

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

80912

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 19.08.1970 (P. 142779)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.03.1976

MKP C07d 99/06

Int. Cl.² C07D 409/14
C07D 403/06

CZYTELNIĄ

Urzędu Patentowego
Polski, Warszawa, 10 Lutawy

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy A.G. Bazylea, (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania pochodnych imidazolidynonu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych imidazolidynonu o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chloru albo grupę metylową, trójfluorometylową, metoksyłową, lub metylotiolową, a R oznacza niższą grupę alkilową, o 1–4 atomach węgla ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Znany jest sposób wytwarzania pochodnych imidazolidynonu o wzorze ogólnym 1 przez reakcję zdolnego do reakcji estru 1–2 (hydroksyetylo)-3-metylo-2-imidazolidynonu ze związkiem o wzorze ogólnym 2 w którym X ma wyżej podane znaczenie lub z solą metalu alkalicznego tego związku, albo zdolny do reakcji ester związku o wzorze ogólnym 4 w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z 1-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonenu lub z solą tego związku z metalem alkalicznym i otrzymany produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

W sposobie według wynalazku zachodzi wewnątrzcząsteczkowe zamknięcie pierścienia co jest niewątpliwie postępek techniczny, gdyż otrzymuje się pochodne imidazolidynonu w sposób bardzo prosty i ekonomiczny.

Związki o wzorze 1, a zwłaszcza 1-[2-[4-(8-chloro-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepin-10-yl)-(1-piperazynylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon oraz jego sole posiadają cenne właściwości farmakologiczne i wysoki wskaźnik terapeutyczny. Związki te stosowane doustnie, doodbytniczo i pozajelitowo działają przytłumiająco na układ centralny, na przykład zmniejszają ruchliwość, potęgują działanie narkotyków i działają przytępienie na rozciąganie („test de la traction”). Ponadto wykazują doskonałe działanie sympatykolityczne przeciwwymiotne i przeciwdziałają serotoninie. Te rodzaje działania potwierdzone odpowiednimi badaniami standartowymi [porównaj R. Domenjoz i W. Theobald, Arch. Int. Pharmacodyn. 120, 450 (1959) i W. Theobald i inni, Arzneimittelforschung 17,561 (1967)] predestynują te związki jako odpowiednie do leczenia stanów napięcia i podniecenia. W związkach o wzorze ogólnym 1 R jako niższa grupa alkilowa oznacza na przykład grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, izobutylową, II-rzęd. butylową lub III-rzęd. butylową.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym X ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, lub pochodnej metalu alkalicznego takiego związku ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym Y oznacza atom chlorowca, a R ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 lub z pochodną metalu alkalicznego takiego związku, a otrzymany produkt reakcji

przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym. Podstawnik Y w związkach o wzorze 3 jako chlorowiec oznacza korzystnie chlor lub brom.

Reakcję według wynalazku związków o wzorze ogólnym 2 lub ich pochodnych metali alkalicznych z pochodnymi mocznika względnie z pochodnymi tych związków z metalami alkalicznymi prowadzi się korzystnie w obecności rozpuszczalnika. Odpowiednimi rozpuszczalnikami, które w warunkach reakcji pozostają obojętne są na przykład węglowodory takie, jak benzen, toluen, lub ksylen, pochodne chlorowcowe węglowodorów, takie jak chloroform, ciecze typu eterów takie jak eter etylowy lub dioksan, a także niższe alkanony, takie jak aceton, keton metylo-*o*-etylowy lub keton etylowy. Temperatury reakcji mieszczą się w zakresie 50–150°, korzystnie odpowiadają temperaturze wrzenia wprowadzonego rozpuszczalnika. Związki wyjściowe w postaci pochodnych metali alkalicznych, na przykład pochodne sodowe, potasowe lub litowe wprowadza się w sposóbie według wynalazku korzystnie wytwarzając je *in situ*. Wytwarzanie *in situ* takich pochodnych metali alkalicznych polega na tym, że na przykład dodaje się co najmniej jeden równoważnik molowy wodoru metalu alkalicznego lub amidku metalu alkalicznego albo organicznego związku z metalem alkalicznym jeżeli zastosowano 1 równoważnik molowy związku wyjściowego. Na przykład jako amidki metali alkalicznych wprowadza się amidek sodowy lub litowy, jako wodoroki metali alkalicznych – wodorek sodowy, a jako związek metaloorganiczny fenylolit lub butylolit.

