

40 5942

P.-51.738

Case 1/420

Rehecha I



MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07D // A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

de nacionalidad alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-FENILIMINO-
-IMIDAZOLIDINAS"

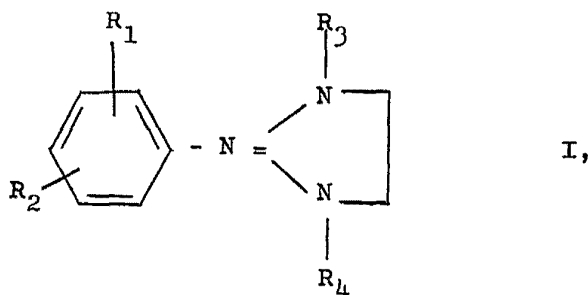
(Clase Internacional C07d, A61k)

405942



El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas 2-fenil-imino-imidazolidinas sustituidas de la fórmula general I

5



10

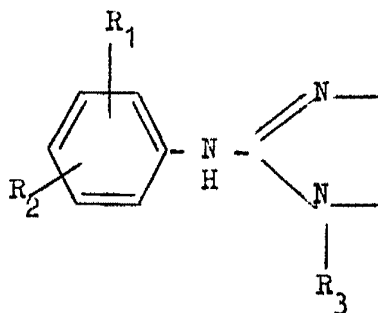
en donde R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, o un grupo trifluorometilo, ciano, metoxi, metilo o etilo; y R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, un radical cicloalcohilo con 5 a 7 átomos de carbono o un radical alquenilo con 3 a 5 átomos de carbono, no debiendo R_3 y R_4 ser al mismo tiempo hidrógeno, y no debiendo ser hidrógeno uno de los radicales R_3 ó R_4 si el otro significa metilo, así como sus sales por adición de ácido.

Cuando uno de los radicales R_3 o R_4 significa un átomo de hidrógeno, los compuestos de la fórmula I se encuentran en equilibrio con las 2-fenilami-



no-imidazolinas-(2) tautómeras de la fórmula

5

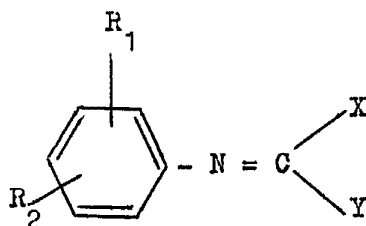
Ia ($R_4 = H$)

10

La preparación de los compuestos de la fórmula I se efectúa por:

Reacción de un compuesto de la fórmula

15



II,

20

.....

.....

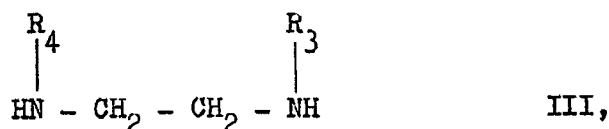
.....

.....

25

en donde R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente y X e Y , que pueden ser iguales o diferentes, designan un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, un grupo alcohílico con 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo sulfhidrilo o amino, con una diamina de la fórmula

405942



5 en la que R_3 y R_4 poseen los significados arriba indicados.

La reacción puede llevarse a cabo en disolventes polares protónicos o polares aprotónicos o, sin utilización de un disolvente, en masa fundida.

10 Se trabaja a temperaturas entre 0 y 180 °C. La duración de la reacción es relativamente corta y habitualmente asciende a aproximadamente 10 a 60 minutos.

Agentes fijadores de ácidos, tales como por ejemplo carbonato de potasio, son ventajosos cuando X y/o Y

15 significan átomos de halógeno. Por el contrario, cuando se utilizan por ejemplo isotioureas como componentes de reacción de la fórmula II, es ventajosa la catálisis ácida. En estos casos se emplean o bien los compuestos de la fórmula X o bien los de la fórmula

20 III en forma de sales por adición de ácido.

Los compuestos de la fórmula I, que pueden obtenerse de acuerdo con el invento, pueden ser transformados de manera usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos

25

405942



minerales tales como ácido clorhídrico, ácido brom-
hídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido
sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, o ácidos
orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico,
5 ácido butírico, ácido caproico, ácido caprínico, áci
do valérico, ácido isovalérico, ácido oxálico, ácido
malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumá
rico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico,
ácido málico, ácido benzoico, ácido para-hidroxiben-
10 zoico, ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido
cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido
metansulfónico, 8-cloroteofilina y similares.

