

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146821 B



DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 5371/79

(51) Int.Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 233/50

(22) Indleveringsdag: 17 dec 1979

(41) Alm. tilgængelig: 19 jun 1980

(44) Fremlagt: 16 jan 1984

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: 18 dec 1978 DE 2854659

(71) Ansøger: C.H. \*BOEHRINGER SOHN; 6507 Ingelheim am Rhein, DE.

(72) Opfinder: Helmut \*Staehle; DE, Herbert \*Koepe; DE, Werner \*Kummer; DE, Alexander \*Walland; DE.

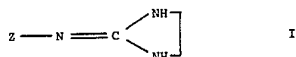
(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3,4-di-substituerede 2-phenylimino-imidazolidiner eller syreadditionssalte deraf

(57) Sammendrag:

5371-79

Hidtil ukendte 3,4-disubstituerede 2-phenylimino-imidazolidiner med den almene formel:



hvor Z er en rest fra gruppen 3-fluor-4-methylphenyl, 4-fluor-3-methylphenyl, 4-fluor-3-nitrophenyl, 4-fluor-3-chlorphenyl og 4-fluor-3-aminophenyl, og syreadditionssalte deraf fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder, for eksempel ved omsætning af et tilsvarende N-(subst.phenyl)-S-alkyl-thiuroniumsalt med ethylendiamin.

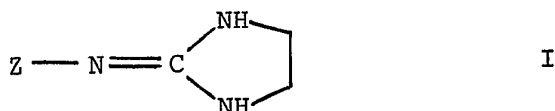
Forbindelserne virker som perifere præsynaptiske  $\alpha$ -adrenergica og kan benyttes til behandling af migræne.

DK 146821 B

2-Phenylimino-imidazolidiner har på grund af deres fremragende farmakologiske og terapeutiske egenskaber længe været genstand for stor interesse. Forbindelser af denne type er ofte beskrevet i litteraturen og f.eks. i 5 de belgiske patentskrifter nr. 623.305, nr. 653.933, nr. 687.656, nr. 687.657 og nr. 705.944. I disse publikationer er også anført de væsentlige fremgangsmåder til fremstilling af 2-phenylimino-imidazolidiner. Hidtil har 2,6-disubstituerede phenylimino-imidazolidiner og deres virk- 10 ning på centralnervesystemet stået i forgrunden for interessen.

Det har nu vist sig, at en række 3,4-disubstituerede 2-phenylimino-imidazolidiner praktisk taget ikke bevirker nogen central stimulering, men overvejende en pe- 15 rifer præsynaptisk  $\alpha$ -adrenergisk stimulering.

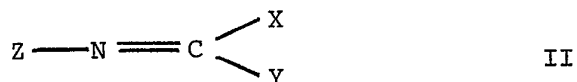
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 3,4-disubstituerede 2-phenylimino-imidazolidiner med den almene formel:



20 eller deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte med værdifulde terapeutiske egenskaber hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne. I formelen I er Z en gruppe valgt blandt 3-fluor-4-methylphenyl, 4-fluor-3-methylphenyl, 4-fluor-3-nitrophenyl, 4-fluor-3-chlorphenyl og 4-fluor-3-aminophenyl.

25 Fremstillingen af de hidtil ukendte forbindelser med formelen I foregår ved en af følgende fremgangsmåder:

a) Omsætning af en forbindelse med den almene formel:



30 hvor Z har ovennævnte betydning, og X og Y, der kan være ens eller forskellige, er et halogenatom, fortrinsvis

chlor, en sulfhydryl-, alkylthio-, alkoxy-, hydroxy-, amino- eller nitroaminogruppe, idet alkylgrupperne har 1-4 C-atomer, eller et syreadditionssalt deraf, med ethylendiamin eller salte deraf.

