

P.- 47.113

Case 1/354

I

b

388480

388480

20 FEB 1949



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>e 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN,

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

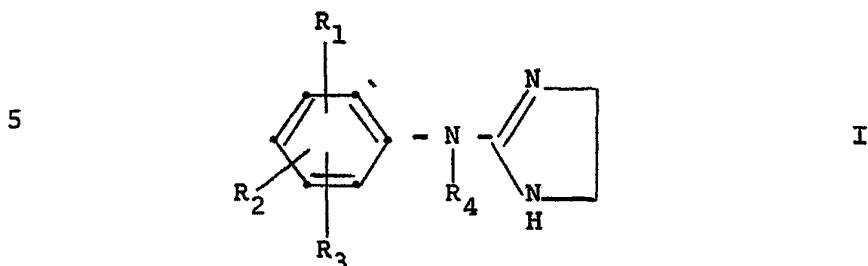
con domicilio en Ingelheim/Rhein, República Federal Alemana,

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

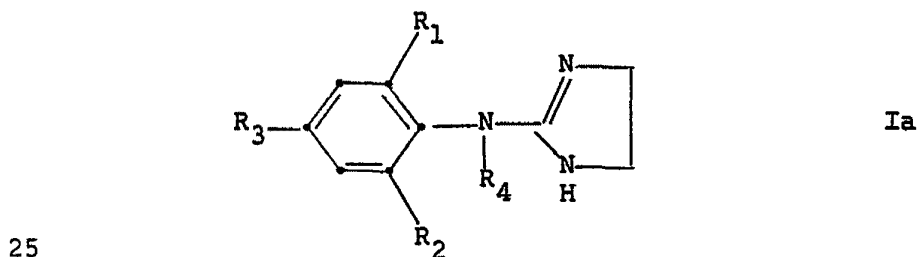
388480



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



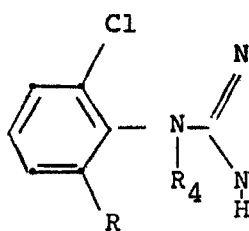
así como a sus sales por adición de ácido fisiológicamen-
te compatibles con valiosas propiedades terapéuticas. En
10 la fórmula anterior, R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales
o diferentes, significan un átomo de hidrógeno, flúor,
cloro o bromo, o un grupo alcoholo, alcoxi, trifluorome-
tilo o ciano;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



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 el significado anterior. Se prefieren especialmen-
te compuestos de la fórmula



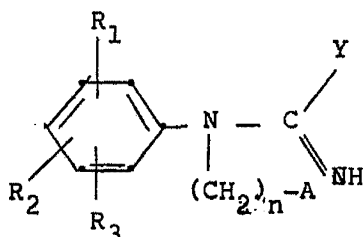
Ib



5 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 reacción de un compuesto de la fórmula general

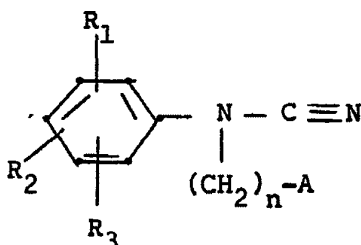
10



IV

15 en la que R_1 , R_2 , R_3 , así como A y n, poseen los significados arriba citados, e Y representa un grupo amino, sulfhidrilo, alcoxi o alcoholtilio con hasta 3 átomos de carbono en el radical alcoholilo, o un compuesto de la fórmula general

20



V

25 en la que R_1 , R_2 , R_3 , así como A y n poseen los significados anteriores con etiléndiamina o sus sales por adición de ácido, tales como por ejemplo el para-tolueno-sulfonato.

