

4 0 6 2 4 8

-6 MAR 1973

P.- 51.864

1/415 Dr.Cr/Ba

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, Republica Federal  
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-FENIL-2-AMINO-IMIDAZOLINAS-(2) Y SUS SALES POR ADICION DE ACIDO" (Clase Internacional C07d)

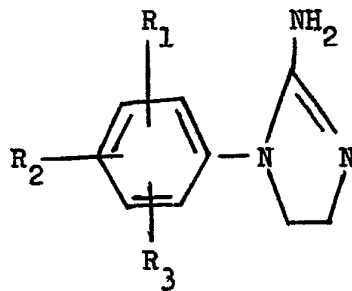
24.2.73

- 1 -



Objeto del invento son nuevas 1-fenil-2-amino-  
imidazolidinas-(2) de la fórmula general

5



I,

10

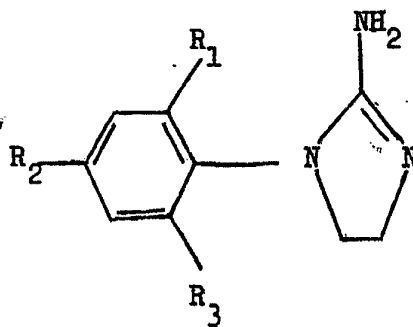
en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferen-  
tes, significan un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o  
bromo, o un grupo metilo, etilo, metoxi, ciano o trifluo-  
rometilo, así como sus sales por adición de ácido. Los  
15 compuestos de la fórmula I se encuentran en equilibrio  
tautomérico con las 1-fenil-2-imino-imidazolidinas tau-  
tómeras.

20

Un grupo preferido de compuestos corresponde a  
la fórmula general



5



Ia,

10

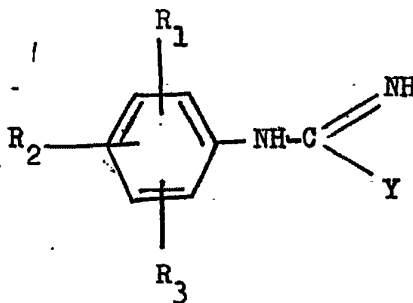
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> poseen los significados arriba citados.

Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

15

Reacción de compuestos de la fórmula

20



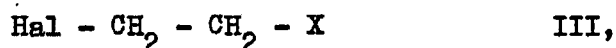
II,

25

en donde R<sub>1</sub> hasta R<sub>3</sub> son como se han definido arriba e Y significa un grupo amino, sulfhidrilo o alcoholtilio, o de sus sales por adición de ácido, con derivados bifuncio



nales de la fórmula



5 en donde Hal representa un átomo de halógeno, preferible  
mente yodo, cloro o bromo y X representa un átomo de ha-  
lógeno o un grupo amino, alcohilitio o alcoxi.

La reacción se puede llevar a cabo en disolven-  
tes protónicos polares o aprotónicos polares o, sin uti-  
lización de un disolvente, en masa fundida. Se trabaja  
10 convenientemente a temperatura elevada, preferiblemente  
entre 60 y 180°C. La duración de la reacción puede osci-  
lar dentro de amplios límites y es normalmente de 5 a 30  
minutos en el caso de la reacción en masa fundida. Habi-  
15 tualmente son necesarios tiempos de reacción más largos  
cuando se trabaja en solución. Agentes fijadores de áci-  
dos, tales como por ejemplo carbonato de potasio, pueden  
ser utilizados también en la reacción. Las etapas inter-  
medias que aparecen durante la reacción no son aisladas  
20 normalmente, dado que ya experimentan ciclización en las  
condiciones de la reacción.

Los nuevos compuestos de la fórmula I de acuer-  
do con el invento se diferencian de las 2-arilamino-imi-  
dazolinas-(2) isómeras en el punto de fusión, que habi-  
25 tualmente es mayor en las presentes 1-fenil-2-amino-imi



dazolinas-(2), en el cromatograma en capa delgada así como en los espectros de RMN, IR y de masas.

5 Las 1-fenil-2-amino-imidazolinas-(2) de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser transformadas de manera usual, por ejemplo disolviendo en éter las bases purificadas y añadiendo los correspondientes ácidos, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos minerales tales como ácido 10 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido 15 tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido metansulfónico, 8-cloroteofilina y similares.

