

436296

COFO//AGLK

PATENTE DE INVENCION

Ref: O.Z. 576.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de
2-arilamino-2-imidazolina.

=====

Solicitante: CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT, entidad austriaca, residente en St. Peter-Strasse 25, Linz, Austria.

=====

Por las patentes austriacas Nº 248.428, Nº 250.344 y Nº 250.345 se conoce que los derivados de 2-arilamino-2-imidazolina, especialmente el compuesto 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, poseen un destacado efecto hipotensivo empare-

jado con un efecto sedante.

Por la patente belga N° 741.947 se conocen, además, los derivados N-aróilo de estos derivados de 2-arilamino-2-imidazolina, por ejemplo, la 2-[N-benzoil-(2',6'-diclorofenil)-amino]-2-imidazolina que, asimismo, posee este efecto hipotensivo y sedante simultaneo.

Para la obtención de estos derivados de 2-arilamino-2-imidazolina, ante todo de la 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina se empleaban hasta ahora procedimientos basados en la condensación de etilendiamina con aquellos derivados de anilinas correspondientemente sustituidas donde el grupo amino se había transformado previamente en un grupo tiourea, isotiouronio, guanidina o dihaluro de isocianuro (véanse las patentes austriacas N° 248.428, N° 250.344 y N° 250.345 ó bien N° 278.000, N° 278.776 y N° 284.838).

Todos estos procedimientos tienen, sin embargo, la desventaja de que sólo se logran rendimientos relativamente bajos, aparte de que en muchos de estos procedimientos se presenta un desagradable desarrollo de gases sulfurados, tales como, por ejemplo, H₂S.

Para los derivados de 2-arilamino-2-imidazolina, que en el núcleo aromático llevan un átomo de halógeno, un grupo trifluormetilo o un grupo ciano, y, además, un grupo metilo o metoxi, pero no para la 2,6-dicloroaril-2-imidazolina, se logra también la obtención por reacción de las anilinas correspondientemente sustituidas con alquilmercaptoimidazolina o cloruro de bis-(2-oxo-1-imidazolidinil)-fosfina, véase la patente austriaca N° 266 826. Para estos procedimientos no se indica rendimiento alguno. En el caso de la reacción con alquilmercaptoimidazolina se ha de evaluar como

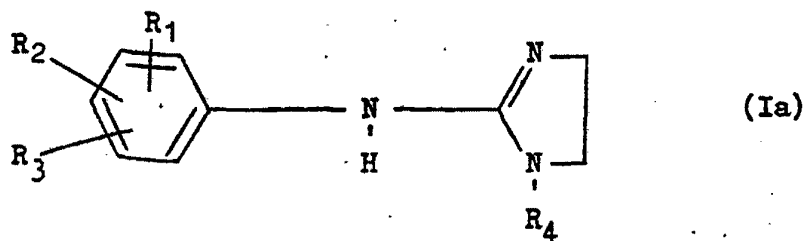
desventaja una disociación de mercaptano que se presenta durante la reacción.

Los derivados de N-arcoilo de los derivados de 2-arilamino-2-imidazolina sólo se obtienen, según la patente belga N^o 741.947, a través de la arcoilización de las 2-arilamino-2-imidazolinas libres con los cloruros de ácido correspondientes.

Se ha descubierto ahora que las 2-arilamino-2-imidazolinas se obtienen, en forma considerablemente más sencilla y económica y en unos rendimientos desproporcionadamente mejorados, por reacción de las anilinas correspondientemente sustituidas con 1-arcoil-imidazolidin-2-onas y ulterior neutralización, o bien saponificación, de los productos intermedios que se forman si se trabaja en presencia de oxiclóruo de fósforo. Los productos intermedios que se obtienen después de la neutralización de la mezcla de reacción ácida son los derivados de arcoilo de estas 2-arilamino-2-imidazolinas que no son idénticos a los derivados de arcoilo descritos en la patente belga N^o 741 947, tal y como se puede demostrar, entre otros, por el punto de fusión mixto, sino que éstos llevan el resto arcoilo en un nitrógeno de la imidazolina. En estos derivados de arcoilo que se obtienen en forma pura se puede disociar el resto arcoilo muy fácilmente por saponificación, obteniéndose las 2-arilamino-2-imidazolinas en una forma especialmente pura.

