



10	ES	11 21	NUMERO 449.135	12	AI
		22	FECHA DE PRESENTACION 23 JUN. 1976		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
- - -					

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL CO2D/A61K	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA - - -
----	---------------------	----	--	----	--

64	TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la producción de compuestos 1,3-diazacliclos 2-substituidos"	

71	SOLICITANTE (S)
DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
No. 14-10, Nihonbashi 3-Chome, Chuo-Ku, Tokyo, Japon	

72	INVENTOR (ES)
Fumiyoshi Ishikawa, Akira Kosasayama, Yoshifumi Watanabe, Yasushi Abiko, Kin-ya Kameda y Shin-etu Ono	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
M. Curell Suñol	

D-1-16322C  
EX-JA-II

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

por VEINTE años

solicitada en España a favor de DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.,  
de nacionalidad japonesa, domiciliada en No. 14-10,  
Nihonbashi 3-Chome, Chuo-Ku, Tokyo, Japón, por "Procedimien-  
to para la producción de compuestos 1,3-diazacíclicos 2-sub-  
tituidos". - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

5. Esta invención se refiere a la preparación de com-  
puestos 1,3-diazacíclicos 2-substituidos. - - - - -

Descripción de la técnica anterior

10. Es conocido un compuesto representativo antidiabé-  
tico estructuralmente similar a los preparados según esta in-  
vención, la lactimidina bencihidrílica, como se indica en la  
siguiente fórmula química: - - - - -



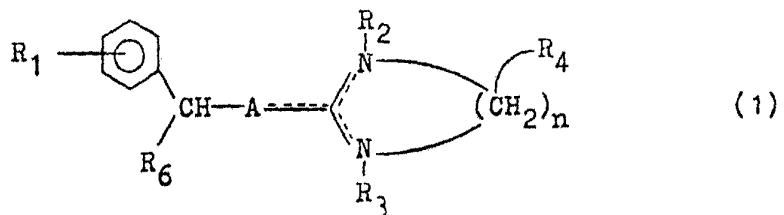
Este compuesto se describe en Journal of Medical Chemistry, Vol 16 p 885 - 892 (1973). - - - - -

5. Sin embargo, tal compuesto [denominado a continuación como "Compuesto (Q)"] no ha demostrado ser satisfactorio para el uso clínico debido a sus indeseables efectos secundarios o a su insuficiente actividad, como se indicará posteriormente. - - - - -

RESUMEN DE LA INVENCION

10. Es un objetivo de esta invención proporcionar un procedimiento para la preparación de compuestos que tienen excelente actividad hipoglicémica e inhibidora de la agregación de las plaquetas de la sangre y que puede utilizarse clínicamente con seguridad sin efectos secundarios perjudiciales. - - - - -

15. Más particularmente, esta invención se refiere a la preparación de nuevos compuestos 1,3-diazacíclicos 2-sustituidos representados por la fórmula general (1): - - - - -

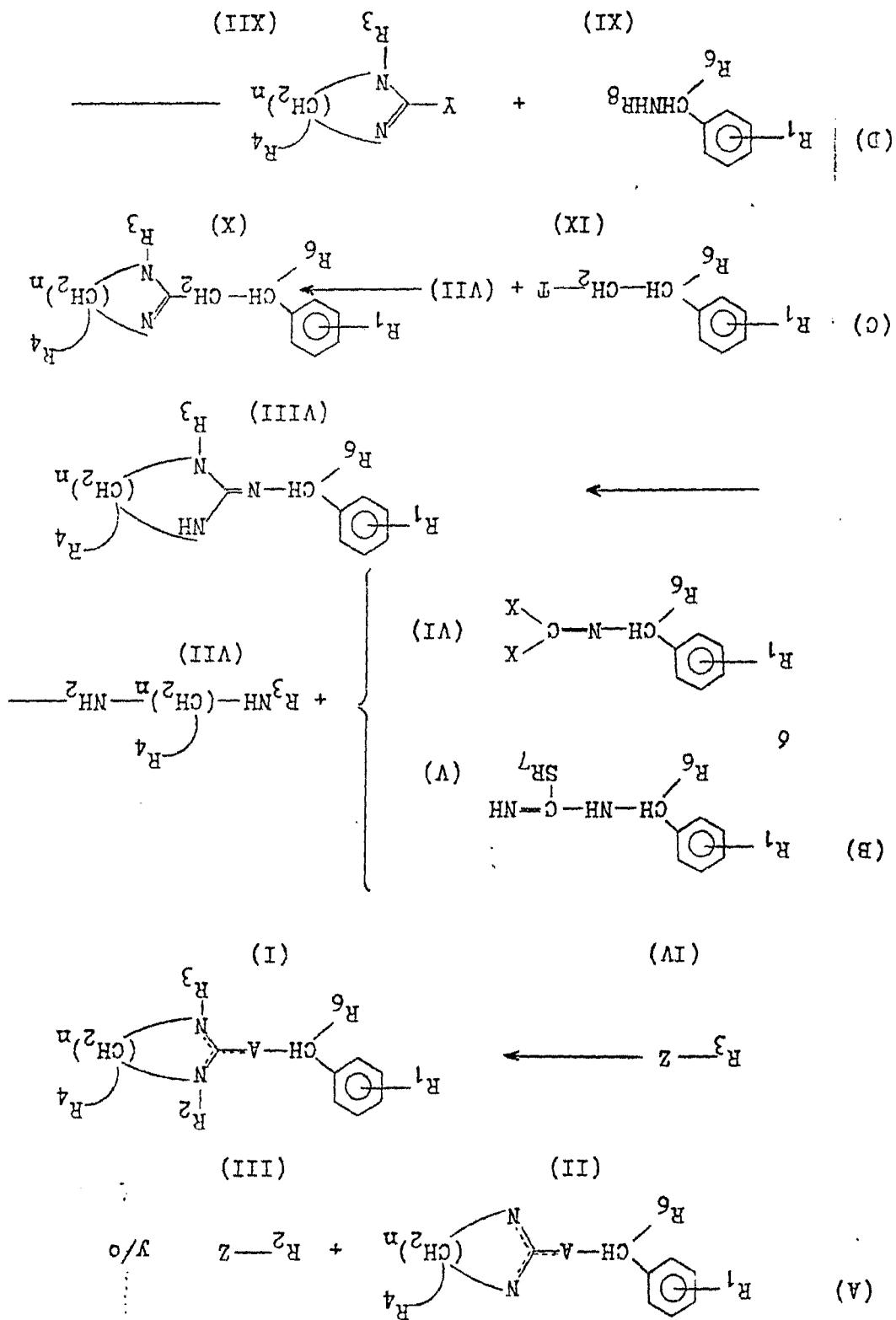


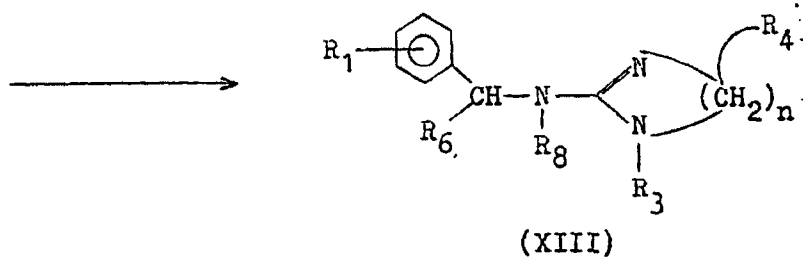
en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior;  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi-carbonilo inferior, un grupo acilo alifático o un grupo acilo aromático, cuyo anillo aromático puede tener uno o más substituyentes elegidos de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo acilo y un grupo aciloxi;  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior o un grupo aralquilo;  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo arilo;  $R_6$  representa un grupo ciclohexilo, un grupo piridilo o un grupo fenilo que puede tener un substituyente elegido de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo alcoxi inferior;  $A$  representa  $-N=$ , un grupo  $-N(\text{alquílico inferior})-$  ó un grupo metileno;  $n$  representa un entero de 2 a 4 y las líneas de puntos indican que un doble enlace es opcional; la invención se refiere también a la preparación de las sales de tales compuestos. - - - - -

