

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 121664

Int. Cl. C 07 d 49/34, Kl. 12p-9

Patentsøknad nr. 1118/68 Inngitt 22.III 1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 5.X 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 29.III 1971

Prioritet begjært fra: 4.IV-67 USA,
nr. 628.298 og 628.305

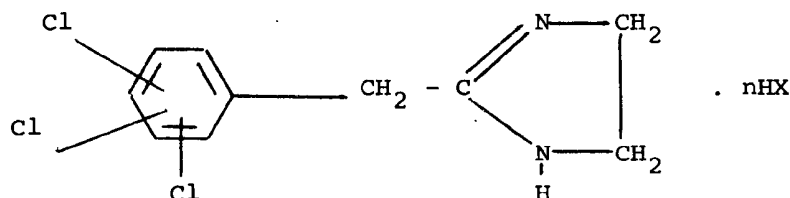
The Dow Chemical Company, (a Corporation of Delaware),
929 East Main Street, Midland, Mich., USA.

Oppfinner: Halbert Constantine White,
309 Leonard Lane, Midland, Mich., USA.

Fullmektig: Dr. ing. Harald Aarflot.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av
terapeutisk aktive 2-(triklorbenzyl)-2-
imidazoliner.

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av
2-(triklorbenzyl)-2-imidazoliner og de fysiologisk akseptable
salter av disse med den generelle formel:



hvor kloratomene sitter enten i stillingene 2, 4,5 eller 2,3,6,
n er 0 eller 1, og X er anion-delen av et fysiologisk akseptabelt
salt, og fremgangsmåten er karakterisert ved at:

- (1) 2,4,5- eller 2,3,6-triklorfenylacetonitril omsettes med etylendiaminmonotosylat,
- (2) produktet fra (1) hydrolyseres i vandig base, og at
- (3) produktet fra (2) omsettes med en syre som danner et fysiologisk akseptabelt salt.

Uttrykket "fysiologisk akseptabelt salt" slik det her anvendes, refererer seg til salter av 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-forbindelser som er vesentlig ikke-toksiske overfor dyr ved doseringer som gir god farmakologisk aktivitet. Slike fysiologisk akseptable salter omfatter ikke-toksiske syre-addisjons-salter med uorganiske syrer, f.eks. saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre eller fosforsyre eller med organiske syrer, f.eks. eddiksyre, ravsyre, eplesyre, maleinsyre, vinsyre eller sitronsyre, eller med organiske sulfonsyrer, f.eks. metansulfonsyre eller p-toluensulfonsyre. De nye imidazolin-forbindelser er krystallinske, faste stoffer som har varierende grad av oppløselighet i organiske oppløsningsmidler såsom 1,2-diklorbenzen, metylenklorid og alkoholer, og er bare svakt løselige i vann. De fysiologisk akseptable salter av de nye forbindelser er oppløselige i vann og lett oppløselige i organiske oppløsningsmidler som f.eks. aceton, benzen og alkoholer.

2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin har vist seg å være spesielt nyttig som et analgetikum. Forbindelsen har liten eller ingen farmakologisk virkning på andre områder, og den er spesielt nyttig, da dens analgetiske aktivitet ikke er forbundet med diuretisk aktivitet. For slike anvendelser er den foretrukne form av 2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin et fysiologisk akseptabelt salt av dette, og 2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin anvendes fortrinnsvis i form av sitt hydrogenklorid. Andre salter, spesielt tosylatet (p-toluensulfonat), kan også brukes ved fremstillingen og rensningen av 2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin og kan omdannes til det foretrukne hydrogenklorid. De andre nye forbindelser har vist seg å være nyttige som beroligende midler og diuretika og spesielt nyttige som analgetika. For slike anvendelser er den foretrukne form av 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin et fysiologisk akseptabelt salt av dette og 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin anvendes fortrinnsvis i form av sitt hydrogenklorid. Andre salter, og spesielt tosylatet (p-toluensulfonat) av 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin, kan brukes ved

fremstillingen og rensningen av forbindelsene.

