

317015



MEMORIA DESCRIPTIVA

para
una Patente de Invención
por veinte años en España,

a favor de
A.H. Robins Company, Inc.
(sociedad norteamericana)

residente en
Richmond, Virginia 23220 (EE.UU.)
Cummings Drive

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE
IMIDAZOLIDONA"

- - - -

INVENTORES: Carl Dalton Lunsford, y Albert Duncan Cale, Jr.
ambos de nacionalidad norteamericana.

- - - -

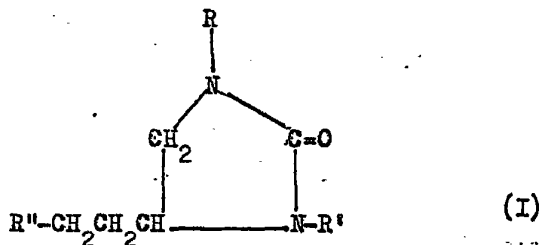
PRIORIDAD: Solicitud Patente EE.UU. Ser. nº 422.570 del día
31 de Diciembre de 1.964.

- - - -



La presente invención se refiere a ciertos compuestos orgánicos heterocíclicos novedosos que pueden ser catalogados como 2-imidazolidinonas sustituidas y más particularmente se relaciona con las 1,3-disustituido-4-(2-etil sustituido)-2-imidazolidinonas, composiciones de las mismas y métodos de elaborar y usar la misma.

La invención se relaciona especialmente con nuevos compuestos de imidazolidinona que tiene la fórmula:



15 en la cual R es seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, alqueno inferior, alquilo inferior fenilo, cicloalquilo y cicloalqueno inferior,

en la cual R' es seleccionado del grupo que consiste de fenilo, alquilo inferior fenilo, di-alquilo inferior fenilo, alcoxfenilo inferior, halofenilo, trifluorometilfenilo, alquilo inferior halofenilo, alquilo inferior mercaptofenilo, alquilo inferior aminofenilo y naftilo,

20 y en la cual R'' es seleccionado del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, mercapto, alquilo inferior mercapto, alcoxi inferior, alcanoxi inferior, ciano, carboxi, haluro de carbonilo, carb-alcoxi inferior, carbamilo y amino.

25 Los compuestos de la invención que tiene la fórmula (I) preceden-



te se caracterizan generalmente por una actividad farmacológica importante, indicativa de su uso para impedir ciertas anormalidades fisiológicas en el cuerpo de los animales. Los compuestos son analépticos, hipotensivos, o ambos. Ciertos compuestos de la serie son analépticos potentes, estimulantes de la respiración y antagonicos a la depresión del sistema nervioso central y manifiestan una particular oposición contra la depresión inducida por barbitúricos o envenenamiento por dosis en niveles considerablemente bajos en el cual se podrían producir efectos laterales enojosos.

Además, como será evidente y resultará más obvio posteriormente, algunos compuestos aunque son activos en sí mismos, son también valiosos como intermediarios en la preparación de otros y más activos aún que los compuestos de la fórmula (1), como por ejemplo compuestos de β -haloetilo (ó 2-haloetilo), compuestos de β -carboxietilo (ó 2-carboxietilo) y similares. Aquellos compuestos que tienen un grupo funcional reactivo en la cadena lateral son desde luego útiles, tal como se indica en la presente memoria descriptiva como reactivos en las características de reacción del tipo normal del grupo funcional contenido en la misma. Mientras que el grado y el grado relativo de sus actividades varían, todos los compuestos ensayados manifiestan una actividad analéptica, aunque, como fué establecido, se debe al grado de actividad relativo, algunos se prefieren como hipotensivos.

Las sales tiene una utilidad especial debido a que son solubles en agua y tienen una actividad de duración prolongada.



La actividad de los agentes activos de la presente invención, tal como se ha comprobado por los ensayos en animales inferiores, es indicativa de la utilidad que se basa en su actividad valiosa en los seres humanos como así también en los animales inferiores. No obstante, la evaluación clínica en los seres humanos no ha sido completada. Se comprenderá claramente que la distribución y comercialización de cualquier compuesto o composición que se encuentre dentro del alcance de la presente invención para ser usado en seres humanos tendrá, desde luego, que estar basada en una aprobación previa de los organismos gubernamentales, los cuales son responsables y están autorizados para juzgar sobre dichas cuestiones.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención proveer nuevas y útiles 1,3-di-substituido-4-(2-etilo substituido)2-imidazolidinonas, las composiciones de las mismas y los métodos de elaborar y usar las mismas. Otros objetos de la invención serán evidentes para aquellas personas capacitadas en la técnica, y otros objetos serán aún evidentes más adelante.

En la definición de los símbolos en la precedente fórmula (1) y cuando aparezca en cualquier parte en el curso de esta memoria descriptiva, los términos tendrán el significado siguiente:

El "término alquilo inferior" tal como se usa en la presente memoria descriptiva comprende radicales de cadenas rectas y ramificadas de hasta ocho átomos de carbono inclusive y dándose como ejemplo con aquellos grupos como el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,

317015



terciario, amilo, isoamilo, hexilo, etilo, octilo y similares.

"Alcoxi inferior" tiene la fórmula -O-alquilo-inferior. El término

"alquenilo inferior" incluye los radicales de cadena recta y ramifi-

5 cada de dos hasta ocho átomos de carbono inclusive y tales como por ejemplo, aquellos grupos como el vinilo, alilo, metalilo, 4-pentenilo, 3-hexenilo y 3-metilo-3-heptenilo.

El término "cicloalquilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva comprende los radicales ciclo alquílicos principal-
10 mente que contienen de tres hasta nueve átomos de carbono inclusive y abarca grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, metilciclohexilo, propilciclohexilo, etilciclopentilo, propilciclopentilo, dimetilciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. La expresión "cicloalquenilo" tal como se usa en la presente memoria com-
15 prende radicales ciclo alquenílicos que contienen hasta nueve átomos de carbono inclusive y abarca los radicales cicloalquílicos mencionados que tienen uno o más dobles ligaduras que incluyen aquellos radicales como 1- y 2-ciclohexenilo y 1- y 2-ciclopentenilo. Incluido en la expresión "alquilo inferior fenilo" están los grupos tales como el bencilo, fenetilo, metilbencilo, fenpropilo y similares. Tal como se
20 ha mencionado, el radical R en la fórmula anterior (1) incluye aquellos grupos tales como el alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquenilo y alquilo inferior fenilo cuyos grupos preferiblemente son todos únicamente radicales de índole de los hidrocarburos.

Cuando en la presente se hace referencia a un halógeno, se

317015



prefiere pero no es necesario emplear un halógeno con un peso atómico que excede de diecinueve pero que no sea superior a ochenta. De los halógenos, el preferido es el cloro.

Entre los radicales amino adecuados incluidos dentro del símbolo R" se hallan los radicales amino primario, secundario y terciario, tales como amino no sustituido (-NH₂); alquilo-inferior-amino; di-alquilo-inferior-amino; alquenoil-inferior-amino; di-alquenoil-inferior-amino; fenilamino; (alquilo-inferior-hidroxi)-amino; di-(alquilo-inferior-hidroxi)-amino; alquilo-inferior-(alquilo-inferior-hidroxi)-amino; radicales heterocíclicos monocíclicos básicos saturados que tienen hasta un máximo de doce átomos de carbono; como por ejemplo piperidino; alquilo-inferior-piperidino, es decir, 2-, 3-, ó 4-alquilo-inferior-piperidino; di-alquilo-inferior-piperidino; es decir, 2,4-, 2,6-, ó 3,5-di-alquilo-inferior-piperidino; alcoxi-inferior-piperidino; pirrolidino; alquilo-inferior-pirrolidino; di-alquilo-inferior-pirrolidino; alcoxi-inferior-pirrolidino; morfolino; alquilo-inferior-morfolino; di-alquilo-inferior-morfolino; alcoxi-inferior-morfolino; tiomorfolino; alquilo-inferior-tiomorfolino; di-alquilo-inferior-tiomorfolino; alcoxi-inferior-tiomorfolino; piperazino; alquilo-inferior-piperazino (es decir, C- ó N⁴-metil-piperazino); di-3-(alquilo-inferior)-piperazino; N⁴-(alquilo-inferior)-C-(alquilo-inferior)-piperazino; N-(alquilo-inferior-hidroxi)-piperazino; N-(aciloxi-inferior-alifático) y (especialmente alcanoiloxi-inferior-alquilo-inferior)-piperazino (es decir, N-(acetoxi-, isobutiroxi-,



ó octanooxietyl ó propil)-piperazino); alcoxi-inferior-piperazino; N' -alcoxi-inferior-alquilo-inferior piperazino, es decir, N'-etoxi-etilpiperazino; y carbaloxi-inferior-piperazino.

Comprendido dentro del alcance del "N-alcanoilo-inferior)-amino se hallan los correspondientes radicales amino terciarios designados como -N-alcanoilo-inferior). La expresión "carbamilo" abarca no solo los radicales de carbamilo que contienen amino primario sino también los correspondientes radical de N-fenilo y N-(alquilo-inferior)-carbamilo y N,N-di-(alquilo-inferior) sino también el correspondiente N,N-difenil-alquilo-inferior, N,N-alquilo-monocíclico y radicales de carbamilo heterocíclico saturado, en los cuales el radical heterocíclico monocíclico saturado es tal como aparece bajo la definición de "amino" indicada más arriba. La mitad del amino del radical carbamilo además es variable de acuerdo con la definición "amino" formulada anteriormente.

Entre los radicales fenilo sustituidos adecuados se encuentran los radicales fenilo sustituidos por cualquier radical o radicales que no son reactivos o también interfieren bajo las condiciones de reacción tales como el alcoxi inferior, mercapto-alquilo-inferior, alquilo-inferior, di-alquilo-inferior-amino, tri-fluorometilo, halo, y similares. Los radicales fenilo sustituidos tienen preferiblemente no más de 1 a 3 substituyentes tales como aquellos especificados más arriba y como, además, estos substituyentes pueden estar en varias posiciones disponibles del núcleo fenilo y, cuando más de un substi-

317015



tuyente está presente, puede ser el mismo o diferente y puede estar en diferentes combinaciones de posiciones una en relación a la otra. El alquilo inferior, alcoxi, inferior, alquilo, inferior mercapto y di-alquilo inferior amino substituyentes tienen cada uno preferible-
5 mente de 1 a 4 átomos de carbono que pueden estar dispuestos como cadenas rectas o ramificadas. El máximo preferido es un total de 9 átomos de carbono en todos los substituyentes del anillo.

Cuando R' es amino, los compuestos de la fórmula (I) puede ser convertido y son empleados en forma más convenientemente como
10 una adición de ácido farmacéuticamente aceptable y no tóxico o sales de amonio cuaternario. Dichas sales también tienen mejor solubilidad en agua. Aunque se prefiere las sales no tóxicas, cualquier tipo de sal puede ser preparada para ser usada como un intermedio químico en la preparación de otra sal pero con una adición ácida no tóxica. Los
15 compuestos básicos libres de la fórmula (I) pueden ser convertidos convenientemente a su amonio cuaternario o sales de adición ácida mediante la reacción de la base libre con el ácido seleccionado o el éster ácido, por ejemplo: un alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno ó aralquilo haluro, sulfato ó sulfonato, preferiblemente en presencia de un solvente orgánico inerte a los reactivos y los productos
20 de reacción bajo las condiciones de reacción. Los ácidos que pueden ser usados para preparar las sales ácidas de adición no tóxicas preferidas son aquellas que producen, cuando están combinadas con las bases libres, sales de aniones las cuales son relativamente inocuas al orga-

317015



nismo animal en dosis terapéuticas de las sales, de modo que las propiedades fisiológicas beneficiosas inherentes en las bases libres no se vician por los efectos laterales imputables a los aniones.

5 Las sales ácidas de adición adecuadas son aquellas derivadas de ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido cíclico, ácido láctico, ácido fumárico y ácido tartárico. Las sales ácidas de adición preferidas es el clorhidrato. Las sales de amonio cuaternario son obtenidas, por ejemplo: mediante el agregado de ésteres de 10 alquilo, cicloalquilo, alqueno, ciclo alqueno, ó aralquilo de ácidos inorgánicos ó ácidos orgánicos sulfónicos a la forma de base libre del compuesto amino terciario seleccionado. Los ésteres de alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno ó aralquilo usados 15 de este modo incluyen aquellos compuestos como el cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, bromuro de etilo, cloruro de propilo, cloruro de alilo, bromuro de alilo, sulfato de dimetilo, sulfonato de metil benceno, sulfonato de metil p-tolueno, haluros de bencilo tales como el cloruro de p-clorobencilo y cloruro de p-nitrobencilo 20 y similares.

