



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 06.06.72 (P.178283)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 49/34

Int. Cl.²

C07D 233/04

CZYTELNICIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Republiki Ludowej

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 fenyloimidazolidynonów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, grupę metylową lub metoksyłową, R' oznacza grupę znajdującą się w położeniu meta lub para grupę o wzorze $-\text{CHR}_1-\text{Q}-\text{A}$, o wzorze $-\text{CH}_2-\text{A}$ lub o wzorze $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHR}_1-\text{Q}-\text{A}$, przy czym A oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, Q oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2-$ lub $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkoksylową lub grupę o wzorze $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_2$, R_2 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, atomy chlorowca lub grupy trójfluorometylowe lub razem tworzą skondensowany 5- lub 6-członowy pierścień alifatyczny lub aromatyczny, R_3 oznacza niższą grupę alkilową lub dwualkiloaminową, Z oznacza grupę pirydylową lub chinolilową, R'' oznacza atom wodoru lub niższą prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową lub dwualkilaminoalkilową lub grupę benzylową.

O ile zasady o wzorze ogólnym 1 występują w postaci optycznych izomerów, np. par antypodów lub diastereomerów, wytwarzanie zarówno tych postaci jak i ich mieszanin oraz soli addycyjnych z kwasami tych związków jest również przedmiotem wynalazku.

Jako „grupy alkilowe i alkoksylowe” względnie „niższe grupy alkilowe i niższe grupy alkoksylowe” należy rozumieć takie grupy, które zawie-

2

rają na ogół 1—4, zwłaszcza 1—2 atomów węgla. Jako „grupę aryłową” rozumie się zwłaszcza grupę fenyłową lub naftyłową. Szczególnie korzystnymi z chlorowców są atomy chloru i bromu.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez cyklizację pochodnej etylenodwuaminy o wzorze ogólnym 4, w którym R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, za pomocą pochodnej kwasu węglowego, przede wszystkim fosgenu, estrów kwasu chlorowęglowego, estrów kwasu węglowego, N,N'-karbonyldwuimidazolu i mocznika lub cyjanianów metali w obecności kwasów. Zamiast aminy o wzorze 4 można poddawać cyklizacji produkty pośrednie, np. karbaminiany, moczniki i chlorki kwasu karbaminowego.

O ile otrzymywane sposobem według wynalazku związki występują w postaci racematów lub diastereomerycznych antypodów, wówczas można je rozdzielić w znany sposób na diastereomeryczne racematy względnie na optyczne antypody.

Produkty wyjściowe do wytwarzania związków według wynalazku są częściowo opisane lub można je znanymi metodami syntetyzować.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki znajdują zastosowanie przede wszystkim jako leki. Działają one depresyjnie na centralny układ nerwowy, neuroleptycznie, analgetycznie, przeciwzapalnie, rozkurczowo, broncholitycznie. Oprócz tego związki te obniżają ciśnienie krwi i poziom cholesterolu.

Nowe związki stosuje się w postaci zwykle używanych form użytkowych. Galenowe preparaty wytwarza się w znany sposób stosując ogólnie znane środki pomocnicze i nośniki. Użytkowymi postaciami są, np. tabletki, drażetki, kapsułki, aerozole, krople i roztwory iniekcyjne.

Dawka jednostkowa wynosi od około 2 do 100 mg, zwłaszcza 5–50 mg (na 75 kg).

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. 15,5 g (0,05 mola) 1-[2-/4-aminofenilo/-etylo]-4-/2-etylofenilo/-piperazyny w 85 ml kwasu octowego lodowatego łączy się z 1,6 g paraformaldehydu i roztworem 4,1 g cyjanku potasowego w 7 ml wody w temperaturze 15–20°C, po czym reakcja zachodzi do końca po pozostawieniu w temperaturze pokojowej w ciągu nocy. Otrzymuje się związek o wzorze 6, wykazujący temperaturę topnienia 137–138°C, który uwadarnia się w metanolu w obecności PtO₂ jako katalizatora, otrzymując związek o wzorze 22. Roztwór tego związku w benzenie zadaje się teoretycznie obliczoną ilością N,N'-karbonylodwuimidazolu, rozpuszczonego w czterowodorofuranie. Mieszanie pozostawia się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa się dodatkowo w ciągu 2 godzin do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a powstały produkt o wzorze 5 wyodrębnia się w postaci zasady o temperaturze topnienia 178–181°C.

