

17 ENE 1963

P. - 23.578

A 64361 Case 18892/19382



281798

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 23 de Octubre de 1962, con el n^o 281.798

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Berdan Avenue, Township of Wayne, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, por:

"UN METODO DE PREPARAR IMIDAZOLIDINONAS E IMIDAZOLIDINTIONA"

=====

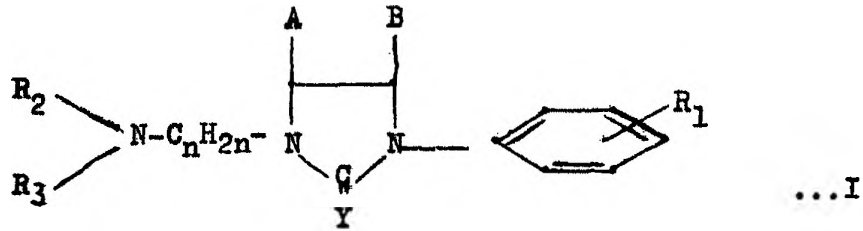
Este invento se refiere a nuevos compuestos orgánicos. Más particularmente, se refiere a imidazolidinonas e imidazolidinotionas sustituidas y a los métodos de prepararlas.

5 En la técnica hasta ahora seguida se conocen imidazolidinonas e imidazolidinotionas que tienen grupos arilo en uno de los átomos de nitrógeno, o en ambos; sin embargo, no se ha encontrado ninguna que contenga un grupo arilo en un grupo nitrógeno y grupos amino-alquileo sus-

tituidos sobre el otro nitrógeno de la estructura anular básica heterocíclica.

Nosotros hemos encontrado ahora que los compuestos que tienen la estructura siguiente son tranquilizadores altamente activos:

5



10

donde R_1 es un grupo hidrógeno, halógeno, alcoholo bajo, alcoxi bajo, trifluorometilo, alcoholitio bajo, alcoholisulfonilo bajo, alcanilo bajo, hidroxilo o alcoxi; R_2 y R_3 son grupos hidrógeno, alcoholo bajo, alqueno, propargilo, cicloalcoholo, aralcoholo, o cuando se toman junto con el nitrógeno forman grupos pirrolidino, alcoholpirrolidino bajo, piperidino, alcoholpiperidino bajo, hexametilenoimino, morfolino, alcoholmorfolino bajo, alcoholpiperazino, bajo hidroxilo-alcoholpiperazino bajo, y alcaniloxi bajo-alcoholpiperazino bajo; Y es oxígeno o azufre, n es un entero de 2 a 4, y A y B son grupos hidrógeno o alcoholo bajo, y las sales por adición de ácido de los compuestos anteriores.

15

20

25

30

Los compuestos del presente invento son, en general, líquidos a temperaturas ambiente, en forma de sus bases libres. Como tales, son relativamente insolubles en agua, pero son solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos, tales como, por ejemplo, alcoholes de alcoholo bajo, ésteres, acetona, cloroformo, y análogos, o miscibles con ellos. Estos compuestos forman sales por adición

281798



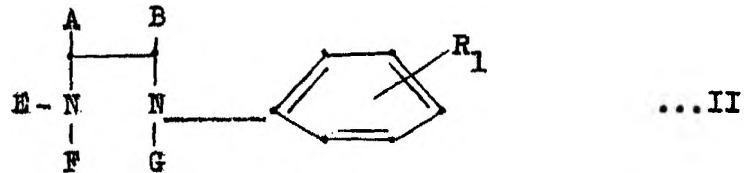
de ácido con ácidos fuertes tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y análogos. Estas sales son, en general, solubles en agua, metanol, etanol, etc., pero son relativamente insolubles en benceno, éter, éter de petróleo y análogos.

5

De acuerdo con este invento se proporciona un procedimiento para preparar las imidazolidinonas e imidazolidinonas de la fórmula I, caracterizado por:

(a) ciclar un derivado de diamina de la fórmula:

10



15

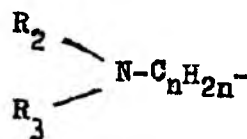
donde R_1 , A y B tienen la misma significación que arriba. E es el grupo $\begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix} \text{N-C}_n\text{H}_{2n}$ - o un grupo convertible en el mismo, donde R_2 , R_3 y n tienen la misma significación que arriba, y F es $\begin{matrix} Z \\ \text{C} \end{matrix} \text{-Y}$ donde Z es un átomo de halógeno o un grupo alcoxi, aralcoxi, ariloxi, amino o aminosustituido.

20

e Y tiene la misma significación dada antes, y G es un átomo de hidrógeno, y donde F y G pueden ocupar posiciones intercambiadas, y donde el compuesto de la fórmula II se puede preparar in situ, para formar la urea cíclica, donde F y G juntos forman el grupo =C-Y

25

(b) y, cuando se necesite, convertir posteriormente E en el grupo



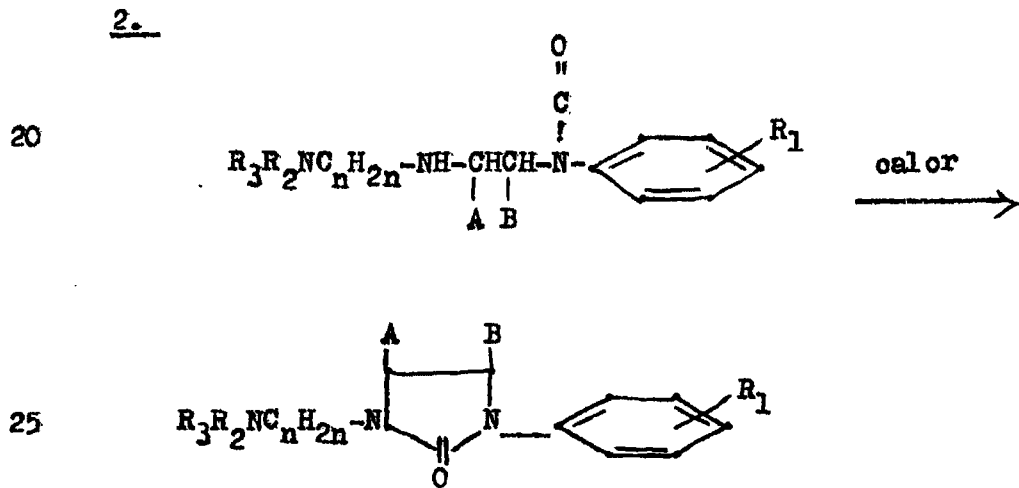
30

281798



donde R_1 , R_2 , R_3 , A, B y n tienen la misma significación que arriba, y X es un halógeno reactivo o un radical aril-sulfoniloxi. La imidazolidinona se disuelve en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dietilenoglicoldimetileter (diglyme) y se hace reaccionar con un agente de condensación tal como hidruro sódico, y luego con un aminoalcohaluro apropiado. La reacción se realiza mejor a temperaturas entre los límites de 30°-200° C. durante un plazo de 30 minutos a 4 horas. El producto se puede recuperar por métodos bien conocidos en la técnica, y que se describen más adelante en los ejemplos.

