



385635

P - 46.214
Case 1/356 a)

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C07 A61
SUBCLASE D K

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim/Rhein, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-ALIL-2-
-ARILAMINO-IMIDAZOLINAS-(2) SUSTITUIDAS"
(Clase Internacional C07d)

12.5.71

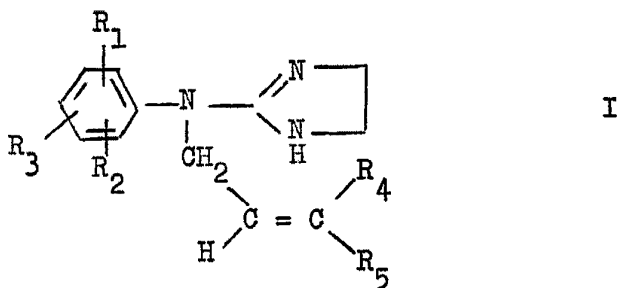


17 MAY

385635

El invento concierne a nuevas N-alil-2-amilamino-
-imidazolin-(2) sustituidas de la fórmula general

5



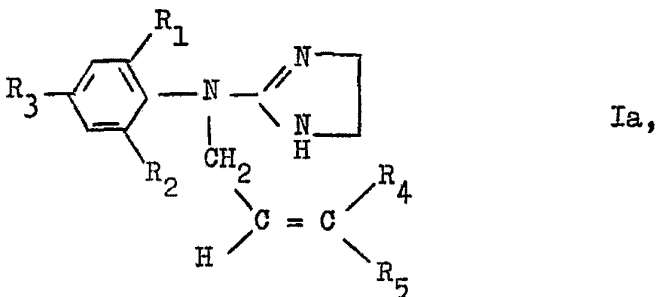
10

y a sus sales por adición de ácido fisiológicamente compati-
bles con valiosas propiedades terapéuticas. En la fórmula
I, R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, signi-
ficanc un átomo de hidrógeno, o flúor, cloro o bromo o un
grupo alcoholo o alcoxi con hasta 3 átomos de carbono o un
15 radical trifluorometilo o ciano y R_4 y R_5 , que pueden ser
iguales o diferentes, significanc un átomo de hidrógeno o de
cloro o un grupo metilo.

15

Un grupo preferido de compuestos corresponde a la
fórmula general

20

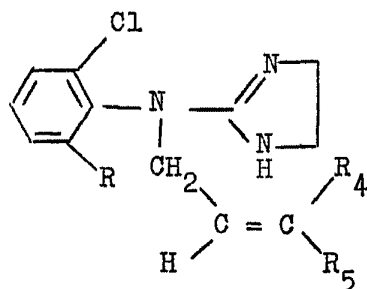


25

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen el significado arriba
indicado. Son especialmente preferidos los compuestos de la
fórmula general



385635



Ib,

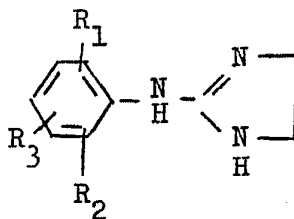
5

en la que R designa un átomo de cloro o un grupo metilo y R₄ y R₅ designan átomos de cloro o de hidrógeno o grupos metilo.

10

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

por reacción de una 2-amilamino-imidazolina-(2) sustituida de la fórmula general

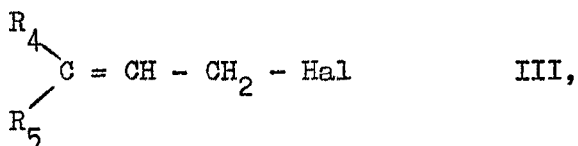


II,

15

20

en la que R₁ hasta R₃ poseen los significados arriba citados con un halogenuro de alilo de la fórmula general



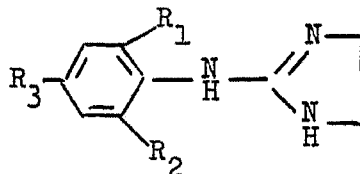
25

en la que R₄ y R₅ son como se han definido arriba y Hal significa cloro, bromo o yodo.

Para la preparación de compuestos de la fórmula Ia, se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general



385635



IIa,

5

en la que R_1 hasta R_3 son como se han definido arriba, con compuestos de la fórmula III, en la que R_4 y R_5 poseen los significados arriba indicados.