Analogicznie jak w przykładzie I wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, a R' oznacza grupę o wzorze 31, 32 lub 33.

Przykład II. 1-/4-imidazolidynon-/2/-ylofenylo/-metylo/-4-fenylpiperazyna.

13,35 g 1-fenilo-4-/4-aminobenzilo/-piperazyny w 85 ml kwasu octowego lodowatego łączy się z 1,6 g paraformaldehydu i roztworem 4,1 g cyjanku potasowego w 7 ml wody w temperaturze 15–20°C. Po kilkugodzinnym pozostawieniu w temperaturze pokojowej powstaje związek cyjanometyloaminowy, który w środowisku metanolu uwadarnia się nad PtO₂. Otrzymaną pochodną etylenodwuaminową o wzorze 34 rozpuszcza się w benzenie i zadaje roztworem teoretycznie obliczonej ilości N,N'-karbonylodwuimidazolu w czterowodorofuranie. Całość pozostawia się najpierw w ciągu paru godzin w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 218°C (z etanolu).

Analogicznie jak w tym przykładzie wytwarza się związki o wzorach 35, 36, 37, 38, 39 i 40.

Przykład III. 1-/4-imidazolidynon-/2/-ylofenylo/-etylo/-4-/2-pirydylo/-piperazyna.

14,1 g 1-/4-aminofeniloetylo/-4-/2-pirydylo/-piperazyny w 85 ml kwasu octowego lodowatego łączy się z 1,6 g paraformaldehydu i roztworem 4,1 g cyjanku potasowego w 7 ml wody w temperaturze 15–20°C i pozostawia w ciągu nocy w temperaturze pokojowej do zakończenia reakcji. Powstały związek cyanoetyloaminowy uwadarnia się w metanolu za pomocą wodoru i PtO₂ jako katalizatora do odpowiedniego związku etyleno-

dwuaminowego. Związek ten zadaje się roztworem teoretycznie obliczonej ilości N,N'-karbonylodwuimidazolu w czterowodorofuranie. Po pozostawieniu w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, całość ogrzewa się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, wyodrębniając następnie związek o wzorze 41 w postaci zasady o temperaturze wrzenia 200°C.

W analogiczny sposób jak w podanych przykładach wytwarza się następujące związki:

1-/4-imidazolidynon-/2/-ylofeniloetylo/-4-/3-chlorofenilo/-piperazyna (Me 446),

związek o wzorze 37, o wzorze 45

1-/4-imidazolidynon-/2/-ylofeniloetylo/-4-/2-chinolo/-piperazyna (Me 482),

1-/4-/3-metyloimidazolidynon-/2/-ylo/-feniloetylo/-4-/2-metylofenilo/-piperazyna (Me 451),

1-/4-/3-n-butyloimidazolidynon-/2/-ylo/-feniloetylo/-4-/2-metylofenilo/-piperazyna (Me 463)

1-/1-/4-imidazolidynon-/2/-ylofenilo/-1-acetyloksyetylo/-4-/2-metylofenilo/-piperazyna (Me 474),

1-/1-/4-imidazolidynon-/2/-ylofenilo/-1-metylokarbamylloksyetylo/-4-/2-metylofenilo/-piperazyna (Me 473),

1-/1-/4-imidazolidynon-/2/-ylofenilo/-1-etoksyetylo/-4-/2-metylofenilo/-piperazyna.

Ponadto sposobem według wynalazku wytwarza się dalsze związki o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, scharakteryzowane w niżej podanej tablicy.

Tablica

Nr	Nazwa handlowa	R' o wzorze	a). Kwas temperatura topnienia rozkładu soli (°C), b). Temperatura topnienia zasady (°C)
35	1 Me	339	6 a). CH ₃ SO ₃ H/209, b). 180–181
40	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
45	7 Me	448	12 a). CH ₃ SO ₃ H/216–217
	8 Ren	173	13 a). HCl/299–301
	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
50	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
55	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
60	22 Ren	225	27 a). CH ₃ SO ₃ H/275–279
	23 Ren	226	28 a). CH ₃ SO ₃ H/270

Analogicznie wytwarza się również związki o wzorze 29, którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 256–257°C.

