



342394

A 61K 00/00

PATENTE DE INVENCION

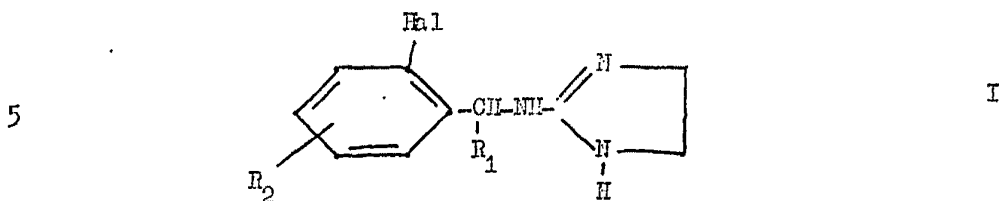
a favor de:

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein, (República Federal Alemana) por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVAS 2-BENCILAMINO-IMIDAZOLINAS-(2)".

Memoria descriptiva

El invento se refiere a la produccion de 2-bencilamino-imidazolin-(2) de la fórmula general



10 donde  $R_1$  representa hidrógeno o un alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono,  $R_2$  representa hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo trifluorometilo o un grupo alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, y Hal representa un átomo de halógeno, y de sus sales de adición con ácidos fisiológicamente tolerables, que poseen propiedades terapéu-



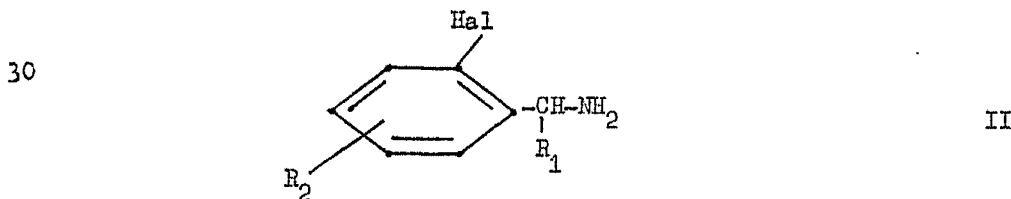
342394

ticas valiosas, especialmente depresoras de la presión sanguínea, sin efecto sedante de valor apreciable.

15 Por la patente alemana nº. 1.147.712 se sabe ya que ciertas 2-ben-  
 cilamino-imidazolinias (2) tienen un efecto pilomotor. De ninguna manera  
 podía anticiparse y resulta sorprendente, que tales compuestos, que  
 están en parte incluidos en la fórmula general de esta patente, pero  
 que no son citados en ella, poseen excelentes propiedades depresoras  
 20 de la presión sanguínea y que en ellas excedan muchas veces al conocido  
 agente terapeutico Guanethidina, sulfato de (2-octahidro-1-azociniletíl-  
 guanidina). No podía anticiparse tampoco que el compuesto en cuestión  
 tuviera que poseer un átomo de halógeno posición 2 para obtener este  
 efecto.

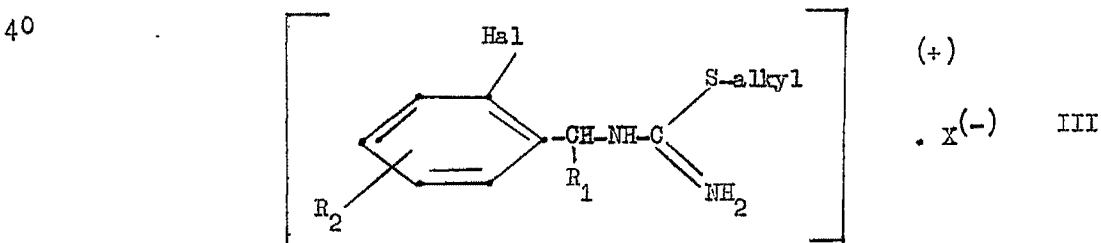
25 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden producirse según  
 procedimientos conocidos. Los siguientes métodos de trabajo han demostra-  
 do ser particularmente satisfactorios:

a) Reacción de una 2-halobencilamina primaria de la fórmula general



35 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y Hal tienen los significados antes mencionados, con una  
 sal de S-alcoholmercapto-imidazolina, por ejemplo, con iodhidrato de  
 S-metilmercapto-imidazolina, en disolventes adecuados, por ejemplo,  
 alcoholes alifáticos, o por fusión, de preferencia a temperaturas de  
 60 a 180°.

