

3

PATENTE DE INVENCION  
O.Z. 581 "Imidazolide".

Int. Cl. C07D // A61K

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS  
DE 2-ARILAMINO-2-IMIDAZOLINA.

-----

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

-----

Por las patentes austriacas N° 248 428, N° 250 344 y N° 250 345 es conocido que los derivados de 2-arilamino-2-imidazolina, especialmente el compuesto 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina tienen un destacado efecto hipotensivo, que va emparejado con un efecto sedante.

Por la patente belga N° 741 947 se conocen, además, los derivados de N-aróilo de estos derivados de 2-arilamino-2-imidazolina, por ejemplo, la 2-[N-benzoil-(2',6'-diclorofenil)-amino]-2-imidazolina, que asimismo tiene este efecto hipotensivo y, simultáneamente, sedante.

5

Estos derivados de N-aróilo se obtienen aquí por aroilización de las 2-arilamino-2-imidazolinas libres con los correspondientes cloruros de ácidos carboxílicos aromáticos, intercambiándose el resto ácido por el átomo de hidrógeno enlazado al nitrógeno de anilina.

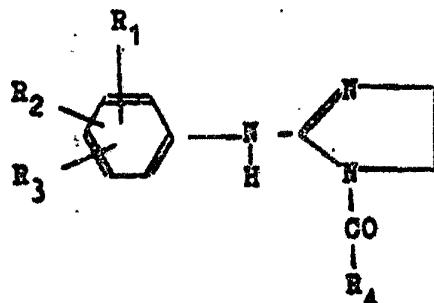
10

Se ha descubierto ahora que, en la aroilización de estas 2-arilamino-2-imidazolinas con ayuda de amidas activas de los ácidos carboxílicos aromáticos, se forman en muy buen rendimiento y con excelente pureza derivados de aróilo de estos nuevos compuestos con interesantes propiedades farmacológicas que no llevan el resto ácido en el nitrógeno de anilina, sino en el nitrógeno de imidazolina. La diferente estructura de estos compuestos, en comparación con los descritos en la patente belga N° 741 947, se puede demostrar, por distintas comprobaciones físicas, entre otras, por el punto de fusión mixto y la resonancia magnética nuclear.

15

20

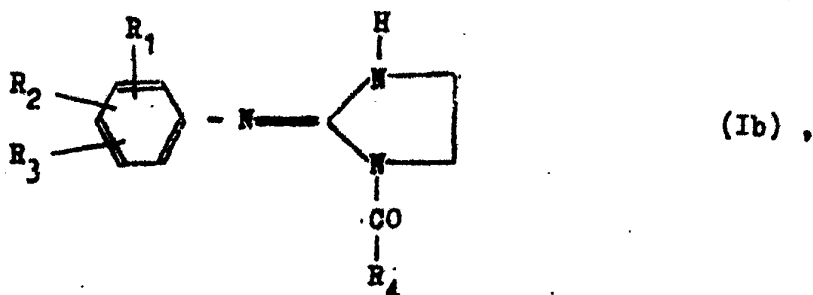
El objeto de la presente invención es, por lo tanto, un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 2-arilamino-2-imidazolina de fórmula general



(Ia)

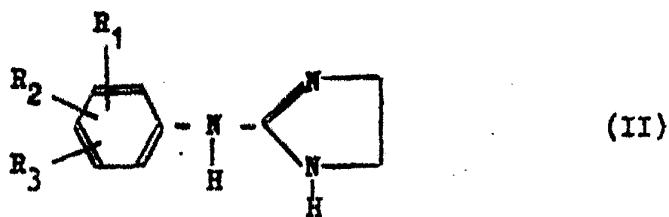
25

0



5 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 resto fenilo que, en caso dado, puede estar sustituido por un resto alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, que se caracteriza porque derivados de 2-amilamino-2-imidazolina de fórmula general

