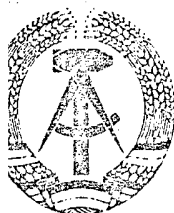


DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Ausschliessungspatent

Ermittelt gemäss § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) 0152 783

Int.Cl.³

3(51) C 07 D232/50

AT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

AP C 07 D/ 223 464
P2933930.8

(22) 22.08.80
(32) 22.08.79

(44) 09.12.81
(33) DE

-) C. H. BOEHRINGER SOHN INGELHEIM/RHEIN;DE;
) STAEHLE, HELMUT,DR. DIPL. -CHEM.;KOEPE, HERBERT,DR. DIPL. -CHEM.;
KUMMER, WERNER,DR. DIPL. -CHEM.;HOEFKE, WOLFGANG,DR.;DE;
PICHLER, LUDWIG,DR.;AT;
) C. H. BOEHRINGER SOHN INGELHEIM/RHEIN;DE;
) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTR. 23/24

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-(2-CHLOR-4-CYCLOPROPYL-PHENYL-IMINO)-IMIDAZOLIDINEN

7) Die Erfindung betrifft 2-(2-Chlor-4-cyclopropyl-phenyl-imino)-imidazolidin der Formel I und dessen
ureadditionssalze. Die neue Verbindung kann durch Umsetzung eines N-(2-Chlor-4-cyclopropyl-phenyl)-harnstoffs
w.-thioharnstoffs oder eines entsprechenden Isouronium- bzw. Isothiouroniumsalzes mit Aethylendiamin hergestellt
werden. Sie wirkt herzfrequenzsenkend und kann zur Behandlung von Coronarerkrankungen verwendet werden. -Formel I-

Berlin, den 5.2.1981

AP C 07 D/223 464

58 044/11

223 464 -1-

Verfahren zur Herstellung von 2-(2-Chlor-4-cyclopropyl-phenyl-imino)-imidazolidin

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-(2-Chlor-4-cyclopropyl-phenyl-imino)-imidazolidin und dessen Säureadditionssalze.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen haben wertvolle pharmakologische, insbesondere hervorragend bradykarde Wirkung. Sie sind zur Behandlung von Coronarerkrankungen geeignet.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verfahren zur Herstellung von 2-Phenyliminoimidazolidinen sind bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von 2-Phenyliminoimidazolidin-Derivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 2-Phenyliminoimidazolidin-Derivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften aufzufinden und Verfahren zu ihrer Herstellung zur Verfügung zu stellen.

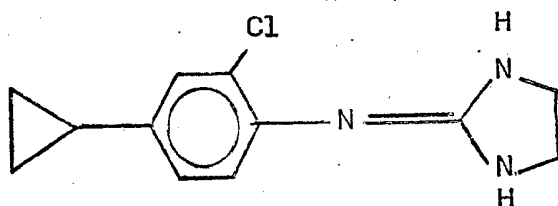
5.2.1981

AP C 07 D/223 464

58 044/11

223 464 - 2 -

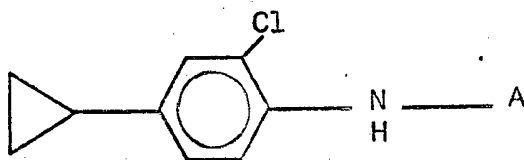
Erfindungsgemäß werden 2-(2-Chlor-4-cyclopropyl-phenyl-imino)-imidazolidin der Formel



sowie dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit wertvollen therapeutischen Eigenschaften hergestellt.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt durch

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der A eine Cyanogruppe oder den Rest $\text{-C} \begin{array}{l} \text{=NH} \\ \text{---Y} \end{array}$ bedeutet,

wobei Y eine Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 4 C-Atomen oder eine Sulfhydryl- oder Aminogruppe darstellt, mit Äthylendiamin oder dessen Säureadditionssalzen.

Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen zwischen 100 und 250 °C. Als Lösungsmittel können polare protische, polare aprotische oder unpolare verwendet werden. Die Umsetzung kann aber auch ohne Anwendung von Lösungsmitteln bei er-

223 464 - 3 -

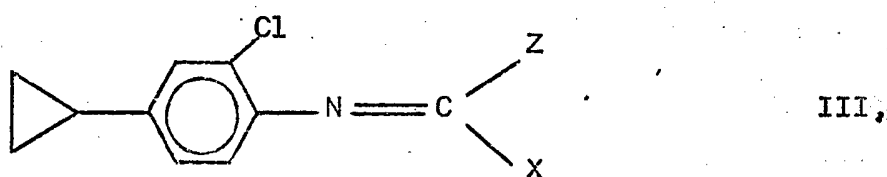
5.2.1981

AP C 07 D/223 464

58 044/11

höherer Temperatur erfolgen. Die Reaktionszeit schwankt zwischen einigen Minuten und mehreren Stunden.

b) Umsetzung einer Verbindung der Formel



worin X und Z, die gleich oder verschieden sein können, ein Halogenatom oder eine Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 4 C-Atomen bedeuten, mit Äthylendiamin.

Wenn X und Z ein Halogenatom, bevorzugt ein Chloratom, bedeuten, erfolgt die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 °C und Raumtemperatur. Als Lösungsmittel können inerte Solvenzien wie Äther, Ketone, Ester oder aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe verwendet werden.

Wenn X und Z Alkoxy- oder Alkylthiogruppen bedeuten, verläuft die Umsetzung bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise Rückflußtemperatur. Als Lösungsmittel können polare protische, polare aprotische oder unpolare verwendet werden.

c) Abspaltung des Acylrestes aus einer Verbindung der Formel

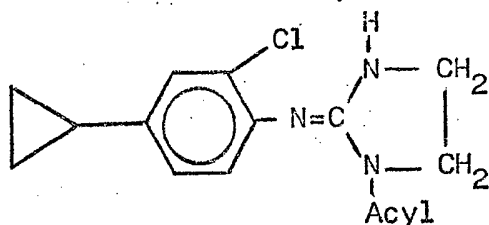
223 464

- 4 -

5.2.1981

AP C 07 D/223 464

53 044/11



IV,

worin Acyl eine aliphatische oder aromatische Acylgruppe bedeutet, mittels aliphatischer Alkohole oder verdünnter Säuren.

Verbindungen der Formel II erhält man ausgehend von 2-Chlor-4-cyclopropylanilin durch Umsetzung mit Cyanaten oder Thiocyanaten, wobei Harnstoffe bzw. Thioharnstoffe gebildet werden. Harnstoffe und Thioharnstoffe können dann weiter mit Alkylierungsmitteln in entsprechende Isouroniumsalze bzw. Isothiouroniumsalze überführt werden. Aus diesen Säureadditionsverbindungen lassen sich mit Basen der entsprechende Isoharnstoff bzw. Isothioharnstoff gewinnen. Durch Wasserabspaltung aus dem Harnstoff bzw. H_2S -Abspaltung aus dem Thioharnstoff mittels Blei- oder Quecksilbersalzen gelangt man zum 2-Chlor-4-cyclopropylphenylcyanamid, an das Ammoniak unter Bildung von 2-Chlor-4-cyclopropylphenylguanidin angelagert werden kann.

Das Isocyaniddichlorid der Formel III ist durch Umsetzung von 2-Chlor-4-cyclopropyl-anilin mit Ameisensäure und weitere Reaktion des gebildeten Formanilids mit einem Gemisch aus Thionylchlorid und Sulfurylchlorid zugänglich.

Durch Umsetzung des Isocyaniddichlorids mit Alkoholen oder Thioalkoholen erhält man weitere Ausgangsverbindungen der Formel III.

5.2.1981

AP C 07 D/223 464

58 044/11

223 464 - 5 -

Ausgangsverbindungen der Formel IV werden durch Umsetzung von 2-Chlor-4-cyclopropyl-anilin mit N-Acyl-imidazolidinonen-(2) in Gegenwart von Phosphoroxychlorid hergestellt.

