CH 627 452 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 233/50

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

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11) **627 452**

(21) Gesuchsnummer: 5062/80

(62) Teilgesuch von: 12678/75

(22) Anmeldungsdatum: 30.09.1975

(30) Priorität(en): 01.10.1974 DE 2446758

(24) Patent erteilt: 15.01.1982

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.01.1982

(73) Inhaber:
C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a.Rh. (DE)

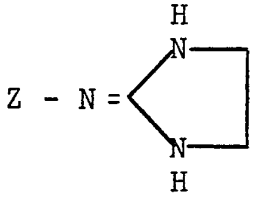
(72) Erfinder:
Dr. Helmut Stähle, Ingelheim a.Rh. (DE)
Dr. Herbert Köppe, Ingelheim a.Rh. (DE)
Dr. Werner Kummer, Ingelheim a.Rh. (DE)
Dr. Wolfgang Hoefke, Budenheim (DE)

(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 der Formel I werden durch Umsetzung von Aethylendiamin bzw. dessen Salzen mit disubstituiertem Phenylcyanamid erhalten. Letztere werden aus neuen 2,6-disubstituierten Anilinen hergestellt. Die Bedeutung von Z ergibt sich aus dem Patentanspruch.

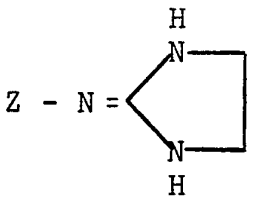
Die neuen 2-Phenyliminoimidazolidine haben wertvolle therapeutische, insbesondere blutdrucksenkende, Wirkung.



(I)

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung neuer disubstituierter 2-Phenylimino-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 Phenylcyanamid der Formel II

$$Z\text{-}NH\text{-}C{\equiv}N \qquad (II),$$

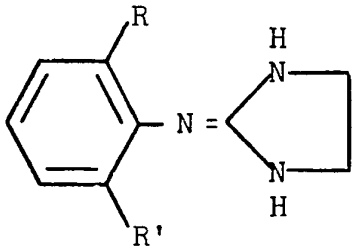
in der Z die oben genannte Bedeutung hat, mit Äthylendiamin bzw. dessen Salzen umsetzt und gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung in ein physiologisch unbedenkliches Säureadditionssalz überführt.

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 Schrifttumstellen 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.

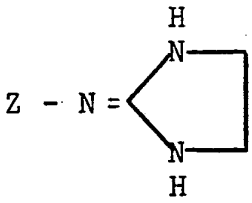
In diesem Falle ist die freie Drehbarkeit des Phenylringes um die C-N-Einfachbindung gehindert und die beiden Ringe stehen senkrecht bzw. annähernd senkrecht zueinander.

Aplanarität lässt sich bei 2-Phenyliminoimidazolidinen dadurch erreichen, dass man die ortho-Positionen des aromatischen Molekülteiles substituiert:



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.

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



(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.

Die Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I erfolgt durch:

Umsetzung einer Verbindung der Formel II

$$Z\text{-}NH\text{-}C{\equiv}N \qquad (II),$$

in der Z die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit Äthylendiamin bzw. dessen Salzen.

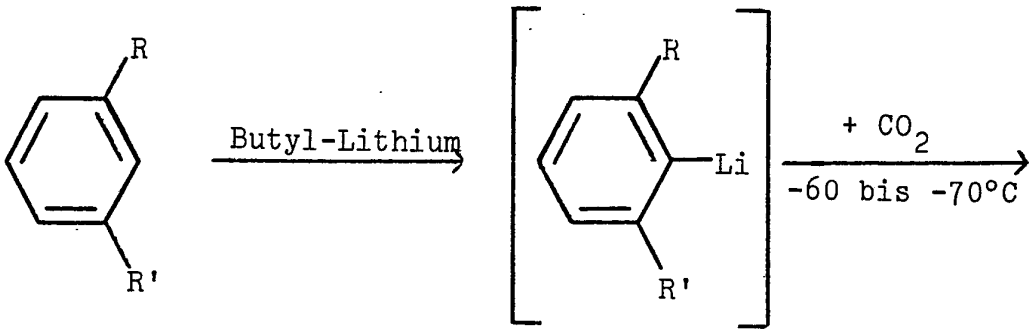
Das Verfahren wird vorzugsweise bei erhöhter Temperatur zwischen 60 und 180°C ausgeführt. Lösungsmittel sind nicht erforderlich. Es ist zweckmässig, das als Reaktionspartner verwendete Äthylendiamin bzw. dessen Säureadditionssalz im Überschuss anzuwenden.

