



PATENTE DE INVENCION  
=====

Lp.481

417269

Int. Cl.: <u>C07D</u>

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINONA.

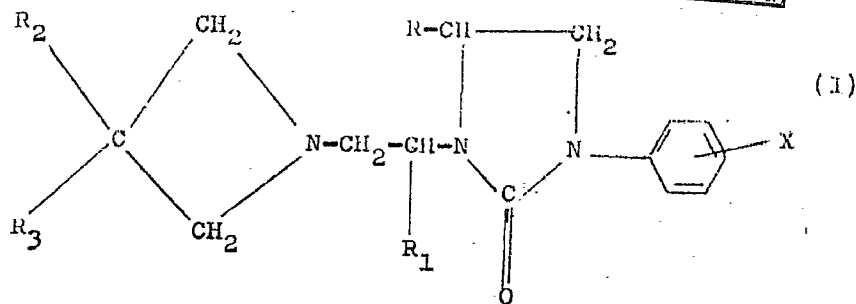
=====

*Solicitante:*

GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en  
Via Durando 36, 20158 MILAN, Italia.

=====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de la imidazolidinona, más particularmente con derivados de la imidazolidinona de fórmula:



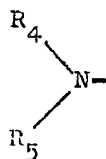
donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser independientemente hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, X representa uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, trifluorometilo, y sus sales ácidas farmacéuticamente aceptables. En la literatura anterior se han descrito derivados de la imidazolidinona que tienen un grupo arilo sobre un átomo de nitrógeno y un amino-alquilo inferior sobre el otro átomo de nitrógeno.

5.

Los derivados donde el grupo amínico está representa-

10.

do por un radical



donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> además

de alquilo inferior también pueden representar, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, son descritos en la Patente de Sud Africa No. 62/4312.

15.

W.B. Wright y otros, en J. Med. Chem. 9, 852, 1966 informan sobre los resultados de ensayos farmacológicos sobre una serie de compuestos de la clase abarcada por la patente sudafricana mencionada precedentemente y señalan a la 1-(m-clorofenil)-3-(2-dimetilaminoetil)-2-imidazolidinona (imidolina) como el más prometedor desde el punto de vista biológico.

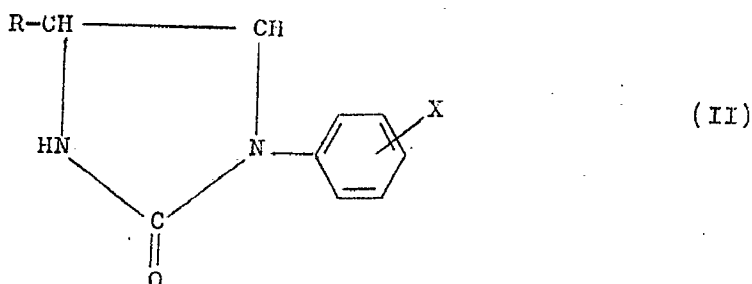
20.

gico.

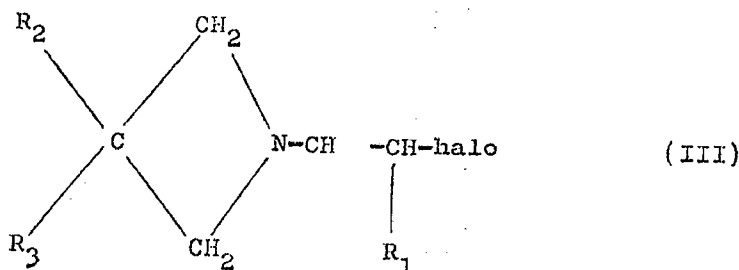


Ha comprobado ahora sorprendentemente que la introducción de un anillo de azetidina conduce a derivados de imidazolidinona mucho más activos que los descritos en la literatura. Un método para la preparación de los compuestos de esta invención se basa esencialmente en el descrito por Wright en J. Med. Chem. 9, 852 (1960). En nuestro caso las imidazolidinonas de fórmula

5.



