

385586

Case 1/354
1 19 57 722



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION P. C.
CLASE <u>001</u> <u>AGI</u>
SUBCLASE <u>d</u> <u>k</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / de nacionalidad alemana

con domicilio en Ingelheim/Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-AMINOALCOHIL-
-ARILAMINO-IMIDAZOLINAS-(2) SUSTITUIDAS"

(Clase Internacional CO7d)

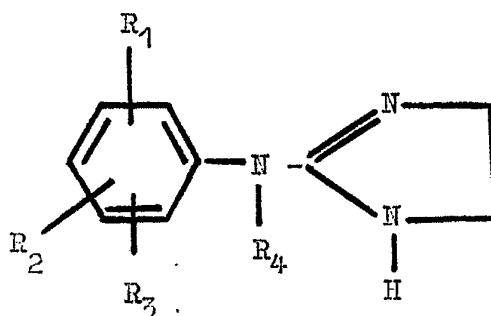
15.2.71.



20 FEB 1971

El invento concierne a nuevas *N*-aminoalcohol-*aril*-amino-imidazolin-*(2)* sustituidas, de la fórmula general

5



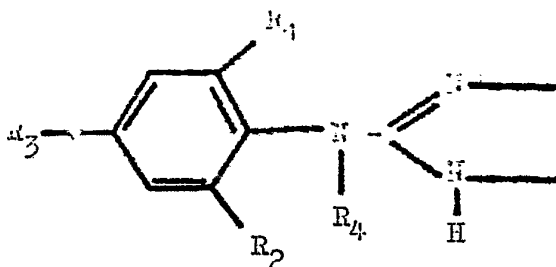
10

así como a sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con valiosas propiedades terapéuticas. En la fórmula anterior, R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un grupo alcoholo, alcoxi, trifluorometilo o ciano; y R_4 el radical $-(CH_2)_n-A$, en que A representa un radical dialcoholamino con hasta 4 átomos de carbono en los grupos alcoholo o un anillo morfolino, pirrolidino o piperidino, y n representa el número 2 ó 3. Un grupo preferido de compuestos de la fórmula I lo constituyen *N*-aminoalcohol-*aril*-amino-imidazolin-*(2)* de la fórmula

15

20

25



30

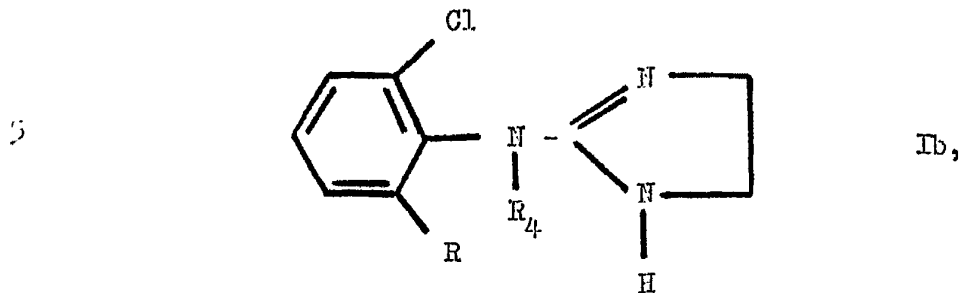
en la que R_1 , R_2 y R_3 significan átomos de halógeno, preferiblemente bromo o cloro, o grupos metilo, y R_4 posee

13.2.71.

385586



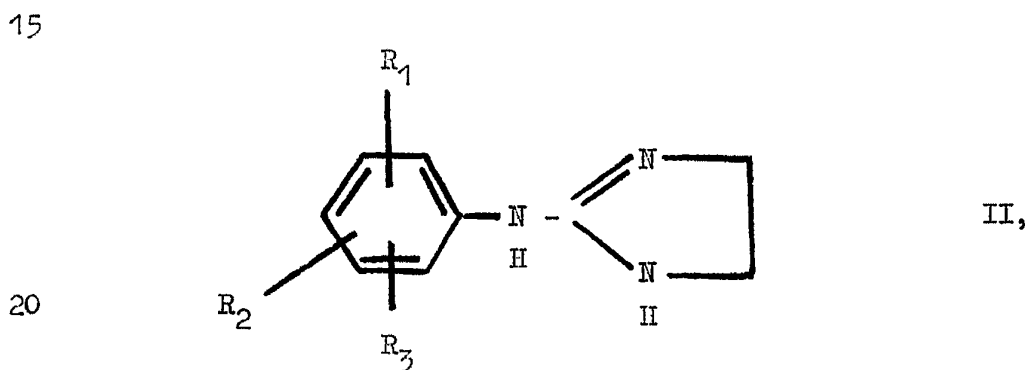
el significado anterior. Se prefieren especialmente compuestos de la fórmula



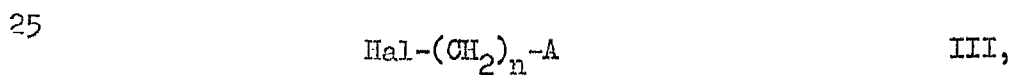
10 en la que R_4 posee el significado anterior, y R significa un átomo de cloro o un grupo metilo.

