

18 00



P.- 55.634

Case 1/395
DIV.

MEMORIA DESCRIPTIVA

4 19739

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

Int. Cl.:

C07D//A61K

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-ARILAMI-
NO-IMIDAZOLINAS-(2) SUSTITUIDAS".

(Clase Internacional C07d)

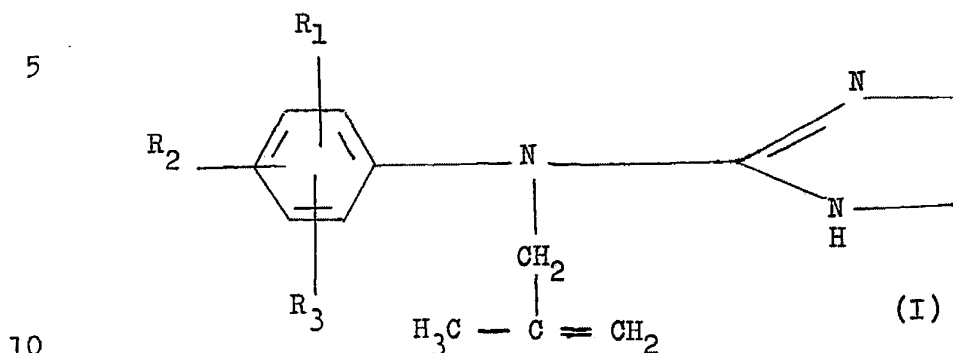
2-10-73

419739

18



El invento concierne a nuevas 2-arilamino
imidazolininas-(2) sustituidas de la fórmula general



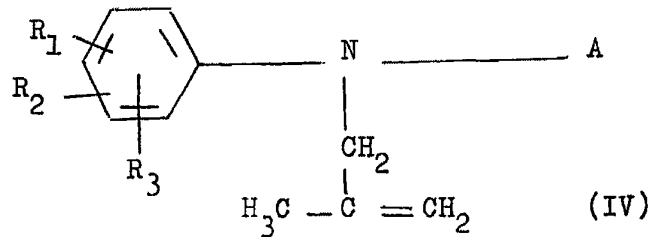
y a sus sales por adición de ácidos fisiológicamente
compatibles con propiedades terapéuticas valiosas.
En la fórmula I, R_1 , R_2 , R_3 , que pueden ser iguales
o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o de
15 flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo o etilo.

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

reacción de un compuesto de la fórmula general

20

25



5

en la que R_1 , R_2 , R_3 son definidos tal como se indica arriba y A significa un grupo ciano o el radical

$\begin{array}{c} \text{Y} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH} \end{array}$
 en que Y significa un grupo alcoxi o alcohol-
 10 tio con hasta 4 átomos de carbono o un grupo sulfhidri-
 lo o amino, con etiléndiamina o sus sales por adición
 de ácido.

La reacción tiene lugar convenientemente
 por calentamiento de los participantes en la reacción
 15 - eventualmente en presencia de un disolvente orgáni-
 co - a temperaturas de aproximadamente 50 hasta 150°C.
 Las condiciones de reacción especiales dependen en
 gran medida de la reactividad de los participantes
 en la reacción y son determinadas con exactitud con-
 20 venientemente por medio de ensayos previos. Es con-
 veniente utilizar en exceso la etiléndiamina o su sal
 por adición de ácido utilizada como participante en
 la reacción.

25 Las 2-arilamino-imidazolin-(2) de la fór-
 mula general I de acuerdo con el invento pueden ser

419739

78



transformadas de manera usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados para la formación de sales 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 caprínico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina y compuestos similares.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento así como sus sales por adición de ácido tienen valiosas propiedades tanto analgésicas como también reductoras de la presión sanguínea y por lo tanto pueden encontrar utilización por ejemplo en el tratamiento de las diferentes formas de manifestación 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 por vía oral, enteral o también paren-

410739

18 07



teral. La dosificación para la administración oral se encuentra en aproximadamente 0,1 hasta 80, preferiblemente 1 hasta 30 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden ser
5 utilizados junto con otros agentes analgésicos o también sustancias activas de otro tipo, tales como por ejemplo agentes espasmolíticos, antihipertónicos, sedantes, tranquilizantes y agentes similares. Formas de administración galénicas apropiadas son por
10 ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones o polvos; en este caso, para la preparación de éstas pueden encontrar utilización los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos usualmente utilizados o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada. La preparación
15 de tales formas de administración galénicas tiene lugar de manera habitual de acuerdo con los métodos de fabricación conocidos.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo.
20

Ejemplo 1

2-N-(2,6-diclorofenil)-N-(beta-metil)-amino-2-imidazolina

a) Yodhidrato de N-(beta-metil)-N-(2,6-
25 -diclorofenil)-S-metil-isotiuronico.