Los compuestos de partida son en parte conocidos y en parte se pueden obtener según procedimientos de preparación conocidos. La comprobación de la estructura se puede

30

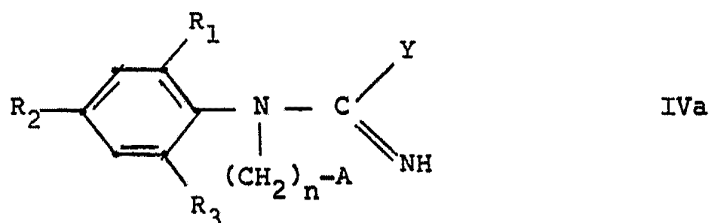
388480

20



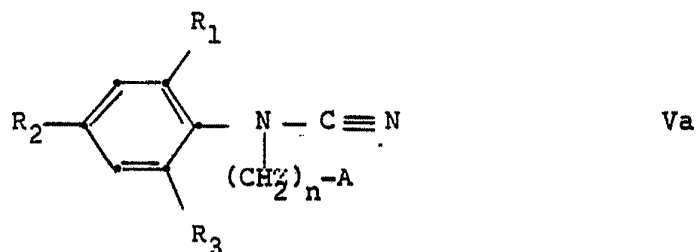
llevar a cabo con ayuda de la espectroscopia de RMN (reso-
 nancia magnética nuclear): en el caso de la sustitución
 del átomo de nitrógeno de puente, los cuatro protones de
 metileno del anillo de imidazolina aparecen como singule-
 5 te a aproximadamente 6,5 ppm (escala τ), frente a lo
 cual en el caso de una sustitución en el nitrógeno del
 anillo de imidazolina los cuatro protones de metileno se
 desdoblan para formar un multiplete complejo de aproxima-
 damente 6 hasta 7 ppm (escala τ). Por medio del procedi-
 10 miento anterior, la estructura de los compuestos de la fó-
 mula I resultante es determinada enteramente por la sínte-
 sis.

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



20

ó

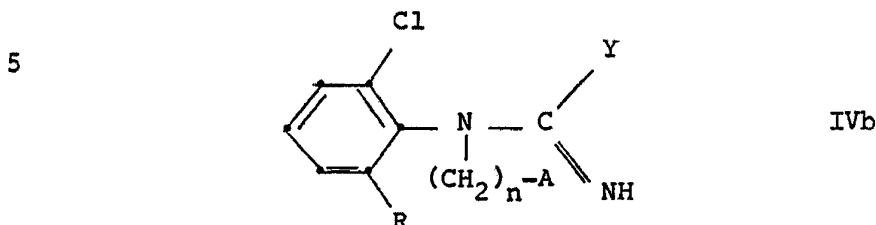


25

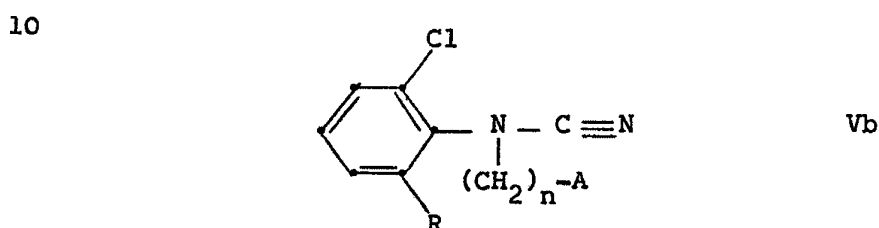
En las fórmulas IVa, Va, R_1 , R_2 , R_3 , así como A y n e Y,
 30 tienen los significados arriba indicados.



Para la preparación de los compuestos muy especialmente preferidos de la fórmula general Ib, se parte de compuestos de la fórmula general



ó de compuestos de la fórmula general



15 en las fórmulas IVb, Vb, A, n así como R, Y, tienen los significados arriba indicados.

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

20

25 Las N-aminoalcohol-amilamino, 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 apropiados para la formación de sales, son por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido

30

388480

20 FEB 1971



bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valeriánico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleíco, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina y similares.

10 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento, así como sus sales por adición de ácido, muestran intensas propiedades hipotensoras y, por lo tanto, pueden ser empleados para el tratamiento de la hipertonia y del glaucoma. A causa de un componente de efecto analgésico así como vasoconstrictor presente en numerosos compuestos, 15 estas sustancias pueden encontrar utilización además como agentes para el tratamiento de la jaqueca. En muchos casos, el efecto reductor de la presión sanguínea está acompañado por un efecto sedante, inhibidor de la secreción, 20 así como por un efecto diurético intenso.

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 0,5 hasta 100, preferiblemente entre 3 y 30 mg. Los compuestos 25 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 30



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.

Ejemplo 1

2- N-(4-bromofenil)-N-(beta-morfolinoetil)-amino -imidazolina.