Las sales ácidas de adición se preparan disolviendo ya sea la base libre en una solución acuosa que contiene el ácido adecuado y aislando la sal mediante evaporación de la solución o reaccionando la base libre y el ácido seleccionado con un solvente orgánico, en



cuyo caso la sal generalmente se separa en forma directa o puede ser recuperada convencionalmente por la concentración de la solución o similar. Por el contrario la base libre puede ser obtenida convencionalmente neutralizando la sal ácida de adición con una base adecuada tal como amoníaco, hidróxido de amonio, carbonato de sodio o similares, extrayendo la base liberada con un solvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo o benceno, secar el extracto y evaporar hasta secar o mediante destilación fraccionada o de otra manera convencional.

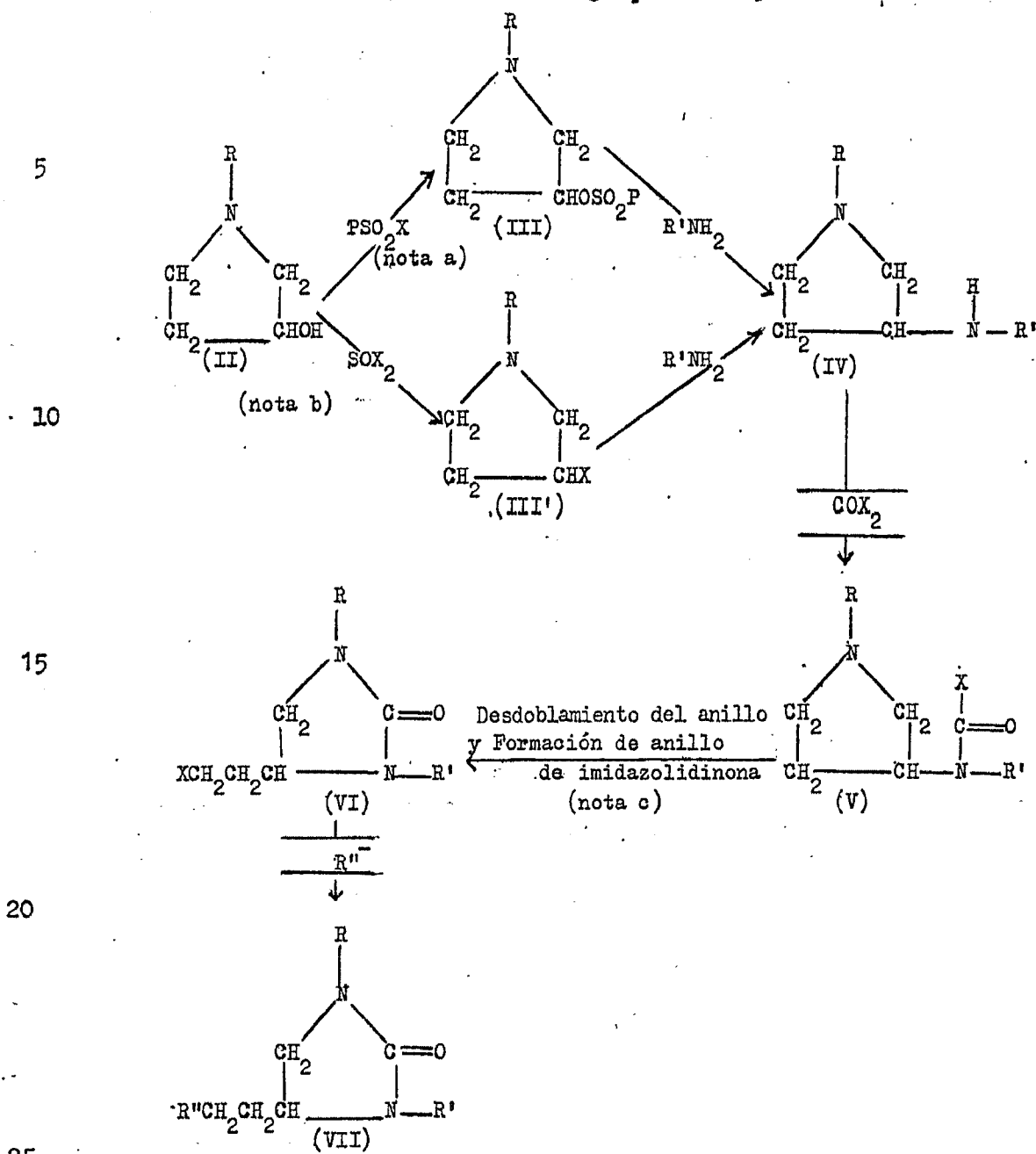
10 Cuando están presentes dos o más átomos básicos de nitrógeno en los compuestos de la invención, pueden obtenerse las sales de adición o poli-ácidas empleando las propicias relaciones molares aumentadas de ácido a la base libre.

15 El siguiente cuadro I ilustra el procedimiento de la presente invención e indica los diferentes procedimientos comprendidos tanto en preparar los materiales iniciales como los productos finales de la invención. En el cuadro I, todos los símbolos tienen los valores anteriormente asignados.



CUADRO I

317015E18



(R, R' y R'' tienen valores anteriormente designados)

(X es halogeno, preferiblemente cloro)

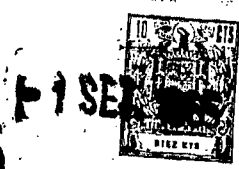
(P es un grupo alquilo o arilo)

Notas: a. Uso de la sal de sodio de II preparada con NaNH_2 mejora el rendimiento en esta etapa.

b. SOX_2 = haluros de sulfinilo, por ejemplo: cloruro de tionilo.

c. el calentamiento facilita esta etapa.

317015



5 Los materiales iniciales para el procedimiento de la presente invención son las 3-amino-pirrolidinas adecuadamente substituídas representadas en el cuadro I por la fórmula (IV). Estos materiales (IV) pueden ser a su vez obtenidos de un 1-substituído-3-pirrolidinol tal como se indica en la fórmula (II).

10 Tal como se ilustra en el cuadro, un 1-substituído-3-pirrolidinol (II) es convertido en un 1-substituído-3-halo- ó 3-alquilsulfonilo ó 3-arilsulfonilo ó 3-arilsulfonilo-pirrolidina (III) por reacción con un agente tal como el bromuro o cloruro de tionilo o un haluro de alquilo o arilsulfonilo y permitiendo que la así formada 3-halo- ó 3-sulfonilo-pirrolidina reaccione con una amina primaria para producir un compuesto de la fórmula (IV) el material inicial de la presente invención.

15 Como un procedimiento general para preparar los materiales iniciales (IV) coloca un solvente adecuado en una suspensión de sodamida, como por ejemplo: tolueno seco, dispuesto en un vaso de reacción adecuado, tal como un frasco de base redonda de tres cuellos con capacidad para tres litros equipado con agitador, condensador de reflujo, termómetro y embudo gotero. La dispersión se mantiene a una temperatura adecuada, generalmente menor de alrededor de 50°C, durante el
20 agregado en forma de gotas del 1-substituído-3-pirrolidinol al medio de reacción. Luego se agrega una solución de haluro de arilsulfonilo a la mezcla de reacción mientras se mantiene una temperatura reducida, como por ejemplo: alrededor de 0,-10°C. Los haluros de arilsulfonilo tal como el cloruro de p-toluenosulfonilo y cloruro de bencenosul-

317015

E-1 SET



5

10

15

fonilo en solución de tolueno pueden ser empleados para la formación de los sulfonatos deseados. La agitación de la mezcla de reacción continúa durante un período de tiempo adicional, generalmente alrededor de dos horas, mientras se permite que la temperatura aumente lentamente alrededor de 20-30°C. La mezcla de reacción es luego lavada varias veces con agua fría para sacar cualquier resto reactivo sin reaccionar. El extracto de tolueno que contiene el sulfonate de 3-pirrolidina se seca con un agente secador adecuado tal como el sulfato de calcio. Después de separar el agente secador, el tolueno puede ser separado por evaporación y al sulfonato residual se le permite reaccionar con una arilamina primaria que es preferiblemente empleada en exceso. Se agrega la arilamina al sulfonato y se eleva la temperatura a un nivel de aproximadamente 150-175°C. durante un período prolongado tal como de 5 a 10 horas. El tiempo y la temperatura requerida para la reacción dependen del tipo de arilamina usada en cada preparación particular.

20

Al finalizar el período de calentamiento o de reflujo, cualquier arilamina no reaccionada puede ser separada bajo presión reducida (mediante un vacío aspirador de agua) y el residuo concentrado restante puede ser neutralizado con un ácido tal como el ácido clorhídrico fino diluído. La solución acuosa resultante de la sal, por ejemplo: el hidrocloreuro, de la base deseada puede entonces ser neutralizado con una solución cáustica fuerte (por ejemplo 50% de hidróxido de sodio acuoso) para obtener la base de aminopirrolidina libre. La base libre



317015

5 puede ser separada por extracción con éter y secada de la manera usual (como ser: con sulfato de calcio). El producto puede ser aislado y purificado por destilación bajo presión reducida. En algunas preparaciones, las bases libres pueden ser ventajosamente convertidas en sus sales ácidas de adición, como por ejemplo: la sal de ciclohexilsulfamato ó fumarato.

Las siguientes preparaciones son proporcionadas a título ilustrativo únicamente y no deben ser consideradas como limitativas.

Preparación 1: 1-Metil-3-anilino-pirrolidina.

10 Una suspensión de tolueno seco (1 litro) de sodamida (2 moles) fué colocada en un frasco con capacidad para 3 litros, de base redonda, de tres cuellos, equipado con agitador, condensador de reflujo, termómetro y embudo gotero. Mientras se mantiene la dispersión a una temperatura de 15-40°C., se agregó en gotas el 1-metil-3-pirrolidinol (2

15 moles). Al completar la adición del pirrolidinol, la mezcla de reacción fué agitada durante dos horas, disminuyendo gradualmente la temperatura a 10°C. Se agregó por goteo una solución de tolueno seco (1 litro) de cloruro de p-tolueno-sulfonilo (2 moles) manteniendo la temperatura a menos de 20°C. La mezcla de reacción fué agitada durante dos horas

20 a 20-30°C. y luego lavada con agua fría (2x500 ml). El extracto de tolueno fué secado sobre sulfato de calcio anhidro (Drierite). Después de la separación del agente secador, el tolueno fué separado por evaporación y el tosilato concentrado fué hecho reaccionar con anilina (4,4, moles, exceso de 10%). La reacción de la anilina con el tosilato



317015

(1-metil-3-pirrolidil)-p-toluenosulfonato) se llevó a cabo calentando a 150°C. durante dos horas y luego elevando la temperatura a reflujo y calentando durante tres horas adicionales. El exceso de anilina no reaccionada fué separada bajo presión reducida (vacío aspirador de agua) y el residuo restante fué tratado con una cantidad suficiente de ácido clorhídrico frío diluído para efectuar la solución. La solución ácida fué extraída varias veces con éter etílico, enfriada y hecha básica con hidróxido de sodio acuoso al 50%. La base libre fué separada mediante extracción con éter. Los extractos de éter fueron lavados con agua y secados sobre Drierite (sulfato de calcio anhidro). El agente secador fué separado por filtración y el éter separado bajo presión reducida.

El residuo resultante fué luego destilado a presión reducida, punto de ebullición 124-126°C. con una presión de 4 milímetros. Se obtuvo un rendimiento del 52% del producto. La correspondiente sal de fumarato se obtuvo del solvente de isopropanol seco; punto de fusión: 143-144°C.

Análisis: Calculado por $C_{15}H_{20}N_2O_4$: C, 61.63; H, 6.90;
N, 9.58 (sal de fumarato)
Hallado: C, 61.58; H, 7.07;
N, 9.47

Los siguientes compuestos (2 a 12) fueron preparados de una manera similar a la descrita en la preparación 1 empleando el pirrolidinol apropiadamente substituido con el material inicial. Los 11 productos fueron aislados y analizados, siendo algunas de sus propie-



dades indicadas en la Tabla I y estando los datos analíticos transcritos en la Tabla II. Las condiciones experimentales para cada una de las preparaciones fueron substancialmente las mismas excepto cuando fueron empleadas ciertas anilinas substituídas en el anillo.

