

42 10 67



P.- 56.031

Case 1/472
Verfahren a)

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

Int. Cl.: C07D // A 675

establecida en D-6507 Ingelheim am Rhein, República
Federal Alemana

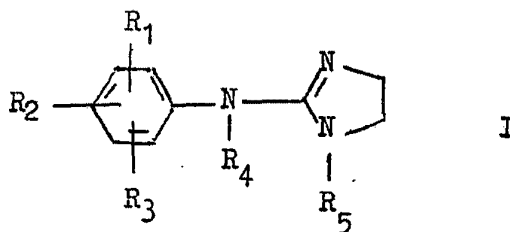
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 2-FENIL
AMINO-IMIDAZOLINAS SUSTITUIDAS"

(Clase Internacional C07d)



El invento concierne a nuevas 2-fenilamino-
-imidazolin-(2) sustituidas de la fórmula general

5



10

así como a sus sales por adición de ácido fisiológica-
mente compatibles, con valiosas propiedades terapéuti-
cas.

15

En la fórmula I, R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser
iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno
o flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo, etilo, me-
toxi, hidroxilo, trifluorometilo o ciano;

20

R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes,
significan un átomo de hidrógeno o una cadena alcohilo
recta o ramificada con hasta 12 átomos de carbono. R_4
y R_5 no pueden significar hidrógeno al mismo tiempo.

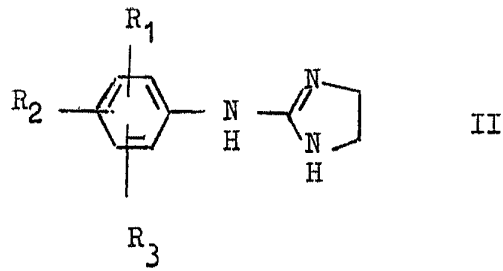
La preparación de los compuestos de la fór-
mula I se efectúa:

por reacción de una 2-fenilamino-imidazolina-
-(2) de la fórmula general

25



5



en la que R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba citados, con un halogenuro de la fórmula general

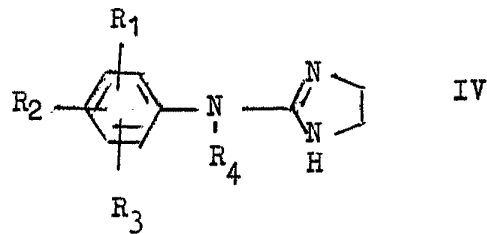
10



en donde Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo y R_4 tiene los significados antedichos, pero no significa hidrógeno, y por reacción eventualmente subsiguiente de la fenilamino-imidazolina-(2) formada de la fórmula general

15

20



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 poseen los significados arriba citados (pero R_4 no significa hidrógeno), en una segunda etapa de reacción con un halogenuro de la fór-

25



mula general

Hal-R₅

V

5 en donde Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo y R₅ tiene los significados antedichos, pero no significa hidrógeno.

10 La correspondiente posición de los sustituyentes puede ser determinada, aparte de por medio de la síntesis, también por la espectroscopia de RMN [véase H. Stähle y K. H. Pook, Liebigs Ann. Chem. 751, 159 y siguientes (1971)].

15 La reacción de acuerdo con el procedimiento se efectúa convenientemente calentando los participantes en la reacción preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico polar o no polar - a temperaturas de aproximadamente 50-150°C. Las condiciones de reacción especiales dependen en alto grado de la reactividad de los participantes en la reacción. Se aconseja, en la alcoholación utilizar el halogenuro
20 en un pequeño exceso y llevar a cabo la reacción en presencia de un agente fijador de ácidos.

25 En la alcoholación de las 2-arilamino-imidazolinas-(2) de la fórmula II, la sustitución se efectúa primero junto al átomo de N de puente. Dependiendo de la duración de la reacción así como de la cantidad



utilizada del agente de alcoholación puede penetrar
adicionalmente un segundo sustituyente junto a uno
de los dos átomos de N de imidazolina, de manera que
al mismo tiempo pueden formarse dos nuevos derivados
5 de imidazolina, los cuales deben ser separados entre
sí. Para una separación son apropiadas especialmente
la extracción fraccionada con diferentes valores de
pH o la cromatografía en columna.

