



P.- 55.635

Case 1/395 A

DIV. I

F.E. 17-3-76

C07D//A61K

419740

MEMORIA DESCRIPTIVA

19740

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

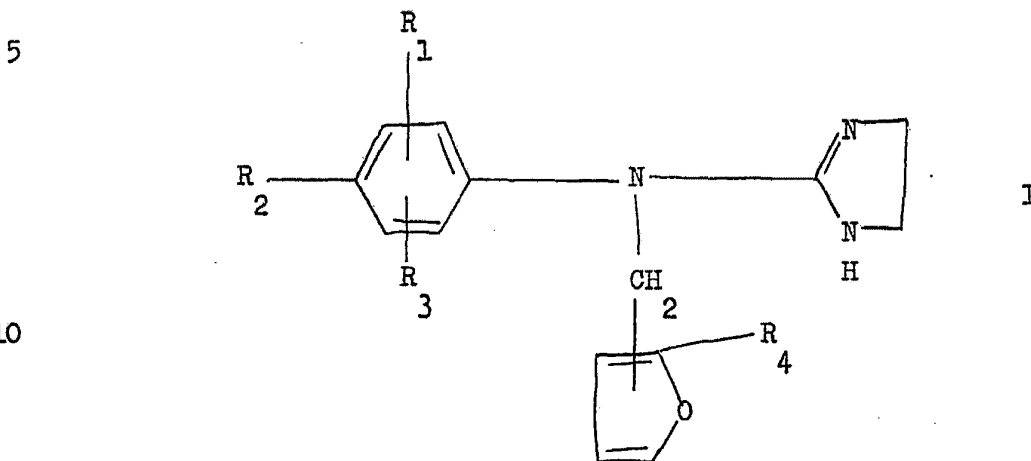
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-ARILAMINO-IMI  
DAZOLINAS-(2)SUSTITUIDAS"  
(Clase Internacional C07d)

2.10.73  
C.M.H.

419740



El invento concierne a nuevas 2-arilamino-imidazolidinas-(2)sustituídas de la fórmula general

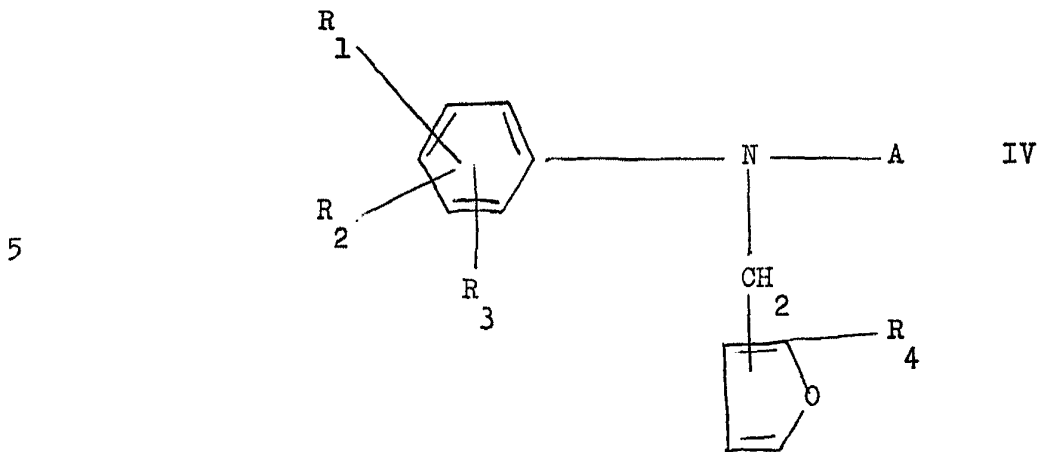


15 y a sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con propiedades terapéuticas valiosas. En la fórmula I, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o de flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo o ciano y R<sub>4</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

20

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

reacción de un compuesto de la fórmula general



10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son definidos tal como se indica arriba y A significa un grupo ciano o el radical  $\begin{array}{l} \text{Y} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH} \end{array}$  en

15 que Y significa un grupo alcoxi o alcoholitio con hasta 4 átomos de carbono o un grupo sulfhidrilo o amino, con etiléndiamina o sus sales por adición de ácido.

