



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0450/81
(22) Indleveringsdag: 02 feb 1981
(41) Alm. tilgængelig: 05 aug 1981
(44) Fremlagt: 28 jan 1991
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 04 feb 1980 GB 8003636

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 405/04
// (C 07 D 405/04
C 07 D 319:00
C 07 D 233:00)

(71) Ansøger: *RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED; P.O. Box 26; 1-17 Burlington Lane; London W4 2RW, GB
(72) Opfinder: Christopher Bourne *Chapleo; GB, Peter Leslie *Myers; GB

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(2-(1,4-benzodioxanyl))-2-imidazolin eller ikke-toxiske syre-additionssalte deraf

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 2641601, 2979511

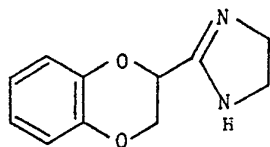
(57) Sammendrag:

450 - 81

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-[2-(1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin eller ikke-toxiske syreadditionssalte deraf

SAMMENDRAG

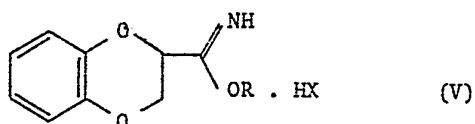
2-[2-(1,4-Benzodioxanyl)]-2-imidazolin med formelen



(IV)

fortsættes

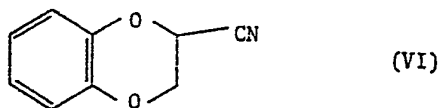
eller ikke-toxiske salte deraf, som er i det væsentlige frie for 2-[2-(2-methyl-1,3-benzodioxolyl)]-2-imidazolin og ikke-toxiske salte deraf, og som er karakteristiske ved i protoneret form at have et magnetisk kerneresonansspektrum, der udviser multipler i områderne τ 4,4 og τ 5,4, fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen



hvor R er alkyl, og HX er en syre, med mindst ét molært ækvivalent ethylendiamin.

Forbindelsen (IV) og dens ikke-toxiske salte er nyttige som præsynaptiske α_2 -adrenoreceptorantagonister.

Forbindelsen (V), hvor HX er hydrogenchlorid, fremstilles eventuelt in situ, idet en forbindelse med formlen



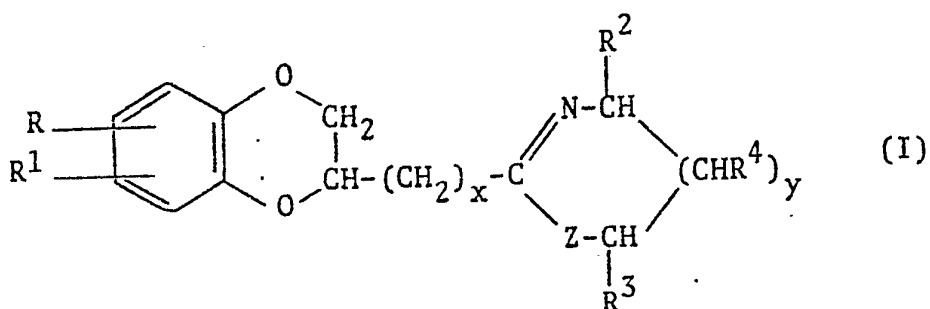
opløst i en alkohol, behandles med et natriumalkoxid hvorpå det resulterende produkt omsættes med hydrogenchlorid og mindst et molært ækvivalent ethylendiamin til dannelse af forbindelsen IV.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af den hidtil ukendte forbindelse 2-[2-(1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin eller ikke-toxiske syreadditionssalte deraf.

5

US patentskrift nr. 2 979 511 beskriver forbindelser med den almene formel

10



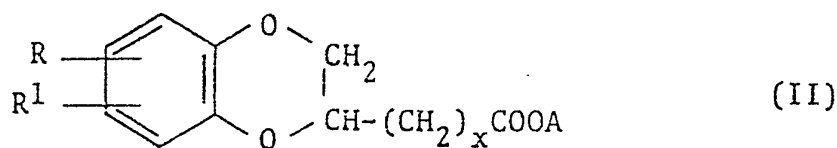
15

hvor R og R^1 er ens eller forskellige og betyder hydrogen, hydroxy, halogen, trifluormethyl, nitro, lavere alkyl, alkenyl eller lavere-alkoxy, R^2 , R^3 og R^4 er ens eller forskellige og betyder hydrogen eller lavere alkyl, x er 0 eller 1, y er 0 eller 1, og Z er -NH- eller -N(lavere alkyl)- , og syreadditionssalte af de forbindelser, som indeholder et basisk nitrogenatom. Særlig foretrukne er forbindelser, hvor R , R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er hydrogen, y er 0, og Z er -NH- .

25

Forbindelserne med formlen I fremstilles ved opvarmning af en forbindelse med formlen

30



35

hvor R , R^1 og x har den ovenstående betydning, og A betyder hydrogen eller lavere alkyl (fortrinsvis methyl),
 5 med en forbindelse med formlen



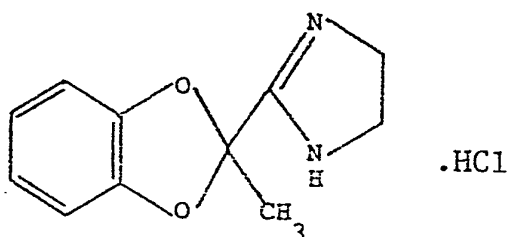
hvor R^2 , R^3 , R^4 , y og Z har den ovenstående betydning.