20. Los compuestos tienen una actividad antidiabética clara en seres humanos y animales. Otros objetos resultarán de lo que sigue. - - - - -

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

25. Los compuestos preparados según esta invención pueden serlo por cualquiera de los procesos representados por los siguientes esquemas (A) a (D) de reacción: - - - - -





En los anteriores esquemas (A) a (D) de reacción, los símbolos genéricos que se emplean tienen los siguientes significados: - - - - -

- X representa un átomo de halógeno; - - - - -
- 5. Y representa un átomo de halógeno, un grupo alquiltío o un grupo nitroamino; - - - - -
- Z representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfato o un grupo aciloxi; - - - - -
- 10. T representa un grupo amidino, un grupo iminoéter o un grupo nitrilo; - - - - -
- R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; - - - - -
- R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y - - - - -
- 15. R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y n tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente. - - - - -

A continuación, se explicará más exactamente cada uno de los procesos anteriores. - - - - -

Proceso (A)

5. Los compuestos deseados se producen según esta invención haciendo reaccionar material (II) de partida con materiales (III) y/o (IV) de partida. - - - - -

10. En esta vía de síntesis, la alquilación se realiza preferentemente antes de la acilación. La alquilación se realiza en un disolvente adecuado a desde aproximadamente la temperatura ambiente (por ejemplo 20-30°C) hasta aproximadamente el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en presencia de una base, tal como un hidruro o alcóxido de alcalino. - - - - -

15. La acilación se realiza en un disolvente adecuado a desde unos 0°C hasta unos 100°C. Como disolvente se utiliza un disolvente inerte, tal como éter de dietilo, cloroformo, benceno, piridina o dimetilformamida. Además, si se desea, puede utilizarse una base, tal como una amina (por ejemplo trietilamina), un hidruro de alcalino (por ejemplo hidruro sódico) o un carbonato de alcalino. - - - - -

20.

Proceso (B)

Los compuestos deseados pueden también producirse, según esta invención, haciendo reaccionar como materiales de partida un compuesto isotiuronio (V) con una diamina (VII)

sin disolvente o en un disolvente adecuado, tal como metanol, tetrametilendiamina, etc., a desde unos 0°C hasta unos 200°C. - - - - -

5. En vez del compuesto isotiuronio (V), puede hacerse reaccionar un dihaluro de isocianuro (VI) con una diamina (VII) en las mismas condiciones. - - - - -

Proceso (C)

10. Algunos de los compuestos pueden producirse según esta invención haciendo reaccionar material (IX) de partida con una diamina (VII) en un disolvente adecuado, tal como tolueno o xileno, al punto de ebullición del sistema. Más preferentemente, esta reacción se realiza calentando los materiales de partida sin ningún disolvente a desde unos 100°C hasta unos 220°C. - - - - -

15. Proceso (D)

20. Algunos de los compuestos pueden prepararse también haciendo reaccionar material (XI) de partida con material (XII) de partida en un disolvente adecuado a desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta unos 50°C durante varias horas o varias decenas de horas. - - - - -

Como disolventes preferidos, se utiliza un disolvente inerte tal como cloroformo, éter de dietilo, dioxano o benceno. - - - - -

Los compuestos así obtenidos, según esta invención, pueden convertirse si se desea en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, tales como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido fosfórico, sal de ácido nítrico, sal de ácido acético, sal de ácido oxálico, sal de ácido malónico, sal de ácido maleico, sal de ácido fumárico o sal de ácido metanulfónico. - - - - -

5.

Como resulta evidente de la anterior descripción, pueden emplearse adecuadamente varios procesos de preparación, según el tipo del compuesto 1,3-diazacíclico 2-sustituido deseado. - - - - -

10.

Los compuestos preparados según la presente invención tienen una actividad antidiabética característica que no se obtiene ordinariamente con agentes típicos conocidos, tales como la tolubutamida. - - - - -

15.

Para demostrar la superioridad de los compuestos preparados según la invención, se compararon las propiedades farmacológicas de varios compuestos representativos preparados según esta invención con las de la tolubutamida, fenformina o el conocido compuesto (Q). - - - - -

20.

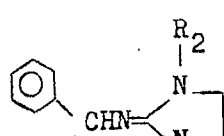



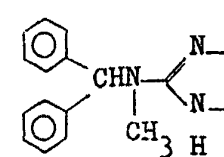
1. Actividad hipoglicémica

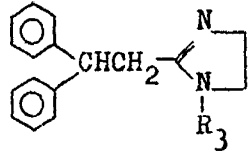
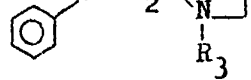
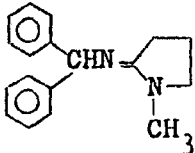
1) Relación dosis-efecto en ratas normales

Se utilizaron, para cada nivel de dosis, cinco ra-

tas macho Wistar que pesaban unos 170 g. Una disolución o suspensión acuosa del compuesto de ensayo se administró oralmente a una dosis de 25 mg/kg de peso corporal por medio de un tubo estomacal a una rata, que no había sido alimentada durante 24 horas antes de la administración; 2, 3 y 5 horas después de la administración se sacó una muestra de la sangre de la vena de la cola de la rata y se ensayó por lo que se refiere a la glucosa por medio del método de la oxidasa de glucosa. Los resultados obtenidos se indica en la Tabla 1.

Tabla 1

	Compuesto de ensayo		Disminución de la glucosa de la sangre (% basado en el control)		
	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>2 h</u>	<u>3 h</u>	<u>5 h</u>
1	-H	-CH <sub>3</sub>	45	44	40
2	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	9	31	54
3	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	37	39	39
4		-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	32	32	19
5		-CO-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	29	36	36
6		-CO-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	36	49	30
7		-CH <sub>3</sub>	55	52	39
8		-	34	42	42

	Compuesto de ensayo	Disminución de la glucosa de la sangre (% basado en el control)				
		<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>2 h</u>	<u>3 h</u>	<u>5 h</u>
9		-	-H	32	32	24
10		-	-CH <sub>3</sub>	49	47	41
11	Tolubutamida			20	24	20
12	Fenformina *			10	15	15
13				34	38	13

\* Dosis = 100 mg/kg

2) Ensayo de tolerancia de la glucosa en ratas normales

Se utilizaron, para cada nivel de dosis, cinco ratas macho Wistar que pesaban unos 200 g. Se administró oralmente una disolución o suspensión acuosa de un compuesto de ensayo por medio de un tubo estomacal a cada rata que no había sido alimentada durante 24 horas antes de la administración. Una hora después de la administración, cada rata recibió una inyección intraperitoneal de una disolución de glucosa (1 g de glucosa/kg de peso corporal). Se tomaron muestras de sangre de la vena de la cola inmediatamente antes y 15, 30, 60 y 90 minutos después de la carga de glucosa y se ensaya

ron por lo que se refiere a la glucosa de la sangre. La tolerancia de las ratas a la glucosa se estimó por medio del aumento de la glucosa de la sangre durante 90 minutos después de la carga de glucosa  $\left[ \sum_{0-90} \Delta BG \text{ (mg/dl)} \right]$ . Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 2. - - - - -

Tabla 2

$$\underline{\sum_{0-90} \Delta BG \text{ (mg/dl)}}$$

	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>Control</u>	<u>Aumento de la tolerancia de la glucosa **</u>
Tolubutamida	20*	83 ± 14	121 ± 14	31,4%
Compuesto A	10	58 ± 4	121 ± 14	52,1
Compuesto B	10	4 ± 12	127 ± 8	96,9
Compuesto C	10	94 ± 8	127 ± 8	26,0

\* Dada 30 minutos antes de la carga de glucosa.

$$** \left[ 1 - \frac{\sum \Delta BG \text{ (ensayo)}}{\sum \Delta BG \text{ (control)}} \right] \times 100.$$

Los Compuestos A a F de las Tablas 2 a 8 son algunos compuestos representativos de los preparados según esta invención; los detalles son como sigue:

10. Compuesto A = 1-metil-2-bencihidriliminoimidazolidina.
- Compuesto B = 2-(2,2-difeniletíl)-2-imidazolína,
- Compuesto C = 1-metil-2-(2,2-difeniletíl)-2-imidazolína.
- Compuesto D = 1-metil-2-bencihidrilimino-3-benzoilimidazolína.