Los compuestos de la fórmula general I que
pueden obtenerse de acuerdo con el invento así como
15 sus sales por adición de ácido, se caracterizan por
valiosas propiedades terapéuticas. Especialmente, de
sarrollan un intenso efecto de disminución de la pre
sión sanguínea. Además de ello constituyen valiosos
productos intermedios para la preparación de nuevos
20 compuestos farmacológicamente activos.

Los compuestos de la fórmula general I así
como sus sales por adición de ácido pueden ser admi-
nistrados por vía oral, enteral o también parenteral.
La dosificación para la administración por vía oral
25 se encuentra entre 0,1 y 50 mg. Los compuestos de la

405942



fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden pasar a emplearse también con sustancias activas de otro tipo. Formas de administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, su
5 positorios, soluciones, emulsiones 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 dichas formas de
10 administración galénicas se efectúa de manera usual, de acuerdo con los métodos de producción conocidos.

Tabletas adecuadas pueden ser obtenidas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con
15 sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes
20 tales como estearato de magnesio o cal, y/o agentes para lograr un efecto de liberación retardada tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en
25 varias capas. De modo correspondiente, se pueden pre

4 0 5 9 4 2



parar grageas revistiendo núcleos, producidos análogamente a las tabletas, con agentes utilizados usualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábica, cal, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada y para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. De igual modo, también la envolvente de grageas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, puede estar constituida por varias capas, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares arriba citadas en el caso de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas, que pueden obtenerse de acuerdo con el invento, pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener, además de ello, sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o sustancias protectoras tales como parahidroxibenzoatos.

405942



Las soluciones para inyección son preparadas de manera usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación tales como para-hidroxibenzoatos, o estabilizadores tales como complexonas, y pueden ser cargadas de modo estéril en frascos para inyección o ampollas. Supositorios apropiados pueden ser preparados por ejemplo mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas previstas para ello con agentes excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éste. Los compuestos que pueden obtenerse de acuerdo con el invento o sus sales por adición de ácido son apropiados también para su combinación con otras sustancias farmacodinámicas tales como por ejemplo agentes diuréticos, saluréticos, analgésicos, etc.

Los siguientes Ejemplos explican el invento pero sin limitarlo.

Ejemplo 1

1-alil-2-(2,6-diclorofenilamino)-2-imidazolina

8,5 g. (0,035 moles) de dicloruro de 2,6-diclorofenil-isocianuro son mezclados con 25 ml. de benceno absoluto y esta mezcla, (I), simultáneamente con la mezcla de 7,0 g. de N-alil-etiléndiamina y 25 ml. de benceno absoluto, (II), es incorporada gota a

405942



gota con lentitud, bajo vigorosa agitación, a 10 - 12
°C., en la carga previa consistente en 7,4 g. de car-
bonato de sodio y 50 ml. de benceno absoluto. Después
de agitar posteriormente durante aproximadamente un
5 cuarto de hora a la misma temperatura, se filtra con
succión de las sales inorgánicas y se concentra la
solución en vacío. El aceite que queda como residuo
es disuelto después de ello en ácido clorhídrico 2 N
y la solución acuosa en ácido clorhídrico es extraída
10 varias veces con éter (las impurezas pasan en este
caso al éter). A continuación se alcaliniza con lejía
de sosa diluida y la base de imidazolina que precipi-
ta se recoge tres veces en 100 ml. de éter cada vez.
Después del secado sobre $MgSO_4$ de los extractos en
15 éter reunidos se elimina el éter en vacío. Quedan como
residuo 4,2 g. de 1-alil-2-(2,6-diclorofenilamino)-2-
-imidazolina, correspondientes a 44,4 % de la teoría.
Punto de fusión 52 °C. El punto de fusión del nitrato
es de 175 - 176 °C. La sustancia es homogénea según
20 cromatografía en capa delgada.