5 En aquellos casos, la mezcla de reacción fué calentada durante prolongados períodos de tiempo (hasta 10 horas) a temperaturas que varían de 170 a 175°C.

Preparación 13: 1-fenetil-3-anilinopirrolidina

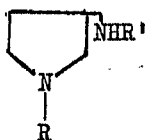
10 El mismo método general empleado en la preparación del tosila-
to, en la preparación 1, se utilizó en esta preparación con una excep-
ción, el cloruro de p-toluenosulfonilo fué reemplazado por cloruro de
bencenosulfonilo (en una solución de tolueno). El (1-fenetil-3-pirro-
lidil)bencenosulfonato (0.11 mol) fué mezclado con anilina (0.40 moles)
y la mezcla fué calentada con agitación durante 2 horas a 150°C y luego
15 fué sometida a reflujo durante 3 horas adicionales. El excedente de
anilina no reaccionada fué luego destilado a presión reducida y el res-
to disuelto en ácido clorhídrico diluído. La solución acídica fué
extraída con éter y luego hecha básica con hidróxido de sodio acuoso
al 25%. La base libre luego de separada fué extraída con éter y los
20 extractos de éter lavados varias veces con agua fría.

La solución etérea fué secada sobre sulfato de sodio. El
éter fué separado por evaporación y el aceite residual destilado a pre-
sión reducida, punto de ebullición 173-175°C. con una presión de 0.04
mm. El aceite viscoso cristalizó en reposo y derretido a 52-53,5°C;



TABLA I
Preparación 2 a 12

317015



5	Preparación N°	Arlaminopirrolidina		Punto de ebullición, °C.
		R	R'	
	2	CH ₃		94-6
	3	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	137-9
10	4	C ₂ H ₅		113-5
	5	C ₂ H ₅		128-30
	6	C ₂ H ₅		192-3
15	7	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	140-3
	8	CH(CH ₃) ₂		102-6
	9	CH(CH ₃) ₂		120-5
20	10			135-8
	11		C ₆ H ₅	160-4
25	12	C ₂ H ₅		145-50

3170151 SEX



TABLA I (Continuación)

<u>Preparación N°</u>	<u>Presión (mm/Hg)</u>	<u>% Rendimiento</u>	<u>Observaciones</u>
2	0.15	12	Fumarato 129-130°C.
5 3	4	66	Fumarato 103-104°C.
4	0.05	28	-----
5	0.15	36	-----
6	25	55	Fumarato 156-156.5°C.
7	4	42	Fumarato 132-134°C.
10 8	0.1	46	Fumarato 158-159°C.
9	0.03	41	Fumarato 165-166°C.
10	0.05	61	Fumarato 196-197°C.
11	0.01	49	Fumarato 139-140.5°C.
12	0.05	46	Fumarato 162-163°C.



TABLA II
 Datos analíticos sobre las preparaciones
 2 a 12.

	<u>Preparación N°</u>	<u>Fórmula Empírica</u>	<u>Calculado</u>		
			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
5	2	$C_{15}H_{19}ClN_2O_4$ °	55.13	5.86	8.57
	3	$C_{16}H_{22}N_2O_4$ °	62.72	7.24	9.14
	4	$C_{12}H_{17}ClN_2$	64.13	7.62	12.47
	5	$C_{13}H_{20}N_2O$	70.87	9.15	12.72
10	6	$C_{14}H_{22}N_2$	77.01	10.16	12.83
	7	$C_{17}H_{24}N_2O_4$ °	67.73	7.55	8.74
	8	$C_{18}H_{26}N_2O_4$ °	64.65	7.84	8.38
	9	$C_{18}H_{25}ClN_2O_4$ °	58.61	6.83	7.60
15	10	$C_{20}H_{28}N_2O_4$ °	66.64	7.83	7.77
	11	$C_{21}H_{24}N_2O_4$ °	68.46	6.57	7.60
	12	$C_{20}H_{24}N_2O_4$ °	67.39	6.79	7.86

° Sales de fumarato.

	<u>Preparación N°</u>	<u>Se halló</u>		
		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
20	2	54.91	5.60	8.39
	3	62.38	7.08	9.07
	4	64.39	7.43	12.72
25	5	70.69	9.15	13.07
	6	77.16	9.94	12.59



TABLA II (Continuación)

<u>Preparación N°</u>	<u>Se halló</u>			
	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	
5	7	63.03	7.49	8.76
	8	64.49	7.83	8.07
	9	58.69	6.65	7.48
	10	66.38	7.62	7.59
10	11	68.45	6.52	7.60
	12	67.77	6.80	8.10



el producto fué aislado obteniéndose un rendimiento del 46%.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{22}N_2$: C, 81.16; H, 8.32;
N, 10.52

Hallado: C, 80.86; H, 8.29;
N, 10.62.

5 Preparación 14: 1-Etil-3-(m-trifluorometilanilino)
pirrolidina N-ciclohexilsulfamato.

Utilizando el procedimiento descrito en la preparación 13,
se calentó el (1-etil-3-pirrolidil)bencenosulfonato y se hizo reaccio-
nar con m-triclorometilanilina para producir la 1-etil-3-(m-trifluoro-
metilanilino)pirrolidina con un rendimiento del 23%. Se realizó la
10 preparación de la sal de ciclohexilsulfamato neutralizando la base
libre con ácido ciclohexilsulfámico utilizando como solvente el iso-
propanol. El producto fué hecho precipitar mediante el agregado de iso-
octano, punto de fusión: 115-116°C.

15 Análisis: Calculado para $C_{19}H_{30}F_3N_3O_3S$: C, 52.16; H, 6.91;
N, 9.60

Hallado: C, 52,27; H, 7.04
N, 9.05

Preparación 15: 1-(1-ciclohexenil)-3-anilinopirrolidina.

Usando el método descrito en la preparación 13, se preparó el
20 1-(1-ciclohexenil)3-pirrolidil)benceno-sulfonato y es hecho reaccionar
con anilina para producir 1-(1-ciclohexenil)-3-anilino-pirrolidina.
El compuesto 2-ciclohexenilo puede ser preparado en forma similar
usando el compuesto inicial 2-ciclohexenilo adecuado.

Preparación 16: 1-alil-3-anilinopirrolidina.

317015

FISEI.



- 17 -

Usando el método de la preparación 13, se preparó el 1-alil-3-pirrolidil)-bencenosulfonato y es hecho reaccionar con anilina para formar la 1-alil-3-anilinopirrolidina.

Preparación 17: 1-metil-3-(2-metilmercaptoanilino)pirrolidina.

5 Usando el método de la preparación 13, se preparó el (1-metil-3-pirrolidil)-bencenosulfonato y es hecho reaccionar con 2-metilmercaptoanilina para formar 1-metil-3-(2-metilmercaptoanilino)pirrolidina.

Preparación 18: 1-metil-3-(4-dimetilaminoanilino)pirrolidina.

10 Usando el método de la preparación 13, se preparó el (1-metil-3-pirrolidil)-bencenosulfonato y es hecho reaccionar con la 4-dimetilamino anilina para producir la 1-metil-3-(4-dimetil-amino-anilina)pirrolidina.

15 De la misma manera, fueron preparadas numerosas 1-substituído-3-anilinopirrolidinas dentro del alcance de la fórmula IV. Cuando las preparaciones precedentes producen un compuesto que tiene un grupo metilo u otro grupo alquilo inferior, debe comprenderse que los compuestos que contienen otros grupos alquilos inferiores de naturaleza recta o ramificada o que contienen hasta 8 átomos de carbono exclu-
20 sive, tal como el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, etilo y octilo son preparados de la misma manera substituyendo en el procedimiento del material inicial adecuado por el alquilo inferior diferente. Así mismo cuando está presente el cloro u otro átomo halógeno, aunque el



cloro es el preferido, se preparan otros compuestos halogenados que incluyen yodo, bromo, cloro y fluoro que son preparados comenzando desde el material inicial halogenado adecuado.

5 Asimismo, cuando está presente el grupo metoxi u otro alcoxi inferior, otros grupos alcoxi inferiores que contienen diferentes grupos alquilo inferiores que contienen hasta 8 átomos de carbono, inclusive se preparan de la misma manera que el adecuado material inicial alcoxi inferior diferente. Además, cuando un grupo di-alquilo inferior amino tal como el grupo dimetilamino está presente en un
10 compuesto, otros compuestos di-alquilo-inferior-aminos se preparan de la misma manera comenzando solamente con el compuesto di-alquil inferior amino diferente seleccionado.

De la misma manera, se producen los compuestos orto y meta substituídos en lugar de la posición para, utilizando el compuesto
15 inicial orto o meta substituído seleccionado y viceversa. Además, son fácilmente realizados otros cambios moleculares.

Tal como se indica en el cuadro I, el procedimiento general para la preparación de los compuestos de la presente invención comprende una o varias etapas dependiendo si se desea un derivado 4-beta-haloetilo (VI) u otro derivado 4-beta-etil substituído (VII), dado
20 que en el último caso también se requiere un subsiguiente reemplazo del átomo de cloro. En cualquier caso, la 3-amino-pirrolidina adecuadamente substituída (IV) es usada previamente como un material inicial y se le permite reaccionar con un haluro de carbonilo, como por ejemplo,

317015

-1 SEP



5

fosgeno o bromuro de carbonilo que produce el haluro de carbamilo intermedio resultante (V) con una redistribución y división casi espontánea del anillo de pirrolidina y la formación de un anillo de imidazolidinona. El calentamiento facilita la reacción pero no siempre es esencial.

Un procedimiento general adecuado para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención es el siguiente:

10

Una solución de fosgeno u otro haluro de carbonilo tal como el bromuro de carbonilo es colocado en un vaso de reacción adecuado, como por ejemplo un frasco de base redonda de tres cuellos equipado con agitador, condensador de reflujo, termómetro y embudo goteador que emplea un solvente que es inerte bajo las condiciones de reacción. Los solventes adecuados son cloroformo, cloruro de metileno y similares. La reacción puede ser llevada a cabo de cualquier manera y temperatura adecuada. Un régimen de temperatura preferido es el de alrededor de 0 a 25°C.

15

Se provee de una solución adecuada con alrededor de 500 ml de solvente por mol de fosgeno. Se agrega mediante goteo la 1-alquil-3-arilamino-pirrolidina adecuada (IV) con agitación mientras se mantiene la temperatura dentro de la gama deseada. El reactivo sustituido pirrolidina

20

se usa en una cantidad que preferiblemente es por lo menos equimolar al fosgeno u otro haluro de carbonilo usado. No obstante, se prefiere emplear un exceso de fosgeno tal como por ejemplo, equivalentes a dos moles, con el fin de mejorar el rendimiento del producto deseado. La temperatura puede ser hecha aumentar lentamente a la temperatura ambiente



5 durante un período adecuado tal como por ejemplo alrededor de 1 a 2 horas y la solución finalmente será sometida a reflujo durante un período adecuado tal como el de alrededor de 4 a 48 horas. Aunque la reacción puede ser llevada a cabo a temperatura ambiente, las temperaturas elevadas pueden ser ventajosamente usadas para acortar el tiempo de reacción. Después de un adecuado período de reacción, la mezcla de reacciones enfriada a una temperatura adecuada tal como por ejemplo alrededor de 0 a 10°C. y el producto es separado y aislado de una manera adecuada. La etapa de aislación usualmente comprende lavar la mezcla de
10 reacción con un ácido mineral acuoso, alcali acuoso, secar, y concentrar y cristalizar el residuo con un solvente adecuado. Para facilitar la purificación cuando un producto no es cristalino, el resto puede ser destilado a presión reducida. El producto resultante es la 4-beta-haloetil-1,3-disustituido-2-imidazolidona (VI).

15 La conversión del halo-derivado (VI), preparado como en la etapa descripta anteriormente, un 4-beta-aminoetil-1,3-disustituido-2-imidazolidinona (VII) puede ser llevado a cabo permitiendo que el derivado halo (VI) reaccione con una amina, tal como la morfolina, dimetilamina o dietilamina. Puede ser usado cualquier procedimiento de
20 reacción adecuado. Se emplea por lo general un excedente de amina.

En el caso de aminas relativamente no volátiles tales como la morfolina, el halo derivado es sometido a reflujo, usualmente con por lo menos dos equivalentes molares de amina, hasta que la reacción sea substancialmente completa. El tiempo de reacción exacto requerido.