Compuesto E = 1-metil-2-bencihidrilimino-3-tienoilimidazolidina.

Compuesto F = 1-metil-2-bencihidrilimino-3-nicotinoilimidazolidina.

5. 3) Ensayo de tolerancia de la glucosa en ratas con diabetes inducida débilmente con estreptozotocina

Una disolución o suspensión acuosa de un compuesto de ensayo se administró oralmente a ratas macho Wistar que no habían sido alimentadas durante 24 horas antes de la administración oral y que se hicieron diabéticas durante unos 2 meses por medio de una sola inyección intravenosa de estreptozotocina (20 mg/kg de peso corporal). Las ratas diabéticas de control recibieron agua. Los niveles de glucosa en la sangre de las ratas no alimentadas (ayunadas) y alimentadas eran  $89 \pm 1 \sim 103 \pm 4$  mg/dl y  $123 \pm 2 \sim 189 \pm 11$  mg/dl, respectivamente. Una hora después de la administración del compuesto de ensayo, cada rata recibió una inyección intraperitoneal de una disolución de glucosa (1 g glucosa/kg peso corporal). Se tomaron muestras de la sangre de la vena de la cola inmediatamente antes y 15, 30, 60 y 90 minutos después de la carga de glucosa y se ensayaron por lo que se refiere a la glucosa de la sangre. La tolerancia de la glucosa en las ratas se estimó por medio del aumento de la glucosa en la sangre durante los 90 minutos después de la carga de glucosa, es decir  $\sum_{0-90} BG$  (mg/dl). Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 3. - - - - -

Tabla 3

		$\sum_{0-90} \Delta BG$ (mg/dl)		Mejora de la tolerancia de la glucosa **
	Dosis (mg/kg)	Compuesto de ensayo	Control	
Tolubutamida (3)	20 *	179 ± 23	265 ± 21	32,6%
Compuesto A (3)	10	151 ± 43	265 ± 21	43,0
Compuesto B (7)	10	52 ± 12	206 ± 18	74,8
Compuesto C (7)	10	170 ± 16	206 ± 18	17,5

Las cifras del interior de los paréntesis indican el número de ratas utilizadas.

\* Dada 30 minutos antes de la carga de glucosa.

$$** \left[ 1 - \frac{\sum \Delta BG \text{ (ensayo)}}{\sum \Delta BG \text{ (control)}} \right] \times 100.$$

5. II. Acción de liberación de insulina

Una disolución salina que contenía un compuesto de ensayo se inyectó en la vena femoral de una rata macho normal Wistar que pesaba unos 200 g bajo anestesia con pentobarbital (5 ratas/grupo). Las ratas de control recibieron una inyección salina. Se tomaron muestras de sangre de la vena de la cola antes y 10, 20, 30 y 40 minutos después de la inyección del compuesto de ensayo, y se ensayaron por lo que se refiere a la insulina inmunorreactiva (IRI) por medio del método de C.R. Morgan et al. (Diabetes, 12, 115. 1963). Los resultados se indican en la Tabla 4. - - - - -

Tabla 4

	Dosis (mg/kg)	Insulina liberada $\frac{\sqrt{\Sigma \Delta IRI (0-40)}^*}{\text{unidad/ml suero}}$	
Control	-	50 ± 8	42 ± 19
Tolubutamida	50	189 ± 26	141 ± 14
Compuesto A	25	-	208 ± 21
Compuesto B	25	250 ± 13	-
Compuesto C	25	214 ± 17	-
Compuesto Q	25	198 ± 16	-

\* Aumento de la insulina inmunorreactiva del suero durante 40 minutos después de la inyección del compuesto de ensayo.

III. Acción inhibidora de la agregación de plaquetas

5. Se preparó plasma rico en plaquetas por centrifugación (1000 rpm, 5 min) de sangre de rata citrada fresca. Se añadieron 50 microlitros de una disolución que contenía un compuesto de ensayo, a varias concentraciones, a 0,4 ml del plasma rico en plaquetas y la mezcla se agitó durante 1 minuto a 1.100 rpm y 30°C. Entonces se añadió una suspensión de colágeno para iniciar la agregación de plaquetas, que se midió turbidométricamente según G.V.R. Born (Nature, 194, 927, 1962). Los valores  $DI_{50}$  representan la concentración (mM) del compuesto que da una inhibición del 50% del régimen de reacción de la agregación controlada de plaquetas. Los resultados se indican en la Tabla 5. - - - - -
- 10.
- 15.

Tabla 5

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>Acción inhibidora DI<sub>50</sub> (mM)</u>
Compuesto A	0,32
Compuesto B	0,05
Compuesto C	0,12
Compuesto D	0,27
Compuesto E	0,13
Compuesto F	0,48

IV. Efecto sobre el nivel de lactato del suero

Una disolución o suspensión acuosa de un compuesto de ensayo se administró oralmente a una rata macho normal Wistar que pesaba unos 200 g a una dosis diaria de 200 mg/kg de peso corporal durante 4 días (5 ratas/grupo). Se tomaron muestras de la sangre consecutivamente de la vena de la cola y se ensayaron por lo que se refiere al lactato del suero por medio del método de Hans-Jurgens Hohorst (Methods of Enzymatic Analysis, ed. por Hans Ulrich Bergmayer; Academic Press Inc., New York, 1965). Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 6. - - - - -

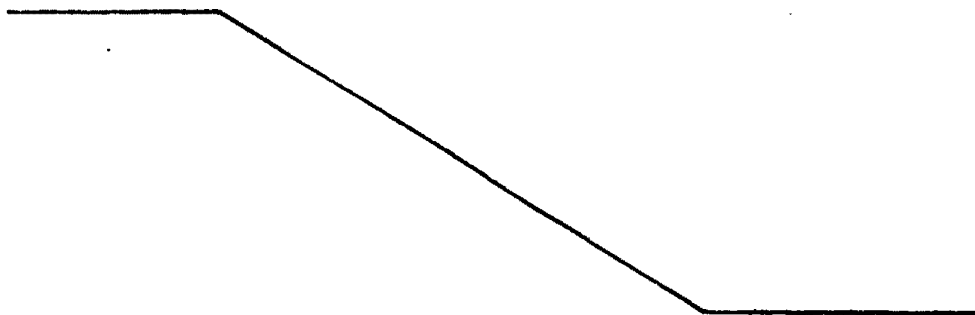


Tabla 6

	<u>Porcentaje de lactato de suero inicial</u>		<u>Lactato de suero inicial (mol/ml)</u>
	<u>24 h *</u>	<u>76 h ***</u>	
Compuesto A	114,9	94,6	1,075 ± 0,062
Compuesto B	139,6	113,3	0,993 ± 0,051
Fenformina	196,6	283,6	1,061 ± 0,099
Compuesto Z <sup>***</sup>	152,1	218,8	1,267 ± 0,085
(Compuesto conocido)			

\* Inmediatamente antes de la segunda aplicación de la dosis

\*\*\* Después de 3 horas de la última aplicación de la dosis

\*\*\* En este experimento murieron 3 ratas

5. V. Efecto de la administración prolongada del Compuesto A sobre ratas con diabetes provocada por estreptozotocina

Se provocó diabetes en ratas Wistar macho que pesaban unos 170 g por medio de una sola inyección intraperitoneal (60 mg/kg de peso corporal) o intravenosa (35 mg/kg) de estreptozotocina. Las ratas presentaron los síntomas típicos de diabetes: polifagia, polidipsia, poliuria e hiperglicemia superior a 400 mg glucosa/dl. Estas ratas se trataron con Compuesto A, tolubutamida o fenformina a una dosis oral diaria de 25, 50 ó 10 mg/kg de peso corporal, respectivamente.

