

CASE PAN 4019/60-1

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE 07	A61
SUBCLASE D	H



388526

PATENTE
DE
INVENCION

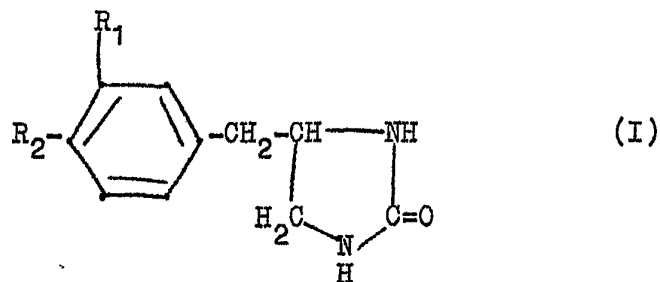
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENCIL-IMI
DAZOLIDINONAS SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza F.
HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

- o -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas bencil-imidazoli
dinonas substituidas de la fórmula general

5.



10.

en la que R₁ representa metoxilo y R₂ representa
etoxilo, o bien R₁ representa etoxilo, isopropoxi
lo o butoxilo y R₂ representa metoxilo,

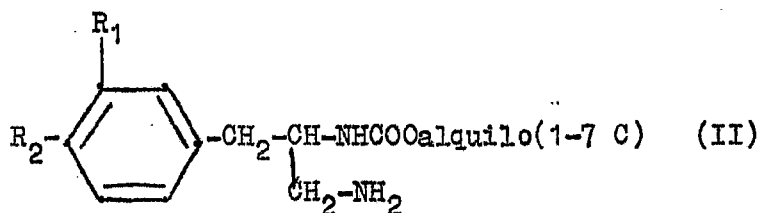
388526



y a un procedimiento para su preparación.

Los compuestos de la fórmula I existen como formas racémicas y también como isómeros D y L ópticamente activos.

5. El procedimiento según este invento se caracteriza por tratarse un compuesto de la fórmula general

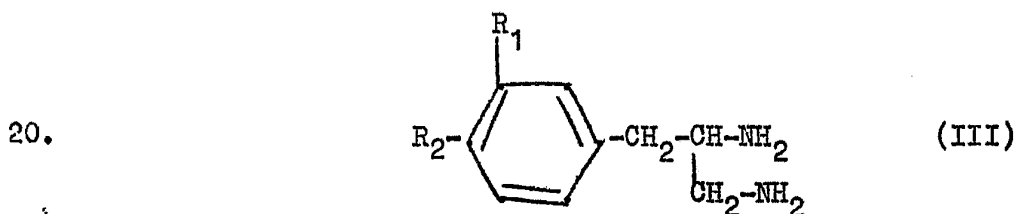


en la que R₁ y R₂ tienen el mismo significado que antes,

o una sal de adición de ácido respectiva, con una solución alcalina;

15. o bien

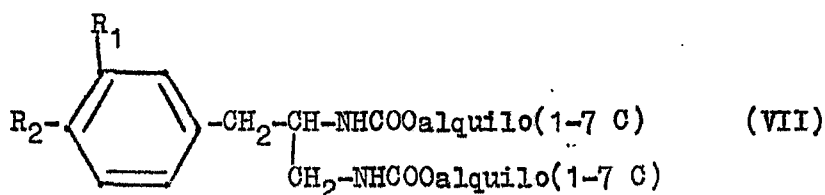
por hacerse reaccionar con fosgeno un compuesto de la fórmula general



en la que R₁ y R₂ tienen el mismo significado que antes;

o bien

25. por tratarse un compuesto de la fórmula general



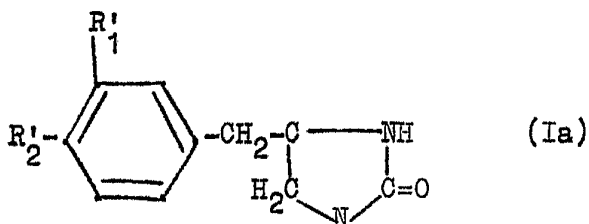


en la que R₁ y R₂ tienen el mismo significado que antes,

a temperatura elevada, con una solución alcohólica-alcalina;

5. o bien

por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que uno de los substituyentes R₁' y R₂' denota hidroxilo mientras el otro tiene el significado que se ha atribuido a R₁ ó R₂,

con un agente de alquilación que proporcione los substituyentes R₁ ó R₂.

15.

La solución alcalina utilizada en la ciclización de un compuesto de la fórmula II para formar un compuesto de la fórmula I consta, por ejemplo, de un compuesto de la fórmula MOH (donde M es un catión de metal alcalino) en presencia de agua o de un alcohol inferior.

20.

La temperatura y la presión con que se realiza la conversión de un compuesto de la fórmula II anterior en un compuesto de la fórmula Ia anterior no son críticas. Por lo general, son factibles temperaturas en el intervalo desde unos 20 hasta unos 120°C, pero se prefiere un intervalo de temperatura desde unos 80 hasta 100°C. La reacción se efectúa de la manera más conveniente a la presión atmosférica, pero pueden utilizarse también presiones ligeramente por encima o por debajo de la atmosférica. La elección del

25.



disolvente tampoco es crítica y son factibles disolventes inertes, lo mismo orgánicos que inorgánicos, en que sea soluble el compuesto MOH. Los disolventes apropiados incluyen, por ejemplo, los alcanoles inferiores, el agua, los glicoles, el dioxano, el tetrahidrofurano, la dimetilformamida y el sulfóxido de dimetilo. Los disolventes preferidos incluyen los alcanoles inferiores (por ejemplo, metanol y etanol) y el agua.

5. La reacción de un compuesto de la fórmula III con fosgeno puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, de preferencia un disolvente hidrocarbúrico aromático (por ejemplo, el tolueno).