W czasie reakcji jednego równoważnika molowego związku wyjściowego o wzorze 2 z 1 równoważnikiem molowym pochodnej mocznika o wzorze 3 ulegają odsczepieniu 2 równoważniki molowe kwasu. Kwas ten można związać z nadmiarem zasady o wzorze ogólnym 2 albo z produktem reakcji. Najlepiej jednak jest jeżeli do mieszaniny reakcyjnej dodaje się środka wiążącego kwas. Jako odpowiednie środki wiążące kwas stosuje się na przykład węglany metali alkalicznych, takie jak węglan sodowy lub potasowy, dalej trzeciorzędowe zasady organiczne, takie jak pirydyna, trójetyloamina, lub N,N-dwuzopropyloetyloamina. Nadmiar trzeciorzędowej zasady można stosować jako rozpuszczalnik.

Jeżeli w sposobie według wynalazku zamiast związku o wzorze ogólnym 2 stosuje się jego pochodną z metalem alkalicznym, np. pochodną sodową, potasową lub litową, wówczas korzystnie jest prowadzić reakcję w węglowodorze takim, jak benzen lub toluen.

Związkiem odpowiadającym ogólnemu wzorowi 3 jest 1-metylo-3,3-bis(2-chloroetylo)-mocznik, który można otrzymać na przykład wychodząc z dwuetanoloaminy. Z dwuetanoloaminy i izocyjanianu metalu otrzymuje się 1-metylo-3,3-bis-(2-hydroksyetylo)-mocznik, który poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu z odsczepieniem dwutlenku siarki i chlorowodoru. Dalsze związki wyjściowe o wzorze ogólnym 3 można otrzymać analogicznym sposobem.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, o ile to pożądane, przeprowadza się następnie zwykłym sposobem w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Na przykład roztwór związku o wzorze ogólnym 1 w rozpuszczalniku organicznym poddaje się reakcji z kwasem pożądanym jako składnik soli lub z roztworem tego kwasu. Korzystnym jest dobierać do reakcji rozpuszczalnik organiczny, w którym by powstająca sól trudno się rozpuszczała tak, aby można ją było oddzielić przez filtrację. Takimi rozpuszczalnikami są na przykład metanol, aceton, keton metylo-*o*-etylowy, mieszaniny acetonu i etanolu, metanolu i eteru etylowego oraz etanolu i eteru etylowego.

Do wytwarzania soli związków o wzorze ogólnym 1 można stosować na przykład następujące kwasy: solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, 2-hydroksyetanosulfonowy, octowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, mlekowy, szczawiowy, bursztynowy, fumarowy, maleinowy, benzoowy, salicylowy, fenylloctowy, migdałowy i embonowy.

Przytoczone przykłady wyjaśniają sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1 oraz dotychczas nie opisanych półproduktów, nie ograniczając jednak zakresu wynalazku. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) 3,30 g (0,010 mola) 8-chloro-10-(1-piperazylo)-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]tiepiny i 2,80 g (0,014 mola) surowego 1-metylo-3,3-bis(2-chloroetylo)-mocznika oraz 3,6 g (0,026 mola) bezwodnego węglanu potasowego w 36 ml ketonu etylowego utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin. Po 4 godzinach trwania reakcji, a następnie po 8 godzinach dodaje się każdorazowo dalsze 2,4 g (0,018 mola) węglanu potasowego. Mieszaninę reakcyjną ochładza się, rozcieńcza eterem i przesącza, przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. 5,62 g pozostałości rozpuszcza się w eterze, otrzymany roztwór ekstrahuje się 1 n kwasem metanosulfonowym, kwaśny ekstrakt przemycza się eterem i zadaje nadmiarem węglanu sodowego. Wytrąconą wolną zasadę roztwarza się w eterze, roztwór eterowy przemycza wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość poddaje się chromatografii na kolumnie wypełnionej żelem krzemionkowym (Merok^R, wielkość ziarna 0,05–0,2 mm), nasycyonym 0,5 n roztworem wodorotlenku sodowego. Jako eluent stosuje się chloroform. Frakcje zawierające produkt surowy odparowuje się. Pozostałość

przekrystalizowuje się z mieszaniny benzenu i eteru otrzymując 2,52 g czystego 1-[2-[4-(8-chloro-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f] tiepin-10-ylo)-1-piperazyńlo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu o temperaturze topnienia 124–126°, co wynosi 55% wydajności teoretycznej.