10

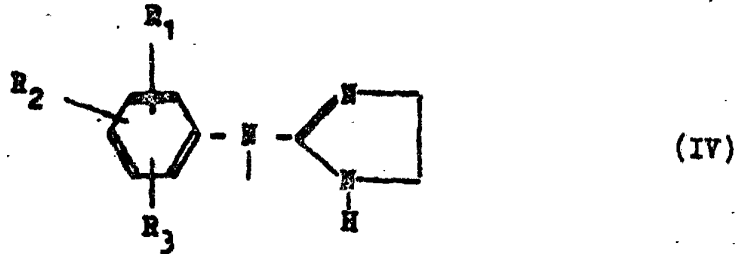


se hacen reaccionar, a temperatura normal o más elevada, con amidas activas de fórmula general

15



donde X significa el resto de un heteroaromato de cinco miembros, en caso dado condensado, conteniendo nitrógeno, o el resto de fórmula



5 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado definido en la fórmula I.

Bajo "amidas activas" se han de entender, en primer lugar, aquellos compuestos que en el trabajo de H.A.Staab y W.Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden", publicado en W.Foerst, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, V, página 53 y siguientes, se denominan "azolidas". Aquí se han de entender, en el sentido de la presente invención, en primer lugar, aquellas azolidas de los ácidos de fórmula  $R_4 \cdot \text{COOH}$ , que son análogas a las azolidas de ácido acético en la tabla I en la página 55 de este trabajo. Se pueden mencionar, por ejemplo, las 1,2,3-triazolidas, 1,2,4-triazolidas así como las azolidas derivadas del benzotriazol y benzimidazol. Especialmente conveniente es el empleo de las imidazolidas de los ácidos de fórmula  $R_4 \cdot \text{COOH}$ . Además, para la acilación, según la presente invención, se puede emplear, sin embargo, también la amida activa del compuesto de fórmula II, que contiene el resto ácido enlazado al nitrógeno de anilina.

20

El distinto desarrollo de la acilación con ayuda de azolidas, en comparación con aquella de los cloruros de áci

do, es muy sorprendente ya que, según el trabajo arriba citado de H.A. Staab y W.Rohr, la reactividad de estas azolidas se equipara a las de los haluros y anhídridos de ácidos.

5 La reacción de los compuestos de fórmula II con las amidas activas de fórmula III se puede efectuar según todas las condiciones usuales para el método de azolida. Convenientemente se procede agregando a una solución de la amida activa de fórmula III una solución de la 2-arilamino-2-imidazolina de fórmula II a acilar. La reacción se puede efectuar dejando reposar a temperatura ambiente, pero también se puede calentar, convenientemente hasta como máximo el punto de ebullición del disolvente empleado. Como tales disolventes se pueden mencionar, como ejemplo, tolueno, benceno, xileno, cloroformo, dimetilformamida, dioxano y tetrahidrofurano. La amida activa de fórmula III se emplea en cantidad, como mínimo, 10 equimolar, referido al compuesto de fórmula II, convenientemente, se aplica un exceso de un 10-20 %. El tiempo de reacción se selecciona según la reactividad de la amida activa y de la temperatura de reacción. Ascende, por lo general, 20 a varias horas.

Si como amida activa de fórmula III se emplea aquella, donde  $R_4$  significa el grupo de fórmula IV y en este grupo de fórmula IV y en el compuesto de fórmula II los sustituyentes del núcleo bencénico  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son idénticos, entonces no es necesario emplear el compuesto de fórmula II en 25 cantidad equimolar o en sólo un reducido defecto. En este caso, se trabaja con un considerable defecto, convenientemente, por debajo de medio equivalente, preferentemente hasta con sólo un décimo de equivalente, referido a la amida activa de fórmula III, ya que en el transcurso de la acilación se libe- 30

ra continuamente el compuesto de fórmula II de la amida activa de fórmula III. Esta variante del procedimiento de la presente invención se logra, por ejemplo, simplemente mediante hervor de los productos de partida en un disolvente inerte, aprótico, tal como, por ejemplo, tolueno o xileno.