20 Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento así como sus sales por adición de ácido tienen valiosas propiedades terapéuticas y además de ello son valiosos productos intermedios para la preparación de nuevos compuestos farmacológicamente activos. Los 25



nuevos compuestos de acuerdo con el invento ejercen especialmente un efecto de disminución de la presión sanguínea terapéuticamente útil y por lo tanto pueden encontrar utilización por ejemplo en el tratamiento de las diferentes formas de aparición de la hipertonia. Los compuestos de la fórmula general I así como sus sales por adición de ácido pueden ser administrados por vía oral, enteral o también parenteral; la dosificación para la administración por vía oral se encuentra en aproximadamente 0,1 a 80, preferiblemente 1 a 30 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden ser combinados también con otras sustancias activas medicamentosas tales como agentes analgésicos, espasmolíticos, sedantes, tranquilizantes y similares. Formas de administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones o polvos; en este caso pueden encontrar utilización para su preparación los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos usualmente utilizados, o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada.

Tabletas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo materiales excipientes 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 tales como estearato de magnesio o sebo 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 constar de varias capas; correspondientemente se pueden preparar grageas revis-  
tiendo núcleos preparados análogamente a las tabletas  
con agentes utilizados usualmente en revestimientos pa-  
ra grageas, por ejemplo polivinilpirrolidona, o goma la-  
ca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio, o azúcares.  
Para lograr un efecto de liberación retardada o para evi-  
tar incompatibilidades, el núcleo puede consistir tam-  
bién en varias capas. De igual modo también la envolven-  
te de grageas puede estar constituida por varias capas  
para lograr un efecto de liberación retardada, pudiendo  
encontrar utilización las sustancias auxiliares arriba  
citadas en el caso de las tabletas.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas o de cápsulas cerradas similares, la sustancia activa puede ser mezclada con un aceite vegetal. Cápsulas de gelatina duras pueden contener granulados de las sustancias activas en combinación con materiales excipien-  
tes en forma de polvos sólidos, tales como lactosa, sa-



carosa, sorbita, mannita, almidón, por ejemplo fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina, derivados de celulosa o gelatinas.

5 Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas 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 de protección o de conservación tales como para-hidroxibenzoatos.

10

15

Soluciones para inyección son preparadas de modo usual por ejemplo con adición de agentes de conservación tales como para-hidroxibenzoatos o estabilizadores tales como complexonas, y son cargadas de modo estéril en frascos para inyección o en ampollas. Las soluciones pueden contener también agentes estabilizadores y/o agentes tampón.

20

Supositorios apropiados pueden ser preparados por ejemplo mezclando la sustancia activa o combinaciones de sustancias activas previstas para ello con agen-

25



tes excipientes usuales tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éste. También se pueden preparar cápsulas rectales de gelatina, que contienen la sustancia activa en mezcla con un aceite vegetal o con aceite de parafina.

5

Los siguientes Ejemplos explican el invento pe lo sin limitarlo.

Ejemplo 1

2-amino-1-(2-cloro-6-metil-fenil)-imidazolina-(2)

10

9,2 g (0,05 moles) de N-(2-cloro-6-metilfenil)-guanidina son calentados en baño de aceite con agitación juntamente con 10,3 g (110%) de bromuro de etileno. A la temperatura de 65°C se inicia una vigorosa agitación, que produce una elevación de la temperatura hasta 155°C.

15

Se mantienen todavía durante algún tiempo más a 155°C y luego se enfría la masa fundida. La mezcla de reacción sólida es disuelta en ácido clorhídrico 1 N y la solución es extraída fraccionadamente con éter a continuación a diferentes valores de pH (neutralización con lejía de sosa diluida).

20

Los extractos en éter que contienen la nueva sustancia (cromatograma en capa delgada) son reunidos, secados sobre Drierite y concentrados en vacío. Queda como residuo el compuesto puro según cromatografía en capa delgada en una forma con brillo argéutico.

25

El rendimiento es de 1,7 g, correspondientes a 16,2%

- 6 MAR 1973

de la teoría. P. de f.: 189-190°C.

Ejemplo 2.

2-amino-1-(2-cloro-4-metilfenil)-imidazolina-(2)

5 9,2 g (0,05 moles) de N-(2-cloro-4-metilfenil)-  
guanidina son calentados en baño de aceite, con agita-  
ción, juntamente con 10,3 g (110%) de bromuro de etile-  
no. Después de alcanzarse una temperatura de 75-85°C co-  
mienza una vigorosa reacción con elevación de la tempe-  
ratura hasta aproximadamente 150°C. Se mantiene durante  
10 algún tiempo a esta temperatura y a continuación se en-  
fría. La masa solidificada es recogida en ácido clorhí-  
drico 1 N, y la solución en ácido clorhídrico es extrai-  
da fraccionadamente con éter a diferentes valores de pH.  
15 (Neutralización con lejía de sosa diluída). Los extrac-  
tos en éter que contienen la nueva imidazolina son reu-  
nidos, secados sobre Drierite y concentrados hasta seque-  
dad en vacío. El aceite que queda como residuo cristali-  
za a fondo al agitar con éter. El producto cristalizado  
es filtrado con succión, lavado con éter y secado. Se ob-  
20 tienen 1,45 g de la sustancia en forma de cristales blan-  
cos correspondientes a un rendimiento de 13,8% de la teo-  
ría. El punto de fusión es de 155°C.