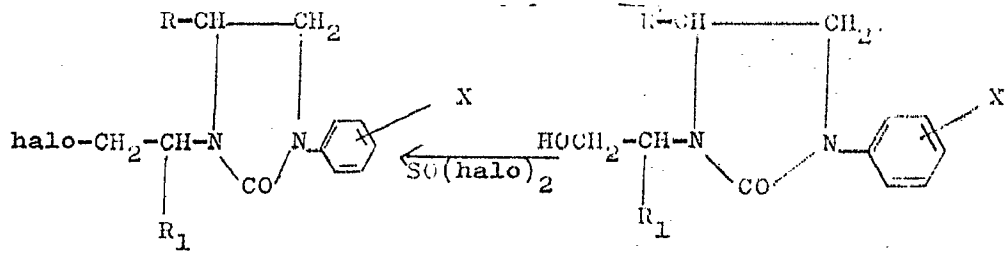
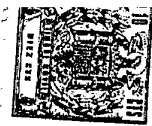
son alquiladas con derivados de  $\beta$ -haloetil-azetidina de la fórmula



donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X tienen igual significado que anteriormente y halo es bromo o cloro. Las condiciones de alquilación son esencialmente las mismas que las descritas en el documento citado. Los derivados de la azetidina III son preparados según lo descrito por E. Testa y otros en Liebigs Ann. Chem. 635, 119 (1960). Un método alternativo para la preparación de los compuestos de esta invención comprende hacer reaccionar un derivado de la imidazolidinona IV con una azetidina de acuerdo con el siguiente esquema:

10.

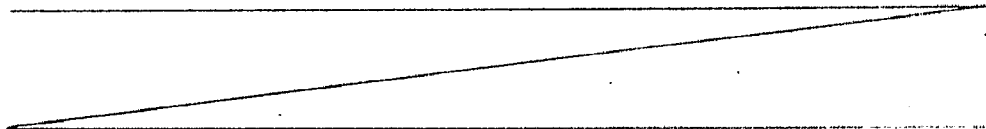




(VI)

donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X tienen igual significado que anteriormente.

- En lugar de utilizar alcohol libre V se puede emplear también el acetato correspondiente. Los aminocalcanoles V se obtienen mediante reducción de los ésteres del ácido 2-[1-(fenilcarbamil)alquilamino]alcanoico con hidruro de metal alcalino mezclado. Los acetatos de alcohol son preparados de acuerdo con procedimiento de acilación obvios. Los ésteres del ácido alcanoico son preparados según lo descrito por Fontanella en "Il Farmaco" Ed. Sci. 25, 542, (1970). Los productos de esta invención generalmente son sólidos moderadamente solubles en agua y altamente solubles en ácidos diluidos o en solventes orgánicos comunes. Las nuevas imidazolidinonas despliegan una actividad depresiva muy elevada sobre el sistema nervioso central. Como ejemplo, se informan a continuación algunos datos farmacológicos del nuevo derivado de la 1-(m-clorofenil)-3-[2-(3,3-dimetilazetidín-1-ilo)etil]-2-imidazolidinona (A) en comparación con el compuesto 1-(m-clorofenil)-3-(2-dimetilaminoetil)-2-imidazolidinona (imidolina) y la clorpromazina (CPZ) :



417269

417269



## SOLUBILIDAD EN 100 G. DE

NOMBRE	AGUA	ACIDO SULFURICO AL 50 %	TEMPERATURA DE LA PRUEBA DE SOLUBILIDAD	OTRAS CARACTERISTICAS		
				PUNTO DE FUSION	PUNTO DE EBULLICION	DENSIDAD
FENOL	8,6 g.	0,7 g.	19	4%	18%	1.072 $\frac{20}{4}$
O- CRESOL	2,5 cc.	0,4 cc.	22	30	191,5	1.045 $\frac{20}{4}$
M- CRESOL	2,35 "	0,5 "	20	11-2	202,3	1.034 $\frac{20}{4}$
XILENOL (2-4/2-6)	0,80 "	0,3 "	20		62,66 a 1,2 <sup>m</sup> /m AG	
O-CLOROFENOL	1,95	0,5 "	20		173-175	1.240 $\frac{18}{15}$
P-NITROFENOL	1,3 g.	0,3 gr.	21	112-113	239 D.	1.479 $\frac{20}{20}$
O-ISOPROPIL FENOL	0,2 cc.	0,05 cc.	20	16	204	1.028 $\frac{18}{18}$
N-P-ISOPROPIL FENOL	0,25 "	0,10 "	20		217-225	0933 $\frac{20}{20}$
O-SEC-BUTIL FENOL	0,20 "	0,05 "	22	14	78 a 2,5 <sup>m</sup> /m HS	0981 $\frac{20}{20}$
O-ETIL FENOL	1,0 "	0,25 "	25	-18	207,5	1.0374 $\frac{12}{12}$