- 5           Udgangsforbindelser med formlen II er f.eks. isocyaniddihalogenider, navnlig isocyaniddichlorider, isothiourinstoffer, O-alkylurinstoffer eller deres syreadditionssalte, S-alkylisothiourinstoffer eller deres syreadditionssalte, idet alkylgrupperne i begge de to
- 10 sidstnævnte klasser har 1-4 C-atomer, guanidiner, også i form af syreadditionssalte, eller nitroguanidiner.

Omsætningen foregår ved temperaturer mellem 0° og 200°C alt efter grupperne X og Y. Som opløsningsmiddel kan der anvendes polære protiske, polære aprotiske eller

15 ikke-polære. Alt efter grupperne X og Y kan omsætningen imidlertid også foregå uden anvendelse af opløsningsmidler ved forhøjet temperatur. Hvis den ene af eller begge grupperne X og Y er et halogenatom, er det fordelagtigt at anvende et syrebindende middel ved reaktionen. Reak-

20 tionstiden retter sig efter reaktionsevnen hos de anvendte komponenter og svinger mellem nogle minutter og flere timer.

- b) Til fremstilling af 2-(4-fluor-3-aminophenylimino)-imidazolidin reduktion af 2-(4-fluor-3-nitrophenylimino)-imidazolidin.
- 25

Reduktionen kan ske ved hydrogenering i nærværelse af findelte metalkatalysatorer, f.eks. palladium, platin, Raney-nikkel ved normaltryk eller overtryk eller ved hjælp af hydrogen in statu nascendi, f.eks. med hydrazin i nærværelse af Raney-nikkel.

30

Udgangsforbindelserne for de enkelte fremgangsmåder er alle afledt af de i handelen tilgængelige aniliner med strukturen Z-NH<sub>2</sub>, hvor Z er som ovenfor defineret, og kan vindes ved de fra litteraturen kendte fremgangsmåder.

35

De omhandlede 2-phenyl-iminoimidazolidiner med formlen I kan på sædvanlig måde overføres i deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte. Til saltdannelse

egnede syrer er for eksempel saltsyre, hydrogenbromid-  
syre, hydrogeniodidsyre, hydrogenfluoridsyre, svovlsyre,  
phosphorsyre, salpetersyre, eddikesyre, propionsyre,  
smørsyre, capronsyre, valerianesyre, oxalsyre, malonsy-  
5 re, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, mælkesyre, vinsyre,  
citronsyre, æblesyre, benzoesyre, p-hydroxybenzoesyre,  
p-aminobenzoesyre, phthalsyre, kanelisyre, salicylsyre,  
ascorbinsyre, methansulfonsyre, ethanphosphonsyre eller  
8-chlortheophyllin.

10 De omhandlede forbindelser samt deres syreadditi-  
onssalte har værdifulde terapeutiske egenskaber, jf. ne-  
denstående farmakologiske forsøgsdata. Ved farmakologi-  
ske undersøgelser på rotter og katte er det påvist, at  
de bevirker en præsynaptisk stimulering af de perifere  
15  $\alpha$ -adrenoreceptorer og derved udøver en perifer neuro-  
sympatisk og -vagal transmissionshæmning. På grund af  
den praktisk taget manglende centrale virkning kan der  
ikke observeres nogen indvirkning på blodtrykket. De  
hidtil ukendte forbindelser kan for eksempel finde an-  
20 vendelse ved behandling af migræne. Forbindelserne med  
den almene formel I og deres syreadditionssalte kan an-  
vendes enteralt eller også parenteralt. Doseringen lig-  
ger ved 0,5-50 mg, fortrinsvis ved 1-10 mg ved oral an-  
vendelse.