b) Reacción de una sal de isotiouronio de fórmula general



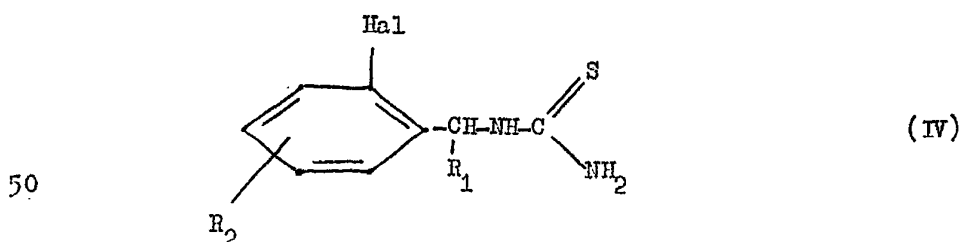
45 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> y Hal tienen los significados antes mencionados y X re-



V. 1968

342394

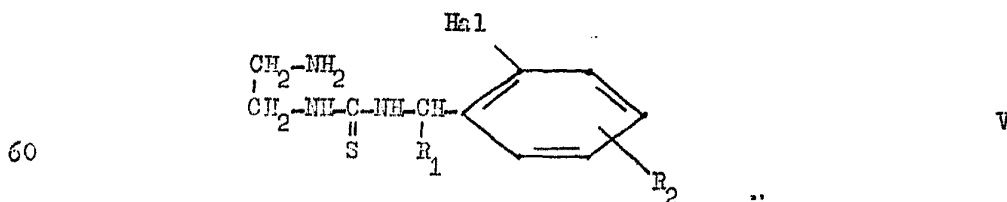
presenta un anión de un ácido inorgánico; o de una tiourea de la fórmula



donde  $R_1$ ,  $R_2$  y Hal tienen los significados antes mencionados, con etilen  
diamina o sus sales en disolventes adecuados, por ejemplo, alcoholes ali  
fáticos, o por fusión a temperaturas elevadas, por ejemplo de 60 a 200°,  
preferiblemente de 100-180°.

55

c) Pirólisis de un derivado de tiourea de fórmula general



donde  $R_1$ ,  $R_2$  y Hal tienen los significados antes mencionados, de prefe<sup>o</sup>  
rencia a temperaturas de 130-180°. Tal procedimiento ha sido descrito  
en J. Org. Chem. 24, 813 (1959).

65

d) Reacción de una 2-halobencilamina primaria de fórmula general II con  
2-nitroamino-imidazolina-(2). Tal procedimiento ha sido descrito en  
J. Am. Chem. Soc. 71, 766 y siguientes (1949).

70

e) Reacción de una halobencilamina primaria de fórmula general II con  
cloruro de bis-(2-oxo-1-imidazolidinil)-fosfina en presencia de un di-  
solvente orgánico inerte tal como xileno, a temperaturas de 110-180°.  
Tal procedimiento ha sido descrito en Bull. Coc. Chem. France 1961 Pág.  
2114.

En cuanto los compuestos de partida para los métodos a) a c) no sean  
conocidos todavía, pueden obtenerse por procedimientos convencionales.

75

Las 2-bencilamino-imidazolin-(2) de fórmula general I que pueden  
obtenerse de acuerdo con el invento pueden convertirse en sus sales

342394



1968

de adición con ácidos fisiológicamente tolerables en la forma usual. Ácidos adecuados para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, maleico, tartárico .....

