

ASTA Medica Group, Corporate Research and Development, Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Radebeul, Germany

Identität und physikochemische Eigenschaften von 1-(4-Chlorphenyl)-4-morpholino-imidazolin-2-on, AWD 131–138

K. HEINECKE und W. THIEL

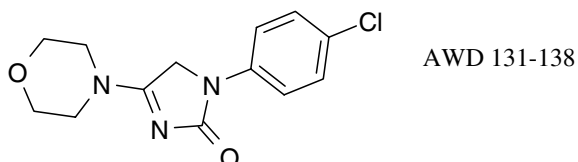
Die Struktur der anticonvulsiv wirkenden Substanz 1-(4-Chlorphenyl)-4-(4-morpholinyl)-2,5-dihydro-1H-imidazolin-2-on (Code: AWD 131–138, CAS-Nr.: 188116–07-6) wurde durch IR-, UV-, ^1H NMR-, ^{13}C NMR- und Massenspektren bewiesen. AWD 131–138 ist in neutralem wässrigem Medium bei 20 °C praktisch unlöslich (0,08 g/l). In 0,1 N HCl beträgt die Löslichkeit etwa 2,7 g/l. In DMF ist AWD 131–138 wenig löslich ($S \sim 28,5$ g/l). Der pK_a -Wert beträgt etwa 2,5. Die Verteilungskoeffizienten $P = C_{\text{Octanol}}/C_{\text{Wasser}}$ bei 37 °C liegen zwischen 0,7 bei $\text{pH} \sim 1$ und etwa 20 ab $\text{pH} \geq 6$.

Analytical data and physicochemical properties of 1-(4-chlorophenyl)-4-morpholino-imidazolin-2-one, AWD 131–138

The structure of the anticonvulsant 1-(4-chlorophenyl)-4-(4-morpholinyl)-2,5-dihydro-1H-imidazolin-2-one (Code: AWD 131–138, CAS-No.: 188116-07-6) was proved by IR, UV, ^1H NMR, ^{13}C NMR and mass spectra. AWD 131–138 is practically insoluble in a neutral aqueous medium at 20 °C ($S \sim 0.08$ g/l). The solubility of the substance in 0.1 N HCl is about 2.7 g/l. In DMF, AWD 131–138 is sparingly soluble ($S \sim 28.5$ g/l). The pK_a -value is about 2.5. The partition coefficients $P = C_{\text{Octanol}}/C_{\text{water}}$ at 37 °C range from 0.7 at $\text{pH} \sim 1$ to about 20 at $\text{pH} \geq 6$.

1. Einleitung

Die unter der Code Bezeichnung AWD 131–138 geführte pharmazeutische Wirksubstanz 1-(4-Chlorphenyl)-4-(4-morpholinyl)-2,5-dihydro-1H-imidazolin-2-on (Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$, CAS-Nr.: 188116-07-6,) besitzt anticonvulsive Eigenschaften und befindet sich in der pharmakologischen und klinischen Entwicklung [1]. Im Folgenden werden physikochemische und spektroskopische Eigenschaften von AWD 131–138 mitgeteilt.



2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Identität

Das IR-Spektrum ist in Abb. 1 wiedergegeben. Über die Zuordnung einiger Schwingungsbanden orientiert Tabelle 1.

Die Maxima der UV-Spektren in Methanol, 0,1 N HCl und 0,1 N NaOH können zusammen mit den Absorptionskoeffizienten Tabelle 2 entnommen werden.

Die im ^1H NMR-Spektrum auftretenden Signale sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Analoges gilt für das ^{13}C NMR-Spektrum (Tabelle 4, Bezifferung der Atome vgl. Tabelle 3).

Ein bei 70 eV erhaltenes Massenspektrum (Abb. 2) liefert den Molekülionenpeak bei $m/e = 279$. Der Molekülionenpeak und die weiteren in Formelschema angegebenen Fragmentierungen beweisen die chemische Struktur der Verbindung.