La preparación de compuestos de partida de
10 la fórmula II se ha descrito por ejemplo en las paten-
tes belgas 623.305, 653.933, 687.657 y 687.656.

Estos compuestos de la fórmula II pueden ser
metalizados en disolventes anhidros inertes, por ejem-
plo con hidruros metálicos o alcohilos metálicos, ta-
15 les como hidruro de sodio o butil-litio, con lo cual
se pueden obtener compuestos de partida de la fórmula
VI.

Los nuevos derivados de imidazolina de la
fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser
20 transformados de manera usual en sus sales por adición
de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropia-
dos para la formación de sales son por ejemplo ácidos
minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhí-
drico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido
25 sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o ácidos



orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido maleico, ácido fumarico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, 8-cloro-teofilina, ácido metansulfónico, ácido etanfósónico y similares.

Los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula general I así como sus sales por adición de ácido tienen valiosas propiedades de disminución de la presión sanguínea, sedantes, inhibidoras de la secreción y analgésicas, y correspondientemente pueden encontrar utilización en el tratamiento de una alta presión sanguínea o 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, puede ser administrados por vía enteral o también por vía parenteral. La dosificación para la administración por vía oral se encuentra entre 0,1 y 80, preferiblemente entre 1 y 30 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden pasar a emplearse, además



de ello, con sustancias activas de otros tipos, por ejemplo agentes espasmolíticos, tranquilizantes sedantes, analgésicos y similares. Formas de administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones o polvos; en este caso pueden utilizarse para su preparación 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 se efectúa de manera habitual de acuerdo con los métodos de producción conocidos.

Los siguientes Ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

15 A Ejemplos de preparación

Ejemplo 1.

2- \sqrt{N} -(2,6-diclorofenil)-N-(n-hexil)-amino-7-2-imidazolina

6,9 g (0,03 moles) de 2-(2,6-diclorofenilamino)-2-imidazolina son calentados a reflujo durante 6 horas con agitación juntamente con 6,2 g (125 %) de bromuro de n-hexilo y 9,5 ml de trietilamina en 50 ml de tolueno absoluto. Después del enfriamiento la mezcla de reacción es mezclada con ácido clorhídrico diluído aproximadamente 1 N y es extraída varias veces con éter (los extractos en éter son desechados). A con-



5
10
15
20
25

tinuación se extrae fraccionalmente con éter con valores crecientes de pH (neutralización o alcalinización con NaOH diluído). Las fracciones en éter homogéneas según el cromatograma en capa delgada son reunidas, secadas sobre MgSO₄ y concentradas en vacío hasta sequedad. Queda como residuo el nuevo derivado de imidazolina, con un rendimiento de 2,95 g correspondiente a 31,3% de la teoría; p. de f.: 123-125°C.

Ejemplo 2

1-n-octil-2-N-(2-metil-5-fluorofenil)-N-(n-octil)-amino-2-imidazolina (A) y 2-N-(2-metil-5-fluorofenil)-N-(n-octil)-amino-2-imidazolina (B)

3,86 g (0,02 moles) de 2-(2-metil-5-fluorofenilamino)-2-imidazolina son calentados con agitación a reflujo durante 3 horas juntamente con 4,25 g (110%) de bromuro de n-octilo y 4 g de carbonato de sodio en 40 ml de butanol. Luego las sales inorgánicas son filtradas con succión y el producto filtrado es concentrado en vacío hasta sequedad. El aceite que queda como residuo es disuelto en ácido clorhídrico diluído y la solución, para la separación de impurezas, es extraída varias veces con éter (los extractos en éter son desechados). A continuación de ello



se extrae con éter a diferentes valores de pH (neutralización mediante lejía de sosa diluída) y de este modo se separan entre sí los dos nuevos derivados de imidazolina. Las fracciones que contienen ambas
5 imidazolinas en forma pura (control mediante cromatograma en capa delgada), son en cada caso reunidas y concentradas. Los rendimientos son 0,55 g, correspondientes a 6,6% de la teoría, para sustancia A, y 4,0 g, correspondientes a 65,6% de la teoría, para sustancia B. Ambas sustancias son oleosas y se caracterizan por los siguientes valores de Rf:

$$R_{F_A} = 0,9, R_{F_B} = 0,3$$

10 Agente eluyente para cromatograma en capa delgada.

Benceno: Dioxano: Etanol: Amóniaco concentrado:
15 = 50 40 5 5

Soporte: gel de sílice G, placas terminadas Merck. Comprobación: reactivo de Schlittler (yodoplatinato de sodio).