20 La reacción tiene lugar convenientemente por calentamiento de los participantes en la reacción - eventualmente en presencia de un disolvente orgánico - a temperaturas de aproximadamente 50 hasta 150°C. Las condiciones de

25 reacción especiales dependen en gran medida de la reactividad de los participantes en la reacción y son determinadas con exactitud convenientemente por medio de ensayos previos. Es conveniente utilizar en exceso la etiléndiamina o su sal por adición de ácido utilizada como participante en la reacción.

419740



Las 2-arilamino-imidazolinas-(2) de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser 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 valeriánico, 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 parenteral. La dosificación para la administración oral se en-

419740



cuenta 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 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 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 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.

Ejemplo 1

2-N-(2-cloro-4-metilfenil)-N-(2-metilfuril-(3)-metil)-amino-2-imidazolina.

10,9 g (0,025 moles) de yoduro de N'-(2-cloro-4-metilfenil)-N'-(2-metilfuril-(3)-metil)-S-metilisotiuronio, preparado por efecto de 2-metil-3-clorometilfurano sobre yoduro de N-(2-cloro-4-metilfenil)-2-metilisotiuronio, son calentados a 165-170°C durante 15 minutos bajo

419740



agitación junto con 2,5 ml de etilendiamina al 98% (150%). De la mezcla de reacción elaborada después del enfriamiento se obtiene el derivado de imidazolina deseado en un rendimiento de 4,7 g, correspondiente a 62,0% de la teoría.

5                    Después de la cromatografía en Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> mediante cloroformo en calidad de agente eluyente, el punto de fusión de la sustancia altamente pura (control CD) es 85-87°C.

Ejemplo 2

10                    2-N-(2-metil-furilmetil-(3))-N-(2,6-diclorofenil)-amino-2-imidazolina.

15                    11,5 g (0,025 moles) de yoduro de N'-(2,6-diclorofenil)-N'-[2-metilfurilmetil-(3)]-S-metil-isotiuonio, preparado por efecto de 2-metil-3-clorometil-furano sobre yoduro de N-(2,6-diclorofenil)-S-metil-isotiuonio, son calentados juntos con 2,25 g (150%) de etilendiamina al 98% bajo agitación durante 15 minutos hasta una temperatura de 165-170°C. A partir de la mezcla de reacción, elaborada después del enfriamiento, se obtiene la imidazolina deseada con un rendimiento de 6 g, del p. de f.: 99°C. Es idéntica con la imidazolina descrita en el Ejemplo 1. El punto de fusión mezclado, con el producto auténtico no muestra ninguna depresión y es 99°C. El bromhidrato funde a 236-237°C.

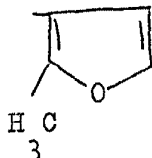
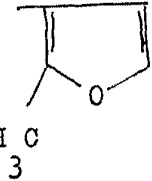
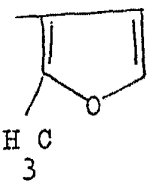
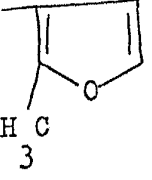
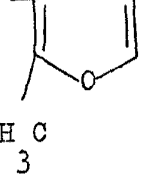
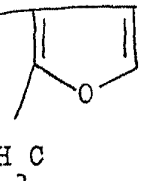
25                    De modo análogo se prepararon los nuevos compues

419740



tos citados en la tabla.

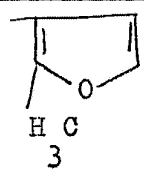
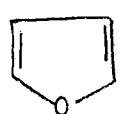
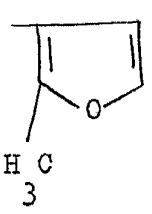
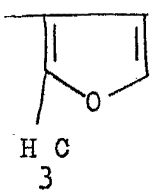
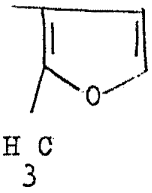
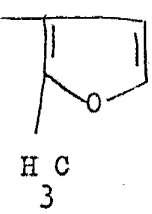
Compuestos de la fórmula I

Ejem- plo Nº	R 1	R 2	R 3	Radical furilo	p. de f.
5 3	2-Cl	6-CH <sub>3</sub>	H		74,5-76,5º
4	2-Cl	4-Br	6-Cl		181-183º
10 5	2-CH <sub>3</sub> O-	5-CH <sub>3</sub> O-	H		aceite
15 6	2-F	5-F	H		aceite
20 7	2-CF <sub>3</sub>	H	H		aceite
25 8	H	H	H		aceite

