

407203

30



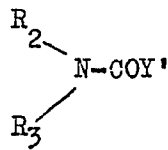
-2-

- cíclicos y sustituidos básicamente donde m es el número 2 ó 3, R es un grupo alquileo de cadena recta o ramificada con 2-4 átomos de carbono, R₁ es un residuo de hidrocarburo alifático con 1-18 átomos de carbono saturado o no saturado, de cadena recta o ramificada, R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, significan hidrógeno o residuos alquilenos bajos con 1-4 átomos de carbono o junto con el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, un residuo de piperidona, piperidina, homopiperidina o morfolina y A es el residuo de una piperazina, 1,4-diazaciclooctano, 1,4 - ó 1,5- diazaciclooctano o de una diamina alifática de la fórmula $\begin{matrix} -N-B-N- \\ | \quad | \\ R_4 \quad R_5 \end{matrix}$ enlazado por medio de 2 átomos de nitrógeno, donde B es una cadena de polimetileno con 2-3 átomos de carbono, y R₄ y R₅ representan hidrógeno o residuos alquilenos bajos con 1-4 átomos de carbono, preferentemente grupos metilos; el presente invento se refiere además a las sales de las combinaciones de la fórmula I con ácidos farmacológicamente inofensivos.

20.- El residuo de la piperazina preferentemente no es sustituido o se sustituye con 1 ó varios grupos etilos, preferentemente 1 ó 2 metil y/o grupos etilos; los demás residuos A quedan preferentemente sin sustituir.

25.- El procedimiento para la producción de nuevas combinaciones de la fórmula general I y de sus sales se caracteriza por el hecho de que cantidades -- equivalentes de las combinaciones de la fórmula general II, III, IV y V

30.-



II

5.-

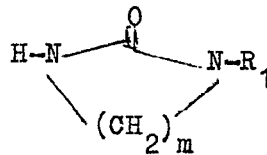


III



IV

10.-



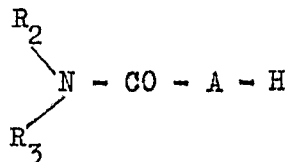
V

15.-

se reacciona en presencia de un disolvente inerte y en un caso dado de un condensador básico a elevada temperatura gradualmente entre sí y las bases obtenidas de la fórmula I, en caso de que se desée, se transforma en sales con ácidos farmacológicamente inofensivos o las sales obtenidas de estas combinaciones se transforman en bases libres.

20.-

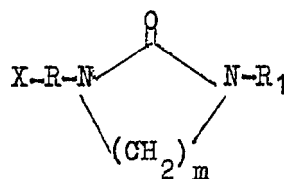
Así en principio se pueden las combinaciones de la fórmula II y III convertir en combinaciones de la fórmula VI



VI

25.-

las combinaciones de la fórmula IV y V en las combinaciones de la fórmula VII



VII

30.-

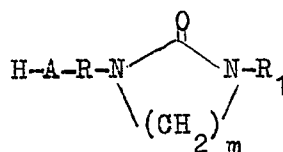
407203



-4-

y a continuación las combinaciones de las fórmulas VI y VII en combinaciones de la fórmula general I. Además se pueden convertir las combinaciones de la fórmula IV y V, como anteriormente, en combinaciones de la fórmula VII, las combinaciones de las fórmulas VII y III en combinaciones de la fórmula VIII

5.-

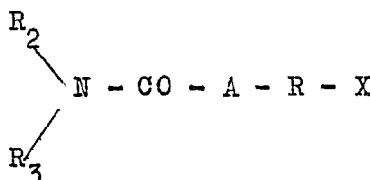


VIII

10.-

y las combinaciones de las fórmulas VIII y II en combinaciones de la fórmula general I. Además, como anteriormente, las combinaciones de las fórmulas II y III se pueden convertir en combinaciones de la fórmula VI, las combinaciones de las fórmulas VI y IV en combinaciones de la fórmula IX

15.-



IX

20.-

y las combinaciones de las fórmulas IX y V en las combinaciones de la fórmula general I. Finalmente, se puede proceder también de manera que primeramente las combinaciones de las fórmulas III y IV se conviertan en combinaciones de la fórmula X

25.-



X

y o esta combinación de la fórmula X reacciona con una combinación de la fórmula II y se transforma en combinaciones de la fórmula IX y esta combinación de la fórmula IX reacciona con una combinación de la fórmula V, como anteriormente, convirtiéndose en las

30.-



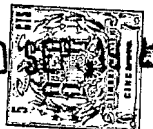
- combinaciones de la fórmula general I, o las combinaciones de la fórmula X reaccionan con una combinación de la fórmula V convirtiéndose en combinaciones de la fórmula VIII, y estas combinaciones de la fórmula VIII, como anteriormente, reaccionan con combinaciones de la fórmula II convirtiéndose en las combinaciones de la fórmula general I. No es esencial la serie de transformaciones, es decir, el enlace o unión de cada uno de los elementos de las moléculas.
- 5.-
- 10.- El procedimiento para la producción de las combinaciones de la fórmula general I abarca siempre tres etapas de reacción.

- En las fórmulas anteriores X, que pueden ser iguales o diferentes en las fórmulas, son residuos de ésteres reactivos, preferentemente átomos de halógeno y/o residuos de ésteres de ácido sulfónico, Y' un átomo de halógeno o un residuo alcoxi bajo o el residuo fenoxi, preferentemente un átomo de halógeno y m, R, R₁, R₂, R₃ y A tienen el mismo significado que en la fórmula I.
- 15.-
- 20.-

- El procedimiento conforme al invento se efectúa ventajosamente en un disolvente orgánico inerte, preferentemente en un éter como dioxan o en un hidrocarburo aromático como benzol, toluol o xilol. Como medio de condensación básico se aplica preferentemente una amina terciaria o un derivado alcalino, como el carbonato cálcico. Es especialmente preferida la trietilamina. También pueden formarse sales, por ejemplo, sales alcalinas de los productos iniciales,
- 25.-
- 30.-

407203

30



-6-

- por ejemplo de las combinaciones de la fórmula V mediante reacción con una amida alcalina o un hidruro alcalino. Pero se puede trabajar también sin el aditivo de un medio de condensación, obteniéndose en la
- 5.- última etapa inmediatamente las sales de las combinaciones de la fórmula general I. El procedimiento - conforme al invento se realiza a una temperatura elevada, especialmente en el punto de fusión de cada uno de los disolventes. Se prefieren aplicar cantidades equimolares de las componentes de reacción.
- 10.-
- Como combinaciones de la fórmula III, en las que A son residuos cíclicos, se prefiere aplicar los derivados en los cuales uno de los dos átomos de nitrógeno del anillo se sustituye por un grupo fácilmente desintegrable, especialmente un grupo carbalcoxi, para obtener los productos intermedios deseados de las fórmulas VI, VIII o X, respectivamente, en
- 15.- la forma más pura posible y con el rendimiento mayor posible. El producto de reacción que resulta de aquí se somete acto seguido a la hidrólisis alcalina con
- 20.- potasa caústica alcohólica y de este modo el segundo átomo de nitrógeno que ha de transformarse se pone en libertad. De este modo, se pueden elaborar los -- productos intermedios de la fórmula general VI, por
- 25.- ejemplo, a partir de la mono-N-carbalcoxipiperazina y en caso dado de carbamicloruros sustituidos y de la hidrólisis alcalina adjunta del producto de reacción con potasa caústica alcohólica.
- 30.-
- En las combinaciones en que A representa el residuo de una diamida alifática de cadena abierta, se



puede proceder de manera que se aplique la alquilendiamina de la fórmula III con un excedente (cuádruplo de la cantidad preparada). Gracias al excedente de -- diamina se obtienen los productos intermedios deseados en una cantidad buena.

5.-

Los productos intermedios de la fórmula general IX se pueden elaborar, por ejemplo, también mediante reacción de las combinaciones de la fórmula general VI con etilenoóxido y un intercambio sucesivo de la combinación hidroxilo con halógeno o el residuo de -- un éster de ácido sulfónico.

10.-

Las combinaciones conforme al invento de la fórmula general I pueden obtenerse como bases libres o como sales de adición ácida fisiológicamente inofensivas como, por ejemplo, hidrocloruros, maleinatos o citratos.