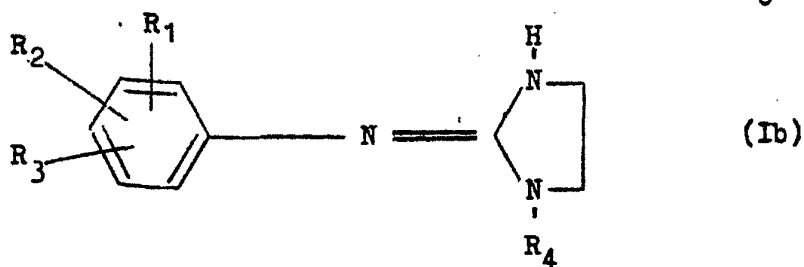
Objeto de la presente invención es, por lo tanto, un procedimiento para la obtención de derivados de 2-arilamino-2-imidazolina de fórmula general

5



6

10

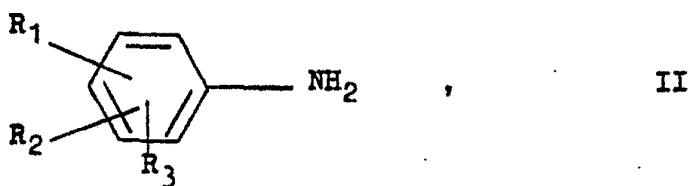


15

donde R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro o bromo, un resto alquilo inferior, un resto alcoxi inferior o el grupo nitro, bajo la condición de que siempre, como mínimo, uno de los restos R_1 , R_2 y R_3 sea distinto a hidrógeno y R_4 significa un átomo de hidrógeno o el resto R_5 , representando R_5 un resto benzilo que en caso dado está sustituido por un resto alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, y de sus sales, caracterizado por que derivados de anilina de fórmula general

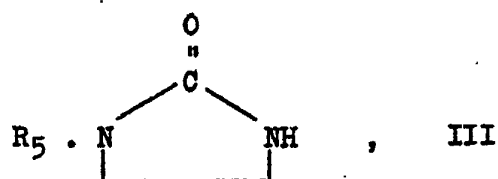
20

25



30

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con 1-arilimidazolidin-2-onas de fórmula general



5 donde R_5 tiene la definición de arriba, en presencia de como mínimo 2 moles de oxiclóruo de fósforo por mol del derivado de anilina de fórmula II empleado, a temperaturas desde temperatura ambiente hasta, como máximo, la temperatura de ebullición del oxiclóruo de fósforo, y el producto intermedio que se obtiene después de separar el oxiclóruo de fósforo en exceso se hidroliza en forma benigna, después de lo
10 cual, si se desea, en los compuestos de fórmula I, aquí obtenidos con el significado de R_4 igual a R_5 , el resto arilo se disocia por tratamiento con alcoholes, ácidos, o compuestos de reacción alcalina y los compuestos obtenidos de fórmula I se aíslan como bases libres o sales con ácidos inorgánicos u
15 orgánicos.

Por regla general se emplea el derivado de anilina de fórmula II y la 1-aróilimidazolidin-2-ona de fórmula III en
20 cantidades aproximadamente equimolares. También es posible emplear en cada caso uno de los reactantes en ligero exceso, por ejemplo, de un 10 a 20 % referido a la cantidad del otro reactante. También con un exceso considerablemente mayor transcurre la reacción en principio en igual sentido, pero
25 se ha de contar con ciertas pérdidas en rendimiento, por ejemplo, con una disminución del rendimiento a aproximadamente un 75 %, debido a reacciones secundarias que ocupan espacio.

Convenientemente se emplean por mol de derivado de anilina de fórmula II como mínimo 3 moles de oxiclóruo de
30 fósforo, ya que entonces se logra una pureza óptima en los

5 productos finales de fórmula I. Tiene especial preferencia el empleo simultaneo del oxicloriguro de fósforo como disolvente para los reactantes. Pero también se puede trabajar en disolventes orgánicos inertes, por ejemplo, en hidrocarburos clorados, como medios de reacción.

10 Terminada la reacción se retira convenientemente el oxicloriguro de fósforo en exceso, lo que se realiza, preferentemente, por separación por destilación. El residuo de evaporación ácido contiene entonces un producto intermedio fosforoso que en la mayoría de los casos cristaliza y al tratar con agua, bajo frío, por ejemplo, en agua de hielo, más rápidamente aún con medios alcalinos acuosos, tal como por ejemplo soluciones de carbonato sódico o lejía sódica diluida, se hidroliza a compuestos de fórmula I donde R_4 tiene el significado de R_5 . Esta hidrólisis suave se puede efectuar tanto mediante adición directa del medio acuoso al residuo de evaporación, o también por disolución del mismo en un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, cloriguro metilénico y tratamiento de la solución con agua, en caso dado enfriada con hielo, o soluciones alcalinas.