Ejemplo 3.

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

25 14,0 g (0,068 moles) de N-(2,6-diclorofenil)-

guanidina son calentados durante 30 minutos juntamente con 20 g (125%) de bromuro de etileno en baño de aceite (temperatura del baño de aceite 180°C). Después de este tiempo se enfría y la masa fundida enfriada se disuelve en ácido clorhídrico 1 N. La solución en ácido clorhídrico es extraída con éter, pasando las impurezas al éter. Luego se alcaliniza escalonadamente con lejía de sosa diluída y a diferentes valores de pH se extrae fraccionadamente con cloroformo. Los extractos en cloroformo que contienen el nuevo compuesto en forma pura (comprobación mediante cromatograma en capa delgada en el sistema de benceno:dioxano:etanol:amoníaco concentrado = 50:40:5:5/coloración:yodoplatinato de potasio) son reunidos y secados sobre Drierite. Después de la eliminación del disolvente orgánico se obtienen 3,8 g de 2-amino-1-(2,6-diclorofenil)-imidazolina-(2), que corresponden a un rendimiento de 24,3% de la teoría. P. de f. 189-191°C

Ejemplo 4.

2-amino-1-(2,6-dietilfenil)-imidazolina-(2).

Partiendo de N-(2,6-dietilfenil)-guanidina y bromuro de etileno se obtiene el compuesto arriba designado con un rendimiento de 7,4% de la teoría y un punto de fusión de 109-110°C.



26 MAR. 1973

Ejemplo 5.

2-imino-1-(2,5-dimetoxifenil)-imidazolina-(2)

5 Por reacción de N-(2,5-dimetoxifenil)-guanidina con bromuro de etileno se obtiene el compuesto arriba designado con un rendimiento de 3% y un punto de fusión de 116-118°C.

Ejemplo 6.

2-amino-1-(2-fluorofenil)-imidazolina-(2)

10 Se hacen reaccionar, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, N-(2-fluorofenil)-guanidina y bromuro de etileno. Rendimiento: 2% de la teoría. P. de f. 104-106°C.

Ejemplo 7.

2-amino-1-(2-trifluorometilfenil)-imidazolina-(2)

15 Partiendo de N-(2-trifluorometilfenil)-guanidina y bromuro de etileno se obtiene el compuesto arriba citado de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 1 hasta 3 con un rendimiento de 10% de la teoría y un punto de fusión de 147-149°C.

20 Ejemplo 8.

2-amino-1-(2,4-diclorofenil)-imidazolina-(2)

Se hacen reaccionar N-(2,4-diclorofenil)-guanidina y bromuro de etileno para formar el compuesto deseado. Rendimiento 22% de la teoría: p. de f. 119-120°C.



Ejemplo 9.

2-amino-1-(4-cianofenil)-imidazolina-(2)

5 Partiendo de N-(4-cianofenil)-guanidina y bromuro de etileno se obtiene el compuesto deseado con un rendimiento de 3% y un punto de fusión de 127°C.

Ejemplo 10.

2-amino-1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-imidazolina-(2).

10 Se hacen reaccionar N-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-guanidina y bromuro de etileno, obteniéndose el compuesto deseado con un rendimiento de 14% de la teoría y un punto de fusión de 203°C.

Ejemplo 11.

2-amino-1-fenil-imidazolina-(2)

15 Se hacen reaccionar N-fenilguanidina y bromuro de etileno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, obteniéndose el compuesto deseado con un rendimiento de 2% y un punto de fusión de 93-95°C.

Ejemplo 12.

2-amino-1-(2,3-diclorofenil)-imidazolina-(2)

20 Partiendo de N-(2,3-diclorofenil)-guanidina y bromuro de etileno se obtiene el compuesto arriba citado con un rendimiento de 14,3% de la teoría y un punto de fusión de 148-149°C.



Ejemplo 13.

2-amino-1-(2,5-diclorofenil)-imidazolina-(2)

5 Se hacen reaccionar N-(2,5-diclorofenil)-guanidina y bromuro de etileno para formar el compuesto deseado con un rendimiento de 14% de la teoría y un punto de fusión de 153-155°C.

Ejemplo 14.

2-amino-1-(2-cloro-3-metilfenil)-imidazolina-(2).

10 Se hacen reaccionar de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 1 hasta 3, N-(2-cloro-3-metilfenil)-guanidina con bromuro de etileno, obteniéndose el compuesto deseado con un rendimiento de 8% de la teoría y un punto de fusión de 134 a 135°C.

Ejemplo 15.

