

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION J. P. C.	
CLASE	A 61 / C 07
SUBCLASE	K / D

P.- 41.960

Case 1/325

368497

24 JUL 1969

Memoria descriptiva



para solicitar Patente de Invención en España por 20 años

a nombre de C. H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-ARIL-AMINO-
IMIDAZOLINAS-(2)TRISUSTITUIDAS"(Clase Internacional

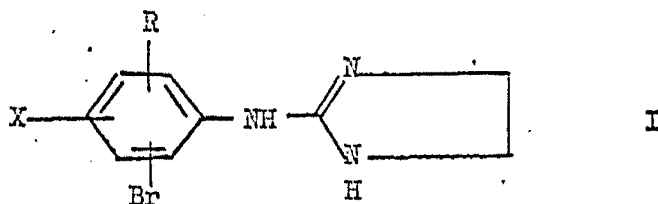
19.7.1969

- 1 -

POOR
QUALITY

13 FEB 1969

El invento concierne a nuevas 2-amilamino-
imidazolinas trisustituídas con al menos dos átomos
de halógeno, de la fórmula general

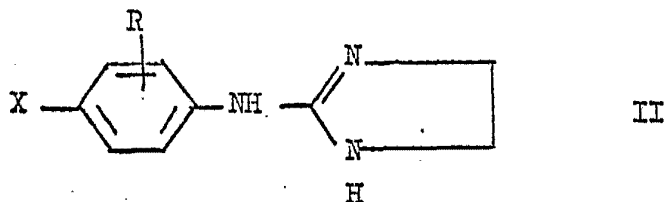


10 y sus sales por adición de ácido fisiológicamente com-
patibles con valiosas propiedades terapéuticas, espe-
cialmente reductoras de la presión sanguínea e inhibi-
doras de la secreción estomacal, así como a un nuevo
procedimiento para la preparación de las mismas.

15 En esta fórmula, R significa flúor, cloro,
el grupo trifluorometilo, el grupo ciano o radicales
alcohilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y X sig-
nifica flúor, cloro, bromo.

20 La preparación de los nuevos compuestos de
la fórmula I se realiza según el siguiente procedi-
miento:

Bromación de compuestos de la fórmula gene-
ral



30 en la que R y X poseen los significados antes indicados.
La reacción puede tener lugar bajo condiciones que son



5 usuales para la halogenación de fenoles. Los compuestos de partida de la fórmula II deben estar presentes en forma de bases. Las sales por adición de ácido no pueden ser halogenadas según este procedimiento. En esta reacción los productos finales resultan en forma de los bromhidratos, que en caso deseado pueden ser transformados en las bases libres mediante tratamiento con álcalis. A partir de las bases se pueden obtener entonces eventualmente otras sales por adición de ácido.

10 Las bromaciones en el núcleo en imidazolinas aril-sustituídas a través de un puente nitrogenado en posición 2 no han sido conocidas hasta ahora en la bibliografía. Las 2-fenilaminoimidazolinas de la fórmula II empleadas como compuestos de partida reaccionan de forma fuertemente básica y poseen además grupos NH libres. En la reacción de estos compuestos con bromo se podía esperar, por lo tanto, al menos que, igual que en el caso de otras imidazolinas sustituídas en posición 2, se formasen los compuestos N-bromados, cuando no hubiera de temerse incluso, bajo las condiciones enérgicas de una halogenación, una apertura o rotura del anillo de imidazolina. Por lo tanto, es enteramente sorprendente que se puedan preparar con buenos rendimientos por este camino compuestos de la fórmula general I. Además de esto, según el procedimiento de acuerdo con la solicitud se hizo posible preparar con buen rendimiento también los compuestos que, de acuerdo con el procedimiento de la sal de isotiuronio, conocido a partir de la memoria de patente belga 623.350, no se podían obtener de ninguna manera o solo con dificultad.

15

20

25

30

19.7.1969



Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden ser preparados según el procedimiento de la memoria de patente belga 623.350, por calentamiento de sales de arilisotiuonio con etilenodiamina.