317015

7-1 SEP 1953



- 21 -

puede variar dependiendo de la amina particular usada, pero dos horas son generalmente suficientes para terminar la reacción. Un solvente, como por ejemplo: etanol, iso propanol, dioxano, etileno glicol o similares pueden ser usados, pero dicho solvente no es esencial. El excedente de amina y solventes son separados en un baño de vapor a presión reducida. El residuo es aislado y el producto purificado de cualquier manera convencional adecuada.

La reacción del halo derivado (VI) con un excedente de amina volátil tal como la dimetilamina, puede ser efectuada en una bomba de reacción de acero inoxidable empleando un solvente de reacción adecuado, por ejemplo: etanol, isopropanol, dioxano, o similar. Los reactivos junto con el solvente son hermetizados en la bomba y calentados a una temperatura adecuada como por ejemplo alrededor de 75-200°C. La reacción puede producirse a una temperatura ambiente, pero las temperaturas elevadas son por lo general empleadas ventajosamente para acortar el período de reacción.

La duración del tiempo de reacción varía con el tipo de amina y el régimen de temperatura empleado, dos horas de calentamiento a temperatura dentro de la gama de 100-150°C. es por lo general suficiente para completar la reacción. Un período de calentamiento más prolongado puede ser frecuentemente usado sin dañar el producto resultante. La bomba es enfriada y cualquier excedente de amina y solvente son separados bajo presión reducida en un evaporador giratorio calentado al vapor. El residuo puede ser entonces aislado y purificado de la manera



que se describe más arriba.

El procedimiento para la conversión del halo-derivado (VI) a derivados (VII) diferentes a las aminas, sales como hidroxí, aciloxi, metoxi, fenoxi, mercapto y similares es suministrado inmediatamente
5 antes de los ejemplos que ilustran el mismo.

Los siguientes ejemplos son proporcionados únicamente a título ilustrativo y no deben ser considerados como en sentido limitativo.

Los ejemplos que se indican a continuación ilustran la preparación de: 1-3-di-substituido-4-(2-haloetil)-2-imidazolidinonas de acuerdo a la invención.
10

Ejemplo 1: 4-(2-cloroetil)-1-metil-3-fenil-2-imidazolidinona.

Una solución de fosgeno (0.88 mol) en cloroformo (500 ml) fué colocado en un frasco de base redonda de tres cuellos con capacidad para dos litros con agitador, condensador, embudo gotero y termómetro, y enfriado a 0°C. Mientras se agitaba, manteniéndose la temperatura entre 10-15°C., se agregó por gotas la 1-metil-3-anilino-pirrolidina (0.44 mol). Al completar el agregado de la pirrolidina substituida, continuó la agitación durante dos horas mientras la temperatura se elevó entre 25-30°C. La temperatura de la mezcla de reacción fué luego elevada a reflujo durante un período de 12 horas. La mezcla de
15 reacción fué enfriada a 0-5°C., y lavada con ácido clorhídrico (6 N, 200 ml.) La capa de cloroformo fué separada y luego lavada varias veces con agua. Los extractos de cloroformo fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado, y el cloroformo evaporado sobre un evapora-
20



dor de vapor giratorio bajo una moderada presión reducida. El residuo aislado se purificó por destilación al vacío bajo una presión reducida.

El derivado 2-imidazolidinona demostró una gama de ebullición de 186-190°C. a 0,1 mm. Hg. de presión (recristalizado a partir de éter de isopropilo; punto de fusión: 51-52°C.) obteniéndose un rendimiento del 86% basado en la pirrolidina inicial.

Análisis: Calculado para $C_{12}H_{15}ClN_2O$: C, 60.37; H, 6.33;
N, 11.74; Cl, 14.85

Hallado: C, 60.40; H, 6.44
N, 11.71; Cl, 14.76.

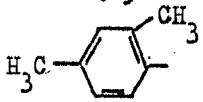
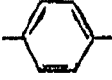
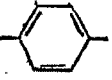

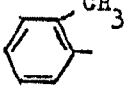
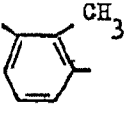
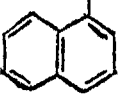
Ejemplo 1A: 4-(2-bromoetil)-1-metil-3-fenil-2-imidazolidinona.

Utilizando el método del ejemplo 1, se hace reaccionar la 1-metil-3-anilino-pirrolidina con una solución de bromuro de carbonilo ($COBr_2$) en cloroformo para producir la 4-(2-bromoetil)-metil-3-fenil-2-imidazolidinona.

Los siguientes ejemplos 2 a 11 fueron llevados a cabo en forma similar al ejemplo 1, empleando la substituido pirrolidina adecuada como material inicial. Los productos fueron aislados y algunas de sus características son transcriptas en la Tabla III.



TABLA III
Ejemplos 2 a 11

Ejemplo N°	2-Imidazolidinona		Punto de ebullición °C	Presión (mm.Hg)	
	Grupo-R	Grupo-R'			
2	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	195-200	0.08	
5	3	C ₂ H ₅		172-176	0.04
	4	C ₂ H ₅	Cl 	176-180	0.05
	5	C ₂ H ₅	CH ₃ O 	205-207	0.05
10	6	C ₂ H ₅	F ₃ C 	152-157	0.06
	7	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	167-170	0.02
	8	CH(CH ₃) ₂		168-170	0.05
	9	CH(CH ₃) ₂	Cl 	185-187	0.005
15	10	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	228-232	0.2
	11	C ₂ H ₅		185-188	0.03

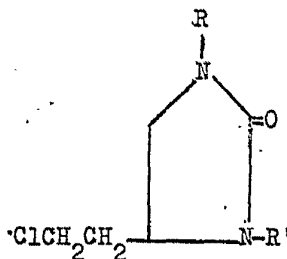
Ejemplo N°	Fórmula Empírica	Calculado				
		C	H	N	Cl	
20	2	C ₁₃ H ₁₇ ClN ₂ O	61.77	6.78	11.08	14.03
	3	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₂ O	64.16	7.54	9.98	
	4	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	54.36	5.62	9.76	24.69
	5	C ₁₄ H ₁₉ ClN ₂ O	59.46	6.77	9.91	12.54
	6	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₃ N ₂ O	52.42	5.03	8.73	
	7	C ₁₄ H ₁₉ ClN ₂ O	63.03	7.18	10.50	13.29
25	8	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₂ O	64.16	7.54	9.98	
	9	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O	57.14	6.40	8.89	22.50
	10	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O	68.67	6.08	8.90	11.26
	11	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O	67.42	6.32	9.25	11.71

317015

- 25 -



TABLA III (Continuación)



10

<u>Ejemplo N°</u>	<u>Punto de fusión °C.</u>	<u>% Rendimiento</u>	<u>Observaciones</u>
2	67-68	90	
3	-	70	n_D^{23} 1.5447; aceite amarillo pálido
4	-	90	aceite amarillo
5	-	87	aceite ambar claro
6	-	73	aceite viscoso amarillo pálido; n_D^{22} 1.5181
7	67-69	43	
8	-	41	aceite amarillo pálido
9	-	45	n_D^{22} 1.5424
10	-	41	
11	-	25	aceite viscoso amarillo pálido

20

<u>Ejemplo N°</u>	<u>Fórmula Empírica</u>	<u>Se halló</u>			
		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
2	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$	61.93	6.76	11.01	13.95
3	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$	64.43	7.52	9.77	
4	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	54.52	5.42	9.47	24.37
5	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$	59.51	6.71	9.69	12.61
6	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$	52.42	5.01	8.62	
7	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$	63.07	7.08	10.66	12.92

25



TABLA III (Continuación)

<u>Ejemplo N°</u>	<u>Fórmula Empírica</u>	<u>Se halló</u>			
		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
8	$C_{15}H_{21}ClN_2O$	64.75	7.67	10.07	
9	$C_{15}H_{20}Cl_2N_2O$	57.33	6.27	8.67	22.39
10	$C_{18}H_{19}ClN_2O$	68.70	6.03	9.16	11.10
5	11 $C_{17}H_{19}ClN_2O$	68.10	6.33	9.46	11.11



Utilizando el procedimiento del ejemplo 1 de más arriba, se preparan los siguientes compuestos partiendo de los materiales iniciales mencionados:

5 4-(2-cloroetil)-1-ciclohexil-3-fenil-2-imidazolidinona por reacción con 1-ciclohexil-3-anilinopirrolidina y fosgeno.

4-(2-cloroetil)-1-ciclohexenil-3-fenil-2-imidazolidinona por reacción con 1-ciclohexenil-3-anilinopirrolidina y fosgeno.

4-(2-cloroetil)-1-alil-3-fenil-2-imidazolidinona por reacción con 1-alil-3-anilinopirrolidina y fosgeno.

10 4-(2-cloroetil)-1-metil-3-(2-metilmercaptofenil)-2-imidazolidinona por reacción con 1-metil-3-(2-metilmercapto-anilino)pirrolidina con fosgeno.

15 4-(2-cloroetil)-1-metil-3-(4-dimetilaminofenil)-2-imidazolidinona por reacción con 1-metil-3-(4-dimetil-aminoanilino)pirrolidina con fosgeno.

Tal como se ha indicado precedentemente, las 4-(2-haloetil)-2-imidazolidinonas son convertibles en otras numerosas que corresponden a las 4-(2-substituido etil)-2-imidazolidinonas.

20 Los diferentes beta substituyentes introducidos generalmente en el grupo 4-etilo de la 2-imidazolidinona por el desplazamiento del halógeno beta con un residuo básico adecuado.

Estas reacciones son llevadas a cabo generalmente calentando un metal alcalino como por ejemplo: sal de sodio de alcohol, fenol, ácido inorgánico o un ácido orgánico con la 1,3-disubstituido-4-



(2-haloetil)-2-imidazolidinona en un solvente adecuado, seguido por una aislación convencional del producto.

Los compuestos a base de 4-(2-alcanciloxietil)-2-imidazolidinona se preparan partiendo de la 4-(2-haloetil)-2-imidazolidinona seleccionada mediante un desplazamiento convencional, tal como con una sal de un metal alcalino adecuada del ácido seleccionado, como por ejemplo: un alcancato de sodio, tal como el acetato de sodio o similares, preferiblemente en un solvente a base de dimetilformamida, de acuerdo al procedimiento normal, tal como se indica en los siguientes ejemplos:

Ejemplo 12: 4-(2-acetoxietil)-1-metil-3-fenil-2-imidazolidinona.

Una solución de 4-(2-cloroetil)1-1-metil-3-fenil-2-imidazolidinona (0.2 mol) y acetato de sodio (0.22 mol) en dimetil formamida (500 ml) fueron agitados a reflujo durante 15 horas. La dimetil-formamida fué luego separada bajo presión reducida y el concentrado restante se dividió entre cloroformo y agua. Los extractos de cloroformo se lavaron con agua y secados sobre sulfato de sodio. La evaporación del cloroformo produjo cristales blancos que fueron recristalizados a partir del éter de isopropilo.

El producto obtenido tuvo un rendimiento del 80% y una fusión de 82-83°C.

Análisis: Calculado para $C_{14}H_{18}N_2O_3$: C, 64.10; H, 6.92; N, 10.68

Hallado: C, 63.85; H, 6.86; N, 10.59

317015

EISEL



- 29 -

Ejemplo 13: 4-(2-acetoxietil)-1-etil-3-fenil-2-imidazolidinona.

Se preparó el derivado de la 2-imidazolidinona de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 12 excepto que se empleó la 4-(2-cloroetil)-1-etil-3-fenil-2-imidazolidinona en lugar de la 4-(2-cloroetil)-1-metil-3-fenil-2-imidazolidinona. Se aisló el producto con un rendimiento del 91% y con un punto de ebullición entre 185-190°C. con una presión de 0.005 mm. Hg.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{20}N_2O_3$: C, 65.19; H, 7.30;
N, 10.14

10

Hallado: C, 65.30; H, 7.38
N, 9.94

Ejemplo 14: 4-(2-acetoxietil)-1-etil-3-(3-trifluorometil-fenil)-2-imidazolidinona.

Se preparó el derivado acetoxi de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 12, excepto que se empleó la 4-(2-cloroetil) 1-etil-3-(3-trifluorometilfenil)-2-imidazolidinona como reactivo de la 2-imidazolidina. Se separó el producto por destilación bajo presión reducida; punto de ebullición: 164-166°C. a una presión de 0.03 mm.Hg. con un rendimiento del 96%.