Ejemplo 2

1-alil-2-(2-cloro-4-metilfenilamino)-2-imidazolina

Una mezcla de 7,4 g. (0,035 moles) de diclo-
25 ruro de 2-cloro-4-metil-fenil-isocianuro y 25 ml. de

405942



benceno absoluto es incorporada gota a gota con lentitud, bajo vigorosa agitación a 10 - 12 °C, simultáneamente con la mezcla de 7,0 g. de N-alil-etiléndiamina y 25 ml. de benceno absoluto, en la carga previa consistente en 7,4 g. de carbonato de sodio y 50 ml. de benceno absoluto. Después de agitar posteriormente durante aproximadamente 10 minutos a la misma temperatura se filtra con succión de las sales inorgánicas y la mezcla de reacción se concentra en vacío. El aceite remanente es disuelto en ácido clorhídrico 2 N y la solución en ácido clorhídrico es extraída tres veces con 100 ml. de éter cada vez. Los extractos en éter son desechados. Después de la alcalinización con lejía de sosa diluida, la base de imidazolina es extraída por agitación dos veces con 100 ml. de éter cada vez, los extractos en éter reunidos son secados sobre Drierite y el éter es eliminado en vacío. Queda como residuo la imidazolina con un rendimiento de 5,8 g. correspondientes a 66,7 % de la teoría. La sustancia no cristaliza. Es homogénea según cromatografía en capa delgada (sistema: benceno: dioxano: amoníaco concentrado: etanol = 50 : 40 : 5 : 5; soporte: gel de sílice G; coloración o tinción: yodo platino de potasio).

25

405942



Ejemplo 3

2-(2,6-diclorofenilamino)-1-metil-2-imidazolina

8,0 g. de yodhidrato de N-(2,6-dicloro-
fenil)-S-metil-isotiuronio son calentados a 180 °C.
5 en baño de aceite, bajo agitación mecánica, durante
aproximadamente 30 minutos, juntamente con 4 ml. de
N-metil-etiléndiamina.

Después de este tiempo las sustancias vo-
látiles son eliminadas en vacío y la masa viscosa
10 que queda como residuo es disuelta en ácido clorhí-
drico a aproximadamente 80 °C. A continuación se al-
caliniza con lejía de sosa 5 N, separándose en for-
ma oleosa la base de imidazolina. Esta cristaliza a
fondo después de corto tiempo y es filtrada con suc-
15 ción. Rendimiento: 4,0 g. correspondientes a 74,6 %
de la teoría. El punto de fusión es de 79 - 83 °C.

El nitrato del compuesto funde a 226 °C.

Ejemplo 4

20 1,3-dimetil-2-(2,6-diclorofenilimino)-imidazolidina

Una mezcla de 12,15 g. (0,05 moles) de di-
cloruro de 2,6-diclorofenil-isocianuro y 50 ml. de
éter absoluto es incorporada gota a gota, bajo vigo-
rosa agitación, en el espacio de 20 minutos a 5-10
25 °C., en la mezcla de 22,0 g. de N,N'-dimetil-etilén

405942



diamina y 75 ml. de éter absoluto. Después de algún tiempo se separa desde la mezcla de reacción, inicialmente transparente, una sustancia coloreada de blanco. Se deja reaccionar posteriormente durante
5 aproximadamente 3 horas a la temperatura ambiente y luego la mezcla de reacción es mezclada con ácido clorhídrico diluido hasta que resulta una solución transparente. Después de una buena agitación total
10 previa, la fase en éter es separada y la mezcla de reacción es extraída adicionalmente con éter. Los extractos en éter son desechados. Después de la alcalinización de la solución en ácido clorhídrico con lejía de sosa 5 N se separa la imidazolina, primero en forma oleosa. Esta cristaliza a fondo después de corto tiempo y es filtrada con succión, es
15 lavada con abundante cantidad de agua y éter de petróleo y es secada en estufa de secado en vacío. Se obtienen 8,0 g. de sustancia pura según cromatografía en capa delgada (correspondientes a 62,0 % de la
20 teoría) de punto de fusión 81 - 83 °C.