La preparación de los compuestos de la fórmula I tiene lugar por

a) alcoholación de una 2-amilamino-imidazolina-(2) sustituida de la fórmula general



en la que R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba citados, con un halogenuro de aminoalcoholo de la fórmula general



en la que Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, y A y n tienen los significados anteriores.

Los compuestos de partida son en parte conocidos, y en parte se pueden obtener según procedimien-

30
13.2.71.

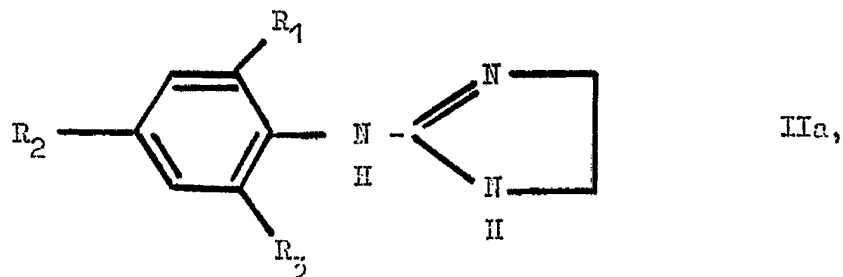
20 FEB. 1971



tos de preparación conocidos. La comprobación de la estructura se puede llevar a cabo con ayuda de la espectroscopia de RMN (resonancia magnética nuclear): en el caso de la sustitución del átomo de nitrógeno de puente, los cuatro protones de metileno del anillo de imidazolina aparecen como singulete a aproximadamente 6,5 ppm (escala τ), frente a lo cual en el caso de una sustitución en el nitrógeno del anillo de imidazolina los cuatro protones de metileno se desdoblan para formar un multiplete complejo a aproximadamente 6 hasta 7 ppm (escala τ).

Para la preparación del grupo de compuestos preferidos correspondientes a la fórmula Ia se utilizan compuestos de la fórmula general

15



20

En la fórmula IIIa, R_1 , R_2 , R_3 tienen los significados arriba indicados.

Para la preparación de los compuestos muy especialmente preferidos de la fórmula general Ib, se parte de la 2-(2,6-diclorofenil-amino)-imidazolina-(2) o de la 2-(2-cloro-6-metilfenil-amino)-imidazolina-(2).

Las correspondientes condiciones de reacción dependen esencialmente de la reactividad de los compuestos de partida empleados y pueden oscilar dentro de amplios límites. Del modo más conveniente, se hacen reac-

30
15.2.71.

20 FEB



cionar los compuestos de partida en presencia de un disolvente orgánico. El margen de temperaturas llega desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

5 Las N-aminoalcohol-arilamino-imidazolin
-(2) de la fórmula general I de acuerdo con el invento
pueden ser transformados de manera usual en sus sales por
adición de ácido fisiológicamente inocuas. Acidos apropia
dos para la formación de sales son por ejemplo ácido clor
10 hídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluor
hídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico,
ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido
valeriánico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido malóni
co, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido
15 láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico,
ácido benzoico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido
cinámico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina y similares.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo
con el invento, así como sus sales por adición de ácido,
20 muestran intensas propiedades hipotensoras y, por lo tan
to, pueden ser empleados para el tratamiento de la hiper
tonia y del glaucoma. A causa de un componente de efecto
analgésico así como vasoconstrictor presente en numero
sos compuestos, estas sustancias pueden encontrar utili
25 zación además como agentes para el tratamiento de la ja
queca. En muchos casos, el efecto reductor de la presión
sanguínea está acompañado por un efecto sedante, inhibi
dor de la secreción, así como por un efecto diurético in
tenso.

30
15.2.71.

Los compuestos de la fórmula general I así

385586



como sus sales por adición de ácido, pueden ser administrados oralmente, enteralmente o también parenteralmente. La dosificación para la administración oral se encuentra en 0,5 hasta 100, preferiblemente entre 3 y 30 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden ser combinados también con otras sustancias activas terapéuticas, por ejemplo agentes antihipertónicos y/o espasmolíticos, saluréticos, diuréticos, analgésicos y similares. Formas de administración galénicas apropiadas son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones o polvos; en este caso, para su preparación pueden encontrar utilización los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos usualmente utilizados o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada. La preparación de tales formas de administración galénica tiene lugar de manera usual según métodos de fabricación conocidos.