15

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{19}F_3N_2O_3$: C, 55.81; H, 5.56;
N, 8.14

20

Hallado: C, 55.53; H, 5.75;
N, 8.18

Los compuestos 4-beta-hidroxietil pueden ser preparados por hidrólisis directa del correspondiente compuesto beta-haloetil de



5 acuerdo al procedimiento de hidrólisis básico convencional, pero el rendimiento es menor al grado óptimo y por lo tanto se prefiere convertir el compuesto haloetil en un aciloxi, como por ejemplo: alque-noiloxi inferior tal como acetoxi compuesto y luego hidrolizar al grupo hidroxil de acuerdo al procedimiento de hidrólisis básico convencional que tiene la ventaja de producir un rendimiento excelente.

Los derivados 4-(beta-hidroxietil) se prepararon por ejemplo, hidrolizando los acetatos con hidróxido de sodio acuoso tal como en los siguientes ejemplos:

10 Ejemplo 15: 4-(2-hidroxietil)-1-metil-3-fenil-2-imidazolidinona.

Se agregó una solución etanólica de hidróxido de sodio (0.13 moles en 100 ml. de etanol al 95%) la 4-(2-acetoxietil)-1-metil-3-fenil-2-imidazolidinona (0.1 mol) y la mezcla fué sometida a reflujo suavemente durante 3 horas. Un pequeño volúmen de la mezcla de reacción
15 fué luego evaporado. El producto fué hecho cristalizar por enfriamiento. El producto fué recristalizado a partir del isopropanol, punto de fusión: 98,5-99°C.; rendimiento del 93%.

Análisis: Calculado para $C_{12}H_{16}N_2O_2$: C, 65.43; H, 7.32;
N, 12.72

20 Hallado: C, 64.93; H, 7.30;
N, 12.77

Ejemplo 16: 4-(2-hidroxietil)-1-etil-3-fenil-2-imidazolidinona.

Se preparó el derivado 2-imidazolidinona de acuerdo al método descrito en el ejemplo 15, excepto que se empleó la 4-(2-acetoxietil)-1-etil-3-fenil-2-imidazolidinona como reactivo del substituido-2-

3170 15
-15 SET.



imidazolidina. El producto fué aislado obteniéndose un rendimiento del 96% y recristalizado a partir del isopropanol, punto de fusión de 99% -100°C.

Análisis: Calculado para $C_{13}H_{18}N_2O_2$: C, 66.64; H, 7.74
N, 11.96;

5

Hallado: C, 66.59; H, 7.56;
N, 11.75

Las 4-(2-eter substituido)-2-imidazolidinona, como por ejemplo los compuestos alcoxi inferior se preparan de los correspondientes compuestos 4-haloetil por el reemplazo convencional del átomo de halógeno o utilizando un alcoholato de un metal alcalino o un metal alcalino, como por ejemplo sodio, solución del alcohol seleccionado, correspondiendo el alcohol o la mitad del alcohol en cualquier caso al grupo que se desea hacer aparecer en la posición beta del grupo 4-etilo. Algunas formaciones representativas de éter se ilustra en el ejemplo que se transcribe a continuación:

1A0

15

Ejemplo 17: 4-(2-metoxietil)-1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona.

Una solución de 0.1 mol de 4-(2-cloroetil)-1-isopropil-3-fenil-imidazolidinona en 150 mililitros de metanol absoluto se agrega a 50 mililitros de metanol absoluto, en los cuales se han disuelto 2,5 gr. (0.11 gr. átomos) de sodio. Se calienta la solución en un sistema cerrado durante 16 horas a 140°C. Se agregan 50 mililitros de agua a la mezcla resultante y el producto que se separa es recristalizado a partir de una mezcla de metano-agua, para producir la 4-(2-metoxietil)-1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona.

20



Ejemplo 18: 4-(2-mercaptoetil)-1-etil-3-fenil-2-imidazolidinona.

5 Una solución de sulfuro de hidrógeno sodio dihidrato y 4-(2-cloroetil)-1-etil-3-fenil-2-imidazolidinona en 85% de etanol es sometida a reflujo durante un período de varias horas y subsiguientemente concentrada in vacuo. El residuo es dividido entre cloroformo y agua y la capa de cloroformo se seca sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado in vacuo. El destilado es luego cristalizado a partir de una mezcla de etanol-agua para producir la 4-(2-mercaptoetil)-1-etil-3-fenil-2-imidazolidinona.

10 Ejemplo 19: 4-(2-metilmercaptoetil)-1-etil-3-fenil-2-imidazolidinona.

15 Una solución de bromuro de metilo en etanol absoluto se agrega a una solución de 4-(2-mercaptoetil)-1-etil-3-fenil-2-imidazolidinona en 200 ml de etanol absoluto conteniendo 1,5 gr de sodio, la solución es agitada a temperatura ambiente durante alrededor de 4 horas y concentrada in vacuo, y el residuo se dividió entre agua y cloroformo. El cloroformo es concentrado in vacuo y el residuo es cristalizado a partir de etanol al 70% para producir la 4-(2-metilmercaptoetil)-1-etil-3-fenil-2-imidazolidinona.

20 Las 4-(beta-cianoetil)-2-imidazolidinonas son preparadas de una manera convencional por la reacción de la 4-haloetil-2-imidazolidinona seleccionada con un cianuro de un metal alcalino, como por ejemplo: cianuro de sodio, calentando generalmente los reactivos junto con un solvente orgánico adecuado, preferiblemente dimetilformamida o similares para introducir el grupo ciano en lugar del átomo de halógeno

317015

1965



y de ese modo extender la cadena de carbono 4-etil.

Un ejemplo representativo de este procedimiento es el siguiente:

Ejemplo 20: 1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-propionitrilo.

5 Una mezcla de 1.0 mol de 4-(2-cloroetil)-1-isopropil-3-fenil-
2-imidazolidinona y 75 gramos (1.5 mol) de cianuro de sodio en un li-
tro de dimetilformamida es agitada y calentada a una temperatura de 100°C.
durante un período de una hora, y se mantuvo la temperatura durante
tres horas más. La mezcla es vertida en agua helada y el sólido preci-
pitado es filtrado y recristalizado del isopropanol.

10 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 20, se preparan
los siguientes compuestos partiendo de los materiales iniciales indica-
dos:

15 1-bencil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-propionitrilo por reacción
con la 4-(2-cloroetil)-1-bencil-3-fenil-2-imidazolidinona y cianuro de
sodio.

1-ciclohexil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-propionitrilo por
reacción con la 4-(2-cloroetil)-1-ciclohexil-3-fenil-2-imidazolidinona
y cianuro de sodio.

20 1-ciclohexenil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-propionitrilo por
reacción de la 4-(2-cloroetil)-1-ciclohexenil-3-fenil-2-imidazolidinona
y cianuro de sodio.

1-alil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-propionitrilo por reacción
con la 4-(2-cloroetil)-1-alil-3-fenil-2-imidazolidinona y cianuro de
sodio.

317015

21 SET



1-metil-3-(4-metilfenil)-2-imidazolidinona-4-propionitrilo por reacción con la 4-(2-cloroetil)-1-metil-3-(4-metilfenil)-2-imidazolidinona y cianuro de sodio.

5 1-metil-3-(2,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona-4-propionitrilo por reacción con la 4-(2-cloroetil)-1-metil-3-(2,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona y cianuro de sodio.

1-metil-3-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona-4-propionitrilo por reacción de la 4-(2-cloroetil)-1-metil-3-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona y cianuro de sodio.

10 1-metil-3-(4-clorofenil)-2-imidazolidinona-4-propionitrilo por reacción de la 4-(2-cloroetil)-1-metil-3-(4-clorofenil)-2-imidazolidinona y cianuro de sodio.

15 1-metil-3-(3-trifluorometilfenil)-2-imidazolidinona-4-propionitrilo por reacción de la 4-(2-cloroetil)-1-metil-3-(3-trifluorometilfenil)-2-imidazolidinona y cianuro de sodio.

1-metil-3-(cloro-2-metilfenil)-2-imidazolidinona-4-propionitrilo por reacción con la 4-(2-cloroetil)-1-metil-3-(3-cloro-2-metilfenil)-2-imidazolidinona y cianuro de sodio.

20 1-metil-3-(4-metilmercaptofenil)-2-imidazolidinona-4-propionitrilo por reacción con la 4-(2-cloroetil)-1-metil-3-(4-metilmercaptofenil)-2-imidazolidinona y cianuro de sodio.

1-metil-3-(4-dimetilaminofenil)-2-imidazolidinona-4-propionitrilo por reacción con la 4-(2-cloroetil)-1-metil-3-(4-dimetilaminofenil)-2-imidazolidinona y cianuro de sodio.

317015

-1 SE



- 35 -

Se preparan las 4-(2-carboxietil)-2-imidazolidinonas por hidrólisis convencional del ácido de las correspondientes 4-(2-cianoetil)-2-imidazolidinonas, empleando un ácido mineral concentrado reactivo. Un período de reacción de 24 horas y una temperatura que no exceda los 100°C es por lo general adecuado. El siguiente ejemplo indica el procedimiento de hidrólisis empleado.

Ejemplo 21: Acido-1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-propiónico.

Una mezcla de 0.28 moles de 1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-propionitrilo y 500 ml de ácido sulfúrico al 70% es agitada y calentada entre 80-90°C. durante 24 horas y vertida en hielo y agua. El sólido precipitado es filtrado y recristalizado a partir de una mezcla de cloroformo-ligroina. Las 4-(beta-carbalcoxi-inferior-etil)-2-imidazolidinonas se preparan a partir de las 4-(beta-carboxietil)-2-imidazolidinonas por un procedimiento de esterificación standard que comprende el ácido y el alcohol seleccionado en presencia de un catalizador de esterificación adecuado, como por ejemplo, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, resinas intercambiadoras de cationes o un ácido sulfónico aromático, tal como el benceno o el ácido p-tolueno sulfónico, separando preferiblemente cualquier producto éster o agua de reacción si se desea rendimientos óptimos. Alternativamente, el ácido puede ser hecho reaccionar con diazocalcano, por ejemplo: diazolmetano, con rendimiento excelente, o un alquil haluro que puede ser hecho reaccionar con una sal de un metal alcalino del ácido, de manera usual. Alternativamente, el ácido puede ser convertido en primer término en un haluro ácido mediante el trata-



miento con bromuro o cloruro de tionilo, tribromuro o tricloruro fosforoso, o similares, de la manera aceptada para tales tipos de reacción, y el cloruro ácido es hecho reaccionar con fenol o alcohol seleccionado o con una sal de un metal alcalino del mismo, para producir rendimientos altos del éster deseado. El ejemplo siguiente es representativo de la preparación de un haluro ácido de una 4-(2-carboxietil)-2-imidazolidinona y el ejemplo subsiguiente es indicativo de la esterificación de una 4-(2-carboxietil)-2-imidazolidinona para producir un éster de alquilo inferior de una 4-(2-carboxietil)-2-imidazolidinona.

5
10 Ejemplo 22: Cloruro de 1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-propionilo.

Una suspensión de 0.41 mol de ácido 1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona-propiónico en 500 ml de benceno seco es tratada a 20-25 °C. por goteo con agitación con 97.5 gramos (0.82 moles) de cloruro de tionilo. La solución resultante es sometida a reflujo durante una hora y concentrada in vacuo. El residuo es cristalizado a partir del benceno.

15 Ejemplo 23: Etil-1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-propionato.

A 200 mililitros de etanol seco se le agregan 2.05 gramos (0.09 moles) de sodio. Cuando la solución está completa, se agrega rápidamente 0.08 mol de cloruro de 1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-propionilo en 300 ml de etanol seco.

20 La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante toda la noche y filtrada. El filtrado es concentrado y el resto se dividió entre 200 ml de cloroformo y 200 ml de agua. La solución de cloroformo se seca sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado. El residuo es

317015

EISEN



- 37 -

· cristalizado a partir del etanol al 70%. Las 4-(beta-carbamiletíl)-2-imidazolidinonas son preparadas por reacción de amoníaco o una amina con una 4-(2-carbalcoxietyl)-2-imidazolidinona, o el haluro ácido de la 4-(2-carboxietyl)-2-imidazolidinona, preferiblemente esta última. Por lo general la reacción se realiza usando hidróxido de amonio concentrado frío para producir la amida principal o usando una amina primaria ó secundaria en un hidrocarburo, como por ejemplo: benceno, solvente a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente utilizado, usualmente 20-80°C., para producir la amina primaria o secundaria que contiene los radicales carbamilos tal como N-fenilo ó N-(alquilo-inferior)-carbamilo y N,N-di-(alquilo-inferior)-carbamilo, como así tambien N,N-difenilalquilo-inferior, como por ejemplo: N,N-dibencil y carbamil N,N-alquilo monocíclico o radicales N-heterocíclicos saturados-carbamilos, en los cuales el radical heterocíclico monocíclico saturado es tal como aparece precedentemente bajo la definición de "amino". Representativos de la preparación de diferentes tipos de 4-(beta-carbamil-etil)-2-imidazolidinona son los tres ejemplos que siguen a continuación.