Stosowany w sposobie tym jako związek wyjściowy, 1-metylo-3,3-bis-(2-chloroetylo)-mocznik wytwarza się w sposób następujący:

b) 105,1 g (1,0 mola) świeżo destylowanej dwuetanoloaminy rozpuszcza się w 1000 ml absolutnego chlorku metylenu. Do otrzymanego roztworu dodaje się po kropli w ciągu 1 godziny w temperaturze 10°, 59,0 g (1,03 mola) izocyjanianu metylu rozpuszczonego w 200 ml absolutnego chlorku metylenu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 150 minut, po czym ochładza ją do temperatury 0° i do otrzymanego roztworu wkrapla w ciągu 1 godziny roztwór 250 g (2,1 mola) chlorku tionylu w 250 ml absolutnego chlorku metylenu. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną pod chłodnicą zwrotną do wrzenia w ciągu 4 godzin, odparowuje ją pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość, stanowiącą surowy 1-metylo-3,3-bis-(2-chloroetylo)-mocznik suszy się w ciągu 8 godzin w temperaturze 70–80° pod wysoką próżnią.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie Ia) wychodząc z 2,80 g (0,014 mola) 1-metylo-3,3-bis-(2-chloroetylo)-mocznika otrzymuje się następujące produkty końcowe:

a) z 2,96 g (0,010 mola) 10-(1-piperazyńlo)-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f] tiepiny otrzymuje się 2,65 g 1-[2-[4-(10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f] tiepin-10-ylo)-1-piperazyńlo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu o temperaturze topnienia 146–148° (po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru naftowego), co stanowi 63% wydajności teoretycznej;

b) z 3,10 g (0,01 mola) 8-metylo-10-(1-piperazyńlo)-10,11-dwuwodorodwubenzo- [b,f]- tiepiny otrzymuje się 2,18 g 1-[2-[4-(8-metylo-10,11-dwuwodorodwubenzo- [b,f]- tiepin-10-ylo)-1-piperazyńlo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu o temperaturze topnienia 129–131°, co wynosi 50% wydajności teoretycznej;

c) z 3,26 g (0,010 mola) 8-metoksy-10-(1-piperazyńlo)-10,11-dwuwodorodwubenzo- [b,f]- tiepiny otrzymuje się 2,11 g 1-[2-[4-(8-metoksy-10,11-dwuwodorodwubenzo- [b,f]- tiepin-10-ylo)-1-piperazyńlo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu o temperaturze topnienia 125–127,5 (po przekrystalizowaniu z acetonitrylu), co stanowi 52% wydajności teoretycznej.

d) z 3,42 g (0,010 mola) 8-metylotio-10-(1-piperazyńlo)-10,11-dwuwodorodwubenzo- [b,f]- tiepiny otrzymuje się 1-[2-[4-(8-metylotio-10,11-dwuwodorodwubenzo- [b,f]- tiepin-10-ylo)-1-piperazyńlo-]etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon, który rozpuszczony w eterze, za pomocą eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego przeprowadza się w dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 212–214° w ilości 2,43 g, co stanowi 45% wydajności teoretycznej.