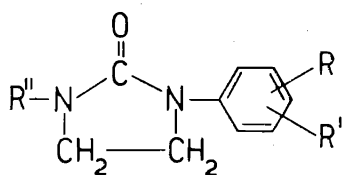
Sposobem według wynalazku otrzymuje się również następujące związki:

Metanosulfonian 1-[4-/3-benzylimidazolidynon-
-2/-ylo/-fenyloetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperazy-
ny, o temperaturze topnienia: 194—195°C (Me 462),
dwuchlorowodorek 1-{4-[3-/2-dwumetyloamino-
etylo/-imidazolidynon-2/-ylo]-fenyloetylo}-4-/2-
-metylofenylo/-piperazyny, o temperaturze topnie-
nia: 308°C (rozkład), (Me 465),
dwuchlorowodorek 1-{4-[3-/3-dwumetyloaminopro-
pylo/-imidazolidynon-2/-ylo]-fenyloetylo}-4-/2-
-metylofenylo/-piperazyny, o temperaturze topnie-
nia: 309°C (rozkład), (Me 466),
chlorowodorek 1-[4-/3-etyloimidazolidynon-2/-ylo/-
-fenyloetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperazyny, o tem-
peraturze topnienia: 286°C (Me 479),
chlorowodorek 1-[4-/3-allyloimidazolidynon-2/-ylo/-
-fenyloetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperazyny, o tem-
peraturze topnienia: 287°C (rozkład), (Me 480),
metanosulfonian 1-[4-/3-propargiloimidazolidynon-
-2/-ylo]-fenyloetylo/4-fenylo-piperazyny, o tem-
peraturze topnienia: 232—233°C (Me 483),
siarczan 1-[1-/4-imidazolidynon-2/-ylofenylo]-1-m-
-butylokarbamylloksyetylo/-4-/2-metylofenylo/-
-piperazyny, o temperaturze topnienia 127°C
(rozkład) (Me 780).

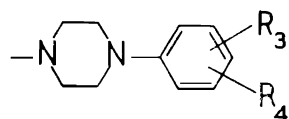
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych fenyloimidazoli-
dynonów o wzorze 1, w którym R oznacza atom

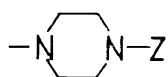
wodoru, grupę metylową lub metoksyłową, R'
oznacza znajdującą się w położeniu meta lub para
grupę o wzorze $-\text{CHR}_1-\text{Q}-\text{A}$, grupę o wzorze
 $-\text{CH}_2-\text{A}$ lub grupę o wzorze $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHR}_1-\text{Q}-\text{A}$,
przy czym A oznacza grupę o wzorze 2 lub
o wzorze 3, w których to wzorach Q oznacza grupę
o wzorze $-\text{CH}_2-$ lub $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, R₁ oznacza atom
wodoru, niższą grupę alkoksylową lub grupę
o wzorze $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_5$, R₅ i R₄ są takie same lub
różne i oznaczają atomy wodoru, niższe grupy
alkilowe lub alkoksylowe, atomy chlorowca lub
grupy trójfluorometylowe lub razem mogą tworzyć
skondensowany alifatyczny lub aromatyczny
pierścień 5- lub 6-członowy, R₅ oznacza niższą
grupę alkilową lub grupę dwualkiloaminową,
Z oznacza grupę pirydylową lub chinolilową, R''
oznacza atom wodoru lub niższą prostą lub roz-
gałęzioną grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową
lub dwualkiloaminoalkilową lub grupę benzyłową,
znamienny tym, że pochodną etylenodwuaminy
o wzorze 4, w którym R, R' i R'' mają wyżej
podane znaczenie, poddaje się cyklizacji za po-
mocą odpowiedniej pochodnej kwasu węglowego,
przede wszystkim fosgenu, estrów kwasu chloro-
węglowego, estrów kwasu węglowego, N,N'-
-karbonylodwuimidazolu i mocznika lub cyjania-
nów metali w obecności kwasów i otrzymany
produkt w postaci zasady ewentualnie przeprowa-
dza się w sól addycyjną z kwasem, a otrzymana
najpierw sól addycyjną ewentualnie przeprowadza
w wolną zasadę i/lub ewentualnie rozdziela na
diastereomery lub optyczne antypody.