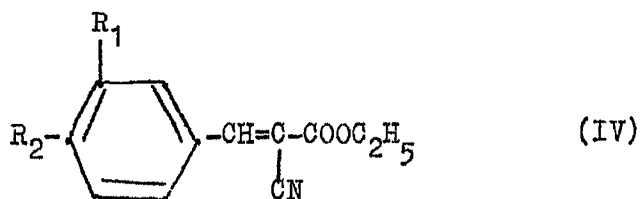
10. La ciclización de un compuesto de la fórmula VII para formar un compuesto de la fórmula I puede efectuarse por calentamiento prolongado de un compuesto de la fórmula VII con una solución de alcoholato inferior (como solución etanólica de etilato sódico).

15. La esterificación de un compuesto de la fórmula Ia puede efectuarse, por ejemplo, disolviendo el respectivo compuesto 3- ó 4-hidroxílico en una solución alcalinoacuosa y tratando la solución, en un intervalo de temperatura de unos 15 a unos 60°C, con un agente alquilante que proporcione los sustituyentes R_1 ó R_2 (por ejemplo, con sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo o un haluro de butilo, como el bromuro de isopropilo, el cloruro de butilo o el yoduro de butilo).

20. Los compuestos de partida de la fórmula II se preparan de la manera más conveniente por medio de una vía de reacción que parte de ésteres de ácido cianocinámico corregidos.



pondientes a la fórmula general siguiente:



5,

en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes,

Dicha vía de reacción implica, como primera etapa, la hidrogenación de los compuestos correspondientes a la fórmula IV anterior en presencia de sistemas catalíticos utilizados corrientemente en la práctica para hidrogenar los grupos etilénicos, con lo cual se produce en el caso aquí expuesto el respectivo dihidro-cinamonitrilo. Tales catalizadores incluyen, por ejemplo, los metales nobles.

10. Entre los metales nobles utilizados aquí como catalizadores se prefieren los metales del grupo del platino, dándose la máxima preferencia al paladio. El catalizador de metal noble puede estar aplicado a un material corriente para soporte de catalizadores (por ejemplo, el carbón). Así, el carbón paladiado representa una modalidad especialmente preferida del catalizador de hidrogenación.

15.

20.

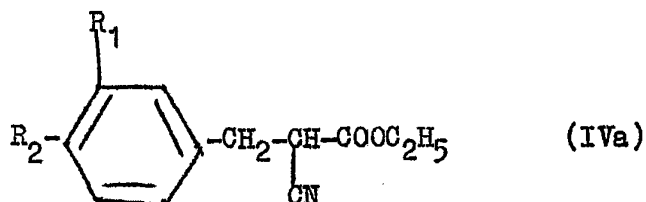
La etapa anterior de hidrogenación puede efectuarse convenientemente a la temperatura ordinaria, aunque, si se desea, es posible emplear temperaturas más altas o más bajas. Se utilizan presiones de hidrógeno en el intervalo entre más o menos la presión de la atmósfera y 1000 psi, y preferentemente en la escala entre unas 500 y 800 psi. La hidrogenación se prosigue hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno.

25.



388526

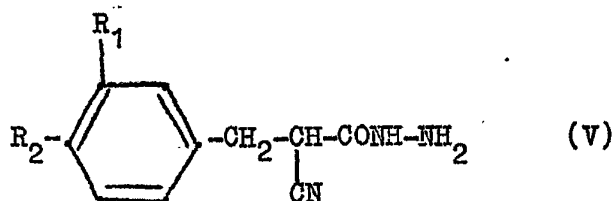
El producto hidrogenado, de la fórmula general



en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes,

se hace reaccionar luego con hidracina, para formar la respectiva hidracida de ácido, de la fórmula general

10.



15.

en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes.

La hidracida de la fórmula V anterior se descompone luego en el respectivo carbamato de la fórmula VI expuesta mas abajo, sin aislamiento de las acidas intermedias, utilizando una reacción de Curtius modificada. La modificación de la reacción de Curtius que se emplea en esta modalidad del invento, utiliza un ácido nitroso preparado in situ a partir de una sal nitrito (por ejemplo, nitrito sódico, nitrito potásico, nitrito cálcico, etc.) y un ácido mineral fuerte (de preferencia, el ácido sulfúrico), para convertir los compuestos de la fórmula V anterior en las acidas respectivas. Dichas acidas se convierten luego directamente, sin aislamiento, en el deseado carbamato de la fórmula VI que sigue, por tratamiento, por ejemplo, con me-

20.

25.

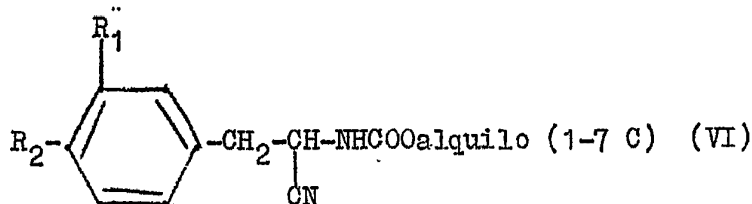
388526



tanol absoluto, preferentemente en condiciones de reflujo.

El carbamato resultante, de la fórmula general

5.



en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes,

10.

puede ser convertido en un compuesto de la fórmula II por hidrogenación utilizando un catalizador de metal de Raney. Los catalizadores de metal de Raney apropiados incluyen el cobalto de Raney y el níquel de Raney; se prefiere el cobalto de Raney. Es deseable tener la presencia de una base orgánica durante la citada reacción de hidrogenación. Las bases orgánicas apropiadas incluyen las aminas orgánicas y, más preferentemente, las polialquilaminas inferiores. Una modalidad de la máxima preferencia en este invento utiliza la trietilamina.

15.

20.

Dicha hidrogenación puede desarrollarse en un disolvente inerte apropiado, como un alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol). El metanol es el disolvente preferido. Las presiones utilizadas se hallan generalmente en el intervalo entre unas 300 y 1500 psi, y más preferentemente en el intervalo entre unas 500 y 1000 psi. Las temperaturas para la citada hidrogenación se hallan en el intervalo de unos 50 a 150°C, y más preferentemente en el intervalo entre unos 100 y 110°C.

25.

Los compuestos de la fórmula III pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de la fórmula II ante-

388526



rior con un agente hidrolizante ácidoacuoso, como un ácido mineral fuerte, por ejemplo un ácido halohídrico como el ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido polifosfórico.