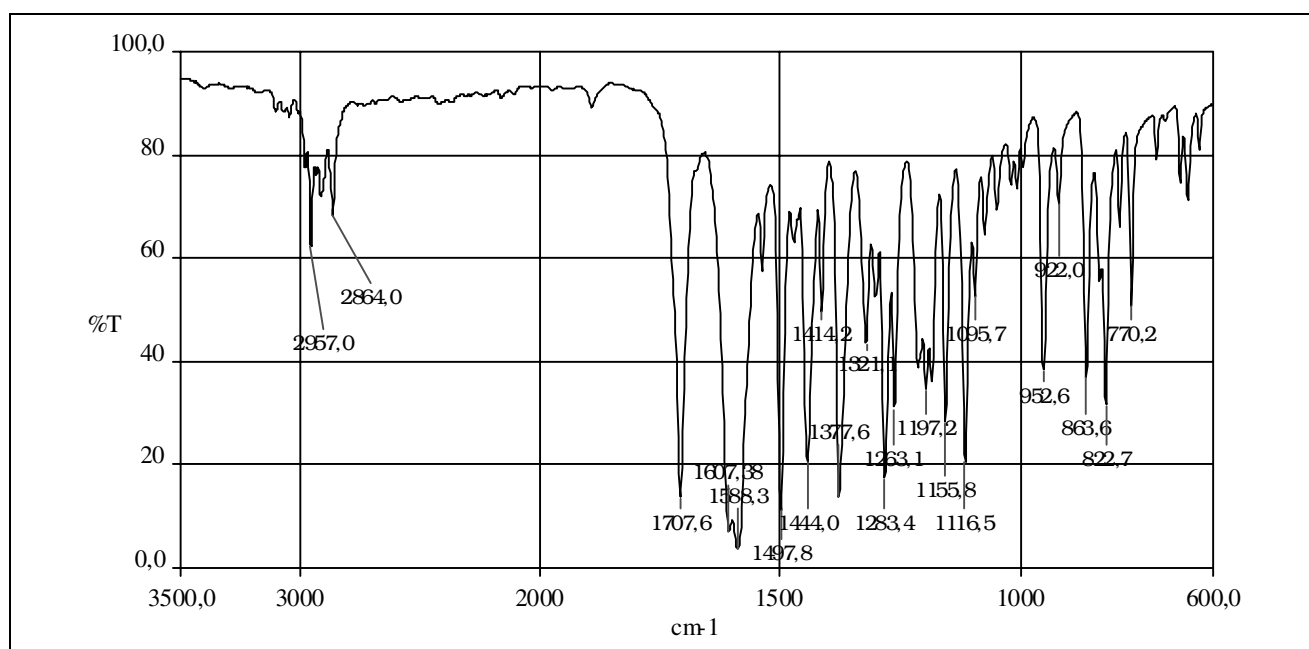


Abb. 1: IR-Spektrum

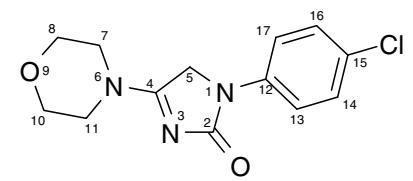
Tabelle 1: Zuordnung von Schwingungsbanden im IR-Spektrum

Bande (cm ⁻¹)	Zuordnung (Gruppe)
2982, 2957, 2915, 2864	>CH ₂ , -CH ₃
1708	>C=O (konjugiert)
1608, 1588	>C=C< (Aromat)
1444	>CH ₂
1156, 1117	-CH ₂ -O-CH ₂ - (aliphatisch, Morpholin)
823	=CH- (1,4-disubstituiertes Benzol)

Tabelle 2: UV/VIS-Daten

Medium	CH ₃ OH	0,1 N HCl	0,1 N NaOH
λ_{\max} (nm)	229	232	231
	271	255	264
$A_{1\text{cm}}^{1\%}$	691,9	550,1	350,8
	733,8	373,8	613,0
ϵ (l mol ⁻¹ cm ⁻¹)	19354,0	15386,8	9811,8
	20525,5	10457,2	17146,6

Die Position der Hauptabsorptionsbande bei 260 nm ist pH-abhängig.