Los compuestos del presente invento pueden prepararse también por ciclación de un compuesto de cadena recta para producir la estructura anular imidazolidinona deseada con los sustituyentes presentes en ella. Un ejemplo de esto es la ciclación de carbanilatos sustituidos, que puede ilustrarse mediante la reacción siguiente:



donde R_1 , R_2 , R_3 , A, B y n tienen la misma significación que arriba.

Los compuestos presentes pueden prepararse también

281788

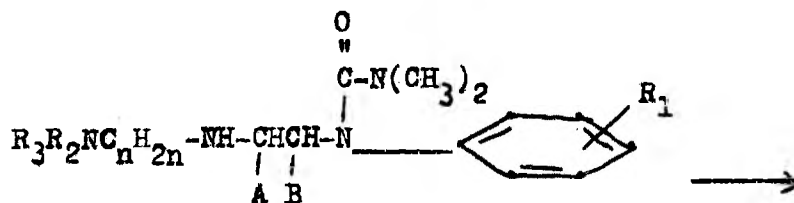


1963

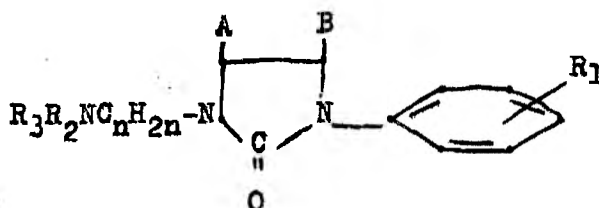
mediante la ciclación de (aminoalcohol) ureas N-sustituidas. Esta reacción se puede ilustrar en la forma siguiente:

3.

5



10



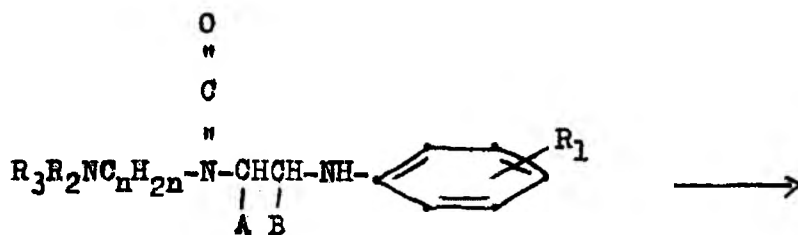
15

donde R_1 , R_2 , R_3 , A, B y n tienen la misma significación que arriba. El material de partida, es decir, (aminoalcohol)ureas N-sustituidas, puede prepararse por los diversos métodos descritos en la bibliografía.

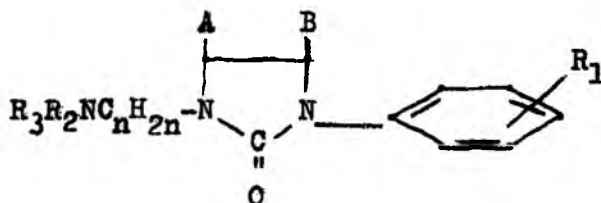
El método para preparar los compuestos del presente invento puede ilustrarse además como sigue:

20

4.



25

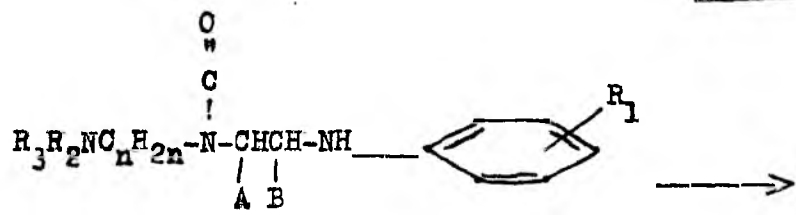


30

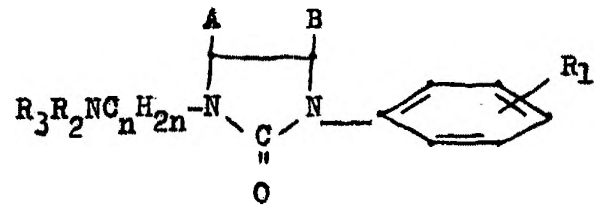
798



5.



5



10

donde R₁, R₂, R₃, A, B y n tienen la misma significación que arriba.

Las diversas reacciones de ciclación ilustradas anteriormente se pueden realizar, por ejemplo, clase de los reaccionantes solos o en presencia de un disolvente inerte frente a los reaccionantes, a una temperatura dentro de los límites de 100° C., aproximadamente, y 250° C., aproximadamente, durante un periodo de 30 minutos, aproximadamente, hasta 10 horas, aproximadamente.

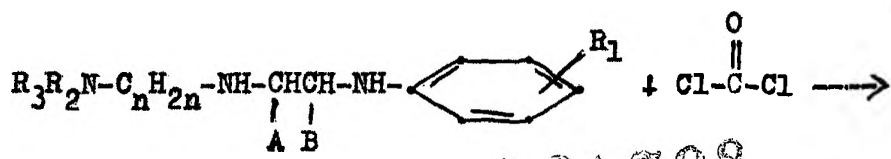
15

20

El método para preparar los compuestos del presente invento es, además, la reacción de aminoalcoholeno-N'-aril alcoholenodiaminas N-sustituídas con agentes de ciclación tales como cloroformiato de etilo, fosfeno, carbonato de etilo y análogos. La preparación de los compuestos presentes por este último método se puede ilustrar como sigue:

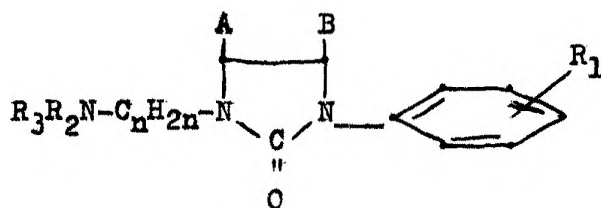
25

6.



