

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

92090

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 06.06.72 (P. 178282)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano 31.12.1977

MKP C07d 49/34

Int. Cl.²

C07D 233/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej 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 metoksylową, R' oznacza 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 $-\text{CH}/\text{CH}_2-$, R₁ oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub niższą grupę alkoksylo- 5
wą, R₃ i R₄ są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alkilowe lub alkoksylo- 10
we, atomy chlorowca lub grupy trójfluorometylowe lub razem tworzą skondensowany 5- lub 6-członowy pierścień alifatyczny lub aromaticzny pierścień, Z oznacza grupę pirydylową lub chinolilową, R'' oznacza atom wodoru lub niższą 15
prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową, alkenylową, alkinylo- 20
wą, hydroksyalkilową lub dwualki- 25
loaminoalkilową lub grupę benzylową.

O ile zasady o wzorze ogólnym 1 występują w postaci optycznych izomerów, np. par antypodów lub diastereomerów, wytwarzanie zarówno czy- 20
stych postaci jak i ich mieszanin oraz soli addy- 25
cyjnych z kwasami tych związków jest również przedmiotem wynalazku.

Jako „grupy alkilowe i alkoksylo- 30
we” należy rozumieć takie grupy, które zawierają na ogół 1—4, zwłaszcza 1—2 atomów wę-

2

gla. Jako „grupę arylową” rozumie się zwłaszcza grupę fenylo- lub naftylową. Szczególnie korzystnymi z chlorowców są atomy chloru i bromu.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez zamknięcie pierścienia w związku o wzorze 4, w którym R, R' i R'' mają wyżej podane zna-
czenie, a X oznacza grupę, która z wodorem od-
powiedniej grupy aminowej jako HX jest zdolną do odszczepienia, np. atom chlorowca, grupę o wzorze $-\text{OSO}_2-\text{CH}_3$ lub o wzorze $-\text{OSO}_2$ -aryl. Cy-
klizacja zachodzi przez ogrzewanie z mocnymi za-
sadami, takimi jak wodorotlenek potasowy lub sodowy.

O ile sposobem według wynalazku otrzymuje się związki o wzorze ogólnym 1 w postaci racematów, wówczas można racematy w znany spo-
sób rozdzielić na diastereomeryczne racematy względnie na optyczne antypody. Stosowane w sposobie według wynalazku produkty wyjściowe są częściowo opisane lub można je znanymi me-
todami otrzymać.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki znajdują zastosowanie przede wszystkim jako leki. Działają one przytłumiająco na centralny układ nerwowy, neuroleptycznie, uśmierzająco, przeciwzapalnie, rozkurczowo, broncholitycz-
nie, a ponadto obniżają ciśnienie krwi i zawar-
tość cholesterolu we krwi.

Nowe związki stosuje się w zwykłe używanych postaciach galenowych, wytwarzanych w znany

sposób przy użyciu znanych środków pomocniczych i nośników. Takimi formami są tabletki, drażetki, kapsułki, aerozole, krople i roztwory iniekcyjne.

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

Podane niżej przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. 1-/4-imidazolidynon-/2/-ylofenyloetylo-/4-/3-chlorofenylo-/piperazyna (oznakowana Me 446).

19,6 g (0,1 mola) N-3-chlorofenylopiperazyny i 23,0 g (0,1 mola) bromku 2-/4-nitrofenylo-/etylu ogrzewa się w temperaturze wrzenia w obecności 20 g węglanu potasowego w 150 ml acetonitrylu w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Gorący roztwór odsącza się, pozostałość wymywa się acetonitrylem i połączone roztwory zależa się. Po odfiltrowaniu pozostałości za pomocą izopropanolu otrzymuje się 14 g 1-/4-nitrofenyloetylo-/4-/3-chlorofenylo-/piperazyny (o temperaturze topnienia 87°C) i jeszcze 4,5 g tego produktu z ługu macierzystego. Łącznie otrzymuje się 23,5 g (70% wydajności teoretycznej).