80 Los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula I así como sus sales de adición con ácidos pueden usarse solos o en combinación con otros agentes depresores de la presión sanguínea, por ejemplo, con Guanethidina o benzotiadiazinas, y opcionalmente también con ingredientes activos de otro tipo, tales como espasmolíticos, en las formas de aplicación farmacéuticas usuales. Formas adecuadas de administración son, 85 por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones o polvo; para la fabricación de los mismos pueden usarse los excipientes, vehículos, agentes de desintegración, o de lubricación, o agentes para obtener un efecto prolongado, ya habituales. Para la fabricación de tales formas 90 de administración se lleva a cabo del modo usual según métodos conocidos de producción. Los compuestos de acuerdo con el invento pueden aplicarse para administración oral en cantidades de 0,1 a 100 mg, de preferencia de 1 a 30 mg.

95 Los siguientes ejemplos ilustran el invento, sin restringirlo. Todas las temperaturas citadas, como exige el Estatuto, son en °C.

Ejemplo 1

Iodhidrato de 2-[(2-cloro-bencil)-amino]7-imidazolina-(2)

100 10,5 g (0,075 moles) de 2-clorobencilamina y 12,2 g (0,05 moles) de iodhidrato de 2-metilmercaptoimidazolina-(2) se sometieron a reflujo en 40 ml. de alcohol amílico durante aproximadamente 2 horas: La sustancia que se separó después de enfriar se filtró, se lavó con un poco de alcohol amílico enfriado con hielo y acetato de etilo y se secó. Después de recristalizar en alcohol amílico, se obtuvo un rendimiento de 15 g (89% del teórico) de iodhidrato de 2-[(2-cloro-bencil)-amino]7-imidazolina-(2) de p. de f. 181-182°.

105

Ejemplo 2

Iodhidrato de 2-[(2-cloro-4-metil-bencil)-amino]7-imidazolina-(2)

Se hace reaccionar 2-cloro-4-metil-bencilamina con iodhidrato de 2-metilmercapto-imidazolina-(2) como se describe en el ejemplo 1. Después

342394



NOV. 1968

110 de recristalizar en metanol-éter se obtiene un rendimiento de 6,0 g de iodhidrato de 2-[(2-cloro-4-metil-bencil)-amino]-imidazolina-(2) (34% del teórico de p. de f. 130-131°.

Ejemplo 3

Clorhidrato de 2-[(2,6-diclorobencil)-amino]-imidazolina-(2)

115 Se produce un iodhidrato de manera análoga al ejemplo 1 partiendo de 2,6-dicloro-bencilamina por reacción con iodhidrato de 2-metilmercaptoimidazolina-(2). La base libre se obtiene por alcalinización de una solución metanólica del iodhidrato de la imidazolina con solución de hidróxido potásico al 50% y puede convertirse del modo conocido en el  
120 clorhidrato de la 2-[(2,6-dicloro-bencil)-amino]-imidazolina-(2) de p. de f. 307-309°. Rendimiento, 54,2% del teórico.

Ejemplo 4

Clorhidrato de 2-[(2,4-dicloro-bencil)-amino]-imidazolina-(2)

125 Se produce el iodhidrato de modo análogo al ejemplo 1, partiendo de 2,4-diclorobencilamina por reacción con iodhidrato de 2-metilmercaptoimidazolina-(2). El clorhidrato de 2-[(2,4-dicloro-bencil)-amino]-imidazolina-(2) de p. de f. 187-188° obtenido de acuerdo con el ejemplo 3, se obtiene en una cantidad de 28,5% de la teórica.

Ejemplo 5

130 Iodhidrato de 2-[(2-bromo-4-cloro-bencil)-amino]-imidazolina-(2)

7,0 g de 2-bromo-4-cloro-bencilamina y 7,55 g de iodhidrato de 2-metilmercaptoimidazolina-(2) se calientan a reflujo en 40 ml de alcohol amílico durante hora y media. La sustancia cristaliza al enfriar se recristaliza en etanol. Se obtiene 1,9 g (= 15% de la teoría) de iodhidrato  
1 35 de 2-[(2-bromo-4-cloro-bencil)-amino]-imidazolina-(2) de p. de f. 194,5°.

Ejemplo 6

Iodhidrato de 2-[(2-bromo-6-cloro-bencil)-amino]-imidazolina-(2)

140 5,0 g de 2-bromo-4-cloro-bencilamina se hacen reaccionar, de manera análoga al ejemplo 5, con iodhidrato de 2-metilmercaptoimidazolina-(2). Después de recristalizar el producto bruto en agua y de tratar con etanol, se obtiene 2,15 g (= 24% de la teoría) de iodhidrato de 2-[(2-bromo-6-cloro-bencil)-amino]-imidazolina-(2) de p. de f. 305-307°.