15

a.- N-(para-bromofenil)-N-(2-morfolinoetil)-amina.

51,5 g (0,3 moles de para-bromoanilina son calentados a reflujo durante 5 horas juntamente con 55,8 g(0,3 moles) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-morfolina y 48 g de carbonato de sodio en 200 ml de n-butanol. Después de esto, la mezcla de reacción es concentrada en vacío hasta sequedad y el residuo sólido es tratado con ácido clorhídrico diluido. Después de la filtración con succión, se pone en libertad la base con lejía de sosa diluida desde el residuo de filtración y se recoge en éter. La solución es secada sobre $MgSO_4$, es tratada con carbón y el diclorhidrato es precipitado con ácido clorhídrico etéreo. Después de recristalizar en metanol se obtiene diclorhidrato de N-(para-bromofenil)-N(2-morfolinoetil)-amina en un rendimiento de 35,5 g de p. de f. 183-185°C.

388480

20 FEB 1951



b.- N-(para-bromofenil)-N-(2-morfolinoetil)-tiourea.

10 g (0,04 moles) del diclorhidrato de amina arriba obtenido son mantenidos a 95 hasta 98°C (baño María) durante 6 horas, bajo agitación, en una mezcla de 6 ml de ácido clorhídrico concentrado y 30 ml de H₂O juntamente con 5,95 g de tiocianato de amonio. Después del enfriamiento, se obtiene la N-(para-bromofenil)-N-(2-morfolinoetil)-tiourea en forma de masa muy viscosa, con un rendimiento de 8,8 g. La tiourea todavía débilmente impurificada es tratada ulteriormente en estado bruto.

c.- Yodhidrato de N-(para-bromofenil)-N-(2-morfolinoetil)-S-metil-isotiouronio.

8,8 g (0,025 moles) de N-(para-bromofenil)-N-(2-morfolinoetil)-tiourea son calentados a reflujo durante 2 horas con 3,6 ml de yoduro de metilo en 25 ml de metanol absoluto. Después de esto se expulsan en vacío tanto el yoduro de metilo en exceso así como el disolvente. El yodhidrato de isotiouronio se obtiene con un rendimiento de 12,5 g (cuantitativo).

d.- 2- N-(4-bromofenil)-N-(beta-morfolinoetil)-amino -imidazolina-(2).

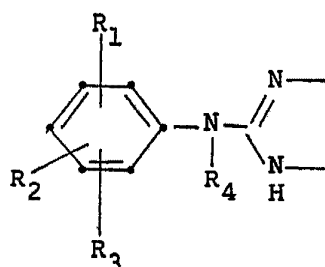
10,1 g (0,04 moles) del yodhidrato de isotiouronio arriba obtenido son puestos en ebullición a reflujo bajo agitación durante 2 horas con 3,9 ml de etiléndiamina en 30 ml de n-butanol. Después de reposar durante la noche a la temperatura ambiente, se concentra hasta sequedad en vacío y el residuo oleoso es recogido en ácido clorhídrico diluído. Para la separación del material de partida



que no ha reaccionado así como de subproductos, se extrae fraccionadamente con éter y cloroformo a diferentes valores de pH (tamponamiento mediante lejía de sosa diluída). De las 22 fracciones en éter obtenidas en total, las dos
5 últimas contienen la 2- N-(para-bromofenil)-N-(2-morfolinoetil)-amino -2-imidazolína en un rendimiento de 1,0 g; p. de f.:84-86°C.








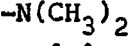
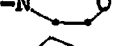
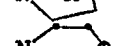


Análogamente al Ejemplo 1, se prepararon los compuestos de la fórmula general I indicados en la tabla.

10



I.