2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin fremstilles ved reaksjonen mellom 2,3,6-triklorfenylacetonitril og etylendiamin-mono-tosylat for dannelse av 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-tosylat, fulgt av hydrolyse av 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-tosylat på vandig basis for å frigjøre 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin i den frie baseform. Reaksjonen fortsetter under utvikling av ammoniakk når reaksjonspartnerne bringes i kontakt og blandes, fortrinnsvis i et inert, organisk oppløsningsmiddel som reaksjonsmiljø. Representative og egnede inerte, organiske oppløsningsmidler som kan anvendes som reaksjonsmiljø, omfatter alkylbenzener, xylener, halogenbenzener og fortrinnsvis 1,2-diklorbenzen. De nøyaktige mengdeforhold av reaksjonspartnerne som skal anvendes, er ikke kritiske, og noe av det ønskede produkt oppnås når reaksjonspartnerne kombineres i hvilket som helst forhold. Imidlertid forbruker reaksjonen reaksjonspartnerne i ekvimolare forhold og det foretrekkes derfor å bruke reaksjonspartnerne i slike forhold. Reaksjonen utføres hensiktsmessig under inert atmosfære, fortrinnsvis ved at en inert-gass føres gjennom reaksjonsblandingen for å fjerne ammoniakk fra reaksjonen. Den foretrukne inertgass er nitrogen, og ved en passende fremgangsmåte ventileres reaksjonskaret til en felle som inneholder saltsyre som skal reagere med ammoniakk fra reaksjonen. Reaksjonen foregår lett ved temperaturer fra 150 til 180°C, og den utføres fortrinnsvis under tilbakeløpskjøling ved reaksjonsblandings koketemperatur. 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-produktet felles ut i reaksjonsblandingen i form av sitt tosylat (p-toluensulfonat), og saltet kan fraskilles ved slike konvensjonelle metoder som filtrering, sentrifugering eller dekantering. 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-tosylatet kan renses ved konvensjonelle fremgangsmåter såsom rekrystallisering og vasking. 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-tosylatet kan omdannes til den frie baseform av 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin ved hydrolyse til vandig base. Den frie base 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin fraskilles deretter ved ekstraksjon med et organisk oppløsningsmiddel, f.eks. metylenklorid eller kloroform, fulgt av fordampning av oppløsningsmiddelet. Produktet kan renses ved konvensjonelle metoder, f.eks. rekrystallisering, eller det kan omdannes til et fysiologisk akseptabelt salt.

2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin fremstilles på samme måte ut fra 2,4,5-triklorfenylacetonitril.

De fysiologiske akseptable salter av imidazolin-forbindelsene kan fremstilles ved å oppløse forbindelsen i en minimal mengde alkohol og ved tilsetning av en alkoholoppløsning av en syre, f.eks. saltsyre, bromhydrogensyre, eplesyre, maleinsyre eller ravsyre, inntil det tilsvarende salt er fullstendig utfelt. Saltet kan videre renses ved rekrySTALLISERING eller omdannes til den frie baseform.

Den frie base av imidazolin-forbindelsene kan fremstilles ved hydrolyse av saltet i vandig base. Saltet blandes med en vandig oppløsning som inneholder ca. 1 mol-ekvivalent av natriumhydrok-syd, hvoretter den frie base kan fraskilles ved ekstraksjon med et klorert hydrokarbon-oppløsningsmiddel. Oppløsningsmiddelet kan fjernes ved konvensjonelle metoder, f.eks. fordampning eller des-tillasjon, og den frie base kan renses ved metoder som f.eks. re-krystallisering.

Følgende eksempler belyser oppfinnelsen.

EKSEMPEL 1.

2,3,6-triklorfenylacetonitril (66 gram, 0,30 mol) ble blan-det med etylendiamin-monotosylat (70 gram, 0,30 mol) og 150 ml 1,2-diklorbenzen. Nitrogengass ble ledet gjennom blandingen mens blandingen ble oppvarmet ved koketemperatur under tilbaketilbakekjøl-ling i 3 timer, i hvilket tidsrom det dannet seg et utfellings-produkt. Ammoniakk fra reaksjonen ble samlet ved at de utstrøm-mende gasser passerte gjennom en gass-scrubber som inneholdt for-tynnet saltsyre. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og blandet med 150 ml benzen og filtrert. 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-tosylat med en molekylvekt på 435,8 ble oppnådd i form av en fil-terkake. Filterkakeresten ble oppløst i 500 ml vann og oppløsning-gen gjort alkalisk ved tilsetning av 50 ml vandig 5 n natriumhyd-roksyd. Blandingen ble filtrert og 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin med en molekylvekt på 263,6 ble samlet i form av en filterkake. 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-produktet hadde et smeltepunkt på 197-202°C.

Det 2,3,6-triklorfenylacetonitril som ble anvendt som utgangs-materiale, fremstilles i overensstemmelse med kjente fremgangsmå-ter. For eksempel ble α ,2,3,6-tetraklortoluen (230 gram, 1,00 mol), 500 ml etanol og natriumcyanid (54 gram, 1,1 mol) blandet sammen og blandingen oppvarmet ved 80°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble

fortynnet med vann og deretter ekstrahert med metylenklorid. Ekstrakten ble destillert og produktet oppsamlet som en fraksjon med kokepunkt 124-216°C under et trykk av 3 mm Hg. Produktet ble rekrySTALLISERT ut fra sykloheksan og hadde smeltepunkt 66-67°C.