1968

342394

Ejemplo 7

145 Iodhidrato de 2-[(2-fluoro-bencil)-amino]-imidazolina-(2)

A partir de 1,6 g de 2-fluorobencilamina y 2,5 g de 2-metilmercaptoimidazolina se obtienen, cuando se hierve la mezcla durante hora y media en 20 ml de alcohol amilico, 2,9 g (= 63,4% de la teoria) de iodhidrato de 2-[(2-fluoro-bencil)-amino]-imidazolina-(2), de p. de f. 146-147° recristalizada en metanol/éter.

150

Ejemplo 8

Iodhidrato de 2-[(2-cloro-alfa-metil-bencil)-amino]-imidazolina.

1,86 g de 1-(clorofenil)-etilamina se disuelven en 10 ml de alcohol amilico, se añaden 2,44 g de iodhidrato de 2-metilmercaptoimidazolina-(2) y la mezcla se calienta a reflujo a 130° durante 2 horas. Después de que la mezcla se ha enfriado se diluye con 30 ml de etanol y se añaden 250 ml de éter. Se obtienen 1,75 g de iodhidrato de 2-[(2-cloro-alfa-metil-bencil)-amino]-imidazolina-(2) de p. de f. 146-148° (en alcohol/éter).

155

160

Ejemplo 9

Iodhidrato de 2-[(2-bromobencil)-amino]-imidazolina-(2)

1,3 g de 2-bromobencilamina y 1,2 g de iodhidrato de 2-metilmercaptoimidazolina-(2) se calienta a reflujo en 10 ml de alcohol amilico durante 2 horas. La sustancia que se separa al enfriar se filtra, se lava con un poco de alcohol amilico enfriado con hielo y se seca. Después de recristalizar en metanol/éter se obtienen 0,6 g (= 31,5% de la teoria) de iodhidrato de 2-[(2-(bromobencil)-amino)-imidazolina-(2) de p. de f. 176-180°.

165

Ejemplo 10

Iodhidrato de 2-[(2-clorobencil)-amino]-imidazolina-(2)

8,9 g de 2-[(2-clorobencil)-amino]-imidazolina se calienta en baño maria con 4 g de rodanuro de amonio en 60 ml de clorobenceno durante 7 horas con agitación. Después de enfriar, la tio-urea que se ha formado se filtra y se purifica agitando su suspensión acuosa con éter de petróleo (p. de f. 40-80) 3 g de la N-(2-clorobencil)-iso-tiorura así obtenida (p. de f. 119-120°) se mantienen a reflujo con 1,0 ml de ioduro de metilo en 15 ml de metanol durante 2 horas. Luego, la solución es concentrada a sequedad con vacío y la sal de isotiouronio restante se calienta

170

175

342394



180 a reflujo con 1,5 ml de etilendiamina en 20 ml de metanol durante 5  
horas. Luego se elimina el disolvente por destilación con vacío, el  
residuo se recoge en ácido clorhídrico diluido y la solución se frac-  
ciona con éter a diversos valores de pH. Las fases etéricas con pH ma-  
yor de 8 contienen la 2-cloro-bencilamino-imidazolina en un rendimiento  
de 200 mg. Después de secar los extractos etéricos con sulfato de mag-  
nesio, se obtienen el iodhidrato de imidazolina de p. de f. 180º por  
185 precipitación con ácido iodhídrico.

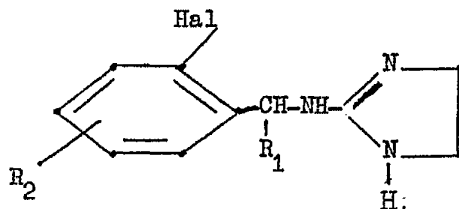
Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 30 de  
Junio de 1966, bajo el número B 87 792, se acoge a los beneficios del  
artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artícu-  
lo 4º del Convenio de la Unión.