30

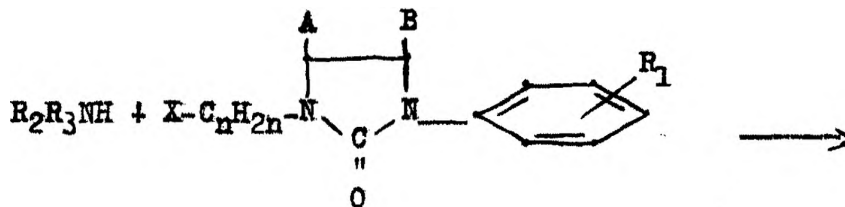
281798



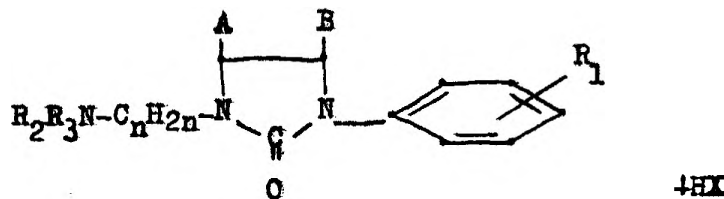
donde R_1 , R_2 , R_3 , A, B y n tienen la misma significación que arriba.

Otro ejemplo adicional del método para preparar los compuestos del presente invento puede ilustrarse en la forma siguiente:

10



15



20

donde R_1 , R_2 , R_3 , A, B y n tienen la misma significación que arriba, y X es un halógeno reactivo o un radical aril-sulfoniloxi. Las condiciones de reacción no parecen ser críticas. El agente de alcoholación (que contiene X) se hace reaccionar con la amina (R_2R_3NH) en exceso, o en presencia de un aceptor de ácido tal como carbonato sódico o potásico, hidróxido sódico, piridina y análogos. La reacción se realiza preferentemente en presencia de un exceso de la amina o en un disolvente tal como benceno, tolueno, etanol, acetona o análogo. La reacción se realiza mejor

25

30

281798



1500

rante un periodo que va desde 30 minutos, aproximadamente, hasta varias horas. El producto se puede recuperar por los métodos bien conocidos en la técnica, según se describe más adelante en los ejemplos.

5 Las imidazolidinonas correspondientes forman también parte de este invento y, en algunos casos, se pueden preparar por procedimientos similares a los descritos anteriormente. Sin embargo, es preferible preparar estos
10 compuestos por procedimientos especiales, tal como mediante la reacción de la imidazolidinona con pentasulfuro de fósforo, según se describe más adelante en los ejemplos.

Como tranquilizantes, los productos del presente invento se pueden incorporar en diversas formas farmacéuticas tales como tabletas, cápsulas, píldoras, etc., para liberación
15 inmediata o sostenida, combinándolos con vehículos adecuados. Pueden presentarse en forma de unidades de dosificación para una dosis terapéutica única, o en unidades pequeñas para dosificaciones múltiples, o en unidades mayores para dividir-
20 las en dosis únicas. Como es lógico, además del compuesto tranquilizante terapéutico pueden hallarse presentes excipientes, aglutinantes, cargas y otros ingredientes terapéuticamente inertes, necesarios en la formulación de la preparación farmacéutica deseada.

Los ejemplos específicos siguientes ilustran la preparación de compuestos representativos del presente invento. Las partes se entenderán en peso, salvo que se indique de otro modo.

Ejemplo I

Preparación de hidrocloreuro de 1-(m-clorofenil)-3-
30 (3-dimetilaminopropil)-2-imidazolidinona



Una solución de 3 partes de 1-(m-clorofenil)-2-imidazolidinona en 30 partes de diglyme se añade, gota a gota, a una papilla de 0,7 partes de hidruro sódico al 50% (en aceite mineral) en 50 partes de diglyme. La mezcla de reacción se agita durante una hora, y se añade una solución de 1,8 partes de cloruro de 3-dimetilaminopropilo en 20 partes de diglyme. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 3 horas, se enfría, se trata con 0,8 partes de metanol, y se filtra. El licor madre se concentra bajo presión reducida para eliminar el disolvente, y el residuo se disuelve en éter. Se hace burbujear gas cloruro de hidrógeno seco a través de la solución, y la sal que se forma se separa y se lava con éter. La sal se recristaliza y el producto hidrocloreto de 1-(m-clorofenil)-3-(3-dimetilaminopropil)-2-imidazolidinona funde a 174-175° C.

Ejemplo II

Preparación de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-fenil-2-imidazolidinona

Una solución de 3 partes de 1-fenil-2-imidazolidinona en 50 partes de diglyme se añade, gota a gota, a una papilla de 0,84 partes de hidruro sódico al 50% (en aceite mineral) en 50 partes de diglyme. La mezcla de reacción se agita durante una hora, y se añade una solución de 2,2 partes de cloruro de 3-dimetilaminopropilo en 20 ml. de diglyme. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 3 1/2 horas, se enfría y se filtra. El licor madre se concentra bajo presión reducida para retirar el disolvente, y el residuo se trata con hexano. Se separan



5 cristales del material de partida no reaccionado y se fil-
tran. El filtrado se concentra hasta convertirse en un acei-
te. El aceite se disuelve en éter, y se añaden 10 partes
de cloruro de hidrógeno etanólico 1,7N. Se separa un acei-
te y se lava con éter para eliminar las impurezas. Se pro-
duce la cristalización. Los cristales higroscópicos se di-
suelven en agua y se tratan con hidróxido sódico acuoso.
La mezcla se extrae con éter. La evaporación de la capa
de éter da como resultado 1-(3-dimetilaminopropil)-3-fe-
10 nil-2-imidazolidinona analíticamente pura.

Ejemplo III

Preparación de 1-(3-dimetilaminopropil)-4-metil-3-
fenil-2-imidazolidinona

15 Este compuesto se obtiene cuando la 4-metil-3-fenil-
2-imidazolidinona sustituye a la 1-fenil-2-imidazolidinona
en el procedimiento descrito en el ejemplo II.

Ejemplo IV

20 Preparación de 3-(3-dimetilaminopropil)-4-metil-1-
fenil-2-imidazolidinona

Este compuesto se obtiene cuando la 4-metil-1-fenil-
2-imidazolidinona sustituye a la 1-fenil-2-imidazolidinona en
el procedimiento del ejemplo II.

25

Ejemplo V

Preparación de hidrocioruro de 1-fenil-3-(2-piperi-
dinoetil)-2-imidazolidinona.