5. El ácido bromhídrico es menos apropiado porque generalmente conduce a productos de la fórmula III con sustituyentes hidroxílicos que corresponden a los grupos alcoxílicos originales. Por otra parte, el uso de ácido clorhídrico en la secuencia reaccional anterior conserva generalmente los sustituyentes alcoxílicos originales en el compuesto de la fórmula III resultante.

10. Los compuestos de partida de las fórmulas II y III anteriores pueden hallarse en forma ópticamente activa. Se pretende incluir en este invento tanto los isómeros D y L resueltos como las respectivas mezclas racémicas. Los isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse convenientemente por resolución del respectivo carbamato de la fórmula II, seguida por hidrólisis ácida correspondiente.

15. Los compuestos de partida de la fórmula VII pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de la fórmula III con carbonato de cloroetilo.

20. Los compuestos de partida de la fórmula Ia pueden prepararse, como se ha descrito antes, hidrogenando el respectivo 3-alcoxi-4-hidroxi(ó 3-hidroxi-4-alcoxi)-cinamato de la fórmula IV, para formar el respectivo compuesto dihidro de la fórmula Va, haciendo reaccionar el compuesto dihidro con hidracina, para formar la respectiva hidracida de la fórmula V, transformando la hidracida, por medio de

25.

388526



5. una reacción de Curtius modificada, en el respectivo carbamato de la fórmula VI, hidrogenando este último compuesto para formar la respectiva diamina de la fórmula II y ciclizando este compuesto para obtener el deseado compuesto de partida de la fórmula Ia.

10. Como se ha indicado antes, los compuestos correspondientes a la fórmula I anterior pueden hallarse en formas ópticamente activas. Sin embargo, los racematos de estos compuestos no pueden resolverse convenientemente en sus componentes ópticamente activos, porque no forman sales de adición de ácido. Los intermediarios correspondientes a la fórmula II anterior sí forman sales, y por lo tanto la resolución de estos compuestos puede efectuarse con facilidad. Como se ha indicado en el esquema anterior, los compuestos correspondientes a la fórmula II pueden ser convertidos más tarde en compuestos correspondientes a la fórmula I por tratamiento con álcali acuoso o alcohólico. Dicho tratamiento conserva la configuración alrededor de los centros ópticos y esta técnica proporciona una vía conveniente hacia los respectivos antípodas ópticamente activos de los compuestos pertenecientes a la fórmula I anterior.

15.
20.
25. La resolución de los compuestos de la fórmula II anterior puede lograrse utilizando un ácido ópticamente activo que forme sal con el grupo amínico libre. Ácidos ópticamente activos apropiados para esta finalidad son, entre otros, los que forman sales cristalinas con los compuestos de la fórmula II. De los anteriores, se prefiere el ácido d-10-canfosulfónico. Los d-10-canfosulfonatos diastereoméricos de carbamato son fácilmente separables por



cristalización fraccionada. Los antípodos ópticos deseados de las imidazolidinonas de la fórmula I producidas son obtenibles directamente a partir de los diastereómeros separados, por calentamiento de las sales con álcali en las condiciones que se han descrito antes para la ciclización del carbamato.

5.

Los compuestos que corresponden a la fórmula I, o sea:

- 10. la 4-(3-metoxi-4-etoxi-bencil)-2-imidazolidinona,
 - la 4-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona,
 - la 4-(3-isopropoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona y
 - la 4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona
- tienen actividad farmacodinámica.

- 15. Se ha comprobado que rebajan la presión sanguínea y causan vasodilatación. Más particularmente, producen aumento del riesgo vascular periférico, con descenso de la resistencia vascular periférica, sin ninguna inhibición importante del sistema autónomo periférico y con efectos bloqueadores tan sólo mínimos sobre los puntos efectores adrenérgicos.
- 20. Además, los compuestos de la fórmula I tienen la ventaja de carecer de ciertos indeseables; por ejemplo, no aumentan gran cosa el ritmo cardíaco. Así pues, los compuestos de este invento son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de las enfermedades vasculares tales como la hipertensión.
- 25.

Para el uso como agentes cardiovasculares, los nuevos compuestos de la fórmula I se formulan, con utilización de materiales farmacéuticos coadyuvantes inertes y convencionales, en formas de dosificación que son aptas



- para administración oral o parenteral. Tales formas de dosificación incluyen pastillas, suspensiones, soluciones, etc. Además, los compuestos de este invento pueden formular y administrarse en forma de cápsulas apropiadas, duras o blandas. Estos materiales coadyuvantes, de naturaleza inorgánica u orgánica, incluyen, por ejemplo, el agua, la gelatina, la lactosa, el almidón y el estearato de magnesio. En dichas formulaciones pueden incorporarse, si se desea, preservadores, estabilizadores, humectantes, emulgentes, sales para modificar la presión osmótica, amortiguadores, etc.
- 5.
- 10.

Los ejemplos no limitativos que siguen contribuyen a ilustrar el invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

Preparación de 4-(3-etoxi-4-metoxibencil)-2-imidazolidinona a partir de clorhidrato de dl-metil- α -aminometil-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-etil-carbamato.

- Se agitaron 35 g (0,11 moles) de clorhidrato de dl-metil- α -aminometil-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-etil-carbamato con 350 cc de solución acuosa 3-n de hidróxido sódico, a 90-95° por 15 minutos y a continuación a la temperatura del ambiente por 24 horas. Se filtró por succión el producto cristalino y se le recrystalizó en acetato de etilo, lo que dió 4-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona, con punto de fusión en 108°.
- 15.
- 20.
- 25.