Związek nitrowy rozpuszcza się w 240 ml metanolu i w obecności 1 g PtO_2 w temperaturze 20°C uwodornia wodorem pod ciśnieniem 5 atmosfer nadciśnieniowych do chwili zredukowania grupy nitrowej. Po oddzieleniu katalizatora otrzymuje się 21 g aminy w postaci pozostałości podestylacyjnej, którą bez dalszego oczyszczania poddaje się reakcji z 8,5 g izocyjanianu β -chloroetylu w 150 ml benzenu na drodze 3-godzinnego ogrzewania w temperaturze 50°C, otrzymując 27 g (96% wydajności teoretycznej) związku o wzorze 31 o temperaturze topnienia z rozkładem powyżej 200°C.

27 g tej substancji rozpuszcza się na gorąco w 360 ml etanolu i zadaje roztworem 4,0 g wodorotlenku potasowego w 40 ml etanolu. Całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3—5 minut, po ochłodzeniu odsącza, a z pozostałości usuwa się substancje nieorganiczne przez wylugowanie wodą. Otrzymuje się 17 g związku o wzorze 5 w postaci zasady. W celu przekształcenia w sól, zasadę ogrzewa się w temperaturze wrzenia w 500 ml etanolu i zadaje etanolowym roztworem równoważnika kwasu metanosulfonowego. Otrzymuje się 20,5 g metanosulfonianu zasady o temperaturze topnienia 239°C (z etanolu).

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

Z bromku 4-nitrobenzylu i 1-fenylopiperazyny na drodze ogrzewania w temperaturze wrzenia w środowisku acetonitrylu pod chłodnicą zwrotną wytwarza się 1-fenylo-/4-/4-nitrobenzyl-/piperazynę. Po redukcji tego związku za pomocą układu wodór/ PtO_2 w metanolu, otrzymuje się 1-fenylo-/4-/4-aminobenzyl-/piperazynę o temperaturze topnienia 105°C, z której na drodze reakcji z izocyjanianem β -chloroetylu w benzenie wytwarza się związek o wzorze 32. 21 g tego związku w 160 ml etanolu zadaje się 2,4 g NaOH i ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut. Otrzymuje się 16 g związku ty-

tułowego o temperaturze topnienia 218°C (z etanolu). Metanosulfonian o temperaturze topnienia 210°C otrzymuje się w reakcji zasady z teoretycznie obliczoną ilością kwasu metanosulfonowego w etanolu.

Przykład III. 1-/4-imidazolidynon-/2/-ylofenyloetylo-/4-/2-chinolilo-/piperazyna (o nazwie handlowej Me 482).

9 g N-/2-chinolilo-/piperazyny i 9,7 g bromku p-nitrofenyloetylowego w obecności 12 g sody w 125 ml acetonitrylu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Gorący roztwór odsącza się, a pozostałość wymywa acetonitrylem. Po ochłodzeniu ługu macierzystego wykrystalizowuje 1-/2-chinolilo-/4-/4-nitrofenyloetylo-/piperazyna.

Po odsączeniu i przekrystalizowaniu z acetonitrylu otrzymuje się 11 g tego związku wykazującego temperaturę topnienia 162°C. Roztwór 20 g tego związku w 1 litrze metanolu w obecności 1 g PtO_2 uwodornia się w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 5 atmosfer nadciśnieniowych do wchłonięcia teoretycznie obliczonej ilości wodoru. Po odsączeniu katalizatora i odpędzeniu rozpuszczalnika, krystaliczną pozostałość podestylacyjną przekrystalizowuje się z acetonitrylu, wyodrębniając 18 g związku aminowego, o temperaturze topnienia 133°C. 10 g tego związku ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 50°C z 3,8 g izocyjanianu β -chloroetylu w 200 ml chloroformu, otrzymując związek o wzorze 33, o temperaturze topnienia 233°C.

