



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl. 3: C 07 D 233/50

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



PATENTSCHRIFT A5

11

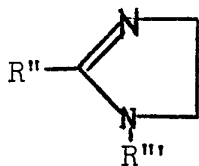
626 352

21	Gesuchsnummer:	5064/80	73	Inhaber:	C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a.Rh. (DE)
62	Teilgesuch von:	12678/75			
22	Anmeldungsdatum:	30.09.1975	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)
30	Priorität(en):	01.10.1974 DE 2446758			
24	Patent erteilt:	13.11.1981			
45	Patentschrift veröffentlicht:	13.11.1981	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 werden durch Umsetzung eines disubstituierten Anilins der Formel Z-NH₂ mit einer Verbindung der Formel III erhalten. Die Aniline der Formel Z-NH₂ sind auch neu. Die Bedeutung von Z ergibt sich aus Patentanspruch 1.

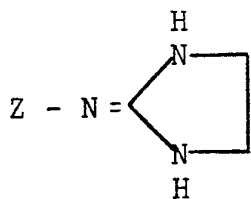
Die neuen 2-Phenyliminoimidazolidine haben wertvolle therapeutische, insbesondere blutdrucksenkende, Wirkung.



(III),

PATENTANSPRUCH

1. Verfahren zur Herstellung neuer disubstituierter 2-Phenyl-imino-imidazolidine der Formel I

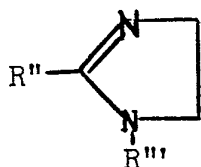


(I),

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



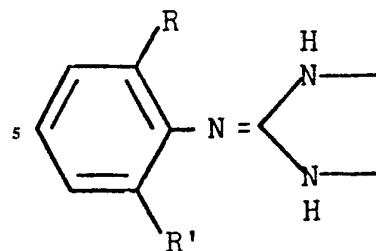
mit einem Imidazolinderivat der Formel III



(III),

in der R'' eine nucleophil austauschbare Gruppe und R''' Wasserstoff oder aliphatisches Acyl bedeutet, umsetzt und wenn R''' Acyl bedeutet, letzteres hydrolytisch abspaltet und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein physiologisch unbedenkliches Säureadditionssalz überführt.

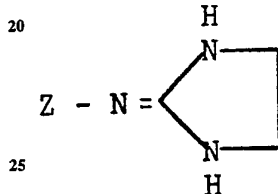
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III verwendet, in der R'' Halogen, vorzugsweise Chlor, Methylthio, Methoxy oder Hydroxy bedeutet.



10

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.

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



20

25

(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.

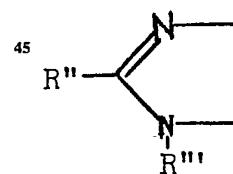
35 Die Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I erfolgt durch:

Umsetzung eines Anilins der Formel II



40

mit einer Verbindung der Formel III



45

50

(III),

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 Schriftumsstellen 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:

55 in der R'' eine nucleophil austauschbare Gruppe, z.B. Halogen, vorzugsweise Chlor oder Methylthio, Methoxy oder Hydroxy, und R''' ein Wasserstoffatom oder aliphatisches Acyl bedeutet.

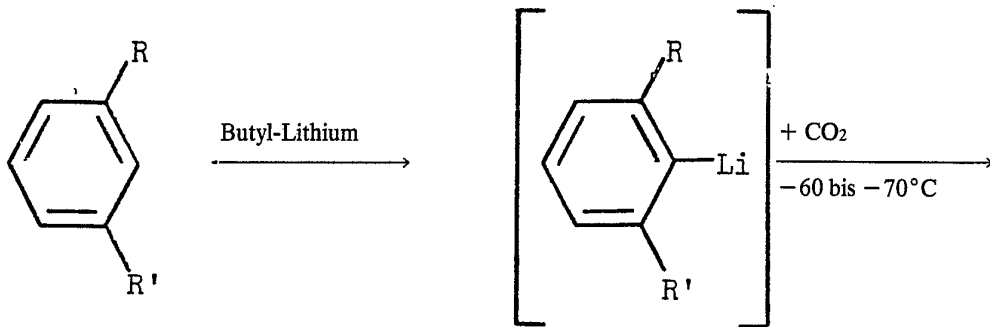
Sofern R'' eine Hydroxygruppe darstellt ist es vorteilhaft, wenn R''' eine Acylgruppe, z.B. Acetyl, bedeutet. Die in diesem Fall stattfindende Umsetzung zwischen einem Anilin der Formel II und einem 1-Acylimidazolidin-2-on wird zweckmäßigerweise in Gegenwart von Phosphoroxychlorid bei 60 mässiger Temperatur, etwa 50°C, durchgeführt. Die Reaktionsdauer beträgt vorteilhaft mehrere Stunden bis Tage. Zwecks Herstellung von Verbindungen der Formel I ist anschliessend eine hydrolytische Abspaltung der Acylgruppe erforderlich, was am besten mittels niederer Alkohole, z.B. Methanol, erfolgen kann, in denen die 1-Acyl-Verbindungen am Rückfluss gekocht werden.