El compuesto de partida puede prepararse así, por ejemplo:

Se calientan a 50-60° por 10 minutos 178 g de



388526

- 3-etoxi-4-metoxi-benzoaldehido, 132 g de cianoacetato de etilo, 330 cc de etanol y 10 cc de piperidina y seguidamente se enfría la solución (que se ha vuelto anaranjada) a 10° por 2 horas. Filtrando por succión, se separan los
5. cristales formados y se lavan sobre el filtro con 200 cc de etanol a temperatura de hielo. La recrystalización en 500 cc de ácido acético al 50% del etil-3-etoxi-4-metoxi-
-alfa-cianocinamato, en cristales amarillos que funden a 142-143°.
10. 220 g de etil-3-etoxi-4-metoxi-alfa-cianocinamato en 1200 cc de metanol se hidrogenan a presión de 800-900 libras y a 20-25° con 10 g (5%) de carbón paladiado. La hidrogenación se termina en una hora. Después de filtrar y evaporar, se obtiene un jarabe de etil-3-etoxi-4-metoxi-alfa-
15. -ciano-dihidrocinamato, que puede emplearse sin purificación como sigue:
- Se deslien 184 g de etil-3-etoxi-4-metoxi-alfa-
-cianodihidrocinamato bruto, siruposo, y 165 g de hidrato de hidracina (acuoso al 85%), mientras se enfría con agua
20. helada para contener en 40-50° la temperatura de la reacción, algo exotérmica. El producto cristaliza rápidamente.
- Después de dejarlo reposar a 20-40° por 3 a 4 horas se suspende el cristalizado por 200 cc de agua, se filtra por succión y se lava con 200 a 500 cc de agua fría. La hidracida
25. resultante de ácido 3-etoxi-4-metoxi-alfa-ciano-dihidrocinámico funde, después de recrystalización, a 158-159°.
- 13,75 g de la hidracida de ácido 3-etoxi-4-metoxi-
-alfa-ciano-hidrocinámico se muelen en un mortero con 50 cc de ácido sulfúrico acuoso 10-n, hasta obtener una solución



- límpida, que se lava en un vaso de precipitados de un litro con 30 cc más de ácido sulfúrico 10-n. Agitando, se añaden 500 g de hielo triturado y, sin dilación, se instala en la mezcla agitada una solución de 3,5 g de nitrito
5. sódico en 20 cc de agua. Se agregan 200 cc de cloruro de metileno y 100 cc de metanol y se agita la mezcla por 15 minutos. Se separan las capas, se extrae la capa acuosa con 75 cc de cloruro de metileno, se secan brevemente sobre sulfato de magnesio los extractos combinados de cloruro de metileno, se filtran y se añaden a 500 cc de metanol. Se destila el metileno en una columna y, cuando los vapores destilantes alcanzan 60-65°, se somete el residuo a reflujo en el matraz por 4 horas. La evaporación hasta sequedad, en vacío, y la siembra del residuo dan metil- α -ciano-2-
10. -(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil-carbamato cristalino, que después de recristalización en isopropanol, funde a 125-127°.
- 15.
20. 43,5 g de metil- α -ciano-2-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil-carbamato se hidrogenan en 600 cc de metanol, con adición de 20 cc de dietilamina y 10 g de cobalto de Raney y bajo presión de 900 a 1000 libras. La hidrogenación queda terminada en 5 horas. Se evapora en vacío la solución filtrada, se recoge el residuo en 200 cc de acetato de etilo y se acidifica la solución hasta pH 3 con ácido clor
25. hídrico alcohólico. El clorhidrato resultante de metil- α -aminometil-2-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil-carbamato funde, después de recristalización en metanol/éter, a 172-173°.

EJEMPLO 2

388526



De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, puede obtenerse también:

- a partir de clorhidrato de dl-metil- α -aminometil-2-(3-metoxi-4-etoxifenil)-etil-carbamato,
5. la 4-(3-metoxi-4-etoxi-bencil)-2-imidazolidinona, de punto de fusión 137-138°.

El compuesto de partida puede prepararse, por ejemplo, según la secuencia siguiente:

- etil-3-metoxi-4-etoxi-alfa-ciano-cinamato,
- 10. - etil-3-metoxi-4-etoxi-alfa-ciano-dihidrocina-mato,
- hidracida de ácido 3-metoxi-4-etoxi-alfa-ciano-dihidrocina-mico,
- metil- α -ciano-2-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-etil-carbamato.

15.

EJEMPLO 3

Preparación de dl-4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona a partir de clorhidrato de dl-metil- α -aminometil-2-(3-butoxi-4-metoxifenil)-etil-carbamato.

- Se calentaron a 95-100° con agitación, por 45 minutos, 48 g de clorhidrato de dl-metil- α -aminometil-2-(3-butoxi-4-metoxifenil)-etil-carbamato en 480 cc de solución acuosa 3-n de hidróxido sódico. Después del enfriamiento cristalizó la dl-4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona, que después de recristalización en isopropanol funde a 126°.
- 20.
- 25.

El compuesto de partida puede prepararse, por ejemplo, así:

A una solución de 17,2 g (0,75 átomos) de sodio y 270 cc de etanol se añaden agitando 114 g de isovainilla

388526



- na. Se precipita una sal sódica de la isovainillina. Agitando, se añaden 173 g (0,94 moles) de 1-yodobutano y se somete la mezcla a reflujo por 18 horas. Luego se vierte la mezcla reaccional en 1900 cc de agua y se recoge en
5. 300 cc de benceno el aceite precipitado. Se extrajo la fase acuosa por seis veces con 100 cc de benceno y los extractos bencénicos, combinados, se lavaron por seis veces con 100 cc cada vez de solución acuosa 1,5-normal de hidróxido sódico y por último con 100 cc de agua. Acidifican
10. do con ácido sulfúrico 10-normal la fase acuosa combinada y extrayendo con cloruro de metileno se recuperaron 36 g de isovainillina no reaccionada. Luego se evaporaron en vacío y en baño de agua las fases bencénicas que contenían el producto y se destiló en vacío el residuo, aldehido 3-n-butoxi-4-metoxi-benzoico, de punto de ebullición 149-150^o/5 mm y punto de fusión 39-40^o.

El aldehido 3-n-butoxi-4-metoxi-benzoico obtenido puede transformarse en el compuesto de partida deseado mediante la secuencia siguiente:

20. - etil-3-butoxi-4-metoxi-alfa-ciano-cinamato (punto de fusión, 55^o),
- etil-3-butoxi-4-metoxi-alfa-ciano-dihidrocinamato,
- hidracida de ácido 3-butoxi-4-metoxi-alfa-ciano-dihidrocinámico (punto de fusión, 143-144^o),
25. - metil- γ -ciano-2-(3-butoxi-4-metoxi-fenil)-etil-carbamato (punto de fusión, 101-102^o),
- clorhidrato de metil- γ -aminometil-2-(3-butoxi-4-metoxi-fenil)-etil-carbamato (punto de fusión, 157^o).