419739

1981



5,8 g (0,016 moles) de yodhidrato de N-(2,6-
-diclorofenil)-S-metil-isotiuronico son calentados
con 1,3 g de sosa y 2,9 g de 3-cloro-2-metil-1-propene
no en 20 ml de metanol absoluto durante 6 horas con
5 agitación a reflujo. Después de este tiempo, la reac-
ción para formar el yodhidrato de N-(beta-metilil)-
-N-(2,6-diclorofenil)-S-metil-isotiuronio está apro-
ximadamente completa. Las sales inorgánicas son extraí-
das por succión y el filtrado es concentrado en vacío
10 hasta sequedad. El compuesto queda en forma de acei-
te viscoso, el cual se sigue elaborando en bruto.

b) 2-N-(2,6-diclorofenil)-N-(beta-metilil)-
-amino-2-imidazolina.

El yodhidrato de N-(beta-metilil)-N-(2,6-
15 -diclorofenil)-S-metil-isotiuronio, obtenido según
a), es calentado, junto con 1,8 g de etilendiamina,
a una temperatura de 150°C durante 1/4 de hora. Des-
pués del enfriamiento la mezcla de reacción es disuel-
ta en caliente en ácido clorhídrico 1n y la solución
20 es extraída con éter, de modo fraccionado, a diferen-
tes valores pH (neutralización o alcalinización con
NaOH 2N). Las fracciones de éter que contienen el
nuevo compuesto de imidazolina (comprobación en el
cromatograma en capa delgada con el sistema benceno:
25 dioxano: NH₄OH concentrada: etanol=50:40:5:5 sobre gel

410739



de sílice y tinción con yodoplatinato de potasio) son secadas, después de la reunión, sobre $MgSO_4$ y concentradas en vacío. El residuo sólido que queda es agitado con éter, extraído por succión y secado en la cámara de secado en vacío. Se muestra idéntico con la 2- \overline{N} -(2,6-diclorofenil)-N-(beta-metalil)-amino-2-imidazolina preparada de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1. Rendimiento: 0,8 g, correspondiente a 17,6% de la teoría, p. f.: 111-112°C.

10

Ejemplo 2

2- \overline{N} -(2,6-diclorofenil)-N-(beta-metil)-amino-2-imidazolina-(2)

a) N-(beta-metalil)-N-(2,6-diclorofenil)-guanidina.

15

4,1 g (0,02 moles) de N-(2,6-diclorofenil)-guanidina son calentados junto con 2,9 g de 3-cloro-2-metil-1-propeno y 1,5 g de sosa en 30 ml de n-butanol durante 6 horas a reflujo. Después de este tiempo la reacción para formar clorhidrato de N-(beta-metalil)-N-(2,6-diclorofenil)-guanidina está aproximadamente completa. La mezcla de reacción a continuación es liberada de las sales inorgánicas mediante extracción por succión y concentrada en vacío hasta sequedad. Queda clorhidrato de guanidina todavía impuro.

20

25

Después de purificar sobre la base se obtiene

419739



éste con un rendimiento de 2,3 g. correspondiente a 39,2% de la teoría, en forma cristalina.

b) 2- \overline{N} -(2,6-diclorofenil)-N-(beta-metalil)-amino $\overline{7}$ -2-imidazolina.

5 2,3 g del clorhidrato de guanidina sintetizado y 0,5 g de etilendiamina son calentados en 5 ml de alcohol amílico durante 20 horas bajo agitación a reflujo. Después de esto se separa por filtración y la solución clarificada es concentrada en vacío
10 hasta sequedad. Después de disolver el residuo en ácido clorhídrico 1N se extrae con éter, de modo fraccionado, con diferentes valores pH (alcalinización con lejía de sosa 2N).