Als Ausgangsprodukte für die Verbindungen der Formel II werden die neuen 2,6-disubstituierten Aniline der Formel III

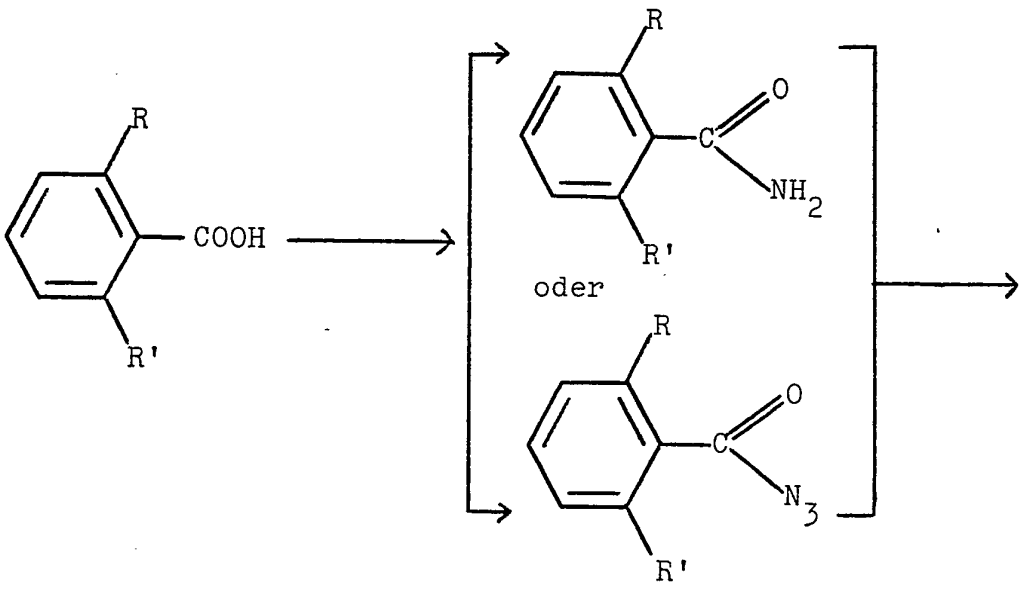
$$Z\text{-}NH_2 \qquad (III)$$

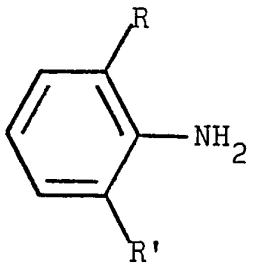
verwendet, deren Herstellung in der Regel nach einem der beiden nachstehend schematisch aufgeführten Reaktionswege erfolgt:

Reaktionsweg 1:



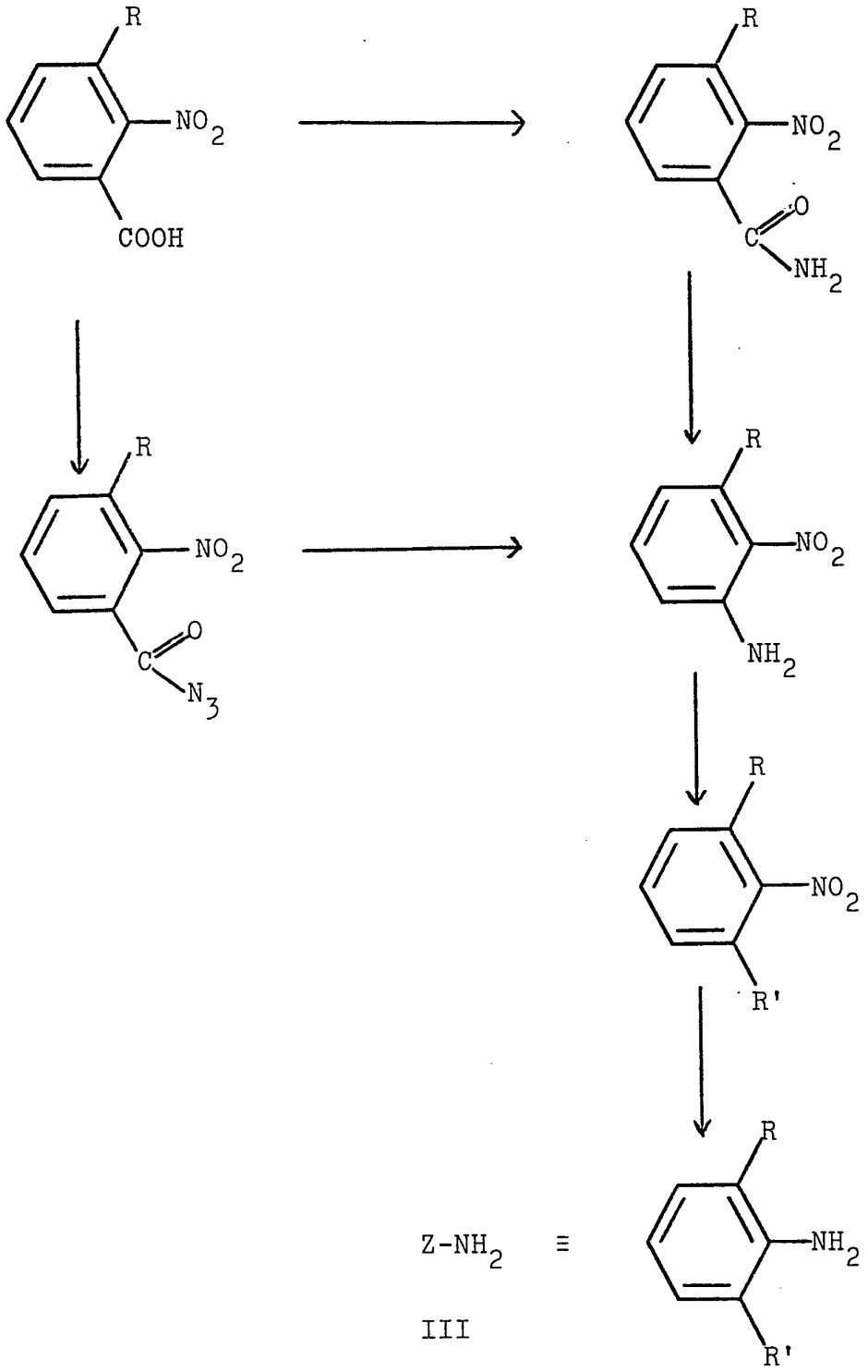
R, R' ≠ Br





≡ Z-NH_2 III

Reaktionsweg 2:



$Z\text{-}NH_2$ ≡

III

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 Verbindungen der Formel II leiten sich alle von den so hergestellten Anilinen der Struktur der Formel III ab und sind nach bekannten Literaturmethoden zugänglich.

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 beispielsweise 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 blutdrucksenkende 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 1

2-(2-Äthyl-6-methylphenylimino)-imidazolidin

4 g 2-Äthyl-6-methylphenylcyanamid (= 0,025 Mol) werden zusammen mit 8,1 g Äthylendiamin-monotoluolsulfonat (150%) in 50 ccm Amylalkohol 5 Stunden lang unter Rühren am Rückfluss erhitzt. Die klare Reaktionsmischung lässt man hierauf über Nacht erkalten und engt sie im Vakuum ein.

Der Rückstand wird in 1n HCl aufgenommen. Vom Unlöslichen wird abdekantiert und die salzsaure Lösung bei aufsteigenden pH-Werten (Alkalisieren mit 2n Natronlauge) fraktioniert mit Äther extrahiert. Von den insgesamt 7 Ätherfraktionen (pH-Bereich zwischen 1 und 10) werden diejenigen vereinigt, die das neue Imidazolidinderivat enthalten (Dünnschichtchromatogramm-Kontrolle). Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherextrakte wird der Äther im Vakuum abgezogen. Die verbleibende Iimidazolidin-Base kristallisiert nach kurzer Zeit durch. Ausbeute: 0,6 g entsprechend 11,8% der Theorie.

Fp.: 121 bis 126°C. Die erhaltene Substanz ist identisch mit authentischem Material.

Analog können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

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)