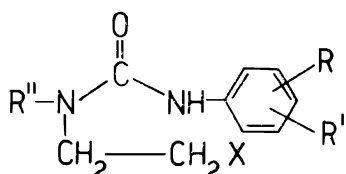
WZÓR 1



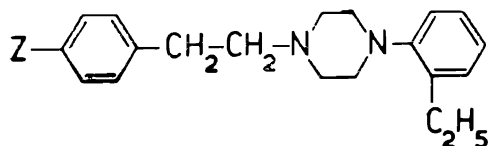
WZÓR 2



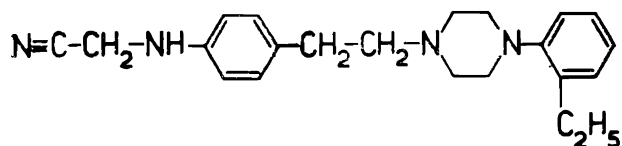
WZÓR 3



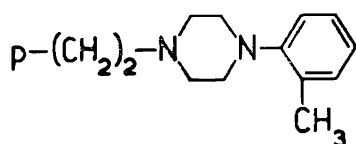
WZÓR 4



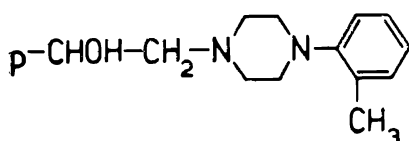
WZÓR 5



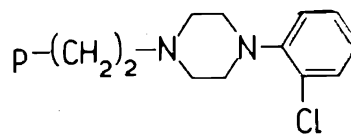
WZÓR 6



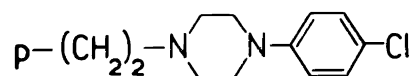
WZÓR 7



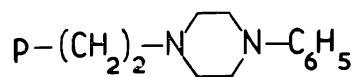
WZÓR 8



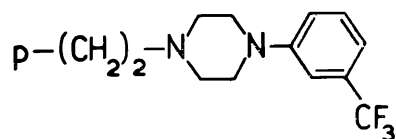
WZÓR 9



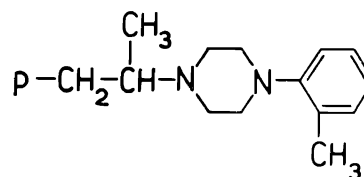
WZÓR 10



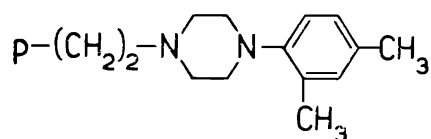
WZÓR 11



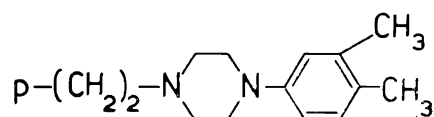
WZÓR 12



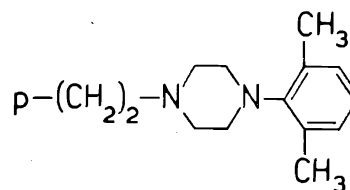
WZÓR 13



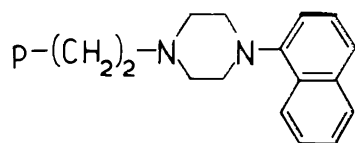
WZÓR 14



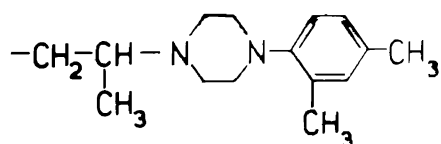
WZÓR 15



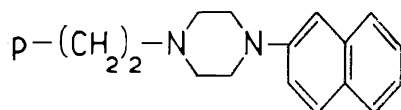
WZÓR 16



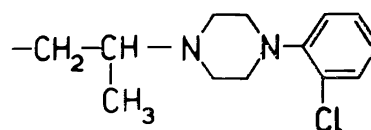
WZÓR 17



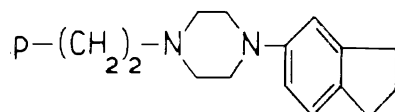
WZÓR 25



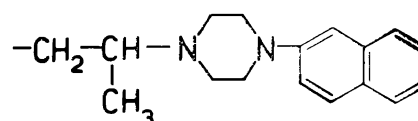
WZÓR 18



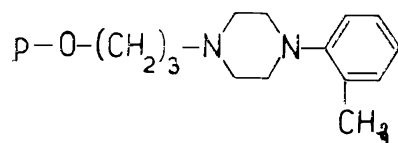
WZÓR 26



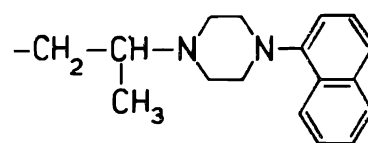
WZÓR 19



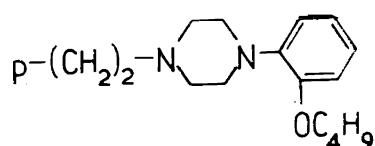
WZÓR 27



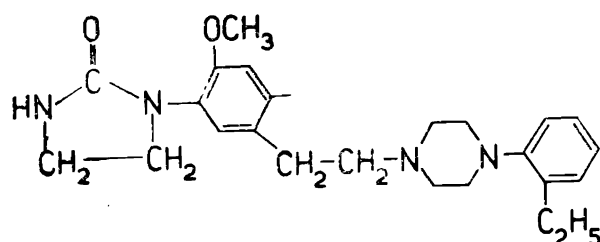
WZÓR 20



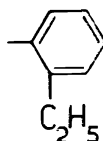
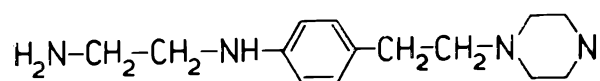
WZÓR 28