15.-

Las combinaciones conforme al invento de la fórmula general I se caracterizan por su acción antimicótica y antiviral con muy reducida toxicidad y buena tolerabilidad. Al emplear como sustancia antiviral se pueden aplicar en el hombre y en los animales contra los virus DNS y RNS. Para esto se aplican o bien -- por vía oral o parenteral, como grageas, tabletas o en cápsulas o externamente como unguento, spray y similares. En comparación con productos conocidos hasta el momento, se caracterizan por la acción simultánea contra virus DNS y RNS, y por el hecho de que se pueden emplear como terapia tanto poco antes de la infección como también después de la misma.

20.-

25.-

30.-

407203



-8-

El examen de una sustancia antiviral puede efectuarse mediante la técnica del cultivo de tejidos o el ensayo en animales. En el cuadro 1 relativo a combinaciones de la fórmula general I y concretamente en la columna "Acción antiviral" se han tenido en cuenta las disposiciones del ensayo con ambas técnicas:

1. Ensayo de plaquetas en el cultivo de tejido con la infección del tejido de los fibroblastos del embrión del pollo con el virus de la peste atípica de aves (NDV).

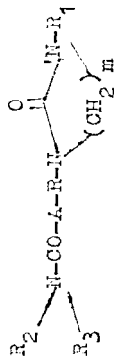
2. Acción curativa tras la infección del ratón con el virus de la gripe.

407203







407203

-9-

Tabla 1



x HCl

| Ejemplo N° | R ₁ | R ₂ | R ₃ | A | R | m | Punto de fusión (°C) | Acción antiviral cultivo del tejido contra virus NDV | Ensayo con ratones contra el virus de la gripe |
|------------|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|------------------------------------|---|----------------------|--|--|
| 8 u 13 | CH ₃ - | C ₂ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | -N  N- | -(CH ₂) ₂ - | 2 | 184-185 | ++ | ++ |
| 9 | n-C ₆ H ₁₃ - | C ₂ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | -N  N- | -(CH ₂) ₂ - | 2 | 176-179 | (+) | + |
| 10 | n-C ₈ H ₁₇ - | C ₂ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | -N  N- | -(CH ₂) ₂ - | 2 | 173-176 | + | (+) |
| 5 | n-C ₁₀ H ₂₁ - | C ₂ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | -N  N- | -(CH ₂) ₂ - | 2 | 167-169 | ++ | ++ |
| 4 | n-C ₁₂ H ₂₅ - | C ₂ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | -N  N- | -(CH ₂) ₂ - | 2 | 165-168 | + | (+) |
| 1 u 2 | n-C ₁₄ H ₂₉ - | C ₂ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | -N  N- | -(CH ₂) ₂ - | 2 | 162-165 | ++ | ++ |

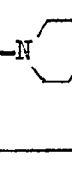
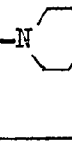
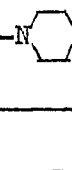
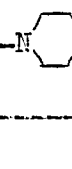

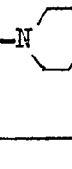
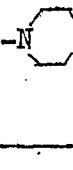


407203

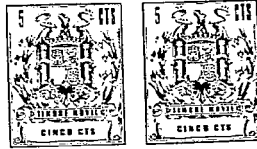
407203

| Ejemplo No | R ₁ | R ₂ | R ₃ | A | R | m | Punto de fusión (°C) | Acción antiviral cultivado del tejido contra virus NDV | * Ensayo con ratones contra el virus de la gripe |
|------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|----------------------------------|---|----------------------|--|--|
| 3 | n-C ₁₄ H ₂₉ | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | | -(OH) ₂ ³⁻ | 2 | 162-169 | (+) | ++ |
| 7 | n-C ₁₄ H ₂₉ | n-C ₃ H ₇ | n-C ₃ H ₇ | | -(OH) ₂ ³⁻ | 2 | 131-136 | + | + |
| 6 | n-C ₁₆ H ₃₃ | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | | -(OH) ₂ ² | 2 | 160-164 | + | ++ |
| 11 | OH ₃ | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | | -(OH) ₂ ³⁻ | 3 | 179-180 | + | + |
| 12 | n-C ₁₄ H ₂₉ | OH ₃ | OH ₃ | | -(OH) ₂ ²⁺ | 2 | 145-148 | + | (+) |
| 14 | OH ₃ | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | | -(OH) ₂ ²⁻ | 2 | 145-147 | ++ | (+) |
| 17 | OH ₃ | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | | -(OH) ₂ ⁴⁻ | 2 | 124-126 | ++ | + |

407203



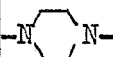


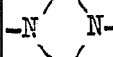

| Ejemplo No | R ₁ | R ₂ | R ₃ | A | R | m | F i (|
|---------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|------------------------------------|---|-------------|
| 3 | n-C ₁₄ H ₂₉ - | C ₂ H ₅ - | C ₂ H ₅ - |  | -(CH ₂) ₃ - | 2 | 1 |
| 7 | n-C ₁₄ H ₂₉ - | n-C ₃ H ₇ - | n-C ₃ H ₇ - |  | -(CH ₂) ₃ - | 2 | 3 |
| 6 | n-C ₁₆ H ₃₃ - | C ₂ H ₅ - | C ₂ H ₅ - |  | -(CH ₂) ₂ - | 2 | 2 |
| 11 | CH ₃ - | C ₂ H ₅ - | C ₂ H ₅ - |  | -(CH ₂) ₃ - | 3 | 2 |
| 12 | n-C ₁₄ H ₂₉ - | CH ₃ - | CH ₃ - |  | -(CH ₂) ₂ - | 2 | 2 |
| 14 | CH ₃ - | C ₂ H ₅ - | C ₂ H ₅ - |  | -(CH ₂) ₂ - | 2 | 2 |
| 17 | CH ₃ - | C ₂ H ₅ - | C ₂ H ₅ - |  | -(CH ₂) ₄ - | 2 | 2 |

07203



-10-

407203

| | R ₃ | A | R | m | Punto de fusión (°C) | Acción anti-viral cultivo del tejido contra virus NDV | *) Ensayo con ratones contra el virus de la gripe |
|--|--|---|---|---|----------------------|---|---|
| I ₅ ⁻ | C ₂ H ₅ ⁻ |  | -(CH ₂) ₃ ⁻ | 2 | 162-169 | (+) | ++ |
| I ₃ H ₇ ⁻ | n-C ₃ H ₇ ⁻ |  | -(CH ₂) ₃ ⁻ | 2 | 131-136 | + | + |
| H ₅ ⁻ | C ₂ H ₅ ⁻ |  | -(CH ₂) ₂ ⁻ | 2 | 160-164 | + | ++ |
| H ₅ ⁻ | C ₂ H ₅ ⁻ |  | -(CH ₂) ₃ ⁻ | 3 | 179-180 | + | + |
| 3 ⁻ | CH ₃ ⁻ |  | -(CH ₂) ₂ ⁺ | 2 | 145-148 | + | (+) |
| H ₅ ⁻ | C ₂ H ₅ ⁻ |  | -(CH ₂) ₂ ⁻ | 2 | 145-147 | ++ | (+) |
| H ₅ ⁻ | C ₂ H ₅ ⁻ |  | -(CH ₂) ₄ ⁻ | 2 | 124-126 | ++ | + |

407203

-11-


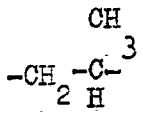

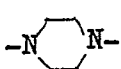
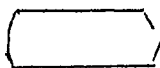

407203



| Ejemplo N° | R ₁ | R ₂ | R ₃ | A | R | m | Punto de fusión (°C) | Acción antiviral cultivo del tejido contra virus NDV | *) Ensayo con ratones contra el virus de la gripe |
|------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|--|---|----------------------|--|---|
| 18 | CH ₃ | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | | -CH ₂ - $\begin{matrix} \text{OH} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{matrix}$ | 2 | 147-148 | + | (+) |
| 15 | n-C ₁₄ H ₂₉ | | | | -(OH) ₂ | 2 | 185-187 | (+) | (+) |
| 16 | n-C ₁₄ H ₂₉ | | | | -(OH) ₂ | 2 | 190-192 | + | + |

