NB ROYAUME DE BELGIQUE

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

N° 877.428

Classif. Internat.: C07D/A61K

Mis en lecture le: 03-01-1980

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu le procès-verbal dressé le 3 juillet 1979 *à* 15 *h.* 25

au greffe du Gouvernement provincial d'Anvers;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à* l'Institution dite : DSO "PHARMACHIM", 16 Iliensko Chaussée, Sofia, (Bulgarie),

repr. par Mr. M. Bockstael à Anvers,

un brevet d'invention pour : Procédé de préparation de 2-(phénylamino)-imidazolines-(2).

T. 39 - D

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 3 janvier 1980.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

L. SALPETEUR
Directeur

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET BELGE

formulée par

Institution dite: DSO "PHARMACHIM"

pour

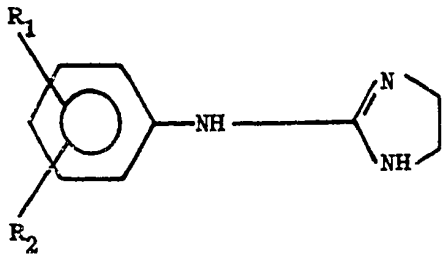
"Procédé de préparation de 2-(phénylamino)-imidazolines-(2)"

comme

BREVET D'INVENTION

230 F

La présente invention concerne un procédé de préparation de 2-(phénylamino)-imidazolines-(2) répondant à la formule générale :



I

dans laquelle R_1 et R_2, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle contenant, de préférence, 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe nitro.

Les composés répondant à la formule générale (I) ci-dessus sont utilisés comme agents antihypertensifs. Le composé 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2) généralement connu sous le nom de "clonidine" (chlophazoline) est d'un emploi particulièrement répandu à cet effet.

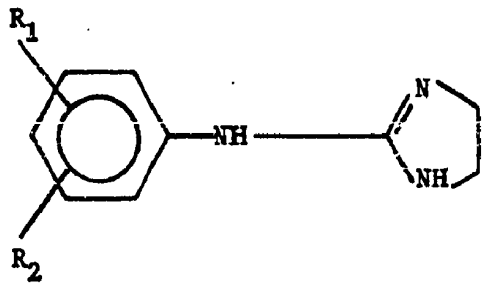
Des procédés de préparation de 2-(phénylamino)-imidazolines-(2) sont décrits dans un certain nombre de brevets. Le plus souvent, ces procédés consistent à faire réagir des sels de N-phényl-S-alkylisothiuronium avec de l'éthylène-diamine (voir, par exemple, le brevet belge n° 623.305, les demandes de brevets hollandais publiées 6.411.516 et 6.613.830, le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.202.660, le brevet britannique n° 1.0.4.938 et le brevet de la République Fédérale d'Allemagne 1.303.141). On peut faire réagir des N-phényl-S-alkylisothiourées basiques avec du mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine conformément au brevet de la République Démocratique Allemande n° 68.511.

On peut également obtenir des 2-(phénylamino)-imidazolines-(2) en faisant réagir des phénylthiocarbamides et de l'éthylène-diamine conformément à la demande de brevet hollandais publiée n° 6.411.516, au brevet britannique n° 1.034.938 et au brevet de la République Fédérale d'Allemagne n° 2.163.306 ; en faisant réagir des N-phényl-N'-nitroguanidines avec de l'éthylène-diamine conformément aux brevets bulgares n° 12.390 et 12.393 ; en faisant réagir des phénylguanidines avec de l'éthylène-diamine sous forme de sa base ou sous forme du mono-p-toluène-sulfonate conformément au brevet de la République Démocratique Allemande n° 68.510, au brevet français n° 1.577.129 et au brevet britannique n° 1.230.583 ; en faisant réagir des dihalogénures de phénylisocyanides avec de l'éthylène-diamine conformément au brevet de la République Démocratique Allemande n° 71.554, aux brevets français n° 1.566.036 et 1.577.128, au brevet britannique n° 1.229.993 et au brevet sud-africain n° 6.706.503, ainsi qu'en faisant réagir des phénylcyanamides avec des monosels d'éthylène-diamine conformément au brevet de la République Démocratique Allemande n° 68.509 et au brevet britannique n° 1.230.482. On obtient différentes 2-(phénylamino)-imidazolines-(2) en introduisant différents substituants dans le noyau aromatique (voir brevets français n° 1.566.035 et 1.566.036) ; en faisant réagir des anilines avec du chlorure de bis-(2-oxo-1-imidazolinyl)-phosphine conformément aux brevets bulgares n° 12.391 et 12.394, ou encore en faisant réagir des 1-acylimidazolin-2-ones conformément au brevet bulgare n° 26.251.