Das erfindungsgemäße 2-Phenylimino-imidazolidin der Formel I kann auf übliche Weise in seine 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, Apfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminobenzoesäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, 8-Chlortheophyllin und dergleichen.

Die neue Verbindung der Formel I und ihre Säureadditionssalze wirken sehr stark bradykard und sind daher zur Therapie von Coronarerkrankungen geeignet. Die Beeinflussung der Herzfrequenz wurde an Kaninchen und an Spinalratten sowie an intakten, narkotisierten Ratten untersucht.

Die Dosierung liegt bei 0,1 bis 80 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg.

Die Verbindung 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.

5.2.1981

AP C 07 D/223 464

58 044/11

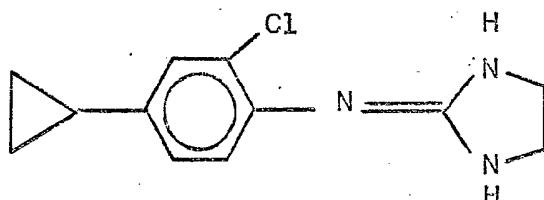
223464 - 6 -

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1

2-(2-Chlor-4-cyclopropyl-phenyl-imino)imidazolidin



Mol-Gew.: 235,7
Summenformel: $C_{12}H_{14}ClN_3$
Schmp.: 135,5 bis 138,5 °C

Elementaranalyse:	C	H	Cl	N
Ber.	61,15	5,99	15,04	17,83
Gef.	61,07	6,05	15,42	17,66

a) N-(2-Chlor-4-cyclopropyl-phenyl)-S-methyl-isothiuronium-jodid

4-Cyclopropylanilin wird zu 4-Cyclopropylacetanilid (Fp. 111 bis 113,5 °C) acetyliert und analog der Vorschrift in J. Amer. Chem. Soc. 62 (1940) 2103 zu 2-Chlor-4-cyclopropylanilin chloriert und verseift. Durch Umsetzung des Anilins mit Ammoniumthiocyanat und anschließende Methylierung des erhaltenen N-(2-Chlor-4-cyclopropyl-phenyl)-thioharnstoffs mit Methyljodid erhält man die obige Verbindung.

5.2.1981

AP C 07 D/223 464

58 044/11

223464 - 7 -

b) 2-(2-Chlor-4-cyclopropyl-phenyl-imino)-imidazolidin
8,30 g N-(2-Chlor-4-cyclopropyl-phenyl)-S-methyl-iso-thiouronium-jodid werden in 25 ml Methanol zusammen mit 2,3 ml (150 %) Äthylendiamin 15 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Hierauf wird die klare Reaktionsmischung im Vakuum eingedampft, wobei ein honigartiger Rückstand verbleibt. Diesen löst man in 1N HCl und extrahiert die salzsaure Lösung zweimal mit Äther. Die wäßrige Phase wird anschließend mit 2N NaOH auf pH 6 gepuffert und bei aufsteigenden pH-Werten (fraktioniertes Alkalisieren mit 2N NaOH) fraktioniert mit Äther extrahiert (50-ml-Portionen). Die annähernd einheitlichen Ätherfraktionen werden vereinigt (durch Dünnschichtchromatogramm-Kontrolle), über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zur weiteren Reinigung wird das rohe 2-(2-Chlor-4-cyclopropylphenyl-imino)-imidazolidin über Kieselgel chromatographiert. Elutionsmittel: Isopropanol : Essigester : konz. Ammoniak = 50 : 50 : 1. Ausbeute: 1,3 g (entsprechend 23,6 % der Theorie). Schmp.: 135,5 bis 138,5 °C
Dünnschichtchromatogramm:
System: Isopropanol:Essigester:konz. Ammoniak (50 : 50 : 1)
Träger: Kieselgel-Fertigplatten Merck-Darmstadt Nr. 60 F 254
Detektor: (a) UV, (b) Kaliumjodplatinat nach Schlittler
Rf: 0,3