10

Para la preparación de los compuestos especialmente preferidos, que corresponden a la fórmula Ib, se utiliza en calidad de material de partida 2-(2,6-diclorofenilamino)-imidazolina-(2) o 2-(2-cloro-6-metilfenilamino)-imidazolina-(2).

15

En la alcoholación de 2-aryl-amino-imidazolin-2-ylidene sustituidas de las fórmulas II o IIa la sustitución tiene lugar exclusivamente en el átomo de nitrógeno de puente. La comprobación se puede llevar a cabo con ayuda de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear: en el caso de una sustitución en el átomo de nitrógeno de puente los protones de metileno del anillo de imidazolina aparecen como un singulete a aproximadamente 6 ppm (escala τ).

20

25

La reacción tiene lugar convenientemente calentando los participantes en la reacción - eventualmente en presencia de un disolvente orgánico - a temperaturas de aproximadamente 50 hasta 150°C. Las condiciones de reacción especiales dependen en elevado grado de la reactividad de los participantes en la reacción y son determinadas con exactitud convenientemente mediante ensayos previos. Se aconseja, en la alcoholación, utilizar el halogenuro de alilo en exceso y llevar a cabo la reacción en presencia de un agente fi

30



385635

jador de ácido.

Las N-alil-2-amilamino-imidazolin-2-onas (2) de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser transformadas de manera usual en sus sales por adición de ácidos fisiológicamente compatibles. Ácidos apropiados para la formación de sal son por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valerianico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido malénico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina y similares.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento, así como sus sales por adición de ácido tienen valiosas propiedades analgésicas así como también reductoras de la presión sanguínea, y por lo tanto pueden encontrar utilización en el caso del tratamiento de las diferentes formas de aparición de estados dolorosos, tales como por ejemplo jaquecas. Los compuestos de la fórmula general I así como sus sales por adición de ácido pueden ser administrados oralmente, enteralmente o también parenteralmente. La dosificación para la administración oral se encuentra en aproximadamente 0,1 hasta 80, preferiblemente en 1 hasta 30 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden emplearse con otros analgésicos o también con sustancias activas de otro tipo, por ejemplo agentes espasmolíticos, antihipertónicos, sedantes, tranquilizantes

17 MAY



385635

y similares. Formas de administración galénicas apropiadas son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones o polvos; en este caso, para su preparación pueden encontrarse 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 galénicas tiene lugar de manera habitual según los métodos de fabricación conocidos.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplo 1: 2-N-(2,6-diclorofenil)-N-alil-amino-2-imidazolina-(2)

2,0 g de 2-(2,6-diclorofenilamino)-2-imidazolina son calentados juntamente con 3 ml de bromuro de alilo y 1 ml de piridina en 10 cm³ de metanol absoluto durante aproximadamente 15 horas en un tubo a 100°C. La mezcla de reacción es concentrada hasta sequedad en vacío después de esto y el residuo remanente es disuelto en un poco de ácido clorhídrico diluido. Para su purificación, la solución en ácido clorhídrico es extraída con éter y los extractos en éter son desechados. La base de imidazolina oleosa, liberada después de esto con lejía de sosa 5 N, cristaliza a fondo después de algún tiempo bajo enfriamiento con hielo. Es filtrada con succión, es lavada con agua destilada y es secada. El rendimiento es de 1,5 g, es decir 83,8% de la teoría, p. de f. 130-131°C. El nitrato preparado de manera usual funde a 136-138°C.

Análogamente al Ejemplo 1 se obtuvieron además los siguientes compuestos:

17 M



385635

2- $\overline{\text{N}}$ -(2,5-diclorofenil)-N-alil-amino $\overline{\text{7}}$ -imidazolina-(2); rendimiento: 63,4% de la teoría. P. de f. del nitrato: 142-144°C.

5 2- $\overline{\text{N}}$ -(5-cloro-2-metilfenil)-N-alil-amino $\overline{\text{7}}$ -imidazolina-(2); rendimiento: 36,0% de la teoría. P. de f. del nitrato: 111-113,5°C.

2- $\overline{\text{N}}$ -(2,3-diclorofenil)-N-alil-amino $\overline{\text{7}}$ -imidazolina-(2); rendimiento: 47,8% de la teoría. P. de f. del nitrato: 173,5-174,5°C.