5 Las 2-arilaminoimidazolininas de la fórmula general I susceptibles de ser preparadas de acuerdo con el invento pueden ser transformadas de manera usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Ácidos apropiados para la formación de sales son, 10 por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, y ácido cítrico.

Los compuestos de la fórmula general I según el invento tienen valiosas propiedades reductoras de 15 la presión sanguínea y por lo tanto pueden encontrar utilización, por ejemplo en el tratamiento de las diversas formas de presentación de la hipertonia. Como especialmente valiosos se han mostrado en este caso los compuestos de la fórmula general I en los cuales el núcleo 20 fenílico está sustituido por tres átomos de halógeno. Compuestos preferidos son: 2-(2,6-dicloro-4-bromo-fenil-amino)-imidazolina-(2), 2-(2-cloro-4-metil-6-bromo-fenil-amino)-imidazolina-(2), 2-(2,4-dicloro-6-bromo-fenilamino)-imidazolina-(2), 2-(2-etil-4-cloro-6-bromo-fenil-amino)-imidazolina-(2), 2-(2-cloro-4-bromo-6-metil-fe- 25 nilamino)-imidazolina-(2), 2-(2-cloro-4-ter-butyl-6-bromo-fenilamino)-imidazolina-(2), 2-(2,4-difluor-6-bromo-fenilamino)-imidazolina-(2), 2-(2-fluor-4-cloro-6-bromo-fenilamino)-imidazolina-(2), 2-(2-trifluorometil-4,6-dibromo-fenilamino)-imidazolina-(2), 2-(2-fluor-4,6

5 dibromo-fenilamino)-imidazolina-(2), 2-(2,6-dibromo-4-
 metil-fenilamino)-imidazolina-(2), 2-(2-metil-4-cloro-
 6-bromo-fenilamino)-imidazolina-(2), 2-(2,5-dicloro-4-
 bromo-fenilamino)-imidazolina-(2), 2-(2,6-dibromo-4-
 10 cianofenilamino)-imidazolina-(2), 2-(2-cloro-4,6-dibromo-
 fenilamino)-imidazolina-(2), 2-(2,6-dibromo-4-cloro-fenil-
 amino)-imidazolina-(2) y 2-(2-metoxi-4-cloro-6-bromo-
 fenilamino)-imidazolina-(2), 2-(2-bromo-4-fluor-6-metil-
 fenilamino)-imidazolina-(2), 2-(2,4-dibromo-6-metil-fe-
 15 nilamino)-imidazolina-(2).

Los compuestos de la fórmula general I, así
 como sus sales por adición de ácido, pueden ser adminis-
 trados oralmente o también parenteralmente. Los compues-
 tos de acuerdo con el invento pueden encontrar utiliza-
 15 ción en una dosis de 0,05 a 100 mg, preferiblemente de
 0,5 a 20 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales
 por adición de ácido pueden emplearse también con otros
 agentes reductores de la presión sanguínea, por ejemplo
 20 benzotiadiazinas, o también con sustancias activas de otro
 tipo, por ejemplo agentes espasmolíticos.

Los compuestos de la fórmula general I pueden
 ser transformados de manera usual, utilizando las sustan-
 cias auxiliares medicinales usuales, en diferentes formas
 de preparados para administración oral y parenteral.

25 Para la administración oral se consideran
 especialmente tabletas, píldoras, granulados, emulsiones,
 soluciones, suspensiones o cápsulas. La producción de
 tabletas, píldoras y granulados se efectúa preferible-
 mente mezclando uno o varios compuestos de la fórmula I
 30 con al menos un vehículo inerte, por ejemplo carbonato



de calcio, almidón, ácido alginico, o lactosa. Además, estas mezclas pueden contener agentes lubricantes, aglutinantes, de deslizamiento y/o disgregantes adicionales, así como agentes para lograr un efecto de liberación retardada.

