



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 157 822**

② Número de solicitud: 009901895

⑤ Int. Cl.⁷: C07D 233/38

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **17.08.1999**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2001**

Fecha de concesión: **15.03.2002**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **16.04.2002**

⑮ Fecha de publicación del folleto de patente:
16.04.2002

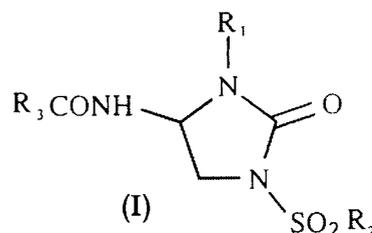
⑰ Titular/es: **KYLOLAB, S.L.**
C. Río Guadalentín, s/n, Pol. Ind. de Ceutí
30562 Ceutí, Murcia, ES

⑱ Inventor/es: **Guirado Moya, Antonio y**
Andreu Pignatelli, Raquel

⑳ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

② Título: **Procedimiento para la síntesis de 2-imidazolidinonas, poli-sustituidas.**

③ Resumen:
Procedimiento para la síntesis de 2-imidazolidinonas, poli-sustituidas.
La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de (2)-imidazolidinonas de fórmula general (I) (donde R₁, R₂, y R₃ representan cualquier sustituyente orgánico), que implica la reacción de 2-oxazolininas, sustituidas, con sulfonilisocianatos. Se ha aplicado con éxito para preparar 2-imidazolidinonas sustituidas desconocidas con alto rendimiento. La estructura de la 4-benzamido-3-metil-1-tosil-2-imidazolidinona ha sido determinada por rayos cristalografía de X.



ES 2 157 822 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

DESCRIPCION

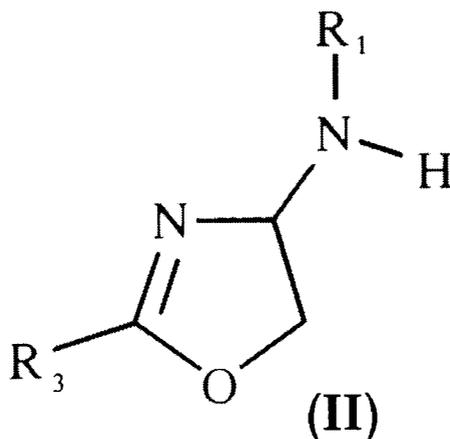
Procedimiento para la síntesis de 2-imidazolidinonas, poli-sustituidas.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de (2)imidazolidinonas.

Antecedentes de la invención

1. Las 2-imidazolidinonas son compuestos de gran interés. Para revisiones breves sobre este tema, ver: Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Vol 4, Part C; Coffey, S; Ansell, M.F. Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1986; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and its Derivatives, Part I; Weissberger, A. Ed.; Interscience Publishers, Inc.: New York, 1953. Diferentes miembros de la familia, especialmente derivados polisustituidos, muestran un amplio rango de propiedades terapéuticas (Ver, por ejemplo: (a) Hussain, M.H.; Lien, E.J. *J. Heterocyclic Chem.* 1971, 8, 507; (b) Aelony, D.; McKillip, W.J. *J. Heterocyclic Chem.* 1972, 9, 687; (c) U.S. 5,270,329 (Scott, W.L.); C.A. 120: 124875; (d) U.S. 5,789,425 (Takano, Y.; Takadoi, M.; Okazaki, K. Hirayama, T.; Yamanishi, A.); C.A. 123: 228184; (e) U.S. 5,494,927 (Cetenko, W.A.; Connoer, D.T.; Sircar, J.C.; Sorenso, R.J.; Unangst, P. C.); C.A.116: 128921; (f) U.S. 4,410,540; C.A. (99) 194958), y otras importantes (Por ejemplo: (a) U.S. 5, 746,946 (He, Z.A.; Blank, W.J.; C.A. 125: 275878; (b) U.S. 4,749,403 (Liebl, R.; Handte, R.; Mildenberger, H.; Bauer, K.; Bieringer, H.); C.A. 108:6018.). Las 2-imidazolidinonas son también útiles como intermedios sintéticos y auxiliares quirales (Para una revisión reciente, ver: Roos, G.H.P. *S. Afr. J. Chem.* 1998, 51, 7). El método más general para la preparación de estos compuestos implica la carbonilación de 1,2-diaminas (Nomura, R.; Hasegawa, Y.; Ishimoto, M.; Toyosaki, T.; Matsuda, H. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 7339 y referencias allí mencionadas). Sin embargo, la síntesis de 2-imidazolidinonas polisustituidas complejas requiere procedimientos específicos (Por ejemplo: (a) Nadir, U.P.; Basu, N. *Tetrahedron* 1993, 49, 7787; (b) Van Verst, M.E; Bell, C.L.; Bauer, L. *J. Heterocyclic Chem.* 1979, 16, 1329; (c) Milcent, R.; Barbier, G. *J. Heterocyclic Chem.* 1992, 29, 1081; (d) Talaty, E.R.; Yusoff, M.M.; Ismail, A.A.; Gomez, J.A.; Keller, C.E.; Younger, J.M. *Synlett* 1997, 683).