10 2- $\overline{\text{N}}$ -(2-cloro-3-metilfenil)-N-alil-amino $\overline{\text{7}}$ -imidazolina-(2); rendimiento: 56,3% de la teoría. P. de f. del nitrato: 95-96°C.

Ejemplo 2: 2- $\overline{\text{N}}$ -(2,6-diclorofenil)-N-crotil-amino $\overline{\text{7}}$ -imidazolina-(2)

15 5 g de 2-(2,6-diclorofenilamino)-imidazolina-(2) son calentados a 100°C durante 10 horas en un tubo, juntamente con 7,5 ml de 1-bromo-2-buteno en 25 ml de glicolmono metiléter. La mezcla de reacción es concentrada luego por evaporación en vacío hasta sequedad, el residuo es recogido

20 en ácido clorhídrico diluido y la solución fraccionada a diferentes valores de pH es extraída con éter. Los extractos homogéneos en cromatografía en capa delgada, que contienen la base de imidazolina, son reunidos, son secados sobre MgSO_4 y después de tratamiento con carbón activo son mezclados

25 dos con ácido nítrico concentrado hasta reacción ácida frente al reactivo Congo. En este caso se separa el nitrato de la 2- $\overline{\text{N}}$ -(2,6-diclorofenil)-N-crotil-amino $\overline{\text{7}}$ -imidazolina-(2) en forma cristalina blanca, con un rendimiento de 4,7 g, lo que corresponde a 71,9% de la teoría. P. de f. 141-143°C.

30 Análogamente al Ejemplo 2 se obtuvieron además



MAY. 1971

385635

los siguientes compuestos:

2- \sqrt{N} -(2,3-diclorofenil)-N-crotil-amino $\sqrt{}$ -imidazolina-(2).

Rendimiento: 35,5% de la teoría. P. de f. del oxalato: 144-145°C.

5 2- \sqrt{N} -(2-cloro-4-metilfenil)-N-crotil-amino $\sqrt{}$ -imidazolina-(2).

Rendimiento: 11,3% de la teoría. P. de f. del oxalato: 119-120°C.

Ejemplo 3: 2- \sqrt{N} -(2,6-diclorofenil)-N-(cis-cloralil)-amino $\sqrt{}$ -imidazolina-(2)

10 28,3 g (0,123 moles) de 2-(2,6-diclorofenilamino)-
-imidazolina-(2) son calentados a reflujo durante 6 horas,
juntamente con 20,4 g (150%) de cis-1,3-dicloropropeno-2 de
p. de eb. ₇₆₁ = 103°C y 14,3 g (110%) de carbonato de sodio
en 100 ml de n-butanol. Después de este tiempo la reacción
15 está prácticamente completa. La mezcla de reacción es con-
centrada después de esto hasta sequedad bajo vacío, y el re-
siduo es recogido en ácido clorhídrico 1 N. La solución áci-
da de color amarillo transparente es extraída varias veces
con éter (los extractos en éter son desechados) y es purifi-
cada sobre carbón activo. Luego, fraccionada a diferentes
20 valores de pH se extrae con éter. La alcalinización tiene
lugar del modo más conveniente con lejía de sosa 1 hasta
2 N. Los extractos en éter, que contienen el compuesto de
cis-cloralilo, son reunidos, son secados sobre MgSO₄ y son
25 concentrados en vacío. Quedan como residuo 24 g, lo que co-
rresponde a 64,2% de la teoría, de 2- \sqrt{N} -(2,6-diclorofenil)-
-N-cis-cloralil-amino $\sqrt{}$ -imidazolina-(2) de p. de f. 115,5-
-117°C.

Análogamente al Ejemplo 3 se prepararon además:

30 2- \sqrt{N} -(2-cloro-4-metilfenil)-N-(cis-cloralil)-amino $\sqrt{}$ -imida-

17



385635

zolina-(2). Rendimiento: 31,7% de la teoría. P. de f. 104-105°C.

5

2- \overline{N} -(4-cloro-2-metilfenil)-N-(cis-cloralil)-amino $\overline{7}$ -imidazolina-(2). Rendimiento: 57,4% de la teoría. P. de f. 102-104°C.

2- \overline{N} -(2-cloro-6-metilfenil)-N-(cis-cloralil)-amino $\overline{7}$ -imidazolina-(2). Rendimiento: 43,4% de la teoría. P. de f. 100-102°C.