30

Una solución de 3 partes de 1-fenil-2-imidazolidinona
en 50 partes de diglyme se añade, gota a gota, a una papi-
lla de 0,84 partes de hidruro sódico al 50% (en aceite mine-



ral) en 50 partes de diglyme. La mezcla de reacción se
 agita durante una hora, y se añade una solución de 2-7
 partes de cloruro de 2-piperidinoetilo en 50 partes de
 éter. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante
 5 3 horas, se enfría y se filtra. El filtrado se concentra
 para eliminar los disolventes. El residuo se mezcla con
 7 partes de ácido clorhídrico 5N y 25 partes de agua, y
 la mezcla se extrae con cloroformo para eliminar las im-
 purezas indeseadas. La capa acuosa se hace alcalina y la
 10 1-fenil-3-(2-piperidinoetil)-2-imidazolidinona se extrae
 con éter. La adición de cloruro de hidrógeno etanólico
 da como resultado la precipitación de la sal de hidroclo-
 ruro, siendo el punto de fusión 218-219° C. después de re-
 cristalizar.

15

Ejemplo VI

Preparación de hidrocioruro de 1-(p-etilfenil)-3-(2-pipe-
ridinoetil)-2-imidazolidinona

Este compuesto se obtiene cuando la 1-(p-etilfenil)-
 20 2-imidazolidinona sustituye a la 1-fenil-2-imidazolidinona en
 el procedimiento del ejemplo V.

Ejemplo VII

Preparación de hidrocioruro de 1-(2-hexametilenaminoetil)
 25 -3-fenil-2-imidazolidinona

Ejemplo VIII

Preparación de hidrocioruro de 1-fenil-3-(2-pirrolidi-
noetil)-2-imidazolidinona

30

Este compuesto se obtiene cuando el cloruro de 2-pi-

rolidinoetilo sustituye al cloruro de 2-piperidinoetilo en el procedimiento del ejemplo V. El punto de fusión del compuesto es 220-222°C.

5

Ejemplo IX

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)-3-
(2-piperidinoetil)-2-imidazolidinona

10

Este compuesto, cuyo punto de fusión es 212-214°C, se obtiene cuando el cloruro de 2-piperidinoetilo sustituye al cloruro de 3-dimetilaminopropilo en el procedimiento del ejemplo I.

Ejemplo X

15

Preparación de hidrocioruro de 1-(2-bencilmetilami-
noetil)-3-(m-clorofenil)-2-imidazolidinona

Este compuesto, cuyo punto de fusión es 188-190°C., se obtiene cuando el cloruro de 2-bencilmetilaminoetilo sustituye al cloruro de 3-dimetilaminopropilo en el procedimiento del ejemplo I.

20

Ejemplo XI

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)-3-
(2-dimetilaminoetil)-2-imidazolidinona

25

Este compuesto, cuyo punto de fusión es 217-219°C., se obtiene cuando el cloruro de 2-dimetilaminoetilo sustituye al cloruro de 3-dimetilaminopropilo en el procedimiento del ejemplo I.

30

201798



Ejemplo XII

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)-3-

3-(metil-1-piperazinil)propil 7-2-imidazolidinona.

Este compuesto, cuyo punto de fusión es 277-278°C.,
5 se obtiene cuando el cloruro de 3-(4-metil-1-piperazinil) propilo sustituye al cloruro de 3-dimetilaminopropilo en el procedimiento del Ejemplo I.

Ejemplo XIII

10 Preparación de 1-(2-dietilaminoetil)-3-(p-etoxifenil)
-2-imidazolidinona

Una solución de 3-8 partes de 1-(p-etoxifenil)-2-
imidazolidinona en 50 partes de diglyme se añade, gota a
gota, a una papilla de 0,84 partes de hidruro sódico al
15 50% (en aceite mineral) en 50 partes de diglyme. La mezcla
de reacción se agita durante una hora, y se añade una solu-
ción de 2,5 partes de cloruro de 2-dietilaminoetilo en 50
partes de éter. La mezcla de reacción se calienta a tempe-
ratura de reflujo durante 3 horas, se enfría y se filtra.
20 El filtrado se concentra para eliminar los disolventes. El
residuo se mezcla con 7 partes de ácido clorhídrico 5N y
25 partes de agua, y la mezcla se extrae con cloroformo
para eliminar las impurezas innecesarias. La capa acuosa
se hace alcalina. La 1-(2-dietilaminoetil)-3-(p-etoxifenil)-
2-imidazolidinona se extrae con éter y se aísla por concen-
tración de la solución de éter.

Ejemplo XIV

30 Preparación de hidrocioruro de 1-(m-trifluorometil-
fenil)-3-(2-dimetilaminoetil)-2-imidazolidinona

281798



Este compuesto, cuyo punto de fusión es 168-170° C., se obtiene cuando la 1-(m-trifluorometilfenil)-2-imidazolidinona sustituye a la 1-fenil-2-imidazolidinona, y el cloruro de 2-dimetilaminoetilo sustituye al cloruro de 2-piperidiletilo en el procedimiento del ejemplo V.

Ejemplo XV

Preparación de dihidrocloruro de 1-3-(4-metil-1-piperazinil)propil 7-3-fenil-2-imidazolidinona

Una mezcla de 6,2 partes de dihidrocloruro de 1-(m-clorofenil)-3-(4-metil-1-piperazinil)propil 7-2-imidazolidinona, 100 partes de etanol de 90% y una parte de catalizador de paladio al 10% sobre carbono, se coloca en un hidrogenador Parr bajo 3,16 kg/cm², aproximadamente, de presión de hidrógeno, y se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra y el licor madre se concentra para eliminar disolventes. El residuo se tritura con éter, y el producto cristalino se retira por filtración. Recristalizando se obtiene el dihidrocloruro de 1-3-(4-metil-1-piperazinil)propil 7-3-fenil-2-imidazolidinona analíticamente puro, con un punto de fusión de 278-280° C.

Ejemplo XVI

Preparación de hidrocloreuro de 1-(2-metilaminoetil)-3-fenil-2-imidazolidinona

Este compuesto, cuyo punto de fusión es 221-223°C., se obtiene cuando el hidrocloreuro de 1-(2-bencilmetilaminoetil)-3-(m-clorofenil)-2-imidazolidinona se hidrogena de acuerdo con el procedimiento del ejemplo XV.

281798



Ejemplo XVII

Preparación de hidrocioruro de 1-(2-dimetilaminoetil)
-3-fenil-2-imidazolidinona

5 Este compuesto, cuyo punto de fusión es 191-193° C., se
obtiene cuando el hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)-3-(2-dime-
tilaminoetil)-2-imidazolidinona sustituye al dihidrocioruro
de 1-(m-clorofenil)-3- \int 3-(4-metil-1-piperazinil)-propil \int
-2-imidazolidinona en el procedimiento del Ejemplo XV.