30 Recientemente se ha publicado (Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 1071) una nueva ruta eficaz para la preparación de 2-oxazolininas que da 4-amino-2-oxazolininas (II) desconocidas anteriormente.



55 Las 2-oxazolininas son intermedios sintéticos versátiles, con amplio uso en la generación de grupos funcionales, la activación de grupos arilo hacia la sustitución y adición nucleófilas, metalación, etc. Para una revisión general, ver Reuman, M.; Meyers, A.I. *Tetrahedron* 1985, 41, 837. Sin embargo, hay unos pocos ejemplos de transformación en otros heterociclos. El trabajo sobre este tema corresponde principalmente a la hidrogenación o deshidrogenación de materias de partida para dar productos que conservan el sistema de anillo original (Reuman, M.; Meyers, A.I. *Tetrahedron* 1985, 41, 837).

Descripción de la invención

60

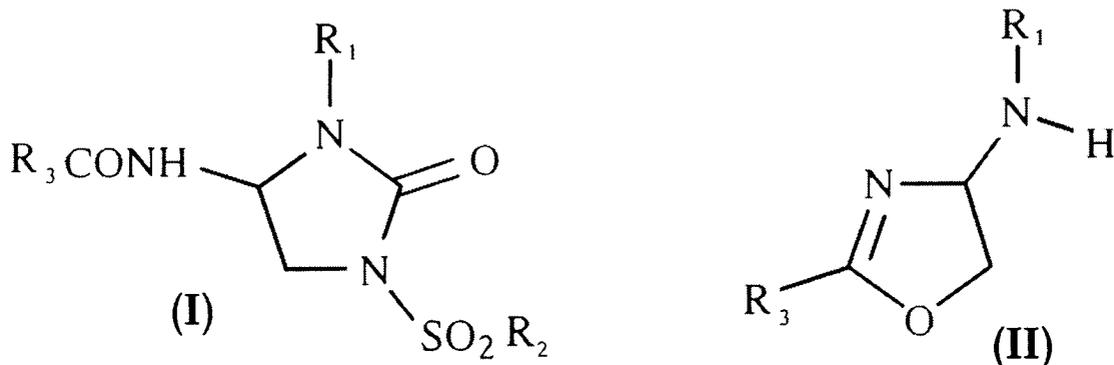
Dado el interés del desarrollo de nuevos métodos sintéticos para ampliar las clases de 2-imidazolidino-

nas disponibles (ver bibliografía citada), la presente invención desarrolla un procedimiento de síntesis de 2-imidazolinonas, según la fórmula (I), siendo R1, R2 y R3 cualquier grupo orgánico, caracterizado por el uso de 4-amino-2-oxazolinonas de fórmula general (II), siendo R1, y R3 cualquier sustituyente orgánico, con sulfonilisocyanatos sustituidos de fórmula R₂SO₂-N=C=O, siendo R₂ cualquier sustituyente orgánico.

5

10

15



20

Preferiblemente, en el procedimiento de síntesis se utiliza p-tolilsulfonilisocyanato.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el procedimiento se lleva a cabo según el esquema de reacción siguiente:

25 Esquema 1

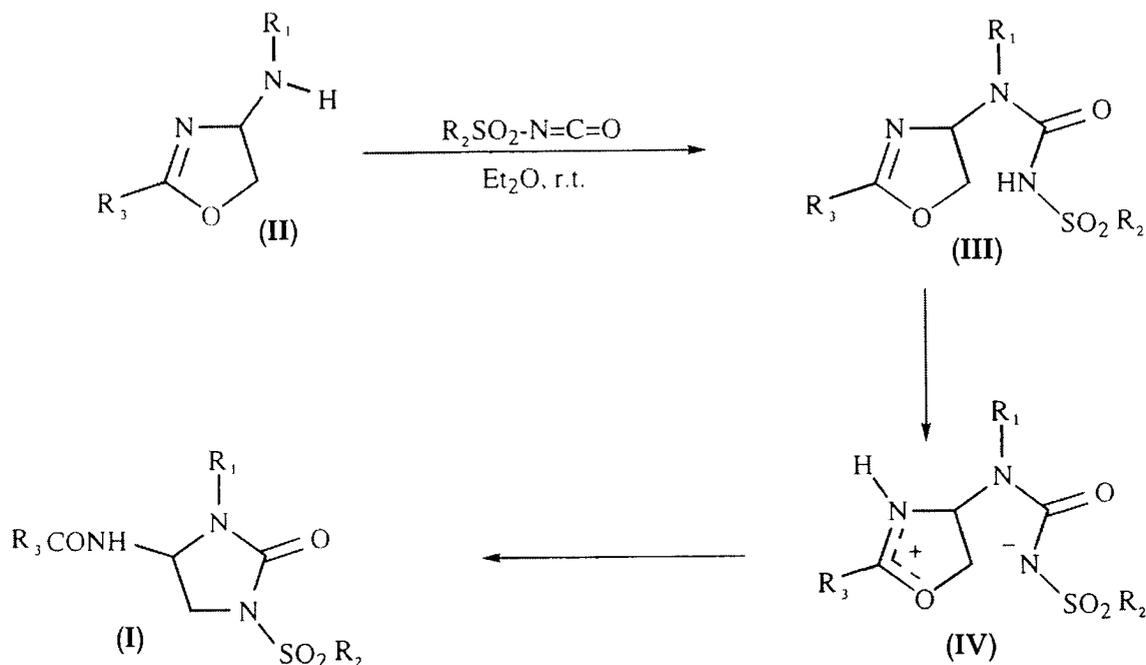
30

35

40

45

50



55

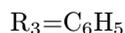
Las 4-amino-2-oxazolinonas (II) fueron tratadas con p-tolilsulfonilisocyanato. Se observaron reacciones que destacan por su rapidez, con formación casi instantánea de precipitados sólidos blancos. Los productos aislados fueron las 2-imidazolidinonas (I) en alta pureza. Los rendimientos fueron casi cuantitativos.

Las características geométricas de esta clase de compuestos fueron determinadas por cristalografía de rayos X de uno de los productos (Ia), la 4-benzamido-3-metil-1-tosil-2-imidazolidinona, es decir una 2-imidazolinona de fórmula (I) en la cual:

60

R₁=CH₃,

R₂=4-CH₃C₆H₄,



El producto se cristalizó con hexano-cloroformo hasta la formación de cristales solvatados por cloroformo. El microanálisis estuvo de acuerdo con una composición de $C_{19}H_{20}Cl_3N_3O_4S \equiv C_{18}H_{19}N_3O_4S(CHCl_3)$, que fue confirmada por análisis termogravimétrico. Este mostró una etapa de descomposición térmica asociada a la pérdida de una molécula de cloroformo por cada unidad solvatada. El gráfico registrado mostró un pico a 106,2°C. Un monocristal del producto solvatado (Ia) fue analizado por difracción de rayos X. La estructura encontrada se ilustra en la Figura 1, que muestra el sistema de numeración cristalográfico utilizado. Como se muestra en la Figura 2, que representa una perspectiva del empaquetamiento del cristal (Ia) con las interacciones del hidrógeno, hay enlaces de hidrógeno intermoleculares entre el protón de cada función amida con un oxígeno de cada grupo sulfonilo.

Distancia H··O 2,189 (0,022) Å.

La formación del producto (I) puede ser explicada según se muestra en el Esquema 1. Debido a un centro con una acidez relativamente alta presente en los intermedios ureido (III) formados en primer lugar, podría darse una autoactivación para el ataque nucleofílico en la posición 5 mediante la generación de la especie (IV). De este modo, podría darse fácilmente una apertura de anillo del sistema oxazolina con ciclación simultánea, que daría la correspondiente imidazolidinona (I). Este proceso está asociado con la generación específica de un grupo aroilamino en posición 4. Por lo que sabemos, es la primera vez que se ha informado de una conversión directa de 2-oxazolininas en (2)imidazolidinonas. La amplia variedad de 4-amino-2-oxazolininas (II) disponibles determina la alta versatilidad de esta nueva ruta para 2-imidazolidinonas. El estudio de las reacciones con aril y alquil isocianatos e isotiocianatos está en marcha actualmente. Debería resaltarse que los hasta ahora desconocidos productos (I) están estrechamente relacionados con algunas N-arilsulfonil-2-imidazolidinonas de marcadas propiedades antitumorales (U.S. 5,270,329, Scott, W.L.). Así, es de interés comprobar la actividad biológica de estos nuevos compuestos.