15 2-amino-1-(5-cloro-2-metilfenil)-imidazolina-(2)

Partiendo de N-(5-cloro-2-metilfenil)-guanidina y bromuro de etileno se obtiene el compuesto deseado con un rendimiento de 15% de la teoría y un punto de fusión de 172-174°C.

20

Ejemplo 16.

2-amino-1-(5-flúor-2-metilfenil)-imidazolina-(2).

Se hace reaccionar N-(5-flúor-2-metilfenil)guanidina con bromuro de etileno para formar el compuesto deseado. Rendimiento 6,2% de la teoría; p. de f. 137-138°C.



Ejemplo 17.

2-amino-1-(4-cloro-2-metilfenil)-imidazolina-(2).

5 Partiendo de N-(4-cloro-2-metilfenil)-guanidina y bromuro de etileno se obtiene el compuesto arriba designado con un rendimiento de 2% y un punto de fusión de 176°C.

Ejemplos de formulación

Ejemplo A: Tabletas.

	2-amino-1-(2,6-diclorofenil)-imidazolina-(2)	5 mg
10	Lactosa	50 mg
	Fécula de maíz	30 mg
	Almidón soluble	4 mg
	Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>
	en total	90 mg

15 Preparación:

Las sustancias activas son mezcladas con una parte de las sustancias auxiliares, amasadas a fondo intensamente con una solución acuosa del almidón soluble y granuladas de manera usual con ayuda de un tamiz. El  
20 producto granulado es mezclado con el resto de las sustancias auxiliares y comprimido para formar tabletas cada una de 90 mg. Cada tableta contiene 5 mg de sustancia activa.

Ejemplo B : Solución.

25	2-amino-1-(2,6-diclorofenil-imidazolina-(2)	1 mg
----	---	------



Cloruro de sodio 18 mg  
Agua destilada hasta 2,0 ml.

Preparación:

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

Ejemplo C : Supositorios.

2-amino-1-(2-cloro-6-metilfenil)-imidazolina-(2) 2 mg  
Lactosa 198 mg  
10 Masa para supositorios hasta 1,7 g

Preparación:

15 La sustancia activa y la lactosa son mezcladas íntimamente y repartidas homogéneamente en la masa para supositorios fundida. Cada supositorio de 1,9 g de peso contiene 2 mg de sustancia activa.

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 2 de Septiembre de 1971, bajo el Nº P 21 44 013.1, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

-6 MAR 1963

## REIVINDICACIONES

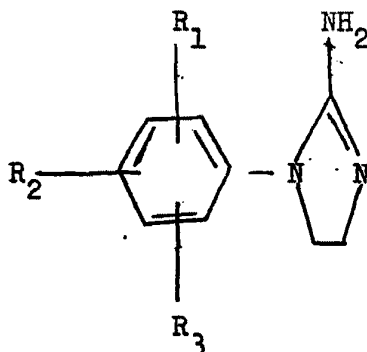
5

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:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de 1-fenil-2-amino-imidazolinas-(2) de la fórmula general

15

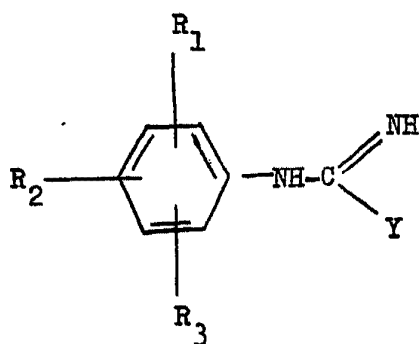


20

en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo metilo, etilo, metoxi, ciano o trifluorometilo, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

25

-6 MAR 1973



10 en donde  $R_1$  hasta  $R_3$  son como se han definido arriba e  
Y significa un grupo amino, sulfhidrilo o alcohilitio, o  
sus sales por adición de ácido, con un derivado bifuncio  
nal de la fórmula



en donde Hal representa un átomo de halógeno, preferi-  
blemente yodo, cloro o bromo y X representa un átomo de  
halógeno o un grupo amino, alcohilitio o alcoxi; y porque  
eventualmente se transforma el compuesto obtenido en una  
20 sal por adición de ácido.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en di-  
solventes protónicos polares o en disolventes aprotóni-  
cos polares o, sin utilización de un disolvente, en masa  
fundida.



3<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y/o 2<sup>a</sup>, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperatura elevada, preferiblemente entre 60 y 180°C.

5 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> hasta 3<sup>a</sup>, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de agentes fijadores de ácido.

10 5<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-FENIL-2-AMINO-IMIDAZOLINAS-(2) Y SUS SALES POR ADICION DE ACIDO.

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

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

Madrid, -6 MAR. 1973

P.A.

Alfonso...  
Ferreira  
*[Handwritten signature]*