10. Las ratas diabéticas de control no recibieron tratamiento.

15. El tratamiento se inició un mes después de la inyección de estreptozotocina y se prosiguió durante 4 (tolubutamida y fen

formina) ó 5 (Compuesto A) meses. - - - - -

5. Los niveles de glucosa de la sangre de las ratas alimentadas eran de  $485 \pm 18$  mg/dl al inicio del tratamiento y de  $415 \pm 27$  (grupo de control),  $423 \pm 17$  (grupo del Compuesto A),  $447 \pm 15$  (grupo de la tolubutamida) y  $425 \pm 29$  mg/dl (grupo de la fenformina) al final del experimento. - -

10. Al final del experimento, las ratas se sacrificaron para el examen histológico de los riñones y del hígado y para la determinación de los lípidos del suero. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 7. - - - - -

Tabla 7

	<u>Tolubu</u> <u>tamida</u>	<u>Fenfor</u> <u>mina</u>	<u>Compues</u> <u>to A</u>
Número de ratas	8	7	7
Dosis diaria (mg/kg)	50	10	25
Meses de tratamiento	4	4	5
	% de control		
Acido graso libre del suero	133,0	157,0*	86,1
Triglicérido del suero	186,8	225,7*	53,0*
Colesterol del suero	150,0*	180,0*	78,7

\* Significante,  $p < 0,05$  (respecto al control diabético)

#### VI. Toxicidad aguda

Los ensayos de toxicidad aguda se realizaron en ra

tas por administración oral. Cada  $DL_{50}$  se calculó a partir del porcentaje de mortalidad del séptimo día según el método de Litchfield y Wilcoxon. Se utilizaron diez ratas macho de la cepa Donryu para cada nivel de dosis. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 8. - - - - -

5.

Tabla 8

Compuesto	$DL_{50}$ (mg/kg)
Compuesto A	660
Compuesto B	562
Compuesto D	>1.000
Compuesto E	>1.000

Como puede verse del examen de los anteriores resultados, los compuestos 1,3-diazacíclicos 2-substituidos preparados según esta invención tienen una actividad antidiabética y una acción inhibidora clara y potente sobre la agregación de plaquetas y no presentan efectos secundarios indeseables en los seres humanos y animales. - - - - -

5.

Expuesto en mayor detalle y en contraposición con la mayor tendencia de la hiperlipidemia con tolubutamida y fenformina, los compuestos preparados según esta invención disminuyen significativamente la tendencia a que se presenten triglicéridos de suero. Además, los compuestos preparados según la invención no afectan el nivel de lactato del suero que puede ser causa de acidosis láctica. Pueden originarse desórdenes hemodinámicos por severas acidosis, incluyen

10.

do coagulación intravascular diseminada, bradicardia y una reducción de la presión de la sangre, de la fuerza contráctil ventricular y del caudal cardíaco. - - - - -

5. Además, en el examen histológico de los riñones, los compuestos preparados según esta invención no presentaron la glomerulosclerosis difusa ni las alteraciones perturbadoras de las ratas diabéticas, que eran similares a las que se hallan en los individuos humanos diabéticos. Estas lesiones se deterioraron, en cierto grado, por tratamiento con tolubutamida. - - - - -

10. Una cantidad de dosis adecuada a administrar, por ejemplo oralmente, puede oscilar entre unos 2 y 15 mg/kg por unos 60 kg de peso corporal en dosis simples o múltiples junto con, si se desea, un vehículo y diluyente apropiado farmacéuticamente aceptable, en forma de tableta, cápsula o polvo. Los vehículos apropiados farmacéuticamente aceptables incluyen lactosa, sucrosa, sorbitol, almidón, gelatina, etc., y los diluyentes apropiados farmacéuticamente aceptables incluyen estearato magnésico, polietilenglicol, etc. - - - - -

15. Se dan a continuación, a título de ilustración, varios ejemplos de síntesis específicas de los compuestos preparados según esta invención. - - - - -

Ejemplo 1 de síntesis

Se reflujo durante 3 horas una mezcla de 7,3 g de

- bencihidrilamina, 4,88 g de yoduro de 2-metilmercapto-2-imidazolina y 10 ml de metanol. Después de enfriar, se separó el metanol por destilación y se añadió hidróxido sódico al 10 por ciento al residuo resultante. La disolución se extra-  
5. jo con 200 ml de cloroformo. La disolución en cloroformo se lavó entonces con agua y se secó. Después de separar el cloroformo por destilación y la bencihidrilamina no reaccionada al vacío, se añadió una pequeña cantidad de acetona al residuo resultante para dar 3,2 g de cristales de 2-bencihidril-  
10. iminoimidazolidina que tenían un punto de fusión de 189-191°C.

Análisis elemental para  $C_{16}H_{17}N_3$

	C	H	N
Calculado	76,46	6,82	16,72
Hallado	76,69	6,88	16,96

Ejemplo 2 de síntesis

15. Una mezcla de 22 g de bencihidrilamina y 5,2 g de 2-nitroamino-2-imidazolina se calentó a 180-200°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató entonces de la misma manera que en el Ejemplo 1 de síntesis para dar 0,8 g de cristales de 2-bencihidriliminoimidazolidina. - - - - -

20. Ejemplo 3 de síntesis

Una mezcla de 2,26 g de bencihidrilamina y 30 ml de disolución en éter de etilo que contenía 2,5 g de 2-cloro-2-imidazolina se dejó reposar a temperatura ambiente durante

2 días. La mezcla de reacción se trató entonces de la misma manera que en el Ejemplo 1 de síntesis para dar cristales de 2-bencihidriliminoimidazolidina. Los cristales se disolvieron en metanol y se añadió una cantidad equivalente de disolución de ácido clorhídrico concentrado. La disolución se destiló al vacío para dar 3,2 g de cloruro de 2-bencihidriliminoimidazolidina que tenía un punto de fusión de 207 - 209°C. - - - - -

Análisis elemental para  $C_{16}H_{18}N_3Cl$

	C	H	N
10. Calculado	66,77	6,30	14,60
Hallado	66,81	6,31	14,63

Ejemplo 4 de síntesis

Una mezcla de 1,8 g de bencihidrilamina y 3,4 g de yoduro de 1-metil-2-metilmercapto-2-imidazolina se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 días. Se separó por destilación cloroformo para dar 1,2 g de yoduro de 1-metil-2-bencihidriliminoimidazolidina que tenía un punto de fusión de 254-256°C. - - - - -

Análisis elemental para  $C_{17}H_{20}N_3I$

	C	H	N
20. Calculado	67,65	6,68	13,92
Hallado	67,91	6,84	13,94

Ejemplo 5 de síntesis

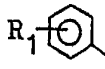
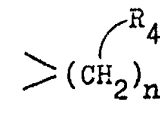
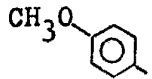

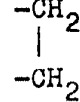
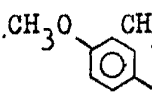

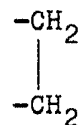


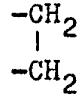


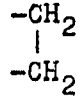
Una mezcla de 3,37 g de alfa-(p-clorofenil)bencil-

5. amina y 4,54 g de yoduro de 2-metilmercapto-2-imidazolina se calentó a 150-160°C durante 20 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se disolvió en metanol y la disolución se basificó con hidróxido sódico para dar 2- $\alpha$ -(p-clorofenil)benciliminoimidazolidina que tenía un punto de fusión de 187-189°C. -----

Ejemplos 6-9 de síntesis

10. Repitiendo substancialmente el mismo proceso que en el Ejemplo 5, excepto que se variaron los materiales de partida, se prepararon los siguientes derivados indicados en la Tabla 9. -----

Tabla 9

Ejem- plo N <sup>o</sup>	R <sub>1</sub>  R <sub>6</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	 (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	Punto de fusión (°C)
6	 	-H	-H		172-174
7	 	-H	-H		195-197
8	 	-H	-H		203-205
9	 	-H	-H		199-201

Ejemplo 10 de síntesis

Se disolvieron 3,6 g de hidruro sódico en 20 ml de agua y la disolución se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron a la disolución 6,0 g de sulfato de 2-cloroimidazolidina. La disolución se extrajo tres veces con cloroformo y entonces se secó la capa de cloroformo. A la disolución en cloroformo se le añadieron 3,0 g de metilbencihidrilamina y la disolución se dejó reposar 2 días. Entonces se evaporó la disolución. El residuo se disolvió en 50 ml de agua y se lavó con éter de etilo. La disolución acuosa se basificó con hidróxido sódico. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar 4,0 g de 2-(N-metil,N-bencihidril)-amino-2-imidazolina que tenía un punto de fusión de 161-162°C. - - - - -

15.

