

419741 18 OCT. 1973

P.- 55.636

Case 1/395 A  
Div. II

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

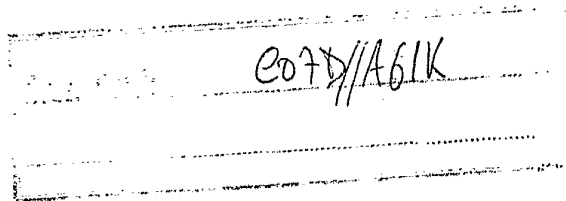
PATENTE DE INVENCION

en España

por VEINTE años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

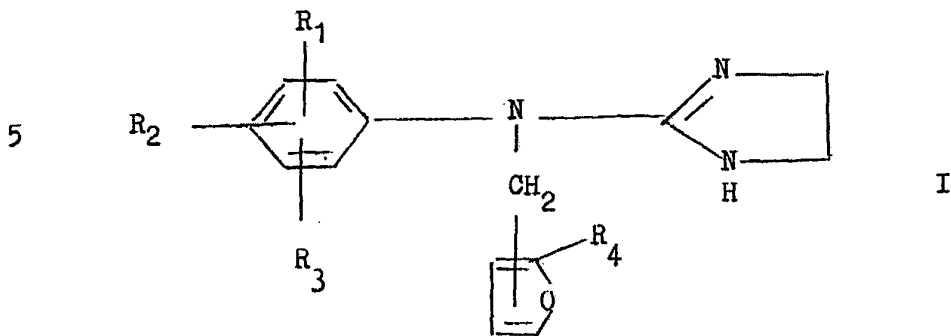


establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-ARILAMINO-  
-IMIDAZOLINAS-(2)SUSTITUIDAS"

(Clase Internacional C07d)

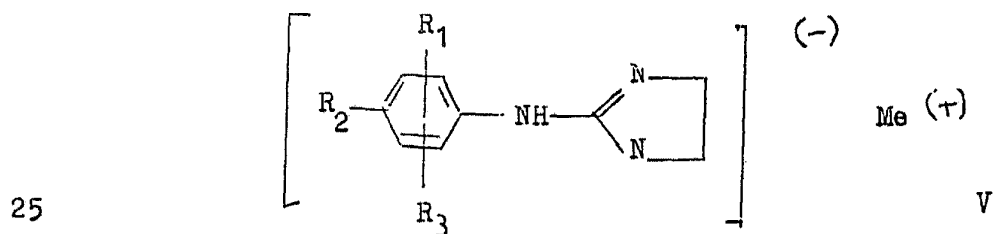
El invento concierne a nuevas 2-arilamino-  
imidazolininas-(2)sustituídas de la fórmula general



10 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  
15 flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo, etilo, metoxi,  
trifluorometilo o ciano y R<sub>4</sub> significa un átomo de hi-  
drógeno o un grupo metilo o etilo.

La preparación de los compuestos de la fórmu-  
la I tiene lugar por:

20 reacción de una sal de metal de una 2-arilami-  
no-imidazolinina-(2) de la fórmula general



4.10.73

con un halogenuro de la fórmula III.

En la alcoholación de 2-arilamino-imidazolinas-(2) de la fórmula II de acuerdo con el modo de procedimiento a) la sustitución se efectúa exclusivamente en el átomo de nitrógeno de puente. La comprobación se puede realizar con ayuda de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear: en el caso de una sustitución en el átomo de nitrógeno de puente los protones metileno del anillo imidazolina aparecen en forma de un singulete a aproximadamente 6 ppm (escala  $\tau$ ). En la reacción la constitución de los compuestos finales es determinada por la síntesis.

Se obtienen sobre todo los derivados de imidazolina sustituidos en el átomo de nitrógeno de imidazolina, aparte de los compuestos isómeros de la fórmula I sustituidos en el átomo de hidrógeno de puente que resultan con menor rendimiento.

Lo mejor es trabajar con un disolvente orgánico no polar, por ejemplo, tetrahidrofurano, a temperatura elevada, por ejemplo, hasta 150°C. Normalmente, el tiempo de reacción es de 1 a 2 horas.

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 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 parenteral. 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 utilizados junto con otros agentes analgésicos o tam-

bién 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-metilfuril-(3)-metil)-N-(2,6-diclorofenilamino)-2-imidazolina.

A una solución de 4,6 g (0,02 moles) de 2-(2,6-diclorofenilamino)-2-imidazolina en 50 ml de tetrahydrofurano absoluto se añaden, a 10-20°C, 0,87 g (0,02 moles) de una dispersión de hidruro de sodio al 50% aproximadamente. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se añade a continuación, gota a gota, con agitación y a la misma temperatura, una mezcla de 2,75 g (105%) de

3-clorometil-2-metilfurano y 10 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano absoluto. Primero se deja reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se lleva la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de este tiempo (control CD), la mezcla de reacción contiene aproximadamente un 70% del compuesto sustituido en el átomo de nitrógeno de la imidazolina aparte de aproximadamente un 10% del derivado isómero sustituido en el átomo de nitrógeno de puente, así como aparte de aproximadamente un 20% de la imidazolina de partida.

