiske syrer ensyrige salter.

Mange av de samme er lett oppløselig i vann som de frie basene. Vandige oppløsninger av salter fremstilles såfremt saltene med hensyn til krystallisasjonsbarhet overfor de

frie basene ikke byr på noen fordeler, fortrinnsvis ved oppløsning av tilsvarende mengder av de frie basene og syrene i vann. Som eksempler på syrer som kommer på tale for saltdannelse, skal nevnes: saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, etandisulfonsyre, β -hydroksy-etansulfonsyre, eddiksyre, ravsyre, fumarsyre, maleinsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre, salicylsyre og mandelsyre.

Det etterfølgende eksempel redegjør nærmere for fremstillingen av nye forbindelser med den generelle formel I, men er imidlertid på ingen måte den eneste utførelsesform av den samme. Temperaturene er angitt i Celsiusgrader.

EKSEMPEL

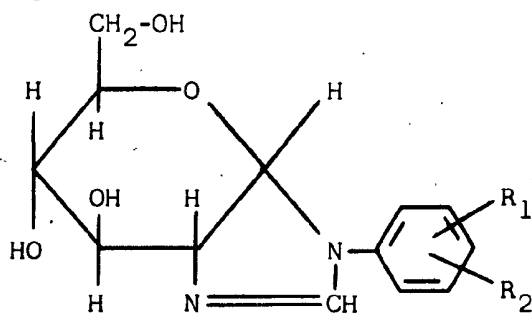
1 g 2-tiono-3-(3',4'-diklor-fenyl)-4,5-D-glucopyrano-imidazolidin kokes i 15 ml etanol med 7,5 g Raney-nikkel (alkoholfuktig) i 30 minutter under røring og tilbakesløp. Deretter frafiltreres katalysatoren fra den ennå varme oppløsning og vaskes med etanol. De forenede filtrater inndampes i vakuum ved 25 - 30°. Resten omkrystalliseres fra 25%ig etanol, hvorved 3-(3',4'-diklor-fenyl)-4,5-D-glucopyrano- Δ^1 -imidazolin med smeltepunkt 204 - 206° [α]_D²³: +251,8° (c = 1,00 i pyridin).

Den samme forbindelse oppnås, når man behandler 1 g 2-etyltio-3-(3',4'-diklor-fenyl)-4,5-D-glucopyrano- Δ^1 -imidazolidin med den samme mengde etanol og Raney-nikkel på samme måte.

På samme måte oppnås f.eks. også forbindelsene med den generelle formel I, hvor R₁ og R₂ har den i den etterfølgende tabell angitte betydning:

117078

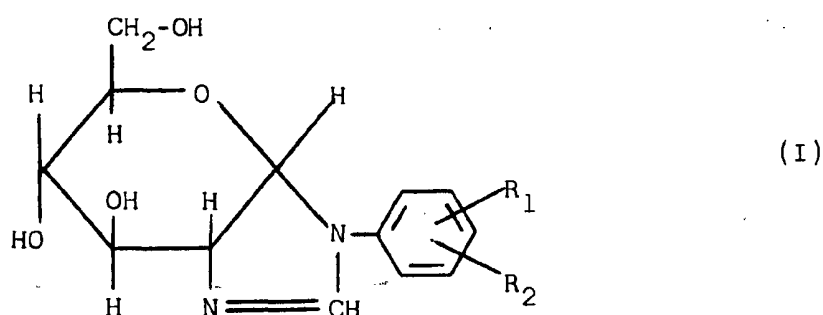
6



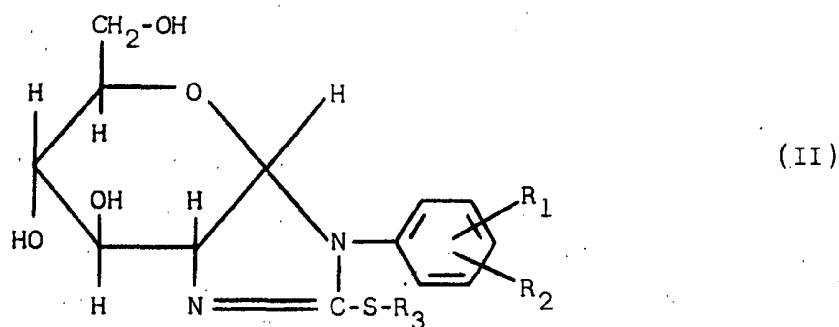
eks.nr.	R ₁	R ₂	$[\alpha]_D^{23}$: i pyridin	smeltepunkt
2	4-Cl	H	+ 251,9° (c = 1,03)	142-143° (fra acetonitril)
3	4-CH ₃	3-CH ₃	+ 214,1° (c = 1,01)	161-163° (fra etanol)
4	4-CH ₃	H	+ 226,3° (c = 0,96)	173-175° (fra etanol)
5	4-CH ₃	3-Cl	+ 225,9° (c = 1,05)	179-181° (fra etanol)
6	4-O-CH ₃	H	+ 213,3° (c = 1,03)	150-152° (fra acetonitril)
7	2-Cl	H	+ 119,4° (c = 1,07)	143-145° (fra acetonitril)

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte for fremstilling av hittil ukjente terapeutisk virksomme imidazolderivater med den generelle formel I,



hvor R_1 betyr en lavere alkyl- eller alkoksygruppe eller et halogenatom inntil atomnummer 35 og R_2 hydrogen, en lavere alkyl- eller alkoksygruppe eller et halogenatom inntil atomnummer 35, og deres salter med uorganiske og organiske syrer, k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n b e h a n d l e r e n f o r b i n d e l s e m e d d e n g e n e r e l l e f o r m e l I I,



hvor R_3 betyr hydrogen eller en lavere alkylgruppe, og R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning og hvor, ifall R_3 betyr hydrogen forbindelsen med formel II

117078

8

også kan foreligge i dens tautomere tioketalform, med en hydreringskatalysator i nærvær av en lavere alkanol, og overfører den erholdte forbindelse med den generelle formel I, hvis ønsket, til et salt med en uorganisk eller organisk syre.

Anførte publikasjoner:

Fransk patent nr. 1.317.595