Análisis elemental para $C_{17}H_{19}N_3$			
	C	H	N
Calculado	76,94	7,22	15,92
Hallado	76,96	7,23	15,89

Ejemplo 11 de síntesis

20. Repitiendo substancialmente el mismo proceso que en el Ejemplo 10, excepto por lo que se refiere a la variación de los materiales de partida, se preparó 2-(N-etil,N-bencihidril)amino-2-imidazolina que tenía un punto de fusión de 141-142°C. - - - - -

Ejemplo 12 de síntesis

- Se reflujo durante 15 horas una mezcla de 5,46 g de yoduro de N-bencihidril-S-metilisotiuronio, 8,53 g de etilendiamina y 40 ml de metanol. Después de enfriar, se separaron por destilación al vacío metanol y etilendiamina no reaccionados. El residuo resultante se disolvió en 30 ml de etanol, se basificó con hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La disolución en cloroformo se lavó con agua, se secó y se evaporó para dar un residuo cristalino que se re-cristalizó a partir de alcohol isopropílico para dar 2,7 g de 2-bencihidriliminoimidazolidina pura que tenía un punto de fusión de 189-190°C. - - - - -
- 5.
- 10.

Ejemplo 13 de síntesis

- Una mezcla de 3,84 g de yoduro de N-bencihidril-S-metilisotiuronio, 7,5 g de 1,3-propanodiamina y 25 ml de metanol se reflujo durante 16 horas. - - - - -
- 15.

La mezcla de reacción se sometió entonces a substancialmente el mismo tratamiento que en el Ejemplo 6 para dar 2-bencihidrilimino-1,3-diazaciclohexano bruto. - - - - -

- El compuesto bruto se añadió a metanol que contenía ácido clorhídrico para dar 3,3 g de 2-bencihidrilimino-1,3-diazaciclohexano que tenía un punto de fusión de 238-242°C.
- 20.

Análisis elemental para  $C_{17}H_{20}N_3Cl$

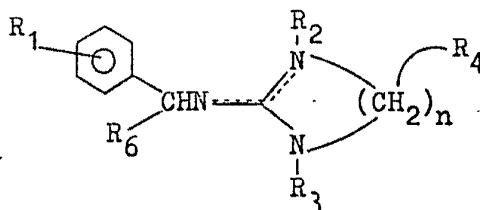
	C	H	N
Calculado	67,65	6,68	13,92
Hallado	66,77	6,67	13,70

Ejemplos 14-25 de síntesis

5. Repitiendo substancialmente el mismo proceso que en el Ejemplo 13, excepto por lo que se refiere a la variación de los materiales de partida, se prepararon otros varios derivados 1,3-diazacicloalcano. -----

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente Tabla 10. -----

Tabla 10



<u>Ejem- plo N°</u>			R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		Punto de fusión (°C)
13			-H	-H		238-242°C (sal de HCl)
14	"	"	"	"		227-229,5°C (sal de HCl)
15	"	"	"	-CH <sub>3</sub>		254-256°C (sal de HCl)
16	"	"	"	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	200-202°C (sal de HCl)
17	"	"	"	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	240-242°C (sal de HCl)

Ejem- plo N <sup>o</sup>	R <sub>1</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	$\geq (\text{CH}_2)_n$ <sup>R<sub>4</sub></sup>	Punto de fusión (°C)
18			-H		$\begin{array}{c} -\text{CH}_2 \\   \\ -\text{CH}_2 \end{array}$	237-239°C (sal de HCl)
19	"	"	"	-CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}$	219-221°C (sal de HCl)
20	"	"	"	-H	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} \end{array}$	225-227°C (sal de HCl)
21	"	"	"	"	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}_2 \end{array}$	155-157°C (sal de HCl)
22	"	"	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2 \\   \\ -\text{CH}_2 \end{array}$	132-135°C
23		"	"	-H	"	205-207°C (sal de HCl)

Ejemplo 26 de síntesis

Una mezcla de 2,07 g de 2,2-difenilpropionitrilo y 2,78 g de tosilato de etilendiamina se calentó a 200°C durante 3 horas. Después de enfriar, la disolución se basificó con un hidróxido de alcalino y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y se secó. Después de evaporar el cloroformo, el residuo resultante se recristalizó a partir de una mezcla de benceno y hexano para dar 1,4 g de 2-(2,2-difeniletil)-2-imidazolina que tenía un punto de fusión de 98 a 101°C. Su cloruro tenía un punto de fusión de 173-175°C. - - - - -

Análisis elemental para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>·HCl

	C	H	N
Calculado	71,20	6,68	9,77
Hallado	70,84	6,72	9,98

Ejemplos 27-29 de síntesis

5. Repitiendo substancialmente el mismo proceso que en el Ejemplo 26, excepto por lo que se refiere a la variación de los materiales de partida, se obtuvieron los siguientes compuestos. - - - - -

Ejemplo 27 de síntesis

10. Sulfato de 1-metil-2-(2,2-difeniletíl)-2-imidazolina, p.f. 108-110°C. - - - - -

Análisis elemental para  $C_{18}H_{20}N_2 \cdot H_2SO_4$

	C	H	H
Calculado	59,65	6,12	7,73
Hallado	59,58	6,08	7,64

Ejemplo 28 de síntesis

15. Cloruro de 2-(2,2-difenil)etil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, p.f. 173-175°C. - - - - -

Ejemplo 29 de síntesis

- Cloruro de 2-(2,2-difeniletíl)-1,5,6,7-tetrahidro-1,3-diacepina, p.f. 190-192°C. - - - - -

Ejemplo 30 de síntesis

5. Se calentó una mezcla de 6,9 g de 2-fenil-2-ciclohexilpropionitrilo y 8,0 g de tosilato de etilendiamina a unos 200-210°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató entonces de la misma manera que en el Ejemplo 26 para dar 5,7 g de 2-(2-fenil-2-ciclohexiletil)-2-imidazolidina que tenía un punto de fusión de 75 a 77°C. - - - - -

Ejemplo 31 de síntesis

10. Se reflujo una mezcla de 2,6 g de propionato de etil-2-fenil-2-(4-piridilo) y 10 g de etilendiamina durante 10 horas. Después de eliminar la etilendiamina no reaccionada por destilación, el residuo resultante se calentó a 210-230°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató entonces de la misma manera que en el Ejemplo 26 para dar 2-  
15. [2-fenil-2-(4-piridil)etil]-2-imidazolina que tenía un punto de fusión de 105-107°C. - - - - -

Ejemplo 32 de síntesis

20. Una mezcla de 5,06 g de 2,2-difenilpropioiminoéter de etilo y 1,8 g de 1,2-propanodiamina se calentó a 140-150°C durante una hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna de alúmina y se eluyó con una mezcla de benceno y acetato de etilo. Se eliminó el disolvente por destilación a partir del eluato para dar 4,2 g  
25. de 2-(2,2-difeniletil)-4-metil-2-imidazolina que tenía un punto de fusión de 55-57°C. - - - - -