Un inconvénient des procédés connus jusqu'à présent parmi lesquels ceux indiqués ci-dessus ne sont que quelques exemples, est leur rendement insatisfaisant. Dans certains cas, il se pose un problème du fait que les matières de départ requises sont, par exemple, les cyanamides. De plus, en règle

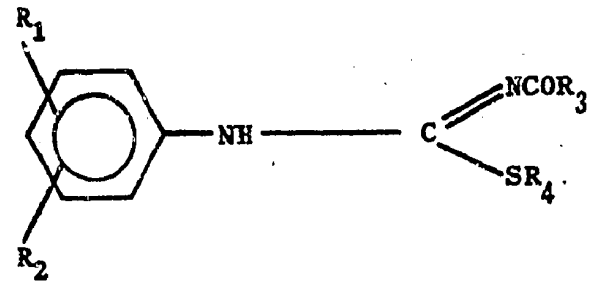
générale, lorsqu'on effectue ces procédés, l'isolation et la purification des 2-(phénylamino)-imidazolines-(2) présentent des difficultés.

Suivant la présente invention, on prévoit un procédé de préparation d'une 2-(phénylamino)-imidazoline-(2) répondant à la formule générale :



I

dans laquelle R_1 et R_2, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle contenant, de préférence, 1 à 4 atomes de carbone, ou encore un groupe nitro, ce procédé consistant à faire réagir un composé répondant à la formule générale :



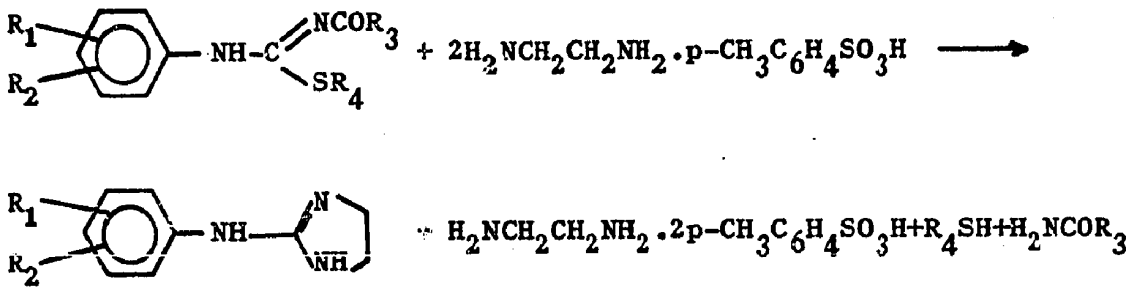
II

dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus, R_3 représente un groupe alkyle ou un groupe phényle et R_4 représente un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, avec du mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine en présence d'un solvant et en isolant le produit réactionnel obtenu tel quel ou sous forme d'un de ses sels, en particulier, sous forme d'un de ses sels pharmacologiquement acceptables.

Le procédé de la présente invention pour la synthèse de 2-(phénylamino)-imidazolines-(2) consiste à utiliser des matières de départ stables, aisément disponibles et pouvant être

aisément purifiées, permettant ainsi d'obtenir les produits désirés avec de bons rendements et une haute pureté.

La réaction se déroulant au cours de la mise en oeuvre de ce procédé est la suivante :



On obtient de très bons résultats lorsqu'on condense du mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine avec des N-phényl-N'-acyl-S-alkylisothiourées dans un rapport molaire d'au moins 2:1.

Lors de la mise en oeuvre du procédé de la présente invention, il est préférable d'effectuer la réaction dans un milieu alcoolique, ce milieu étant éventuellement constitué de mélanges d'alcools ; le ou les alcools contiennent 5 à 8 atomes de carbone et ont des points d'ébullition se situant entre 130 et 180°C ; on mentionnera, par exemple, l'alcool amylique, l'alcool isoamylique, le cyclohexanol et l'alcool benzylique ; cette réaction est effectuée avec chauffage pendant plusieurs heures.

La présente invention est basée sur la découverte d'une nouvelle réaction par laquelle on peut synthétiser des 2-(phénylamino)-imidazolines-(2). Les procédés connus pour la préparation de dérivés d'imidazoline par cyclisation de sels de N-phényl-S-alkylisothiuronium avec de l'éthylène-diamine ou du mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine consistent à éliminer un alkylmercaptan et de l'ammoniac et, par conséquent, on ne pouvait s'attendre à ce que la cyclisation de N-phényl-N'-acyl-S-alkylisothiourées en utilisant du mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine se déroule de manière satisfaisante, étant

donné qu'il est nécessaire d'éliminer de grosses molécules, par exemple, les amides d'acides tels que l'acétamide et le benzamide. En fait, on a cependant trouvé que cette réaction pouvait se dérouler.