Ejemplo XVIII

10 Preparación de hidrocioruro de 1-(2-dietilaminoetil)
-3-fenil-2-imidazolidinona

15 Este compuesto, cuyo punto de fusión es 149°-150°C.,
se obtiene cuando el hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)-3-
(2-dietilaminoetil)-2-imidazolidinona sustituye al dihidro-
cloruro de 1-(m-clorofenil)-3- \int 3-(4-metil-1-piperazinil)-
propil \int -2-imidazolidinona en el procedimiento del ejemplo
XV.

Ejemplo XIX

20 Preparación de hidrocioruro de 1-(2-etilaminoetil)
-3-fenil-2-imidazolidinona

25 Este compuesto, cuyo punto de fusión es 163-164° C.,
se obtiene cuando el hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)-3-
(2-etilaminoetil)-2-imidazolidinona sustituye al di-
hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)-3- \int 3-(4-metil-1-pipera-
zinil)-propil \int -2-imidazolidinona en el procedimiento del
ejemplo XV.

Ejemplo XX

30 Preparación de hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)-3-
(2-dietilaminoetil)-2-imidazolidinona

281798



Este compuesto, cuyo punto de fusión es 144°-145° C., se obtiene cuando el cloruro de 2-dietilaminoetilo sustituye al cloruro de 3-dimetilaminopropilo en el procedimiento del Ejemplo I.

5

Ejemplo XXI

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)
-3-(2-etilmetilaminoetil)-2-imidazolidinona

Este compuesto, cuyo punto de fusión es 172°-174° C., se aísla cuando el cloruro de 2-etilmetilaminoetilo sustituye al cloruro de 3-dimetilaminopropilo en el procedimiento del Ejemplo I.

10

Ejemplo XXII

15 Preparación de hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)
-3-(2-pirrolidinoetil)-2-imidazolidinona

Este compuesto, cuyo punto de fusión es 191°-192° C., se aísla cuando el cloruro de 2-pirrolidinoetilo sustituye al cloruro de 3-dimetilaminopropilo en el procedimiento del Ejemplo I.

20

Ejemplo XXIII

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)
-3-(2-metilpirrolidino)etil-2-imidazolidinona

25

Este compuesto se obtiene cuando el cloruro de 2-(2-metilpirrolidino) etilo sustituye al cloruro de 3-dimetilaminopropilo en el procedimiento del Ejemplo I.

Ejemplo XXIV

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)

30

-3-(2-(2-metilpiperidino)etil)-2-imidazolidinona.

281798



Este compuesto se obtiene cuando el cloruro de 2-(2-metilpiperidino)etilo sustituye al cloruro de 3-dimetilaminopropilo en el procedimiento del Ejemplo I.

Ejemplo XXV

5

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)
-3-(2-morfolinoetil)-2-imidazolidinona

Este compuesto, cuyo punto de fusión es 219^o-221^oC., se obtiene cuando el cloruro de 2-morfolinoetilo sustituye al cloruro de 3-dimetilaminopropilo en el procedimiento del Ejemplo I.

Ejemplo XXVI

15

Preparación de hidrocioruro de 1-(p-clorofenil)
-3-(3-dimetilaminopropil)-2-imidazolidinona

Este compuesto, cuyo punto de fusión es 177-178^o C., se obtiene cuando la 1-(p-clorofenil)-2-imidazolidinona sustituye a la 1-(m-clorofenil)-2-imidazolidinona en el procedimiento del Ejemplo I.

Ejemplo XXVII

20

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-bromofenil)
-3-(3-dimetilaminopropil)-2-imidazolidinona

Este compuesto, cuyo punto de fusión es 168^o-169^oC., se obtiene cuando la 1-(m-bromofenil)-2-imidazolidinona sustituye a la 1-(m-clorofenil)-2-imidazolidinona en el procedimiento del Ejemplo I.

Ejemplo XXVIII

30

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-metiltiofenil)
-3-(dimetilaminopropil)-2-imidazolidinona

281798



Este compuesto, cuyo punto de fusión es 144^o-146^o C., se obtiene cuando la 1-(m-metiltiofenil)-2-imidazolidinona sustituye a la 1-(m-clorofenil)-2-imidazolidinona en el procedimiento del ejemplo I.

5

Ejemplo XXIX

Preparación de hidroloruro de 1-(3-dimetilamino-
propil)-3-(m-trifluorometilfenil)-2-imidazolidinona

Este compuesto, cuyo punto de fusión es 155^o-157^o C., se obtiene cuando la 1-(m-trifluorometilfenil)-2-imidazolidinona sustituye a la 1-(m-clorofenil)-2-imidazolidinona en el procedimiento del Ejemplo I.

10

Ejemplo XXX

15

Preparación de 1-(3-[4-(2-acetoxietil)piperazino]-
propil)-3-(m-clorofenil)-2-imidazolidinona

20

Una solución de 3 partes de 1-(m-clorofenil)-2-imidazolidinona en 30 partes de diglyme se añade, gota a gota, a una papilla de 0,7 partes de hidruro sódico al 50% (en aceite mineral) en 50 partes de diglyme. La mezcla de reacción se agita durante una hora y se añade una solución de 3,5- partes de cloruro de 3-[4-(2-acetoxietil) piperazino]-propilo en 20 partes de diglyme. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 3 horas y luego se concentra para eliminar el disolvente. El residuo se trata con ácido clorhídrico diluido, y la mezcla acuosa se extrae con éter para eliminar el material de partida no reaccionado. La capa acuosa se enfria en un baño de hielo, y se hace básica mediante la adición de solución de hidróxido sódico diluido y se extrae con cloroformo. El compues-

25

30



to deseado se obtiene concentrando las capas de cloroformo.

Ejemplo XXXI

5 Preparación de 1-(m-clorofenil)-3-(3-[4-(2-hidroxi-
droxi-etil) piperazino 7 propil]-2-imidazolidinona

Una mezcla de una parte de 1-(3-[4-(2-acetoxietil)pi-
perazino 7 propil]-3-(m-clorofenil)-2-imidazolidinona y
10 partes de hidróxido sódico etanólico 2N se calienta a
10 temperatura de reflujo durante 2 horas y se concentra. El
residuo se diluye con 10 partes de agua y se extrae con
cloroformo. El producto deseado se obtiene cuando se con-
centra la capa de cloroformo.

