



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 06.06.72 (P. 155844)

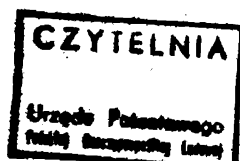
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1977

MKP C07d 49/34

Int. Cl.² C07D 233/04



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych fenyloimidazolidynonów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, wykazujących właściwości terapeutyczne, fenyloimidazolidynonów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, grupę metylową lub metoksylową, R' oznacza zajmującą położenie meta lub para grupę o wzorze $-\text{CHR}_1-\text{Q}-\text{A}$, $-\text{CH}_2-\text{A}$ lub $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHR}_1-\text{Q}-\text{A}$, przy czym A oznacza grupę o wzorze 2 lub o wzorze 3, Q oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2-$ lub $-\text{CH}/\text{CH}_3-$ atom wodoru, grupę hydroksylową, niższą grupę alkoksyłową lub grupę o wzorze $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_5$, R_5 i R_4 stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają atomy wodoru, chlorowca, niższe grupy alkilowe lub alkoksyłowe, lub grupy trójfluorometylowe, albo razem tworzą skondensowany 5-cio- lub 6-ciocłonowy pierścień alifatyczny lub aromatyczny, R_5 oznacza niższą grupę alkilową lub grupę aminową, monoalkiloaminową lub dwualkiloaminową, Z oznacza grupę pirydylową lub chinolinową, R" oznacza atom wodoru, niższą nierozgałęzioną lub rozgałęzioną grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową, hydroksyalkilową, dwualkiloaminoalkilową lub benzylową.

O ile wytworzone sposobem według wynalazku zasady występują w postaci izomerów optycznie czynnych, np. w postaci pary enancjomerów, pary diastereomerów, wówczas należy rozumieć, że wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania zarówno czystych postaci jak i ich mieszanin lub racematów i addycyjnych soli tych zasad z kwasami.

2

Jako grupy alkilowe i alkoksyłowe lub jako niższe grupy alkilowe i niższe grupy alkoksyłowe należy rozumieć takie spośród tych grup, które zawierają na ogół 1—4 atomów węgla, zwłaszcza 1—2 atomów węgla.

Do rodników arylowych zalicza się zwłaszcza rodnik fenyłowy i naftyłowy. Jako atomy chlorowca korzystne są atomy chloru i bromu.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez reakcję aminy o wzorze $\text{H}-\text{A}$, w którym A ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym R_a oznacza zajmującą położenie meta lub para grupę o wzorach $-\text{CH}_2\text{X}$, $-\text{CHR}_1-\text{Q}-\text{X}$ lub $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHR}_1-\text{Q}-\text{X}$, w których X łącznie z atomem wodoru wywodzącym się ze związku HA oznacza grupę odszczepialną w postaci HX, np. atom chlorowca, grupę o wzorze $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{alkil}$ lub $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{aryl}$, w obecności środka wiążącego związek HX, np. węglanu potasowego, węglanu sodowego lub nadmiaru aminy.

Jeśli związki wytworzone sposobem według wynalazku tworzą racemat lub diastereomeryczną parę antypodów, to można je w znany sposób rozdzielić na diastereomeryczne racematy lub na poszczególne enancjomery.

Niektóre z substratów stosowanych w sposobie według wynalazku są znane, a inne mogą być wytwarzane znanymi sposobami.

Substancje wytworzone sposobem według wynalazku

lazu są stosowane praktycznie w postaci leków. Oddziałują one tłumiąco na centralny układ nerwowy, neuroleptycznie, usmierzająco, przeciwzapalnie, spasmolitycznie, broncholitycznie, obniżająco na ciśnienie krwi i obniżająco na poziom cholesterolu.

Zastosowanie praktyczne nowych substancji następuje w postaci znanych preparatów farmaceutycznych zawierających dodatkowo nośniki i substancje pomocnicze, np. w postaci tabletek, drażetek, kapsułek, aerozoli, kropelek i roztworów do wstrzykiwań. Dawka jednostkowa wynosi 2–100 mg, korzystnie 5–50 mg (dla pacjenta o ciężarze 75 kg).