Para la elaboración se elimina, en todas las variantes del procedimiento de la presente invención, convenientemente el disolvente una vez terminada la reacción, pudiéndose purificar el residuo seco por recristalización. En algunos casos, se recomienda digerir el residuo seco primeramente con agua, en caso dado bajo adición de algo de alcali, tal como solución de aosa o de bicarbonato sódico, presentándose entonces bien una cristalización o recogiendo la fase acuosa con un disolvente orgánico. El residuo de evaporación o bien el cristalizado se pueden, entonces, recristalizar si es necesario.

Para la reacción no es, en todos los casos, necesario preparar la amida activa de fórmula III en un proceso de trabajo independiente. Las azolidas de fórmula III se pueden producir también in situ del azol correspondiente y de un cloruro de ácido de fórmula  $R_4COCl$  y seguir elaborando directamente. Así, es, por ejemplo, posible hacer reaccionar cloruros de ácido de fórmula  $R_4COCl$  en tetrahidrofurano con imidazol y, terminada la reacción, introducir en la solución de reacción una solución del compuesto de fórmula II. Una obtención de la imidazolida de fórmula III in situ se logra también por reacción del ácido de fórmula  $R_4COOH$  con N,N'-carbonyldiimidazol.

Las amidas activas, donde X significa el grupo de fórmula IV, se obtienen según el procedimiento de la patente

belga Nº 741 947.

Los compuestos de fórmula Ia o bien Ib son productos unitarios, que cristalizan bien. La estructura de estos compuestos no se puede determinar inequívocamente ya que ha  
5 de quedar abierto si el enlace doble se dispone en el anillo imidazolina (Ia) o exocíclicamente (Ib). Presentan propiedades farmacéuticas muy interesantes. Son de destacar aquí, especialmente, los compuestos de fórmula Ia o bien Ib, donde el anillo fenilo, en la posición 2 y 6, está sustituido por haló  
10 geno. Tales compuestos, donde  $R_4CO$  significa el resto benzóilo, m- o p-tolucilo, poseen asimismo un efecto reductor de la presión sanguínea como los compuestos de fórmula II, por ejemplo, la 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina y como aque  
15 llos derivados de aróilo, que se describen en la patente belga Nº 741 947, pero el componente de efecto sedante está considerablemente menos destacado. Una proporción especialmente favorable entre el efecto reductor de la presión sanguínea y el efecto sedante se aprecia en aquel compuesto, donde  
20  $R_4CO$  significa benzóilo, de manera que al aplicar este compuesto como hipotensivo queda suprimida, entre otros, el cansancio que se presenta como efecto secundario desagradable. Todos estos compuestos se resorben excelentemente por vía  
oral, especialmente aquellos compuestos con  $R_4CO$  igual a benzóilo.

25 La misma dirección de eficacia se aprecia en los demás compuestos de fórmula IVa o bien IVb, si bien, en distinta escala.

La falta del efecto sedante o bien amortiguador del sistema central se puede determinar aquí fácilmente mediante  
30 comprobación de la presencia del reflejo del seno carótico en

5 el conejo narcotizado después de la administración de los mencionados compuestos de fórmula Ia o bien Ib en dosis de 100 microgramos/kg. Este reflejo está casi totalmente inhibido en la administración de la misma dosis de 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina. Además, se aprecia también en el comportamiento variado de ratones despiertos después de la administración de 5 ó 10 mg/kg de estos compuestos de benzoílo o bien de p-tolueno de la fórmula Ia o bien Ib.

10 Los mencionados compuestos de la fórmula Ia o bien Ib, con  $R_4CO$  significando benzoílo, m- o p-tolueno, se pueden administrar, por lo tanto, en la medicina como hipotensivos en todas las formas de administración usuales para fines farmacéuticos, tales como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, emulsiones, soluciones o soluciones inyectables.

15 Para ello, se pueden emplear, según la forma de administración, bien las bases libres o las sales. Como sales sirven, por ejemplo, aquéllas con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como hidroháluros, fosfatos, oxalatos, o-clorotefilinato o las sales con resinas sintéticas ácidas.

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

Las absorciones RMN, indicadas en estos ejemplos, se señalan en valores  $\delta$ .