190

REIVINDICACIONES

1). Un procedimiento para la producción de 2-bencilamino-imidazolinas(2)  
de fórmula general

195

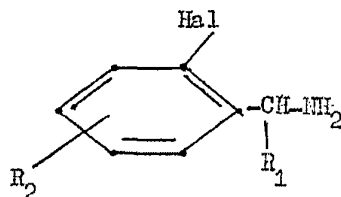


I

200

donde  $R_1$  representa hidrógeno o un alcoholo inferior con 1 a 4 átomos  
de carbono,  $R_2$  representa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo tri-  
fluorometilo o un grupo alcoholo inferior que contiene de 1 a 4 átomos  
de carbono y Hal representa un átomos de halógeno, y de sus sales de  
adición con ácidos caracterizado por a) hacer reaccionar una 2-haloben-  
cilamina primaria de fórmula general

205



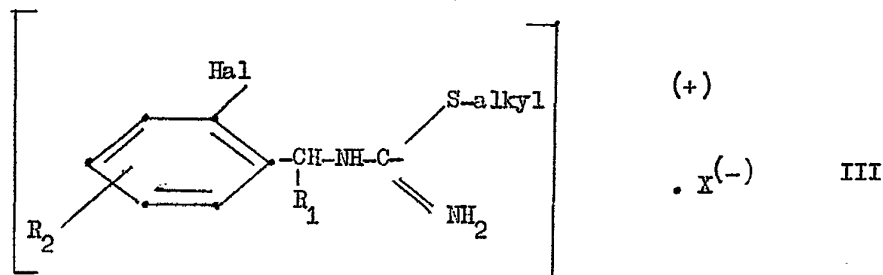
II



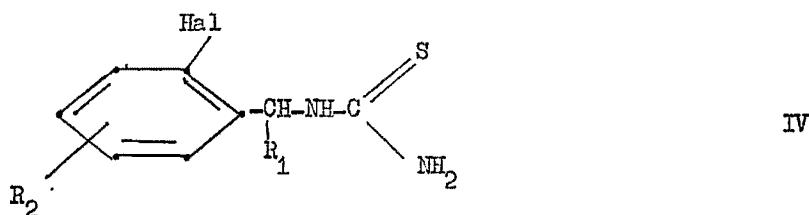
# 342394

210 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y Hal tienen los significados antes mencionados, con una sal de S-alcoholmercapto-imidazolina, con preferencia iodhidrato de S-metilmercapto-imidazolina, o b) hacer reaccionar una sal de isotiuro

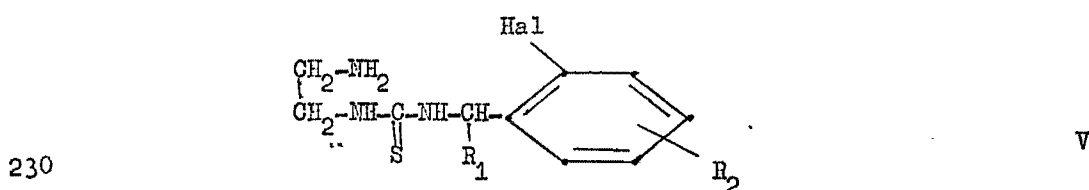
215 nio de la fórmula general



220 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y Hal tienen los significados antes indicados y X representa el anión de un ácido inorgánico, o una tiourea de fórmula



225 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y Hal tienen los significados antes mencionados, con etilendiamina o sus sales o c) pirolizar un derivado de tiourea de fórmula general



235 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y Hal tienen los significados antes indicados, o d) hacer reaccionar una 2-halobencilamina primaria de la fórmula general II con 2-nitroamino-imidazolina, o e) hacer reaccionar una 2-halobencilamina primaria de fórmula general II con cloruro de bis-(2-oxo-1-imidazolinil)-fosfina y, opcionalmente, convertir el compuesto obtenido según a) a e)

342394

en una sal de adición con ácidos fisiológicamente tolerables.

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVAS 2-BENCILAMINO-IMIDAZOLINAS-(2)".

Esta Memoria consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 27 de Junio de 1967