W celu cyklizacji sporządza się z 11 g tego związku zawiesinę w 165 ml metanolu i w temperaturze wrzenia zadaje roztworem 1,05 g NaOH w 15 ml H_2O . Po utworzeniu roztworu krystalizacja następuje po upływie 2 minut. Po ochłodzeniu i odsączeniu, kryształy przemycza się wodą i acetonitrylem. Otrzymuje się 7 g związku tytułowego, o temperaturze topnienia 230°C (z dwumetyloformamidu). Zasadę w alkoholu przekształca się za pomocą teoretycznie obliczonej ilości kwasu metanosulfonowego w dwumetanosulfonian. Wyodrębniony dwumetanosulfonian zawierający 1 mol wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 197°C.

Przykład IV. 1-[4-/3-n-butyloimidazolidynon-/2/-ylo-/fenyloetylo]-4-/2-metylofenylo-/piperazyna (o nazwie handlowej Me 463).

28,5 g związku o wzorze 34 rozpuszcza się na gorąco w 400 ml etanolu i zadaje etanolowym roztworem 4,0 g wodorotlenku potasowego. Całość ogrzewa się w ciągu 5 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie wyodrębnia związek tytułowy który w postaci chlorowodoru wykazuje temperaturę topnienia 283°C (z etanolu).

W sposób analogiczny do wyżej opisanych przykładów wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, a R' przytoczone jest w tablicy na następnej stronie.

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

We wzorach podanych w następujących kolejno

Tablica

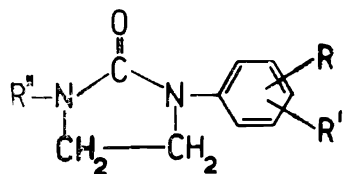
Nr	Nazwa handlowa	R' ó wzorze	a). Kwas (temperatura topnienia lub rozkładu soli (°C)) b). Temperatura topnienia zasady (°C)
1	Me 339	6	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/209$ b). 180—181
2	Me 431	7	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/211$ b). 195
3	Me 432	8	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/191$ b). 223
4	Me 433	9	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/263—265$
5	Me 447	10	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/241$
6	Me 450	11	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/271$
7	Me 448	12	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/216—217$
8	Ren 173	13	a). $\text{HCl}/299—301$
9	Ren 176	14	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/325$
10	Ren 178	15	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/269—271$
11	Me 449	16	a). $\text{HCl}/278—280$
12	Ren 180	17	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/235—236$
13	Ren 181	18	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/295—298$
14	Ren 177	19	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/255—256$
15	Me 457	20	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/175$
16	Me 456	21	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/202$
17	Me 452	22	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/211$ b). 152
18	Ren 212	23	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/248—250$
19	Ren 216	24	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/236—238$
20	Ren 218	25	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/300—301$
21	Ren 224	26	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/218$
22	Ren 225	27	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/275—279$
23	Ren 226	28	a). $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/270$

przykładach podstawnik Z oznacza grupę o wzorze 30.

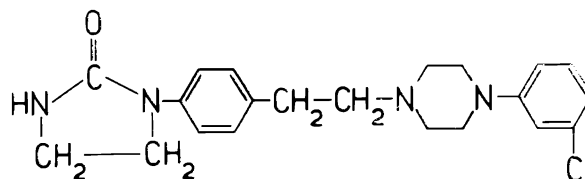
Ponadto sposobem według wynalazku otrzymuje się związki o wzorach: 35, 36, 37, 38 i 39 oraz 1-[1-/4-imidazolidynon-/2/-ylofenylo/-1-hydroksyetylo]-4-/2-pirydylo/-piperazyne, 1-/4-imidazolidynon-/2/-ylofenylo/-4-/2-pirydylo/-piperazyne, 1-[4-/3-metyloimidazolidynon-/2/-ylo/-fenyloetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperazyne (Me 451), 1-[1-/4-imidazolidynon-/2/-ylofenylo/-1-etoksyetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperazyne, metanosulfonian 1-[4-/3-benzylimidazolidynon-/2/-ylo/-fenyloetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperazyne, o temperaturze topnienia 194—195°C (Me 462), dwuchlorowodorek 1-[4-/3-/2-dwumetyloaminoetylo/-imidazolidynon-/2/-ylo]-fenyloetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperazyne, o temperaturze topnienia 308°C (rozkład), (Me 465), dwuchlorowodorek 1-[4-/3-/2-dwumetyloaminopropyl/-imidazolidynon-/2/-ylo]-fenyloetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperazyne, o temperaturze topnienia 309°C (rozkład) (Me 466), chlorowodorek 1-[4-/3-etyloimidazolidynon-/2/-ylo/-fenyloetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperazyne, o temperaturze topnienia 286°C (Me 479), chlorowodorek 1-[4-/3-allyloimidazolidynon-/2/-ylo/-fenyloetylo]-4-/2-metylofenylo/-piperazyne, o temperaturze topnienia 287°C (rozkład) (Me 480), metanosulfonian 1-[4-/3-propargilimidazolidynon-/2/-ylo/-fenyloetylo]-4-fenylo/-piperazyne, o temperaturze topnienia 232—233°C (Me 483).