Ejemplo 5

1,3-dietil-2-(2,6-diclorofenilimino)-imidazolidina

Una mezcla de 9,5 g. (0,039 moles) de dicloruro de 2,6-diclorofenil-isocianuro y 50 ml. de
25

405942



éter absoluto es incorporada gota a gota, bajo vigo
rosa agitación, en el espacio de media hora a 5 °C.,
en la mezcla de 25,0 g. de N,N'-dietil-etiléndiamina
y 75 ml. de éter absoluto. Después de ello la mezcla
5 de reacción se deja reposar a la temperatura ambien-
te durante la noche y se mezcla con ácido clorhídri-
co diluido hasta tanto que aparece reacción ácida
frente al reactivo Congo. Es extraída varias veces
con éter y los extractos en éter son desechados.
10 Después de tratamiento con carbón activo la solución
de sustancia en ácido clorhídrico es alcalinizada
con lejía de sosa 5 N. De este modo se separa el nue
vo compuesto en forma de aceite, que no cristaliza
a fondo ni siquiera después de largo tiempo. El ren-
15 dimiento de la base, pura según cromatografía en ca-
pa delgada, es de 8,6 g. correspondientes a 77,0 %
de la teoría. El punto de fusión del nitrato es de
133 - 134 ° C.

20 Ejemplo 6

1-ciclopentil-2-(2,6-diclorofenilamino)-2-imidazolina

Una mezcla de 7,3 g. (0,03 moles) de diclo
ruro de 2,6-diclorofenil-isocianuro y 25 ml. de ben-
ceno absoluto es añadida gota a gota (con enfriamien
25 to con hielo) en el espacio de 10 minutos con buena

405942



agitación a 10 - 12 °C., simultáneamente con la mezcla de 3,84 g. (0,03 moles) de N-ciclopentil-etilén diamina y 25 ml. de benceno absoluto, a la carga previa consistente en 6,4 g. de Na_2CO_3 y 50 ml. de benceno absoluto. Se agita posteriormente durante algún tiempo y después de ello la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad en vacío. El aceite que queda como residuo es disuelto en ácido clorhídrico diluido y la solución es extraída varias veces con éter. (Los extractos en éter son desechados). Después de ello se extrae fraccionadamente con éter a diferentes valores de pH (neutralización con lejía de sosa diluida). Los extractos en éter que contienen la nueva base de imidazolina (comprobación en el cromatograma en capa delgada con el sistema benceno: dioxano: etanol: amoníaco concentrado = 50: 40: 5: 5; gel de sílice; yodoplatinato de potasio) son reunidos, secados sobre Drierite y liberados en vacío del disolvente. Queda como residuo la imidazolina, pura según cromatografía en capa delgada, con un rendimiento de 3,5 g. (correspondientes a 39,0 % de la teoría). $R_f = 0,8$ (en el anterior sistema de cromatograma en capa delgada).

25

405942



Ejemplo 7

1-cicloheptil-2-(2-cloro-4-metil-fenil-amino)-2-imidazolina

Una mezcla de 7,4 g. (0,035 moles) de di-
5 cloruro de 2-cloro-4-metil-fenil-isocianuro y 25 ml.
de benceno absoluto es incorporada gota a gota (con
enfriamiento con hielo) en el espacio de aproximada-
mente 15 minutos, bajo vigorosa agitación a 10 - 12
°C., simultáneamente con la mezcla de 5,46 g. (0,035
10 moles) de N-cicloheptil-etiléndiamina y 25 ml. de
benceno absoluto, en la carga previa consistente en
7,6 g. de carbonato de sodio y 50 ml. de benceno ab-
solutu. Se deja reaccionar posteriormente durante
10 minutos y luego se filtra con succión de las sa-
15 les inorgánicas. Las aguas madres son concentradas
en vacío y el aceite viscoso que queda en el residuo
es disuelto en ácido clorhídrico 2 N. Antes de la al-
calinización con lejía de sosa 2 N se extrae previa-
mente varias veces con éter en el margen de pH menor
20 de 7 y los extractos en éter son desechados. La base
de imidazolina que precipita en el medio alcalino es
recogida en éter, el extracto en éter es secado so-
bre Drierite y luego es liberado del éter en vacío.
Unos vestigios de humedad son extraídos por arrastre
25 con benceno. La base de imidazolina cristaliza a fon

405942



do al triturar con un poco de éter. Es filtrada con succión, lavada con un poco de éter frío y secada.