388526



EJEMPLO 4

Preparación de 4-(3-isopropoxi-4-metoxi)-2-imidazolidinona

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 3, puede obtenerse también:

5. a partir de clorhidrato de dl-metil- γ -aminometil-2-(3-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-etil-carbamato,
- la 4-(3-isopropoxi-4-metoxi-2-imidazolidinona; de punto de fusión 119°.

10. El compuesto de partida puede prepararse, por ejemplo, mediante la secuencia siguiente:

- aldehído 3-isopropoxi-4-metoxi-benzoico, de punto de ebullición 130°/3 Torr,
- etil-3-isopropoxi-4-metoxi-alfa-ciano-cinamato, de punto de fusión 102-103°,
- 15. - etil-3-isopropoxi-4-metoxi-alfa-ciano-dihidrocina-mato,
- hidracida de ácido 3-isopropoxi-4-metoxi-alfa-ciano-dihidrocínámico, de punto de fusión 134-137°,
- metil- γ -ciano-2-(3-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-etil-carbamato, de punto de fusión 89-90°.

20.

EJEMPLO 5

Preparación de 4-(3-metoxi-4-etoxi-bencil)-2-imidazolidinona

25. Se disolvió en 6,6 cc de NaOH 3-n un total de 2,2 g de 4-(3-metoxi-4-hidroxi-bencil)-2-imidazolidinona y la solución resultante se agitó con 1,7 g de sulfato de dietilo a 35-45° por 30 minutos. Luego se enfrió la solución hasta 20°, con agitación, y durante este tiempo apareció un precipitado oleoso, que cristalizó lentamente. Se separaron los cristales por filtración y se recrystalizaron primeramente en agua y luego en acetato de etilo, lo

388526



que dió 4-(3-metoxi-4-etoxi-bencil)-2-imidazolidinona, con punto de fusión de 137-138°.

5. Se calentaron conjuntamente a 50-60°, por 10 minutos 152 g de vainillina, 113 g de cianoacetato de etilo, 280 cc de etanol y 10 cc de piperidina y a continuación se enfrió hasta 10°, durante 2 horas, la solución que se había vuelto de color anaranjado. Se filtró por succión el etil-3-metoxi-4-hidroxi-alfa-cinamato cristalino y se le lavó sobre el filtro con 200 cc de etanol a temperatura de
10. hielo. Después de recristalización, el compuesto fundió a 109-110°.

Se hidrogenaron bajo presión de 800-900 libras y a 20-25°, con 10 g de carbón paladiado al 5%, 185 g de etil-3-metoxi-4-hidroxi-alfa-cianocinamato en 1200 cc de metanol. La hidrogenación se terminó en una hora. Proporcionó, después de filtración y evaporación, un jarabe que cristalizó despacio, en un período de varios días. El etil-3-metoxi-4-hidroxi-alfa-ciano-dihidrocinamato resultante funde a 79-80° después de recristalización en etanol.

20. 184 g del etil-3-metoxi-4-hidroxi-alfa-ciano-hidrocinamato obtenido como se ha expuesto antes en forma de un jarabe y 140 g de hidrato de hidracina (acuoso al 85%) se desliaron conjuntamente mientras se refrigeraba con agua helada para contener en 40-50° la temperatura de la reacción, algo exotérmica. El producto cristalizó rápidamente.
25. Después de dejarlo reposar a 20-40°, por 3 a 4 horas, se deslió la hidracida de ácido 3-metoxi-4-hidroxi-alfa-ciano-dihidrocinámico con 200 cc de agua, se filtró por succión y se lavó con agua fría. El compuesto resultante funde a



196-197^o después de recristalización en agua.

5. Se molieron en un mortero 11,75 g de hidracida de ácido 3-metoxi-4-hidroxi-alfa-ciano-dihidrocinámico con 50 cc de ácido sulfúrico acuoso 10-n, hasta obtener una solución límpida, que se lavó en un vaso de precipitados de un litro con 30 cc más de ácido sulfúrico 10-n. Se añadieron agitando 500 g de hielo triturado y, sin dilación, se instilaron en la mezcla agitada 20 cc de una solución acuosa de 3,5 g de nitrito sódico. Se añadieron 200 cc de cloruro de metileno y 100 cc de metanol y se agitó la mezcla por 15 minutos. Luego se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con 75 cc de cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno, combinados, se secaron brevemente sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se añadieron a 500 cc de metanol. Se destiló el cloruro de metileno en una columna y, cuando los vapores destilantes hubieron alcanzado 60-65^o, se sometió el residuo a reflujo en el matraz, por 4 horas. La evaporación hasta sequedad en vacío y la siembra del residuo dieron metil- γ -ciano-2-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-etil- γ -carbamato cristalino, el cual, después de recristalización en isopropanol, funde a 126-127^o.

25. 37,5 g del metil- γ -ciano-2-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-etil- γ -carbamato se hidrogenaron en 100 cc de metanol, con adición de 20 cc de trietilamina, valiéndose de 10 g de cobalto de Raney y con presión de 900 a 1000 libras. La hidrogenación quedó terminada en 5 horas. Se evaporó entonces en vacío la solución filtrada, se recogió el residuo en 200 cc de acetato de etilo y se acidificó la solución

388526



con ácido clorhídrico alcohólico, hasta pH 3. Después de recristalización en metanol/éter, el clorhidrato de metil-1-aminometil-2-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-etil-7-carbamato funde a 225-226°.

5. A 0-10°, se añadieron en una sola porción 5,8 g de clorhidrato de metil-1-aminometil-2-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-etil-7-carbamato a solución acuosa 3-normal de hidróxido sódico. Se dejó reposar la solución por una noche a la temperatura del ambiente (20-25°), se la neutralizó con 10,2 cc de ácido acético y se dejó cristalizar el producto por 24 horas. De las aguas madres, salificando con sulfato amónico, se obtuvo una cosecha suplementaria. Después de recristalización en agua o isopropanol, la 4-(3-metoxi-4-hidroxi-bencil)-2-imidazolidinona obtenida funde a 147-148°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 6

Preparación de 4-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona.

