CH 627 453 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 233/50

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11) **627 453**

(21) Gesuchsnummer: 5063/80

(62) Teilgesuch von: 12678/75

(22) Anmeldungsdatum: 30.09.1975

(30) Priorität(en): 01.10.1974 DE 2446758

(24) Patent erteilt: 15.01.1982

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.01.1982

(73) Inhaber:
C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a.Rh. (DE)

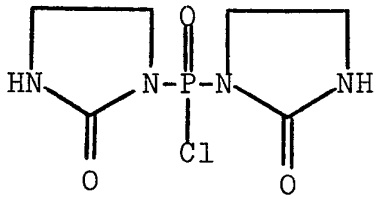
(72) Erfinder:
Dr. Helmut Stähle, Ingelheim a.Rh. (DE)
Dr. Herbert Köppe, Ingelheim a.Rh. (DE)
Dr. Werner Kummer, Ingelheim a.Rh. (DE)
Dr. Wolfgang Hoefke, Budenheim (DE)

(74) Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

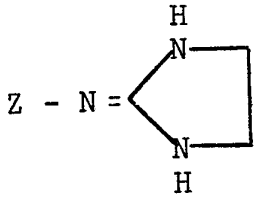
(54) Verfahren zur Herstellung neuer 2,6-disubstituierter 2-Phenylimino-imidazolidine und deren Säureadditionssalzen.

(57) Neue in ortho- und ortho'-Stellung disubstituierte 2-Phenyliminoimidazolidine der Formel I werden durch Umsetzung von disubstituierten Anilinen der Formel Z-NH_2 mit einer Verbindung der Formel III erhalten. Die verwendeten Aniline der Formel Z-NH_2 sind auch neu. Die Bedeutung von Z ergibt sich aus dem Patentanspruch.

Die neuen 2-Phenyliminoimidazolidine haben wertvolle therapeutische, insbesondere blutdrucksenkende, Wirkung.



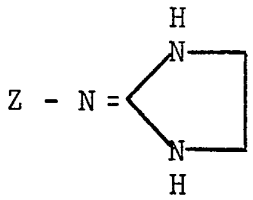
(III)



(I),

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung neuer disubstituierter 2-Phenylimino-imidazolidine der Formel I

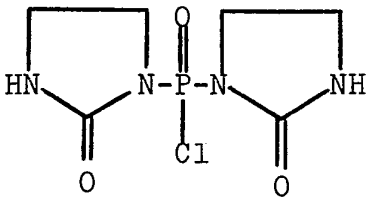


(I),

in der Z einen Rest aus der Gruppe 2-Äthyl-6-methylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 2,6-Dihydroxyphenyl, 2,6-Ditrifluormethylphenyl, 2-Brom-6-methylphenyl, 2-Brom-6-chlorphenyl, 2-Chlor-6--trifluor-methylphenyl oder 2-Fluor-6-trifluormethylphenyl bedeutet, sowie deren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Anilin der Formel II

$$Z\text{-}NH_2 \qquad \text{(II)},$$

in der Z die oben genannte Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel III



(III)

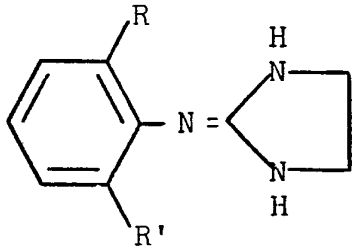
umsetzt und gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung in ein physiologisch unbedenkliches Säureadditionssalz überführt.

2-Phenylimino-imidazolidine beanspruchen wegen ihrer hervorragenden pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften seit langem ein starkes Interesse. Verbindungen dieses Typs sind daher in der Literatur vielfach beschrieben worden und z.B. in den BE-PSen 623 305, 653 933, 687 656, 687 657 und 705 944 offenbart. In diesen Schrifttumstellen sind auch die wesentlichen Verfahren zur Herstellung von 2-Phenylimino-imidazolidinen angegeben.

Aufgrund neuerer Untersuchungen wurde festgestellt, dass unter den für eine zentrale, α-adrenerge Stimulierung erforderlichen Strukturmerkmalen bei 2-Phenylimino-imidazolidinen der Konformation eine entscheidende Bedeutung zukommt. Aufgrund von Struktur-Wirkungs-Betrachtungen wurde gefunden, dass nur solche Derivate eine gute blutdrucksenkende Wirkung zeigen, deren Phenyl- und Imidazolidinring eine aplanare Konformation zueinander einnehmen.