10

2- \overline{N} -(2,4-diclorofenil)-N-(cis-cloralil)-amino $\overline{7}$ -imidazolina-(2). Rendimiento: 48,3% de la teoría. P. de f. 109-110°C.

2- \overline{N} -(2,6-dietilfenil)-N-(cis-cloralil)-amino $\overline{7}$ -imidazolina-(2). Rendimiento: 60,5% de la teoría; aceite.

Ejemplo 4: 2- \overline{N} -(2-cloro-4-metilfenil)-N-trans-cloralil)-amino $\overline{7}$ -imidazolina-(2)

15

8,35 g (0,04 moles) de 2-(2-cloro-4-metilfenil-amino)-imidazolina-(2) son calentados a 100°C durante 16 horas en un tubo junto con 7,5 ml de trans-1,3-dicloropropano-(2) de p. de eb. ₇₆₄ = 112,1°C en 50 ml de metanol absoluto. La solución de reacción es concentrada hasta sequedad

20

en vacío después de esto y el residuo es recogido en ácido clorhídrico 1 N. La solución ácida transparente, después de neutralizar con lejía de sosa 2 N, fraccionada a diferentes valores de pH, es extraída con éter. Aquellos extractos que

25

contienen la nueva base de imidazolina en forma pura (comprobación por cromatograma en capa delgada: valor de Rf en el sistema: benceno: dioxano: etanol: amoníaco = 50:40:5:5 es menor que el de la imidazolina de partida) son reunidos, son secados sobre MgSO₄ y son expulsados en vacío. Como residuo quedan 3,5 g (correspondiente a 30,8% de la teoría)

30

de 2- \overline{N} -(2-cloro-4-metilfenil)-N-trans-cloralil-amino $\overline{7}$ -imi



385635

imidazolina-(2) de p. de f. 116-117°C.

Análogamente al Ejemplo 4 se prepararon además los siguientes compuestos:

5 2- \overline{N} -(2,6-diclorofenil)-N-(trans-cloralil)-amino $\overline{7}$ -imidazolina-(2). Rendimiento: 24,2% de la teoría; p. de f. 131-133°C.

2- \overline{N} -(2-cloro-6-metilfenil)-N-(trans-cloralil)-amino $\overline{7}$ -imidazolina-(2). Rendimiento: 48,2% de la teoría; p. de f. 110-112,5°C.

10 2- \overline{N} -(4-cloro-2-metilfenil)-N-(trans-cloralil)-amino $\overline{7}$ -imidazolina-(2). Rendimiento: 41,5% de la teoría; p. de f. del clorhidrato: 175-176°C.

Ejemplo 5: 2- \overline{N} -(2,6-diclorofenil)-N-(3,3-dimetilalil)-amino $\overline{7}$ -imidazolina-(2)

15 9,2 g de 2-(2,6-diclorofenilamino)-imidazolina-(2) son calentados a 100°C juntamente con 7,5 ml de cloruro de 3-dimetilalilo en 50 ml de metanol absoluto en un tubo durante 12 horas. Luego se concentra la mezcla de reacción en vacío hasta sequedad, se recoge el residuo en ácido clorhídrico 1 N y la solución fraccionada a diferentes valores de pH es extraída con éter. Los extractos en éter, que contienen la base de dimetilalil-imidazolina en forma pura, son reunidos, son secados sobre MgSO₄ y se elimina el éter. En el residuo quedan 4,0 g, primero en forma oleosa, de

20 2- \overline{N} -(2,6-diclorofenil)-N-(3,3-dimetilalil)-amino $\overline{7}$ -imidazolina-(2), que cristaliza a fondo después de corto tiempo (correspondiente a 33,5% de la teoría). P. de f. 78-80°C.

Análogamente al Ejemplo 5 se sintetizó la:

30 2- \overline{N} -(2-cloro-4-metilfenil)-N-(3-dimetilalil)-amino $\overline{7}$ -imidazolina-(2). Rendimiento: 18% de la teoría. P. de f. 81°C.