Los siguientes ejemplos explican el invento pero sin limitarlo.

20

Ejemplo 1

2-[N-(2-cloro-para-tolil)-N-(beta-morfolinoetil)-amino]-imidazolina-(2).

25

10,4 g (0,05 moles) de 2-(2-cloro-para-tolil-amino)-imidazolina-(2) son calentados a reflujo, bajo agitación, durante 5 horas, juntamente con 10,2 g (110,5) de clorhidrato de cloruro de beta-morfolinoetilo y 5,3 g de carbonato de sodio en 50 ml de glicolmonometiléter. La mezcla de reacción es concentrada después de esto por evaporación hasta sequedad en vacío y el residuo remanente es disuelto en ácido clorhídrico diluído. Para su purifi-

30

13.2.71.

20 FEB 1971

cación, la solución en ácido clorhídrico es extraída con éter después del tratamiento con carbón activo, y los extractos en éter son desechados. La base de imidazolina oleosa liberada después de esto con lejía de sosa 5 N es sometida a precipitación salina con sal común y es recogida en éter. Los extractos en éter son secados sobre Drierite y el éter es expulsado en vacío. Queda como residuo la imidazolina arriba citada en forma de aceite de color amarillo rojizo, que cristaliza a fondo después de algún tiempo. P. de f. 62-64°C. Rendimiento: 7,0 g, lo que corresponde a 43,5% de la teoría.

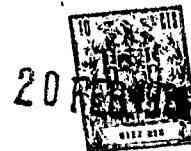
Ejemplo 2

2-N-(2,6-diclorofenil)-N-(beta-pirrolidinoetil)-amino-7-imidazolina-(2).

15 9,2 g (0,04 moles) de 2-(2,6-diclorofenilamino)-2-imidazolina-(2) son calentados a reflujo bajo agitación durante 6 horas con 7,1 g (105%) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina y 6,3 g de carbonato de sodio en 50 ml de etanol absoluto. La mezcla de reacción, después de esto es liberada del disolvente en vacío, y el residuo remanente es disuelto en ácido clorhídrico diluído. Para la separación de la imidazolina de partida que no ha reaccionado se extrae fraccionadamente con éter a diferentes valores de pH (alcalinización fraccionada con NaOH 2 N) utilizando conjuntamente sal común. Aquellos extractos en éter que contienen la nueva sustancia en forma pura (comprobación en el cromatograma de capa delgada, sistema: benceno:dioxano:etanol:NH₃ concentrado = 50:40:5:5, comprobación: reactivo de Schlitter), son reunidos, son secados sobre Drierite y son concentrados hasta sequedad

30
15.2.71.

385586



en vacío. El nuevo derivado de imidazolina remanente cristaliza a fondo después de algún tiempo. P. de f.: 100 - 102°C. Rendimiento: 4,1 g (correspondiente a 31,3% de la teoría).

5

Ejemplo 3

2- \overline{N} -(4-bromo-2,6-diclorofenil)-N-(beta-morfolinoetil)-amino $\overline{7}$ -imidazolina-(2)

10

8,1 g (0,026 moles) de 2-(4-bromo-2,6-diclorofenilamino)-imidazolina-(2) son calentados a reflujo durante 6 horas, juntamente con 5,15 g (105%) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-morfolina y 5,6 g de carbonato de sodio en 50 ml de etanol absoluto. Después de la concentración en vacío hasta sequedad, el residuo sólido es recogido en ácido clorhídrico diluido, es filtrado con succión del material no disuelto y el filtrado es purificado con carbón activo. Por extracción fraccionada con éter a diferentes valores de pH (tamponamiento mediante NaOH) se obtiene el compuesto en forma pura. Después de eliminar el éter quedan como residuo 4,6 g de 2- \overline{N} -(4-bromo-2,6-diclorofenil)-N-(beta-morfolinoetil)-amino $\overline{7}$ -imidazolina-(2), correspondientes a 41,4% de la teoría, de p. de f. 132-133°C.