20 La disociación del grupo aroflo para la obtención de los compuestos de fórmula I se logra tanto con ácidos, y ésto con ácidos minerales o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido acético, como también con agentes de reacción alcalina, tales como lejía sódica, lejía potásica, sosa, amoniaco, aminas primarias, secundarias o terciarias, tales como alquilaminas, por ejemplo, n-butilaminas, etanolamina, benzilamina o piperidina o alcoholatos alcalinos. Aquí puede actuar, en algunos casos, el agente empleado para la disociación sin el empleo de un disolvente, por ejemplo, al disociar con

ácidos diluidos o lejías o con aminas orgánicas. En los casos donde el agente disociante sea sólido o el compuesto de fórmula I con R_4 igual a R_5 se disuelva demasiado poco, se recomienda la adición de un disolvente o diluyente adecuado. En la mayoría de los casos se recomienda efectuar la saponificación bajo calor, por ejemplo, a temperaturas entre 60 y 120° C, convenientemente a la temperatura de ebullición del medio de reacción para evitar tiempos de reacción demasiado largos. La duración del calentamiento asciende entonces, en la mayoría de los casos, a más de 1 hora, convenientemente a varias horas.

Sorprendentemente se ha demostrado que es posible la disociación del resto aroilo con alcoholes alifáticos inferiores y esto preferentemente con alcoholes primarios, y que transcurre en forma especialmente favorable. Por regla general se recomienda disolver los compuestos aroílicos en el alcohol y hervir bajo reflujo. La disociación es muy benigna trabajando de esta manera, el rendimiento asciende a más de un 90 % y prácticamente no se forman productos secundarios.

Si se quieren obtener compuestos de fórmula I con el significado de R_4 igual a hidrógeno también es posible realizar en un solo proceso de trabajo la disociación del producto intermedio fosforoso y la saponificación del compuesto aroílico de fórmula I así resultante. En este caso se retira por destilación el oxiclорuro de fósforo en exceso del producto de reacción de la condensación, después de lo cual se agrega directamente el agente disociador, por ejemplo, un alcohol, y se calienta. El producto final, obtenido después de efectuada la disociación y la saponificación, se obtiene

sin embargo en forma totalmente pura y de esta manera se puede aumentar más aún el rendimiento total, referido al derivado de anilina de fórmula II.

5 Esta reacción en un solo recipiente se ha acreditado especialmente para la obtención de la conocida sustancia activa 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, que de esta manera se obtiene en forma especialmente favorable.

10 El aislamiento de los productos de reacción de fórmula I, con R_4 teniendo el significado de hidrógeno se puede realizar bien directamente como base ó, después de acidificar, en forma de sales. Si, por ejemplo, la disociación del grupo aroílo se efectúa con ácidos, entonces se precipita en muchos casos la sal, por ejemplo, el hidrocloreuro, de la solución acuosa en forma de cristalizado y por separación por filtración se puede obtener directamente en estado puro.

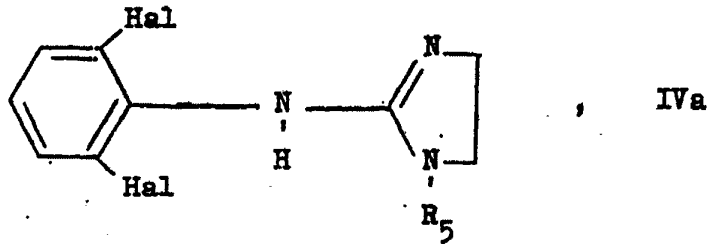
15 Los compuestos de fórmula I, teniendo R_4 el significado de R_5 , que en la hidrólisis benigna se obtienen en forma sólida, son productos unitarios bien cristalizados en los cuales la estructura es difícil de determinar. A base del espectro infrarrojo y de resonancia magnéticonuclear se puede suponer, en aquellos casos que se pudieron aclarar exactamente, que el resto aroílo están enlazado a uno de los dos átomos de nitrógeno en el anillo imidazolina y no en el nitrógeno de anilina, contrario a los compuestos de aroílo que se describen en la patente belga Nº 741 947 y que llevan el resto aroílo en el nitrógeno de la anilina.