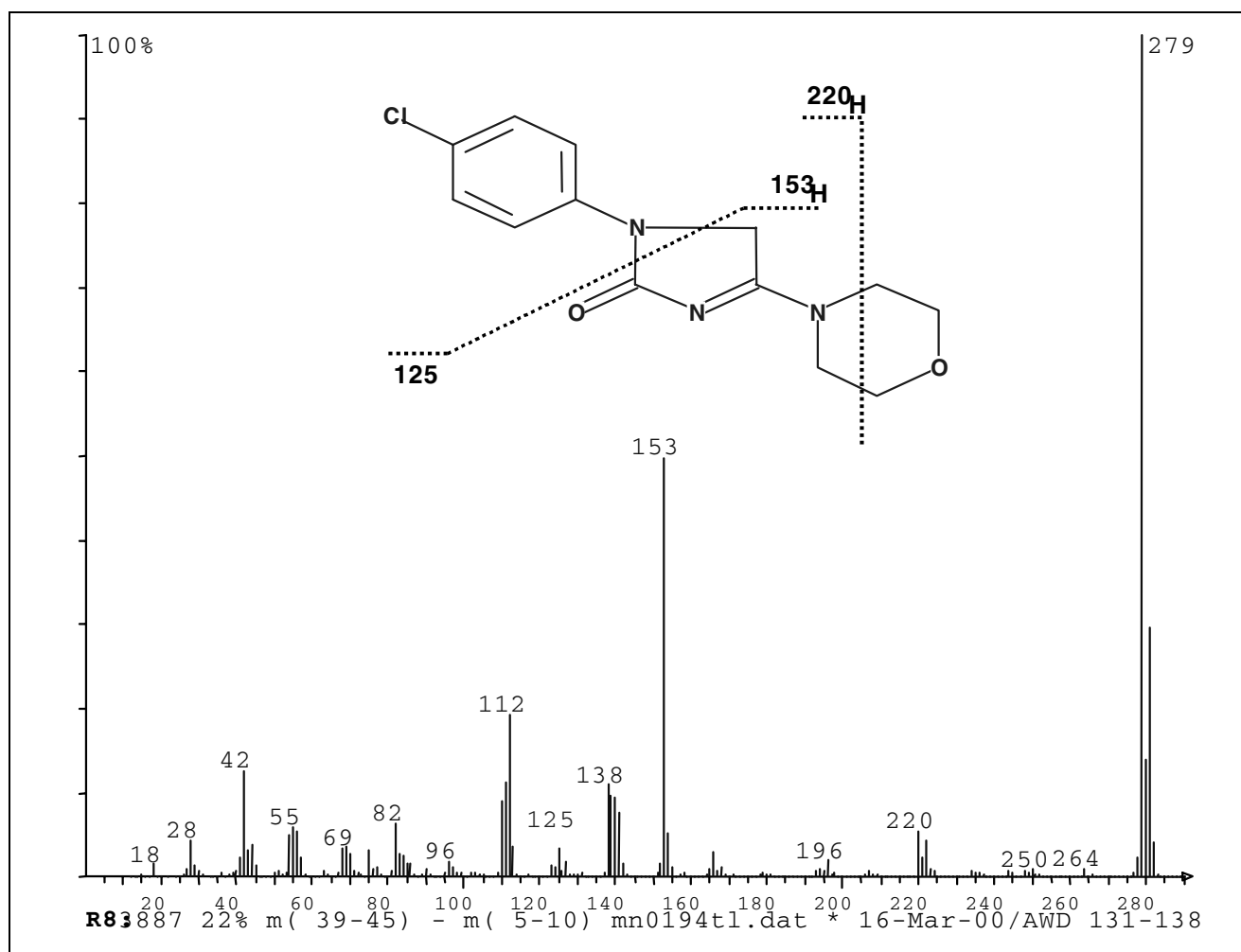
Tabelle 3: Zuordnung der Signale im ¹H-NMR-Spektrum