W celu dokładniejszego wyjaśnienia podano niżej szczegółowe postępowanie przy sporządzaniu tabletek, drażetek i czopków.

Tabletka zawiera

Substancja czynna wytworzona sposobem wed- ług wynalazku	30 części wagowych
laktoza	70 części wagowych
skrobia kukurydziana	93 części wagowe
drugorzędowy ortofosfo- ran wapniowy	47 części wagowych
skrobia rozpuszczalna	3 części wagowe
stearynian magnezu	3 części wagowe
oraz koloidany kwas krzemowy	4 części wagowe

Z substancji czynnej i z części całej ilości substancji pomocniczych w znany sposób sporządza się granulat. Granulat miesza się z pozostałymi składnikami i z mieszaniny wytłacza tabletki o ciężarze 250 mg każda.

Rdzeń drażetki zawiera:

substancja czynna wy- tworzona sposobem wed- ług wynalazku	40 części wagowych
laktoza	50 części wagowych
skrobia kukurydziana	80 części wagowych
drugorzędowy fosforan wapniowy	50 części wagowych
stearynian magnezu	3 części wagowe
skrobia rozpuszczalna	3 części wagowe
oraz koloidalny kwas krzemowy	4 części wagowe.

Z podanych składników w znany sposób sporządza się rdzenie drażetek o ciężarze 230 mg każda. Rdzenie drażetek następnie drażetkuje się za pomocą talku, cukru i gumy arabskiej.

Czopek zawiera:

substancja czynna wy- tworzona sposobem wed- ług wynalazku	30 części wagowych
laktoza sproszkowana	45 części wagowych
masło kakaowe	1625 części wagowych

Laktozę starannie miesza się z substancją czynną, a otrzymaną mieszaninę równomiernie rozpro-

wadza się w stopionym maśle kakaowym. Z masy tej formuje się czopki o ciężarze 1700 mg każdy.

Do szczególnie korzystnych substancji czynnych zalicza się między innymi 1-[4-imidazolidynon-2/-ylofenyloetylo]-4-/2-etylofenylo/-piperazyne, i 1-[4-imidazolidynon-2/-ylofenyloetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperazyne, a ponadto te spośród związków o wzorze 1, w którym R" oznacza atom wodoru a R₁ oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylo-

wą. Podane niżej przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. 28,4 g (0,1 mola) metanosulfonianu 2-/4-imidazolidynon-2/-ylofenylo/-etylowego, wytworzonego z 2-/2-imidazolidynon-2/-ylofenylo/-etanolu i chlorku metanosulfonylu w pirydynie, poddaje się reakcji z 17,5 g N-2-metylofenylopiperazyny w 120 ml acetonitrylu w obecności 21 g sody, ogrzewając w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany związek o wzorze 5 wyodrębnia się w postaci zasady o temperaturze topnienia 195°C.

Analogicznie jak w przykładzie I wytwarza się następujące związki o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, a R' oznacza grupę o wzorze 22, o wzorze 6, o wzorze 31 lub 32, oraz 1-/4-imidazolidynon-2/-ylofenyloetylo/-4-/3-chlorofenylo/-piperazyna (Me 446) i związki o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, a R' ma znaczenie podane niżej w tablicy.