20 Análogamente a los Ejemplos 1 y 2 se pueden preparar los derivados de imidazolina de la estructura I, que se especifican en la Tabla.

25

13.12.73



Ejem- plo nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P. de f.	Rendi- miento
3	2-Cl	6-Cl	H	CH ₃	H	106-108 ^o	13,9%
4	2-Cl	6-Cl	H	C ₂ H ₅	H	120-121 ^o	-
5	2-Cl	6-Cl	H	n-C ₄ H ₉	H	130-132 ^o	27,8%
6	2-Cl	6-Cl	H	n-C ₈ H ₁₇	H	73-75 ^o	22,4%
7	2-Cl	6-Cl	H	n-C ₉ H ₁₉	H	74-76 ^o	19,2%
8	2-Cl	6-Cl	H	n-C ₁₀ H ₂₁	H	75-77 ^o	20,7%
9	2-Cl	6-Cl	H	n-C ₅ H ₁₁	H	128,5-130,5 ^o	32,2%
10	2-Cl	6-Cl	H	n-C ₇ H ₁₅	H	109-112 ^o	27,4%
11	2-CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	H	Aceite	9,0%
12	2-Cl	6-Cl	H	n-C ₁₁ H ₂₃ ⁻	H	70,5-72,5 ^o	23,4%
13	2-Cl	6-Cl	H	n-C ₃ H ₇	H	154-156 ^o	17,8%
14	2-Cl	6-Cl	H	n-C ₅ H ₁₁	n-C ₅ H ₁₁	Aceite	12,1%
15	2-Cl	6-Cl	H	n-C ₁₂ H ₂₅ ⁻	n-C ₁₂ H ₂₅ ⁻	Aceite	6,8%
16	2-Cl	6-Cl	H	n-C ₁₂ H ₂₅ ⁻	H	61-63 ^o	21,8%
17	2-Cl	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	92-94 ^o	8,3%
18	2-Cl	6-CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁	H	126-128 ^o	29,8%
19	2-Cl	4-Br	6-Cl	n-C ₅ H ₁₁ ⁻	H	106-108 ^o	36,9%
20	2-F	4-F	H	n-C ₆ H ₁₃ ⁻	H	52-54 ^o	20,3%
21	2-CF ₃	H	H	n-C ₆ H ₁₃ ⁻	H	75-77 ^o	40,6%
22	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅ ⁻	H	n-C ₅ H ₁₁ ⁻	H	Aceite	50,5%
23	H	H	H	n-C ₇ H ₁₅ ⁻	n-C ₇ H ₁₅ ⁻	Aceite	8,4%
24	H	H	H	n-C ₇ H ₁₅ ⁻	H	Aceite	58,0%
25	4-CN	H	H	n-C ₄ H ₉ ⁻	n-C ₄ H ₉ ⁻	Aceite	6,0%
26	4-CN	H	H	n-C ₄ H ₉	H	122-125 ^o	38,0%
27	2-OCH ₃	5-OCH ₃	H	n-C ₇ H ₁₅	H	Aceite	50,2%



Ejemplo N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P. de f.	Rendimiento
28	2-Cl	3-CH ₃	H	n-C ₈ H ₁₇ -	n-C ₈ H ₁₇ -	Aceite	8,0%
29	2-Cl	3-CH ₃	H	n-C ₈ H ₁₇	H	68-70°	54,4%
30	2-Cl	4-CH ₃	H	n-C ₆ H ₁₃ -	H	Aceite	47,6%
31	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	Aceite	31,2%
32	2-Cl	6-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{CH}_2-\text{CH} \\ \diagdown \end{array}$	H	122-123°	20,1%
33	2-Cl	6-Cl	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	H	114-115°	33,3%
34	2-Cl	6-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ -\text{CH} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	Aceite	12,5%
35	2-OH	5-OH	H	n-C ₆ H ₁₅ -	H	Bromuro 69-72°	49,2%

B. Ejemplos de formulación

Ejemplo A.