Ejemplo 33 de síntesis

Una mezcla de 1,25 g de 2-bencihidriliminoimidazolidina, 0,16 g de hidruro sódico y 7 ml de dimetilformamida seca se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Entonces se añadió 1,0 g de yoduro metílico a esta disolución y la disolución se agitó durante otras dos horas. Después de la reacción, la dimetilformamida se evaporó al vacío y se añadió una pequeña cantidad de agua y el sistema se extrajo entonces con cloroformo. La capa clorofórmica se lavó con agua y se secó. Después de evaporar el cloroformo, el residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de metanol y a esta disolución se le añadió ácido clorhídrico. Se evaporó el metanol de la disolución para dar 0,95 g de cloruro de 1-metil-2-bencihidriliminoimidazolidina que tenía un punto de fusión de 254-256°C. - - - - -

Ejemplos 34-38 de síntesis

Repitiendo substancialmente el mismo proceso que en el Ejemplo 33, excepto por lo que se refiere a la variación de los materiales de partida, se prepararon otros varios derivados 1,3-diazacicloalcano. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente Tabla 11. - - - - -

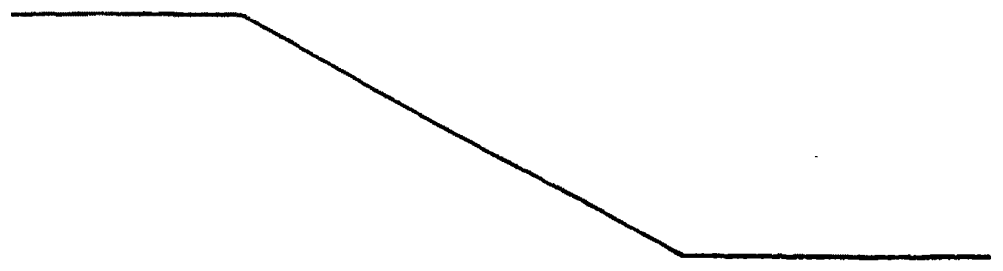
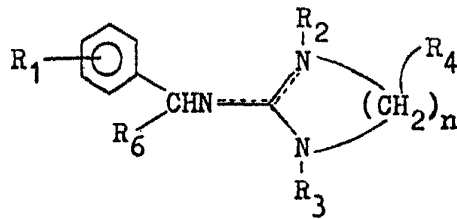


Tabla 11



Ejem- plo N°	R <sub>1</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	$\geq$ (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	Punto de fusión (°C)
34			-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		274-276°C (sal de HCl)
35		"	"	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		247-249°C (sal de HCl)
36		"	"	-CH <sub>3</sub>		206-208°C (sal de H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )
37			"	-CH <sub>3</sub>		127-129°C
38			"	-CH <sub>3</sub>		221-223°C (sal de HCl)

Ejemplo 39 de síntesis

5. A una mezcla de 2,51 g de 2-bencihidriliminoimidazolidina y 50 ml de dimetilformamida se le añadieron 0,6 g de hidruro sódico. Después de agitar durante 10 minutos, se añadieron a la disolución 2,55 g de anhídrido acético. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 horas y entonces se evaporó el disolvente. Al residuo se le añadieron 100 ml de agua y el sistema se extrajo con cloroformo. La capa clorofórmica resultante se lavó con agua y se

- secó con sulfato sódico. Después de evaporar el cloroformo, el residuo resultante se disolvió en metanol. Se añadió entonces ácido clorhídrico a la disolución para dar cloruro de 1-acetil-2-bencihidriliminoimidazolidina que tenía un punto de fusión de 234 a 236°C. - - - - -
- 5.

Análisis elemental para  $C_{17}H_{19}N_3O \cdot HCl$

	C	H	N
Calculado	65,55	6,11	12,74
Hallado	65,55	6,31	12,64

Ejemplo 40 de síntesis

10. Una mezcla de 0,50 g de 2-bencihidrilimino-1,3-diazacicloheptano y 0,237 g de anhídrido acético se hizo reaccionar substancialmente con el mismo proceso del Ejemplo 40 para dar 1-acetil-2-bencihidrilimino-1,3-diazacicloheptano que tenía un punto de fusión de 250 a 252°C. - - - - -

15. Análisis elemental para  $C_{20}H_{23}N_3O$
- |           | C     | H    | N     |
|-----------|-------|------|-------|
| Calculado | 74,73 | 7,21 | 13,07 |
| Hallado   | 74,59 | 7,02 | 13,25 |

Ejemplo 41 de síntesis

20. A una mezcla de 1,0 g de 1-metil-2-bencihidriliminoimidazolidina, 10 ml de cloroformo y 0,42 g de trietilamina se le añadió una mezcla de 0,33 g de cloruro de acetilo y 5 ml de cloroformo, mientras se enfriaba. La mezcla se hizo

reaccionar adicionalmente a temperatura ambiente durante unas 2 horas, se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. Se evaporó cloroformo de la disolución para dar 1-acetil-2-bencihidril-3-metilimidazolidina que tenía un punto de fusión de 164 a 165°C. - - - - -

5.

Análisis elemental para  $C_{19}H_{21}N_3O$

	C	H	N
Calculado	74,24	6,89	13,67
Hallado	74,54	6,93	13,58

Ejemplos 42-51 de síntesis

10.

Repitiendo substancialmente el mismo proceso que en el Ejemplo 41, excepto por lo que se refiere a la variación de los materiales de partida, se prepararon varios otros compuestos 1,3-diazacíclicos. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente Tabla 12. - - - - -

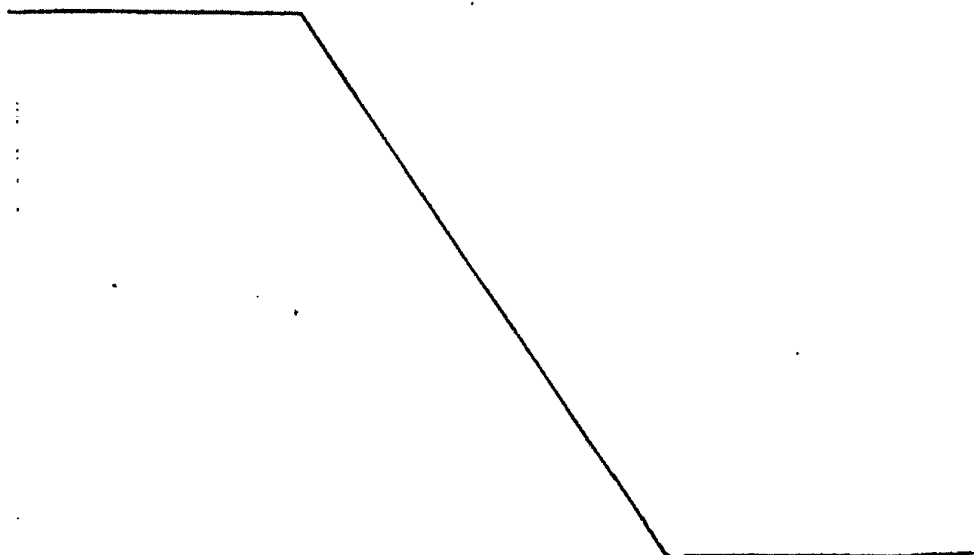
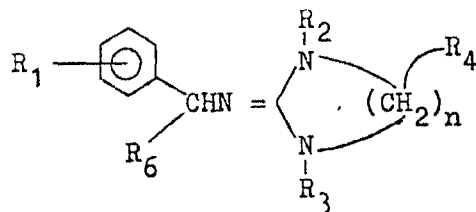


Tabla 12



Ejem- plo N <sup>o</sup>	R <sub>1</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	Punto de fusión (°C)
42			-CH <sub>3</sub>	-CO-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH <sub>2</sub>   -CH <sub>2</sub>	100-101°C
43	"	"	"	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	94-95 °C
44	"	"	"	-CO-	"	154-155°C
45	"	"	"	-CO-	"	139-140°C
46	"	"	"	-CO-	"	168-170°C
47	"	"	"	-CO-	"	157-158°C
48	"	"	"	-CO-	"	176-177°C
49	"	"	"	-CO-	"	197-198°C
50	"	"	"	-CO-	"	141-143°C
51	"	"	"	-CO-	"	124-125°C