20 Aquí no se ha de excluir totalmente la posibilidad de que se trate de compuestos con enlace doble exocíclico.

25 De especial importancia es que, además, se pudo descubrir que los compuestos de fórmula I con R_4 teniendo el sig

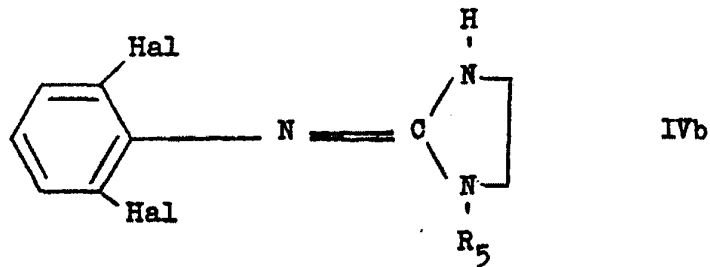
nificado de R_5 , que corresponden a las fórmulas IVa ó IVb

5



ó

10



15

20

25

30

donde Hal significa cloro o bromo y R_5 tiene el significado definido en la fórmula I, poseen propiedades farmacéuticas muy interesantes. Así, por ejemplo, los compuestos de fórmu las IVa ó bien IVb, donde R_5 significa el resto benzoílo, o-, m- ó p-toluido, si bien poseen igualmente un efecto reductor de la presión sanguínea, como los conocidos productos de fórmula I donde R_4 tiene el significado de hidrógeno y co mo los derivados de aroílo de estos compuestos sustituidos en el nitrógeno de la anilina, tal y como se describen en la patente belga Nº 741 947, el componente de eficacia sedante está aquí considerablemente menos pronunciado. Una propor ción especialmente favorable entre el efecto reductor de la presión sanguínea y el efecto sedante se aprecia en aquellos compuestos donde R_5 significa benzoílo, de manera que al em plear este compuesto como hipotensivo se elimina el cansan cio que, entre otros, se presenta como efecto secundario des-

agradable.

Todos estos compuestos se resorben excelentemente por vía oral, especialmente aquel compuesto donde R_5 significa benzóilo.

5 La misma dirección de eficacia se aprecia también en otros compuestos de fórmulas IVa o bien IVb si bien en distinto grado.

10 La falta del efecto sedante, o bien amortiguador del sistema central, se puede apreciar aquí fácilmente mediante la determinación de la existencia del reflejo del seno carotídeo en el conejo narcotizado, después de la administración de los mencionados compuestos de fórmula IVa o bien IVb, en dosis de 100 microgramos/kg. Este reflejo está totalmente inhibido en la administración de la misma dosis de

15 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina. Además se aprecia éste también en el comportamiento invariado de los ratones despiertos después de administrar 5 ó 10 mg/kg de especialmente el compuesto benzóilico de fórmula IVa, o bien IVb.

20 Los compuestos de fórmula IVa o bien IVb, especialmente aquéllos donde R_5 tiene el significado de benzóilo, se pueden administrar en la medicina como hipotensivos en todas las formas de preparados usuales para fines farmacéuticos, tales como tabletas, gráneas, cápsulas, supositorios, emulsiones, soluciones o soluciones inyectables.

25 Además, según la forma de administración, se pueden emplear las bases libres o las sales. Como sales sirven, por ejemplo, aquéllas con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como hidrohaluros, fosfatos, oxalatos, 8-cloroteofilinatos o sales con resinas sintéticas ácidas.

30 Las 1-aróilimidazolidin-2-onas de fórmula III, em-

pleadas como productos de partida, son nuevas con pocas excepciones. Se pueden obtener por aroilización de etilenúrea.

El procedimiento de la presente invención se explica con más detalle a base de los ejemplos siguientes.

Las absorciones de resonancia magnéticonuclear indicadas en estos ejemplos se indican en valores δ .

Ejemplo 1

16,2 g de 2,6-dicloroanilina y 20,92 g de 1-benzoil-imidazolidin-2-ona (10 % de exceso) se agitan en 146 cc de POCl_3 durante 70 horas a 50°C . El POCl_3 en exceso se separa por destilación en vacío y el cristalizado residual se mezcla con hielo/ H_2O y se agita durante 1/2 hora a 0°C . Después se alcaliza, enfriando con hielo, con NaOH al 40 % y la fase acuosa se extrae tres veces con cloroformo. Las fases de CHCl_3 reunidas se agitan una vez bien con NaOH 1-n, se lavan neutro con H_2O , se seca sobre NaSO_4 y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo incoloro se frota en caliente con ciclohexano, se enfría a temperatura ambiente, se separa por succión, se lava y se seca.

Rendimiento en 1-benzoil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina: 30,0 g, lo que equivale a un 89,8 % de la teoría. Para su análisis se recristaliza en isopropanol.

P.f: $160^\circ - 162^\circ\text{C}$.

Análisis: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$

Calculado:	C 57,19	H 3,98	N 12,55	O 5,23	Cl 21,10
------------	---------	--------	---------	--------	----------

Encontrado:	57,4	4,1	12,4	5,2	20,8
-------------	------	-----	------	-----	------

pKa: 4,01 (en metilcelosolve al 70 % a temperatura ambiente)

UV: $\lambda = 237 \text{ nm}$ (sh; $\xi = 22100$) en etanol

IR: (KBr) 3310 cm^{-1} , 1686 cm^{-1} , 1656 cm^{-1} , 1612 cm^{-1} ,

1579 cm^{-1}

RMN: (100 MHz, CDCl_3): 3,42 (2H, triplet aproximado) 4,01 (2H, triplet aproximado), aprox. 4,10 (m, ancha, NH, se intercambia por D_2O).