El rendimiento es de 1,7 g. correspondien-
tes a 16,1 % de la teoría; punto de fusión 124 -
5 125 °C.

Ejemplo 8

1-ciclohexil-2-(2,6-diclorofenil-amino)-2-imidazolina

Una mezcla de 8,5 g. (0,035 moles) de di-
10 cloruro de 2,6-diclorofenil-isocianuro y 50 ml. de
benceno absoluto, simultáneamente con la mezcla de
4,95 g. de N-ciclohexil-etiléndiamina y 50 ml. de ben-
ceno absoluto es incorporada gota a gota, en el espa-
cio de aproximadamente media hora, bajo vigorosa agi-
15 tación a 10 - 12 °C., en la carga previa consistente
en 7,6 g. de carbonato de sodio y 50 ml. de benceno
absoluto. Después de reaccionar posteriormente duran-
te media hora a la temperatura ambiente (con agita-
ción), la mezcla de reacción es concentrada en vacío
20 y a continuación es disuelta en ácido clorhídrico 2
N. Para su purificación, la solución en ácido clorhí-
drico es extraída varias veces con éter así como,
después de neutralizar a un valor de pH de 6 - 7,
nuevamente extraída con éter. Los extractos en éter
25 son desechados. Luego se alcaliniza con lejía de so

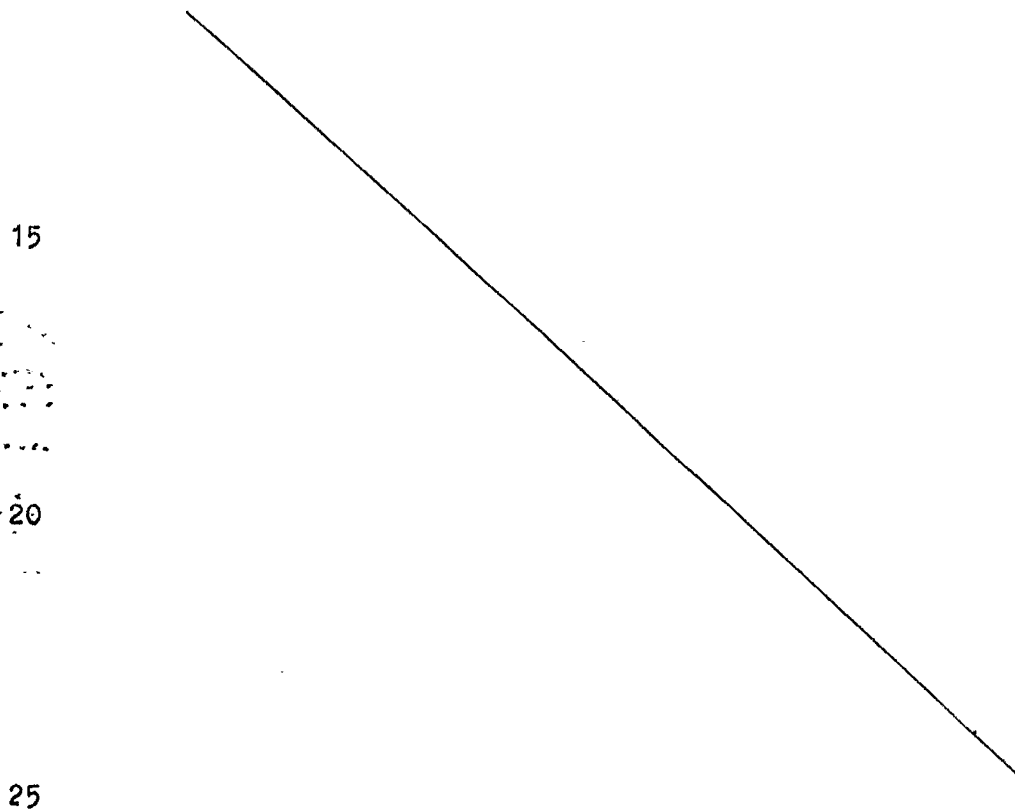
405942



sa 2 N y el nuevo compuesto se recoge en éter. Después del secado sobre Drierite se elimina el éter. La imidazolina oleosa que queda como residuo, después de triturar con muy poco éter, cristaliza en forma de cristales blancos.