223 464

- 8 -

5.2.1981

AP C 07 D/223 464

58 044/11

FormulierungsbeispieleBeispiel A: Dragées

Wirkstoff gemäß Erfindung	5 mg
Milchzucker	65 mg
Maisstärke	130 mg
sek. Calciumphosphat	40 mg
lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	3 mg
kolloidale Kieselsäure	<u>4 mg</u>
insgesamt	250 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit einem Teil der Hilfsstoffe vermischt, intensiv mit einer wäßrigen Lösung der löslichen Stärke durchgeknetet und in üblicher Weise mit Hilfe eines Siebes granuliert. Das Granulat wird mit dem Rest der Hilfsstoffe vermischt und zu Dragéekernen von 250 mg Gewicht verpreßt, die dann in üblicher Weise mit Hilfe von Zucker, Talkum und Gummi arabicum dragiert werden.

Beispiel B: Ampullen

Wirkstoff gemäß der Erfindung	1,0 mg
Natriumchlorid	18,0 mg
dest. Wasser	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Natriumchlorid werden in Wasser gelöst und unter Stickstoff in Glasampullen abgefüllt.

223 464

- 9 -

5.2.1981

AP C 07 D/223 464

58 044/11

Beispiel C: Tropfen

Wirkstoff gemäß Erfindung		0,02 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester		0,07 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester		0,03 g
entmineralisiertes Wasser	ad	100 ml

5.2.1981

AP C 07 D/223 464

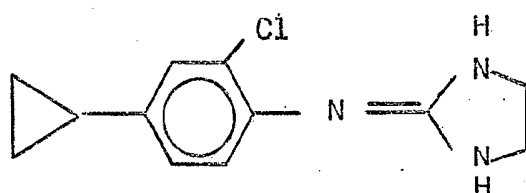
58 044/11

223464

- 10 -

Erfindungsanspruch

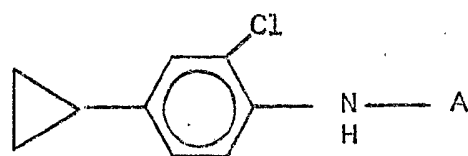
1. Verfahren zur Herstellung von 2-(2-Chlor-4-cyclopropyl-phenyl-imino)-imidazolidin der Formel



I

sowie von dessen Säureadditionssalzen, gekennzeichnet dadurch, daß man

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



II,

in der A eine Cyanogruppe oder den Rest $\text{-C} \begin{array}{l} \text{=NH} \\ \text{<Y} \end{array}$ be-

deutet, wobei Y eine Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 4 C-Atomen oder eine Sulfhydryl- oder Aminogruppe darstellt, mit Äthylendiamin oder dessen Säureadditionssalzen umgesetzt; oder

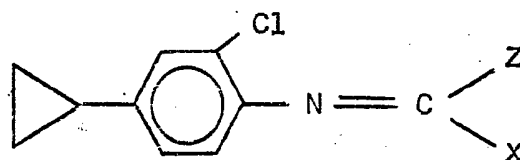
- b) eine Verbindung der Formel

5.2.1981

AP C 07 D/223 464

58 044/11

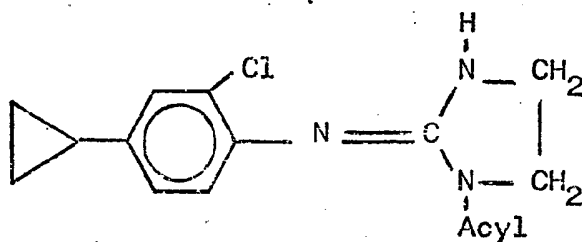
223 464 - 11 -



III,

worin X und Z, die gleich oder verschieden sein können, ein Halogenatom oder eine Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 4 C-Atomen bedeuten, mit Äthylendiamin umgesetzt; oder

c) eine Verbindung der Formel



IV,

worin Acyl eine aliphatische oder aromatische Acylgruppe bedeutet, mit aliphatischen Alkoholen oder Mineralsäuren umgesetzt und gegebenenfalls das erhaltene Endprodukt in ein Säureadditionssalz überführt.