15

20

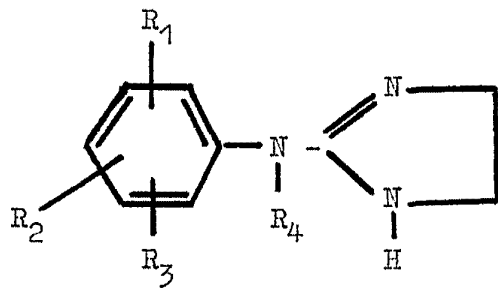
25

Análogamente a los ejemplos 1 a 5, se prepararon los compuestos de la fórmula general I indicados en la tabla.

13.2.71.

385586

20 FEB 1963




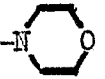


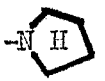
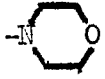
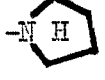
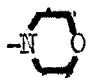


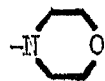


I

Ejem- plo No	R ₁	R ₂	R ₃	n	R ₄	A	p. de f. °C	Rendimien- to (% de la teoría)
4	2-Cl	6-Cl	H	2	-N		75-80	
5	2-CH ₃	4-Cl	H	2	-N		105-107	37,2
6	4-C	H	H	2	-N		123-124	73,5
7	2-Cl	6-CH ₃	H	2	-N		91-94	73,4
8	2-Cl	4-CH ₃	H	2	-N		aceite	29,7
9	2-Cl	6-Cl	H	2	-N		105-107	32,4
10	2-Cl	6-Cl	H	3	-N		91-93	67,6
11	2-CH ₃	4-Cl	H	2	-N		78-80	19,5
12	2-Cl	6-Cl	H	3	-N(CH ₃) ₂		59-61	15,8
13	2-CF ₃	H	H	2	-N		146	14,6
14	2-Cl	6-Cl	H	2	-N		100-102	31,3
15	4-F	H	H	2	-N		94-96	26,2
16	4-Br	H	H	2	-N		84-86	60,8
17	2-Cl	6-Cl	H	2	-N(CH ₃) ₂		71-73	25,7
18	4-CH ₃	H	H	2	-N		aceite	33,9

15.2.71.

385586

20 FEB 1971

Ejem- plo No	R ₁	R ₂	R ₃	n	R ₄	A	p. de f. °C	Rendimien- to (% de la teoría)
19	2-Cl	5-Cl	H	2	-N		110-112	22,9
20	H	H	H	2	-N		aceite	53,0
21	2-Cl	4-Cl	H	2	-N		32	7,6
22	2-Cl	6-CH ₃	H	2	-N		38-39	5,7
23	2-Cl	6-CH ₃	H	2	-N	$(C_3H_7-i)_2$	204-206 (Picrato)	14,1
24	2-Cl	6-Cl	H	2	-N	$(C_3H_7-i)_2$	43-50	45,5
25	2-Br	4-Br	H	2	-N		102-103	12,0
26	2-Cl	4-Br	6-Cl	2	-N		132-133	41,4
27	2-Cl	4-Br	6-Cl	2	-N		117-119	34,3
28	2-Cl	4-Br	6-Cl	2	-N	$(C_3H_7-i)_2$	77-78	69,3
29	2-Cl	3-Cl	H	2	-N		aceite	25,2
30	2-CH ₃	4-Cl	6-Br	2	-N		131-132	41,5
31	2-Cl	5-Cl	H	2	-N		66-67	40,0
32	2-Cl	4-CH ₃	H	2	-N	$(C_3H_7-i)_2$	aceite	19,3
33	4-Cl	H	H	2	-N		77-79	25,0
34	2-CH ₃	4-Cl	H	2	-N		aceite 198-200 (Picrato)	12,2
35	2-Cl	4-CH ₃	H	2	-N		aceite 204-206 (Picrato)	17,1
36	2-Cl	6-Cl	H	2	-N	$(C_2H_5)_2$	56	59,2

13.2.71.



Ejem- plo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	n	R ₄	A	p. de f. 20	Rendimien- to (% de la teoría)
37	2-Cl	6-CH ₃	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂		45	37,0
38	2-Cl	4-CH ₃	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂		aceite 207- 208 (Picrato)	18,4
39	2-CH ₃	4-Cl	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂		aceite 194- 196 (Picrato)	24,3
40	2-Cl	6-Cl	H	3	-N(CH ₃) ₂		127-128	73,3
41	2-Cl	6-CH ₃	H	2	-N(CH ₃) ₂		aceite 228- 230 (Picrato)	7,6
42	2-CH ₃	4-Cl	H	2	-N(CH ₃) ₂		78-82	5,8
43	2-CH ₃	6-CH ₃	H	2	-N		aceite 212-214 (Picrato)	11,5
44	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	2	-N		206-209 (Picrato)	61,5
45	2-OCH ₃	5-Cl	H	2	-N		221-223 (Picrato)	38,8

Ejemplo A: Tabletas:

Clorhidrato de 2-[N-(2,6-diclorofenil)-N-(beta-morfolinoetil)-amino]-imidazolina-(2)	10 mg
Lactosa	65 mg
Fécula de maíz	125 mg
Fosfato de calcio secundario	40 mg
Almidón soluble	3 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Acido silícico coloidal	4 mg
En total	<u>250 mg</u>

10
13.2.71.