10

Dette US patentskrift beskriver i eksempel 1 fremstillingen af en forbindelse, som siges at være 2-[2-(1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin-hydrochlorid, ifølge den
 15 ovennævnte metode ved opvarmning af en blanding af 1,4-benzodioxan-2-carboxylsyre med ethylendiamin under tilbagesvaling med efterfølgende fjernelse af det resulterende vand. I eksemplet blev reaktionsblandingen oparbejdet ved fraktioneret destillation til opnåelse af den påståede forbindelse som basen, der derpå blev omdannet
 20 til hydrochloridsaltet, som smeltede ved 241-243 °C (dekom.).

Ved gentagelse af fremgangsmåden fra det ovennævnte US patentskrift (som beskrevet nedenfor i eksempel 2) blev
 25 det fastslået, at den isolerede forbindelse i virkeligheden har strukturen

30



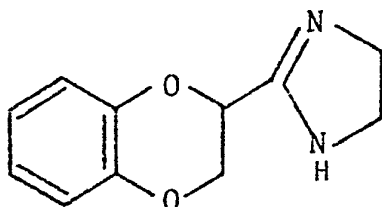
(III)

35

og altså er 2-[2-(2-methyl-1,3-benzodioxolyl)]-2-imidazolin-hydrochlorid.

Den primære anvendelighed, som er angivet for de i US patentskrift nr. 2 979 511 omhandlede forbindelser, er som perifere vasodilatorer. Forbindelserne siges yderligere at have adrenergisk blokerende og hypotensiv virkning af lignende art som kendte adrenergisk blokerende midler, såsom dibenamin. Denne aktivitet må selvfølgelig relateres til forbindelsen med strukturen III.

Det er nu lykkedes at fremstille 2-[2-(1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin med formlen



(IV)

eller hydrochloridsaltet deraf i det væsentlige fri for 2-[2-(2-methyl-1,3-benzodioxolyl)]-2-imidazolin eller ikke-toxiske salte deraf.

Det har vist sig, at forbindelsen med formlen IV udviser kraftig α_2 -adrenoreceptor-antagonist-aktivitet og forårsager en stigning i blodtryk efter indgivning til mennesker. Altså udviser forbindelsen med formlen IV hypertensiv virkning, hvilket er det modsatte af den virkning, som tilskrives forbindelserne ifølge US patentskrift nr. 2 979 511.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles 2-[2-(1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin med formlen IV eller ikke-toxiske syreadditionssalte deraf, hvilke forbindelsers magnetiske kerneresonansspektrum i protoneret form udviser multipler i områderne $\tau 4,4$ og $\tau 5,4$.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

5 Forbindelsen med formlen IV indeholder et asymmetrisk carbonatom, og opfindelsen inkluderer fremstilling af både den racemiske blanding og de optisk aktive enantiomere.

10 Den ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse med form-
len IV eller ikke-toxiske syreadditionssalte deraf, i det væsentlige frie for 2-[2-(2-methyl-1,3-benzodioxolyl)]-2-imidazolin eller ikke-toxiske salte deraf, kan inkorporeres i farmaceutiske præparater sammen med et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærer. Ek-
15 sempler på ikke-toxiske salte er sådanne med uorganiske syrer, såsom saltsyre, svovlsyre, og phosphorsyre, og organiske syrer, såsom eddikesyre, propionsyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, vinsyre, citronsyre og kanelisyre. Et foretrukket salt er hydrochloridet.

20

Det sympatiske nervesystems adrenoreceptorer er i mange år blevet klassificeret i to hovedtyper, nemlig α og β . I de senere år har det været nødvendigt at modificere denne klassifikation, da der er blevet identificeret undergrupper af hver type, hvorved den fuldstændige klassifikation
25 er blevet α_1 , α_2 og β_1 , β_2 . Både β_1 - og β_2 - såvel som α_1 -adrenoreceptorer er hovedsageligt anbragt på glatmuskelcellers overflade (postsynaptisk). I modsætning hertil er α_2 -adrenoreceptorer af mange forskere (Langer, S.Z., Br.
30 J. Pharmac., 1977, 60, 481) blevet påvist at være anbragt hovedsageligt på de noradrenergiske nervers nerveender (præsynaptisk). Når disse receptorer stimuleres under fysiologiske betingelser af den naturlige transmitter, noradrenalin, inhiberer de dens exocytotiske frigørelse. Så-
35 ledes starter præsynaptiske adrenoreceptorer en negativ tilbagekoblingssløjfe, som regulerer transmitterkoncentrationen inden for det synaptiske gab.

Der findes midler, som selektivt stimulerer (agonister) eller blokerer (antagonister) adrenoreceptorer af α_1 -, β_1 - og β_2 -typen, og nogle af disse har fundet kemisk anvendelighed. Imidlertid har der hidtil ikke være noget
5 middel til rådighed med en høj grad af selektivitet til blokering af præsynaptiske α_2 -adrenoreceptorer. Den ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse med formlen IV kan anvendes som et sådant middel.

10 Selektiv antagonisme af α_2 -adrenoreceptorer vil inhibere den negative tilbagekoblingssløjfe, som træder i funktion ved frigørelsen af noradrenalin fra de sympatiske nerve-ender. En sådan inhibering ville resultere i en forøgelse i den synaptiske koncentration af noradrenalin med en
15 deraf følgende forhøjelse af det sympatiske nervesystems aktivitet. Et sådant middel kunne forudsiges at være af værdi ved tilstande, som er blevet postuleret at være forbundet med en mangel på tilgængeligt noradrenalin ved postsynaptiske adrenoreceptorcentre i centralnervesyste-
20 met og/eller det perifere nervesystem. Disse tilstande inkluderer endogen depression, hjertefejl og tilstande forbundet med overdreven bronchokonstriktion, såsom asthma og høfeber. Præsynaptiske α -adrenoreceptorer har også være impliceret i humorale processer. F.eks. er det ble-
25 vet påvist, at α_2 -adrenoreceptor-agonister starter, og antagonister inhiberer, human blodpladeaggregation (Grant, J.A., and Scruton, M.C., Nature, 1979, 277, 659). Således kan en selektiv præsynaptisk α_2 -adrenoreceptor-antagonist være klinisk ønskelig ved pathogene tilstande,
30 der implicerer blodpladeaggregation. f.eks. migræne.