Tablica

Nr	Nazwa handlowa	R' o wzorze	a/. Kwas (temperatura topnienia lub rozkładu soli °C) b/. Temperatura topnienia zasady (°C)
1	Me 339	6	a/. CH ₃ SO ₃ H/209 b/. 180–181
2	Me 431	7	a/. CH ₃ SO ₃ H/211 b/. 195
3	Me 432	8	a/. CH ₃ SO ₃ H/191 b/. 223
4	Me 433	9	a/. CH ₃ SO ₃ H/263–265
5	Me 447	10	a/. CH ₃ SO ₃ H/241
6	Me 450	11	a/. CH ₃ SO ₃ H/271
7	Me 448	12	a/. CH ₃ SO ₃ H/216–217
8	Ren 173	13	a/. HCl/298–301
9	Ren 176	14	a/. CH ₃ SO ₃ H/325
10	Ren 178	15	a/. CH ₃ SO ₃ H/269–271
11	Me 449	16	a/. HCl/278–280
12	Ren 180	17	a/. CH ₃ SO ₃ H/235–236
13	Ren 181	18	a/. CH ₃ SO ₃ H/295–298
14	Ren 177	19	a/. CH ₃ SO ₃ H/255–256
15	Me 457	20	a/. CH ₃ SO ₃ H/175
16	Me 456	21	a/. CH ₃ SO ₃ H/202
17	Me 458	22	a/. CH ₃ SO ₃ H/211 b/. 152
18	Ren 212	23	a/. CH ₃ SO ₃ H/248–250
19	Ren 216	24	a/. CH ₃ SO ₃ H/236–238
20	Ren 218	25	a/. CH ₃ SO ₃ H/300–301
21	Ren 224	26	a/. CH ₃ SO ₃ H/218
22	Ren 225	27	a/. CH ₃ SO ₃ H/275–279
23	Ren 226	28	a/. CH ₃ SO ₃ H/270

Ponadto analogicznie wytwarza się związek o wzorze 29, którego chlorowoderek wykazuje temperaturę topnienia 256–257°C.

We wzorach podanych w następującym kolejno przykładzie II podstawnik Z oznacza grupę o wzorze 30.

Przykład II. Związek o wzorze 36. 4-amino-

acetofenon za pomocą izocyjanianu β -chloroetylu, a następnie traktowania wodorotlenkiem potasowym przekształca się w 4-/imidazolidynon-/2-/ylo/-acetofenon (o temperaturze topnienia 208°C), który poddaje się reakcji z 1 molem bromu w chloroformie, otrzymując ω -bromoketon o wzorze 37 (o temperaturze topnienia 176°C).

14,2 g bromoketonu w 200 ml etanolu, chłodząc lodem, zadaje się powoli 2 g borowodoru sodowego, a następnie miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Wytrącony bromek sodowy odsacza się. Do roztworu dodaje się 0,5 ml wody i 17,6 g N-2-metylofenylopiperyazy, całość pozostawia w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie wyodrębnia związek końcowy o wzorze 36, wykazujący temperaturę topnienia 221–223°C.

Analogicznie wytwarza się następujące związki: związek o wzorze 33, o wzorze 34, o wzorze 35, o wzorze 38, o wzorze 39, o wzorze 40, o wzorze 41 oraz

1-/4-/imidazolidynon-/2-/ylo-fenylometylo-/4-fenylopiperyazynę, 1-/4-/imidazolidynon-/2-/ylo-feniloetylo-/4-/2-chinolilo-/piperyazynę (Me 482) oraz związek o wzorze 29.

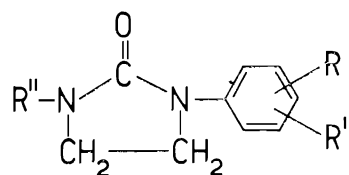
Ponadto sposobem według wynalazku otrzymuje się:

metanosulfonian 1-[4-/3-benzylimidazolidynon-/2-/ylo/-feniloetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperyazy, o temperaturze topnienia 194–195°C (Me 462), dwuchlorowodorek 1-{4-[3-/2-dwumetyloaminoetylo/-imidazolidynon-/2-/ylo]-feniloetylo}-4-/2-metylofenylo/-piperyazy, o temperaturze topnienia 308°C (rozkład) (Me 465), dwuchlorowodorek 1-{4-[3-/3-dwumetyloaminopropilo/-imidazolidynon-/2-/ylo]-feniloetylo}-4-/2-metylofenylo/-piperyazy, o temperaturze topnienia 309°C (rozkład) (Me 466), chlorowodorek 1-[4-/3-etyloimidazolidynon-/2-/ylo/-feniloetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperyazy, o temperaturze topnienia 286°C (Me 479), chlorowodorek 1-[4-/3-allyloimidazolidynon-/2-/ylo/-feniloetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperyazy, o temperaturze topnienia 287°C (rozkład) (Me 480),