#### Ejemplo 1

25 1,47 g de ácido benzóico (12 mmoles) se disuelven en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto y a esto se agregan, bajo agitación, 1,95 g de N,N'-carbonildiimidazol. La mezcla se deja durante 45 minutos a temperatura ambiente. Bajo agitación, se agrega a esto una solución de 2,30 g de 2-(2',6'-di-

5 clorofenilamino)-2-imidazolina en 25 cc de tetrahidrofurano absoluto y, después, se deja reposar durante 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente se separa por destilación a presión normal y el residuo se digiere con unos 50 cc de solución al 0,5 % de bicarbonato sódico, con lo que se presenta cristalización. Se separa por filtración, el cristalizado se lava bien con H<sub>2</sub>O y se seca en vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtienen así 3,31 g de 1-benzoil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina en bruto, que se recrystaliza en isopropanol.

10 Rendimiento en producto puro 2,65 g (lo que corresponde a un 77,2 % de la teoría) del p.f. 160-162°C.

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>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

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

UV: λ = 237 nm (sh; ε = 22 100) en etanol

IR: (KBr) 3310 cm<sup>-1</sup>, 1686 cm<sup>-1</sup>, 1656 cm<sup>-1</sup>, 1612 cm<sup>-1</sup>, 1579 cm<sup>-1</sup>

20 RMN: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,42 (2H, triplet aproximado), 4,01 (2H, triplet aproximado), aprox. 4,10 (m, ancho, NH, se inter cambia por D<sub>2</sub>O).

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

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

Valor pKa = 6,10 (en metilcelosolve al 70 % a temperatura ambiente)

RMN: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,66 (s, 4H), 6,43 (m, ancha, NH, intercambia por  $\text{D}_2\text{O}$ ), que también son claramente distintas.

Ejemplo 2

5 4,60 g de 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina (20 mmoles) y 4,23 g de p-toluilimidazolida (23 mmoles) se hierven bajo reflujo durante 2,5 horas en 60 cc de tolueno absoluto. Después se evapora, el residuo se digiere con 40 cc de isopropanol, se filtra y se seca; se obtienen así 6,27 g de 1-p-toluil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina (lo  
10 que equivale a un 90,2 % de la teoría) del p.f. 156-176°C, que para su purificación se recristaliza en isopropanol. Se obtienen así 5,74 g de producto puro (lo que equivale a un 82,7 % de la teoría) del p.f. 172-175°C.

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

15 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: 4,18 (en metilcelosolve al 70 % a temperatura ambiente)

UV:  $\lambda = 236 \text{ nm}$  (sh,  $\epsilon = 20 \text{ 2000}$ ) en etanol

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

20 RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,48 (2H, triplet aproximado), 4,07 (2H, triplet aproximado) aprox. 4,20 (m, ancha, NH, intercambia por  $\text{D}_2\text{O}$ ).

Ejemplo 3

25 1,63 g de imidazol (24 mmoles) se disuelven en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto. A esta solución se gotea una solución de 1,85 g de cloruro p-tolúílico (12 mmoles) en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto y, una vez terminado el go-

teo, se agita la mezcla aún durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se separa por filtración del imidazol-hidrocloreto precipitado, el cristalizado se cubre con 5 cc de tetrahidrofurano absoluto y se separa exactamente por succión.

5 El filtrado obtenido se agrega en el plazo de 5 minutos, bajo agitación, a una solución de 2,30 g de 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina (10 mmoles) y, después, se deja durante 20 horas a temperatura ambiente. Se evapora, el residuo se trata en caliente con 25 cc de isopropanol y después se deja

10 reposar durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtra, se lava con isopropanol y se seca. Se obtienen así 2,99 g de 1-p-toluil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina pura, lo que equivale a un 85,9 % de la teoría, del p.f. 172-175°C, que es idéntico al producto descrito en el ejemplo 2.