Det er for nyligt blevet foreslået, at glucose- og lipid-metabolisme kan kontrolleres enten direkte eller in-
direkte (via insulin) ved hjælp af en inhibitorisk meka-
35 nisme, der involverer α_2 -adrenoreceptorer (Berthelsen & Pettinger, Life Sciences, 1977, 21, 595). α_2 -adreno-
receptor-antagonister kan derfor have en rolle at spille

i kontrollen af metaboliske forstyrrelser, såsom diabetes og fedme.

5 Endelig er de proximale tubuli i marsvinets nyre rige på α_2 -adrenoreceptorer, hvis aktivering fører til natriumretention (Young & Kuhar, Eur. J. Pharmac., 1980, 67, 493). Dette antyder, at α_2 -adrenoreceptor-antagonister kan frembringe diurese, og at forbindelsen derfor kan have anvendelighed som diureticum.

10 Det ifølge opfindelsen fremstillede 2-[2-(1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin eller et ikke-toxisk syreadditionssalt deraf vil således kunne anvendes til behandling af depression ved indgivning til mennesker, der lider af
15 depression, af en antidepressivt effektiv mængde af forbindelsen eller et ikke-toxisk syreadditionssalt deraf.

Farmaceutiske præparater indeholdende forbindelsen med
formlen IV eller et ikke-toxisk syreadditionssalt deraf
20 kan være i en form egnet til oral, rectal eller parenteral indgivning. Orale præparater kan være i form af kapsler, tabletter, granulater eller væskepræparater, såsom eliksirer, sirupper eller suspensioner.

25 Tabletter indeholder forbindelsen med formlen IV eller et ikke-toxisk syreadditionssalt deraf i blanding med excipienter, som er egnede til fremstilling af tabletter. Disse excipienter kan være inerte fortyndingsmidler, såsom calciumphosphat, mikrokrySTALLINSK cellulose, lactose, saccharose eller dextrose; granulerings- og nedbrydningsmidler, såsom stivelse; bindemidler, såsom stivelse, gelatine, polyvinylpyrrolidon eller acaciagummi; og glittemidler, såsom magnesiumstearat, stearinsyre eller talcum.
30

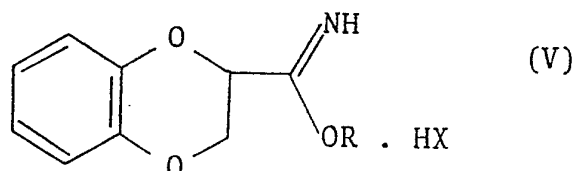
35 Præparater i form af kapsler kan indeholde forbindelsen med formlen IV eller et ikke-toxisk syreadditionssalt

deraf blandet med et inert fast fortyndingsmiddel, såsom calciumphosphat, lactose eller kaolin, i en hård gelatinekapsel. Præparater til parenteral indgivning kan være i form af sterile injicerbare præparater, såsom opløsninger eller suspensioner i f.eks. vand, fysiologisk saltopløsning eller 1,3-butandiol.

Af hensyn til hensigtsmæssig og nøjagtig dosering anvendes præparaterne med fordel i en enhedsdoseringsform.

Til oral indgivning indeholder enhedsdoseringsformen 1-200 mg, fortrinsvis 10-50 mg, af forbindelsen med formlen IV eller et ikke-toxisk syreadditionssalt deraf. Parenterale enhedsdoseringsformer indeholder 0,1-10 mg, af forbindelsen med formlen IV eller et ikke-toxisk syreadditionssalt deraf pr. 1 ml af præparatet.

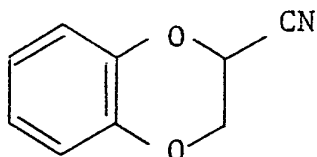
Ved variant (a) af fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles forbindelsen med formlen IV ud fra en forbindelse med formlen



hvor R betyder alkyl med 1-4 carbonatomer, og HX er en syre (fortrinsvis en farmaceutisk acceptabel syre), ved behandling med mindst ét molært ækvivalent ethylendiamin. Fortrinsvis udføres reaktionen i et polært opløsningsmiddel, såsom methanol eller ethanol. Fortrinsvis er R methyl eller ethyl, HX hydrogenchlorid, og reaktionen gennemføres i henholdsvis methanol eller ethanol.

Forbindelsen med formelen V kan fremstilles ud fra en forbindelse med formelen

5



(VI)

10 ved behandling med en alkohol med formelen ROH, hvori R har den ovenstående betydning, i nærvær af en syre HX, hvor HX har den ovenstående betydning. Mest hensigtsmæssigt er den anvendte alkohol ethanol, og HX hydrogenchlorid, idet reaktionen gennemføres i vandfri diethylether
15 som opløsningsmiddel.

Ved variant (b) af fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles forbindelsen med formelen IV in situ ud fra forbindelsen med formelen VI. Således behandles f.eks.
20 forbindelsen med formelen VI, opløst i en alkohol med formelen ROH (f.eks. methanol eller ethanol), med et natriumalkoxid RNa (f.eks. natriummethoxid eller -ethoxid), efterfulgt af omsætning med hydrogenchlorid (hensigtsmæssigt opløst i en alkohol ROH, f.eks. methanol eller ethanol) og mindst et molært ækvivalent ethylen-
25 diamin.