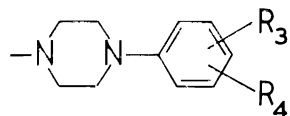
metanosulfonian 1-[4-/3-propargilimidazolidynon-/2-/ylo/-feniloetylo]-4-fenylopiperyazy, o temperaturze topnienia 232–233°C (Me 483), siarczan 1-[1-/4-imidazolidynon-/2-/ylo-fenilo/-1-n-butylkarbamylksyetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperyazy, o temperaturze topnienia 127°C (rozkład) (Me 780).

Zastrzeżenie patentowe

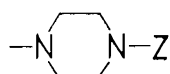
Sposób wytwarzania nowych fenyloimidazolidynonów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, grupę metylową lub metoksylową, R' oznacza zajmującą położenie meta lub para grupę o wzorze -CHR₁-Q-A, -CH₂-A lub -O-CH₂-CHR₁-Q-A przy czym A oznacza grupę o wzorze 2 lub o wzorze 3, Q oznacza grupę o wzorze -CH₂- lub o wzorze -CH/CH₂-, R₁ oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, niższą grupę alkoksylową lub grupę o wzorze -O-CO-R₂, R₂ i R₃ stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają atomy wodoru, chlorowca, niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, lub grupy trójsulfonometylowe, albo wspólnie tworzą skondensowany 5-cio- lub 6-cioczłonowy pierścień alifatyczny lub aromatyczny, R₄ oznacza niższą grupę alkilową lub grupę aminową, monoalkiloaminową lub dwualkiloaminową, Z oznacza grupę pirydylową lub chinolilową, R'' oznacza atom wodoru, niższą nierozgałęzioną lub rozgałęzioną grupę alkilową, alkenylową, alkinylową, hydroksyalkilową, dwualkiloaminoalkilową lub benzylową oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że aminę o wzorze H-A, w którym A ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym R₄ oznacza zajmującą położenie meta lub para grupę o wzorach -CH₂-X, -CHR₁-Q-X lub -O-CH₂-CHR₁-Q-X, w których X łącznie z atomem wodoru wywodzącym się ze związku H-A oznacza grupę odszczepialną w postaci HX, w obecności środka wiążącego związek HX i otrzymaną zasadę ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną, ewentualnie otrzymaną najpierw sól addycyjną przekształca w wolną zasadę i/lub ewentualnie rozdziela na diastereomery lub enancjomery.