15

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	n-R ₄ -A	P.de F. ° C	Rendimiento (% de la teoría)
2	2-Cl	6-Cl	H	2-N 	75-80	
3	2-CH ₃	4-Cl	H	2-N 	105-107	37,2
20 4	4-C N	H	H	2-N 	123-124	73,5
5	2-Cl	6-CH ₃	H	2-N 	91-94	73,4
6	2-Cl	4-CH ₃	H	2-N 	aceite	29,7
7	2-Cl	6-Cl	H	2-N 	105-107	32,4
8	2-Cl	6-Cl	H	3-N 	91-93	67,6
25 9	2-CH ₃	4-Cl	H	2-N 	78-80	19,5
10	2-Cl	6-Cl	H	3-N(CH ₃) ₂	59-61	15,8
11	2-CF ₃	H	H	2-N 	146	14,6
12	2-Cl	6-Cl	H	2-N 	100-102	31,3
13	4-F	M	H	2-N 	94-96	26,2
30 14	4-Br	H	H	2-N 	84-86	60,8

388480

20 FEB 51




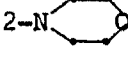


Ejem plo	R ₁	R ₂	R ₃	n	R ₄	A	P. de F. Ω C	Rendimiento (% de la - teoría)
15	2-Cl	6-Cl	H	2	N(CH ₃) ₂		71-73	25,7
16	4-CH ₃	H	H	2	N		aceite	33,9
17	2-Cl	5-Cl	H	2	N		110-112	22,9
18	H	H	H	2	N		aceite	58,0
19	2-Cl	4-Cl	H	2	N		82	7,6
20	2-Cl	6-CH ₃	H	2	N		88-89	5,7
21	2-Cl	6-CH ₃	H	2	N(C ₃ H ₇ -i) ₂		204-206 (Picrato)	14,1
22	2-Cl	6-Cl	H	2	N-(C ₃ H ₇ -i) ₂		48-50	45,5
23	2-Br	4-Br	H	2	N		102-103	12,0
24	2-Cl	4-Br	6-Cl	2	N		132-133	41,4
25	2-Cl	4-Br	6-Cl	2	N		117-119	34,8
26	2-Cl	4-Br	6-Cl	2	N(C ₃ H ₇ -i) ₂		77-78	69,8
27	2-Cl	3-Cl	H	2	N		aceite	26,2
28	2-CH ₃	4-Cl	6-Br	2	N		131-132	41,5
29	2-Cl	5-Cl	H	2	N		66-67	40,0
30	2-Cl	4-CH ₃	H	2	N(C ₃ H ₇ -i) ₂		aceite	19,3
31	4-Cl	H	H	2	N		77-79	25,0
32	2-CH ₃	4-Cl	H	2	N		aceite 198-200 (Picrato)	12,2
33	2-Cl	4-CH ₃	H	2	N		aceite 204-206 (Picrato)	17,1
34	2-Cl	6-Cl	H	2	N(C ₂ H ₅) ₂		56	59,2
35	2-Cl	6-CH ₃	H	2	N(C ₂ H ₅) ₂		43	37,0
36	2-Cl	4-CH ₃	H	2	N(C ₂ H ₅) ₂		aceite 207-208 (Picrato)	18,4

388480

20



Ejem plo	R ₁	R ₂	R ₃	n	R ₄	A	P.de F. ° C	Rendimiento (% de la - teoría)
37	2-CH ₃	4-Cl	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂		aceite 194-196 (Picrato)	24,3
38	2-Cl	6-Cl	H	3	-N(CH ₃) ₂		127-128	37,3
39	2-Cl	6-CH ₃	H	2	-N(CH ₃) ₂		aceite 228-230 (Picrato)	7,6
40	2-CH ₃	4-Cl	H	2	-N(CH ₃) ₂		78-82	5,8
41	2-CH ₃	6-CH ₃	H	2	-N 		aceite 212-214 (Picrato)	11,5
42	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	2	-N 		206-209 (Picrato)	61,5
43	2-OCH ₃	5-Cl	H	2	-N 		221-223 (Picrato)	38,8
44	2-Cl	4-CH ₃	H	2	-N 		62-64	43,5

Ejemplo A: Tabletetas

Clorhidrato de 2- N-(2,6-diclorofenil)-N-(beta- morfolino-etil)-amino -imidazolina-(2)	10 mg
Lactosa	65 mg
Fécula de maiz	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

388480

20 FEB 1964



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 arábica.