De følgende eksempler tjener til nærmere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen, idet eksempel 2 er et
30 sammenligningseksempel, der viser fremstillingen af 2-[2-(2-methyl-1,3-benzodioxolyl)]-2-imidazolin ved den fremgangsmåde, som er beskrevet i det ovennævnte US patentskrift nr 2 979 511 under anvendelse af en forbedret isoleringsmetode.

35

Søjlechromatografi blev udført på aluminiumoxid (Woelm, neutral alumina, Grade 1). Tyndtlagschromatografi (i det

følgende betegnet tlc) blev udført på aluminiumoxid (Merck[®], aluminium oxide 60 F₂₅₄ Type E) og siliciumdioxid (Merck[®], kieselgel 60 F₂₅₄). Smeltepunkter blev bestemt på et Kofler-varmegradientapparat eller et Buchi-apparat i glaskapillarrør og er ukorrigerede. NMR-spektre blev målt på et "Varian[®] Associates T-60"-spektrometer ved stuetemperatur med tetramethylsilan som indre standard.

Højtryksvæskechromatografi (i det følgende betegnet HPLC) blev udført under anvendelse af:

Opløsningstilførselssystem: Water Associates Ltd. Model-M45

Mobil fase: 0,1 vægt/vol. ammoniumacetat i methanol/vand (55:45)

Søjle: "Spherisorb" 5 µm silicagel pakket i 25 cm x 0,46 cm i.d. rør.

Detektion: UV-absorption ved 215 nm ("Pye[®] LC3 UV" detektor).

Injektion af prøver via "Rheodyne 7120" ventil og 20 µl øje.

Eksempel 1

2-[2-(1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin-hydrochlorid

(a) Ethyl[2-(1,4-benzodioxanyl)]-imidoat-hydrochlorid.

En stadig strøm af gasformigt hydrogenchlorid blev boblet igennem en omrørt afkølet opløsning af 2-cyan-1,4-benzodioxan (88 g) i vandfri diethylether (1 liter) og ethanol (30,8 ml) i 4½ time, idet reaktionstemperaturen holdtes under 10 °C. Efter yderligere 24 timer ved 0-10 °C blev det faste stof opsamlet, vasket med vandfri diethylether og tørret til opnåelse af det ønskede produkt som hydrochloridet (110 g; 83%); IR $\nu_{\max}$ (nujol) 1670, 1595 cm⁻¹.

(b) 2-[2-(1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin-hydrochlorid.

En opløsning af ethylendiamin (16,7 ml) i ethanol (50 ml) sættes i løbet af 1 time til en omrørt og afkølet (0-10 °C) opløsning af ethyl[2-(1,4-benzodioxanyl)]-imidoat-hydrochlorid (50 g) i ethanol (200 ml). Efter yderligere 24 timer ved 0-10 °C blev alt udfældet ethylendiamin-dihydrochlorid fjernet, og filtratets volumen blev reduceret til omkring 50 ml. Derpå blev mere ethylendiamin-dihydrochlorid fjernet ved filtrering, og det resterende filtrat blev behandlet med et overskud af en opløsning af hydrogenchlorid i diethylether. Tilsætning af en yderligere mængde diethylether gav et bundfald af det rå produkt (44 g), som blev omkrystalliseret fra 2-propanol til opnåelse af et hvidt krystallinsk produkt (34 g; 68%), smp. 207-208 °C; IR $\nu_{\max}$ (nujol) 1625, 1590 cm^{-1} ; MS m/e 204(M⁺), 174(100%); NMR τ (DMSO) -1,4 (2H, s, NH og HCl-udvekslet D₂O), 3,05 (4H, s, aryl-H), 4,4 (1H, t, J 4Hz, -OCH-), 5,4 (2H, d, J 4Hz, -OCH₂-), 6,1 (4H, s, N-CH₂CH₂-N);

Analyse

fundet: C 54,98; H 5,67; N 11,68; C₁₁H₁₂N₂O₂ · HCl
kræver: C 54,89; H 5,44; N 11,64%

De følgende tlc-systemer viste, at produktet var homogent:

Aluminiumoxid - chloroform	$R_f \sim 0,5$
Siliciumdioxid - chloroform/methanol 4:1	$R_f \sim 0,1$
Siliciumdioxid - chloroform/methanol 1:1	$R_f \sim 0,2$
Siliciumdioxid - chloroform/methanol 1:4	$R_f \sim 0,3$

HPLC-analyse viste, at prøven var $\geq 99\%$ ren. 2-[2-(2-methyl-1,3-benzodioxolyl)]-2-imidazolin og N-(2-aminoethyl)-1,4-benzodioxan-2-carboxamid kunne ikke spores (begge <0,1%) i dette produkt.

Eksempel 22-[2-(2-methyl-1,3-benzodioxolyl)]-2-imidazolin-
hydrochlorid

5

10

15

20

En blanding af 1,4-benzodioxan-2-carboxylsyre (39 g) og ethylendiamin (69 ml) blev opvarmet under tilbagesvaling i 18 timer. En mængde destillat (15 ml) blev opsamlet for at fjerne vand, og der tilsattes en yderligere mængde ethylendiamin (15 ml). Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i yderligere 8 timer og derpå koncentreret ved destillation. Remanensen blev destilleret fraktionelt til opnåelse af et næsten farveløst produkt (13,2 g) kp. 156-160 °C/1 mmHg. (Tlc viste, at reaktionens hovedkomponent, sammen med catechol, blev dannet under dette destillationstrin. HPLC-analyse viste, at de følgende forbindelser var til stede: 2-[2-(2-methyl-1,3-benzodioxolyl)]-2-imidazolin ca. 49%; pyrocatechol ca. 24%; N-(2-aminoethyl)-1,4-benzodioxan-2-carboxamid ca. 11%; 2-[2-(1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin ca. 4%).