15 Ejemplo 4

3 g de ácido o-tolúílico (22 mmoles) se disuelven en 70 cc de tetrahidrofurano absoluto, se mezcla con 3,57 g de N,N'-carbonildiimidazol y se agita durante una hora a temperatura ambiente. A continuación se agrega una solución de

20 4,60 g de 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina en 30 cc de tetrahidrofurano. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Después, se evapora en vacío hasta sequedad, el residuo se frota bien con 150 cc de H<sub>2</sub>O, se filtra, se lava con agua y se seca. Se obtienen así 6,05 g

25 de 1-o-toluil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina en bruto. P.f. 160-175°C (esto equivale a un 87,1 % de la teoría).

Para su purificación se recristaliza en isopropanol, se obtienen así 5,61 g (esto equivale a un 80,9 % de la teoría) de producto de análisis puro del p.f. 179-180°C.

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

UV:  $\lambda = 242$  nm (sh,  $\epsilon = 13\ 150$ ) en etanol

IR: (KBr)  $3\ 355$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $1\ 706$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $1\ 643$   $\text{cm}^{-1}$

RMN: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 3,94 (2H, triplet aproximado), 4,05 y  
aprox. 4,20 (juntos 3 H, de los cuales 1 H intercambiable por  
5  $\text{D}_2\text{O}$ , queda m en 4,05, 2H).

#### Ejemplo 5

3 g de ácido m-tolúílico (22 mmoles) se disuelven  
en 70 cc de tetrahidrofurano, se mezcla con 3,57 g de N,N'-  
carbonildiimidazol y se agita durante una hora a temperatura  
10 ambiente. Después, se agrega una solución de 4,60 g de 2-(2',  
6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina en 30 cc de tetrahidrofurano  
absoluto. La mezcla se deja reposar durante la noche a  
temperatura ambiente. Después, se evapora en vacío hasta se-  
quedad, el residuo se frota bien con 150 cc de  $\text{H}_2\text{O}$ , se fil-  
15 tra, se lava con agua y se seca. Se obtienen así 6,92 g de  
1-m-toluil-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, que para  
su purificación se recristaliza en benceno : ciclohexano  
(1:1) e isopropanol, obteniéndose 6,21 g (esto corresponde a  
un 89,4 % de la teoría) de material de análisis puro del p.f.  
20  $157-158^\circ\text{C}$ .

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

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

IR: (KBr)  $3\ 430$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $1\ 680$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $1\ 654$   $\text{cm}^{-1}$

RMN: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 3,48 (2H, triplet aproximado), 4,07  
25 (2H, triplet aproximado) aprox. 4,2 (m, ancho, N-H, parcial-  
mente superpuesto).

#### Ejemplo 6

0,65 g de ácido benzoico se disuelven en 20 cc

(12 mmoles) de tetrahidrofurano absoluto y se agregan 0,86 g (12 mmoles) de N,N'-carbonildiimidazol. Para su reacción, la mezcla se deja reposar durante 30 a 40 minutos a temperatura ambiente. A la solución clara se agrega una solución de 0,93 g de 2-(2'-cloro-6'-metilfenilamino)-2-imidazolina en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto y se calienta durante 3,5 horas bajo reflujo. Seguidamente se evapora. El residuo se digiere con 20 cc de solución al 0,5 % de bicarbonato sódico, se filtra, se lava con H<sub>2</sub>O y se seca. Se obtienen así 1,29 g de 1-benzoil-2-(2'-cloro-6'-metilfenilamino)-2-imidazolina en bruto (lo que corresponde a un 92,8 % de la teoría).

Después de recristalizar en ciclohexano se obtienen 1,11 g de producto puro (estos son 79,8 % de la teoría) del p.f. 124-127°C.

UV:  $\lambda = 234$  nm (sh;  $\epsilon = 16\ 600$ ) en etanol

IR: (KBr) 3415 cm<sup>-1</sup> (exacto) 1673 cm<sup>-1</sup>, 1643 cm<sup>-1</sup>

RMN: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,37 (2H, triplet aproximado), 3,97 (2H, triplet aproximado), 470 (m, ancho, N-H, intercambiable por D<sub>2</sub>O).