Ejemplo 24: 1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-propionamida.

20 Cloruro de 1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-propionilo (0.146 mols) se agrega en pequeñas porciones a la solución de hidróxido de amonio concentrado. La mezcla es agitada fuertemente durante el agregado y durante una media hora adicional y el sólido resultante es filtrado, lavado con agua y cristalizado a partir de una mezcla de



cloroformo-ligroina.

Ejemplo 25: 1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-(N-metilpropionamida).

Una solución de 7.75 gramos (0.25 moles) de metilamina en 150 mililitros de benceno se agrega por gotas con agitación a una suspensión
5 de 0.078 moles de cloruro de 3-fenil-1-isopropil-2-imidazolidinona-4-propionilo en benceno. Después del agregado, la preparación es llevada lentamente a reflujo y en reflujo continuó durante una hora. El solvente es evaporado y el residuo cristalizado a partir de metanol.

Ejemplo 26: 1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-(N,N-dimetilpropionamida).
10

Se prepara la 1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-(N,N-dimetilpropionamida) de manera similar al ejemplo anterior partiendo del cloruro de 1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona-4-propionilo y dimetilamina.

15 De la misma manera otro N,N-dialquilo-inferior y los correspondientes compuestos N,N-diciclopentilo y N,N-diciclohexilo como así también los correspondientes piperazino-carbonilo, piperidinocarbonilo, pirrolidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, dialquilo-inferior piperazinocarbonilo y compuestos similares son también preparados.
20 Los compuestos 4-(2-aminoetil)-2-imidazolidinonas por lo general se preparan calentando una solución de la 4-(2-haloetil)-2-imidazolidinona y la amina seleccionada en un solvente de reacción adecuado, como
2 por ejemplo etanol, un alcohol de elevada ebullición tal como el butanol, un solvente a base de hidrocarburo tal como el tolueno o la amina misma

317015

21 SET 1953



5 puede ser el solvente en algunos casos. Una temperatura de reacción aproximadamente desde la temperatura ambiente a alrededor de 120°C. es empleada preferiblemente a 100 a 120°C. y un período de reacción de 8 a 24 horas es corrientemente el adecuado, Las temperaturas de reacción mas elevadas aumentan la velocidad de la reacción, pero tienden a aumentar la incidencia de las reacciones laterales indeseables mientras que las temperaturas por debajo de los 100°C. frecuentemente requieren períodos de reacción indeseablemente prolongados.

10 Una presión de magnitud generada en un sistema sellado se emplea frecuentemente para facilitar la reacción. La amina es usualmente empleada en exceso, por lo menos dos equivalentes molares de la amina son los preferidos por cada equivalente molar del compuesto halogenado inicial. La solución resultante del producto de reacción amínico es concentrada, in vacuo, y el producto amínico es aislado por lo
15 general como una sal de hidroháluro cristalina. En la mayor parte de los casos la sal de hidroháluro como por ejemplo, el hidroxloruro, se cristaliza como hidrato. En los casos en que una sal cristalina es difícil o imposible de obtener, la amina básica libre misma puede ser destilada y cristalizada a partir de un solvente o mezcla de un solvente o alternativamente aislada como un aceite por destilación fraccionada.
20

La extracción del producto de reacción con un solvente adecuado, tal como por ejemplo: éter, benceno, tolueno o etil acetato, frecuentemente ayuda a recuperar todo el producto disponible para aislarlo por cristalización o similares y ácido concentrado, como por ejemplo:

317015

- 40 -

1 SET. 1960



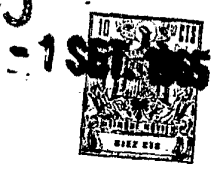
HCl 2 N o cetonas anhidras, como por ejemplo metil etil cetona, son frecuentemente de valor como solventes o medios a partir de los cuales se efectúa la cristalización o recristalización. Cuando se desea una base libre, esta se puede obtener convencionalmente, neutralizando el producto de reacción o una solución de la sal aislada con una base tal como amoníaco, hidróxido de amonio, carbonato de sodio y otro material alcalino adecuado, extrayendo la base liberada con un solvente adecuado tal como benceno o acetato de etilo, secando el extracto y evaporando hasta secarse in vacuo o por destilación fraccionada o mediante otra manera convencional.

Numerosas sales ácidas de adición, como así también la sal de amonio cuaternario (onium) pueden ser preparadas de la base libre, ya sea aislado o sin aislación a partir del producto de reacción, tal como ha sido indicado precedentemente. La preparación de la amina se ilustra en los siguientes ejemplos específicos.

Ejemplo 27: Fumarato de 4-(2-pirrolidinoetil)-1-etil-3-(3-trifluorometilfenil)-2-imidazolidinona.

Se agregó un exceso de pirrolidina (200 ml) a la 4-(2-cloroetil)-1-etil-3-(3-trifluorometilfenil)-2-imidazolidinona (0.078 moles) y la mezcla fué sometida a reflujo durante 12 horas. El exceso de pirrolidina se separó bajo presión reducida y el concentrado dividido entre éter y agua. Los extractos de éter fueron lavados con agua, secados sobre sulfato de sodio y el éter separado por evaporación. El aceite residual (base libre; rendimiento del 80%) fué disuelto en

317015



isopropanol y tratado con ácido fumárico.

El producto fué cristalizado agregando una pequeña cantidad de éter de isopropilo. La sal de fumarato resultante fué recristalizada a partir de la metil etil cetona y éter, punto de fusión 160-160,5 °C.

5

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{28}F_3N_3O_5$: C, 56.04; H, 5.99; N, 8.91

Hallado: C, 56.18; H, 6.10
N, 8.86

10 Ejemplo 28: Fumarato de 4-(2-morfolinoetil)-1-etil-3-(3-trifluorometilfenil)-2-imidazolidinona.

Este compuesto fué preparado de la misma manera que el ejemplo precedente, excepto que se usó morfolina en lugar de pirrolidina. El hidrocloreuro de morfolina fué aislado de la etapa inicial de reflujo filtrando el extracto de éter, dejando la base libre deseada en el filtrado de éter.

15

La separación de éter por evaporación produjo la base libre aceitosa que fué convertida en la sal fumarato. La recristalización de la sal de fumarato del metil etil cetona e isopropanol usando un vestigio de éter produjo el producto deseado, punto de fusión: 172-173°C., rendimiento 92%.

20

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{28}F_3N_3O_5$: C, 54.20; H, 5.79; N, 8.62

Hallado: C, 54.00; H, 5.58; N, 8.73

25



Ejemplo 29: 4-(2-morfolinoetil)-1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona.

Se agregó morfolina (100 ml) a la 4-(2-cloroetil)-1-isopropil-3-fenil-2-imidazolidinona (0,585 moles) y la solución fué sometida a reflujo durante 2 horas. El excedente de morfolina fué separado en un baño de vapor bajo presión reducida y el residuo fué luego disuelto en ácido clorhídrico acuoso diluido (200 ml). La solución fué lavada con éter. La solución ácida acuosa se hizo básica con hidróxido de sodio y extraída con cloroformo. Se secó el extracto de cloroformo sobre sulfato de sodio y luego concentrado.


El residuo cristalizó en reposo; rendimiento 94,5%. El producto fué recristalizado a partir del éter de isopropilo, punto de fusión: 88°C.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{27}N_3O_2$: C, 68.11; H, 8.58
N, 13.24

Hallado: C, 68.17; H, 8.49;
N, 13.17

Ejemplo 30: Maleato de 4-(2-morfolinoetil)-1-ciclohexil-3-fenil-2-imidazolidinona.

Se agregó un exceso de morfolina (200 ml) a la 4-(2-cloroetil)-1-ciclohexil-3-fenil-2-imidazolidinona (0.16 moles) y se sometió a reflujo durante 48 horas. Al enfriarse, el hidrocloreuro de morfolina cristalizó y se separó por filtración. El filtrado restante fué concentrado en un evaporador de vapor giratorio a presión reducida. El concentrado fué hecho ácido mediante ácido clorhídrico acuoso (6 N) y extraído con

317015 

éter. La solución ácida fué luego hecha básica, con hidróxido de sodio acuoso (6N) y extraída con éter. El extractor de éter de la solución acuosa básica fué secado y evaporado para producir un aceite que fué convertido en la sal de maleato a partir de un sistem solvente de éter de isopropilo e isopropanol. El producto fundió entre 141-142°C., ob-
5 teniéndose un rendimiento del 90%.

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{35}N_3O_6$: C, 63.40; H, 7.45;
N, 8.87

Hallado: C, 63.64; H, 7.45;
N, 8.93

10

Ejemplo 31: 4-(2-morfolinoetil)-1-bencil-3-fenil-2-imidazolidinona.

Se agregó un exceso de morfolina (50 mililitros) a la 4-(2-cloroetil)-1-bencil-3-fenil-2-imidazolidinona (0.0635 moles) y se sometió la solución de reacción a reflujo durante cuatro horas.

15

La solución de reacción se enfrió luego y fué concentrada in vacuo. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico diluído y lavado con éter de isopropilo para extraer cualquier material no reaccionado. La capa acuosa ácida fué extraída con cloroformo y el extracto de cloroformo conteniendo el hidrocioruro se lavó con hidróxido de sodio acuoso diluído para formar la base libre, secado sobre sulfato de sodio y concentra-
20 do in vacuo. El producto fué recristalizado a partir del etanol al 50%. Punto de fusión: 119-121°C; rendimiento: 39%.

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{27}N_3O_2$: C, 72.30; H, 7.45;
N, 11.50

Hallado: C, 72.18; H, 7.58;
N, 11.31

25



Ejemplo 32: Hidrocloruro de 4-(2-dimetilaminoetil)-1-etil-3-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona.

Una bomba de acero inoxidable fué cargada con 4-(2-cloroetil)-1-etil-3-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona (0.1 mol), etanol absoluto (100 mililitros) y dimetil amina (3.0 moles). La bomba fué sellada y calentada durante 24 horas a 150°C. Se enfrió la mezcla de reacción y transferida a un frasco donde el excedente de amina y etanol fueron separados bajo presión reducida. El residuo fué acidificado, lavado con éter, luego basicado con hidróxido de sodio (solución acuosa 6 N) y extraído con éter. Los extractos de éter fueron secados, se separó el éter bajo presión reducida y el residuo (base libre) destilado al vacío; punto de ebullición 172-177°C. a una presión de 0.008 mm. de Hg. La base libre fué convertida en la sal del hidrocloruro por tratamiento de una solución de isopropanol de la base con una solución etérea de ácido clorhídrico. La sal de hidrocloruro fué recristalizada a partir del solvente de éter isopropanol-isopropilo con un rendimiento del 30%. Punto de ebullición: 153-153.5°C.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{26}ClN_3O_2$: C, 58.61; H, 7.99;
N, 12.82; Cl, 10.82;

Hallado: C, 58.83; H, 8.15;
N, 12.58; Cl, 10.73.

Ejemplo 33: Hidrocloruro de 4-(2-dimetilaminoetil)-1-etil-3-fenil-2-imidazolidinona.

Utilizando el método del ejemplo 31, la 4-(2-cloroetil)-1-etil-3-fenil-2-imidazolidinona es hecha reaccionar con dimetilamina

317015



para producir la 4-(2-dimetilaminoetil)-1-etil-3-fenil-2-imidazolidinona.

Ejemplo 34: Fumarato de 4-(2-dietilaminoetil)-1-etil-3-(4-metoxifenil)-2-imidazolidinona.

5 El mismo procedimiento fué empleado tal como se ha descripto en el ejemplo anterior excepto que se utilizó dietilamina en lugar de dimetilamina. La base libre fué aislada por destilación bajo presión reducida; siendo el punto de ebullición: de 173-180°C. a una presión de 0.0075 mm. de Hg. La base libre fué convertida en la sal de fumarato en isopropanol y cristalizada por dilución con una pequeña cantidad de

10 éter de isopropilo con un rendimiento neto de 28%, punto de fusión 133-134°C.