Preparación:

Las sustancias activas son mezcladas con una parte de las sustancias auxiliares, son amasadas a fondo de modo intenso con una solución acuosa del almidón soluble y son granuladas de modo usual con ayuda de un tamiz. El granulado es mezclado con el resto de las sustancias auxiliares y es comprimido para formar núcleos de grageas de 250 mg de peso, que luego son grageados de manera usual con ayuda de azúcar, talco y goma arábiga.

5

Ejemplo B: Ampollas:

Yodhidrato de 2- \overline{N} -(2,6-diclorofenil)- \overline{N} -(beta-morfolinoetil)-amino-7-imidazolina-(2)	2,0 mg
Cloruro de sodio	18,0 mg
Agua destilada	hasta 2,0 ml

10

Preparación:

La sustancia activa y el cloruro de sodio son disueltos en agua y son cargados en ampollas de vidrio bajo nitrógeno.

Ejemplo C: Gotas:

15

Clorhidrato de 2- \overline{N} -(2,6-dicloro-4-bromofenil)- \overline{N} -(beta-dimetilaminoetil)-amino-7-imidazolina-(2)	0,02 g
Ester metílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,07 g
Ester propílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,03 g
Agua desmineralizada	hasta 100 ml

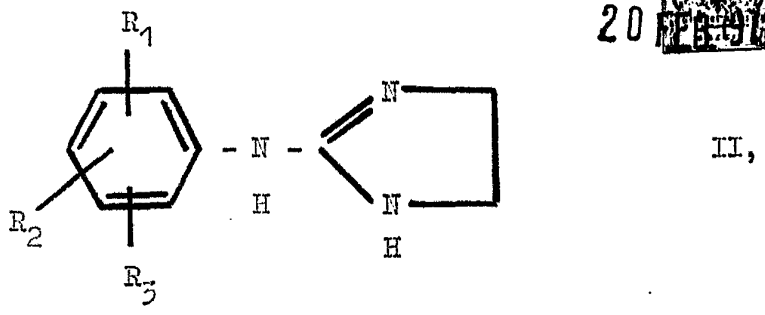
20

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 17 de Noviembre de 1969, bajo el Nº P 19 57 722, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

13.2.71.

385586

20 FEB 1971

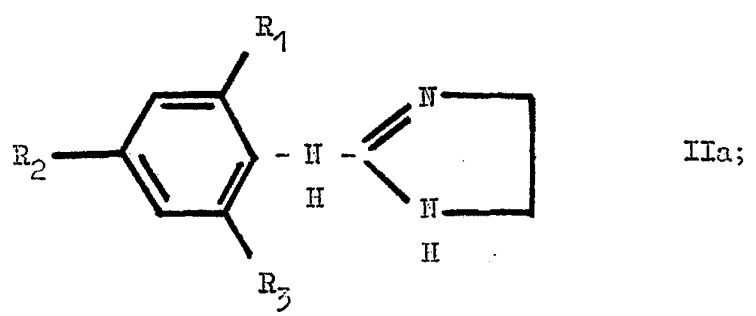


en la que R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba citados, con un halogenuro de aminoalcoholo de la fórmula general



5 en la que Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo y A y n tienen los significados anteriores; y porque eventualmente se transforma el producto final, obtenido según uno de los modos de procedimiento a hasta d, en una sal por adición de ácido.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la reacción se utiliza un compuesto de la fórmula general



poseyendo R_1 , R_2 , R_3 , así como A y n y X, Y y Z los significados arriba indicados.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y/o 2 caracterizado porque para la reacción se uti-

15
15.2.71.

30 MAR



liza la 2-(2,6-diclorofenil-amino)-imidazolina-(2) o la 2-(2-cloro-6-metilfenil-amino)-imidazolina-(2).

5 4.- Procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en presencia de un disolvente orgánico.

10 5.- Procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

6.- Procedimiento para la preparación de N-aminoalcohol-arilamino-imidazolinas-(2) sustituidas.

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

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 MAR 1971

P. A.

Alberto de ~~Manzanera~~
Por Poderes

G/D.S.

25.3.71.

385586