Rendimiento: 5,8 g. correspondientes a 53,2 % de la teoría; punto de fusión 99 - 100 °C.

De modo análogo a los precedentes Ejemplos se sintetizaron los compuestos especificados en la siguiente tabla.



405942



Compuestos de la fórmula I

Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f., °C	Rendi- miento, %
5	9	2-Cl	6-Cl	Ciclo- heptilo	H	Aceite 33
	10	2-Cl	4-CH ₃	Ciclo- hexilo	H	133-134 29
	11	2-Cl	4-CH ₃	Ciclo pentilo	H	100-102 22
10	12	2-CH ₃	H	Ciclo- pentilo	H	Aceite (picrato, 152-153) 30
	13	2-Cl	3-Cl	Ciclo- pentilo	H	Aceite 50
15	14	2-Br	6-Br	Ciclo- pentilo	H	Aceite 36
	15	2-Cl	3-Cl	Ciclo- heptilo	H	Aceite 38

20

25

20-11-73

405942



La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en la República Federal Alemana, el 20 de
Agosto de 1.971, bajo el N^o P 21 41 818.8, se acoge a
los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto
5 sobre Propiedad Industrial.

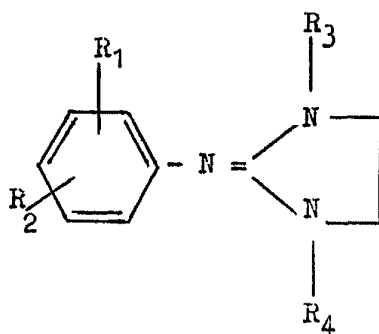
REIVINDICACIONES

10

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

1^a.- Procedimiento para la preparación de
2-fenilimino-imidazolidinas de la fórmula general

20



I,

25

MCE

20-11-73

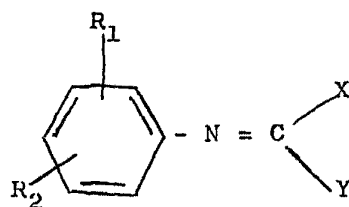
405942

10 (1955)



en donde R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes,
 representan un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un
 grupo trifluorometilo, ciano, metoxi, metilo o etilo;
 y R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, repre-
 5 sentan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con
 1 a 3 átomos de carbono, un radical cicloalcohilo con
 5 a 7 átomos de carbono, o un radical alqueniilo con 3
 a 5 átomos de carbono, en donde R_3 y R_4 no deben signi-
 ficar al mismo tiempo hidrógeno, y no debiendo ser hi-
 10 drógeno uno de los radicales R_3 ó R_4 si el otro signifi-
 ca metilo, así como sus sales por adición de ácido, ca-
 racterizado porque se hace reaccionar un compuesto de
 la fórmula general

15



II,

20

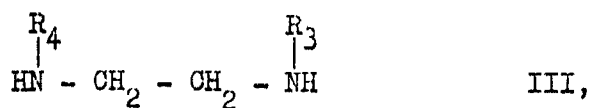
en la que R_1 y R_2 son como se han definido arriba y
 X e Y, que pueden ser iguales o diferentes, signifi-
 can un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, un gru-
 25 po sulfhidrilo o amino, con una diamina de la fórmula

28-4-74

- 20 -

mE

405942



en la que R_3 y R_4 poseen los significados arriba indicados; y en caso deseado se transforma el compuesto obtenido en una sal por adición de ácido.

2ª.- Procedimiento para la preparación de 2-fenilimino-imidazolidinas.

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

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

30 NOV. 1973

Madrid,

P. A.

Alberto de Eizaburu
Alre

20-11-73
GAM/.

mce