5

Los preparados líquidos para administración oral contienen preferiblemente agentes de dilución inertes, por ejemplo agua; además, se pueden añadir también agentes humectantes y de suspensión así como agentes correctores del sabor.

10

En calidad de cápsulas se utilizan preferiblemente cápsulas de gelatina, que contienen una o varias sustancias activas, eventualmente con adición de un agente de dilución apropiado.

15

Para la administración parenteral, los compuestos según el invento son disueltos, emulsionados o suspendidos en agua estéril o en otros líquidos estériles apropiados, tales como glicoles o aceites vegetales.

20

Dichos preparados pueden contener eventualmente otros agentes humectantes, emulgentes o dispersantes. Para la administración parenteral son posibles también preparados estériles en forma sólida, que pueden ser disueltos inmediatamente antes de la aplicación en un líquido estéril apropiado.

25

Los siguientes ejemplos explican el invento sin limitarlo.

Ejemplo 1: 2-(2,6-dicloro-4-bromo-fenilamino)-imidazolina-(2)

30

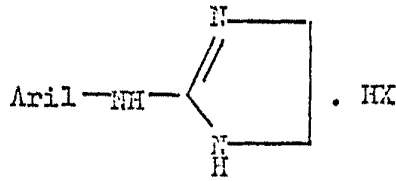
9,2 g (0,04 moles) de 2-(2,6-diclorofenilamino)-imidazolina-(2) son disueltos en 50 ml de cloroformo



5 y a la solución se añaden gota a gota a 10°C, lentamente, bajo enfriamiento con hielo, 4,1 ml de bromo. La suspensión espesa que se forma se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente, se mezcla a continuación con éter y se filtra con succión del precipitado formado. Para la decoloración del bromhidrato todavía ligeramente coloreado se disuelve en una mezcla de acetona y metanol y se precipita de nuevo con éter.

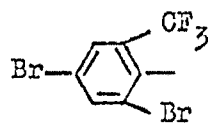
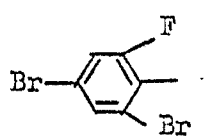
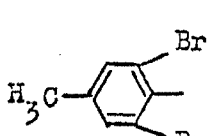
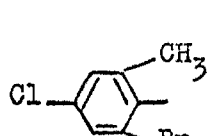
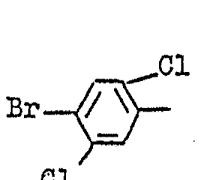
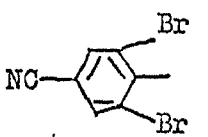
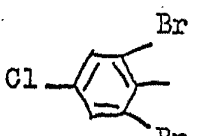
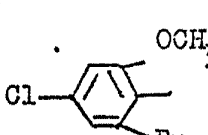
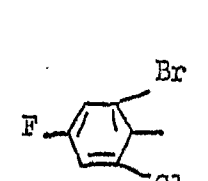
10 Se obtienen, después de filtrar con succión y secar, 8,5 g de bromhidrato del 2-(2,6-dicloro-4-bromo-fenilamino)-imidazolina-(2) de p. de f. 251-253°C. Rendimiento: 54,5% de la teoría.

15 Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, se prepararon también los siguientes compuestos:



Ejemplo	Aril	HK	p. de f.ºC	Rendimiento %
2		HCl	302	42
3		HBr	224-227	64
4		HBr	242-244	79
5		HBr	234-236	70
6		HBr	278-280	75
6		HBr	214-215	71
8		HBr	218-219	82



Ejemplo	Aril	HX	p. de f.ºC	Rendi- miento %
9		HBr	273	82
10		HBr	238-239	73
11		HBr	258-260	78
12		HBr	228-229	80
13		HBr	258-259	94
14		-	227-229	11
15		HBr	267-268	45
16		HNO3	176	20
17		HBr	296-298	90

19.7.1969



5 Ejemplo 18.- De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el ejemplo 1, partiendo de 2-(4-fluoro-6-metil-fenilamino)-imidazolina-(2), se preparó por bromación el bromhidrato de 2-(2-bromo-4-fluor-6-metil-fenilamino)-imidazolina-(2), de p. de f. 257°C, con un rendimiento de 45,5% de la teoría.