EKSEMPEL 2.

2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin fra eksempel 1 ble oppløst i 400 ml isopropanol. 64 ml 5 n saltsyre i isopropanol-oppløsning ble tilsatt. Blandingen ble filtrert og 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-hydrogenklorid-produktet ble oppsamlet i form av en filterkake som smeltet ved 246-247°C. Produktets struktur ble fastslått ved magnetisk kjerneresonans-spektroskopi.

Ved hjelp av praktisk talt samme fremgangsmåte som beskrevet ovenfor, under anvendelse av lignende inerte, organiske oppløsningsmidler og ved å erstatte saltsyren med en syre som var i stand til å danne et fysiologisk akseptabelt salt, ble de følgende 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-salter fremstilt:

2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-hydrogenbromid, med en molekylvekt på 344,5 fremstilles ved å erstatte hydrogenkloridet i ovennevnte fremgangsmåte med hydrogenbromid.

2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-sulfat med en molekylvekt på 361,7 fremstilles ved å erstatte saltsyren i ovennevnte fremgangsmåte med svovelsyre.

2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-suksinat med en molekylvekt på 381,7 fremstilles ved å erstatte saltsyren i ovennevnte fremgangsmåte med ravsyre.

2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-maleat med en molekylvekt på 379,7 fremstilles ved å erstatte saltsyren i ovennevnte fremgangsmåte med maleinsyre.

2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-malat med en molekylvekt på 397,7 fremstilles ved å erstatte saltsyren i ovennevnte fremgangsmåte med eplesyre.

Den analgetiske aktivitet av forbindelsene ble indikert av blokkeringen av saltsyre-indusert vridningssyndrom hos mus. Separate grupper av mus ble administrert med 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-hydrogenklorid i varierende dosering. Musene ble deretter provosert ved den intraperitoneale injeksjon av 0,1% saltsyre i en doseringsgrad av 0,01 ml pr. gram, hvorefter musene ble plassert i klare plastbur og iaktatt. Hos mus som tidligere ikke var behandlet med en forbindelse med analgetisk aktivitet, følges den intraperitoneale injeksjon av denne dose saltsyre av

121664

6

karakteristisk vridningssyndrom hos musene, dvs. utflating av buken mot gulvet i buret ledsages av rotasjon av ryggraden og bekkenet. Doseringene av de to imidazolin-forbindelser som var effektive i å hindre vridningssyndrom i 50% av musene (ED 50) ble beregnet. ED 50 for den orale administrasjon av 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-hydrogenklorid var 44,8 mikrogram pr. kilogram.

I andre farmakologiske tester ble 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-hydrogenklorid funnet å beskytte mus mot overopp-hisselse, tremorer og død indusert av den intraperitoneale injeksjon av 20 milligram pr. kilogram amfetamin ved administrasjon til musene i en doseringsgrad av 2,5 milligram pr. kilogram. Ved lignende operasjoner som ble utført for sammenligning, viste det seg at den kjente forbindelse 2-(2,6-diklorbenzyl)-2-imidazolin-hydrogenklorid ikke ga merkbar beskyttelse mot en lignende dose amfetamin ved administrasjon i en doseringsgrad av 26 milligram pr. kilogram.

Ved andre operasjoner ble 2-(2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazolin-hydrogenklorid funnet å muliggjøre heksobarbitalsk sovetid hos mus.

EKSEMPEL 3.

2,4,5-triklorfenylacetonitril (33,5 gram, 0,157 mol) ble blandet med etylendiamin-monotosylat (36 gram, 0,157 mol) og 100 ml 1,2-diklorbenzen. Nitrogengass ble ledet gjennom blandingen mens blandingen ble oppvarmet ved koketemperatur under tilbakesløpskjøling i 2,5 timer, hvorved det dannet seg et utfellingsprodukt. Ammoniakken fra reaksjonen ble samlet ved at de utstrømmende gasser ble ledet gjennom en gass-scrubber som inneholdt fortynnet saltsyre. Reaksjonsblandingens ble avkjølt og væsken dekantert av. Resten ble ekstrahert med 1,5 liter varmt vann for oppnåelse av 2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin-tosylat med en molekylvekt på 435,8, i vandig oppløsning. Ekstrakten ble gjort basisk ved tilsetning av ca. 0,15 mol natriumhydroksyd i vandig oppløsning og ble deretter ekstrahert med metylenklorid. Ekstrakten ble fordampet i vakuum hvorved det ble igjen 2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin med en molekylvekt på 263,6, og dette ble oppløst i 100 ml benzen. Oppløsningen ble surgjort ved tilsetning av

hydrogenklorid i gassform ved å boble den tørre gass gjennom benzen-oppløsningen inntil utfellingen var fullstendig. Blandingen ble filtrert og 2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin-hydrogenkloridproduktet ble oppsamlet i form av en filterkake med smeltepunkt 290-293°C, under spaltning. Produktets struktur ble fastslått ved magnetisk kjerneresonans-spektroskopi.