(*) Ninguna acción antiviral: Ø
Acción intensa: ++

407203

| Ejemplo Nº | R ₁ | R ₂ | R ₃ | A | R | m | Punto fusión (°C) |
|---------------|-------------------------------------|--|---------------------------------|---|---|---|-------------------------|
| 18 | CH ₃ - | C ₂ H ₅ - | C ₂ H ₅ - |  |  | 2 | 147-1 |
| 15 | n-C ₁₄ H ₂₉ - |  | |  | -(CH ₂) ₂ - | 2 | 185-1 |
| 16 | n-C ₁₄ H ₂₉ - |  | |  | -(CH ₂) ₂ - | 2 | 190-1 |

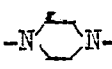

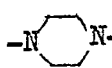

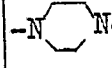
Ninguna acción antivírica: ∅

Acción intensa: ++

407203

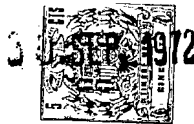
-11-



| 3 | A | R | m | Punto de fusión (°C) | Acción antiviral cultivo del tejido contra virus NDV | *) Ensayo con ratones contra el virus de la gripe |
|--|---|--|---|----------------------|--|---|
| H_5 |  | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array}$ | 2 | 147-148 | + | (+) |
|  |  | $-(\text{CH}_2)_{2,2}-$ | 2 | 185-187 | (+) | (+) |
|  |  | $-(\text{CH}_2)_{2,2}-$ | 2 | 190-192 | + | + |

ø

407203



Respecto de [2-(1-dietilcarbamoil-4-pipera-
dinil)-etil] -3-n-tetradecil-2-imidazolidinon-hidro-
cloruro (ejemplo 1 y 2) se mencionan a continuación
los resultados de los análisis experimentales en re-
lación con la actividad antiviral:

5.-

1. Acción antiviral en el ensayo-plaqué-de
cultivo de tejido. Adición de las diluciones de sus-
tancia (base) tras la infección del tejido con virus
en los tiempos indicados en el cuadro. Eliminación de
la sustancia mediante cambio de la solución alimentici-
cia después de 36 4 horas.

10.-

% de las placas condicionadas por el virus
valor medio)

Virus-Herpes (DNS-Vir.)

15.-

| | Simultáneo | 1h | 2h | 3h | 4h |
|----------------|------------|----|----|----|-----|
| Control | 75 | 57 | 75 | 81 | 100 |
| 1 γ /ml | 5 | 18 | 32 | 31 | 44 |
| 2 γ /ml | 15 | 4 | 10 | 9 | ./. |

20.-

Virus de Coxsackie (RNS-Vir.)

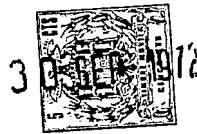
| | Simultáneo | 1h | 2h | 3h |
|--|------------|----|-----|-----|
| | 100 | 95 | 100 | 100 |
| | ./. | 19 | 6 | 30 |
| | ./. | 13 | ./. | 6 |

25.-

2. Influencia de la infección con virus de
gripe (A₂/Virus de Hongkong, virus RNS) de la dosis
en ratones: 10 mg/kg (base). Dato del cociente de -
protección (%), averiguado por los cocientes de índi
ce de protección K y LD₅₀ (ID₅₀) del control.

30.-

407203



| Simultáneo | | 2 ^h p.inf. | | 4 ^h p.inf. | |
|------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| LD ₅₀ | ID ₅₀ | LD ₅₀ | ID ₅₀ | LD ₅₀ | ID ₅₀ |
| 44% | 33% | 33% | 25% | 33% | 16% |

5.- 3. Tratamiento local de la vacuna-virus-enfermedad (virus-DNS) de la piel en conejos (2 grupos de animales). Iniciación de la terapia después de la plena formación de pústulas al noveno día después de la infección con una pincelada diaria única con la sustancia activa 0,005% (9. - 13. día tras la infección).

10.-

| Intensidad (%) del ataque de granos) | | | | | |
|--------------------------------------|-------|-----|----|----|------|
| | Día 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Grupo de control | 100 | 100 | 75 | 63 | 50 |
| Grupo de tratamiento | 100 | 63 | 50 | 38 | 12,5 |

15.-

Los siguientes ejemplos explican la elaboración de las combinaciones de la fórmula general I - así como de los productos intermedios.

20.- Ejemplo 1

a) N-dietilcarbamoil -piperazina

226 g (1,43 mol) de monocarbetoxi-piperazina y 144,5 g (1,43 mol) de trietilamina se disuelven en 850 ml de dioxan seco. A esto se añaden gotas en el espacio de 2 horas y mientras se agitan y refrigerara 194 gramos (1,43 mol) de dietilcarbamilcloruro. - Acto seguido se agita durante una hora a la temperatura ambiente y durante 2 horas se pone a hervir en condiciones de reflujo. Después de enfriarse el trie

25.-

30.-



- tilaminhidrócloruro precipitado se aspira, se lava --
con dioxan, se reduce el producto filtrado y se des-
tila el residuo bajo presión disminuida. Se obtiene
N-carbetoxi-N'-(dietil carbamoil)-piperazina ($Kp_{0,2}$
5.- 153 -155° C), que se calienta hasta llegar a la ebu-
llición en potasa cáustica alcohólica absoluta (177
g KOH en 1000 ml de etanol absoluto) durante 15 horas
mientras se agita. Después de esto, se deja enfriar,
se aspira del carbonato potásico precipitado, se la-
10.- va con etanol absoluto y se reduce el producto filtra-
do. El residuo amarillo se absorbe en 5 n NaOH y a -
continuación se extrae dos veces con éter. La solu-
ción de éter se seca por medio de sulfato sódico sin
agua, se extrae el éter y se fracciona el residuo lí-
15.- quido dos veces bajo presión reducida en vacío por --
bomba de aceite. Se obtiene 169,5 g (= 64% de la teo-
ría) N-(dietilcarbamoil)-piperazina; $Kp_{0,01}$ 103 -
108° C.
- b) 1- [2-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-
20.- etil] 3-n-tetradecil -2- imidazolidinona
- 57,5 g (0,31 mol) N-dietilcarbamoil-pipera-
zina y 106,9 g (0,31 mol) 1 n-tetradecil-3- (β -cloro-
til)-imidazolidon-(2) (elaborado a partir de 1-n-te-
tradecil-imidazolidon-(2) y 1-clor-2-brom-etano o eti-
25.- lenóxido y el siguiente intercambio del grupo hidroxí-
con cloro por medio de tionilcloruro en cloroformo)
se calienta con 31,4 g (0,31 mol) de trietilamina en
300 ml dioxan durante 8 horas bajo reflujo hasta su -
ebullición. De la mezcla reactiva enfriada se aspira
el hidroccloruro de trietilamina precipitado, se lava -
30.-

407203



-15-

5.- a continuación con dioxan y se reduce el producto filtrado. Se absorbe el residuo en 400 ml de metilencloruro, se lava varias veces esta solución con 400 ml de agua cada vez y se seca por medio de sulfato sódico sin agua. Después de extraer el disolvente se obtiene un aceite oscuro. Producto bruto 134 g (87,6 % de la teoría) n_D^{21} : 1,4890.

10.- El hidrocloreuro del 1- [2-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-etil] -3-n-tetradecil-2-imidazolidinona se obtiene al adicionarse una solución de 133 g (0,27 mol) de base cruda superior en éter absoluto con la cantidad calculada de HCl-éter gota a gota, pero sin embargo, sólo hasta una reacción ácida. Se aspira el hidrocloreuro precipitado y se cristaliza a partir de una mezcla de acetona/alcohol de 360 ml (5:1). Punto de fusión: 158 - 164°C. Producto: 83 g (58% de la teoría).

15.-

20.- Se obtiene un producto más puro todavía, si partiendo del hidrocloreuro precipitado con éter muriático se reelabora la base y con ésta se efectúa sólo una precipitación fraccionada de hidrocloreuro en éter con éter-HCl. De esta manera se obtiene un hidrocloreuro, que se recrystaliza partiendo del acetona/etanol (5:1), siendo su punto de fusión de 162-165°C.