Un avantage du procédé de la présente invention pour la synthèse de 2-(phénylamino)-imidazolines-(2) substituées en utilisant des N-phényl-N'-acyl-S-alkylisothiourées correspondantes réside dans le déroulement réactionnel plus court et plus sûr que dans les procédés de synthèse dans lesquels on utilise, pour préparer les mêmes produits, d'autres matières de départ, par exemple, des sels de N-phényl-S-alkyl-isothiuronium ou des phénylcyanamides. Les matières de départ utilisées dans le procédé de la présente invention, à savoir les N-phényl-N'-acyl-S-alkylisothiourées, sont de nouvelles substances qui sont également décrites et revendiquées dans une demande de brevet déposée par la Demanderesse le même jour que la présente.

On peut aisément percevoir cet avantage si l'on se réfère à la synthèse de la 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline par le procédé connu à partir d'éthylène-diamine ou de mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine et d'un sel de 2,6-dichlorophényl-S-méthylisothiuronium ou de 2,6-dichlorophénylcyanamide. Ces deux dernières matières de départ ne peuvent être obtenues en moins de trois étapes à partir de 2,6-dichloraniline. En revanche, la 2,6-dichloraniline peut être transformée aisément en deux étapes en N-(2,6-dichlorophénylamino)-N'-acyl-S-alkylisothiourée désirée.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

Préparation du chlorhydrate de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2)

Pendant 20 heures, dans un ballon muni d'un dispositif de reflux, on chauffe 27,7 g (0,1 mole) de N-(2,6-dichlorophényl)-N'-acétyl-S-méthylisothiourée et 76,6 g (0,33 mole) de mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine dans 280 ml d'alcool isoamylique bouillant. On laisse reposer le mélange réactionnel pendant une nuit et, de la phase liquide, on filtre le précipité de mono-p-toluène-sulfonate et de di-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine formés. On soumet le filtrat à une distillation sous vide pour obtenir un résidu huileux. A ce résidu, on ajoute une solution de 12,7 g de carbonate de sodium dans 140 ml d'eau et on mélange pendant une heure. Après avoir laissé reposer pendant une nuit, un précipité se sépare par décantation, puis on le sépare par filtration et on le lave deux fois avec une solution de carbonate de sodium, puis avec de l'eau. Ensuite, on sèche le produit. On obtient 17,1 g (74,4% du rendement théorique) de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2) ayant un point de fusion de 134 à 139°C.

A 17,1 g de la base obtenue, on ajoute 75 ml d'eau, 7,5 ml d'acide chlorhydrique concentré et 2 g de charbon actif. On chauffe le mélange réactionnel au bain-marie et on le filtre. A partir du filtrat aqueux, on obtient 12,4 g (rendement : 62,6% à partir de la base) de chlorhydrate de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2) pur en très petits cristaux d'un point de fusion de 303 à 306°C (avec décomposition).

Lorsqu'on prépare ce composé par d'autres procédés, son point de fusion est le suivant :

Suivant le brevet belge n° 623.305 :	305°C
Suivant le brevet belge n° 653.933 :	308 à 310°C
Suivant le brevet britannique n° 1.034.938 :	311 à 315°C
Suivant le brevet de la République Démocratique Allemande n° 68.509 :	305 à 310°C (décomposition)
Suivant le brevet bulgare n° 26.251 :	304 à 310°C (décomposition).

Après séparation du chlorhydrate cristallin, on recueille les liqueurs mères et on les alcalinise pour précipiter la base libre. On purifie cette dernière, puis on la transforme en chlorhydrate. Enfin, on obtient 13,7 g de chlorhydrate de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2), soit 51,6% du rendement théorique calculé sur la N-(2,6-dichlorophényl)-N'-acétyl-S-méthylisothiourée de départ.