Ved hjelp av praktisk talt samme fremgangsmåte som er beskrevet ovenfor, under anvendelse av lignende inerte, organiske oppløsningsmidler og ved å erstatte saltsyren med en syre som var i stand til å danne et fysiologisk akseptabelt syreaddisjonssalt, ble de følgende 2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin-salter fremstilt.

2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin-hydrobromid med en molekylvekt på 344,5 ble fremstilt ved å erstatte saltsyren i den ovenfor beskrevne fremgangsmåte med hydrogenbromid.

2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin-sulfat med en molekylvekt på 361,7 fremstilles ved å erstatte saltsyren i den ovenfor beskrevne fremgangsmåte med svovelsyre.

2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin-suksinat med molekylvekt 381,7 fremstilles ved å erstatte saltsyren i den ovenfor beskrevne fremgangsmåte med ravsyre.

2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin-maleat med molekylvekt 379,7 fremstilles ved å erstatte saltsyren i den ovenfor beskrevne fremgangsmåte med maleinsyre.

2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin-malat med molekylvekt på 397,7 fremstilles ved å erstatte saltsyren i den ovenfor beskrevne fremgangsmåte med eplesyre.

EKSEMPEL 4.

Den analgetiske aktivitet av 2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin ble indikert av blokkeringen av saltsyre-indusert vridningssyndrom hos mus. Grupper av mus ble administrert med 2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin-hydrogenklorid i varierende doseringsgrad. Musene ble deretter provosert ved intraperitoneal injeksjon av 0,1% saltsyre i en doseringsgrad av 0,01 ml pr. gram, hvorefter musene ble plassert i klare plastbur og iaktatt. Hos mus som ikke på forhånd var behandlet med 2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin-hydrogenklorid, følges den intraperitoneale injeksjon av denne dose saltsyre av karakteristisk vridningssyndrom hos musene, dvs. utflating av buken mot gulvet i buret ledsaget av rotasjon av ryggraden og bekkenet. Doseringen av 2-(2,4,5-triklor-

121664

8

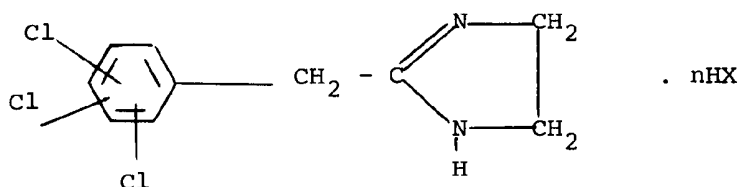
benzyl)-2-imidazolin-hydrogenklorid som var effektiv i å hindre vridningssyndrom hos 50% av musene (ED 50) ble beregnet. ED 50 for den orale administrasjon av forbindelsen var 1,8 mg pr. kg.

Ved andre farmakologiske tester ble 2-(2,4,5-triklorbenzyl)-2-imidazolin funnet ikke å ha noen merkbar aktivitet som hypnose-dativt, antikonvulsivisk, antidepressivt, beroligende eller diuretisk middel.

Det 2,4,5-triklorfenylacetonitril som ble anvendt som utgangsmateriale, kan fremstilles ved hjelp av kjente fremgangsmåter. For eksempel blandes α ,2,4,5-tetraklortoluen (0,36 mol), natriumcyanid (0,40 mol) og 500 ml etanol sammen og oppvarmes ved 80°C i 5 timer. Blandingen avkjøles, fortynnes med vann og filtreres. 2,4,5-triklorfenylacetonitril oppnås i form av en filterkake.

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2-(2,4,5- eller 2,3,6-triklorbenzyl)-2-imidazoliner, og de fysiologisk akseptable salter av disse med den generelle formel:



hvor kloratomene sitter enten i stillingen 2,4,5 eller 2,3,6, n er 0 eller 1, og X er anion-delen av et fysiologisk akseptabelt salt, k a r a k t e r i s e r t v e d a t:

- (1) 2,4,5- eller 2,3,6-triklorfenylacetonitril omsettes med etylendiaminmonotosylat,
- (2) produktet fra (1) hydrolyseres i vandig base, og at
- (3) produktet fra (2) omsettes med en syre som danner et fysiologisk akseptabelt salt.

Anførte publikasjoner:

U.S. patent nr. 2.919.274