5 La 2-[N-benzoil-(2',6'-diclorofenil)-amino]-2-imidazolina, según la patente belga Nº 741 947, tiene asimismo un punto de fusión de 160 - 161°C, los dos compuestos poseen, sin embargo, un punto de fusión mixto de 134 - 143°C.

10 Las demás características del compuesto según la patente belga son:

Valor $\text{PK}_a = 6,10$ (en metilcelosolve al 70 % a temperatura ambiente)

RMN: (100 MHz, CDCl_3): 3,66 (s, 4H), 6,43 (m, ancha, NH, se intercambia por D_2O), son asimismo claramente diferentes.

15 Ejemplo 2

12,0 g de 1-benzoil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, obtenida según el ejemplo 1, se hierven en 150 cc de CH_3OH durante 6 horas bajo reflujo. Se evapora totalmente en vacío, el residuo resinoso amarillento se disuelve en caliente en 30 cc de etanol y se enfría a 0°C, se mezcla con 10 cc de ácido clorhídrico etanólico al 20 %, se agregan 60 cc de éter y se deja reposar durante 20 minutos a 0°C. El cristalizado se separa por filtración, se lava con éter y se seca.

25 Rendimiento: 9,20 g de 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, lo que corresponde a un 96,3 % de la teoría.

La sustancia que se obtiene es pura según el análisis.

Ejemplo 3

30 8,1 g de 2,6-dicloroanilina y 10,45 g de 1-benzoil-

2-imidazolidin-2-ona se agitan con 73 cc de POCl_3 durante 70 horas a 50°C . Se evapora totalmente en vacío, el residuo se disuelve en 200 cc de metanol y se calienta durante 4 horas bajo reflujo. Después se evapora totalmente en vacío, el residuo se disuelve bajo calor en 100 cc de etanol, se enfría a 0°C y la solución se mezcla con ácido clorhídrico alcohólico y 200 cc de éter. Después de reposar a 0°C se separa por filtración, el cristalizado se lava con alcohol/éter y se seca.

Rendimiento: 12,0 g de 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, HCl, lo que corresponde a un 90,3 % de la teoría, referido a la 2,6-dicloroanilina.

El material es puro según el análisis.

Ejemplo 4

16,2 g de 2,6-dicloroanilina y 22,4 g de 1-p-toluilimidazolidin-2-ona se hacen reaccionar con 146 cc de POCl_3 como descrito en el ejemplo 1 y se elabora.

Rendimiento: 28,3 g de 1-p-toluil-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, lo que corresponde a un 81,3 % de la teoría.

Para su purificación se recristaliza en isopropanol:

P.f. $172 - 175^\circ\text{C}$

Análisis: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$

Calculado:	C 58,63	H 4,34	Cl 20,36	N 12,06	O 4,59
------------	---------	--------	----------	---------	--------

Encontrado:	58,8	4,6	20,2	11,9	4,9
-------------	------	-----	------	------	-----

pKa: 418 (en metilcelosolve al 70 % a temperatura ambiente)

UV: λ . = 236 nm (sh, ξ . = 20 200) en etanol

IR: (KBr): 3 310 cm^{-1} , 1689 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} , 1620 cm^{-1}

RMN: (100 MHz, CDCl₃): 3,48 (2H, triplet aproximado), 4,07 (2H, triplet aproximado), aprox. 4,20 (m, ancha, NH, se intercambia por D₂O)

5 La 1-p-toluil-imidazolidin-2-ona, empleada como producto de partida, se obtiene por reacción de etilenúrea con cloruro p-tolúilico en presencia de 1-fenil-3,3-dimetilpirazol-5-ona a 120°C. P.f: 198 - 207°C.

Ejemplo 5

10 17,5 g de 1-p-toluil-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolína se hacen reaccionar con 200 cc de metanol, como descrito en el ejemplo 2, y se elabora.

Rendimiento: 13,0 g de 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolína.HCl, lo que corresponde a un 97,2 % de la teoría; es de análisis puro.

15 Ejemplo 6

2,5 g de 1-p-toluil-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolína se hierven en 50 cc de ácido acético al 5 % y 100 cc de dioxano durante 12 horas bajo reflujo. Después se evapora hasta sequedad, se digiere con agua y se pone alcalino con NaOH 4-n. Se extrae tres veces con éter, las fases etéricas se reúnen, se lavan neutro con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. Del residuo cristalino se prepara el hidrocloruro en la forma usual.