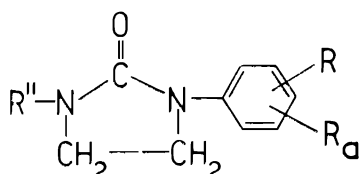
WZÓR 1



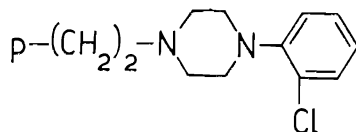
WZÓR 2



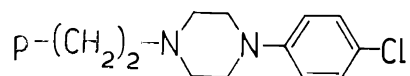
WZÓR 3



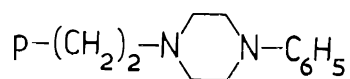
WZÓR 4



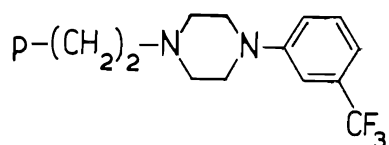
WZÓR 9



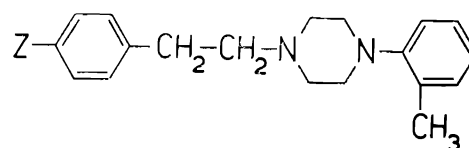
WZÓR 10



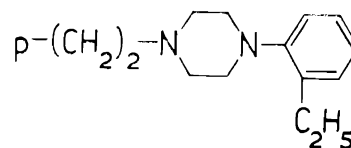
WZÓR 11



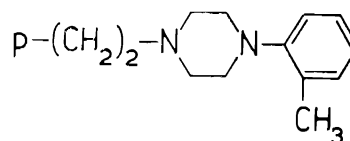
WZÓR 12



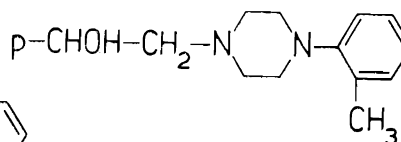
WZÓR 5



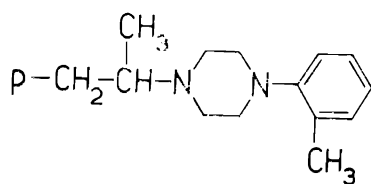
WZÓR 6



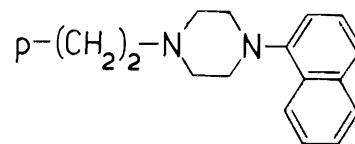
WZÓR 7



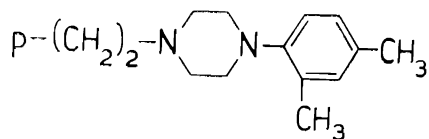
WZÓR 8



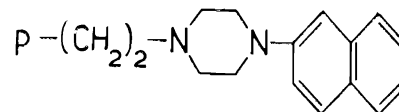
WZÓR 13



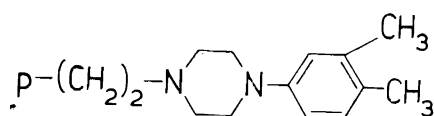
WZÓR 17



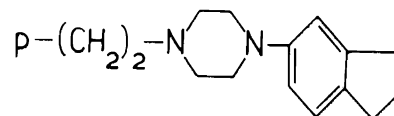
WZÓR 14



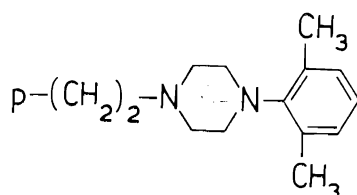
WZÓR 18



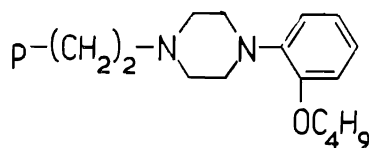
WZÓR 15



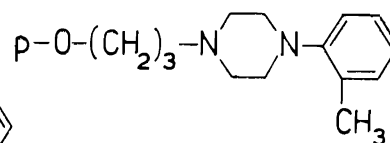
WZÓR 19



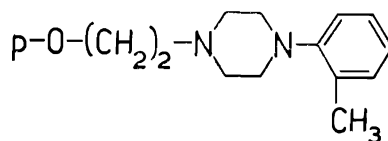
WZÓR 16



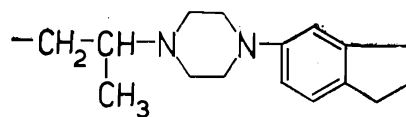