10 Ejemplo 19.- Análogamente al ejemplo 1, partiendo de 2-(4-bromo-6-metil-fenilamino)-imidazolina-(2), se preparó por bromación el bromhidrato de 2-(2,4-dibromo-6-metil-fenilamino)-imidazolina-(2), de p. de f. 251-252°C, con un rendimiento de 88% de la teoría.

Ejemplo a : Tabletas:

15	Clorhidrato de 2-(2-bromo-4-fluor-6-cloro-fenilamino)-imidazolina-(2)	0,1 mg
	Lactosa	54,9 mg
	Fécula de maiz	30,0 mg
	Almidón soluble	4,0 mg
20	Estearato de magnesio	1,0 mg
	En total	90,0 mg

Ejemplo b: Tabletas:

25	Bromhidrato de 2-(2,6-dibromo-4-cloro-fenilamino)-imidazolina-(2)	0,5 mg
	Lactosa	54,5 mg
	Fécula de maiz	30,0 mg
	Almidón soluble	4,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
	En total	90,0 mg

24 JUL



Ejemplo c: Gotas

	Bromhidrato de 2-(2-fluor-4-cloro-6-bromo- fenilamino)-imidazolina-(2)	0,02 g
	Para-hidroxibenzoato de metilo	0,07 g
5	Para-hidroxibenzoato de propilo	0,03 g
	Agua desmineralizada hasta	100 ml

Ejemplo d: Ampollas

10	Bromhidrato de 2-(2,4-dicloro-6- bromo-fenilamino)-imidazolina-(2)	0,050 mg
	Cloruro de sodio	18,0 mg
	Agua destilada hasta	2 ml

15 Esta solicitud que corresponde a la presen-
tada en Austria, el 21 de junio de 1968, bajo el número
A 5988/68, se acoge a los beneficios del artículo 51
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

- REIVINDICACIONES -

25

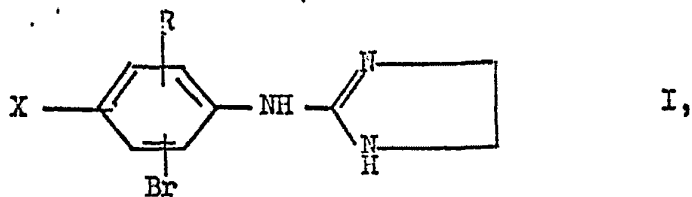
Los puntos de invención propia y nueva que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
Patente de Invención en España por VEINTE años son los
siguientes:

30

1.- Procedimiento para la preparación de
2-aril-amino-imidazolinias-(2) trisustituídas de la fór-
mula general

19.7.1969

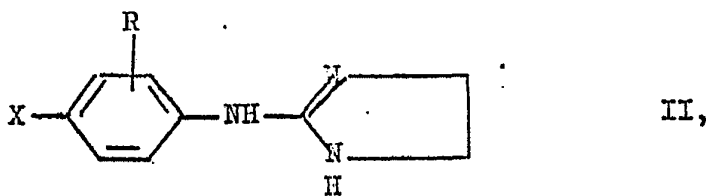
24
1969



5

en la que R significa flúor, cloro, los grupos trifluorometilo o ciano, radicales alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y X significa flúor, cloro, bromo, y sus sales por adición de ácido fisiológicamente aceptables, caracterizado porque se broman compuestos de la fórmula general

10



15

en la que R y X poseen los significados antes indicados, y eventualmente se libera la base a partir del bromhidrato resultante, y se transforma ésta en otra sal por adición de ácido

20

2.- Procedimiento para la preparación de 2-aryl-amino-imidazolinas-(2)trisustituídas.

24



Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

La presente memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,

24 JUL 1969

P.A.

Atento de Elizaburo
E. J. J. J.

19.7.1969

SAP/