Ejemplo XXXII

15 Preparación de hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)
-3-(4-dimetilaminobutil)-2-imidazolidinona

Este compuesto se obtiene cuando el cloruro de 4-di-
metilaminobutilo sustituye al cloruro de 3-dimetilaminopropil
20 en el procedimiento del Ejemplo I.

Ejemplo XXXIII

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)
-3-(2-propargilmetilaminoetil)-2-imidazolidinona

25 Este compuesto se obtiene cuando el cloruro de 2-pro-
pargilmetilaminoetilo sustituye al cloruro de 3-dimetil-
aminopropilo en el procedimiento del Ejemplo I.

Ejemplo XXXIV

30 Preparación de hidrocioruro de 1-(2-alilmetilamino-
etil)-3-(m-clorofenil)-2-imidazolidinona

281798



Este compuesto se obtiene cuando el cloruro de 2-
alilmetilaminoetilo sustituye al cloruro de 3-dimetilami-
nopropilo en el procedimiento del Ejemplo I.

Ejemplo XXXV

5

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)-3-
(2-ciclohexilmetilaminoetil)-2-imidazolidinona

Este compuesto se obtiene cuando el cloruro de 2-
ciclohexilmetilaminoetilo sustituye al cloruro de 3-di-
10 metilaminopropilo en el procedimiento del Ejemplo I.

Ejemplo XXXVI

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-acetilfenil)
-3-(3-dimetilaminopropil)-2-imidazolidinona

15

Este compuesto se obtiene cuando la 1-(m-acetilfenil)-
2-imidazolidinona sustituye a la 1-(m-clorofenil)-2-imidazoli-
dinona en el procedimiento del Ejemplo I.

Ejemplo XXXVII

20

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-bromofenil)
-3-(2-dimetilaminoetil)-2-imidazolidinona

25

Una solución de 6,8 partes de 1-(m-bromofenil)-2-
imidazolidinona en 50 ml. de diglyme se añade, gota a gota,
a una papilla de 1,6 partes de hidruro sódico al 50% (en
aceite mineral) en 50 partes de diglyme. La mezcla de reac-
ción se agita durante una hora y se añade una solución de 3,8
partes de cloruro de 2-dimetilaminoetilo en 150 partes de
éter. La mezcla de reacción se agita durante una hora a tem-
peratura ambiente, se calienta para eliminar el éter y se
30 calienta a temperatura de reflujo durante 3 horas. La mezcla



de reacción se filtra y el licor madre se concentra para eliminar el disolvente. El residuo se tritura con ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se extrae con éter para eliminar el material de partida no reaccionado. La solución
5 ácida se hace alcalina añadiendo solución de hidróxido sódico N5, y luego se extrae con éter. Los extractos de éter se secan sobre sulfato magnésico y luego se tratan con cloruro de hidrógeno estanhico. Se separa el hidrocioruro de 1-(m-bromofenil)-3-(2-dimetilaminoetil)-2-imidazolidinona.
10 Funde a 227°-229°C., después de recristalizar.

Ejemplo XXXVIII

Preparación de hidrocioruro de 1-(2-dimetilaminoetil)
-3-(m-tolil)-2-imidazolidinona

15 Este compuesto, cuyo punto de fusión es 214°-215°C, se obtiene cuando la 1-(m-tolil)-2-imidazolidinona sustituye a la 1-(m-bromofenil)-2-imidazolidinona en el procedimiento del Ejemplo XXXVII.

Ejemplo XXXIX

20

Preparación de hidrocioruro de 1-(p-clorofenil)
-3-(2-dimetilaminoetil)-2-imidazolidinona

Este compuesto, cuyo punto de fusión es 211°-212°C, se obtiene cuando la 1-(p-clorofenil)-2-imidazolidinona
25 sustituye a la 1-(m-bromofenil)-2-imidazolidinona en el procedimiento del Ejemplo XXXVII.

Ejemplo XL

30

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-metoxifenil)
-3-(2-dimetilaminoetil)-2-imidazolidinona

281798



Este compuesto, cuyo punto de fusión es 220°-222° C., se obtiene cuando la 1-(m-metoxifenil)-2-imidazolidinona sustituye a la 1-(m-bromofenil)-2-imidazolidinona en el procedimiento del Ejemplo XXXVII.

5

Ejemplo XLI

Preparación de hidrocioruro de 1-(2-dimetilamino-
etil)-3-(m-metiltiofenil)-2-imidazolidinona

10 Este compuesto, cuyo punto de fusión es 148°-150° C., se obtienen cuando la 1-(m-metiltiofenil)-2-imidazolidinona sustituye a la 1-(m-bromofenil)-2-imidazolidinona en el procedimiento del Ejemplo XXXVII.

Ejemplo XLII

15

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-benciloxi-
fenil)-3-(2-dimetilaminoetil)-2-imidazolidinona

Este compuesto se obtiene cuando la 1-(m-benciloxi-
fenil)-2-imidazolidinona sustituye a la 1-(m-bromofenil)-2-
imidazolidinona en el procedimiento del Ejemplo XXXVII.

20

Ejemplo XLIII

Preparación de hidrocioruro de 1-(3-dimetilamino-
propil)-3-(m-metilsulfonilfenil)-2-imidazolidinona

25 Una mezcla de 1.65 partes de 1-(3-dimetilaminopro-
pil)-3-m-metiltiofenil)-2-imidazolidinona, 1.3 partes de
peróxido de hidrógeno al 30% y 6 partes de ácido acético
se calienta en un baño de vapor de agua durante 2 1/2 ho-
ras, se enfría y se trata con 23 partes de solución de hi-
dróxido sódico 5N. La mezcla de reacción se extrae con clo-
30 roformo y la capa de cloroformo se lava con agua, y luego

281798



se concentra para eliminar el disolvente. El residuo se disuelve en 3 partes de etanol, y se añaden 2.5 partes de cloruro de hidrógeno etanólico 1.8N. La mezcla se enfría, y el producto deseado se filtra y luego se purifica
5 recristalizando de etanol.

Ejemplo XLIV

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-hidroxifenil)
-3-(2-dimetilaminoetil)-2-imidazolidinona.

10 Una mezcla de una parte de hidrocioruro de 1-(m-metoxifenil)-3-(2-dimetilaminoetil)-2-imidazolidinona, 20 partes de ácido bromhídrico al 48% y 20 partes de ácido bromhídrico al 48% y 20 partes de ácido acético se calienta a temperatura de reflujo durante 72 horas, y luego
15 se diluye con 75 partes de agua. La mezcla de reacción se alcaliniza con carbonato potásico y se extrae con cloroformo. La solución cloroformica se concentra hasta convertirse en un aceite rojo que se disuelve en etanol y se trata con 2.2 partes de cloruro de hidrógeno etanólico
20 lico 1.8N y luego con éter. El producto cristalino se filtra y recristaliza de etanol por adición de éter.