20 Rendimiento: 1,45 g de 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolína.HCl, lo que corresponde a un 75,8 % de la teoría; es de análisis puro.

Ejemplo 7

3,24 g de 2,6-dicloroanilina (20 mmoles) y 4,5 g de

1-m-toluilimidazolidin-2-ona (22 mmoles) se agitan en 40 cc de POCl_3 durante 70 horas a 50°C . Después se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo oleaginoso obtenido se recoge en cloruro metilénico y la suspensión resultante se agita fuertemente, durante aproximadamente 1 hora, con hielo y agua. La solución acuosa, de fuerte reacción ácida, se separa y la fase orgánica se lava con agua. Los extractos acuosos se reúnen y se ponen alcalinos con solución de sosa saturada, obteniéndose un cristalizado incoloro. Este se separa por filtración, se lava bien con agua y se seca. Se obtienen así 5,86 g de 1-m-toluil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, prácticamente pura, en un rendimiento de un 84,2 % de la teoría, que para su análisis se recristaliza en isopropanol.

P.f: = $157 - 158^\circ\text{C}$

pKa = 4,02 (en metilcelosolve al 70 % a temperatura ambiente)

UV: $\lambda = 236 \text{ nm}$ (sh, $\epsilon = 18 \text{ 700}$) en etanol

IR: (KBr) 3430 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 1654 cm^{-1}

RMN: (100 MHz, CDCl_3); 3,48 (2H, triplet aproximado), 4,07 (2H, triplet aproximado) aprox. 4,2 (m, ancha, N-H, parcialmente superpuesta).

La 1-m-toluil-imidazolidin-2-ona, empleada como producto de partida, se obtuvo por acilación de la N,N'-etilenurea con cloruro m-tolúílico en acetonitrilo absoluto.

Rendimiento: 86,9 %.

P.f: $128 - 129^\circ\text{C}$.

Ejemplo 8

4,48 g de 1-o-toluil-imidazolidin-2-ona se agitan con 3,24 g de 2,6-dicloroanilina y 30 cc de POCl_3 durante 70 horas a 50°C . Después se retira en vacío el POCl_3 en exceso,

el residuo se suspende en CH_2Cl_2 y la suspensión se agita durante 1 hora con agua de hielo. Las fases se separan, la fase orgánica se lava con agua, las fases acuosas se ajustan con NaOH a un pH de 8 - 9, el cristalizado precipitado se separa por filtración, se lava y se seca. Se obtienen así 6,68 g de 1-o-toluil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina en bruto (96,1 % de la teoría) del p.f. 176 - 177°C. Esta se recristaliza en i-propanol para su análisis.

P.f. = 179 - 180°C

pKa: 3,85 (metilcelosolve al 70 %, temperatura ambiente)

UV: .. = nm (sh, .. = 13 150) en etanol

IR: (KBr) 3355 cm^{-1} , 1706 cm^{-1} , 1643 cm^{-1}

RMN: (100 MHz, CDCl_3) 3,94 (2H, triplet aproximado), 4,05 y aprox. 4,20 (juntos 3 H, de ellos 1 H intercambiable por D_2O , se queda m en 4,05, 2H).

Ejemplo 9

5,02 g de 2,6-dibromoanilina y 4,18 g de 1-benzoil-imidazolidin-2-ona se mantienen con 40 cc de POCl_3 bajo agitación durante 75 horas a 50°C. Después se libera en vacío bien del POCl_3 en exceso y el residuo parcialmente cristalino, teñido de color amarillento, se digiere durante unos 30 minutos con agua de hielo bajo adición de tanta solución saturada de sosa de manera que se alcance un pH de 7 - 8. El cristalizado incoloro obtenido se separa por filtración, se lava bien con agua y se seca. Se obtienen así 8,23 g de 1-benzoil-2-(2',6'-dibromofenilamino)-2-imidazolina en bruto (esto equivale a un 97,6 % de la teoría) que para su limpieza se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 6,30 g (74,7 %) de producto puro del p.f. 193 - 197°C.

pKa: 3,67 (en metilcelosolve al 70 % a temperatura ambiente)

UV: $\lambda . = 240 \text{ nm}$ (sh, $\xi . = 17\,400$) $\lambda . = 290 \text{ nm}$ (sh; $\xi = 3660$)

etanol

IR: (KBR) 3375 cm^{-1} , 1697 cm^{-1} , 1638 cm^{-1}

RMN: (100 MHz, CDCl_3): 3,49 (2H, triplet aproximado), 4,11
5 (2H, triplet aproximado), aprox. 4,05 (m, ancha, n-H, parcial-
mente cubierta).