25.- Ejemplo 2

a) 1- 2-(1-piperazinil)-etil-3-n-tetradecil-2-imidazolidinona

104 g (0,3 mol) 1-n-tetradecil-3- (β -cloretal)-imidazolidon-(2) (elaborado a partir de 1-n-tetradecil-imidazolidon-(2) y 1-clor -2-brom-etano), -

30.-

407203³⁰

-16-

47,5 g (0,3 mol) de monocarbeto xipiperazina y 30,5 g (0,3 mol) de trietilamina se disuelven en 300 ml de dioxan y mientras se agita se calienta durante 8 horas hasta llegar a la ebullición. Se aspira la sal precipitada (hidrocloruro de trietilamina), se reduce el producto filtrado, se disuelve el residuo en una solución de 37 g (0,66 mol) de hidróxido potásico en 200 ml de etanol absoluto y se calienta acto seguido durante 20 horas hasta la ebullición. El carbonato potásico precipitado se aspira y se rechaza, se reduce el producto filtrado, el residuo se absorbe en metilencloruro y se lava varias veces con agua. Se seca la solución por medio de sulfato sódico, se filtra y se destila nuevamente, acto seguido, el etilencloruro. Queda una masa marrón oscura, de tipo -- grasoso (producto 81 g = 68,5% de la teoría), que se puede limpiar por medio de dihidrocloruro, mientras se disuelve la base cruda en éter absoluto y mientras se agita y enfría se adiciona con éter muriático hasta obtener una reacción ácida débil. La sal precipitada, jabonosa (dihidrocloruro) se recristaliza partiendo de acetona/etanol (producto: 27,5 g = 35% de la teoría), F: 176 - 250° C. Partiendo de este dihidrocloruro se libera la base con solución de 2n-hidróxido potásico y se absorbe con metilencloruro. Después de secar esta solución el disolvente se extrae. Se obtiene 22,7 g (98 % de la teoría) 1- [2-(1-piperazinil)-etil] -3-n-tetradecil-2-imidazolidinona, que se sigue transformando como sigue.

b) 1- [2-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-

30.-

407203

30
-17-



etil] -3-n-tetradecil-2-imidazolidinona

5.- Se disuelven 39,5 g (0,1 mol) 1- [2-(1-piperazinil)-etil] -3-n-tetradecil-2-imidazolidinona (veer ejemplo 2a) y 11,1 g (0,11 mol) de trietilamina en 100 ml de dioxan y se hace que se añadan gota a gota 14,9 g (0,11 mol) de dietilcarbamilcloruro.

10.- A continuación la mezcla reactiva se calienta hasta ebullición durante 6 horas bajo reflujo. La mezcla reactiva enfriada se pone en agua y se extrae varias veces con éter. Los extractos de éter - unidos se lavan varias veces de nuevo con agua y a continuación se secan por medio de sulfato sódico. - Tras extraer el disolvente se obtienen 40 g de base cruda (80,9% de la teoría).

15.- El hidrocioruro correspondiente se obtiene por el hecho de que una solución de 39,5 g (0,08 mol) de la base cruda arriba mencionada se adiciona en éter absoluto con la cantidad calculada de éter-HCl gota a gota, pero sólo hasta obtener una reacción justamente ácida. Se aspira el hidrocioruro precipitado y se recristaliza a partir de acetona/etanol.

20.-

Punto de fusión:

158 - 164°C. Producto: 18 g (42,4% de la teoría)

Ejemplo 3

25.- 1- [3-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-propil] -3-n-tetradecil-2- imidazolidinona

30.- 18,0 g (0,05 mol) 1-n-tetradecil-3- (γ-clor propil)-imidazolidon-(2) (preparado a partir de cantidades equivalentes de 1-clor-3-brom-propan y 1-n-

407203



-18-

tetradecil-imidazolidon-(2) y 9,3 g (0,05 mol) N-dietilcarbamoilpiperazina (preparado conforme al ejemplo 1a) se calientan bajo reflujo durante 6 horas con 5,1 g (0,05 mol) de trietilamina en 50 ml de dioxan.

- 5.- La mezcla reactiva enfriada se pone en agua y se extrae dos veces con metilencloruro. Los extractos unidos se lavan dos veces con agua, se secan en la solución de metil-encloruro por medio de sulfato sódico y se quita el disolvente al final bajo presión reducida. Se obtienen 23,5 g (95% de la teoría) de base cruda.
- 10.-

El hidrocioruro correspondiente se obtiene como sigue:

- 15.- 23,4 g (0,046 mol) de la base oleosa cruda, disuelta en éter absoluto, se adicionan mientras se agita y enfría con éter-HCl hasta obtener una reacción ácida débil. La sal precipitada se recristaliza dos veces a partir de éster acético. Se obtienen 10 g (40,0% de la teoría) 1- [3-(dietilcarbamoil-4-piperazinil)-propil-] -3-n-tetradecil-2-imidazolidinon-hidrocioruro.
- 20.-

F: 162 - 169°C.

De forma equivalente se prepararon las siguientes combinaciones:

- 25.- 1- [2-(1-morfolino-carbonil-4-piperazinil)-etil] -3-n-tetradecil-2-imidazolidinon-hidrocioruro, punto de fusión: 182-188°C.
- 30.- 1- [2-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-etil] -3-atil-2-imidazolidinon-hidrocioruro, punto de fusión: 167 - 169°C.

407203



-19-

- 1- [2-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-etil] -3-oleil
-2- imidazolidinon-hidrocloruro, punto de fusión:
155 - 158°C.
- 5.- 1- [2-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)etil] -3-(1,4-
dimetilpentil)-2-imidazolidinon-hidrocloruro, punto
de fusión: 179-182°C.
- 1- [2-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-etil] -3-tert.-
butil-2-imidazolidinon-hidrocloruro, punto de fusión:
207 - 212°C.
- 10.- 1- [2-(1-diisopropilcarbamoil-4-piperazinil)-etil] -
3-n-tetradecil-2-imidazolidinon-hidrocloruro, punto
de fusión: 217 - 219°C.

Ejemplo 4

- 15.- 1- [2-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-
etil] -3-n-dodecil-2-imida zolidinona

Esta base se obtiene análogamente al --
ejemplo 3 de 1-n-dodecil-imidazolidon-(2), etilenóxi
do, piperazina o N-carbetoxi-piperazina y dietilcar-
bamoilcloruro, y concretamente la última etapa par--
20.- tiendo de 15,8 g (0,05 mol) 1-n-dodecil-3- (β -clore-
til)-imidazolidon-(2), 9,3 g (0,05 mol) N-dietilcar-
bamoilpiperazina y 5,1 g (0,05 mol) de trietilamina
en 50 ml de dioxan. Producto 22 g (94,4% de la teo--
ría) base cruda.

- 25.- El correspondiente hidrocloruro se puede -
preparar mediante tratamiento de 21,9 g (0,04 mol) de
base cruda con éter muriático hasta obtener una reac-
ción ácida débil análoga a la del ejemplo 3, Partien-
do de 600ml de éster acético se recristaliza y tiene
un punto de fusión de 165 - 168°C. Producto: 16 g
- 30.-



(67% de la teoría).

30

Ejemplo 5

1- [2-(1-dietilcarbamoil-4-piperzinil)-etil]

-3-n-decil-2-imidazolidinona

- 5.- Esta base se obtiene análogamente al ejemplo 3 en la última etapa partiendo de 14,4 g (0,05 mol) de 1-n-decil-3-(β -cloretil)-imidazolidinona (2), 9,3 g (0,05 mol) de N-dietilcarbamoilpiperazina y 5,1 g (0,05 mol) de trietilamina en 50 ml de dioxan. Producto: 21 g (95,9 % de la teoría), base cruda.
- 10.- Los productos intermedios se elaboran conforme a las etapas previas descritas.

El hidrocloreuro correspondiente a la base obtenida se obtiene mediante tratamiento de 21,0 g de base cruda con éter muriático hasta obtener una reacción ácida débil análoga a la del ejemplo 3. Partiendo de 600 ml de éster acético se recrystaliza y se obtiene un punto de fusión de 167 - 169°C. Producto: 15 g (65,8% de la teoría).