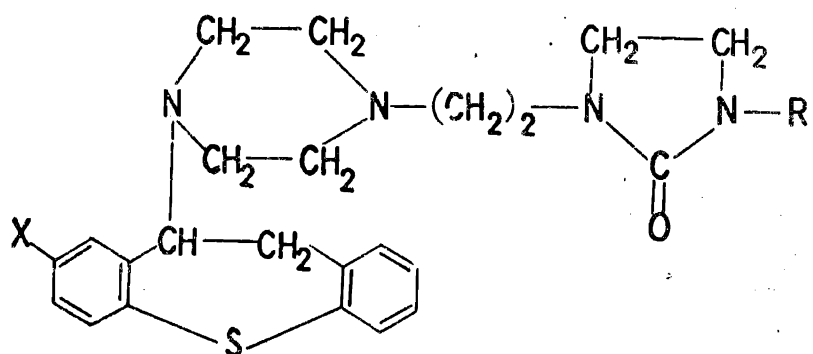
Przykład III. a) Analogicznie jak w przykładzie Ia), z 3,30 g (0,010 mola) 8-chloro-10-(1-piperazyńlo)-10,11-dwuwodorodwubenzo- [b,f]- tiepiny i 3,37 g (0,014 mola) 1-butylo-3,3-bis-(2-chloroetylo)-mocznika otrzymuje się 1-[2-[4-(8-chloro-10,11-dwuwodorodwubenzo [b,f]- tiepin-10-ylo)-1-piperazyńlo]-etylo]- 3-butylo-2-imidazolidynon, który za pomocą eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego przeprowadza się w dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 205–208° (po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i eteru), w ilości 2,28 g, co stanowi 40% wydajności teoretycznej.

Stosowany jako związek wyjściowy 1-butylo-3,3-bis-(2-chloroetylo)-mocznik wytwarza się w sposób następujący:

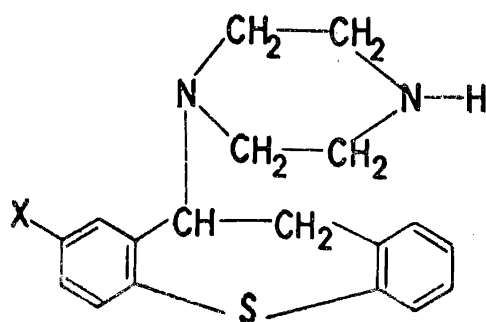
b) 105,1 g (1,0 mol) świeżo destylowanej dwuetanoloaminy rozpuszcza się w 1000 ml absolutnego chlorku metylenu. Do otrzymanego roztworu dodaje się po kropli w temperaturze 10° w ciągu 1 godziny 101,9 g (1,03 mola) izocyjanianu butylu rozpuszczonego w 200 ml absolutnego chlorku metylenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 150 minut, ochładza do temperatury 0° i do otrzymanego roztworu 1-butylo-3,3-bis-(2-hydroksyetylo)-mocznika dodaje po kropli w ciągu 1 godziny roztwór 250 g (2,1 mola) chlorku tionylu w 250 ml absolutnego chlorku metylenu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, odparowuje ją pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość stanowiącą surowy 1-butylo-3,3-bis-(2-chloroetylo)-mocznik suszy się w ciągu 8 godzin w temperaturze 70–80° pod wysoką próżnią.

Zastrzeżenie patentowe

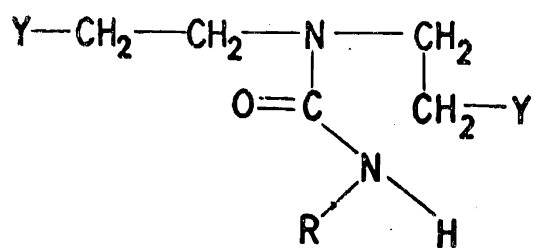
Sposób wytwarzania pochodnych imidazolidynonu o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chloru albo grupę metylową, trójfluorometylową, metoksyłową, albo metylotiolową, a R oznacza niższą grupę alkilową o 1–4 atomach węgla ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie lub pochodną z metalem alkalicznym tego związku poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym Y oznacza atom chlorowca, a R ma wyżej podane znaczenie lub z pochodną metalu alkalicznego tego związku, a otrzymany produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.



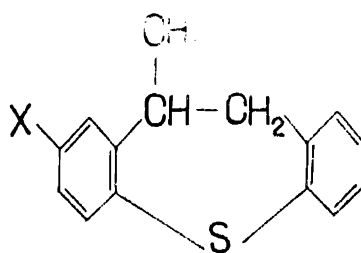
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4