25

30

35

Catechol blev fjernet ved opdeling af destillatet mellem ethylacetat og 2N vandig natriumhydroxidopløsning, og den organiske fase blev tørret og inddampet til et halvfast stof, som blev opløst i ethanol og behandlet med ethanolisk hydrogenchlorid. Fortynding med diethylether gav et halvfast stof, som gav et fast stof ved udrivning med acetonitril. Omkrystallisation fra isopropanol gav en svagt uren prøve af produktet som dets hydrochloridsalt. En forbedret rensningsprocedure var at filtrere en opløsning af destillatet (i methylenchlorid/let petroleum 40:60) igennem en aluminiumoxidsøjle før dannelsen af hydrochloridsaltet; dette fjernede catecholforureningen. Det rensede salt blev endelig omkrystalliseret fra 2-propanol til opnåelse af et farveløst fast stof (0,9 g; 2%) smp. ca. 245 °C (dec.); IR $\nu_{\max}$ (nujol) 1620, 1590 cm^{-1} ; MS m/e 204(M⁺), 161(100%); NMR τ (DMSO) -1,2 (2H, s,

NH og HCl - udvekslet i D_2O), 3,0 (4H, s, aryl-H), 6,05 (4H, s, $N-CH_2CH_2-N$), 7,85 (3H, s, CH_3);

Analyse

5

Fundet: C 54,75; H 5,51; N 11,533; $C_{11}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$
 Kræver: C 54,89; H 5,44; N 11,64;

10

De følgende tlc-systemer viste, at produktet var homogent.

15

Aluminiumoxid - chloroform	R_f ca. 0,6
Siliciumdioxid - chloroform/methanol 4:1	R_f ca. 0,3
Siliciumdioxid - chloroform/methanol 1:1	R_f ca. 0,4
Siliciumdioxid - chloroform/methanol 1:4	R_f ca. 0,5

20

HPLC-analyse af prøven viste tilstedeværelsen af N-(2-aminoethyl)-1,4-benzodioxan-2-carboxamid (0,6%). 2-[2-(1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazolin kunne ikke spores (<0,3%) i dette produkt.

Eksempel 3

25

2-[2-(1,4-Benzodioxanyl)]-2-imidazolin-hydrochlorid

30

35

En opløsning af natriummethoxid (1,45 g) i methanol (20 ml) sættes i løbet af 1 min. til en omrørt opløsning af 2-cyan-1,4-benzodioxan (145 g) i methanol (870 ml) ved stuetemperatur. Efter omrøring i yderligere 4 timer ved stuetemperatur blev opløsningen afkølet, og der tilsættes dråbevis ethylendiamin (64,7 g) ved 5 °C. En opløsning af hydrogenchlorid i methanol (134 g opløsning indeholdende 34,8 g hydrogenchlorid) sættes derefter til den omrørte opløsning i løbet af 2 timer ved 5 °C. Efter yderligere 20 timer ved 0-10 °C blev udfældet ethylendiamin-dihydrochlorid fjernet ved filtrering, og filtratet reduceret til 300 g i vakuum ved 40 °C. Yderligere ethylendiamin-

dihydrochlorid blev fjernet, og det resterende filtrat indampet til tørhed i vakuum ved 40 °C. Den faste re-
 manens (225 g) blev omrørt med dichlormethan (1,1 liter),
 og tørt hydrogenchlorid blev boblet igennem ved 5-10 °C,
 5 indtil det var i svagt overskud. Det rå produkt blev der-
 på fjernet ved filtrering (172 g) og kombineret med et
 andet udbytte (24 g) opnået ved koncentrering af
 filtratet i vakuum ved 40 °C. Krystallisation af disse to
 mængder fra ethanol med varm filtrering og koncentrering
 10 af filtratet i vakuum til 384 g gav et næsten hvidt kry-
 stallinsk produkt (175,5 g, 81%), smp. 207-208 °C, som
 var identisk med produktet fra eksempel 1 (NMR, MS, IR).

Omvendt rækkefølge af tilsætning af ethylendiamin og hy-
 15 drogenchlorid i methanol giver et lignende udbytte.

Det følgende er en sammenligning af nogle af de forskel-
 lige fysiske egenskaber af de to forbindelser fremstillet
 i eksempel 1 og 2, begge hydrochloridsalte omkrystallise-
 20 ret fra 2-propanol:

		Eksempel	
		1	2
smeltepunkt °C		207-208	ca. 245 (dec)
25	tlc - aluminiumoxid -		
	chloroform R_f	0,5	0,6
	- siliciumdioxid -		
	chloroform/methanol 4:1 R_f	0,1	0,3
	- siliciumdioxid -		
30	chloroform/methanol 1:1 R_f	0,2	0,4
	- aluminiumoxid -		
	chloroform/methanol 1:4 R_f	0,3	0,5

De ovenfor angivne NMR-data viser for forbindelsen frem-
 35 stillet i eksempel 1, to adskilte multipletter i området
 τ 4,4 (1 proton) og τ 5,4 (2 protoner), som er karak-
 teristiske for dioxanringen i formlen IV. (Den ovennævnte

cyanforbindelse med formlen VI viser lignende multipletter i området $\tau 5,1$ (1 proton) og $\tau 5,7$ (2 protoner). I modsætning hertil viser spektret for forbindelsen fremstillet i eksempel 2 en 3-proton-singlet ved $\tau 7,85$, som er karakteristisk for methylgruppen i formlen (III), og manglen på signaler i området $\tau 4,0-6,0$ viser fraværet af en dioxanring.