15.-

Ejemplo 6

1- [2-(1-dietilcarbamoil)-4-piperazinil)-

etil] -3-n-hexadecil-2-imidazolidinona

20.-

- Esta base se obtiene análogamente a la del ejemplo 3 en la última etapa partiendo de 18,6 g (0,05 mol 1-n-hexadecil-3-(β -cloretil)-imidazolidinona (2), 9,3 g (0,05 mol) de N-dietilcarbamoil-piperazina y 5,1 g (0,05 mol) de trietilamina en 50 ml de dioxan. Producto: 20 g de base cruda sólida de tipo jabonoso (76,6% de la teoría).

25.-

El correspondiente hidrocloreuro se puede elaborar mediante tratamiento de 19,8 g de base cruda con

30.-

4072033



-21-

éter muriático en forma análoga a la del ejemplo 3.

Partiendo del éster acético se recristaliza y tiene un punto de fusión de 160 - 164°C. Producto: 14 g (66,0% de la teoría).

5.- Ejemplo 7

1- [2-(1-Di-n-propilcarbamoil-4-piperazinil)-etil] -3-n-tetradecil-2-imidazolidinona

Esta base se prepara en forma análoga a la del ejemplo 3 en la última etapa partiendo de 17,2 g (0,05 mol) 1-n-tetradecil-3-(β -cloretil)-imidazolidon-(2), 10,7 g (0,05 mol) de N-Di-n-propilcarbamoil-piperazina y 5,1 g (0,05 mol) de trietilamina en 50 ml de dioxan. Producto: 25 g de base cruda oleosa (95,7% de la teoría).

10.-

15.-

El hidrocloreto correspondiente a la base anterior se obtiene mediante tratamiento de 25 g de base cruda con éter muriático en forma análoga al ejemplo 3. Se recristaliza dos veces a partir del éster acético y tiene un punto de fusión de 131 - 136°C. Producto: 9 g (33,6% de la teoría).

20.-

Ejemplo 8

1- [2-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-etil] -3-metil-2-imidazolidinona-hidrocloreto.

25.-

15 g de 1- [2-(--1-piperazinil)-etil] -3-metil-2-imidazolidinona (preparado mediante reacción de cantidades equivalentes de 3-metil-imidazolidon-(2) y etilenoóxido, transformación de la combinación β-hidroxietilo en la combinación β-cloretilo, reacción del resultante 1-(β-cloretil)-3-metil-imidazolidon-(2) con

30.-

N-monocarboxi-piperazina y desintegración del grupo



5.- carbetoxi) se disuelven en 100 ccm de acetona y tras la adición de 9,59 g de dietilcarbamoilcloruro se calienta durante 6 horas antes la ebullición bajo reflujo. Al enfriarse el producto de la reacción se precipita como hidrocioruro. Se aspira y se recristaliza - hasta la siguiente limpieza a partir de acetona. Punto de fusión. 184 - 185°C. Producto: 12,5 g (51% de la teoría).

Ejemplo 9

10.- 1- [2-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-etil] -3-n-hexil-2-imidazolidinona.

15.- Esta base se prepara en forma análoga a la del ejemplo 3 en la última etapa a partir de 11,6 g (0,05 mol) 1-n-hexil-3-(β -cloretil)-imidazolidona- (2), 9,3 g (0,05 mol) N-dietilcarbamoil-piperazina y 5,1 g (0,05 mol) de trietilamina en 50 ml de dioxan. Producto: 18 g de una base cruda oleosa (94,2% de la teoría).

20.- El hidrocioruro correspondiente de la base arriba mencionada se obtiene mediante tratamiento de 17,6 g (0,046 mol) de la base cruda con éter muriático análogo al ejemplo 3. El hidrocioruro así obtenido se recristaliza partiendo de 600 ml de éster acético y tiene un punto de fusión de 176 - 179°C. Producto: 11 g (57,2% de la teoría).

25.-

Ejemplo 10

30.- 1- [2-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-etil] -3-n-octil-2-imidazolidinona.

Esta base se obtiene en forma análoga a la del ejemplo 3 en la última etapa partiendo de 13,0 g

407203 3 1972



-23-

5.- (0,05 mol) 1-n-octil-3-(β -cloretil)-imidazolidona-
(2), 9,3 g (0,05 mol) N-dietilcarbamoil-piperazina
y 5,1 g (0,05 mol) de trietilamina en 50 ml de dio-
xan. Producto: 18,5 g de base cruda oleosa (90,2 % de
la teoría).

10.- El hidrocloreuro correspondiente se obtie-
ne mediante tratamiento de 18,5 g (0,045 mol) de la
base cruda mencionada con éter muriático hasta lograr
una reacción ácida débil análoga a la del ejemplo 3.
Partiendo de 600 ml de éter acético se recristaliza
y tiene un punto de fusión de 173 - 176°C. Producto:
14 g (69,6% de la teoría).

Ejemplo 11

15.- 1- [3-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-
propil] -3-metil-perhidro-2-pirimidinona.

20.- 9,25 g (0,05 mol) de dietilcarbamoilpiperaza-
zina (preparado conforme al ejemplo 1a) se disuelven
en 100 ml de dioxan y tras la adición de 9,5 g --
(0,05 mol) de 1-metil-3- (β -clorpropil)-hexahidroopi-
rimidin-2-on- y 5 g (0,05 mol) de trietilamina se ca-
lienta durante 5 horas hasta la ebullición bajo refluj-
jo. Después de enfriarse se aspira del trietilaminhi-
drocloruro precipitado y se destila el dioxan en un -
baño de vapor. El residuo que queda se destila frac-
cionado en alto vacío.

25.- Se obtienen 13,5 g (71,8% de la teoría) 1-
[3-(dietilcarbamoil-4-piperazinil)-propil] -3-metil-
perhidro-2-pirimidinona del $Kp_{0,01}$ 185-190°C.

30.- El correspondiente hidrocloreuro se obtiene
como sigue:



10 g de base mencionada se disuelven en

250 ml de éter absoluto y se adiciona con la cantidad calculada de éter muriático. El hidrocloreto precipitado se aspira y se disuelve en unos 100 ml de acetona seca. Esta solución se reduce a la mitad de su volumen. Al enfriarse en una mezcla de hielo y sal corriente se cristaliza el hidrocloreto. Después de la aspiración con éter se vuelve a lavar y se seca en un armario de secado al vacío a 120°C. Punto de fusión: 179 - 180°C.

5.-

10.-

Ejemplo 12

1- [2-(1-dimetilcarbamoil-4-piperazinil)-etil] -3-n-tetradecil-2-imidazolidinona.

15.-

La obtención se efectúa en la última etapa en forma análoga al ejemplo 3 partiendo de 17,2 g -- (0,05 mol) 1-n-tetradecil-3-(β -cloretil)-imidazolidon-(2), (preparado a partir de 1-n-tetradecil, imidazolidon-(2) y 1-clor-2-brom-etano), 7,9 g (0,05 mol) de N-dimetilcarbamoil-piperazina (preparada a partir de dimetilcarbamoilcloruro y N-monocarbetoxi-piperazina y subsiguiente desintegración del grupo carbetoxi de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1a) y 5,1 g (0,05 mol) de trietilamina en 50 ml de dioxan con la formación subsiguiente del hidrocloreto.

20.-

25.-

Punto de fusión: 145 - 148°C.

Ejemplo 13

a) 1-dietilcarbamoil-4- β -cloretil-piperazina.

30.-

37 g (0,2 mol) de dietilcarbamoilpiperazina (preparado conforme al ejemplo 1a) se disuelven en 100 ccm de metanol y a la temperatura ambiente se

30



hace pasar óxido de etileno durante 2 horas. A continuación se destila el metanol en el baño de vapor y se fracciona el residuo que queda al alto vacío.

Kp_{0,01} 130-135°C. Producto 27 g.

5.-

23 g (0,1 mol) de la 1-dietilcarbamoil-4- β oxietil-piperazina obtenida se disuelven en 150 ccm de cloroformo y se hace pasar HCl hasta la saturación. Entonces se forma el hidrocloreuro de base superior. Ahora se hace añadir gota a gota en frío a una temperatura aproximada de menos 5°C 12 g (0,1

10.-

mol) de tionilcloruro y se calienta la mezcla reactiva a continuación durante 2 horas hasta la ebullición. El residuo de 1-dietilcarbamoil-4- β -cloretil-piperazina-hidrocloreuro que queda después de destilarse el cloroformo se reelabora en crudo. La 1-die-

15.-

tilcarbamoil-4- β -cloretil-piperazina se obtiene a partir de su hidrocloreuro mediante liberación de la base por medio de sosa cáustica concentrada, absorción de la misma en éter y extracción del disolvente.