Ejemplo 52 de síntesis

Una mezcla de 2,5 g de 2-(2,2-difeniletíl)-2-imida



II

etil)-2-imidazolina que tenía un punto de fusión de 78 a 80°C. -----

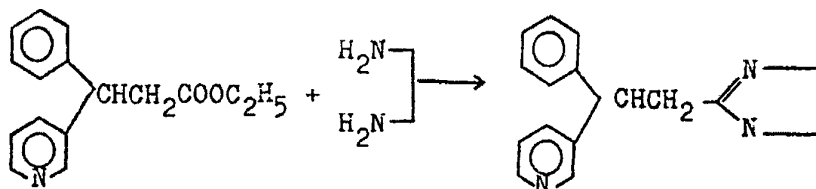
Ejemplo 55 de síntesis

5. Una mezcla de 0,75 g de 2-(2,2-difeniletíl)-2-imidazolina, 0,3 g de paraformaldehído y 5 ml de benceno se refluó durante unas 2 horas para dar 1-hidroximetil-2-(2,2-difeniletíl)-2-imidazolina que tenía un punto de fusión de 161 a 163°C. -----

Ejemplo 56 de síntesis

10. A una mezcla de 1,0 g de 2-(N-metil,N-bencihidril)amino-2-imidazolina, 10 ml de cloroformo y 0,42 g de trietilamina se le añadieron 0,33 g de cloruro de acetilo mientras se enfriaba y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se lavó entonces con agua, se secó con sulfato sódico y después se separó cloroformo por destilación para dar 0,8 g de 1-acetil-2-(N-metil,N-bencihidril)amino-2-imidazolina que tenía un punto de fusión de 99 a 101°C. -----

Ejemplo 57 de síntesis



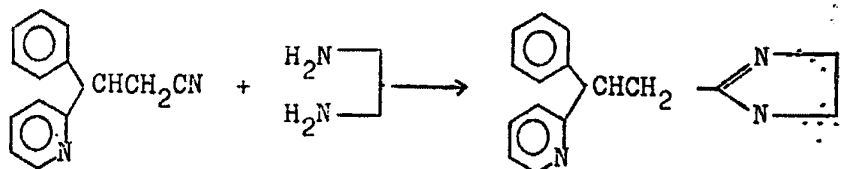
II

Se calentó durante la noche y bajo reflujo una mezcla de 10,2 g de 2-fenil-2-(3-piridil)propionato de etilo y 24 g de etilendiamina. Después de eliminar el exceso de etilendiamina por destilación el residuo se calentó durante 15 minutos a 260-270°C y a una presión reducida de 20-25 mmHg. El residuo de reacción se destiló bajo presión reducida para obtener 2-[2-fenil-2-(3-piridil)]etilimidazolina. Punto de fusión: 104-105°C. - - - - -

Análisis elemental para  $C_{16}H_{17}N_3$

10.	Calculado	C 76,43	H 6,81	N 16,73
	Hallado	C 76,19	H 6,85	N 16,35

Ejemplo 58 de síntesis



Una mezcla de 2,08 g de 2-fenil-2-(2-piridil)propionitrilo y 2,5 g de p-toluensulfonato de etilendiamina se calentó a 230-240°C durante 1,5 horas. Después de enfriar el residuo resultante se disolvió en metanol. Después la disolución se alcalinizó con una disolución acuosa de NaOH, se separó metanol por destilación y la fracción aceitosa resultante se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y se secó a lo que siguió separación de cloroformo por destilación. El residuo se destiló bajo presión reducida para obtener

ner 2-[2-fenil-2-(2-piridil)]etil-2-imidazolina. - - - - -

Punto de fusión: 122-123°C

Análisis elemental para  $C_{16}H_{17}N_3$

Calculado C 76,43 H 6,81 N 16,73

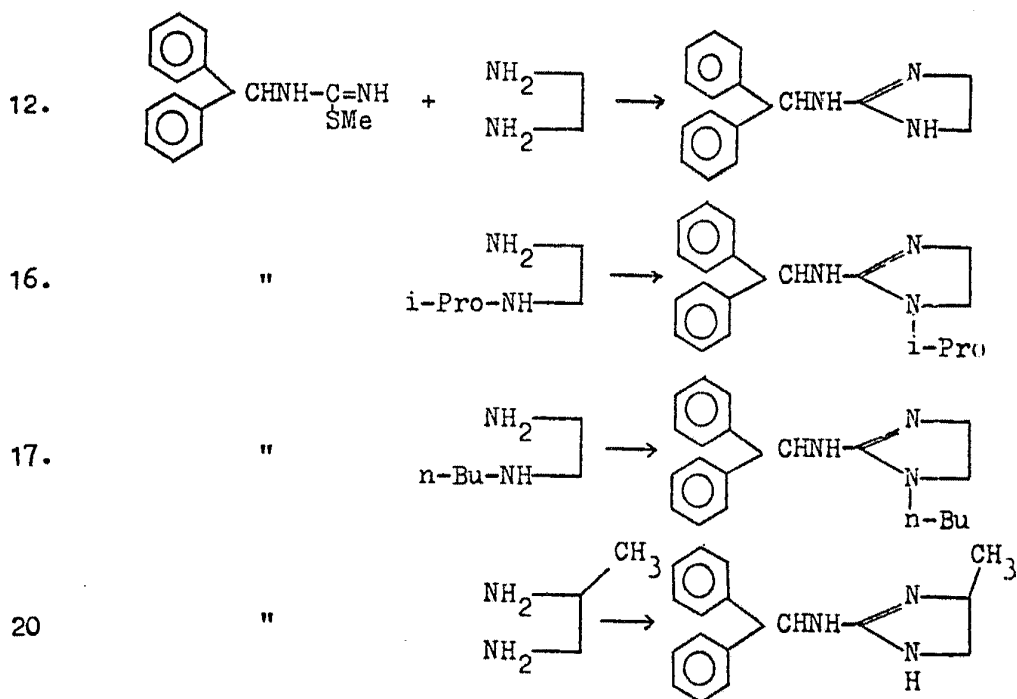
5.