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{33}N_3O_6$: C, 60.67; H, 7.64;
N, 9.65

Hallado: C, 60.78; H, 7.77;
N, 9.44

15

Empleando el procedimiento descripto en el ejemplo 32, los siguientes compuestos son preparados de los materiales iniciales mencionados:

20 4-(2-morfolinoetil)-1-ciclohexil-3-fenil-2-imidazolidinona por reacción con la 4-(2-cloroetil)-1-ciclohexil-3-fenil-2-imidazolidinona con morfolina.

4-(2-morfolinoetil)-1-alil-3-fenil-2-imidazolidinona por reacción con la 4-(2-cloroetil)-1-alil-3-fenil-2-imidazolidinona con morfolina.

25

4-(2-dimetilaminoetil)-1-etil-3-(4-metilfenil)-2-imidazoli-



dinona por reacción con la 4-(2-cloroetil)-1-etil-3-(4-metilfenil)-2-imidazolidinona con dimetilamina.

4-(2-morfolinoetil)-1-isopropil-3-(2,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona por reacción con la 4-(2-cloroetil)-1-isopropil-3-(2,4-dimetilfenil)-2-imidazolidinona con morfolina.

5

4-(2-morfolinoetil)-1-isopropil-3-(2-clorofenil)-2-imidazolidinona por reacción con la 4-(2-cloroetil)-1-isopropil-3-(2-clorofenil)-2-imidazolidinona con morfolina.

4-(2-morfolinoetil)-1-isopropil-3-(4-cloro-2-metilfenil)-2-imidazolidinona por reacción con la 4-(2-cloroetil)-1-isopropil-3-(4-cloro-2-metilfenil)-2-imidazolidinona con morfolina.

10

4-(2-dietilaminoetil)-1-etil-3-(4-metilmercaptofenil)-2-imidazolidinona por reacción con la 4-(2-cloroetil)-1-etil-3-(4-metilmercaptofenil)-2-imidazolidinona con dietilamina.

15

4-(2-dietilaminoetil)-1-etil-3-(4-dimetilaminofenil)-2-imidazolidinona por reacción de la 4-(2-cloroetil)-1-etil-3-(4-dimetilaminofenil)-2-imidazolidinona con dietilamina.

Cuando en los ejemplos anteriores se produce un compuesto que tiene un grupo metilo u otro grupo alquilo inferior, debe entenderse que

20

los compuestos que contienen otros grupos alquilo-inferiores de naturaleza reactiva o ramificada y que contienen hasta ocho átomos de carbono

inclusive, tal como el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,

butilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo y

octilo son preparados de la misma manera en el procedimiento, substituyendo

25

el alquilo inferior adecuado del material inicial.



Asímismo, cuando está presente un átomo de cloro u otro átomo de halógeno, aunque el cloro es el preferido, se preparan otros compuestos halogenados que incluyen compuestos de yodo, bromo, cloro, y floro, partiendo del adecuado material inicial halogenado. Asímismo, cuando está presente un grupo metoxi u otro grupo alcoxi inferior, se preparan otros grupos alcoxi inferior que diferentes grupos alquilos inferiores que tienen hasta ocho átomos de carbono inclusive, de la misma manera que el adecuado material inicial con alcoxi inferior diferente. Además, cuando un grupo dialquilo-inferior amino tal como el grupo dimetilamino está presente en un compuesto, otros compuestos dialquilo-inferior aminos se preparan de la misma manera partiendo solamente con el compuesto seleccionado de dialquilo-inferior amino diferente. De la misma manera, los productos orto y meta son producidos en lugar de los para, utilizando en el material inicial los seleccionados orto o meta substituídos, y viceversa. Asímismo, son fácilmente realizados otros cambios moleculares dentro del alcance de la presente invención.

Fórmula y administración: Las cantidades eficaces de cualquiera de los compuestos precedentes farmacológicamente activos pueden ser administrados a un cuerpo animal viviente en cualquiera de diferentes maneras, tal como por ejemplo, en forma oral, como ser en cápsulas ó tabletas, en forma parenteral en soluciones estériles o suspensiones y en algunos casos en forma intravenosa como soluciones estériles. Los compuestos aminos básicos libres, si bién son eficaces, preferiblemente se formulan y administran en la forma de sus sales de amonio cuaternario o de adiciones ácidas no tóxicas por conveniencia de cristalización, aumento de

317015



solubilidad y similares.

Aunque muy pocas cantidades de los materiales activos de la presente invención, aún tan bajo como 0.1 miligramo, son eficaces cuando se trata de una terapia menor o en caso de administración a personas que
5 tengan un peso relativamente bajo, las dosis unitarias son usualmente de 5 miligramos o más y preferiblemente de 25.50 ó 100 miligramos ó aún más elevados, dependiendo luego de la emergencia de la situación y y resultado particular, como por ejemplo: analépticos, o hipotensivos, según se desee. De cinco a cincuenta miligramos sería la dosis óptima
10 por unidad, mientras que las gamas usuales más amplias serían de 1 a 100 miligramos por dosis unitaria. Los agentes activos de la presente invención para ser administrados pueden ser combinados con otros agentes farmacológicamente activos o amortiguadores, antiácidos o similares, y la proporción del agente activo en las composiciones puede variar ampliamente. Sólo es necesario que el ingrediente activo constituya una cantidad efectiva, es decir, se debe obtener una dosis adecuada efectiva compatible con la forma de dosis empleada. Obviamente, varias formas de dosis unitarias pueden ser administradas casi al mismo tiempo. Las dosis individuales exactas como así también las dosis diarias en un
15 caso particular serán desde luego determinadas de acuerdo a los principios médicos establecidos bajo la dirección de un médico veterinario. Los resultados de la administración de estos compuestos novedosos han probado hasta ahora ser muy satisfactorias.

Las fórmulas del ejemplo 35 son representativas para los
25 compuestos farmacológicamente activos de la presente invención, pero



han sido especialmente ideadas para incorporar como ingrediente activo la -1alquilo-inferior-3-fenil-4-(beta-cloroetil)-2-imidazolidinona o los correspondientes compuestos 4-(beta-aminoetil), especialmente di-
 5 alquilo-inferior etil o compuestos aminoetil heterociclicos o sus hidro-
 cloruros, hidrobromuros, metioduros o sales similares farmacéuticamente
 aceptables.

Ejemplo 35: Fórmulas:

1) Cápsulas: Se preparan cápsulas de 5 mg, 25 mg, y 50 mg, de ingrediente activo por cápsula. Con cantidades mayores de ingredien-
 10 tes activo, puede reducirse la cantidad de lactosa.

	<u>Mezcla típica para encapsulación</u>	<u>Por cápsula mg:</u>
	Ingrediente activo; como sal	5.0
	Lactosa	296.7
	Almidón	129.0
15	Estearato de magnesio	<u>4.3</u>
	Total	<u>435.0 mg.</u>

Las fórmulas adicionales para cápsulas contienen preferible-
 mente una dosis más alta de ingredientes activos y son las siguientes:

	<u>100 mg. por</u>	<u>250 mg. por</u>	<u>500 mg. por</u>	
20	<u>Ingredientes</u>	<u>cápsula</u>	<u>cápsula</u>	<u>cápsula</u>
	Ingrediente activo como sal	100.0	250.0	500.0
	Lactosa	231.5	126.5	31.1
	Almidón	99.2	54.2	13.4
	Estearato de magnesio	<u>4.3</u>	<u>4.3</u>	<u>5.5</u>
25	Total	<u>435.0 mg.</u>	<u>435.0 mg.</u>	<u>550.0 mg.</u>

317015¹ S



En cada caso, mezclar uniformemente el ingrediente activo seleccionado con lactosa, almidón y estearato de magnesio y encapsular la mezcla.

2) Tabletas:

5 Una fórmula típica para una tableta que contiene 5.0 mg. de ingrediente activo por tableta es la siguiente. La fórmula puede ser usada para otras resistencias de ingredientes activo mediante regulación del peso de fosfato dicálcico.

		<u>Por tableta, mg.</u>
10	1. Ingrediente activo	5.0
	2. Almidón de maíz	13.6
	3. Almidón de maíz (pasta)	3.4
	4. Lactosa	79.2
	5. Fosfato dicálcico	68.0
15	6. Estearato de calcio	<u>0.9</u>
		<u>170.1 mg.</u>

20 Mezclar uniformemente 1, 2, 4 y 5. Preparar 3 como una pasta con 10% de agua. Granular la mezcla pasta en almidón y pasar la masa húmeda a través de un tamiz de 8 mallas. La granulación húmeda se seca y se clasifica en un tamiz de doce mallas. Los gránulos se secan y se mezclan con estearato de calcio y comprimidos.

Las fórmulas de tabletas adicionales preferiblemente contienen una dosis más alta del ingrediente activo y son las siguientes:

		<u>Por tableta, mg.</u>
25	<u>A.</u> Tableta 50 mg.	
	<u>Ingrediente:</u>	
	Ingrediente activo, como sal	50.0

317015



	Lactosa	90.0
	Almidón milo	20.0
	Almidón de maíz	38.0
	Estearato de calcio	<u>2.0</u>
5	Total	<u>200.0 mg.</u>

Mezclar uniformemente el ingrediente activo, lactosa, almidón milo y almidón de maíz. Esta mezcla es granulada usando agua como medio granulante. Los gránulos húmedos son pasados a través de un tamiz de 8 mallas y secados entre 60 y 71°C., durante toda la noche.

10 Los gránulos que han sido secados se pasan a través de un tamiz de malla número 10 y mezclados con la cantidad adecuada de estearato de calcio y esta mezcla es luego convertida en tabletas en una adecuada prensa para tabletas.

B. Tableta de 100 mg.

15	<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta, mg.</u>
	Ingrediente activo, como sal	100.0
	Lactosa	190.0
	Fosfato dicálcico	172.2
	Almidón	54.0
20	Almidón milo	21.6
	Estearato de calcio	<u>2.2</u>
	Total	<u>540.0 mg.</u>

25 Mezclar uniformemente el ingrediente activo, lactosa, fosfato dicálcico, almidón y almidón milo. Esta mezcla es granulada con agua y la masa húmeda es hecha pasar a través de un tamiz de malla

3170151SE



número 8. Los gránulos húmedos se secan durante la noche entre 60 y 71°C. Los gránulos secos son hechos pasar a través de un tamiz de malla número 10. Estos gránulos secos son mezclados con el peso adecuado de estearato de calcio y los gránulos lubricados son luego convertidos en tabletas sobre una adecuada prensa para tabletas.

5

C. Tabletetas 250 mg.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta, mg.</u>
	Ingrediente activo, como sal	250.0
	Almidón de maíz	56.0
10	Carbowax 6000 (polietileno glicol P.M. de aproximadamente 6000)	25.0
	Lactosa	35.0
	Estearato de magnesio	<u>4.0</u>
	Total	<u>370.0 mg.</u>

15

Mezclar uniformemente el ingrediente activo, almidón de maíz, carbowax 6000, lactosa y la mitad del peso de estearato de magnesio requerido. Esta mezcla es luego modelada en una prensa adecuada para tabletas. Estos modelados son granulados mediante un tamiz de malla 10 en un granulador oscilante. Estos gránulos son luego mezclados con el resto del estearato de magnesio y los gránulos lubricados son luego convertidos en tabletas sobre una adecuada prensa para tabletas.

20

D. Tableta de 500 mg.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta, mg.</u>
	Ingrediente activo, como sal	500.0
25	Almidón de maíz	86.4

3170151 SEP 1955



Almidón milo	32.4
Estearato de calcio	3.2
Almidón de maíz (seco)	<u>26.0</u>
Total	<u>648.0 mg.</u>

5 Mezclar uniformemente el ingrediente activo, el almidón y el almidón milo. Esta mezcla es granulada en húmedo usando agua y la masa húmeda es pasada a través de un tamiz de malla número 8. Estos gránulos húmedos son secados durante toda la noche entre 60 y 71°C. Los gránulos secos son hechos pasar a través de un tamiz de malla número 10. Los gránulos secos y las cantidades pesadas del almidón de maíz, y estearato de calcio son uniformemente mezclados y luego los gránulos lubricados son comprimidos sobre una adecuada prensa para tabletas.

3) Solución estéril 2% - Inyectable

		<u>Por cc.</u>
15	Ingrediente activo	20 mg.
	Preservativo, por ejemplo:clorobutanol	0.5% peso/volumen
	Agua para inyección	cantidad suficiente

Preparar la solución, clarificar por filtración, llenar en ampollas, sellar y autoclave.