20. Se disolvieron en 33 cc de solución acuosa 3-n de hidróxido sódico 11 g de 4-(3-hidroxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona y se instilaron en la solución agitada 8,5 g de sulfato de dietilo en un período de una hora. El producto cristalizó, se le filtró por succión y se le lavó con agua fría. Después de recristalizada en isopropanol, la 4-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona obtenida funde a 108°.
- 25.

Se mezclaron 200 g de isovainillina, 149 g de cianoacetato de etilo, 370 cc de etanol y 13 cc de piperidina y se calentó la mezcla a 40-50° por 15 minutos. Lue-

388526



go se la dejó enfriar hasta la temperatura ambiente en el curso de 1 a 2 horas y por último se la refrigeró hasta 5-10° para cristalización completa. El 3-hidroxi-4-metoxi-alfa-ciano-cinamato de etilo obtenido funde a 119-120° después de

5. recristalización en 50% de ácido acético.

185 g del 3-hidroxi-4-metoxi-alfa-ciano-cinamato de etilo se hidrogenaron en 1200 cc de metanol con 10 g de carbón paladiado al 5%, como catalizador, con presión de 1000 libras y a 25-30°. La hidrogenación quedó terminada al

10. cabo de una hora, cuando se hubo absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. Después de filtrar y de evaporar el disolvente, el jarabe que quedó se suspendió con 140 cc de hidrato de hidracina al 85%, mientras se mantenía la temperatura de la mezcla por debajo de 60°. Después de 3 a 4 ho-

15. ras, se suspendió el cristalizado con 200 cc de agua y se filtró por succión. La hidracida de ácido 3-hidroxi-4-metoxi-alfa-ciano-dihidrocinámico obtenida funde a 193-194° después de recristalización en agua.

11,75 g de la hidracida de ácido 3-hidroxi-4-metoxi-alfa-cianodihidrocinámico se transformaron en metil- α -ciano-2-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etil-carbamato de manera completamente análoga a la del Ejemplo 4 y el producto siruposo, no cristalizante, se hidrogenó en las condiciones del

20. experimento 4. El clorhidrato obtenido de metil- α -aminometil-2-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etil-carbamato funde a 171-

25. 173° después de recristalización en metanol/éter.

Se disolvieron a 0-10° en solución acuosa 3-normal de hidróxido sódico 5,8 g de clorhidrato de metil- α -aminometil-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-etil-carbamato y se



388526

dejó reposar la solución por 12 horas a la temperatura del ambiente y por 10 a 15 minutos a 50°. La 4-(3-hidroxi-4-metoxibencil)-2-imidazolidinona obtenida funde a 198-199° después de recristalización en isopropanol.

5.

EJEMPLO 7

Preparación de 4-(3-isopropoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona.

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 6, puede obtenerse también :

10. a partir de 4-(3-hidroxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona, por tratamiento con bromuro de isopropoxilo, la 4-(3-isopropoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona, de punto de fusión 119°.

EJEMPLO 8

15. Preparación de 4-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona

8 g de 4-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-2-imidazolidinona disueltos en 23 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico y 5 g de sulfato de dimetilo en las condiciones que se han descrito en el procedimiento dieron 4-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona, con punto de fusión de 108°.

20.

El compuesto de partida puede prepararse, por ejemplo, de manera análoga a la descrita en los Ejemplos 5 y 6, en la secuencia siguiente :

- aldehído 3-etoxi-4-hidroxi-benzoico,
- 25. - etil-3-etoxi-4-hidroxi-alfa-ciano-cinamato (punto de fusión, 129°),
- etil-3-etoxi-4-hidroxi-alfa-ciano-dihidrocinnamato,
- hidracida de ácido 3-etoxi-4-hidroxi-alfa-ciano-dihidrocinnámico (punto de fusión, 162-163°),



- metil- γ -ciano-2-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-etil- γ -
-carbamato (punto de fusión, 137-138°),
- clorhidrato de dl-metil- γ -aminometil-2-(3-etoxi-4-hi-
droxi-fenil)-etil- γ -carbamato (punto de fusión, 154-155°).

5.

EJEMPLO 9

Preparación de 4-(3-metoxi-4-etoxi-bencil)-2-imidazolidinona

Se disolvieron en 35 cc de solución acuosa 2-n
de hidróxido sódico 12 g de 4-(3-hidroxi-4-etoxi-bencil)-2-
-imidazolidinona; se añadió a la solución resultante, a go-
tas, una solución de 7,5 g de sulfato de dimetilo y se agi-
tó la mezcla reaccional por una hora. La 4-(3-metoxi-4-etoxi-
bencil)-2-imidazolidinona cristalina que se obtiene funde a
137-138° después de recristalización en acetato de etilo.

10.

El compuesto de partida puede prepararse, por

15.

ejemplo, en la secuencia siguiente :

- aldehído 3-hidroxi-4-etoxi-benzoico,
- etil-3-hidroxi-4-etoxi-alfa-ciano-cinamato,
- etil-3-hidroxi-4-etoxi-alfa-ciano-dihidrocinamato,
- hidracida de ácido 3-etoxi-4-hidroxi-alfa-ciano-
-dihidrocinámico,
- metil- γ -ciano-2-(3-hidroxi-4-etoxi-fenil)-etil- γ -
carbamato,
- clorhidrato de dl-metil- γ -aminometil-2-(3-hidroxi-
-4-etoxi-fenil)-etil- γ -carbamato.

20.

EJEMPLO 10

Formulación parenteral

Por cc. :

4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-
-imidazolidinona

5,0 mg

38852A



	propilenglicol	0,4 cc
	alcohol bencílico (sin benzaldehido)	0,15 cc
	etanol al 95%, de la Farmacopea nortea-	
	mericana	0,1 cc
5.	agua para inyección c.s. hasta	1,0 cc

Procedimiento (para 10.000 cc):

10. Se disolvieron en el alcohol bencílico los 50 gramos de 4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona y se añadieron los 4.000 cc de propilenglicol y los 1.000 cc de etanol. Se ajustó la solución al volumen final de 10.000 cc con agua para inyección. Se filtró la solución por una candelilla Selas 0,2, se envasó en ampollas de tamaño apropiado, se gasificó con nitrógeno y se sellaron las ampollas.