417269

## SOLUBILIDAD EN 100 G. DE

N O M B R E	A G U A	ACIDO SULFURI- CO AL 50 %	TEMPERATURA DE LA PRUEBA DE SOLUBILIDAD	O T R
				PUNTO DE FUSION
F E N O L	8,6 g.	0,7 g.	19	4%
O- CRESOL	2,5 cc.	0,4 cc.	22	30
M- CRESOL	2,35 "	0,5 "	20	11-2
XILENOL (2-4/2-6)	0,80 "	0,3 "	20	
O-CLOROFENOL	1,95	0,5 "	20	
P-NITROFENOL	1,3 g.	0,3 gr.	21	112-11
O-ISOPROPIL FENOL	0,2 cc.	0,05 cc.	20	16
M-P-ISOPROPIL FENOL	0,25 "	0,10 "	20	
O-SEC-BUTIL FENOL	0,20 "	0,05 "	22	14
O-ETIL FENOL	1,0 "	0,25 "	25	-18

417269



O T R A S   C A R A C T E R I S T I C A S		
PUNTO DE FUSION	PUNTO DE EBULLICION	DENSIDAD
4%	18%	1.072 $\frac{20}{4}$
30	191,5	1.045 $\frac{20}{4}$
11-2	202,3	1.034 $\frac{20}{4}$
	62,66 a 1,2 <sup>m</sup> /m Ag	
	173-175	1.240 $\frac{18}{15}$
112-113	239 D.	1.479 $\frac{20}{4}$
16	204	1.028 $\frac{18}{15}$
	217-225	0933 $\frac{30}{4}$
14	78 a 2,5 <sup>m</sup> /m Hg	0981 $\frac{20}{4}$
-18	207,5	1.0374 $\frac{12}{4}$



	A	Imidolina	CPZ
LD <sub>50</sub> p.i. rata mg/kg	200	200	120
CR <sub>2</sub> (ED <sub>50</sub> / p.i. rata mg/kg)	0,25	2,5	0,96
CR (p.i. ED <sub>50</sub> rata mg/kg)	0,50	5-10	3,95
5. Emesis apomorfinas			
(p.i. ED <sub>50</sub> , perro $\gamma$ /kg)	< 50	250	1000

Los símbolos CR y CR<sub>2</sub> se relacionan con los ensayos de inhibición respectivamente de la respuesta condicionada primaria y secundaria de acuerdo con el método de L. Cook y otros (Ann. N. Y. Acad. Sci. 60, 740, 1957) modificado subsiguientemente por Maffii y otros ( J. Pharm. Pharmacol. 11, 129, 1959).

10. El ensayo de la inhibición de la emesis por apomorfinas es llevado a cabo de acuerdo con el método de G. Chen. y otros (J. Pharma. Exptl. Therap. 98, 245, 1950). Estos parámetros son de gran importancia en la caracterización de un tranquilizante importante y por consiguiente los resultados obtenidos son altamente significativos dado que muestran una notable superioridad del nuevo derivado.

15. Además de la actividad más específica sobre la conducta condicionado y el más potente efecto antiemético, el compuesto (A) muestra otra característica favorable en comparación con la clorpromazina: en realidad los efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular son más reducidos, pues son puestos en evidencia a una dosis cuyo nivel es 5-10 veces superior que para la clorpromazina.