1971

385635

De acuerdo con los procedimientos de los ejemplos precedentes se prepararon además los compuestos enumerados en la tabla:

2- \overline{N} -(fenilo sustituido)-N-alcohol-amino $\overline{7}$ -imidazolin-(2) de la fórmula I

5

10

15

Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	p de f en 20	Rendimiento (% de la teoría)
6	2-Cl	4-Br	6-Cl	H	H	170,5-173,5	52,6
7	4-C≡N	H	H	H	H	117,5-120,5	42,3
8	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	H	H	Aceite	36,3
9	2-CF ₃	H	H	H	H	90-92	59,5
10	4-F	H	H	H	H	Aceite	46,4
11	2-OCH ₃	5-OCH ₃	H	H	H	73-75	55,8

Ejemplo A: Tabletas:

20

25

30

2- \overline{N} -(2,6-diclorofenil)-N-crotil-amino $\overline{7}$ -imidazolin-(2)-nitrato	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	250 mg

Preparación: La sustancia activa es mezclada con una parte de las sustancias activas, es amasada a fondo intensamente con una solución acuosa del almidón soluble y es



385635

granulada 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 arábica.

5

Ejemplo B: Ampollas:

2- \sqrt{N} -(2,6-diclorofenil)-N-(cis-cloralil)-
-amino/-imidazolina-(2)-clorhidrato 1,0 mg

Cloruro de sodio 18,0 mg

10

Agua destilada hasta 2,0 ml

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

2- \sqrt{N} -(2,6-diclorofenil)-N-(3-dimetilalil)-
-amino/-imidazolin-(2)-yodhidrato 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

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 19 de Noviembre de 1.969, bajo el N° P 19 58 201.5, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

N O T A

30

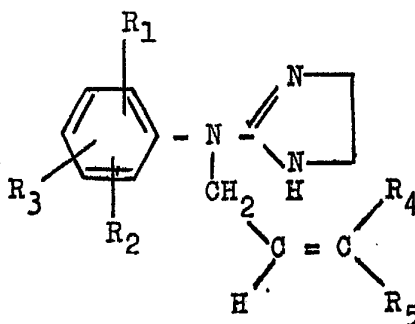
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de



Invención, en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de N-alil-2-arilamino-imidazolin-(2) sustituidas de la fórmula general

5



I,

10

15 en la que R_1 , R_2 , y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno, o flúor, cloro o bromo o un grupo alcohol o alcoxi con hasta 3 átomos de carbono o un radical trifluorometilo o ciano y R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar una 2-arilamino-imidazolin-(2) sustituida de la fórmula general

20

25

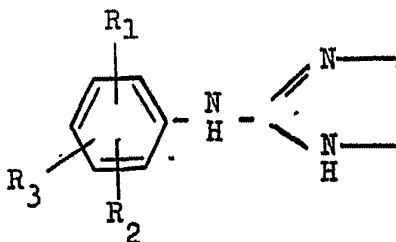
12-4-73

MCE

385635



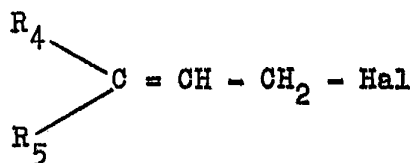
5



II,

10

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



III,

15

en la que R_4 y R_5 son como se han definido arriba y Hal significa cloro, bromo o yodo; y porque eventualmente se transforma el producto final obtenido en una sal por adición de ácido.

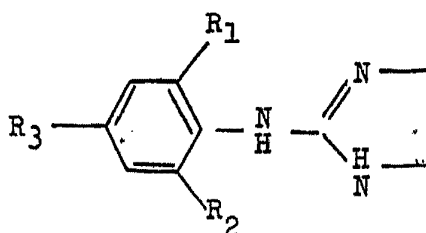
20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utilizan una 2-aryl-amino-imidazolina-(2) sustituida de la fórmula general

25

12-4-73

MCE



IIa

en la que R_1 hasta R_3 poseen los significados arriba indicados.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque para la reacción se utiliza 2-(2,6-diclorofenil-amino)-imidazolina-(2) ó 2-(2-cloro-6-metilfenil-amino)-imidazolina-(2).

15 4ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª hasta 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico.

20 5ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª hasta 4ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50 hasta 150°C.

25 6ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª hasta 5ª, caracterizado porque se utiliza en exceso el halogenuro de alilo de la fórmula III.

385635



7ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª hasta 6ª, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción en presencia de un agente fijador de ácido.

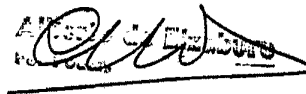
5 8ª.- Procedimiento para la preparación de N-alil-2-amilamino-imidazolinas-(2) sustituidas.

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

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

Madrid, 14 MAR. 1973

P.A.



amE