20.-

b) 1-[2-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-etil]-3-metil-2-imidazolidinona.

25.-

5 g (0,05 mol) de 1-metil-imidazolidinona-(2) se disuelven en 250 ml de dioxan absoluto y tras la adición de 2 g (0,05 mol) de amido sódico se calienta durante 1 hora bajo reflujo hasta la ebullición. A continuación se hace enfriar la mezcla reactiva y se añade a ella 11,7 g (0,05 mol) de 1-dietilcarbamoil-4- β -cloretil-piperazina. Tras finalizada la adición se calienta durante otras 5 horas bajo re-

30.-

flujo hasta la ebullición, se aspira después del en-



friamiento del cloruro sódico precipitado y se reduce el producto filtrado al vacío en el baño de vapor. El residuo que queda se absorbe en 200 ccm de éter absoluto y en frío se adiciona con la cantidad calculada de éster muriático. El hidrocioruro precipitado se aspira y partiendo de acetona se recristaliza con poco metanol.

5.-

Punto de fusión: 184 - 185°C.

Producto: 2,5 g (14,4% de la teoría)

10.-

Puntos de fusión del maleinato: 106 - 110°C (a partir del éster acético)

Punto de fusión del citrato: 62°C con formación de burbujas (Partiendo de acetona/metanol 10:1).

Ejemplo 14

15.-

1- [2-(1-dietilcarbamoil-4-perhidrodiazepinil)-etil] -3-metil-2-imidazolidinon-hidracloruro.

La preparación se efectúa en la última etapa en forma análoga a la del ejemplo 8 partiendo de 4,5 g (0,02 mol) de 1- [2-(1-perhidrodiazepinil)etil] -3-metil-2-imidazolidinona y 2,7 g (0,02 mol) de dietilcarbamidcloruro en 100 ml de acetona, Punto de fusión: 145 - 147°C (a partir de acetona y poco metanol).

20.-

Producto: 3 g (41,7 % de la teoría).

25.-

En forma análoga se prepara la correspondiente combinación de perhidrodiazocina.

Ejemplo 15

30.-

1- [2-(1-piperidinocarbamoil-4-piperazinil)-etil] -3-n-tetradecil-2-imidazolidinona.

Esta base se obtiene en la última etapa en

407203

305



-27-

5.- forma análoga a la del ejemplo 3 a partir de 20,3 g (0,1 mol) de piperidín-N-carbonilpiperazina, 34,4 g (0,1 mol) de 1-n-tetradecil-3-(β -cloretíl)-imidazolidón-(2) y 10,2 g (0,1 mol) de trietilamina en 100 ml de dioxan absoluto. Producto: 45,8 g (90,5% de la teoría), base cruda.

10.- El hidrocloreuro correspondiente se obtiene en forma análoga a la del ejemplo 3. A partir de éster acético con poco etanol (30:1) se recristaliza y tiene un punto de fusión de 185 - 187°C (producto: 70% de la teoría).

Ejemplo 16

1- [2-(1-hexametileniminocarbonil-4-piperazinil)-etil] -3-n-tetradecil-2-imidazolidinona.

15.- Esta base se obtiene en la última etapa en forma análoga a la del ejemplo 3 a partir de 53,8 g (0,25 mol) de hexametenimencarbonil-piperazina, -- 86,3 (0,25 mol) de 1-n-tetradecil-3-(β -cloretíl)-imidazolidona-(2) y 25,3 g (0,25 mol) de trietilamina en 20.- 250 ml de dioxan absoluto.

Producto: 107 g (82,3% de la teoría) base cruda; se recristaliza a partir de éter de petróleo. Punto de fusión: 46 - 48°C.

25.- El hidrocloreuro correspondiente se puede elaborar análogamente al ejemplo 3 a partir de 39 g de base superior. Se recristaliza a partir de acetona con poco alcohol (25:1) y tiene un punto de fusión de 190 - 192°C. Producto: 35 g (84% de la teoría).

Ejemplo 17

30.- 1- [4-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-bu-



til] -3-metil-2-imidazolidinona.

5.p Esta base se obtiene en la última etapa en forma análoga a la del ejemplo 3 a partir de 5 g (0,026 mol) 1-metil-3-(α -clor-n-butil)-imidazolidinona-(2), 4,7 g (0,026 mol) de dietilcarbamoilpiperazina y 2,6 g (0,026 mol) de trietilamina en 50 ml de dioxan absoluto.

Punto de ebullición: 190 - 195° C/0;01 mm:

Punto de fusión del hidrocloreuro: 124 - 126°C

10.- Ejemplo 18

a) 1-dietilcarbamoil-4-(β -clorpropil)-piperazina.

15.- 22,25 g (0,12 mol) de dietilcarbamoilpiperazina (elaborada conforme al ejemplo 1a) se disuelven en 150 ccm de metanol y en frío se adicionan con 14,5 g (0,25 mol) de 1,2 de óxido de propileno. Se puede hacer que durante la noche esté a la temperatura ambiente y acto seguido se sustrae el alcohol en baño de vapor. El residuo que queda se fracciona al vacío.

20.- Kp_{0,05} 130 - 135° C. Producto: 20 g.

25.- 19,5 g (0,08 mol) de la obtenida 1-dietilcarbamoil-4-(β -oxi-propil)-piperazina se disuelven en 100 ccm de cloroformo y se adicionan a la temperatura ambiente paulatinamente con 11,9 g de cloruro de tionilo (0,1 mol). Una vez concluida la adición se calienta acto seguido durante 3 horas bajo reflujo y se extrae el cloroformo sobre baño a vapor. El residuo sólido que permanece se recristaliza a partir de acetona y algo de metanol. Punto de fusión: 145 - 147°C. La

30.-

407203³⁰



-29-

base libre se obtiene a partir del hidrocioruro mediante liberación por medio de sosa caústica concentrada, absorción de la base en éter y extracción del disolvente.

5.- B) 1- [2-(1-dietilcarbamoil-4-piperazinil)-1-metil-etil] -3-metil-2-imidazolidinona.

7 g (0,07 mol) de 1-metil-imidazolidon-(2) se disuelven en 150 ccm de dioxan absoluto, y tras adición de 3,1 g (0,08 mol) de amido sódico se calienta durante 2 horas bajo reflujo. Después de enfriarse se añaden 18,3 g (0,07 mol) de 1-dietilcarbamoil-4-(β -clorpropil)-piperazina y se calienta la mezcla reactiva nuevamente durante 12 horas bajo reflujo hasta su ebullición. A partir del cloruro sódico precipitado se aspira tras enfriarse y después de la extracción del dioxan el residuo que permanece se fracciona al alto vacío. Punto de ebullición: 180 - 182°C C/0,01 mm.

20.- Producto: 13 g

Para la elaboración del hidrocioruro se disuelve la base superior en éter absoluto y se adiciona en frío con éter miurático. El hidrocioruro precipitado se recristaliza a partir de acetona después de la aspiración. Punto de fusión. 147 - 148°C.

25.- Ejemplo 19

1- <2- [1-(2-pirrolidon-N-carbonil)-4-piperazinil] -etil > -3-metil-2-imidazolidinona.

30.- 14,8 g (0,1 mol) de 2-pirrolidon-N-cloruro de ácido orgánico se disuelven en 20 ml de dioxan absoluto. Esta solución se añade gota a gota a una so-



407203

lución de 21,2 g (0,1 mol) 1- 2-(1-piperazinil)-
 etil -3-metil-2-imidazolidinona (preparada conforme
 al procedimiento según ejemplo 2a empleando 1-metil-
 imidazolidon-(2) en lugar de 1-n-tetradecil-imidazo-
 lidon-(2) y 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina en 50
 ml de dioxan absoluto agitándolo y enfriándolo. Tras
 lo cual se calienta la mezcla reactiva durante una
 hora bajo reflujo, se reduce y se disuelve el resi-
 duo en poca agua.