Die Umsetzung von Anilinen der Formel II mit 2-Methylthioimidazolidin-(2) oder 2-Chlorimidazolidin-(2) er-

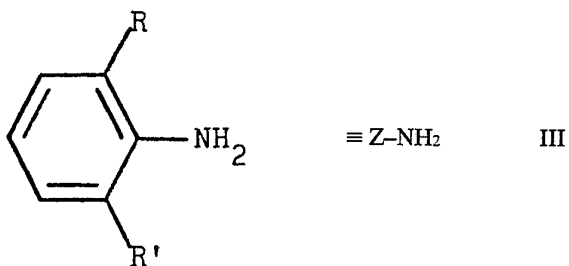
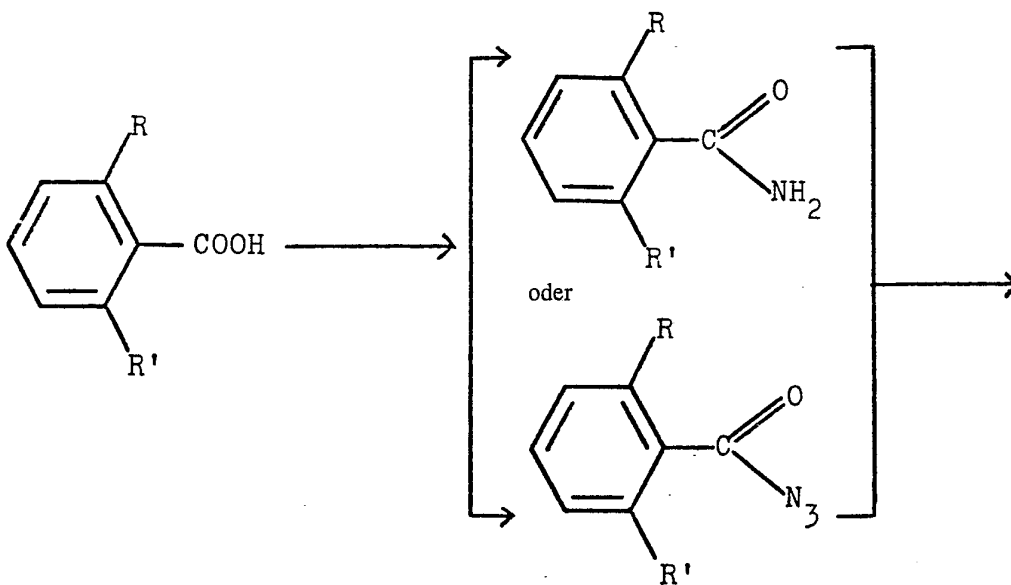
folgt im allgemeinen bei erhöhten Temperaturen (100 bis 180°C). Lösungsmittel sind nicht erforderlich, können jedoch verwendet werden. Als solche kommen vor allem polare protische und polare aprotische in Frage.

Die Herstellung der als Ausgangsprodukte verwendeten neuen 2,6-disubstituierten Aniline der Formel II erfolgt in der Regel nach einem der beiden nachstehend schematisch aufgeführten Reaktionswege:

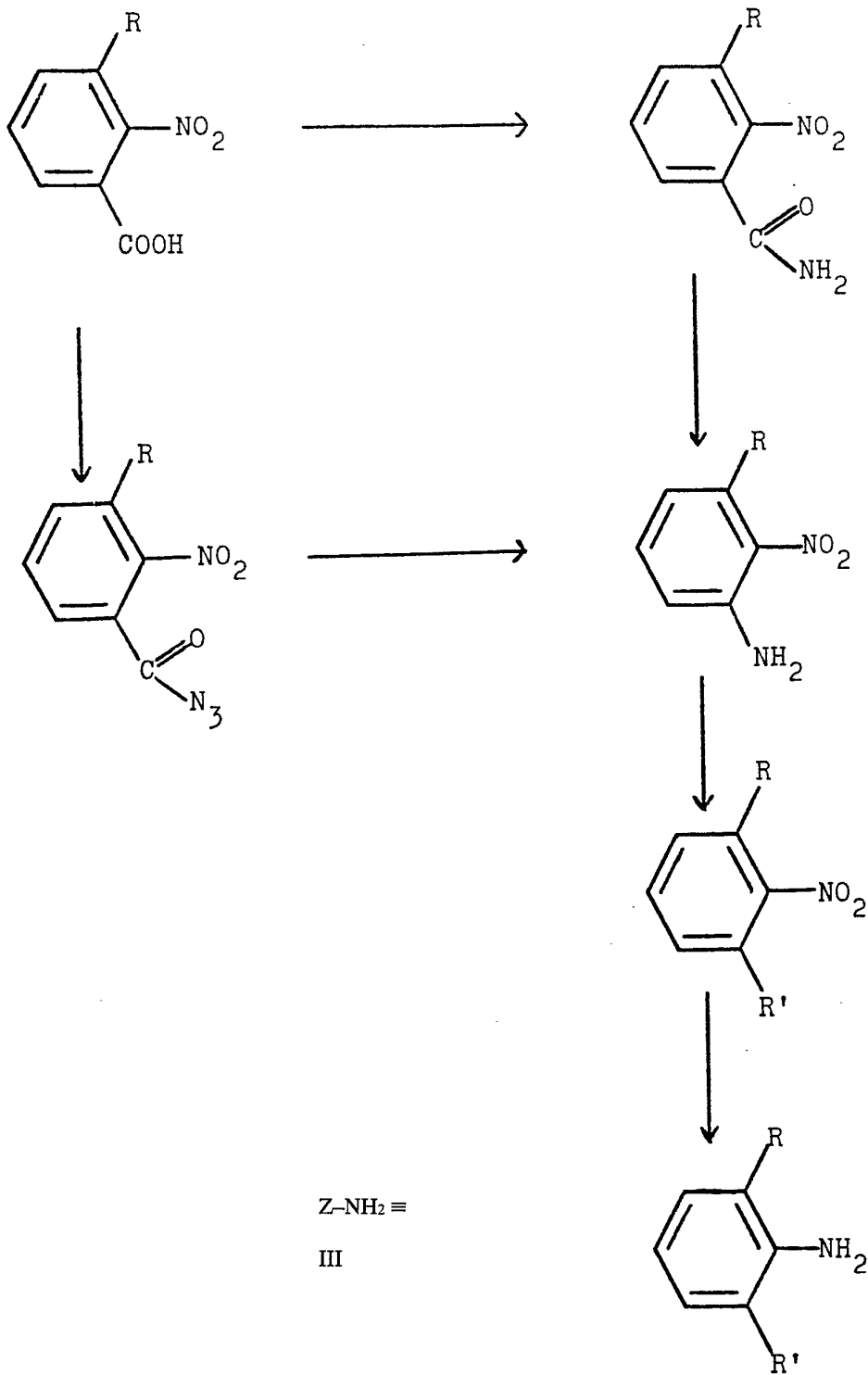
Reaktionsweg 1:



R, R' = Br



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 beispiels-

weise 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 blutdruck-

senkende 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-Chlor-6-fluorphenylimino)-imidazolidin

a) 1-Acetyl-2-(2-chlor-6-fluorphenyl-imino)-imidazolidin
10,0 g 2-Chlor-6-fluor-anilin (0,069 Mol) werden mit 9,6 g (= 0,075 Mol) 1-Acetyl-imidazolidin-2-on in 100 ccm Phosphoroxychlorid 36 1/2 Stunden lang unter Rühren bei einer Temperatur von 50 bis 55°C erhitzt. Hierauf zieht man das

Phosphoroxychlorid im Vakuum ab. Der Rückstand wird sodann in ca. 350 ml Eiswasser eingerührt. Nach dem Abfiltrieren wird das Filtrat unter Eiskühlung mit 5n NaOH versetzt, wobei 1-Acetyl-2-(2-chlor-6-fluorphenylimino)-imidazolidin ausfällt. Es wird abgesaugt, mit Eiswasser neutral gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 13,0 g entsprechend 73,7% der Theorie.
Fp.: 126 bis 129°C.

b) 2-(2-Chlor-6-fluorphenylimino)-imidazolidin
10,0 g 1-Acetyl-2-(2-chlor-6-fluorphenylimino)-imidazolidin (= 0,039 Mol) werden zusammen mit 3 ml konzentrierter Salzsäure in 150 ccm Methanol 12 Stunden lang unter Rühren am Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und der verbleibende Rückstand in Wasser aufgenommen. Vom Unlöslichen wird abfiltriert und die Lösung bei aufsteigenden pH-Werten fraktioniert mit Äther extrahiert (2n NaOH zum Alkalisieren!). Die dünn-schichtchromatographisch-einheitlichen Ätherextrakte werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es verbleiben 0,6 g (entsprechend 7,2% der Theorie) 2-(2-Chlor-6-fluorphenylimino)-imidazolidin vom Schmelzpunkt 134 bis 138°C. Die Substanz ist identisch mit authentischem Material.

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)