 Aquellos extractos en éter, que contienen
15 el compuesto deseado son reunidos, secados sobre $MgSO_4$ y liberados del éter en vacío. El derivado de imidazolina así obtenido se muestra idéntico con la 2- \overline{N} -(2,6-diclorofenil)-N-(beta-metalil)-amino $\overline{7}$ -2-imidazolina según el Ejemplo 1. Rendimiento: 30% de la teoría.
20

 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 se prepararon además los compuestos especificados en la Tabla

25

419739



Compuestos de la fórmula I

Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	p. de f. °C	Rendimiento, % de la teoría	
5	3	4-Cl	2-CH ₃	H	78-79	33,0
	4	2-Cl	6-CH ₃	H	96-97	66,0
	5	2-Cl	4-CH ₃	H	88-89	44,4
	6	2-CH ₃	5-F	H	55-57	33,0
10	7	2-Cl	3-CH ₃	H	59-62	50,5
	8	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	aceite	30,0
	9	2-Br	4-Br	6-Br	175-176	40,0

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana el 21 de Enero de 1.971, bajo el Número P 21 02 733.8, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

25

Los puntos de Invención propia y nueva, que

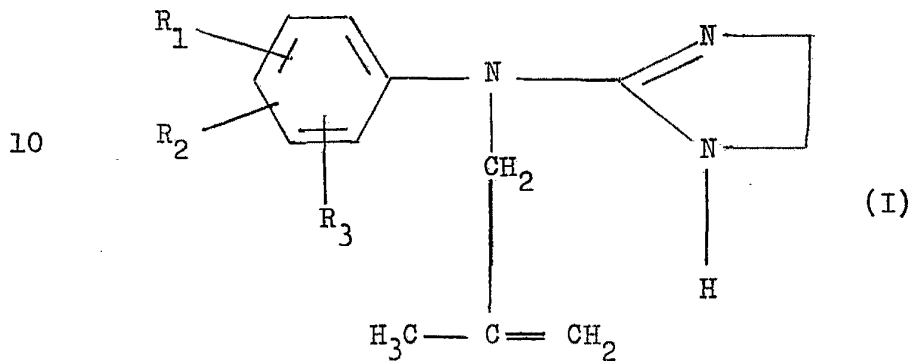
2-10-73

419739



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:

5 1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-arilamino-imidazolin-(2) sustituidas de la fórmula general



15 en la que R_1 , R_2 , R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o de flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo o etilo, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reac-

20

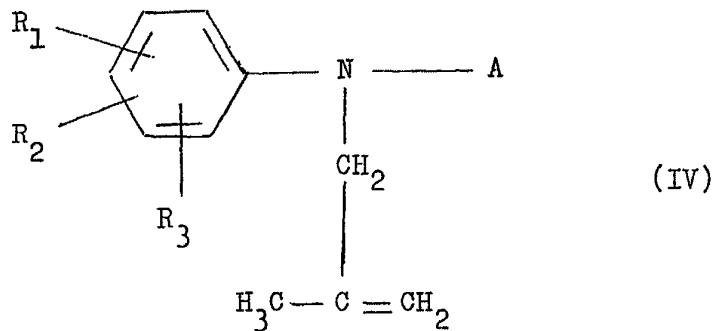
25

2-10-73

41739



18 00



5

en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido arriba
 y A significa un grupo ciano o el radical $\text{C} \begin{matrix} \text{Y} \\ \diagup \\ \text{NH} \end{matrix}$, en que
 Y representa un grupo alcoxi o alcoholitio con hasta 4
 10 átomos de carbono o un grupo sulfhidrilo o amino, con
 etiléndiamina o sus sales por adición de ácido; y porque
 eventualmente se transforma el producto final obtenido
 en una sal por adición de ácido.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación
 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en
 presencia de un disolvente orgánico.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones
 1ª y/o 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a
 cabo a una temperatura de aproximadamente 50 hasta 150°C.

20 4ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquie
 ra de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado por-
 que el halogenuro de la fórmula III o la etiléndiamina
 o sus sales por adición de ácido se utilizan en exceso.

25 5ª.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARACION DE 2-ARI
 LAMINO-IMIDAZOLINAS-(2) SUSTITUIDAS".

2-10-73

419739

18 OCT 1973



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

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

Madrid, 18 OCT. 1973

P.A.

Osorio de Elizaburu
P.A.

ME

2-10-73

- 12 -

MEM