5.-

10.-

Mediante adición de sosa caústica concen-
 trada se precipita la base deseada como aceite. Se -
 extrae el aceite dos veces con cloruro de metileno y
 se secan los extractos por medio de sulfato sódico.
 Se obtienen 21 g (65% de la teoría) de base cruda, -
 que se transforma en hidrocloreuro en forma análoga al
 ejemplo 3 y se recristaliza a partir del isopropanol.
 Producto: 13,5 g (57,7% de la teoría);
 Punto de fusión del hidrocloreuro: 209 - 216°C.

15.-

Ejemplo 20

20.-

1- [2-(1-carbamoil-4-piperazinil)-etil] -
3-metil-2-imidazolidinona.

25.-

13,7 g (0,1 mol) de éster fenílico de áci-
 do carbámico y 21,23 g (0,1 mol) de 1- [2-(1-pipera-
 zinil)-etil] -3-metil-2-imidazolidinona (preparada -
 conforme al ejemplo 19) se adicionan con 100 ml de -
 agua destilada y se agita durante 2 horas a la tempe-
 ratura ambiente y a continuación se calienta durante
 2 horas bajo reflujo hasta ebullición. Después de en-
 friarse se separa el fenol y se reduce la fase acuosa.
 El residuo oleoso se solidifica al mezclarlo en el mor

30.-



407203 -31-

30
tero con éter. El producto sólido se aspira y se recristaliza a partir de éster acético/metanol (50:1).

Producto: 13 g (50,9% de la teoría). Punto de fusión: 140 - 142°C.

5.- El correspondiente hidrocloreto se obtiene como sigue: 5 g de la base se disuelven en 200 ml de acetona y se adicionan con la correspondiente - cantidad de HCl-éter. El hidrocloreto precipitado se aspira y se recristaliza a partir de isopropanol.

10.- Producto: 4 g. Punto de fusión: 170°C.

Ejemplo 21

1- [2-(1-monometilcarbamoyl-4-piperazinil)
-etil] -3-metil-2-imidazolidinona.

15.- Una solución de 9,3 g (0,1 mol) de monometilcarbamidocloruro en 50 ml de dioxan absoluto se añade a gotas mientras se agita y enfría a una solución de 21,6 g (0,1 mol) - [2-(1-piperazinil)-etil] -3-metil-2-imidazolidinona (preparada conforme al ejemplo 19) y 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina en 150 ml de dioxan absoluto. Después de esto la mezcla reactiva se agita durante una hora a la temperatura ambiente y acto seguido durante 2 horas en calor de ebullición bajo reflujo. Después de enfriarse se aspira el trietilaminhidrocloreto, se vuelve a lavar con dioxan y se reduce el producto filtrado. Se disuelve el residuo en un poco de agua y se adiciona esta solución con sosa -- cáustica concentrada hasta obtener una precipitación oleosa de la base. Ahora se extrae 2 veces con metilencloreto, se secan las fases unidas de cloruro de metileno por medio de sulfato sódico y finalmente se eli-

20.-

25.-

30.-



mina el cloruro de metileno al vacío. Como residuo permanecen 27 g de base cruda, que después de algún tiempo se cristaliza. Partiendo de éster acético se recrystalizaron 20 g de base. Producto: 74% de la teoría. Punto de fusión: 111 - 112°C. Obtención del hidrocioruro en forma análoga a la del ejemplo 20. Puntos de fusión del hidrocioruro 179 - 182°C (a partir de éster acético/metanol).

5.-

Ejemplo 22

10.-

1 [2-(1-di-n-butylcarbamoil-4-piperazinil)-etil] -3-metil-2-imidazolidinona.

Esta base se obtiene en la última etapa en forma análoga a la del ejemplo 19 a partir de cantidades equimolares de Di-n-butylcarbamoilcloruro, 1- [2-(1-piperazinil)-etil] -3-metil-2-imidazolidinona y trietilamina en dioxan.

15.-

Punto de fusión del hidrocioruro: 112 - 114°C (a partir del éster acético).

20.-

Ejemplo 23

2- [2-(1-metil-2-oxo-imidazolidin-3-yl)-etil-amino] -etilurea.

25.-

18,6 g (0,1 mol) N- [2-(1-metil-2-oxo-imidazolidin-3-yl)-etil] -etilendiamina y 13,7 g (0,1 mol de éster fenílico de ácido carbámico se agrupan entre sí. Después de un breve tiempo tiene lugar la reacción por medio de autocalentamiento. Para finalizar la reacción se calienta durante 15 minutos en baño de agua y acto seguido se diluye con 100 ccm de agua. Se deja enfriar y del fenol precipitado se aspira. El producto filtrado se extrae con éter para -

30.-



eliminar el fenol restante y, a continuación, se reduce al vacío. Quedan 19 g de base cruda (82,9% de la teoría).

5.- Para la preparación del maleinato se disuelven 5 g de base superior en 100 ccm de acetona absoluta y se adiciona con una solución de ácido maléico residual en éter absoluto. El producto líquido viscoso que se precipita después de haber estado toda la noche se adiciona con isopropil alcohol. El maleinato que se solidifica de este modo, se trata bajo reflujo con éter, para eliminar el ácido maléico existente todavía, y después de su aspiración se recristaliza a partir de una mezcla de acetona/metanol. Punto de fusión: 160 - 162°C.

10.- En forma análoga se preparan 3- [2-(1-metil-2-oxo-imidazolidin-3-yl)-etil-amino] -propilurea (citrato punto de fusión: 113 - 115°C) y N-2- [2-(1-metil-2-oxo-imidazolidin-3-yl)-etil-metil-amino] -etil-N-metil-urea (Kp_{0,01 mm} : 160 -165°C).

15.- Ejemplo 24

20.- a) 1-(2-hidrazinoetil)-3-metil-2-imidazolidinona.

25.- A 81 g de 1-metil-3-β-cloretimidazolidinona-(2) (05 mol) disueltos en 300 ccm de metanol se añaden 80 g de hidrazinhidrato (80%; 2 mol). La mezcla reactiva se calienta durante 5 horas bajo reflujo hasta ebullición y a continuación el metanol se extrae al vacío. El residuo que queda se disuelve en H₂O y el producto de la reacción se precipita con NaOH concentrado como aceite. En el embudo de desan-

30.-



- tación se separa y se absorbe en acetona. El residuo que queda después de secarse por medio de K_2CO_3 y extracción de la acetona se extrae con éter. Los extractos de éter unidos se someten al vapor y el aceite -
- 5.- que queda se fracciona al alto vacío. $Kp_{0,01} = 140 - 145^\circ C$ y $n_D^{17} = 1,5080$. Producto 47 g.
- b) 1- [2-(1,5-diazaciclooct-1-yl)etil]3-metil-2-imidazolidinona.
- 10.- Se adiciona la solución de 15,8 g 1-(2-hidrazinoetil-3-metil-2-imidazolidinona (0,1 mol) en 200 ccm de etanol con 40,2 g 1,3 dibrompropano (0,2 mol) y 21,2 g de soda sin agua (0,2 mol) y a continuación se calienta durante 8 horas hasta la ebullición. Después de enfriarse hasta aproximadamente 0 grados se
- 15.- filtra de la sal insoluble y se evapora el producto filtrado al vacío.
- 20.- El residuo obtenido se extrae con éter para eliminar las impurezas neutras solubles al éter. Lo que queda 1- [2-(1-metil-2-oxo-imidazolidin-3-yl)-etil] -1,2-trimetilene-pirazolidiniumbromuro se extrae acto seguido con 20 g de virutas de aluminio y 250 ccm de éter y, a continuación, se adicionan enfriándose con hielo en porciones con un conjunto de 40 ccm de H_2O . Se deja que la mezcla reactiva repose durante unas 48 horas, al principio aproximadamente 0
- 25.- grados, Durante este tiempo tiene lugar un cambio de color de marrón a incoloro aproximadamente. La mezcla reactiva se adiciona a continuación aproximadamente a cero grados centígrados con KOH sólido en el excedente, se separa la fase orgánica y se extrae el re-
- 30.-



siduo varias veces con éter. Los extractos de éter -
unidos se someten a vapor y el residuo se fracciona -
al alto vacío.

$Kp_{0,01} = 155 - 158^{\circ}C. n \frac{17}{D} = 1,5160.$

Producto. 7,5 g.