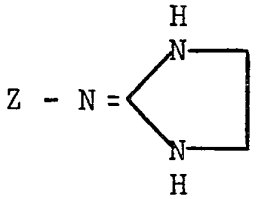
In diesem Falle ist die freie Drehbarkeit des Phenylringes um die C-N-Einfachbindung gehindert und die beiden Ringe stehen senkrecht bzw. annähernd senkrecht zueinander.

Aplanarität lässt sich bei 2-Phenyliminoimidazolidinen dadurch erreichen, dass man die ortho-Positionen des aromatischen Molekülteiles substituiert:



Sperrige Atome bzw. Atomgruppen in diesen Stellungen hindern die freie Drehbarkeit des Phenylringes um die C-N-Einfachbindung und damit die Möglichkeit einer koplanaren Einstellung der beiden Ringe zueinander.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer in ortho- und ortho'-Stellung disubstituierter 2-Phenylimino-imidazolidine der Formel I



(I)

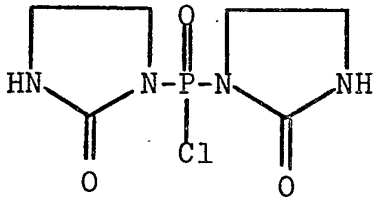
sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen mit wertvollen therapeutischen, insbesondere antihypertensiven, Eigenschaften. In der Formel I bedeutet Z einen Rest aus der Gruppe 2-Äthyl-6-methylphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 2,6-Dihydroxyphenyl, 2,6-Ditrifluormethylphenyl, 2-Brom-6-methylphenyl, 2-Brom-6-chlorphenyl oder 2-Chlor-6-trifluormethylphenyl, 2-Fluor-6-trifluormethylphenyl.

Die Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I erfolgt durch:

Umsetzung eines Anilins der Formel II

$$Z\text{-}NH_2 \qquad \text{(II)},$$

in der Z wie oben angegeben definiert ist, mit einer Verbindung der Formel III



(III)

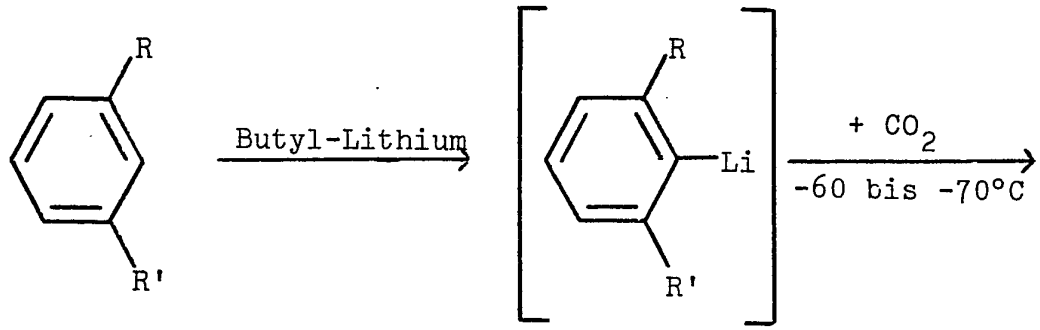
Bei dem Verfahren ist es zweckmässig, bei erhöhter Temperatur zwischen 80 und 180°C zu arbeiten. Als Lösungsmittel bewähren sich unpolare inerte Solventien.

Die Herstellung der als Ausgangsprodukte verwendeten neuen 2,6-disubstituierten Aniline der Formel II