15.

EJEMPLO 11

Formulación parenteral

	Cada ampolla de 1 cc contiene :	<u>Por cc. :</u>
	4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-	
	-imidazolidinona	5,1 mg
20.	alcohol bencílico	0,1 cc
	agua para inyección, de la Farmacopea	
	norteamericana, c.s. hasta	1 cc.

Procedimiento (para 10.000 cc):

25. En un recipiente limpio de vidrio o forrado de vidrio se calentaron, a 90°, 8,000 cc de agua para inyección. Luego se enfrió hasta 50-60°C, se añadió el alcohol bencílico y se disolvió agitando. A continuación se dejó enfriar la solución hasta la temperatura del ambiente. Se añadieron bajo atmósfera de nitrógeno los 51,0 g de



4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona y se agitó hasta disolución completa. Se añadió luego agua para inyección en cantidad suficiente para formar un volumen total de 10.000 cc. Se filtro esta solución por una candelilla Selas 5. 0,2, se la envasó en ampollas de tamaño apropiado, se gasificó con nitrógeno y se sellaron las ampollas.

EJEMPLO 12

	<u>Formulación para pastillas</u>	<u>Por pastilla</u>
	4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-	
10.	-imidazolidinona	10,0 mg
	lactosa	113,5 mg
	almidón de maíz	70,5 mg
	almidón de maíz pregelatinizado	8,0 mg
	estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
15.	Peso. total	205,0 mg

Procedimiento :

Se mezcló la 4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona con la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz pregelatinizado en una mezcladora de tamaño apropiado. Se pasó la mezcla por una máquina desmenuzadora Fitzpatrick, provista de tamiz nº 1A y con cuchillas hacia delante. Se devolvió la mezcla a la mezcladora y se la humedeció con agua hasta formar una pasta espesa. La masa húmeda se pasó por un tamiz número 12 y los gránulos húmedos se secaron en bandejas forradas de papel, a 110°F. Se devolvieron a la mezcladora los gránulos secados, se añadió el estearato cálcico y se mezcló bien. Se comprimieron los gránulos en una pastilla de 200 mg de peso utilizando troqueles cóncavos normales, de 5/16" de diámetro.



388526

EJEMPLO 13

	<u>Formulación para pastillas</u>	<u>Por pastilla</u>
	4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-	
	-imidazolidinona	25,00 mg
5.	lactosa, de la Farmacopea norteamericana	64,50 mg
	almidón de maíz	10,00 mg
	estearato de magnesio	0,50 mg

Procedimiento:

10. Se mezcló la 4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona con la lactosa, el almidón de maíz y el estearato de magnesio en una mezcladora apropiada. Se combinó todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora Fitzpatrick, provista de tamiz nº 1A y con cuchillas hacia delante. Con los polvos mezclados se formaron trociscos en una máquina compresora de pastillas. Se desmenuzaron los trociscos hasta un tamaño de cernido apropiado (tamiz nº 15) y se mezcló bien. Se comprimieron las pastillas a un peso de 100 mg cada una, utilizando troqueles para pastillas de 1/4" aproximadamente de diámetro. (Las pastillas pueden ser planas o biconvexas y estar entalladas si se desea).

20.

EJEMPLO 14

	<u>Formulación para cápsulas</u>	<u>Por cápsula</u>
	4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-	
25.	-imidazolidinona	25 mg
	lactosa	158 mg
	almidón de maíz	37 mg
	talco	<u>5 mg</u>
	Peso total	225 mg



388526

Procedimiento:

Se mezcló la 4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada. Se combinó todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora Fitzpatrick con tamiz nº 1A y cuchillas hacia delante. El polvo homogeneizado se devolvió a la mezcladora, se le añadió el talco y se homogeneizó perfectamente. Luego se envasó la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura nº 4, en una máquina encapsuladora Parke Davis. (Puede utilizarse cualquier máquina de tipo semejante).

EJEMPLO 15

	<u>Formulación para cápsulas</u>	<u>Por cápsula</u>
	4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-	
15.	-imidazolidinona	50 mg
	lactosa, de la Farmacopea norteamericana	125 mg
	almidón de maíz, de la Farmacopea norteamericana	30 mg
	Talco, de la Farmacopea norteamericana	<u>5 mg</u>
20.	Peso total	210 mg

Procedimiento:

Se mezcló la 4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada. Se homogeneizó todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora Fitzpatrick con tamiz nº 1A y cuchillas hacia delante. Se devolvió a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añadió el talco y se homogeneizó perfectamente. Se envasó la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura, nº 4, en una máquina encapsu-



ladora Parke Davis.

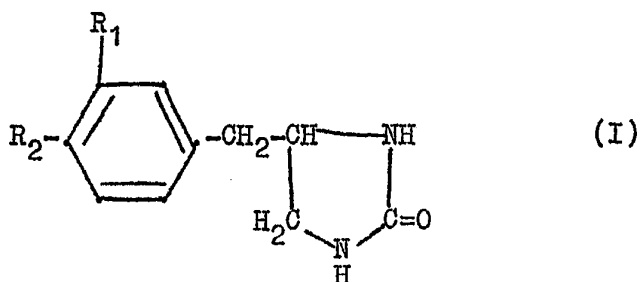
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 13.769 del 24 de febrero de 1970.

5.

1.- Procedimiento para la preparación de nuevas bencil-imidazolidinonas substituidas, de la fórmula general

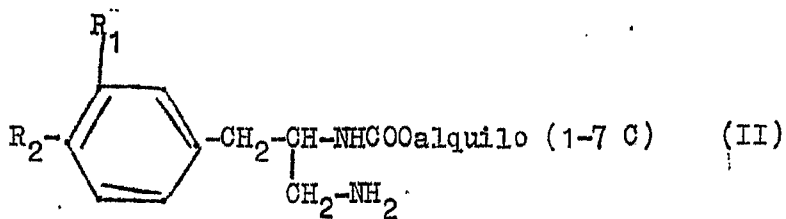
10.