25

#### Farmakologiske forsøgsdata

##### A. Måling af blodtryk:

Den blodtryksænkende virkning af de omhandlede for-  
bindelser blev bestemt på kaninunger i urethannarkose.  
30 Der anvendtes 5 dyr pr.dosis. Forbindelserne anvendtes i  
doser på 0,03, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 og 10 mg/kg. Forsøgs-  
dyrenes blodtryk målt kontinuerligt direkte i Arteria  
carotis med et kviksølvmanometer og efter i.v.-indgift  
af forsøgsforbindelserne, og ED<sub>20</sub> blev bestemt, dvs. den  
35 dosis, der gav en mindst 20 minutter varende formindskel-  
se af blodtrykket på 20 mm Hg. Der blev opnået følgende  
værdier:

|   | Imidazolidin<br>(Z-gruppe)  | ED <sub>20</sub> , mg/kg |
|---|-----------------------------|--------------------------|
|   | a) Ifølge opfindelsen:      |                          |
|   | 2-(3-fluor-4-methyl-phenyl) | op til 10 mg/kg ingen    |
| 5 | 2-(4-fluor-3-methyl-phenyl) | virkning                 |
|   | b) Kendt teknik:            |                          |
|   | 2-(2-methyl-5-fluor-phenyl) | 0,03                     |
|   | 2-(2-fluor-4-methyl-phenyl) | 1,0                      |
|   | 2-(2-methyl-4-fluor-phenyl) | 2,7                      |

10

Disse resultater viser, at forbindelserne ifølge den kendte teknik tydeligt har centrale virkninger og med hensyn til virkningskvalitet adskiller sig fra forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen.

15

B. Bestemmelse af præ- og post-synaptisk aktivitet af  $\alpha$ -adrenerge forbindelser på rotte.

Til bestemmelse af kvotienten for præ- og post-synaptisk virkning anvendtes følgende modificerede metode (jf. G.M.

20 Drew, European.J.Pharmacol.36, 313-320 (1976)):

Hanrotter af stammen chbb:thom (sbf), legemsvægt ca. 370 g, blev narkotiseret med 1,1 g/kg urethan i.p. Halsvagi blev gennemtrængt, og dyrene fik kunstig ånding over en trachealkanyle med en starlingpumpe. Legemstem-

25 peraturen holdtes med en varmelampe på 36-37°C. Ved en på panden foretaget trepanation blev en isoleret metalstav skubbet gennem hjernen og gennem baghovedhullet ind i rygmarvskanalen, hvorved rygmarven blev ødelagt til ind i lændehvirvelområdet. I området mellem den sidste

30 halshvirvel og den første brysthvirvel var staven blank, hvorved det var muligt med mellemrum på 10 minutter at foretage en elektrisk stimulation af de cardioacceleratoriske sympatiske nerver. Den blev foretaget med en Grass-stimulator S4E (8 på hinanden følgende impulser på

35 50 V og 1 msek. varighed med mellemrum på 4 sekunder), hvorved hjertefrekvensen blev forøget med 50-100 slag/minut. Det arterielle blodtryk blev fra en femoralarterie optegnet med en Statham-tryktransducer og en Helcoscriptor HE 18. Ved optælling af R-takkerne i elektro-

cardiogrammet fandtes hjertefrekvensen. Forbindelser blev injiceret i en benvene, og på hvert dyr blev kun prøvet én dosis. Til hver dosis anvendtes 5-7 dyr.

Formindskelsen af den elektrisk inducerede tachycardi som udtryk for den sympatiske transmissionshæmning ved hjælp af  $\alpha$ -agonisten blev betragtet som præ-synaptisk effekt. Den dosis, der formindskede tachycardien med 50% ( $ED_{50}$ ), fandtes grafisk. Ved injektionen af forbindelserne fremkommer en stigning af hvile-blodtrykket, hvilket er en effekt, der beror på den post-synaptiske, vasokonstriktoriske virkning. Ved optegning af de maksimale blodtryksstigninger i et dosis-virknings-diagram fandtes grafisk den dosis, der hævede det arterielle blodtryk med 30 mm Hg ( $ED_{30}$ ). Kvotienten  $ED_{50}/ED_{30}$  tjener som måletal for forholdet mellem præ- og post-synaptisk virkning af en forbindelse. Jo mindre kvotienten er, desto større er den præ-synaptiske selektivitet.