#### 20 Ejemplo 7

1,47 g de ácido benzóico se disuelven en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto. Bajo agitación se agregan entonces 1,95 g de N,N'-carbonildiimidazol, la mezcla se deja durante 40 minutos a temperatura ambiente y, a esto, se agrega una solución de 3,19 g de 2-(2',6'-dibromofenilamino)-2-imidazolina en 50 cc de tetrahidrofurano y se deja reposar durante 42 horas a temperatura ambiente. Después, se separa el disolvente por destilación, bajo presión normal, y el residuo se digiere con 40 cc de solución al 1 % de bicarbonato sódico, con lo que se presenta cristalización. El cristalizado se separa por

succión, se lava bien con agua y se seca.

Se obtienen así 4,02 g de 1-benzoil-2-(2',6'-dibromofenilamino)-2-imidazolina, que para su purificación se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 3,31 g (esto son 78,6 % de la teoría) de producto puro del p.f. 193-197°C.

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

UV:  $\lambda = 240$  nm (sh,  $\xi = 17\ 400$ )  $\lambda = 290$  nm (sh;  $\xi = 3660$ ) en etanol

IR: (KBr)  $3375\text{ cm}^{-1}$ ,  $1697\text{ cm}^{-1}$ ,  $1638\text{ cm}^{-1}$

10 RMN: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,49 (2H, triplet aproximado) 4,11 (2H, triplet aproximado), aprox. 4,05 (m, ancho, N-H, parcialmente cubierto).

#### Ejemplo 8

15 200 mg de 2- $\sqrt{\text{N}}$ -benzoil-N-(2',6'-diclorofenil)-amino-2-imidazolina se hierven con 15 mg de 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina en 10 cc de tolueno absoluto durante 32 horas bajo reflujo. Después se evapora hasta sequedad y el residuo se recristaliza en 8 cc de isopropanol. Se obtienen así 160 mg de 1-benzoil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina pura del p.f. 160-162°C, que es idéntico al producto según el ejemplo 1.

#### Ejemplo 9

25 500 mg de 2- $\sqrt{\text{N}}$ -m-toluil-(2',6'-diclorofenil)-amino-2-imidazolina (1,43 mmoles) se calientan con 33 mg de 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina (0,143 mmoles) en 20 cc de xileno absoluto durante 18 horas bajo reflujo. El disolvente se extrae en vacío, el residuo se disuelve en caliente en 3,5 cc de isopropanol y se cristaliza lentamente.

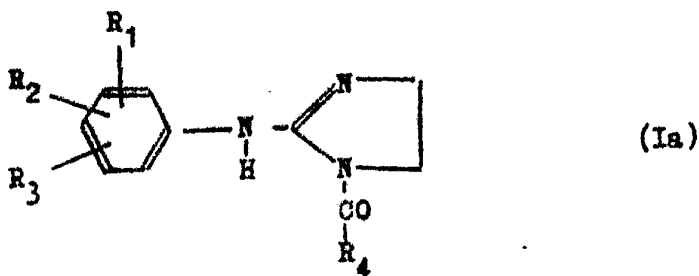
Se obtienen así 342 mg (esto son 68,4 % de la teoría) de 1-m-toluil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina pura del p.f. 157-158°C, que es idéntica al producto según el ejemplo 5.

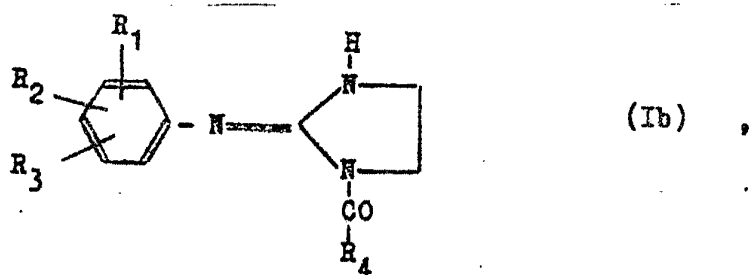
5 La 2-[N-m-toluil-(2',6'-diclorofenil)-amino]-2-imidazolina, que sirve como producto de partida, se obtiene por reacción de 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina con cloruro de ácido m-tolúico. P.f. 159-164°C.  
pKa = 6,68 (en metilcelosolve al 70 % a temperatura ambiente).