Ejemplo XLV

25 Preparación de hidrocioruro de 1-(m-yodofenil)-3-(2-dimetilaminoetil)-2-imidazolidinona

Este compuesto se obtiene cuando la 1-(m-yodofenil)-2-imidazolidinona sustituye a la 1-(m-bromofenil)-2-imidazolidinona en el procedimiento del Ejemplo XXXVII.

30

281798



Ejemplo XLVI

Preparación de hidrocioruro de 1-(m-clorofenil)-3-

2-(3,5-dimetilmorfolino)etil 7-2-imidazolidinona

Este compuesto se obtiene cuando el cloruro de 2-
5 (3-5-dimetilmorfolino)etilo sustituye al cloruro de 3-
dimetilaminopropilo en el procedimiento del Ejemplo I.

Ejemplo XLVII

Preparación de 1-(m-clorofenil)-3-(2-pirrolidino-

10 noetil)-2-imidazolidinotona

Una mezcla de 3 partes de hidrocioruro de 1-(m-clo-
rofenil)-3-(2-pirrolidinoetil)-2-imidazolidinona, 3 par-
tes de pentasulfuro de fosforo y 15 partes de xileno se
calienta a temperatura de reflujo durante 28 horas. Se
15 añade una mezcla de 50 partes de hidróxido sódico 2N y
50 partes de benceno, y la mezcla se calentará y se tri-
tura hasta que el producto se disuelve en la capa orgá-
nica. La capa orgánica se lava con agua y se concentra
para eliminar el disolvente. El residuo se mezcla con 30
20 partes de ácido clorhídrico 1N y la mezcla se filtra. El
licor madre se hace básico con 10 partes de hidróxido só-
dico 5N y se extrae con éter. Cuando la capa de éter se
concentra, se obtiene 1-(m-clorofenil)-3-(2-pirrolidinoetil)
-2-imidazolidinotona, cuyo punto de fusión es 76-78° C.

25

Ejemplo XLVIII

Preparación de 1-(m-clorofenil)-3-(2-dietilamino-
etil)-2-imidazolidinotona

Este compuesto se obtiene cuando el hidrocioruro de 1-
30 (m-clorofenil)-2-dietilaminoetil)-2-imidazolidinona susti-

281798



tuye a la 1-(m-clorofenil)-3-/2-pirrolidinoetil)-2-imidazolidinona en el procedimiento del Ejemplo XLVII.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, con fecha 24 de Octubre de 1961 n^o 147.203 y el 28 de septiembre de 1962 bajo el número 227.078, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

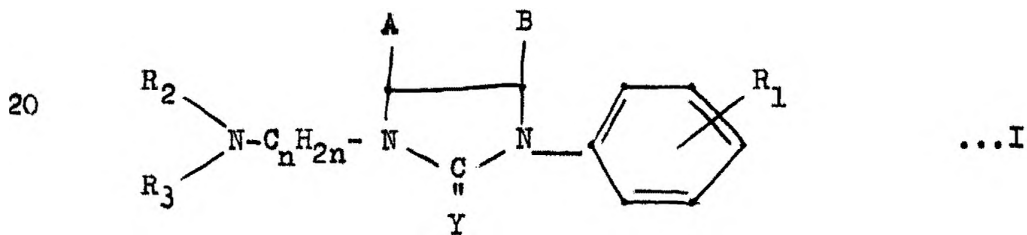
10

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1^a. - Un método de preparar imidazolidinonas y compuestos de imidazolidinotona que tienen la fórmula:



donde R₁ es un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo alcohilo bajo, alcoxi bajo, trifluorometilo, alcohilitio bajo, alcohilsulfonilo bajo, alcanchilo bajo, hidroxilo o aralcoxi; R₂ y R₃ son átomos de hidrógeno o grupos alcohilo bajo, alquenoilo, propargilo, cicloalcohilo o aralcohilo, o cuando se toman junto con el nitrógeno forman grupos pirrolidino, alcoholpirrolidino bajo, piperidino, alcohol-

25

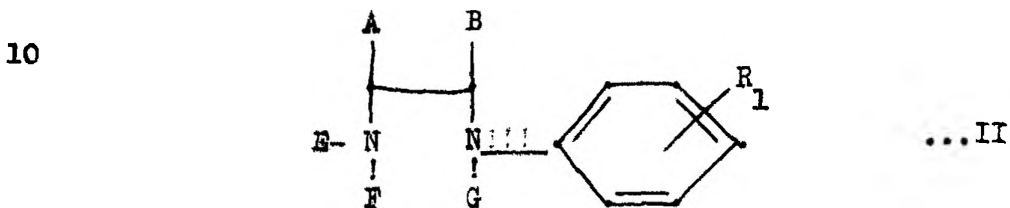
30

281798



piperidino bajo, hexametilenocimino, morfolino, alcoholmorfolino bajo, alcoholpiperazino bajo, alcoholpiperazino bajo-hidroxi o alcanciloxi bajo-alcoholpiperazino bajo. Y es oxígeno o azufre; n es un entero de 2 a 4, y A y B son átomos de hidrógeno o grupos alcoholo bajos y sales terapéuticamente útiles de dichos compuestos que se caracterizan por:

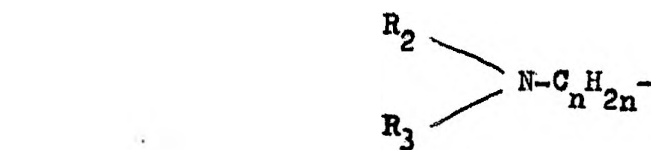
(a) ciclar un derivado de diamina de la fórmula:



donde R_1 , A y B tienen la misma significación que arriba, E es el grupo R_2 $N-C_nH_{2n}-$ o un grupo convertible en el mismo, donde R_3 el R_2 , R_3 y n tienen la misma significación que arriba, y F es $-C=Z$, donde Z es un átomo de

halógeno o un grupo alcoxi, aralcoxi, ariloxi, amino o amino sustituido, e Y tiene la misma significación dada antes, y G es un átomo de hidrógeno, y donde F y G pueden ocupar posiciones intercambiadas, y donde el compuesto de la fórmula I se puede preparar in situ, para formar la urea cíclica donde F y G juntos forman el grupo $=G=Z$.