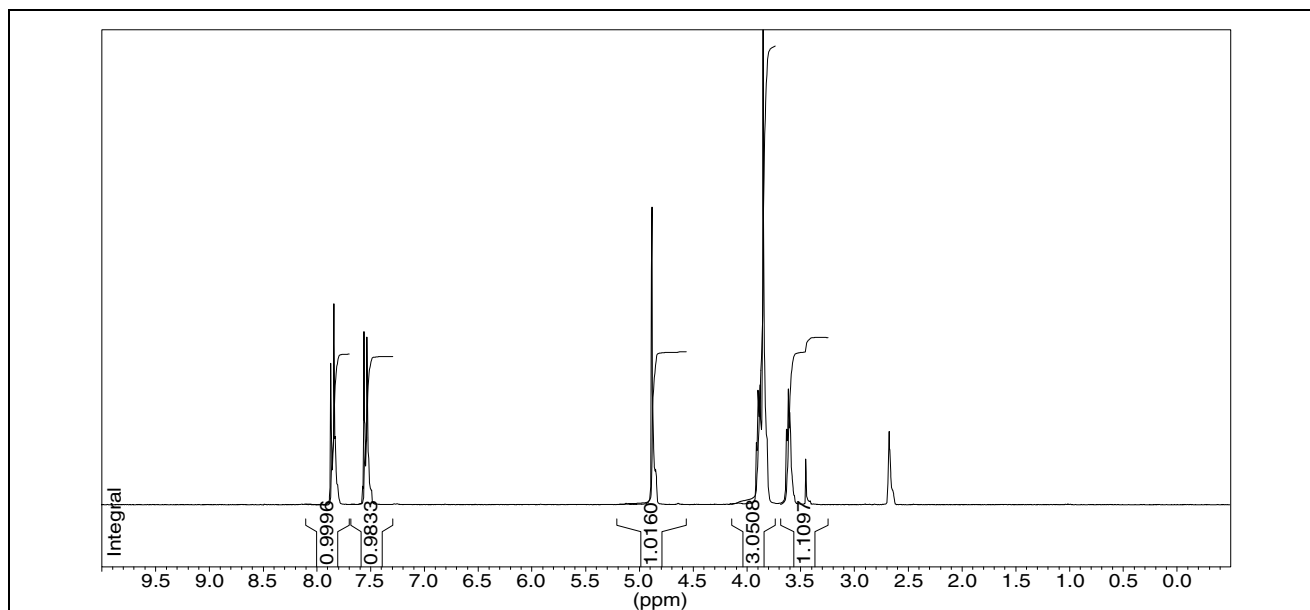
δ (ppm)	Multiplizität	Relative Intensität	Zuordnung (Gruppe)	Position
3,61/3,88	m	8 H	>CH ₂	7, 11, 8, 10
4,88	s	2 H	>CH ₂	5
7,56	d	2 H	=CH-	13, 17
7,84	d	2 H	=CH-	14, 16

Tabelle 4: Zuordnung der Signale im ¹³C-NMR-Spektrum

δ (ppm)	Zuordnung (Gruppe)	Position
44,62/46,04	>CH ₂	7, 11
49,79	>CH ₂	5
65,35/65,51	>CH ₂	8, 10
118,36	=CH-	14, 16
125,48	=C<	15
128,47	=CH-	13, 17
138,21	=C<	12
165,37/173,38	=C<	2, 4

Positionen vgl. Tabelle 3

Abb. 2: EI⁺-Massenspektrum

Abb. 3: ¹H NMR-Spektrum

2.2. Physikalische und physikochemische Eigenschaften

Die Sättigungslöslichkeiten der Substanz in verschiedenen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Der pH-Wert einer Lösung kann wegen der geringen Löslichkeit der Substanz in Wasser (etwa $3 \cdot 10^{-4}$ mol/l) nicht angegeben werden.

Der pK_a-Wert von AWD 131–138 wurde spektroskopisch aus der pH-Abhängigkeit der UV-Spektren bestimmt und beträgt $\sim 2,6$. Übereinstimmend wurde aus der Verteilungsfunktion bei der Hälfte des Verteilungskoeffizienten

der freien Base näherungsweise pK_a $\sim 2,5$ ermittelt (Abb. 5).

Wegen der zu geringen Löslichkeit der Substanz in Wasser oder Methanol-Wasser-Mischungen konnte der pK-Wert nicht titrimetrisch bestimmt werden.