Tabletas:

20	2-N-(2,6-diclorofenil)-N-(n-hexil)-amino-2-imidazolina	5 mg
	Lactosa	65 mg
	Fécula de maíz	120 mg
	Fosfato de calcio secundario	40 mg
	Almidón soluble	3 mg
25	Estearato de magnesio	2 mg
	Acido silícico coloidal	5 mg
		<u>235 mg</u>

13.12.73



Preparación:

La sustancia activa es mezclada con una parte de las sustancias auxiliares, es amasada a fondo intensamente con una solución acuosa del almidón soluble y es granulada de manera usual con ayuda de un tamíz. El granulado es mezclado con el resto de las sustancias auxiliares y es comprimido para formar tabletas cada una de 235 mg de peso. De acuerdo con el mismo procedimiento pueden prepararse núcleos de grageas, que luego pueden ser grageados de manera usual con ayuda de azúcar, talco y goma arábica.

Ejemplo B.

Ampollas:

15	2- <u>N</u> -(2,6-diclorofenil)-N-(n-butil)-amino	
	-2-imidazolina	2 mg
	Cloruro de sodio	18 mg
	Agua destilada	hasta 2,0 ml

La sustancia activa y el cloruro de sodio son disueltos en agua. La solución es filtrada de modo estéril y es cargada en ampollas de vidrio bajo nitrógeno.

Ejemplo C.

25 Gotas.



2-N-(2,6-diclorofenil)-N-(n-hexil)-amino⁷

-2-imidazolina		0,02 g
Ester metílico de ácido para-hidroxibenzoico		0,07 g
Ester propílico de ácido para-hidroxibenzoico		0,03 g
Agua desmineralizada	hasta	100 ml

5

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 2 de Diciembre de 1.972, bajo el Número P 22 59 160.2, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

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:

20

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 2-fenilamino-imidazolinias sustituidas de la fór-

25

13.12.73

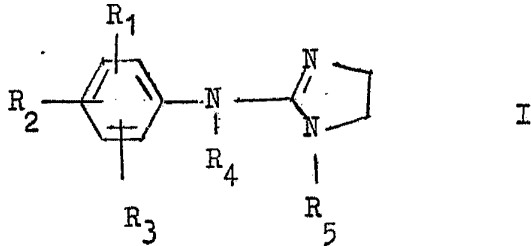


182

 1973

mula general

5

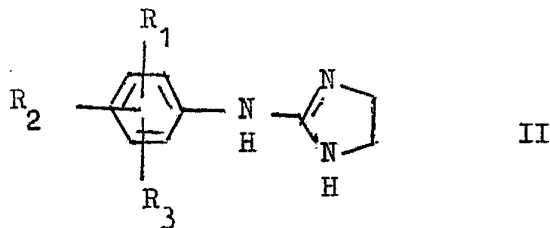


10

15

en que R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o de flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo, etilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo o ciano y R_4 y R_5 , los cuales pueden ser ambos iguales o diferentes, pero no pueden ser al mismo tiempo hidrógeno, significan un átomo de hidrógeno o una cadena alcohilo recta o ramificada con hasta 12 átomos de carbono, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar una 2-fenilimidazolina-(2) de la fórmula general

20



25

en que R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba cita-

13.12.73



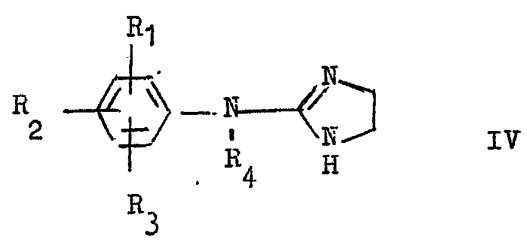


dos, con un halogenuro de la fórmula general



5 en donde Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo y R₄ tiene los significados antedichos, pero no representa hidrógeno, y eventualmente a continuación se hace reaccionar la 2-fenilamino-imidazolina-(2) formada de la fórmula general

10



15 en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ poseen los significados arriba citados, en una segunda etapa de reacción, con un halogenuro de la fórmula general



20 en donde Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo y R₅ tiene los significados antedichos, pero no representa hidrógeno; y eventualmente se transforma el producto en una sal por adición de ácido.

25 2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 2-fenilamino-imidazolininas sustituidas.





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

5 Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

18 DIC. 1973

Madrid,

P.A.

Arta

13.12.73/RTA.-