Zastrzeżenie patentowe

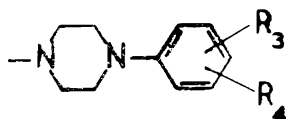
Sposób wytwarzania nowych fenyloimidazolidynów o wzorze ogólnym 1, w którym R. oznacza atom wodoru, grupę metylową lub metoksyłową, R' oznacza znajdującą się w położeniu meta lub para grupę o wzorze $-\text{CHR}_1-\text{Q}-\text{A}$, $-\text{CH}_2-\text{A}$ lub $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHR}_1-\text{Q}-\text{A}$, przy czym A oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, Q oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2-$ lub $-\text{CH}/\text{CH}_2-$, R₁ oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub niższą grupę alkoksyłową, R₂ i R₄ są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alkilowe lub alkoksyłowe, atomy chlorowca lub grupy trójfluorometyłowe lub razem mogą tworzyć skondensowany alifatyczny lub aromatyczny pierścień 5- lub 6-członowy, Z oznacza grupę pirydylową lub chinolinową, R'' oznacza atom wodoru lub niższą, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową, hydroksyalkilową lub dwualkiloaminoalkilową lub grupę benzylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 4, w którym R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, a X razem z wodorem odpowiedniej aminy oznacza odszczepialną jako HX resztę, poddaje się cyklizacji, przez ogrzewanie z mocną zasadą, taką jak wodorotlenek potasowy lub sodowy i otrzymaną zasadę ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem, a w przypadku otrzymania soli addycyjnej z kwasem ewentualnie uwalnia z niej zasadę i/lub otrzymany produkt ewentualnie rozdziela na diastereomery lub optyczne antypody.