Den farmakologiske aktivitet af den ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse med formlen IV i form af hydrochloridet (eksempel 1) er blevet bestemt. Af nemhedsgrunde betegnes denne forbindelse i de følgende tabeller som "A", medens forbindelsen med formlen III (eksempel 2) betegnes som "B".

1. Præ- og postsynaptisk α -adrenoreceptor-antagonisme ved forsøg med isoleret væv

En indledende biologisk bedømmelse af præsynaptisk α_2 -adrenoreceptor-antagonisme blev gennemført ved at bestemme pA_2 -værdier over for de inhiberende virkninger af clonidin, en velkendt præsynaptisk α -adrenoreceptor-agonist, på rotte-vas-deferens stimuleret ved en frekvens på 0,1 Hz ifølge den metode, som er beskrevet af Doxey, J.C., Smith, C.F.C., and Walker, J.M. Br. J. Pharmac., 1977, 60, 91. pA_2 er den negative logaritme af den antagonist-koncentration (molær), hvorved koncentrationen af agonist må fordobles for at frembringe den samme virkning, som opnås i fravær af antagonist.

Denne in vitro model er særlig nyttig som en indledende sigtning til undersøgelse af præsynaptisk aktivitet i isolation, da vas-deferens-vævets fysiologiske natur er således, at de deri forekommende postsynaptiske receptorer er særlig utilgængelige for exogene midler. Som følge heraf anvendes et alternativt væv, rotte-anococcyx-

5 musklen, til at fastslå postsynaptisk α -adrenoreceptor-aktivitet. Antagonisme for noradrenalin-kontraktioner anvendes til at bestemme pA_2 -værdier ved postsynaptiske α -adrenoreceptorer. Forholdet mellem præsynaptisk α -adreno-
10 receptor-antagonisme (over for clonidin på rotte-vas-deferens) og postsynaptisk α -adrenoreceptor-antagonisme (over for noradrenalin-kontraktioner på rotte-anococcyxmusklen), udregnet som antilogaritmen af forskellen mellem pA_2 -værdierne, anvendes til at bedømme adrenoreceptor-selektivitet. pA_2 -værdierne for forbindelserne A og B
15 er vist i tabel 1. Tabel 1 inkluderer også resultaterne for fire standardmidler: (i) den ikke-selektive α -adrenoreceptor-antagonist, phentolamin, (ii) den selektive præsynaptiske antagonist, yohimbin, (iii) den højselektive postsynaptiske antagonist, prazosin og (iv) antidepressanten, mianserin, som udviser ikke-selektive præ- og postsynaptiske adrenoreceptor-antagonist-egenskaber som del af dens farmakologiske profil.

20

25

30

35

Tabel 1

		Præsynaptisk an- tagonisme- pA_2 over for cloni- din (vas defe- rens)	Postsynaptisk antagonisme- pA_2 over for noradrenalin (anococcyx- muskel)	Præ/post- synaptisk forhold
5	<u>Forbindelse</u>			
10	A	8,5	6,2	225
	B	6,2	< 4,4	> 67
	Phentolamin	8,4	7,7	4,8
	Yohimbin	8,2	6,4	60
	Prazosin	< 6,6	8,2	< 0,03
15	Mianserin	7,3	6,6	5,0

("<" betyder inaktiv ved den koncentration, som svarer til den angivne pA_2).

20 Resultaterne er gennemsnittet af et minimum på fem forsøg.

Det kan ses i tabel 1, at af de undersøgte forbindelser var forbindelse A den kraftigste præsynaptiske α -adreno-
 25 receptor-antagonist (den højeste pA_2 -værdi) og var endvidere den mest selektive for præsynaptiske centre (det højeste præ/post-synaptiske forhold). Især var forbindelse A to hundrede gange kraftigere end forbindelse B som præsynaptisk antagonist (målt ved antilogaritmen af
 30 forskellen mellem de to forbindelsers præsynaptiske pA_2 -værdier).

2. Præsynaptisk α -adrenoreceptor-antagonisme hos rotten med overskåret rygmarg

5 1) Intravenøs aktivitet på rotte-vas-deferens

Denne prøvningsmodel udstrækker bedømmelsen af præsynaptisk α -adrenoreceptor-antagonisme over for clonidin på rotte-vas-deferens til in vivo situationen. Blodtryk og stimulationsinducerede kontraktioner af vas-deferens blev kontrolleret hos rotten med overskåret rygmarg ved anvendelse af den metode, som er beskrevet af Brown, J., Doxey, J.C., Handley, S. and Virdee, N., Recent Advances in the Pharmacology of Adrenoreceptors, Elsevier North Holland, 1978. Clonidin (100 μ g/kg, i.v.) frembringer en forlænget pressorreaktion og en forlænget inhibering af vas-deferens-kontraktioner. Prøvemidlerne blev injiceret intravenøst i et kumulativt doseringsskema, og deres evner til at reversere inhiberingen af hypogastrisk nervestimulation afspejlede deres præsynaptiske antagonisme. Tabel 2 viser de doser af antagonist, som frembragte en 50% reversion af inhiberingen af hypogastrisk nervestimulation.

25

30

35

Tabel 2

Relative antagoniststyrker ved præsynaptiske α -adreno-
receptorer hos rotten med overskåret rygmarg

5

	<u>Forbindelse</u>	i.v. dosis af antagonist, som frembragte 50% reversion af clonidin-blokering på vas deferens, mg/kg
10		
	A	0,009
	B	5,60
	Yohimbin-HCl	0,86
15	Mianserin-HCl	>4,4/
	Phentolaminmesylat	0,12

Resultaterne er gennemsnittet af et minimum på 4 rotter.