EXEMPLE 2

Préparation du chlorhydrate de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2)

A 20 ml d'alcool benzylique, on ajoute 2,8 g (0,01 mole) de N-(2,6-dichlorophényl)-N'-acétyl-S-méthylisothiourée et 7 g (0,03 mole) de mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine, puis on fait bouillir à reflux. On lave convenablement le mélange réactionnel avec 20 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. On sépare la couche organique et la couche aqueuse l'une de l'autre dans un entonnoir de séparation, puis on lave encore deux fois la couche d'alcool en utilisant chaque fois 20 ml d'eau ; ensuite, on sèche sur du sulfate de sodium anhydre. A la solution séchée, on ajoute une solution de chlorure d'hydrogène dans de l'acétate d'éthyle et l'on précipite 1,55 g (58,2% du rendement théorique) du chlorhydrate de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2) d'un point de fusion de 303 à 306°C.

EXEMPLE 3

Préparation de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2)

Pendant 5 heures, on chauffe à reflux 2,8 g (0,01 mole) de N-(2,6-dichlorophényl)-N'-acétyl-S-méthylisothiourée et 7 g (0,08 mole) de mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine dans 25 ml de cyclohexanol. Ensuite, on sépare le solvant sous vide. On mélange le résidu avec une solution aqueuse de carbonate de sodium et on dissout le résidu huileux obtenu dans de l'acétate d'éthyle, puis on l'en précipite en utilisant une solution de chlorure d'hydrogène sec dans de l'acétate d'éthyle. Avec de l'acétone, on lave le résidu obtenu après filtration. On obtient 1,3 g du chlorhydrate de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2) que l'on dissout dans l'eau, après quoi on alcalinise la solution aqueuse ainsi obtenue avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. On filtre la base libre qui se sépare, puis on la sèche. On obtient 0,8 g de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2) d'un point de fusion de 138 à 142°C. Le rendement est de 35% de la théorie.

Lorsqu'on prépare la base libre par d'autres procédés, son point de fusion est le suivant :

Suivant le brevet belge 623.305 :	130°C
Suivant le brevet belge 653.988 :	137 à 138°C
Suivant le brevet britannique 1.034.988 :	137 à 138°C
Suivant le brevet de la République Démocratique Allemande 68.509 :	141 à 143°C
Suivant le brevet de la République Démocratique Allemande 68.510 :	138 à 142°C
Suivant le brevet bulgare 26.251 :	143 à 146°C.

EXEMPLE 4

Préparation de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2).

Pendant 10 heures, tout en faisant bouillir à reflux, on fait réagir 2,9 g (0,01 mole) de N-(2,6-dichlorophényl)-N'-acétyl-S-éthylisothiourée et 7 g (0,03 mole) de mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine dans 30 ml d'isopentanol. Après avoir séparé le solvant par distillation, on mélange le résidu avec une solution aqueuse de carbonate de sodium. Il se forme un précipité que l'on sépare par filtration, puis qu'on lave avec de l'eau et que l'on sèche. On obtient 1,4 g (61% du rendement théorique) de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2) d'un point de fusion de 138 à 141°C.

EXEMPLE 5

Préparation du chlorhydrate de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2)

Pendant 15 heures, on chauffe à reflux 3,4 g (0,01 mole) de N-(2,6-dichlorophényl)-N'-benzoyl-S-méthylisothiourée et 7 g (0,03 mole) de mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine dans 40 ml d'alcool n-amylique. On lave deux fois le mélange réactionnel ainsi obtenu en utilisant chaque fois 50 ml d'eau. Ensuite, on sépare le solvant par distillation et on lave deux fois le résidu en utilisant chaque fois 20 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. On ajoute une solution aqueuse à 15% d'acide chlorhydrique au résidu lavé, puis on dissout le précipité en chauffant modérément. On soumet la solution ainsi obtenue à une distillation sous vide jusqu'à siccité. On lave le produit obtenu avec de l'acétone, puis on le filtre. Après séchage du résidu, on obtient 0,9 g du chlorhydrate de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2).

EXEMPLE 6

Préparation du chlorhydrate de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2)

Pendant 75 heures, on chauffe à reflux 2,9 g (0,01 mole) de N-(2,6-dichlorophényl)-N'-propionyl-S-méthyl-isothiourée et 7 g (0,03 mole) de mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine dans 40 ml d'alcool n-amylique. On traite le mélange réactionnel comme décrit à l'exemple 5. On isole 1,2 g du chlorhydrate de 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2).