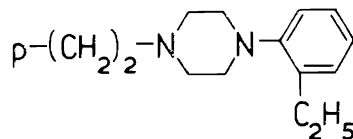
WZÓR 1



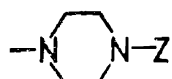
WZÓR 5



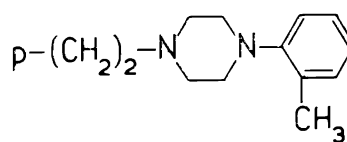
WZÓR 2



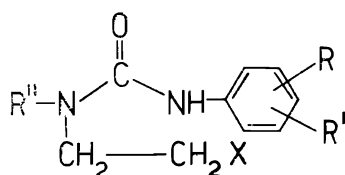
WZÓR 6



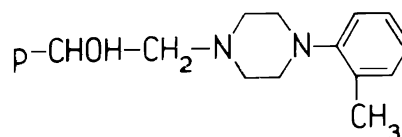
WZÓR 3



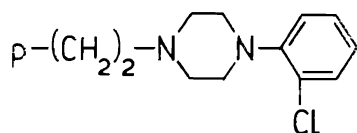
WZÓR 7



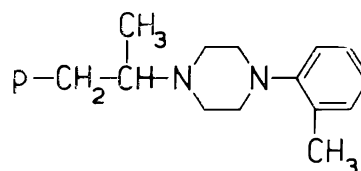
WZÓR 4



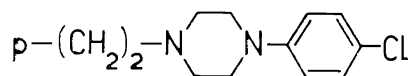
WZÓR 8



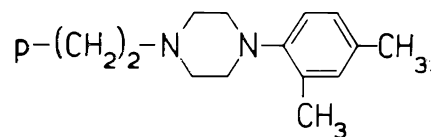
WZÓR 9



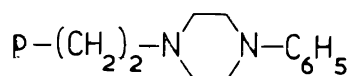
WZÓR 13



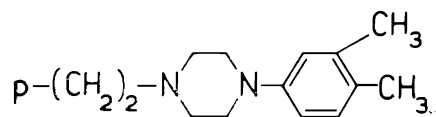
WZÓR 10



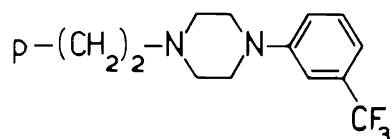
WZÓR 14



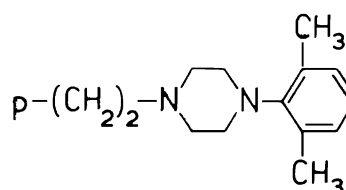
WZÓR 11



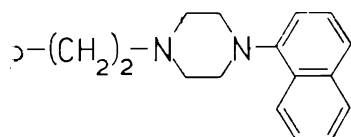
WZÓR 15



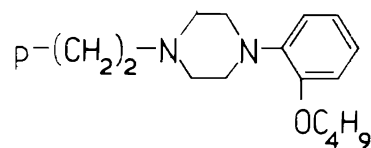
WZÓR 12



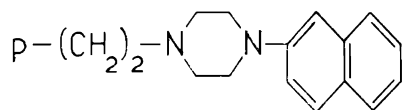
WZÓR 16



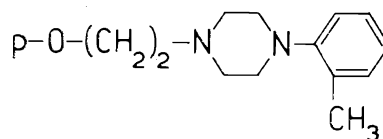
WZÓR 17



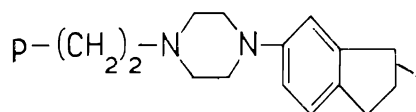
WZÓR 21



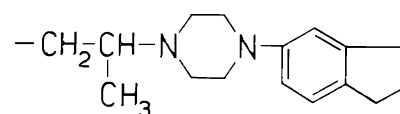
WZÓR 18