15.

en la que R₁ representa metoxilo y R₂ representa etoxilo, o bien R₁ etoxilo, isopropoxilo o butoxilo y R₂ representa metoxilo, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula general

20.



25.

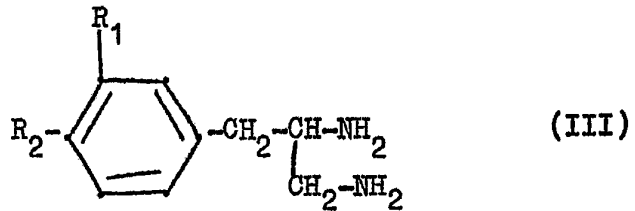
en la que R₁ y R₂ tienen el mismo significado que antes,
o una sal respectiva de adición de ácido, con una solución alcalina;
o bien
hacerse reaccionar con fosgeno un compuesto de la fórmula



388526

general

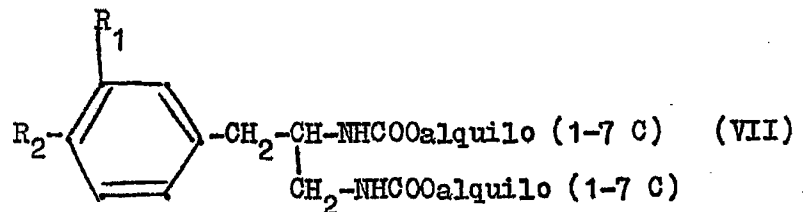
5.



en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes;

o bien

10. tratarse un compuesto de la fórmula general



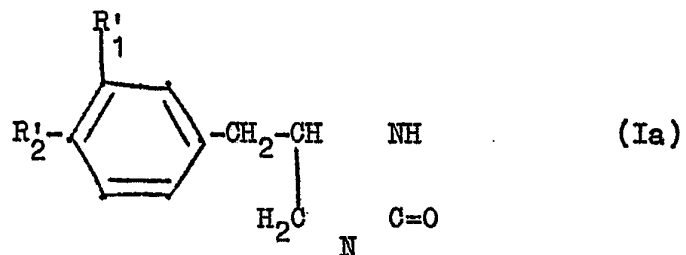
15.

en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes,

a temperatura elevada, con una solución alcalinoalcohólica;

o bien

20. hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



25.

en la que uno de los sustituyentes R'_1 y R'_2 denota hidroxilo mientras que el otro tiene el significado que se ha atribuido a R_1 o R_2 , con un agente de alquilación que dé los

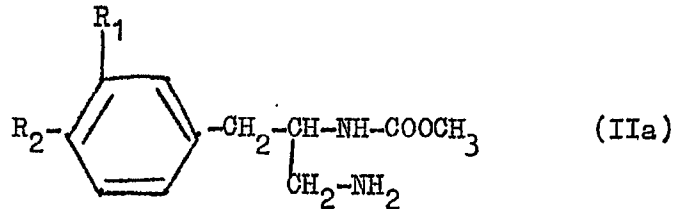


388526

substituyentes R₁ o R₂.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula general

5.



en la que R₁ y R₂ representa etoxilo, o bien

10.

R₁ representa etoxilo, isopropoxilo o butoxilo y R₂ representa metoxilo,

o una sal respectiva de adición de ácido, con una solución acuosa o alcohólico-alcalina, en el intervalo de temperatura de unos 20 a unos 120°C.

15.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado en que el compuesto de partida es el dl-metil-l-1-aminometil-2-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-etil-l-carbamato.

4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado en que el compuesto de partida es el dl-metil-l-1-aminometil-2-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil-l-carbamato.

20.

5.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado en que el compuesto de partida es el dl-metil-l-1-aminometil-2-(3-butoxi-4-metoxi-fenil)-etil-l-carbamato.

25.

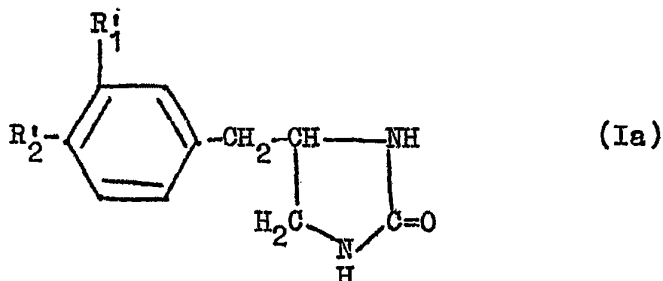
6.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado en que el compuesto de partida es el dl-metil-l-1-aminometil-2-(3-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-etil-l-carbamato.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula ge-

388526



neral



10. en la que uno de los substituyentes R_1 y R_2 denota hidroxilo mientras que el otro tiene el significado que se ha atribuido a R_1 o R_2 , con un agente de alquilación que proporcione los substituyentes R_1 o R_2 , en una solución acuosa de hidróxido alcalino y a temperatura en el intervalo de unos 20 a unos 60°C.

15. 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por tratarse 4-(3-hidroxi-4-etoxi-bencil)-2-imidazolidinona con sulfato de dimetilo.

9.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por tratarse 4-(3--etoxi-4-hidroxi-bencil)-2-imidazolidinona con sulfato de dietilo.

20. 10.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por tratarse 4-(3-metoxi-4-hidroxi-bencil)-2-imidazolidinona con sulfato de dietilo.

11.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por tratarse 4-(3-metoxi-4-etoxi-bencil)-2-imidazolidinona con sulfato de dietilo.

25. 12.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por tratarse 4-(3-hidroxi-4-metoxi-bencil)-2-imidazolidinona con 1-yodobutano.

13.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por tratarse 4-(3-hidroxi-4-metoxi-bencil)-2-



388526

imidazolidinona con bromuro de isopropilo.

14.- Procedimiento para la preparación de nuevas bencil-imidazolidinonas substituidas.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 31 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 23 de Febrero 1971

p.a. p.p.

JAIMÉ ISERN

Firmado: FELIPE PRIETO

MLA.