Para finalizar, este es un método novedoso y conveniente para la síntesis de 2-imidazolidinonas polisustituidas. Versatilidad, buenos rendimientos, disponibilidad de productos de partida, moderación en las condiciones de reacción, y un procedimiento experimental simple son ventajas notables del procedimiento, que proporciona acceso a compuestos anteriormente inalcanzables.

Ejemplo de procedimiento experimental ($R_2=4-CH_3C_6H_4$)

Una disolución de p-tolilsulfonilisocianato (1 mmol) en éter seco (3 mL) se añadió gota a gota a temperatura ambiente sobre una disolución agitada de la aminooxazolina apropiada (II) (1 mmol) en éter seco (5 mL). Se observó la formación casi instantánea de un precipitado sólido blanco. El sólido se filtró, se lavó con éter frío y se cristalizó con una mezcla de hexano-cloroformo o hexano-diclorometano;

(Ia) ($R_3=C_6H_5$, $R_1=CH_3$, 94%, pf 216-218°C)

(Ib) ($R_3=C_6H_5$, $R_1=(CH_3)_2CH$, 96%, pf 222-226°C)

(Ic) ($R_3=C_6H_5$, $R_1=C_6H_5CH_2$, 91%, pf 215-216°C)

(Id) ($R_3=3-ClC_6H_4$, $R_1=C_6H_5CH_2$, 88%, pf 220-221°C)

(Ie) ($R_3=3,4,5-(MeO)_3C_6H_2$, $R_1=C_6H_5CH_2$, 93%, pf 250°C).

Los resultados analíticos (IR, 1H RMN, ^{13}C RMN, espectro de masas, y análisis elemental) de todos los compuestos fueron satisfactorios.

Análisis cristalográfico por rayos X de (Ia):

Datos del cristal: $C_{19}H_{20}Cl_3N_3O_4S$; Mr=492,79 triclinico; p-1; a=5,9314(6), b=13,013(2), c=15,650(2) Å, $\alpha=109,983(8)^\circ$, $\beta=99,405(10)^\circ$, $\gamma=96,709(10)^\circ$; V=1100,4 Å³, Z=2, λ (Mo K α)=0,71073 Å. T=-100°C.

Adquisición de datos: tamaño del cristal 0,60x0,38x0,28 mm, difractómetro Siemens P4, 5540 intensidades (4945 únicas), $2\theta_{max}$ 55°.

Determinación y refinamiento de la estructura: Métodos directos, refinada en F2 (programa SHELXTL, Siemens Analytical X-Ray Instruments, madison, WI), átomos de H con modelo "riding",

ES 2 157 822 B1

wR (F²) 0,095, R (F) 0,035, 277 parámetros, $\Delta\rho$ 0,82 e Å⁻³.

Distancias de enlace más importantes:

5	C1-N1:	1,419(2)
	N1-C3:	1,474(2)
	C3-C2:	1,537(2)
	C2-N2:	1,458(2)
10	C1-N2:	1,349(2)
	N1-S:	1,6472(14)
	S-C11:	1,759(2)
	C2-N3:	1,449(2)
	N3-C4:	1,351(2)

15 Los datos espectroscópicos para el producto (Ia) se dan como ejemplo de propiedades espectroscópicas de este tipo de compuestos:

20 ¹H r.m.n. δ (CDCl₃, 300 MHz): 2,45 (s, 3H), 3,90 (dd, 1H, J = 5,1, J = 8,4 Hz), 4,05 (dd, 1H, J = 5,24, J = 2,4 Hz), 5,87 (td, 1H, J = 8,4, J = 2,4 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,42 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,83 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,97-8,03 (m, 3H); ¹³C r.m.n. δ (CDCl₃, 75,4 MHz): 21,68, 28,00, 48,73, 59,69, 127,68, 127,92, 128,50, 129,82, 132,05, 133,31, 134,51, 145,04, 153,41, 168,00; m.s.; m/z (%): 373 (M⁺, 1), 252 (19), 218 (20), 155 (13), 105 (100), 97 (60), 91 (47), 77 (41); i.r. (Nujol): 3310, 1732, 1667, 1537, 1464, 1366, 1265, 1171, 1134, 857, 814, 760, 666 cm⁻¹.