20. Los siguientes ejemplos muestran en detalle algunos compuestos y métodos de preparación representativos de esta invención.



Ejemplo 1

1-(m-clorofenil)-3-[2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-etil]-2-imidazolidinona.

5. Se agrega una solución de 5 g. de 1-(m-clorofenil) 2-imidazolidinona en 30 ml. de dimetilformamida a temperatura ambiente a una mezcla de 1,5 g. de NaH al 50% (emulsión de aceite mineral) en 30 ml. de dimetilformamida. La mezcla de reacción es agitada durante una hora a temperatura ambiente y luego se agregan 4,5 g. de 3,3-dimetil-1(2-cloroetil)-azetidina. La mezcla se agita nuevamente a temperatura ambiente durante dos horas y luego se calienta durante cinco horas a 80-5°C. Las sales son filtradas y el solvente es eliminado bajo vacío. El residuo se toma con 8 ml. de HCl al 18% y 16 ml. de agua y es extraído con éter. La solución acuosa es alcalinizada mediante la adición de carbonato de sodio al 15% y luego es extraída con éter dietílico. Se obtiene un residuo por evaporación de la capa orgánica, el cual es triturado en petróleo liviano. Rendimiento 7,24 g. Punto de fusión, 84-5°C (de hexano). El hidrocloreuro se funde a 191-2°C.

20.

Ejemplos 2 - 3

Actuando como en el ejemplo anterior y usando una 3,3-dialquil-1-(cloroetil)-azetidina predeterminada se preparan los siguientes compuestos:

25. 2) 1-(m-clorofenil)-3-[2-(3,3-dipropilazetidín-1-il)-etil]-2-imidazolinona, punto de fusión 100-2°C; a partir de 1-(m-clorfenil)-2-imidazolidinona y 3,3-dipropil-1-(2-cloroetil)-azetidina.
- 3) 1-(m-clorfenil)-3-[2-(3,3-dibutilazetidín-1-il)-etil]-2-



imidazolidinona, punto de fusión 85°C; a partir  
1-(m-clorofenil)-2-imidazolidinona y 3,3-dibutil-1-(2-  
cloroetil)-azetidina.

Ejemplo 4

5. 1-(m-clorofenil)-4-metil-3-[2-(3,3-dipropilazetidina-1-il)-1-  
metil-etil]-2-imidazolidinona.

Se calienta una mezcla de 7 g. de 3-(2-cloro-1-metil-  
etil)-1-(m-clorofenil)-4-metil-2-imidazolidinona, y 10 g. de  
3,3-dipropilazetidina en 100 ml. de benceno anhidro, en una  
10. bomba a 150-60°C durante 8 horas. El solvente se hace evapo-  
rar bajo vacio y el residuo se toma con agua, se alcaliniza  
con carbonato de sodio acuoso y se extrae con éter dietílico.  
El residuo obtenido por evaporación de la capa orgánica es  
purificado por cromatografía en columna por gel de sílice  
15. usando como eluyente cloroformo que contenga el 8% de meta-  
nol. El rendimiento es de 8,6 g. Punto de ebullición 220°C/  
0,5 mmHg.

Ejemplo 5

20. 1-(p-clorofenil)-4-metil-3-[2-(3,3-dipropilazetidina-1-il)-1-  
metil-etil]-2-imidazolidinona.

Utilizando 3-(2-cloro-1-metil-etil)-1-  
(p-clorofenil)-4-metil-2-imidazolidinona en lugar de 3-(2-  
cloro-1-metil-etil)-1-(m-clorfenil)-4-metil-2-imidazolidinona  
en el procedimiento del ejemplo 4, se obtiene el compuesto  
25. del título. Punto de ebullición 160°C/0,6 mmHg.

Ejemplo 6

1-(m-clorofenil)-4-metil-3-[2-(3,3-dimetilazetidina-1-il)-1-  
metil-etil]-2-imidazolidinona.

Se prepara el compuesto del título de



acuerdo con el procedimiento del ejemplo 4 a partir de 3,3-dimetilazetidina y 3-(2-cloro-1-metil-etil)-1-(m-clorofenil)-4-metil-2-imidazolidinona. Punto de ebullición 200°C/0,6 mmHg. El hidrocioruro correspondiente se funde a 162-4°C.