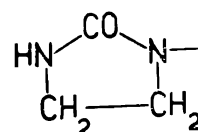
WZÓR 21



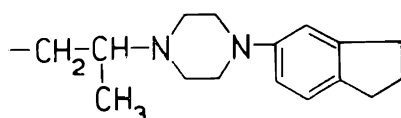
WZÓR 29



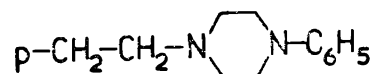
WZÓR 22



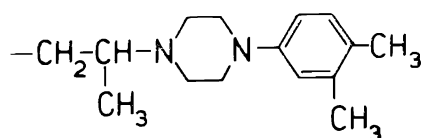
WZÓR 30



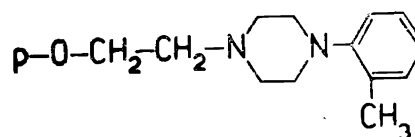
WZÓR 23



WZDR 31

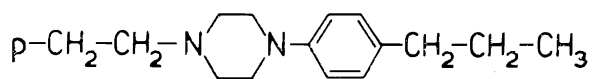


WZÓR 24

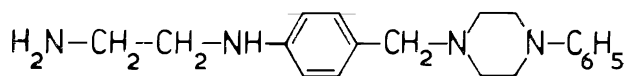


WZÓR 32

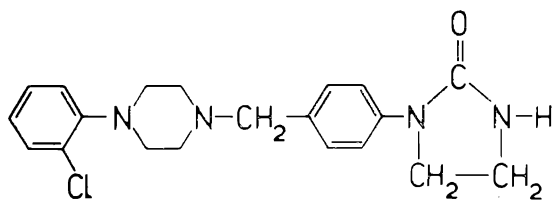
92 398



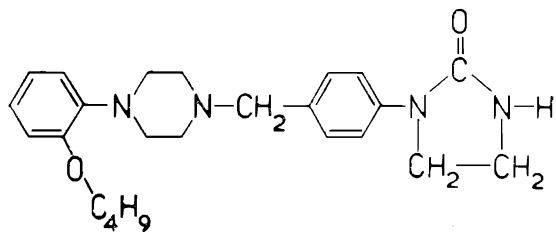
WZÓR 33



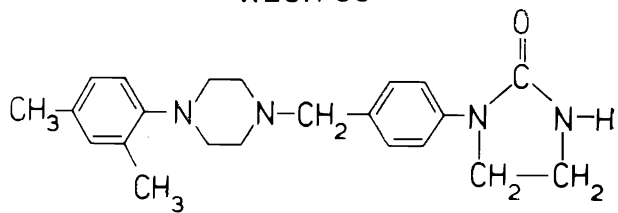