Die Verteilungskoeffizienten für das System n-Octanol/Wasser wurden unter Verwendung von Puffern für den pH-Bereich 1 bis 9 bei 37 °C bestimmt (Tabelle 6). Der Verteilungskoeffizient der Base („Wahrer Verteilungskoeffizient“), oberhalb pH ~ 6 in Abbildung 5, ergibt sich zu ungefähr 20. Mit fallendem pH-Wert wird die Substanz hydrophiler, der Verteilungskoeffizient sinkt ab. Unter

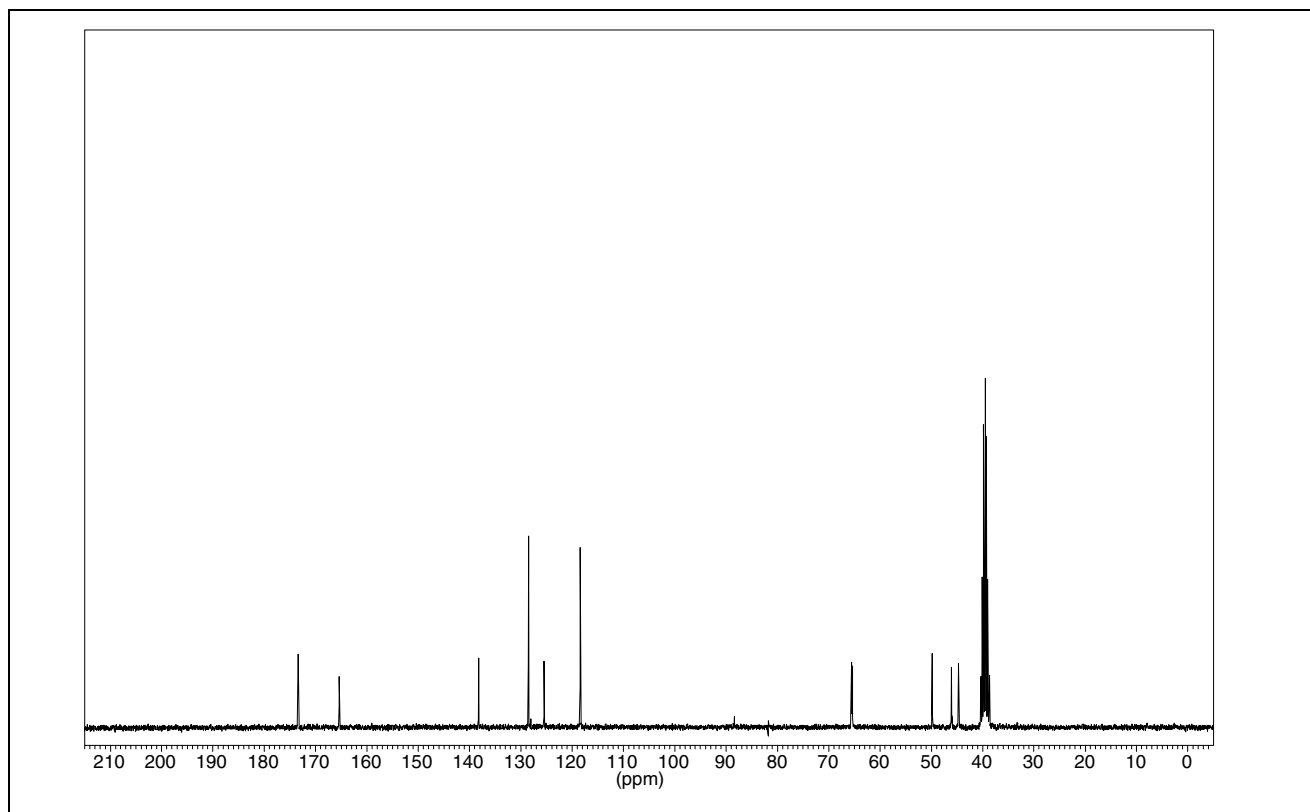
Abb. 4: ¹³C NMR-Spektrum

Tabelle 5: Löslichkeit S in verschiedenen Lösungsmitteln bei 20 °C

Lösungsmittel	Messwellenlänge (nm)	S(g/l)	Zuordnung nach DAB
Methanol	271	2,05	schwer löslich
Ethanol abs.	271	0,86	schwer löslich
2-Propanol	271	0,22	sehr schwer löslich
n-Octanol	272	0,39	sehr schwer löslich
1,2-Propylenglycol	272	2,31	schwer löslich
Dimethylformamid	272	28,5	wenig löslich
Dimethylsulfoxid	274	31,7	wenig löslich
Diethylether	268	0,007	praktisch unlöslich
Chloroform	272	8,09	schwer löslich
Wasser	270	0,08	praktisch unlöslich
0,1N NaOH	262	0,38	praktisch unlöslich
0,1N HCl	255	2,69	schwer löslich
1N HCl	255	3,37	schwer löslich
0,1N NaCl Lösung	270	0,09	praktisch unlöslich
0,1M K ₂ HPO ₄ Lösung	270	0,085	praktisch unlöslich

magensaftähnlichen Bedingungen (pH ~1,5) verteilt sich AWD 131–138 zu etwa gleichen Teilen in der wässrigen und in der Octanolphase.

3. Experimenteller Teil

3.1. IR-Spektren