Ejemplo 10

2,83 g de 2-cloro-6-metil-anilina se agitan con
4,18 g de 1-benzoil-imidazolidin-2-ona y 40 cc de POCl_3 du-
10 rante 70 horas a 50°C . El POCl_3 en exceso se retira en va-
cío. El residuo se mezcla con cloruro metilénico y se agi-
ta con agua de hielo agregándose en porciones NaOH 4-n hasta
que se mantenga un pH de 8 - 9. Después se separan las fa-
ses, la fase clorometilénica se lava con agua, se seca y
15 se evaporará. Se obtienen 6,09 g de residuo oleñoso que se
frota con éter y se deja durante algún tiempo a temperatura
ambiente. Se obtienen así 3,21 g (lo que equivale a 51,4 %
de la teoría) de 1-benzoil-2-(2'-cloro-6'-metil-fenil-amino)-
2-imidazolina en bruto. Se recristaliza en n-hexano, obte-
niéndose el producto de análisis puro del p.f. = $124 - 127^\circ\text{C}$.

UV: 234 nm (sh; $\xi . = 16\,600$) en etanol

IR: (KBr) 3415 cm^{-1} (exacto) 1673 cm^{-1} , 1643 cm^{-1}

RMN: (100 MHz, CDCl_3): 3,37 (2H, triplet aproximado) 3,97
20 (2H, triplet aproximado) 4,70 (m, ancha, N-H, intercambiable
25 por D_2O).

Ejemplo 11

Análogo a como descrito en los ejemplos anterior-
res se obtiene de 2,6-dimetilanilina, 1-benzoil-imidazolidin-
2-ona y un exceso de POCl_3 , la 1-benzoil-2-(2',6'-dimetilfe-
30 nilamino)-2-imidazolina del p.f. = $124 - 126^\circ\text{C}$.

pKa = 6,79 (metilcelosolve al 70 %; temperatura ambiente)

UV: .. = 228 nm (sh; .. = 16 600) en etanol

IR: 3,415 cm⁻¹ (exacto) 1686 cm⁻¹, 1647 cm⁻¹, 1590 cm⁻¹

5 RMN: (100 MHz; CDCl₃): 4 H del grupo etileno dan una muestra aproximadamente centrosimétrica alrededor de 3,74 con las siguientes crestas: 3,49, 3,51, 3,55, 3,57; 3,59, 3,65, 3,68 y 3,79, 3,83, 3,90, 3,92, 3,96, 3,99.

El N-H intercambiable por D₂O se encuentra en aproximadamente 7,7 y está cubierto por los componentes aromáticos.

10

- N O T A -

15

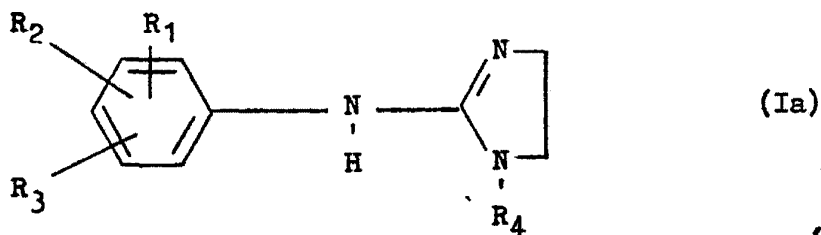
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Austria, con fecha 5 de abril de 1974, bajo el número A 2854/74, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 2-ARILAMINO-2-IMIDAZOLINA; caracterizándose por lo siguiente:

20

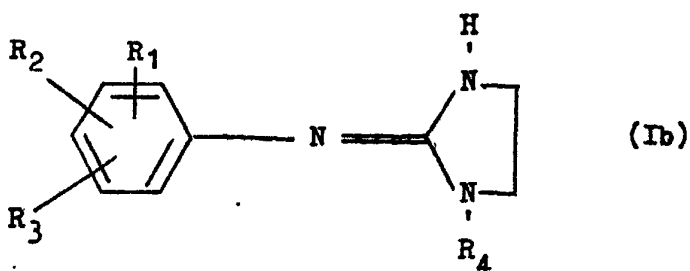
25

1º.- Procedimiento para la obtención de derivados de 2-arilamino-2-imidazolina, de fórmula general