WZÓR 34



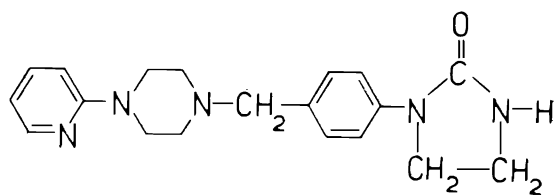
WZÓR 35



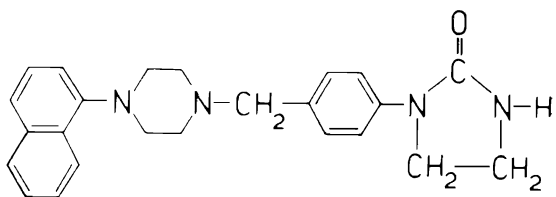
WZÓR 36



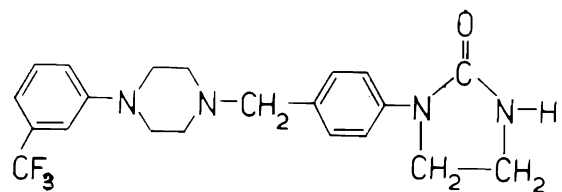
WZÓR 37



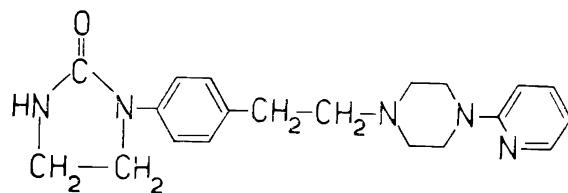
WZÓR 38



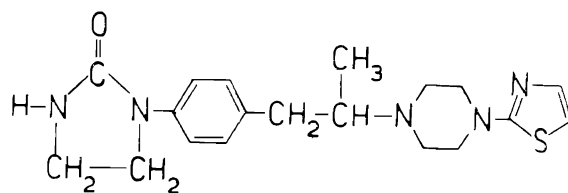
WZÓR 39



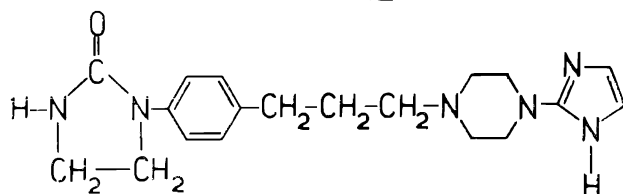
WZÓR 40



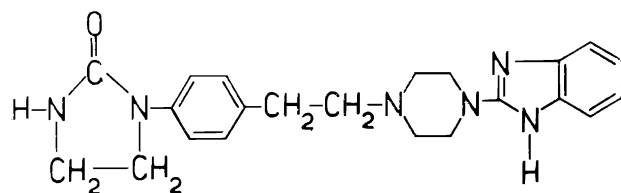
WZÓR 41



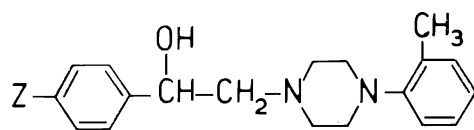
WZÓR 42



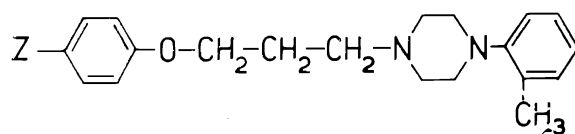
WZÓR 43



WZÓR 44



WZÓR 45



WZÓR 46