5.-

c) 1- [2-(1-dietilcarbamoil-1,5-diazaciclooct-
5-yl)-etil] -3-metil-2-imidazolidinona.

A una solución de 7,2 g 1- [2-(1,5-diaza-ci-
clooct-1-yl)-etil] -3-metil-2-imidazolidinona (0,03

10.-

mol) y 3 g de trietilamina (0,03 mol) en 100 ccm de
acetona se añade en frío 4,1 g de dietilcarbaminclo-
ruro (0,03 mol). A continuación se calienta el conjun-
to durante 2 horas al baño de vapor. Del trietilamin-

15.-

hidrocloruro precipitado se aspira y el producto fil-
trado se reduce al vacío. El residuo que queda se ab-
sorbe en algoa de H_2O , se adiciona con NaOH concentra-
do y el aceite que se precipita se absorbe en éter.
Después de secarse por medio de K_2CO_3 y extracción del
éter se destila el aceite restante al alto vacío.

20.-

$Kp_{0,01} = 195 - 198^{\circ}C$, producto: 6 g.

Ejemplo 25

a) p-ácido toluenosulfónico- [2-(3-metil-2-
oxo-imidazolidin-1-yl)-etil] -éster.

25.-

46,8 g (0,2 mol) de cloruro de ácido tolue-
nosulfónico y 28,8 g (0,2 mol) 1-(β -hidroxietil-3- me-
til-2-imidazolidinona (preparada a partir de 1-metil-
imidazolidon-(2) y óxido de etileno) se purifican di-
sueltos en 100 ml de cloroformo y se añaden gota a go-
ta 35 g (0,35 mol) de trietilamina. La temperatura su-
be en este caso a partir de la temperatura ambiente

30.-



- a los 30°C. Se sigue agitando hasta que se precipitan cristales y la mezcla aparece pastosa. Los cristales precipitados se aspiran, el producto filtrado se reduce, se adiciona con 150 ml de benzol y se extrae agitando con 150 ml de agua. La fase de benzol se seca por medio de sulfato sódico y se reduce nuevamente. En frío se recristaliza un producto, que se puede recristalizar a partir de una mezcla de 80 ml de éter y 5 ml de acetona. La combinación deseada se cristaliza en el refrigerador.
- 5.-
- 10.-
- Punto de fusión: 53 - 55°C.
- Producto: 22,4 g.
- b) 1- [2(-ldietilcarbamoil-4-piperazinil)-etil] -3-metil-2-imidazolidinona.
- 15.-
- 15 g (0,05 mol) de p-ácido toluenosulfónico- [2-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-etil] -éster y 9 g (0,05 mol) de dietilcarbamoilpiperazina -- (preparada conforme al ejemplo la) se calientan en 30 ml de tolueno unas 6 horas hasta la ebullición. En la mezcla reactiva se precipitan durante la noche mediante enfriamiento cristales grasosos, amarillos color ocre, que mediante la adición de 100 ml de éter se solidifican y se hacen como copos. Los cristales se lavan aislados por la aspiración y con 50 ml de éter.
- 20.-
- 25.-
- A continuación el producto se absorbe en - 70 ml de 5 n de sosa caústica y se extraen sacudiendo con 100 ml de benzol. La fase de benzol se separa, se seca por medio de sulfato sódico y se reduce en el evaporador de rotación. El residuo se destila al
- 30.-
- alto vacío, pasando la fase principal entre 169 y 174°C a 0,004 mm.

407203

-37-



Se obtienen 7 g de rendimiento (= 44,9 %

de la teoría).

Ejemplo 26

5.- 1- [2-(1-dietilcarbamoil-2,5-dimetil-4-,
piperazinil)-etil] -3-metil-2-imidazolidinona.

10.- 10,7 g (0,05 mol) N-dietilcarbamoil-2,5-
dimetil-piperazina (elaborada en forma análoga a la
del ejemplo 1a) y 8,1 g (0,05 mol) de 1-metil-3-(
-cloretil)-imidazolidon-(2) (preparada en forma -
análoga a la del ejemplo 1a) se calientan con 5,1
g (0,05 mol) de trietilamina en 50 ml de dioxan ab-
soluta durante 15 horas bajo reflujo. De la mezcla
reactiva enfriada se aspira el hidrocloreuro de trie-
tilamina, se lava con dioxan y se reduce el produc-
to filtrado. El residuo se disuelve en un poco de
15.- agua y se adiciona con sosa caústica concentrada -
hasta su precipitación oleosa. Se separa ésta, se -
absorbe en cloruro de metileno y se seca por medio
de sulfato sódico y se evapora el disolvente.

20.- Producto bruto: 16,7 g = 98,2 % de la teo-
ría.

25.- Para la obtención del hidrocloreuro se di-
suelven 16,6 g (0,049 mol) de base cruda en éter -
absoluta y mientras se agita y enfría se adiciona -
con HCl-éter hasta obtener una reacción ácida débil.
El éter se decanta del hidrocloreuro precipitado -
en forma grasosa y la sal se recristaliza 2 veces a
partir de acetona.

Punto de fusión: 171 - 176°C.

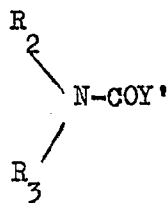
30.- Ejemplo 27



30

- en la que m es el número 2 ó 3, R un grupo alquileo de cadena recta o ramificada con 2-3 átomos de carbono, R₁ es un residuo de hidrocarburo saturado o no saturado, de cadena recta o ramificada con 1-18 átomos de carbono, R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, hidrógeno o residuos alquilenos bajos con 1-4 átomos de carbono o juntamente con el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, significan un residuo de pirrolidona-piperidina-, homopiperidina- o morfolina- y A el residuo de una piperazina enlazada por medio de los dos átomos de nitrógeno, 1,4 de diazaciclooctano o 1,4- ó 1,5 de diazaciclooctano o el residuo de una diamina alifática de la fórmula -N-B-N, donde B es una cadena de polimetileno con 2-3^{R₄} ^{R₅} átomos de carbono y R₄ y R₅ hidrógeno o residuos alquilenos bajos con 1-4 átomos de carbono que se caracteriza por el hecho de que cantidades equivalentes de las combinaciones de la fórmula general II,III,IV y V

20.-



II

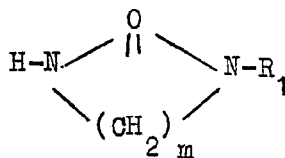
25.-



III



IV y



V

30.-

donde en las fórmulas II,III, IV y V X, que en las

407203

407203

-40-



fórmulas pueden ser iguales o diferentes, son residuos de ésteres reactivos, Y' un átomo de halógeno, un residuo alquileo bajo o el residuo de fenoxi y m R, R₁, R₂, R₃ y A tienen la misma significación que en la fórmula I, se hacen reaccionar gradualmente entre sí con una temperatura elevada, procediéndose a incorporar previamente en la mezcla de reacción un disolvente inerte y, facultativamente un medio básico de condensación y las bases obtenidas de la fórmula I, facultativamente se hacen someter a un proceso de transformación en sales con ácidos farmacológicamente inofensivos o en bases libres.

5.-

10.-

15.-

20.-

25.-

30.-

2ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, que se caracteriza por el hecho de que se someten a un proceso de reacción gradual entre sí a las combinaciones de las fórmulas II, III, IV y V, en las que m es el número 2, R₁ un residuo de hidrocarburo con 1 - 18 átomos de carbono, R₂ y R₃ un residuo alquileo bajo y A un residuo de piperazina o de homopiperazina.

3ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, que se caracteriza por el hecho de que se someten a un proceso de reacción gradual entre sí a las combinaciones de las fórmulas II, III, IV y V, en las que m es 2 ó 3, R₁ un residuo de hidrocarburo con 1 - 18 átomos de carbono, R₂ y R₃ un residuo alquileo bajo cada una y A un residuo de piperazina.

4ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE - NUEVOS DERIVADOS CICLICOS DE LA UREA Y DE SUS SALES, CON ACIDOS FARMACOLOGICAMENTE INOFENSIVOS.

pe

407203

-41-



Todo ello, conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de CUARENTA Y UNA hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 30 de septiembre de 1972

E. GONZALEZ VACAS
P. P.

A handwritten signature in cursive script, enclosed within a large, hand-drawn oval.

1
pg