5.

Ejemplo 7

Actuando de acuerdo con lo descrito por E. Testa y otros en Liebigs Ann. Chem. 635, 119, (1960) se obtienen estos compuestos intermedios: hidrocioruro de 1-(2-cloroetil)-3,3-dipropilazetidina. Punto de fusión 178-9°C.

10.

Hidrocioruro de 1-(2-cloroetil)-3,3-dibutilazetidina. Punto de fusión 188-9°C.

Ejemplo 8

2-[2-(p-clorofenil)amino-1-metil-etil]amino-1-propanol

15.

Se agregan 95 gramos de éster etílico del ácido 2-[1-(p-clorofenilcarbamil)-etilamino] propiónico disuelto en 1200 ml. de éter dietílico anhidro, gradualmente bajo agitación a una suspensión de 38 g. de  $LiAlH_4$  en 2000 ml. de éter dietílico enfriado a 0°C.

20.

Se somete a reflujo durante dos horas con agitación, luego se hace descomponer el complejo de la reacción a 0°C con agua, agitandolo durante 30 minutos a temperatura ambiente y se separan los sólidos inorgánicos mediante filtrado. La solución de éter se hace secar y evaporar y el residuo, destilado en un bulbo, rinde 76 g. del compuesto del título.

25.

Punto de ebullición 170°C/0,4 mmHg. Rendimiento 98,5%. El acetato obtenido mediante tratamiento con cloruro de acetilo en ácido acético hierve a 160°C/0,5 mmHg. En la misma forma se sintetiza el derivado sustituido con m-clorofenil. Punto



de ebullición 170°C/0,5 mmHg. El acetato correspondiente hierve a los 160°C/0,5 mmHg.

Ejemplo 9

1-(p-clorofenil)-3-(1-hidroximetil-etil)-4-metil-2-imidazolidinona.

5.

A una mezcla de 36 g. de 2-[2-(p-clorofenil)-amino-1-metil-etil] amino-1-propanol en 75 ml. de tolueno y 29 g. de KOH en 250 ml. de H<sub>2</sub>O enfriada a 0°C, se agrega una solución de 22 g. de fosgeno en 75 ml. de tolueno anhidro. La mezcla se agita durante 90 minutos y la reacción se mantiene alcalina agregando una solución de KOH. El tolueno es separado y la fase acuosa es extraída con éter dietílico. Las soluciones orgánicas, reunidas y secadas, son evaporadas y el residuo es disuelto en 500 ml de metanol y tratado con 2,5 g. de KOH.

10.

15.

Se permite reposar durante dos horas, luego, después de evaporación bajo vacio del metanol es tomado con agua y acidificado con ácido clorhídrico diluido; después de la extracción con éter, el residuo obtenido por evaporación del solvente es purificado por cromatografía en columna por gel de sílice mediante elución con cloroformo que contiene el 1% de metanol. Las fracciones que contienen el producto son reunidas y evaporadas; el residuo es lavado con un poco de éter isopropílico, filtrado y luego lavado con petróleo liviano.

20.

25.

Rendimiento 15,2 gramos (38%) del producto del título, punto de fusión 108 -10°C. En la misma forma el análogo sustituido con m-cloro es preparado con un rendimiento del 63%. Punto de fusión 75-7°C.



Ejemplo 10

1-(p-clorofenil)-3-(2-cloro-1-metil-etil)-4-metil-2-imidazolidinona.

5. A una solución de 16 g. de 1-(p-clorofenil)-3-(1-hidroxi-metil-etil)-4-metil-2-imidazolidinona en 400 ml. de cloroformo anhidro, se agregan gota a gota 14,5 g. de  $SOCl_2$  agitando y manteniendo la temperatura a  $0^{\circ}C$ . La mezcla es sometida a reflujo durante 45 minutos, es concentrada bajo vacio y luego es tomada con benceno y evaporada hasta secarse nuevamente, rindiendo 15,1 gramos (94%) del compuesto del título, punto de fusión  $70-2^{\circ}C$  (de éter diisopropílico). El correspondiente compuesto sustituido con m-clorofenilo se prepara en la misma forma. Rendimiento 97%, punto de ebullición  $200^{\circ}C/0,5$  mmHg.