Das IR-Spektrum wurde mit einem FTIR-Spektrometer 1725X (Perkin-Elmer) aufgenommen. Zur Probenpräparation wurden 0,8 mg der Substanz mit 300 mg KBr (E. Merck, UVASOL) in einer Schwingmühle (Perkin-Elmer) vermahlen. Daraus wurde mit einem Druck von 800 MPa ein Pressling hergestellt.

3.2. UV-Spektren

Die Spektren wurden mit einem UV/VIS-Spektrometer Lambda 2 (Perkin-Elmer) aufgenommen. Eine Stammlösung von 17,12 mg Substanz in 100 ml Methanol wurde 1:10 auf die entsprechenden Medien verdünnt. Die Messverdünnungen 0,1N HCl und 0,1N NaOH enthalten jeweils 10% Methanol. Es wurde in 1 cm-Quarzküvetten gegen die jeweilige Blindlösung gemessen.

3.3. ¹H und ¹³C NMR-Spektrum

Die Spektren wurden mit einem NMR-Spektrometer ARX300 (Bruker) in DMSO-d₆ bei 305 K aufgenommen. Als Referenz diente TMS.

3.4. Massenspektrum

Das Massenspektrum wurde an einem Finnigan MAT 95 Massenspektrometer durch Direktverdampfung (25–350 °C) mit einer Elektronenenergie von 70 eV aufgenommen.

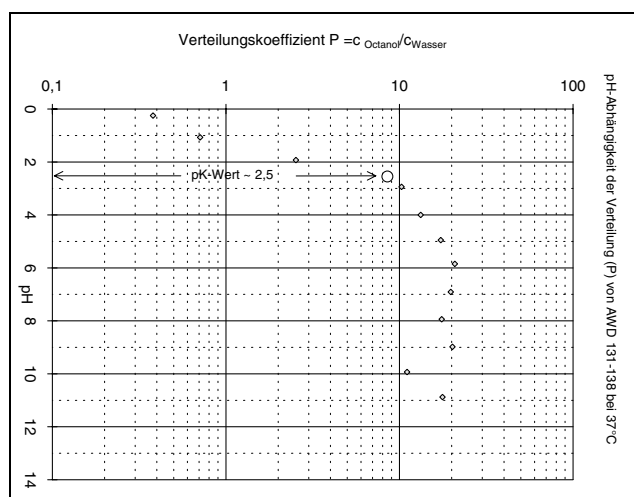


Abb. 5: pH-Abhängigkeit des Verteilungskoeffizienten n-Octanol/Wasser (37 °C)

Tabelle 6: Verteilungskoeffizienten in Abhängigkeit vom pH-Wert

pH	0,25	1,07	1,93	2,94	4,0	4,95	5,85
P	0,38	0,71	2,53	10,27	13,25	17,30	20,82

pH	6,91	7,94	8,98	9,93	10,88	11,91	12,88
P	19,73	17,50	20,15	11,05	17,69	9,18	0,92

Der Abfall des Verteilungskoeffizienten oberhalb pH = 9 ist ungewöhnlich für nicht acide Substanzen und zeigt eine Zersetzung der Substanz im alkalischen Bereich an.