25

30

35

40

45

50

55

60

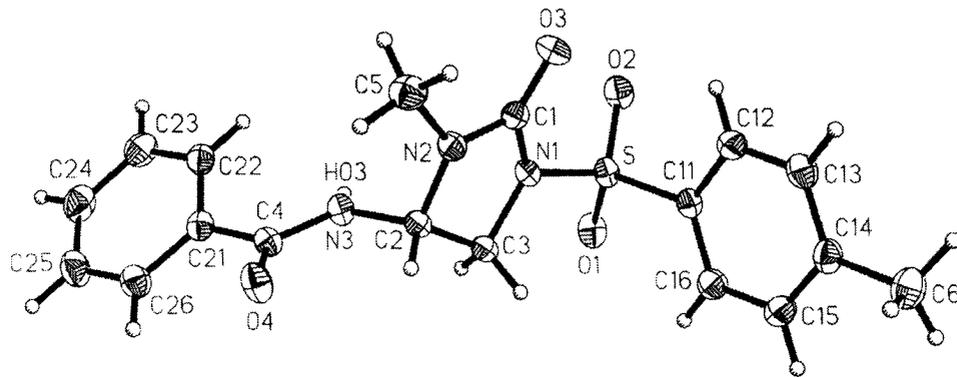


FIGURA 1

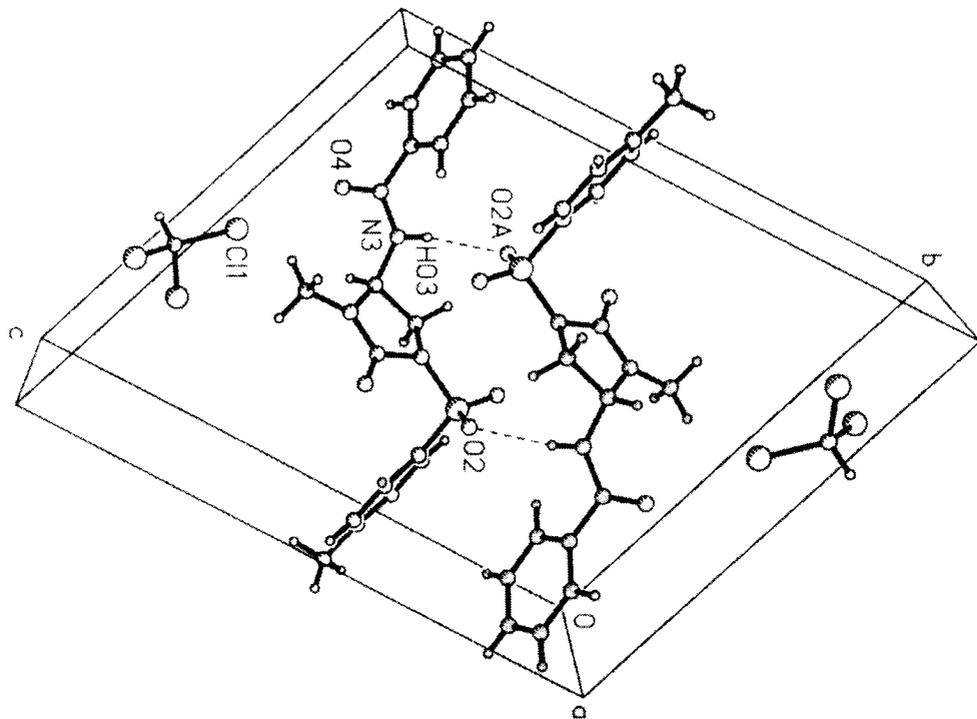


FIGURA 2



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.⁷: C07D 233/38

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 5270329 A (W.L. SCOTT) 14.12.1993	1-4
A	US 4410540 A (R.A. SCHNETTLER, R.C. DAGE, J.M. GRISAR) 18.10.1983	1-4
A	B. KRIEG, H. LAUTENSCHLÄGER, Oxazolones, I. 4-imidazolin-2-ones by rearrangement of 2-oxo-4-oxazoline-3-carboxamides, Liebigs Ann. Chem., 1976, Vol. 2, páginas 208-220.	1-4
A	M. REUMAN, A.I. MEYERS, The synthetic utility of oxazolines in aromatic substitution, Tetrahedron, 1985, Vol. 41, N° 5, páginas 837-860.	1-4
A	K. KÖNIGSBERGER, K. PRASAD, O. REPIC, T.J. BLACLOCK, N-acylimidazolidin-2-ones: new chiral auxiliaries for carboxylic acid alkylation, Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 8, N° 14, páginas 2347-2354.	1-4

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe

25.05.2001

Examinador

E. Dávila Muro

Página

1/1