Ved ovennævnte metode blev der opnået følgende resultater for forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen:

|    | Imidazolidin<br>(Z-gruppe)  | $ED_{50}/ED_{30}$ |
|----|-----------------------------|-------------------|
|    | 2-(3-fluor-4-methyl-phenyl) | 0,10              |
| 25 | 2-(4-fluor-3-methyl-phenyl) | 0,20              |

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

30

## Eksempel 1

2-(3-Fluor-4-methylphenylimino)-imidazolidin.

14,03 g (0,043 mol) N-(3-Fluor-4-methylphenyl)-S-methyl-thiuroniumiodid blev sammen med 4,35 ml ( $\sim 150\%$ ) ethylendiamin i 58 ml methanol opvarmet 8 timer under omrøring og tilbagesvaling. Derefter blev opløsningsmidlet afdestilleret i vakuum, og inddampningsresten blev opløst i 1N saltsyre. Den saltsure opløsning blev med

5N KOH pufret til pH 7 og ekstraheret to gange med ether (etherekstrakterne blev bortkastet) og derefter gjort alkalisk med 50%'s kaliumhydroxidopløsning. Herved udfældede en olie, der i løbet af kort tid gennemkrystalliserede. Efter frasuget blev der vasket med vand og tørret. Udbytte: 6,1 g = 73,41% af det teoretiske.

Smp.: 109,5-110,5°C.

Rf: 0,1. System: Benzen 50, dioxan 40, ethanol 5, konc.

NH<sub>4</sub>OH 5.

10 Bærer: Silicagel G + lyspigment.

Detektor: UV og kaliumplatinat.

|           | C     | H    | F    | N     |
|-----------|-------|------|------|-------|
| Beregnet: | 62,16 | 6,26 | 9,83 | 21,75 |
| Fundet:   | 62,44 | 6,44 | 9,84 | 22,04 |

15 Eksempel 2

2-(4-Fluor-3-methylphenylimino)-imidazolidin.

46 g (0,141 mol) N-(4-Fluor-3-methylphenyl)-S-methyl-thiuroniumiodid blev sammen med 14,1 ml (~ 150%) ethylendiamin i 190 ml methanol opvarmet 5 timer under omrøring og tilbagesvaling. Derefter blev opløsningsmidlet afdestilleret i vakuum, og indampningsresten blev opløst i 1N saltsyre. Den saltsure opløsning blev med 5N KOH pufret til pH 7 og ekstraheret to gange med ether (etherekstrakterne blev bortkastet). Efter tilsætning af aktivt kul og filtrering blev der gjort alkalisk med 50%'s KOH. Basen udfældede først som olie for efter overhældning med petroleumsether (40-80°C) og god omrøring at krystallisere. Den blev frasuget, vasket med vand og tørret.

30 Udbytte: 9,4 g = 34,50% af det teoretiske.

Smp.: 113-114°C.

Rf: 0,3. System: Benzen 50, dioxan 40, ethanol 5, konc.

NH<sub>4</sub>OH 5.

Bærer: Silicagel G + lyspigment.

35 Detektor: UV og kaliumplatinat.

|           | C     | H    | F    | N     |
|-----------|-------|------|------|-------|
| Beregnet: | 62,16 | 6,26 | 9,83 | 21,75 |
| Fundet:   | 62,04 | 6,13 | 9,85 | 21,78 |

## Eksempel 3

2-(4-Fluor-3-chlorphenylimino)-imidazolidin.

- 20,8 g (0,06 mol) N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-S-methyl-thiuroniumiodid blev sammen med 6 ml ( $\sim$  150%) ethylendiamin i 82 ml methanol opvarmet 4 timer under omrøring og tilbagesvaling. Derefter blev opløsningsmidlet afdestilleret i vakuum, og inddampningsresten blev opløst i 1N saltsyre. Den saltsure opløsning blev med 5N KOH pufret til pH 7 og ekstraheret to gange med ether (etherfaserne blev bortkastet) og derefter gjort alkalisk med 50%'s KOH. Der udfældede herved en olie, der i løbet af kort tid gennemkrystalliserede. Efter frasugning blev der vasket med vand og tørret.