EXEMPLE 7

Préparation de 2-(2',5'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2)

Pendant 5 heures, on fait bouillir à reflux 2,8 g (0,01 mole) de N-(2,5-dichlorophényl)-N'-acétyl-S-méthylisothiourée et 7 g (0,03 mole) de mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine dans 30 ml d'alcool n-amylique. On lave convenablement la solution réactionnelle ainsi obtenue avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium et 50 ml d'eau. On sépare l'alcool amylique par distillation sous vide pour obtenir un résidu sec qui, après recristallisation dans de l'acétate d'éthyle, donne 1,5 g (65% du rendement théorique) de 2-(2',5'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2) d'un point de fusion de 179 à 182°C. L'iodure d'hydrogène du composé ci-dessus a un point de fusion de 275 à 277°C. Suivant le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 2.899.426, le point de fusion de l'iodhydrate de 2-(2',5'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2) se situe entre 275,4 et 277°C.

EXEMPLE 8

Préparation de 2-(2'-nitrophénylamino)-imidazoline-(2)

Pendant 6 heures, on fait bouillir à reflux 2,5 g (0,01 mole) de N-(2-nitrophényl)-N'-acétyl-S-méthylisothiourée et 7 g (0,03 mole) de mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine dans 30 ml d'alcool n-amylique. On lave convenablement la

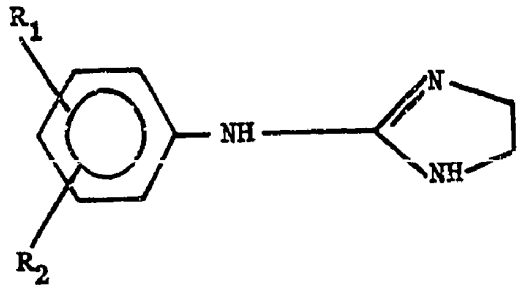
solution avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium et avec 50 ml d'eau. Ensuite, on sépare l'alcool amylique par distillation sous vide. On recristallise le résidu obtenu dans de l'éthanol. On obtient 0,8 g (38% du rendement théorique) de 2-(o-nitrophénylamino)-imidazoline-(2) d'un point de fusion de 162 à 166°C.

Suivant le brevet bulgare n° 26.251, le point de fusion de la 2-(2'-nitrophénylamino)-imidazoline-(2) se situe entre 165 et 169°C.

87428

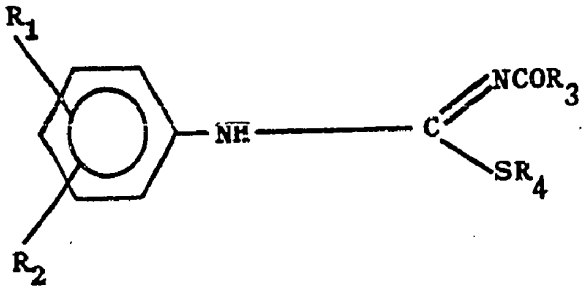
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'une 2-(phénylamino)-imidazoline-(2) répondant à la formule générale :



I

dans laquelle R_1 et R_2, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle contenant, de préférence, 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe nitro, ou d'un de ses sels, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé répondant à la formule générale :



II

dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus, R_3 représente un groupe alkyle contenant, de préférence, 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe phényle, tandis que R_4 représente un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, avec du mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine en présence d'un solvant, puis isoler le produit réactionnel obtenu tel quel ou sous forme d'un de ses sels.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise le mono-p-toluène-sulfonate d'éthylène-diamine en un excès d'une mole ou plus par mole du composé de formule générale II.

3. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température se situant entre 100 et 200°C.

4. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction dans un milieu alcoolique d'un point d'ébullition se situant entre 100 et 200°C.

5. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que le milieu alcoolique a un point d'ébullition se situant entre 130 et 180°C.

6. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on l'effectue dans un solvant alcoolique dont l'alcool contient 5 à 7 atomes de carbone.

7. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que l'alcool est l'alcool amylique, l'alcool isoamylique, le cyclohexanol ou l'alcool benzylique.

8. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'on prépare la 2-(2',6'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2) ou un de ses sels d'addition d'acide.

9. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'on prépare la 2-(2',5'-dichlorophénylamino)-imidazoline-(2) ou un de ses sels d'addition d'acide.

10. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'on prépare la 2-(2'-nitrophénylamino)-imidazoline ou un de ses sels d'addition d'acide.

11. Procédé de préparation d'une 2-(phénylamino)-imidazoline-(2), en substance comme décrit dans l'un ou l'autre des exemples de la spécification ci-dessus.

827128

12. 2-(phénylamino)-imidazoline-(2), préparée par le procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11.

13.- Procédé de préparation de 2-(phénylamino)-imidazolines-(2), substantiellement tel que décrit précédemment

p.pon de: Institution dite: DSO "PHARMACHIM",
Anvers, le 3 juillet 1979.

p.pon de: Bureau des Brevets et des
Marques M.F.J. Bockstael.