10 NOTA .-

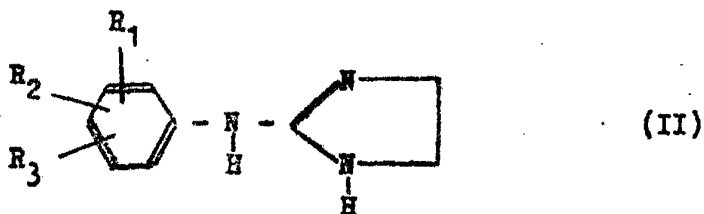
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Austria, bajo el número A 5474/74, de fecha de 3 de julio de 1.974, 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 NUEVOS DERIVADOS DE 2-ARILAMINO-2-IMIDAZOLINA; caracterizándose por lo siguiente:

25 1.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 2-arilamino-2-imidazolina de fórmula general





5 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 sea, como mínimo, uno de los restos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  distinto a hidrógeno, y  $R_4$  significa un resto fenilo que, en caso dado, está sustituido por un resto alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, caracterizado porque derivados de 2-arilamino-2-imidazolina de fórmula general



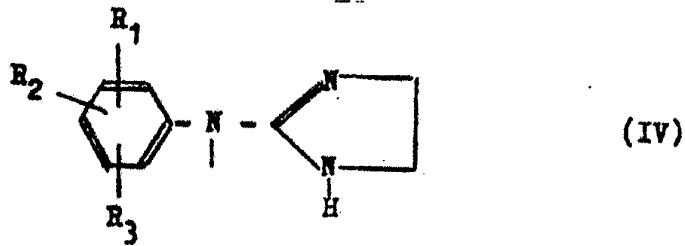
10

se hacen reaccionar con amidas activas de fórmula general



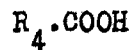
15

donde X significa el resto de un heteroaromato de cinco miembros, que contiene nitrógeno, en caso dado condensado, o el resto de fórmula



donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado definido en la fórmula I, a temperatura normal o más elevada.

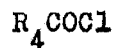
5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la amida activa de fórmula III, en la mezcla de reacción, se obtiene por reacción del ácido de fórmula



10 c de sus haluros de ácido con compuestos imino libres de fórmula X-H o con sus derivados reactivos, e inmediatamente a continuación, se le agrega a la solución de reacción el compuesto de fórmula II.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la amida activa de fórmula III es una imidazolida.

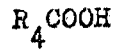
15 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque la imidazolida se prepara in situ por reacción del cloruro de ácido de fórmula



con imidazol.

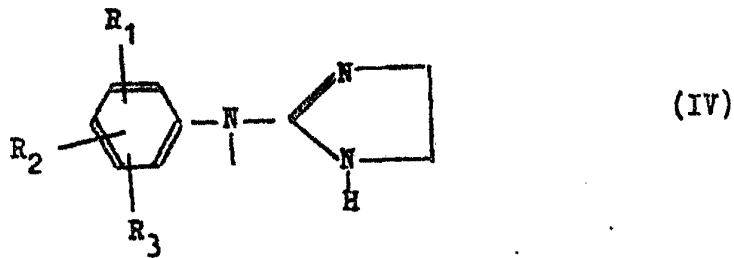
20 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque la imidazolida se prepara in situ por reac

ción del ácido de fórmula



con carbonildiimidazol.

5 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como amida activa de fórmula III se emplea aquélla donde X tiene el significado de



10 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , en el resto X, tienen el mismo significado como aquéllos en los compuestos de fórmula II, empleados para la reacción, empleándose los compuestos de fórmula II en defecto con respecto a la cantidad existente de compuesto de fórmula III.

15 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque del compuesto de fórmula II se emplean 1/10-equivalentes, referido al compuesto de fórmula III.

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

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

20 JUN 1975

Madrid,

CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT.

Por el Firmado: ~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~

*Jesús Suárez*