Udbytte: 7,2 g = 56,17% af det teoretiske.

- 15 Smp.: 118,5-119,5°C.

Rf.: 0,5. System: Benzen 50, dioxan 40, ethanol 5, konc.  $\text{NH}_4\text{OH}$  5.

Bærer: Silicagel G + lyspigment.

Detektor: UV, kaliumplatinat.

| 20        | C     | H    | Cl    | F    | N     |
|-----------|-------|------|-------|------|-------|
| Beregnet: | 50,59 | 4,25 | 16,60 | 8,89 | 19,67 |
| Fundet:   | 49,80 | 4,64 | 16,57 | 9,25 | 19,42 |

## Eksempel 4

- 25 2-(4-Fluor-3-aminophenylimino)-imidazolidin.

- 5,5 g (0,0225 mol) 2-(4-Fluor-3-nitrophenylimino)-imidazolidin blev opløst i 40 ml methanol og ved normaltryk hydrogeneret (Raney-nikkel), indtil den teoretiske hydrogenmængde var optaget. Derefter blev Raney-nikkelet fjernet ved frasugning over aktivt kul, og filtratet blev inddampet i vakuum. Til rensning blev inddampningsresten underkastet fraktioneret eluering over en 400 g silicagelsøjle. (Elueringsmiddelblanding: ethylacetat 7, isopropanol 3, konc.  $\text{NH}_4\text{OH}$  1). De tyndtlagschromatografisk ensartede fraktioner blev samlet og inddampet til vægskonstans i vakuum. Den tilbageværende tykke olie blev opløst i lidt methanol, og der blev tilsat etherisk

8

saltsyre indtil sur reaktion. Derefter blev der fældet med ether, og det udfældede salt blev frasuget, vasket med ether og tørret.

Udbytte: 3,7 g = 61,56% af det teoretiske.

5 Smp.: 222°C.

Rf.: 0,08. System: Benzen 50, dioxan 40, ethanol 5, konc.NH<sub>4</sub>OH 5.

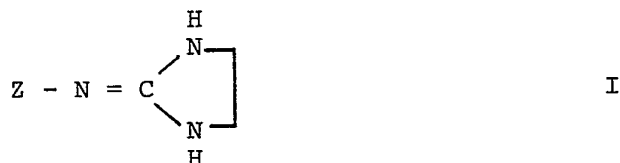
Bærer: Silicagel G + lyspigment.

Detektor: UV, kaliumplatinat.

|              | C     | H    | Cl    | F    | N     |
|--------------|-------|------|-------|------|-------|
| 10 Beregnet: | 40,46 | 4,90 | 26,55 | 7,11 | 20,57 |
| Fundet:      | 39,53 | 5,18 | 26,26 | 6,58 | 20,37 |

# P A T E N T K R A V

15 Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3,4-disubstituerede 2-phenylimino-imidazolidiner med den almene formel:



20

hvor Z er en gruppe valgt blandt 3-fluor-4-methylphenyl, 4-fluor-3-methylphenyl, 4-fluor-3-nitrophenyl, 4-fluor-3-chlorphenyl og 4-fluor-3-aminophenyl, eller fysiolo-  
 25 gisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e - t e g n e t ved, at  
 a) en forbindelse med formlen:

30



hvor Z har ovennævnte betydning, og X og Y, der kan være ens eller forskellige, er et halogenatom, fortrinsvis  
 35 chlor, en sulfhydryl-, alkylthio-, alkoxy-, hydroxy-, amino- eller nitroaminogruppe, idet alkylgrupperne har 1-4 C-atomer, eller et syreadditionssalt deraf, omsættes med ethylendiamin eller salte deraf, eller

b) til fremstilling af 2-(4-fluor-3-aminophenylimino)-  
imidazolidin, 2-(4-fluor-3-nitrophenylimino)-imidazolin  
hydrogeneres,  
og at, om ønsket, en hverved vundet forbindelse overfø-  
5 res i et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt.

Fremdragne publikationer:

---