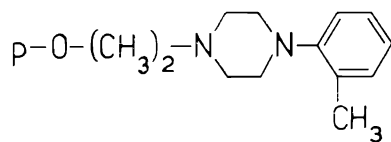
WZÓR 22



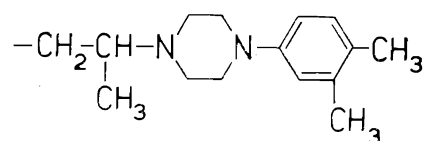
WZÓR 19



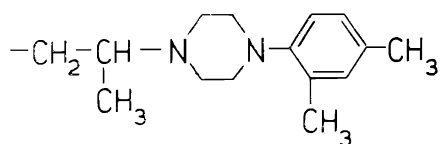
WZÓR 23



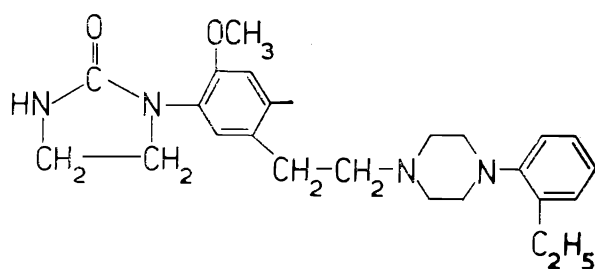
WZÓR 20



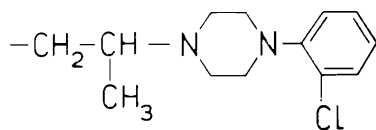
WZÓR 24



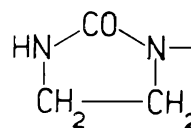
WZÓR 25



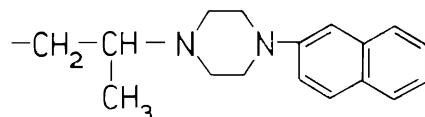
WZÓR 29



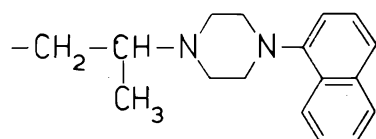
WZÓR 26



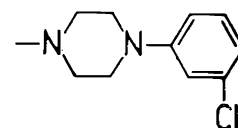
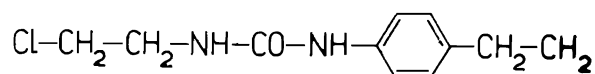
WZÓR 30



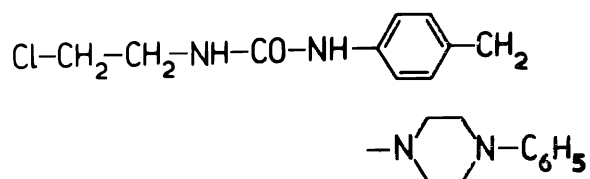
WZÓR 27



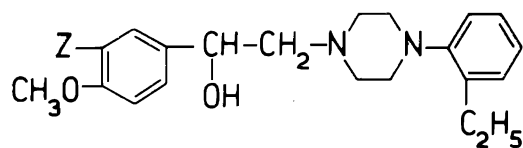
WZÓR 28



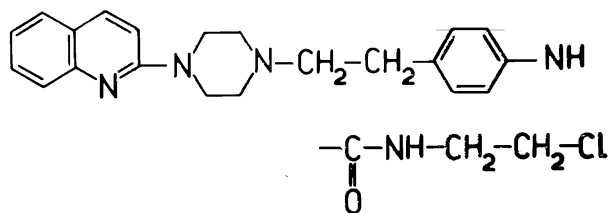
WZÓR 31



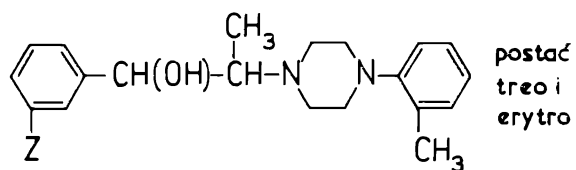
WZÓR 32



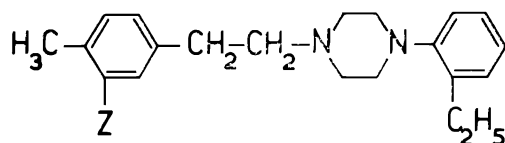
WZÓR 35



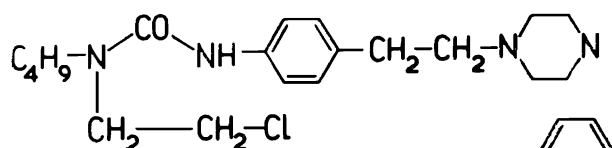
WZÓR 33

postać
treo i
erytro

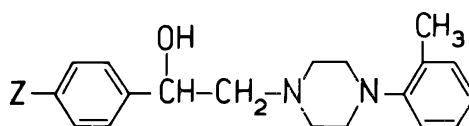
WZÓR 36



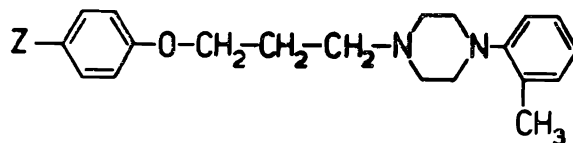
WZÓR 37



WZÓR 34



WZÓR 38



WZÓR 39

Cena 10 zł