WZÓR 21



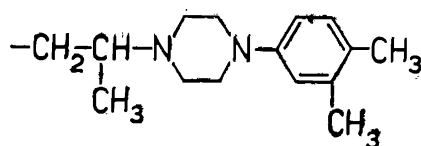
WZÓR 20



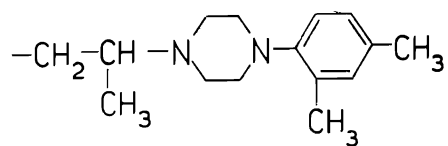
WZÓR 22



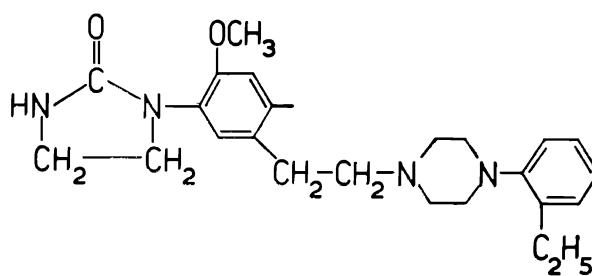
WZÓR 23



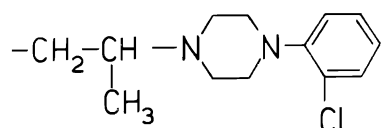
WZÓR 24



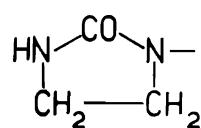
WZÓR 25



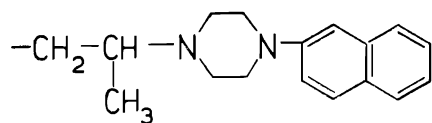
WZÓR 29



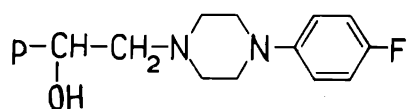
WZÓR 26



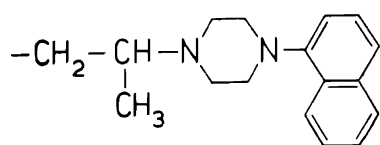
WZÓR 30



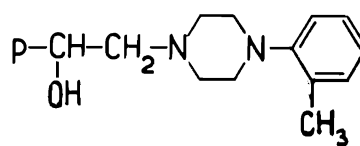
WZÓR 27



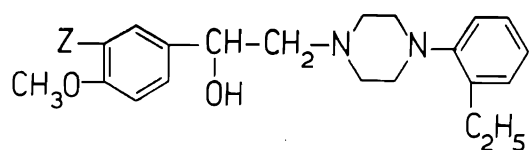
WZÓR 31



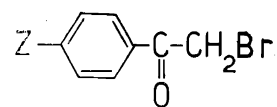
WZÓR 28



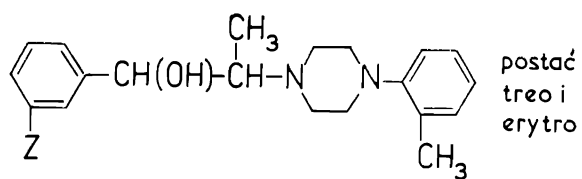
WZÓR 32



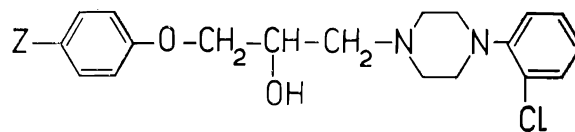
WZÓR 33



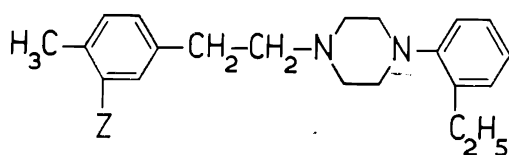
WZÓR 37



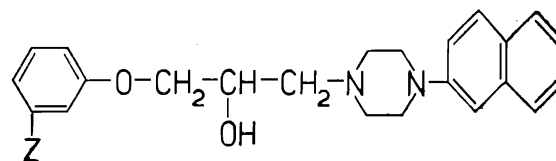
WZÓR 34



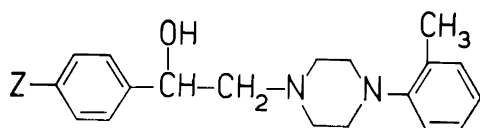
WZÓR 38



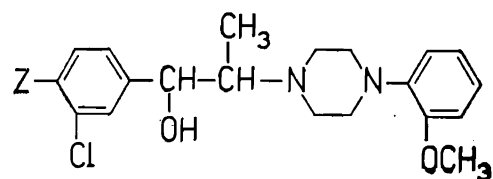
WZÓR 35



WZÓR 39

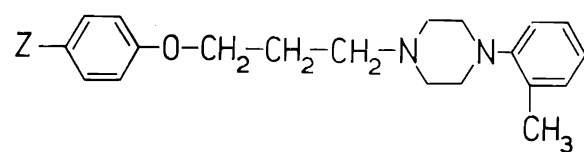


WZÓR 36



WZÓR 40

84 734



WZÓR 41