3.5. Löslichkeit

Eine Suspension von AWD 131–138 im jeweiligen Lösungsmittel wurde 3 h bei 20 °C im Wasserbad geschüttelt. Die überstehende Lösung wurde abfiltriert, auf Messkonzentration verdünnt und im UV-Bereich vermessen. Analog wurde die Absorption von Referenzlösungen, die durch Verdünnung von Stammlösungen mit etwa 17 mg Substanz in 100,0 ml Methanol im jeweiligen Lösungsmittel hergestellt wurden, bestimmt. Aus der Absorption der Referenzlösung und der Prüflösung wurde die Löslichkeit errechnet.

3.6. Löslichkeit bei verschiedenen pH-Werten

Bei 20 °C besitzt die Substanz im alkalischen und sauren Bereich nur geringe Löslichkeitsunterschiede. Deshalb wurde die Löslichkeit bei 37 °C nur exemplarisch in Wasser, 0,1N HCl und 0,1N NaOH ermittelt. Durch dreistündiges Schütteln der Substanz im Wasserbad wurden gesättigte Lösungen hergestellt. Die überstehende Lösung wurde abfiltriert, nach Messung des pH-Wertes auf Messkonzentration verdünnt und gemessen. Analog wurde die Absorption einer Referenzlösung bestimmt. Aus der Absorption der Referenzlösung und der Prüflösung wurde die Löslichkeit berechnet.

0,1N HCl: 1,66 g/l Wasser: 0,13 g/l 0,1N NaOH: 1,5 g/l

Beim längeren Schütteln (24 h) in 0,1N NaOH und 0,1N HCl wurden höhere Werte ermittelt. Dies zeigt eine partielle Zersetzung der Substanz während des Experimentes an.

3.7. pK_a-Wert

Es wurde eine Stammlösung von 11,3 mg Substanz in 50 ml Methanol hergestellt. 1 ml dieser Stammlösung wurde mit wechselndem Anteil verdünnter Schwefelsäure und Wasser auf 10 ml verdünnt. Anschließend wurden die pH-Werte der hergestellten Messlösungen mit einer kalibrierten Elektrode gemessen und die UV-Spektren aufgenommen.

Für die Berechnung des pK_a-Wertes wurden folgende Formeln verwendet:

$$pK_a = pH + \lg \frac{[BH^+]}{[B]} \rightarrow pK_a = pH + \lg \frac{A_{pH} - A_{ion}}{A_M - A_{pH}}$$

A_{pH} = Absorption der jeweiligen gepufferten Lösung

A_{ion} = Absorption der vollständig protonierten Verbindung (ionische Molekülform)

A_M = Absorption der nicht protonierten Verbindung

3.8. Verteilungskoeffizient

Die Verteilungskoeffizienten $P = C_{Octanol} / C_{Wasser}$ wurden bei 37 °C im pH-Bereich 0,25 bis 12 UV-spektroskopisch ermittelt.

Dazu wurde eine Stammlösung von 20,11 mg AWD 131–138 in 100 ml wassergesättigtem n-Octanol hergestellt. 5 ml der Stammlösung und 20 ml Wasser bzw. Davies-Puffer-Lösung wurden 2 h bei 37 °C im Wasserbad geschüttelt. Nach rascher Phasentrennung wurde die Absorption der Octanolphase bestimmt. Aus der Absorption vor und nach dem Verteilungsexperiment wurden die Verteilungskoeffizienten berechnet. Der angegebene pH-Wert wurde nach der Verteilung in der wässrigen Phase bestimmt. Zur Methode siehe [2].

Literatur

- Investigator's Brochure ASTA Medica Group, Corporate Research and Development, Editon No. 1. Mai 1999
- le Petit, G.: Zbl. Pharm. **123**, 471 (1984)

Eingegangen am 10. Oktober 2000
Angenommen am 15. November 2000

Dr. sc. nat. W. Thiel
Arzneimittelwerk Dresden GmbH
Meißner Str. 35
D-01445 Radebeul