Hallado C 76,72 H 6,87 N 16,54

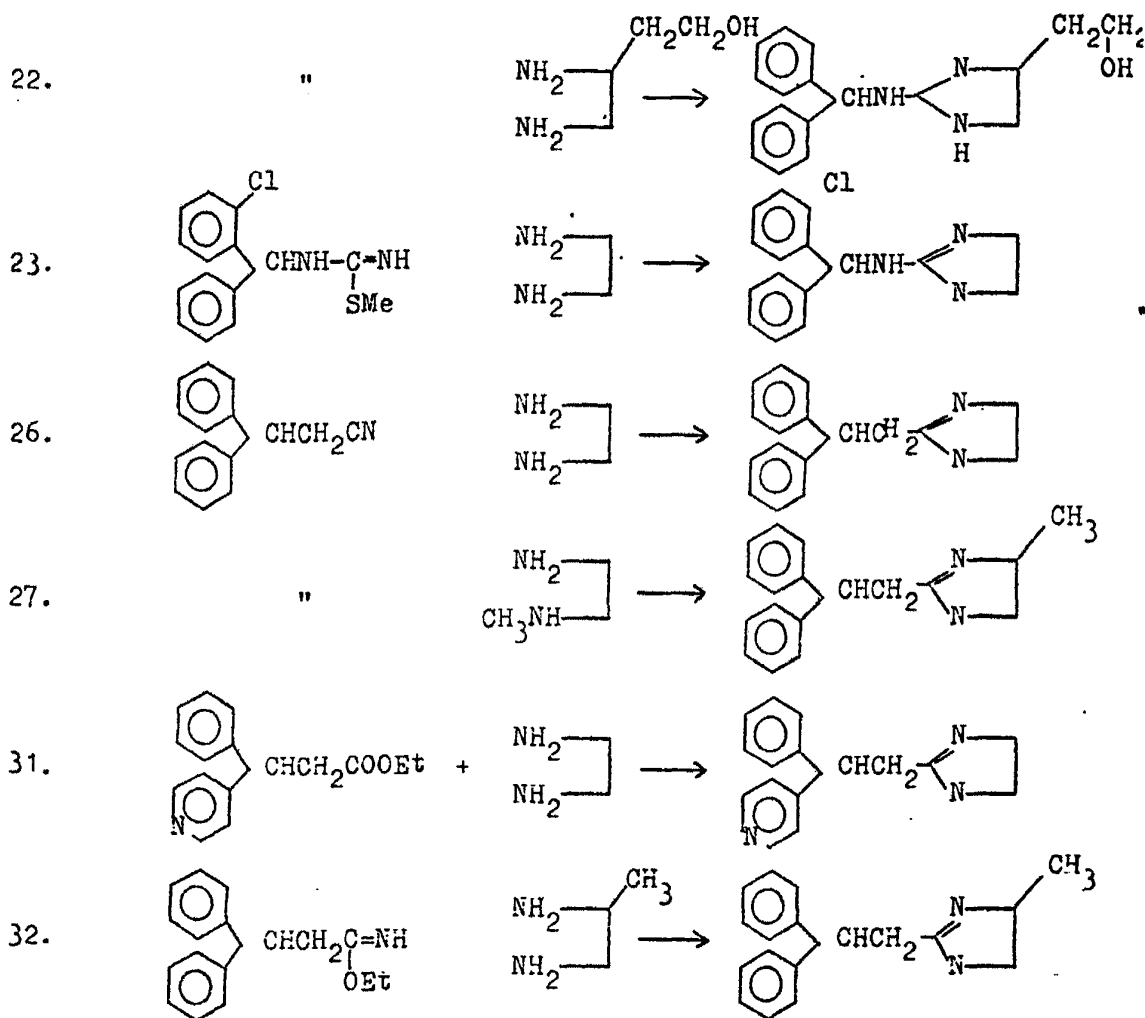
Siguen a continuación algunos Ejemplos desarrollados para ilustrar más claramente el método reivindicado en la presente. - - - - -

Ejemplo

Método



II

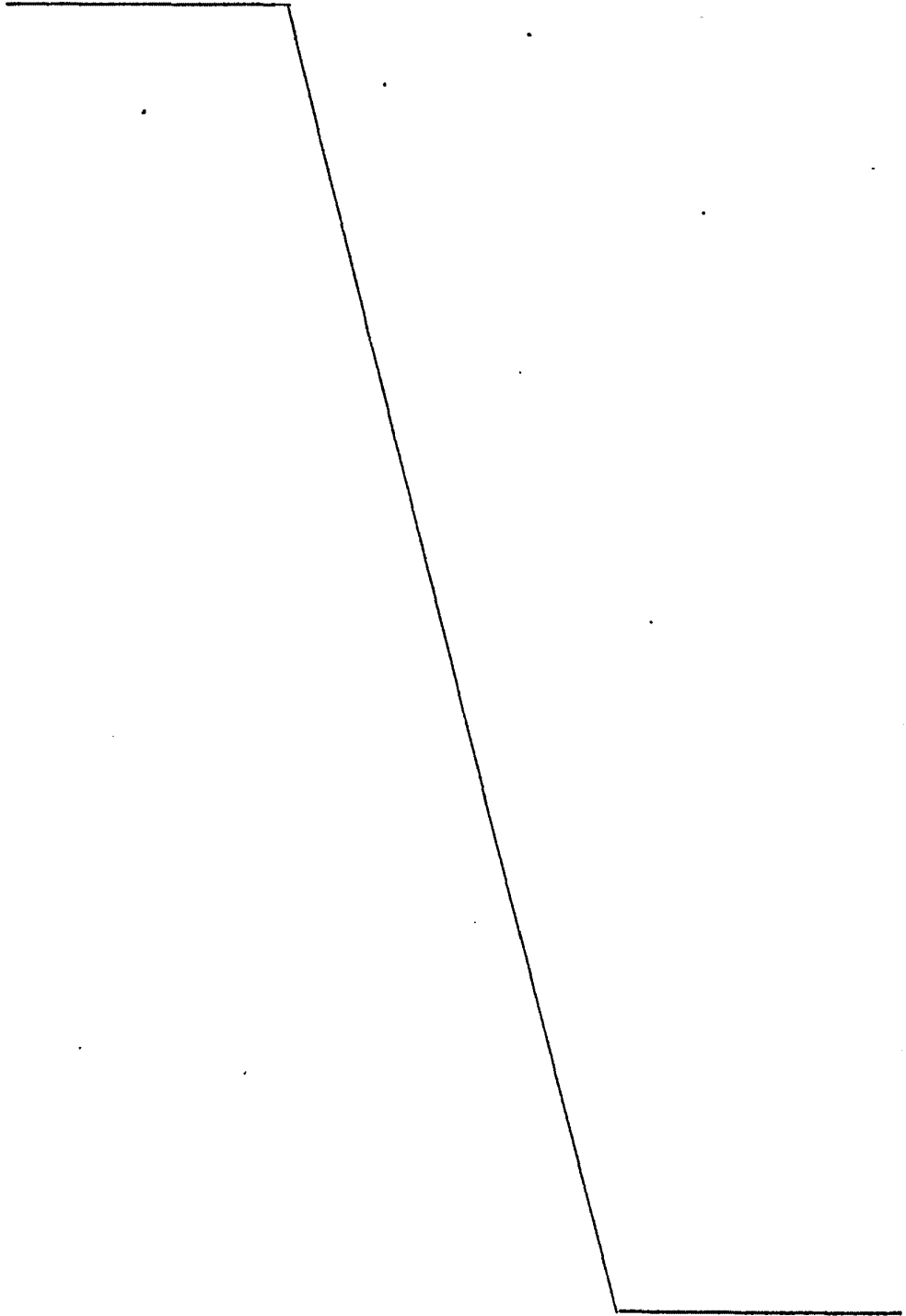


Si bien la invención se ha descrito en detalle y con referencia a realizaciones específicas de la misma, resultará evidente para los entendidos en la técnica que pueden realizarse varios cambios y modificaciones sin salir de su espíritu y alcance. -----

A los efectos consiguientes, se declaran de nove

II

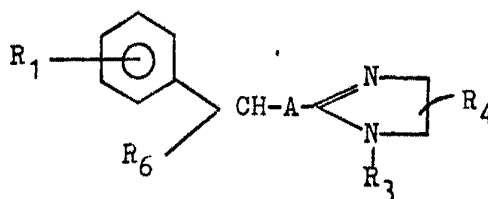
dad y propiedad para España, sus territorios y plazas de so  
beranía, las siguientes: - - - - -



II

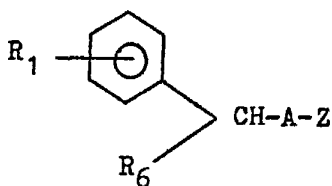
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la producción de compuestos 1,3-diazacíclicos 2-sustituídos, de la fórmula general



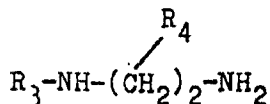
5. en que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; - - - - -
- $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior; -
- $R_4$  representa un grupo alquilo inferior; - - - - -
- $R_6$  representa un grupo fenilo o un grupo piridilo; y
10. A representa un grupo  $-NH-$  ó un grupo  $-CH_2-$ , - - - - -

caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general - - - - -



15. en que  $R_1$ ,  $R_6$  y A son como se ha definido anteriormente; y
- Z representa un grupo carboxilo o un derivado reactivo del mismo, tal como un grupo éster, un grupo nitrilo, un grupo iminoéter o un grupo iminotioéter,

con un compuesto de la fórmula general - - - - -



II

en que  $R_3$  y  $R_4$  son como se ha definido anteriormente. - - -

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS 1,3-DIAZACICLICOS 2-SUBSTITUIDOS". - - - - -

5. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cuarenta y una hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 23 JUN. 1976  
P.A. M. CURELL SUÑOL

*M. Curell Suñol*