2.10.73  
C.M.H.

19740



Ejem- plo Nº	R 1	R 2	R 3	Radical furilo	p. de f.	
5	9	4-CN	H	H		159-161º
	10	2-Cl	6-CH <sub>3</sub>	H		97-99º
10	11	2-CH <sub>2</sub> 2 5	6-CH <sub>2</sub> 2 5	H		79-82º
15	12	2-Cl	3-CH <sub>3</sub>	H		70-73º
20	13	2-CH <sub>3</sub> 3	5-F	H		aceite
25	14	2-CH <sub>3</sub> 3	5-Cl	H		"

# 419740



Ejem- plo Nº	R 1	R 2	R 3	Radical furilo	p. de f.
	2-Cl	H	H		aceite
5	2-Cl	4-Cl	H		97-99º
	2-Cl	3-CH <sub>3</sub>	H		107-110º
10	2-Cl	6-Cl	H		96-98º
	2-Cl	6-Cl	H		96-98º
15	2-Cl	6-Cl	H		126-127º
20	2-Cl	6-Cl	H		116-118
25	2-Cl	4-CH <sub>3</sub>	H		108-110

2.10.73  
C.M.H.

419740



REIVINDICACIONES

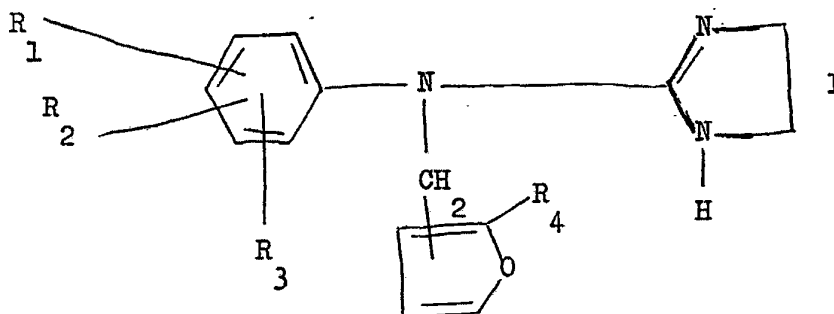
5

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 siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-arylaminimidazolin-(2) sustituidas de la fórmula general

15



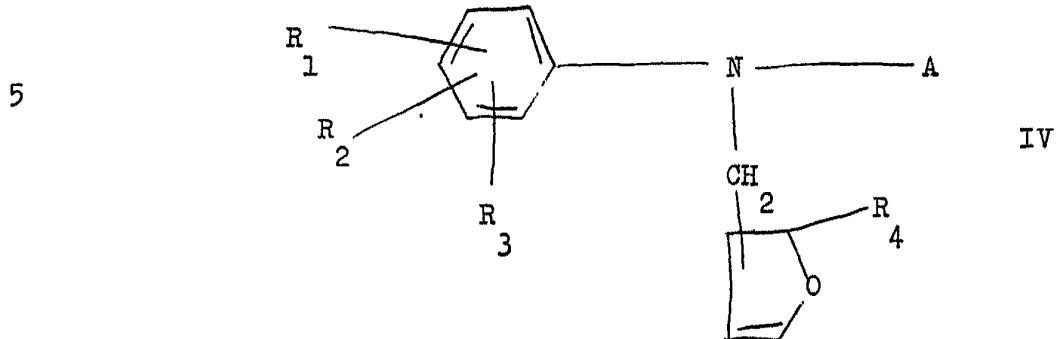
20

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o de flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo o ciano y R<sub>4</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, así como sus sales por adición de áci-

25



do, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IV



10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido arriba

ba y A significa un grupo ciano o el radical  $\text{C} \begin{matrix} \text{Y} \\ \text{=} \\ \text{NH} \end{matrix}$ , en

15 que Y representa un grupo alcoxi o alcoholtilio con hasta 4 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.

20 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.

25 4ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquie-

419740

18



ra de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque el halogenuro de la fórmula III o la etiléndiamina o sus sales por adición de ácido se utilizan en exceso.

5 5ª.- Procedimiento para la preparación de 2-ari  
lamino-imidazolinas-(2)sustituídas.

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 de sus caras.

10

Madrid, 18 OCT. 1973.

P.A. Ortiz de Eizaburu

2.10.73  
C.M.H.