(b), y cuando se necesite, convertir posteriormente E en el grupo



281798



(e) y, si se desea, hacer una o más de las operaciones siguientes:

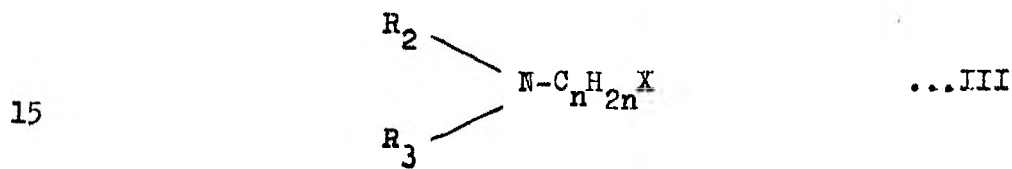
(1) cuando R_1 es alcoxi o aralcoxi, convertirlo en un grupo hidroxilo,

5 (2) cuando R_1 es alcohol bajo, oxidarlo a alcohol sulfonilo bajo,

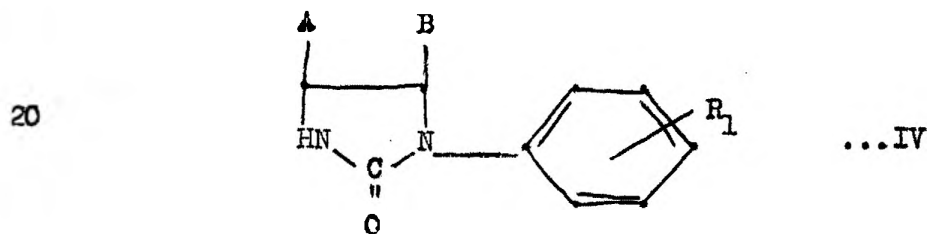
(3) cuando Y es oxígeno, tratar con P_2S_5 para convertir Y en azufre y

10 (4) formar las sales terapéuticamente útiles de los compuestos anteriores.

2ª. - Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar una amina de la fórmula:



con una imidazolidinona de la fórmula:



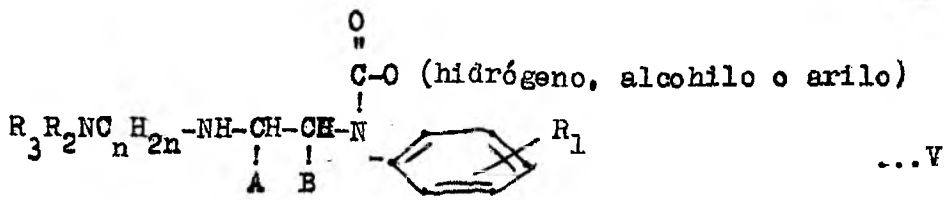
donde R_1 , R_2 , R_3 , A, B y n tienen la misma significación dada en la reivindicación 1, y X es un átomo de halógeno o un grupo arilsulfonilo.

25

3ª. - Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por ciclar una carbanilida de la fórmula:

30

281798

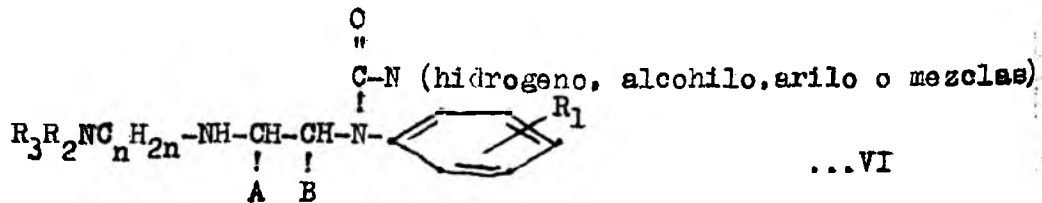


5

donde R₁, R₂, R₃, A, B y n tienen la misma significación dada en la reivindicación 1.

4^a. - Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por ciclar de una urea de la fórmula:

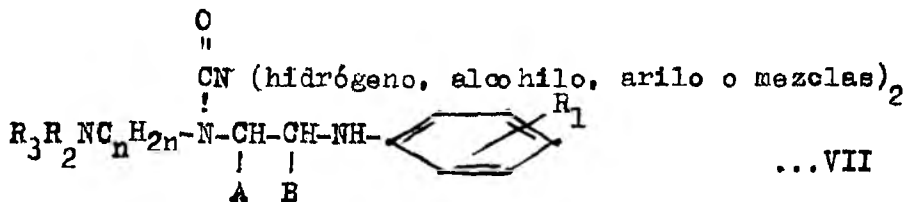
10



15

5^a. - Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por ciclación de una urea de la fórmula:

20

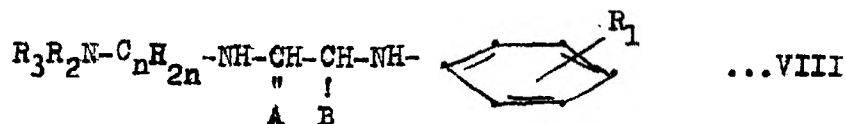


donde R₁, R₂, R₃, A, B y n tienen la misma significación dada en la reivindicación 1.

25

6^a. - Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que una alquilenodiamina de la fórmula:

30



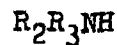
se hace reaccionar con un cloroformiato de alcoholo, car-

281798



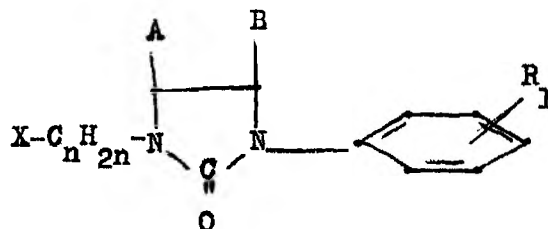
bonato de alcoholo, o fosgeno, donde R_1 , R_2 , R_3 , A, B y n tienen la misma significación dada en la reivindicación 1.

72. - Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una amina de la fórmula:



con una imidazolidina de la fórmula:

10



15 donde R_1 , R_2 , R_3 , A, B, y n tienen la misma significación dada en la reivindicación 1, y X es un átomo de halógeno o un grupo arilsulfonilo.

82. - Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que se forma una imidazolidinona y se convierte en una imidazolidinotona por reacción con pentasulfuro de fósforo.

92. - Un método de preparar imidazolidinonas e imidazolidintona.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

281798

30



Esta Memoria consta de treinta y una hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 ENE 1933

P.A.

Alfonso de Elizaburu
Por Poderes

281798