10

Ejemplo B: Ampollas

	Yodhidrato de 2- N-(2,6- diclorofenil)-N-(beta-morfolino-etil)-amino- -imidazolina-(2)	2,02mg
	Cloruro de sodio	18,0 mg
15	Agua destilada	hasta 2,0 mg

Preparación:

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

20

Ejemplo C: Gotas

	Clorhidrato de 2- N-(2,6-dicloro-4-bromofenil)-N-(beta-dimetil-aminoetil)-amino -imidazolina-(2)	0,02 g
	Ester metílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,07 g
25	Ester propílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,03 g
	Agua desmineralizada	hasta 100 ml

388480

26 JUN

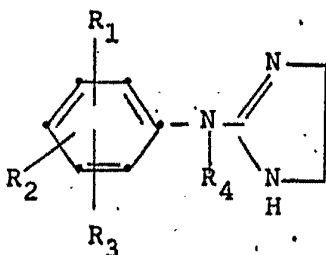


Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 17 de Noviembre de 1969 bajo el NoP19 57 722, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

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:

1.- Procedimiento para la preparación de N-aminoalcohol-
aril-amino-imidazolin-(2) sustituidas de la fórmula general



I

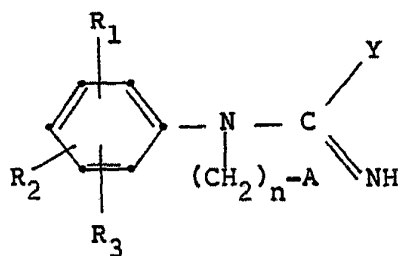
en la que R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo o un grupo alcoholo, alcoxi, trifluorometilo o ciano, y R_4 el radical $-(CH_2)_n-A$, representando A un radical dialcoholamino con hasta 4 átomos de carbono en los grupos alcoholo, o un anillo morfolino, pirrolidino o piperidino y representando n los números 2 ó 3, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

16.2.71

mf

388480

20 FEB 1960

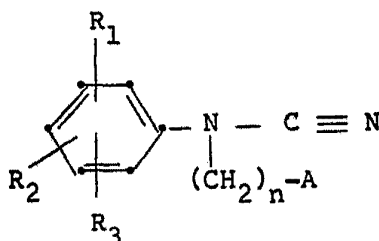


IV

5

en la que R_1 , R_2 , y R_3 así como A y n poseen los significados arriba citados e Y representa un grupo amino, sulfhídrico, alcoxi o alcoholtilio con hasta 3 átomos de carbono en el radical alcoholilo, o un compuesto de la fórmula general

10



V

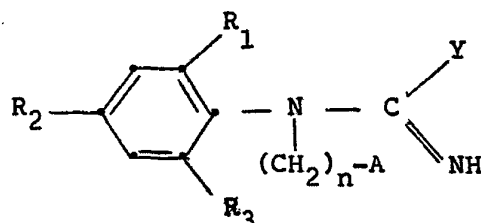
15

en la que R_1 , R_2 , R_3 , así como A y n poseen los significados anteriores, con etiléndiamina o con sus sales por adición de ácido 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.

20

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

25



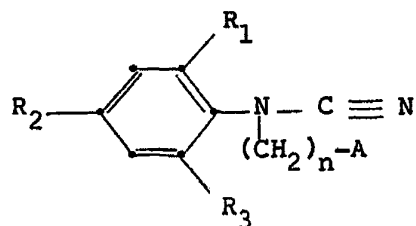
IVa

16.2.71

ME



6



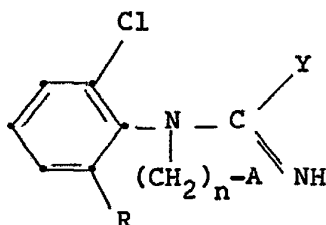
Va

5

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

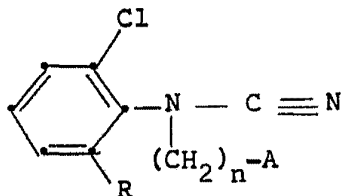
3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y/o 2 caracterizado porque se utiliza un compuesto de la fórmula general

15



IVb

6



Vb

20

poseyendo A, n, así como R, Y los significados arriba indicados.

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.

5.- Procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado porque la reac-

16.2.71

388480

26



ción se lleva a cabo a una temperatura de desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

5 6.- Procedimiento para la preparación de N-aminoalcoholilaril-amino-imidazolinas-(2) sustituidas.

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

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

10

26 JUN. 1973

Madrid,

P.A.

15

20

25

FPR/RMM
18-6-73

- 16 -

ME