30



5



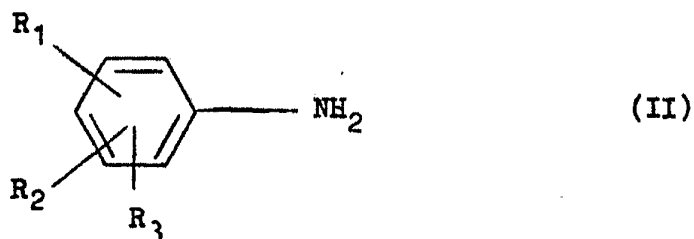
10

donde R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro o bromo, un resto alquilo inferior, un resto alcoxi inferior o el grupo nitro, bajo la condición de que siempre, como mínimo uno de los restos R_1 , R_2 y R_3 sea distinto a hidrógeno, y R_4 significa un átomo de hidrógeno o el resto R_5 , representando R_5 un resto benzóilo que en caso dado está sustituido por un

15

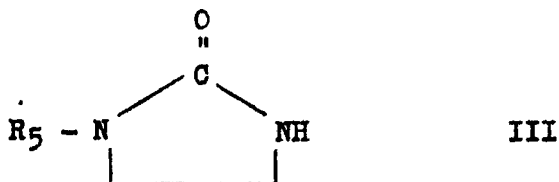
resto alquilo con uno o dos átomos de carbono, y de sus sales; caracterizado porque derivados de anilina de fórmula general

20



25

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con 1-aróilimidazolidin-2-onas, de fórmula general:



30

donde R_5 tiene la definición de arriba, en presencia de como

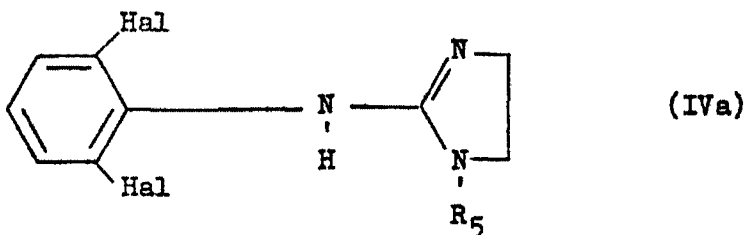
mínimo 2 moles de oxiclóruo de fósforo por mol del derivado de anilina de fórmula II empleado, a temperaturas desde temperatura ambiente hasta como máximo la temperatura de ebullición del oxiclóruo de fósforo, y el producto intermedio que se obtiene, después de separar el oxiclóruo de fósforo en exceso, se hidroliza en forma benigna, después de lo cual, si se desea, en los compuestos de fórmula I así obtenidos con el significado de R_4 igual a R_5 , el resto aróilo se disocia por tratamiento con alcoholes, ácidos, o compuestos de reacción alcalina y los compuestos obtenidos de fórmula I se aíslan como bases libres o sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

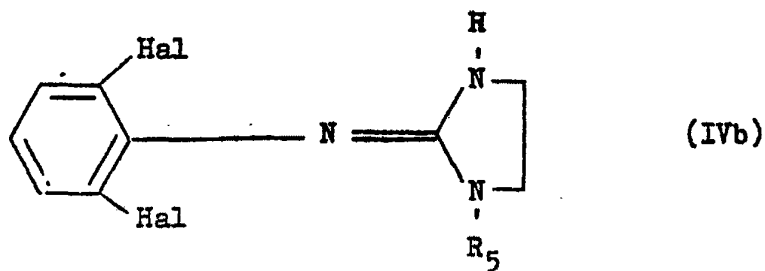
2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque por mol de derivado de anilina de fórmula II se emplean más de 3 moles de oxiclóruo de fósforo.

3º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se efectúa en oxiclóruo de fósforo en exceso como disolvente.

4º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la disociación del grupo aróilo R_5 en los compuestos de fórmula I con R_4 igual a R_5 , se efectúa con alcoholes inferiores alifáticos, preferentemente primarios, bajo calentamiento.

5º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque para la obtención de compuestos de fórmula general:





donde Hal significa cloro o bromo y R_4 tiene el significado indicado en la fórmula I, como producto de partida se emplea 2,6-dihalógeno-anilina.

10 6º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque para la obtención de 2-(2',6'-dicloro-fenilamino)-2-imidazolina y sus sales, 2,6-dicloroanilina se hace reaccionar con 1-aroil-imidazolidin-2-onas de fórmula

15 general III en presencia de como mínimo 2 moles de oxiclورو de fósforo por mol de 2,6-dicloroanilina y la mezcla de reacción se libera por evaporación del oxiclورو de fósforo en exceso, después de lo cual el resto de la evaporación se somete directamente a la disociación del resto acilo R_5 y la

20 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina así obtenida se separa como sal o como base libre.

7º.- Procedimiento para la obtención de derivados de 2-arilamino-2-imidazolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

28 JUL 1975

Madrid

CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT
28 JUL 1975

25
GOMEZ ACEG Y MUDEI
D.º P.º Firmado: L. Geste Firmado