20

25

Under de valgte forsøgsbetingelser frembragte alle de undersøgte forbindelser med undtagelse af mianserin og forbindelse B en fuldstændig reversion af clonidins inhiberende virkninger på hypogastrisk nervestimulation. De maksimale reversioner iagttaget med mianserin og forbindelse B var henholdsvis 36% og 66% ved kumulative intravenøse doser på henholdsvis 4,4 mg/kg og 14,4 mg/kg. Det kan ses af tabel 2, at forbindelse A er klart den kraftigste præsynaptiske α -adrenoreceptor-antagonist af de undersøgte.

30

2) Oral aktivitet på rotte-vas-deferens

Den ovenstående prøvningssituation (2.1) blev modificeret til at fastslå den orale aktivitet af forbindelse A.

35

Grupper på 5 rotter blev doseret oralt med enten fysiologisk saltopløsning (1,0 ml/100 g legemsvægt) eller for-

bindelse A (1,0 og 5,0 mg/kg). 30 minutter efter oral indgivning fik rotterne overskåret rygmarven, således at de elektrisk inducerede kontraktioner af vas deferens kunne undersøges in situ. Dosis-reaktions-kurver over de præsynaptiske agonist-egenskaber for clonidin blev konstrueret 75 min efter indgivningen af saltopløsning eller forbindelse A.

Oralt indgivet forbindelse A frembragte en dosisafhængig kompetitiv antagonisme for den præsynaptiske virkning af clonidin. De kumulative doser af clonidin, som inhiberede vridningsreaktionen af vas deferens med 50% hos rotter indgivet saltopløsning, 1,0 og 5,0 mg/kg forbindelse A var henholdsvis 6,6, 20,5 og 93,0 µg/kg, i.v. Der forekom ingen inhibering af de postsynaptiske clonidinvirkninger (blodtryksforøgelser) efter 1,0 mg/kg forbindelse A, selv om der blev iagttaget nogen antagonisme ved 5,0 mg/kg.

Tabel 3

20

Præsynaptisk α -adrenoreceptor-antagonisme efter oral indgivning

25	Behandling	Clonidindosis for vas deferens, µg/kg (i.v.)
	Saltopløsning	6,6
	A 1 mg/kg (p.o.)	20,5
30	A 5 mg/kg (p.o.)	93,03.

3. Intravenøs aktivitet på rotte-anococcyx-muskel

I modsætning til rotte-vas-deferens er både de præ- og postsynaptiske adrenoreceptorer i rotte-anococcyxmusklen let tilgængelige for exogent tilførte midler, og derfor kan denne prøvning anvendes til at skelne selektive præ-

synaptiske α -adrenoreceptor-antagonister fra ikke-selektive midler. Kontraktioner af rotte-anococcyx-musklen induceret ved lavfrekvent (1 Hz) elektrisk stimulering af sympatisk rygmarsudstrømning inhiberes af lave doser af clonidin. Kun selektive præsynaptiske α -adrenoreceptor-antagonister vil reversere clonidins inhiberende virkninger. Således reverserede yohimbin (0,3-1,0 mg/kg, i.v.) fuldstændigt den inhiberende virkning af clonidin på anococcyx-musklen. Yderligere undersøgelser blev udført under anvendelse af denne model, undtagen at der anvendtes guanabenzacetat (30 μ g/kg, i.v.), en mere selektiv præsynaptisk α -adrenoreceptor-agonist end clonidin. Det kan ses i tabel 4, at forbindelse A var næsten 14 gange kraftigere end yohimbin som præsynaptisk α -adrenoreceptor-antagonist. I denne model var phentolamin uden præsynaptisk α -adrenoreceptor-antagonist-aktivitet ved en kumulativ i.v. dosis på 1,4 mg/kg. På basis af disse resultater er forbindelse A den kraftigste undersøgte præsynaptiske α -adrenoreceptor-antagonist og er i modsætning til phentolamin meget selektiv for præsynaptiske α -adrenoreceptorer.

Tabel 4

Præsynaptisk α -adrenoreceptor-antagonisme i anococcyx-musklen hos rotten med overskåret rygmarv

5

	Forbindelse	Intravenøs dosis af antagonist, som frembringer 50% reversion af guanabenzblokering af anococcyx-muskel, mg/kg
10		
15	A Yohimbin-HCl Phentolaminmesylat	0,021 0,280 >1,4

4. Virkninger på blodtryk og hjertehastighed hos DOCA-hypertensive rotter ved bevidsthed

20

25 Virkningerne af 1,0, 5,0 og 20,0 mg/kg forbindelse A på blodtryk og hjertehastighed blev sammenlignet med de samme doser af forbindelse B og phentolamin indgivet oralt til DOCA-hypertensive rotter. Resultaterne er anført i tabel 5 som maksimalt procentisk fald i blodtryk.

30

35

Tabel 5

	Forbindelse	1,0	5,0	20,0 mg/kg
5	A	-4	-28	-39
	B	-15	-25	-14
	Phentolamin	-16	-24	-41

10 Forbindelse A (5,0 og 20,0 mg/kg) frembragte dosisafhængige fald i det gennemsnitlige arterieblodtryk. De blodtrykssænkende virkninger af disse to doser af forbindelse A var af samme størrelse som reaktionerne med de samme doser af phentolamin.

15 Ved dosisniveauet 1,0 mg/kg ændrede forbindelse A ikke blodtrykket signifikant. Således har en oral dosis af forbindelse A, som selektivt inhiberer præsynaptiske α -adrenoreceptorer (se afsnit 2.2), ikke antihypertensiv aktivitet. I modsætning hertil reducerede phentolamin
20 (1,0 mg/kg) blodtrykket hos DOCA-roter. Phentolamin er både ved in vitro og in vivo forsøg blevet påvist ikke at have væsentlig selektivitet over for hverken præ- eller postsynaptiske α -adrenoreceptorer.