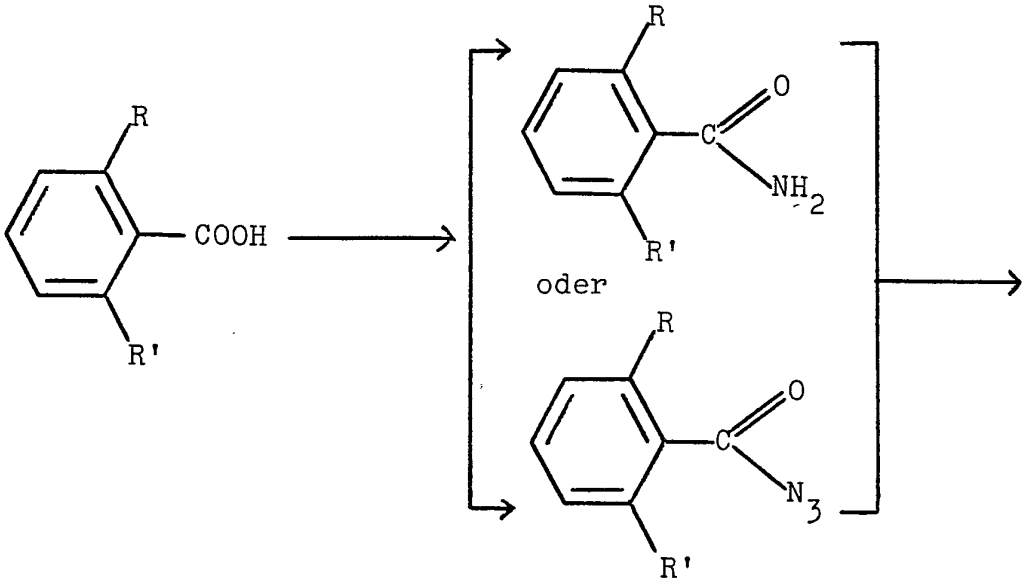
$$Z\text{-}NH_2 \qquad \text{(II)}$$

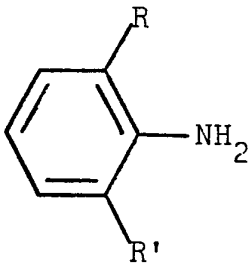
erfolgt in der Regel nach einem der beiden nachstehend schematisch aufgeführten Reaktionswege:

Reaktionsweg 1:



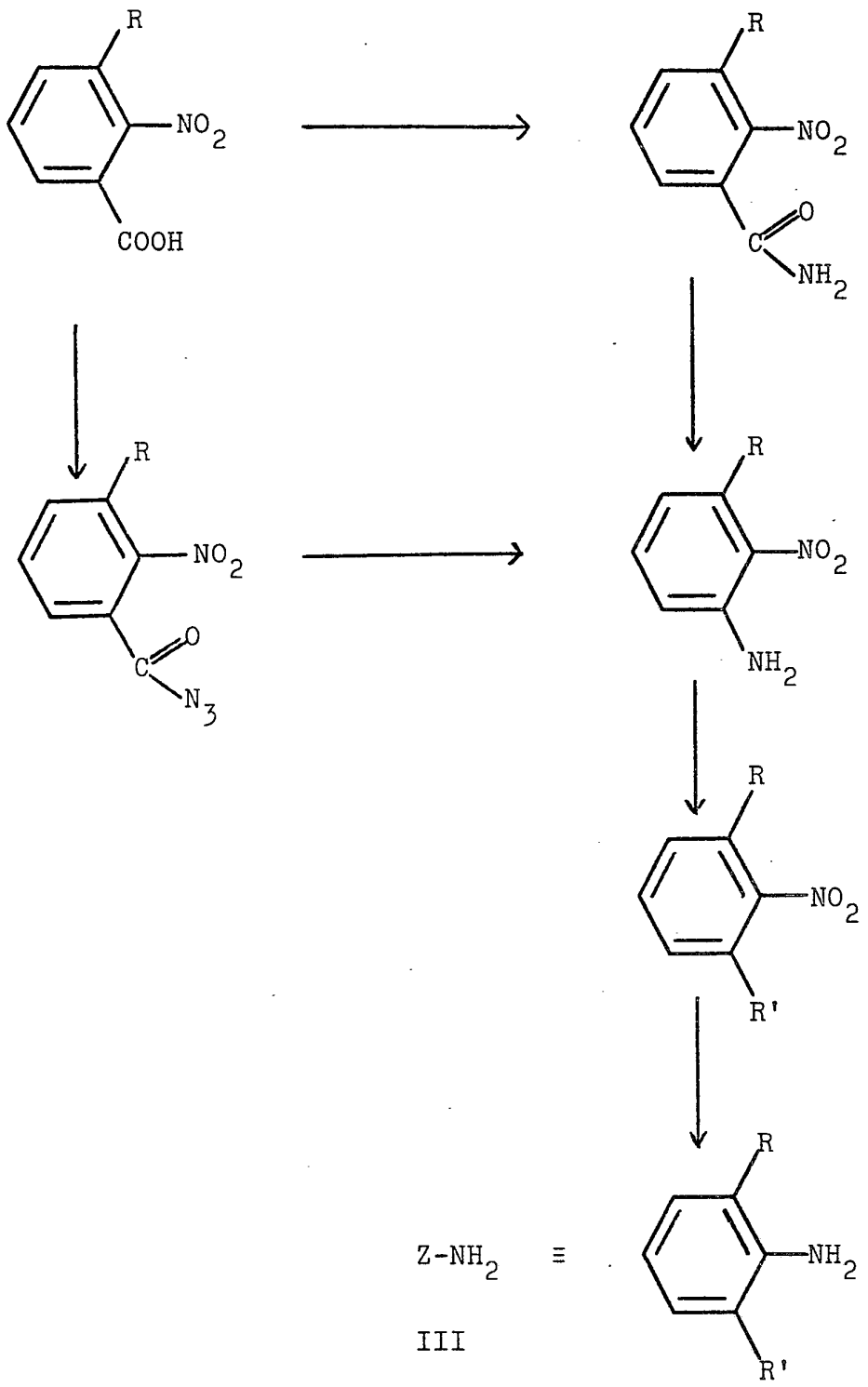
R, R' ≠ Br





≡ Z-NH_2 III

Reaktionsweg 2:



Beim Syntheseweg nach 1. fallen ausser den Benzoesäuren gewöhnlich auch deren Isomere an, die am besten säulenchromatographisch abgetrennt werden (Kieselgel).

Die Synthese von 2,6-Ditrifluormethylphenyl-Lithium, einer Zwischenstufe für die Herstellung von 2,6-Ditrifluormethylanilin ist z.B. von G. Hallas et al. in J. Soc. Dyers and Colourists 1970, *86*, 200 beschrieben.

Die erfindungsgemäss herstellbaren 2-Phenyl-iminoimidazolidine der Formel I können auf übliche Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, Valeriansäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminobenzoesäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, Äthanphosphorsäure, 8-Chlortheophyllin und dergleichen.

Die neuen Verbindungen sowie deren Säureadditionssalze haben wertvolle therapeutische und insbesondere blutdrucksenkende Eigenschaften und können daher bei der Behandlung der verschiedenen Erscheinungsformen der Hypertonie Anwendung finden. Verbindungen der Formel I können enteral oder auch parenteral angewandt werden. Die Dosierung liegt bei 0,1 bis 80 mg, vorzugsweise 0,5 bis 30 mg.

Die Verbindungen der Formel I bzw. ihre Säureadditionssalze können auch mit andersartigen Wirkstoffen zum Einsatz gelangen. Geeignete galenische Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen oder Pulver; hierbei können zu deren Herstellung die üblicherweise verwendeten galenischen Hilfs-, Träger-, Spreng- oder Schmiermittel oder Substanzen zur Erzielung einer Depotwirkung Anwendung finden.

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Beispiel

2-(2-Äthyl-6-methylphenylimino)-imidazolidin

8,12 g (0,04 Mol) 2-Äthyl-6-methylanilin werden zusammen mit 3,44 g Äthylenharnstoff (0,04 Mol) und 25 ml Phosphoroxychlorid in 25 ml absolutem Toluol 12 Stunden lang unter Rühren am Rückfluss erhitzt. Hierauf wird die Reaktionsmischung zur Trockne eingeengt und der Rückstand in 1n Salzsäure gelöst. Bei aufsteigenden pH-Werten wird fraktioniert mit Äther extrahiert (Alkalisieren mit 2n Natronlauge). Die dc-einheitlichen Ätherfraktionen werden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Es verbleiben 0,65 g (entsprechend 8,0% der Theorie) 2-(2-Äthyl-6-methylphenyl-imino)-imidazolidin. Das nach diesem Verfahren hergestellte Produkt ist identisch mit authentischem Material (Dünnschichtchromatogramm-Kontrolle in zahlreichen Lösungsmittelsystemen!).

Analog können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

Verbindung der Formel I Z =	Fp., °C
2,6-Difluorphenyl	170 248 bis 250 (Hydrochlorid)
2-Chlor-6-fluorphenyl	140 bis 142 260 bis 262 (Hydrochlorid)
2,6-Dimethoxyphenyl	155 bis 157 207 bis 208 (Hydrojodid)
2,6-Dihydroxyphenyl	208 (Hydrobromid)
2,6-Di-(trifluormethyl)-phenyl	177 bis 178
2-Brom-6-methylphenyl	142 bis 144
2-Brom-6-chlorphenyl	297 bis 300 (Hydrochlorid)
2-Chlor-6-trifluormethylphenyl	277 bis 279 (Hydrochlorid)
2-Fluor-6-trifluormethylphenyl	262 bis 264 (Hydrochlorid)