20 4) Los compuestos farmacológicamente activos provistos por la presente invención pueden también ser administrados con buenos resultados mediante una cantidad eficaz de los mismos en suspensión para ser inyectada a un cuerpo animal, en polvos en forma oral, suspensiones o jarabes y en otras formas de dosis aceptable.



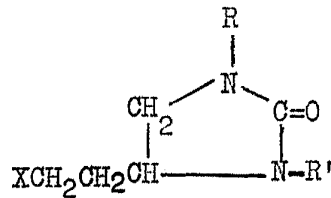
N O T A.-

=====

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la producción de nuevos compuestos de imidazolidona, caracterizado porque para la producción de una 4-(2-haloetil)-2-imidazolidinona que tiene la fórmula:

10



15

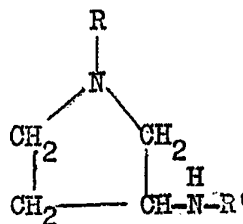
en la cual R es seleccionada del grupo que consiste de alquilo-inferior, alqueno-inferior, alquilo-inferior fenilo, cicloalquilo, y cicloalquénilo,

20

en la cual R' es seleccionada del grupo que consiste de fenilo, alquilo-inferior fenilo, dialquilo-inferior-fenilo, alcoxi-inferior-fenilo, halofenilo, trifluorometilfenilo, alquilo-inferior-halofenilo, alquilo-inferior-mercaptofenilo, dialquilo-inferior-aminofenil, y naftilo, y

en la cual X es halógeno seleccionado del grupo que consiste de bromo y cloro,

se mezcla y se hace reaccionar juntos un compuesto que tiene la fórmula:





317015

en la cual R y R' tienen los valores anteriormente asignados con haluro de carbonilo, en el cual el halógeno es seleccionado del grupo que consiste de bromo y cloro.

5 2.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de la 4-(2-cloroetil)-1-alquilo-inferior-3-fenil-2-imidazolidinona se mezcla y hace reaccionar juntos 1-alquilo-inferior-3-anilino-pirrolidina y fosgeno.

10 3.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de 4-(2-cloroetil)-1-alquilo-inferior-3-halofenil-2-imidazolidinona se mezcla y hace reaccionar juntos la 1-alquilo-inferior-3-(haloanilino)-pirrolidina y fosgeno.

15 4.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de 4-(2-cloroetil)-1-alquilo-inferior-3-alcoxi-inferior-fenil-2-imidazolidinona se mezcla y hace reaccionar juntos la 1-alquilo-inferior-3-alcoxi-inferior-anilino-pirrolidina y fosgeno.

20 5.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de la 4-(2-cloroetil)-1-alquilo-inferior-3-trifluorometilfenil-2-imidazolidinona se mezcla y hace reaccionar juntos la 1-alquilo-inferior-3-trifluoro-metilanilino-pirrolidina y fosgeno.

25 6.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de la 4-(2-cloroetil)-1-alquilo-inferior-3-alquilo-inferior-fenil-2-imidazolidinona se mezcla y hace reaccionar juntos la 1-alquilo-inferior-3-alquilo-inferior-anilino-pirrolidina y fosgeno.



7.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de la 4-(2-cloroetil)-1-alquilo-inferior-3-dialquilo-inferior-fenil-2-imidazolidinona se mezcla y hace reaccionar juntos la 1-alquilo-inferior-3-dialquilanilino-inferior-pirrolidina y fosgeno.

8.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de la 4-(2-cloroetil)-1-alquilo-inferior-3-alquilo-inferior-halofenil-2-imidazolidinona se mezcla y hace reaccionar juntos la 1-alquilo-inferior-3-alquilo-inferior-haloanilino-pirrolidina y fosgeno.

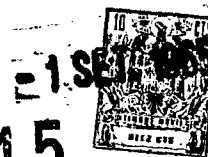
9.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de la 4-(2-cloroetil)-1-bencil-3-fenil-2-imidazolidinona que comprende se mezcla y hace reaccionar juntos la 1-bencil-3-anilino-pirrolidina y fosgeno.

10.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de 4-(2-cloroetil)-1-alquilo-inferior-3-alquilo-inferior-mercaptofenil-2-imidazolidinona que se mezcla y hace reaccionar juntos la 1-alquilo-inferior-3-alquilo-inferior-mercaptoanilino-pirrolidina y fosgeno.

11.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de la 4-(2-cloroetil)-1-alquilo-inferior-3-naftil-2-imidazolidinona se mezcla y hace reaccionar juntos una 1-alquilo-inferior-3-naftil-pirrolidina y fosgeno.

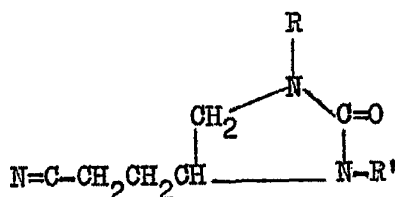
12.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de la 4-(2-bromoetil)-1-alquilo-inferior-3-fenil-2-imidazolidinona se mezcla y hace reaccionar juntos la 1-alquilo-inferior-3-anilino-pirrolidina y bromuro de carbonilo.

317015



13.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparaci3n de una 4-(2-cianoetil)-2-imidazolidinona que tiene la f3rmula:

5



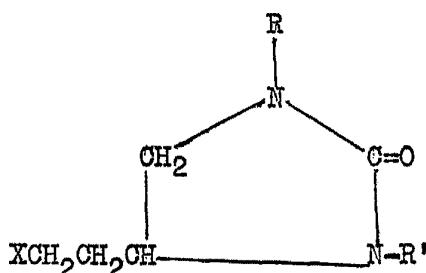
10

en la cual R es seleccionada del grupo que consiste de alquilo-inferior, alqueno-inferior, fenil-alquilo-inferior, cicloalquilo, y cicloalqueno, y

15

en el cual R' es seleccionada del grupo que consiste de fenilo, alquilo-inferior-fenilo, dialquilo-inferior-fenilo, alcoxi-inferior-fenilo, halofenilo, trifluorometilfenilo, alquilo-inferior-halofenilo, alquilo-inferior-mercaptofenilo, dialquilo-inferior-amino-fenilo, y naftilo, se mezcla y hace reaccionar juntos un compuesto que tiene la f3rmula:

20



en la cual X es un hal3geno seleccionado del grupo que comprende cloro y bromo, y

25

en la cual R y R' tiene el valor asignado previamente, con un cianuro de un metal alcalino.

14.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparaci3n del 1-alquilo-inferior-3-fenil-2-imidazolidinona-4-propionitrilo que comprende se mezcla y hace reaccionar la 4-(2-haloetil)-1-alquilo-inferior-3-fenil-2-imidazolidinona con



317015

un cianuro de un metal alcalino.

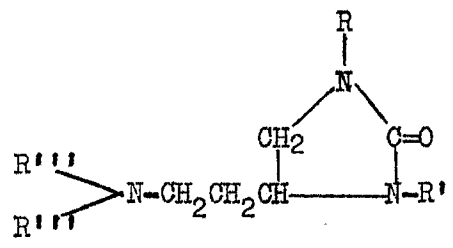
15.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación del 1-alquilo-inferior-3-(alquilo-inferior-fenilo)-2-imidazolidinona-4-propionitrilo se mezcla y hace reaccionar la 4-(2-haloetil)-1-alquilo-inferior-3-(alquilo-inferior-fenilo)-2-imidazolidinona y cianuro de sodio.

16.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de 1-alquilo-inferior-3-(halofenil)-2-imidazolidinona-4-propionitrilo que se mezcla y hace reaccionar la 4-(2-haloetil)-1-alquilo-inferior-3-(halofenil)-2-imidazolidinona y cianuro de sodio.

17.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de 1-alquilo-inferior-3-(alcoxi-inferior-fenilo)-2-imidazolidinona-4-propionitrilo se mezcla y hace reaccionar la 4-(2-haloetil)-1-alquilo-inferior-3-(alcoxi-inferior-fenilo)-2-imidazolidinona y cianuro de sodio.

18.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de una 4-(2-aminoetil)-2-imidazolidinona que tiene la fórmula:

20



en la cual R es seleccionada del grupo que consisten de alquilo-inferior, alqueno-inferior, fenilo-alquilo-infe-

25

317015



rior, cicloalquilo, y cicloalqueno,

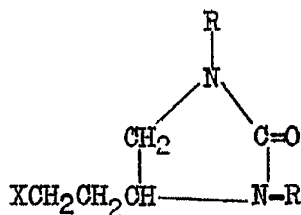
en la cual R' es seleccionada del grupo que consiste de fenilo, alquilo-inferior-fenilo, dialquilo-inferior-fenilo, alcoxi-inferior-fenilo, halofenilo, trifluorometilfenilo, alquilo-inferior halofenilo, alquilo-inferior-mercaptofenilo, dialquilo-inferior-amino-fenilo, y naftilo, y

en la cual $\begin{matrix} R'' \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R''' \end{matrix}$ es un radical amino se-

leccionado del grupo que consiste de amino ($-NH_2$), alquilo-inferior-amino, dialquilo-inferior-amino, alqueno-inferior-amino, di-alqueno-inferior-amino, fenilamino, (hidroxi-alquilo-inferior)-amino, di-(hidroxi-alquilo-inferior)-amino, alquilo-inferior-(hidroxi-alquilo-inferior)-amino, radicales heterocíclicos monocíclicos básicos saturados que tienen hasta un máximo de doce átomos de carbono seleccionado del grupo que consiste de piperidina, alquilo-inferior-piperidina, dialquilo-inferior-piperidina, alcoxi-inferior-piperidina, pirrolidina, alquilo-inferior-pirrolidina, dialquilo-inferior-pirrolidina, alcoxi-inferior-pirrolidina, morfolina, alquilo-inferior-morfolina, dialquilo-inferior-morfolina, alcoxi-inferior-morfolina, tiomorfolina, alquilo-inferior-tiomorfolina, dialquilo-inferior-tiomorfolina, alcoxi-inferior-tiomorfolina, piperazina, alquilo-inferior-piperazina, di-C-(alquilo-inferior)-piperazina, N^4 -(alquilo-inferior)-C-(alquilo-inferior)-piperazina, N-(hidroxi-alquilo-inferior)-piperazina, N-(alcoxi-alifático-inferior-alquilo-inferior)-piperazina, alcoxi-inferior-piperazina, N'-alcoxi-inferior-alquilo-inferior-piperazina, carbalcoxi-inferior-piperazina, N-alcanoilo-inferior-N-alquilo-inferior-amino, N-alcanoilamino-inferior, ftalimida,

y amonio cuaternario y sales de adición de ácido del mismo, se mezcla y hace reaccionar entre sí un compuesto que tiene la fórmula:

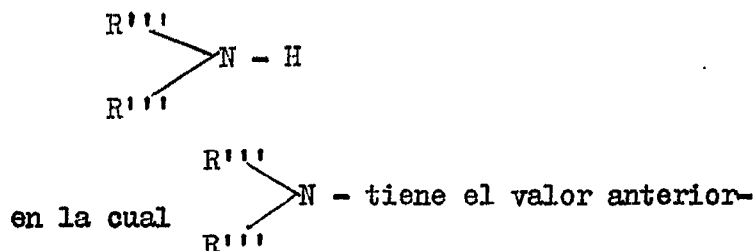
5



10

en la cual X es halógeno seleccionado del grupo que consiste de cloro y bromo, y R y R' tienen los valores anteriormente asignados, con una amina que tiene la fórmula:

15



20

19.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de una 4-(2-di-alquilo-inferior-aminoetil)-1-alquilo-inferior-3-fenil-2-imidazolidinona y sales de adición de ácido y de amonio cuaternario de la misma se mezcla y hace reaccionar juntos una 4-(haloetil)-1-alquilo-inferior-3-fenil-2-imidazolidinona con una dialquilo-inferior-amina.

25

20.- Procedimiento, caracterizado porque para la preparación de una 4-(2-morfolina-etil)-1-alquilo-inferior-3-fenil-2-imidazolidinona y sales de adición de ácido y de amonio cuaternario de las mismas se mezcla y hace reaccionar

1 SET. 1965



- 61 -

317015

juntas la 4-(2-haloetil)-1-alquilo-inferior-3-fenil-2-imidazolidinona con morfolina.

21.- Procedimiento para la producción de nuevos compuestos de imidazolidona.

5

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de sesenta y una hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a

1 SET. 1965

CARLOS ROEN