25 Hjertehastigheden blev refleksmæssigt hævet som reaktion på den blodtryksreduktion, der blev iagttaget med 20 mg/kg phentolamin. Hjertehastigheden blev ikke i større grad påvirket af de mindre doser af phentolamin. Der blev ikke bemærket nogen væsentlig virkning på hjertehastig-
30 heden med de tre doser af forbindelse A, som blev anvendt i denne undersøgelse.

I modsætning til forbindelse A inducerede forbindelse B en signifikant antihypertensiv virkning ved den laveste
35 undersøgte dosis (1 mg/kg, p.o.). De af forbindelse B frembragte fald i blodtryk var ikke dosisafhængige, da den maksimale hypotensive virkning efter 20 mg/kg, p.o.

forbindelse B var mindre end den, der frembragtes af 5 mg/kg, p.o. forbindelse B. Det antages, at de mekanismer, som er ansvarlige for den hypotensive aktivitet af forbindelse A og B er forskellige, og manglen på dosisafhængig virkning med den sidstnævnte kunne skyldes postsynaptisk α -adrenoreceptor-agonist-aktivitet, som blev fundet i et separat forsøg, hvor der blev iagttaget pressor-reaktioner hos rotten med overskåret rygmarv efter intravenøs indgivning af forbindelse B i doser på 1-10 mg/kg.

5. Virkninger på centralnervesystemet

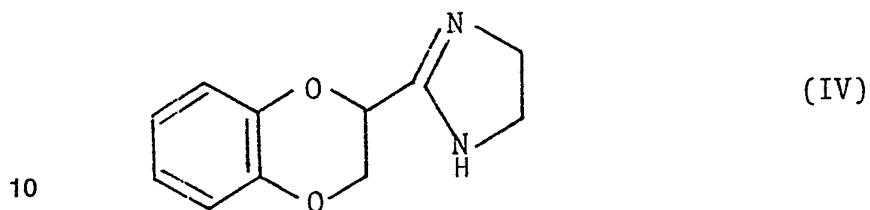
Antagonisme for clonidin-induceret hypotermi

I en nylig undersøgelse påviste von Voigtlander et al., Neuropharmac., 178, 17, 375, at flere antidepressanter og α -adrenoreceptor-antagonister inhiberede clonidin-induceret hypotermi efter kronisk, men ikke akut indgivning af disse midler. Disse resultater var i overensstemmelse med den forsinkede start af virkningen, som iagttages med antidepressanter i klinikken.

Evnen af både forbindelse A og forbindelse B til at antagonere clonidin-induceret hypotermi blev undersøgt på mus. En statistisk signifikant dosisafhængig reversion af clonidin-induceret hypotermi blev iagttaget efter intravenøse doser på 0,1-1,0 mg/kg forbindelse A. Forbindelse B frembragte en delvis reversion af clonidin-induceret hypotermi over dosisområdet 1-10 mg/kg, i.v. Den med forbindelse B iagttagne reversion var imidlertid ikke væsentligt forskellig fra dyr behandlet med medium. I en dosis på 30 mg/kg i.v. forstærkede forbindelse B den clonidininducerede hypotermi.

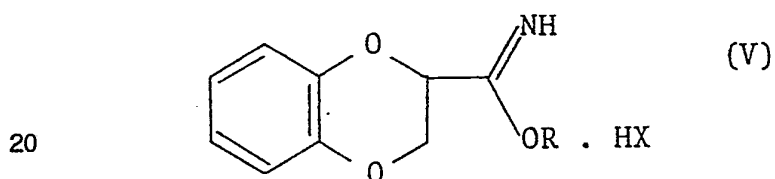
P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-[2-(1,4-
5 benzodioxanyl)]-2-imidazolin med formlen



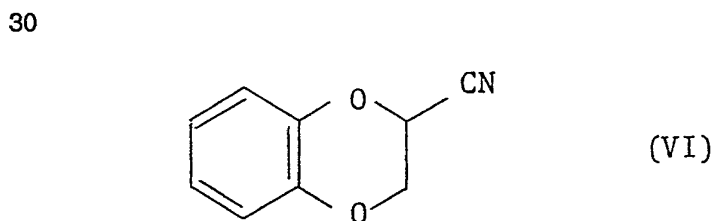
eller ikke-toxiske syreadditionssalte deraf, k e n d e -
t e g n e t ved, at

- 15 a) en forbindelse med formlen



- hvor R betyder alkyl med 1-4 carbonatomer, og HX er en
syre, omsættes med mindst ét molært ækvivalent ethylen-
25 diamin til dannelse af forbindelsen med formlen IV, eller

- b) en forbindelse med formlen



i en alkohol ROH behandles med et natriumalkoxid RNa, i hvilke formler R betyder alkyl med 1-4 carbonatomer, hvorpå det resulterende produkt omsættes med hydrogenchlorid og mindst ét molært ækvivalent ethylendiamin til dannelse af forbindelsen med formlen IV,

10 hvorefter forbindelsen med formlen IV isoleres i form af den frie base eller, om ønsket, overføres i et ikke-toxisk syreadditionssalt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1(a), k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen gennemføres i et polært opløsningsmiddel.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 (a) eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes en forbindelse med formlen V, hvori R er methyl eller ethyl.

20 4. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1 (a)-3 k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes en forbindelse med formlen V, hvori HX er hydrogenchlorid.

25 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 (b), k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes en alkohol ROH og et alkoxid RNa, hvori R er methyl eller ethyl.

30

35