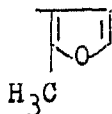
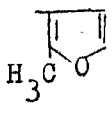
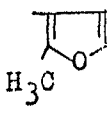
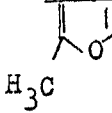
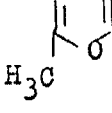
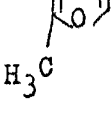
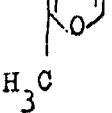
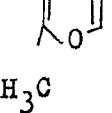
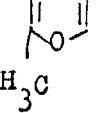
La separación de las componentes individuales se consigue mediante cromatografía preparativa en gel de sílice con el sistema benceno:dioxano:etanol:amoníaco concentrado = 50:40:5:5. Los puntos de fusión de los dos derivados isómeros de imidazolina son: 291-292°C para clorhidrato de 1-(2-metilfuril-(3)-metil)-2-(2,6-diclorofenil-amino)-2-imidazolina; y 96-98°C para la base de 2-N-(2,6-diclorofenil)-N-(2-metilfuril-(3)-metil)-amino-2-imidazolina.

De modo análogo se prepararon los nuevos compuestos citados en la tabla.

25

4.10.73

Compuestos de la fórmula I

Ejem- plo Nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Radical furilo	p. de f.
2	2-Cl	6-CH <sub>3</sub>	H		74,5-76,5 <sup>o</sup>
3	2-Cl	4-Br	6-Cl		181-183 <sup>o</sup>
4	2-CH <sub>3</sub> O-	5-CH <sub>3</sub> O-	H		Aceite
5	2-F	5-F	H		"
6	2-CF <sub>3</sub>	H	H		"
7	H	H	H		"
8	4-CN	H	H		159-161 <sup>o</sup>
9	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		79-82 <sup>o</sup>
10	2-Cl	3-CH <sub>3</sub>	H		70-73 <sup>o</sup>
11	2-CH <sub>3</sub>	5-F	H		Aceite

Ejem- Plo N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Radical furilo	p. de f.
12	2-CH <sub>3</sub>	5-Cl	H	 H <sub>3</sub> C	Aceite
13	2-Cl	H	H		"
14	2-Cl	4-Cl	H		97-99°
15	2-Cl	3-CH <sub>3</sub>	H		107-110°
16	2-Cl	6-Cl	H	 H <sub>5</sub> C <sub>2</sub>	96-98°
17	2-Cl	6-Cl	H		126-127°
18	2-Cl	6-Cl	H		116-118°
19	2-Cl	H-CH <sub>3</sub>	H		108-110°
20	2-Cl	6-CH <sub>3</sub>	H		97-99°
21	2-Cl	4-CH <sub>3</sub>	H	 H <sub>3</sub> C	85-87°
22	2-Cl	4-Cl	H	 H <sub>3</sub> C	58-60°

4.10.73

5

- REIVINDICACIONES -

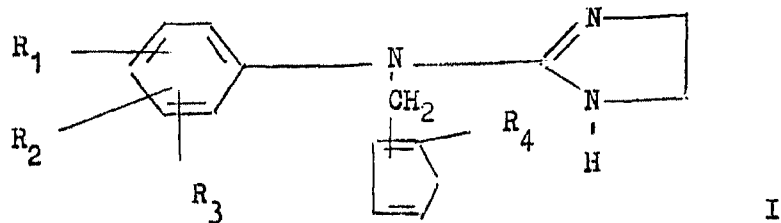
10

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:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-aryl-amino-imidazolin-2-yl sustituidas de la fórmula general

20

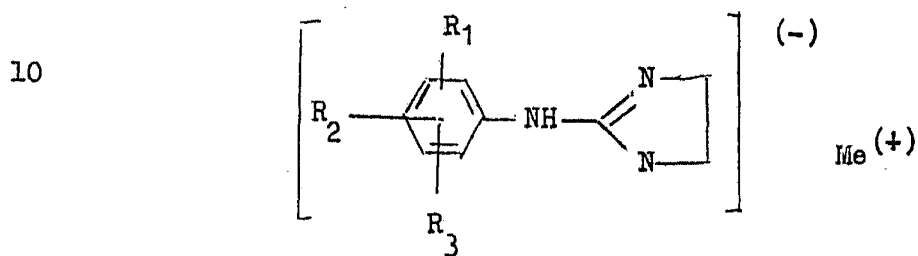


25

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o dife-

4.10.73

rentes, significan un átomo de hidrógeno o de flúor,  
 cloro o bromo, o un grupo metilo, etilo, metoxi, tri-  
 fluorometilo o ciano y R<sub>4</sub> significa un átomo de hi-  
 drógeno o un grupo metilo o etilo, así como sus sales  
 5 por adición de ácido, caracterizado porque se hace  
 reaccionar una sal de metal de una 2-arilamino-imidazo-  
 lina-(2) de la fórmula general



15 con un halogenuro de la fórmula III y porque eventual-  
 mente se transforma el producto final obtenido en una  
 sal por adición de ácido.

20 2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación  
 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo  
 en presencia de un disolvente orgánico.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicacio-  
 nes 1<sup>a</sup> y/o 2<sup>a</sup>, caracterizado porque la reacción se  
 lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50  
 hasta 150<sup>o</sup>J.

25 4<sup>a</sup>.- Procedimiento de acuerdo con una cual-

quiera 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-amilamino-imidazolin-(2)sustituídas.

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

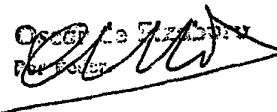
10                    Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

18 OCT. 1973

Madrid,

P.A.

Comité de Examen  
Patentes



4.10.73/RTA.-