10. De acuerdo con los procedimiento descritos previamente, es posible preparar los compuestos de la fórmula I donde  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X$  tienen los siguientes significados:

<u>R</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>X</u>
$CH_3$	H	$CH_3$	$CH_3$	m-Cl
20. $C_2H_5$	H	$CH_3$	$CH_3$	m-Cl
$isoC_2H_7$	H	$CH_3$	$CH_3$	m-Cl
H	H	$CH_3$	$CH_3$	3,4,Cl
H	H	H	H	m- $OCH_3$
H	$CH_3$	H	H	m-Cl
25. H	H	H	H	m-F
H	H	$CH_3$	$CH_3$	m- $CF_3$
$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	m- $CH_3$
H	H	$CH_3$	$CH_3$	o-Cl



Los compuestos de esta invención pueden ser incorporados como el principal componente activo en composiciones terapéuticas que son preparadas en una amplia variedad de formas tales como tabletas comprimidas o revestidas, cápsulas de gelatina blanda y dura, tabletas de liberación prolongada, suspensiones y otras preparaciones líquidas adecuadas para uso oral o parenteral. Por ejemplo, 5 mg. de 1-(m-clorofenil)-3-[2-(3,3-dimetizazetidina-1-il)-etil]-2-imidazolidinona mezclada con un portador compuesto de lactosa, almidón de maíz, ácido esteárico y talco en una tableta comprimida proporcionan una forma de unidad de dosaje muy satisfactoria.

5. Cuando se desee se incorporan excipientes, materiales ligantes, prolongadores, coadyuvantes, sabores y similares.

10. Los portadores o diluyentes farmacéuticos preferidos son los sólidos no tóxicos, tales como almidón, destrosa, lactosa, acacia, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, tragacanto y similares.

15. Cuando se preparan composiciones terapéuticas en forma de dosis unitarias tales como elixires, suspensión y como preparaciones líquidas para uso parenteral, se utilizan portadores líquidos o diluyentes no tóxicos. Por ejemplo, estos portadores incluyen el agua, alcohol, glicerina, sorbitol y similares.

20. La dosis terapéutica usual varía desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 5 mg por kilogramo de peso corporal.

25. - N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así

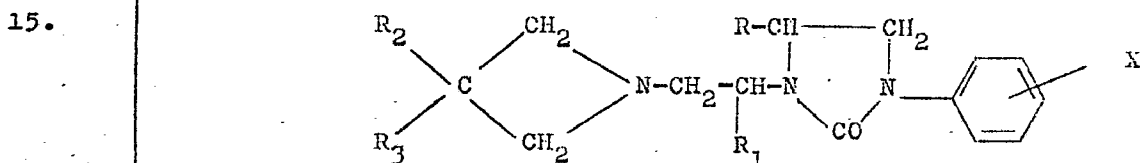
*leg*



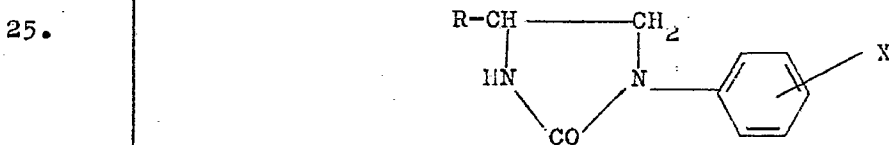
como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Italia, con fecha 26 de julio de 1972, bajo el número 27404, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINONA; caracterizandose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para preparar derivados de imidazolidinona, de fórmula



donde, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser independientemente hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, X representa uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o trifluorometilo, y sus sales ácidas farmacéuticamente aceptables, caracterizado por que comprende hacer reaccionar, en presencia de una base fuerte, una imidazolidinona, de fórmula



con una haloetil-azetidina, de fórmula

*pe*

