



ES	44 1385	AI
	FECHA DE PRESENTACION	
	30-9-1975	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 24 46 758.1	1-10-74	R.F.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C 07D // A 61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 2-FENILIMINO-IMIDAZOLIDINAS DISUSTITUIDAS"

71 SOLICITANTE (S)
G.H. BOEHRINGER SOHN

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)
Dr. Helmut Stähle, Dr. Herbert Köppe, Dr. Werner Kummer y Dr. Wolfgang Hoefke

73 TITULAR (ES)

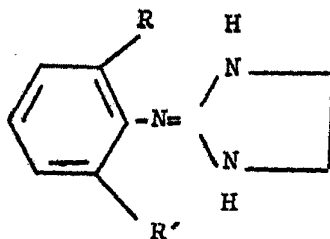
74 REPRESENTANTE
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

Desde hace mucho tiempo las 2-fenilimino-imidazolidinas hacen preciso un intenso interés a causa de sus sobresalientes propiedades farmacológicas y terapéuticas. Por lo tanto, compuestos de este tipo han sido descritos de modo múltiple en la bibliografía y han sido hechos públicos, por ejemplo, en las memorias de patente belgas 623.305, 653.933, 687.656, 687.657 y 705.944. En estas citas bibliográficas se indican también los procedimientos esenciales para la preparación de 2-fenilimino-imidazolidinas.

Basándose en recientes investigaciones se ha comprobado que entre las características estructurales necesarias para una estimulación α -adrenérgica central corresponde una importancia decisiva a la configuración en el caso de 2-fenilimino-imidazolidinas. Basándose en consideraciones de relación entre estructura y efecto se ha encontrado que sólo manifiestan un buen efecto hipotensor los derivados cuyo anillo fenilo y cuyo anillo imidazolidina ocupan una configuración aplanar (no plana) uno con relación al otro. En este caso, está impedida la libre capacidad de rotación del anillo fenilo alrededor del enlace simple C-N y los dos anillos están situados perpendiculares o casi perpendiculares uno con respecto al otro.

Se puede alcanzar la aplanaridad en el caso de 2-fenilimino-imidazolidinas efectuando sustitución en

las posiciones orto de la porción aromática de la molé-
cula:

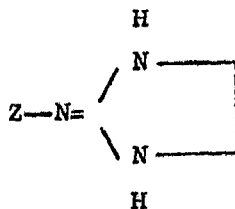


15

Atomos voluminosos o grupos de átomos volu-
minosos en estas posiciones impiden y obstaculizan la li-
bre capacidad de rotación del anillo fenilo alrededor del
enlace simple C-N, y por consiguiente impiden la posibi-
lidad de un ajuste coplanar de los dos anillos entre
sí.

20

Es objeto del invento un procedimiento para
la preparación de nuevas 2-fenilimino-imidazolidinas di-
sustituídas en posiciones orto y orto', de la fórmula ge-
neral

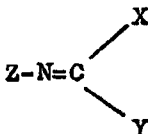


I

así como de las sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles de las mismas con valiosas propiedades terapéuticas, especialmente antihipertensoras. En la fórmula I, Z significa un radical tomado del grupo de 2-etil-6-metilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,6-dihidroxifenilo, 2,6-ditri fluorometilfenilo, 2-bromo-6-metilfenilo, 2-bromo-6-clorofenilo o 2-cloro-6-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-6-trifluorometilfenilo.

La preparación de los nuevos compuestos de la fórmula I se efectúa por:

Reacción de un compuesto de la fórmula general



II

en la que Z posee los significados arriba indicados y X e Y, que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, o un grupo sulfhidrilo, alcohilitio, alcoxi, hidroxilo, amino o nitroamino, abarcando los radicales alcoholilo de 1 a 4 átomos

mos de carbono, con etilendiamina o con sales de la misma.

5 Compuestos de partida de la fórmula II son, por ejemplo, isocianuro-dihalogenuros, especialmente isocianuro-dicloruros, tioureas, O-alcoholureas o sales por adición de ácido de las mismas, S-alcoholitioureas o sales por adición de ácido de las mismas, conteniendo los radicales alcoholo en las dos últimas clases de compuestos de 1 a 4 átomos de carbono, guanidinas, también en forma de sales por adición de ácido, ésteres de ácidos carbámicos, cloruros de ácidos tiocarbámicos, cloruros de ácidos alcoholitiocarbámicos o nitroguanidinas.

10

La reacción se efectúa a temperaturas entre 0 y 200°C, dependiendo de los radicales X e Y. Como disolventes pueden utilizarse disolventes próticos polares, apróticos polares o no polares. Dependiendo de los radicales X e Y, no obstante, la reacción puede efectuarse también sin utilización de disolventes a temperatura elevada. Si uno o ambos radicales X e Y significan un átomo de halógeno, se aconseja utilizar en la reacción un agente fijador de ácidos. El tiempo de reacción se ajusta a la reactividad de los componentes empleados y oscila entre algunos minutos y varias horas.

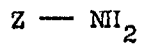
15

20

La preparación de las nuevas anilinas disustituídas en 2,6 de la fórmula

25

22.1.76

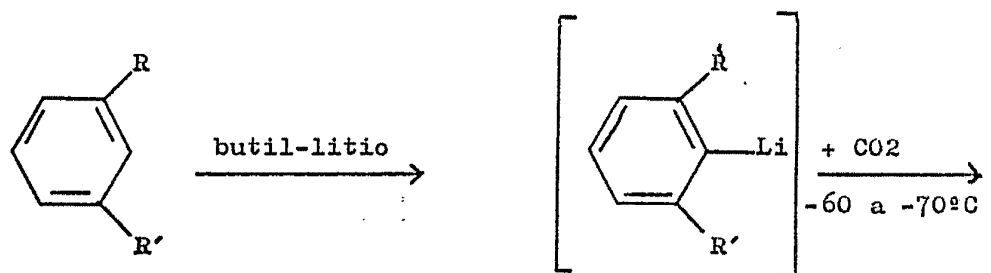


III

5 utilizadas como productos de partida, se efectúa en general de acuerdo con uno de los dos modos de reacción que se explican esquemáticamente a continuación.

Modo de reacción 1:

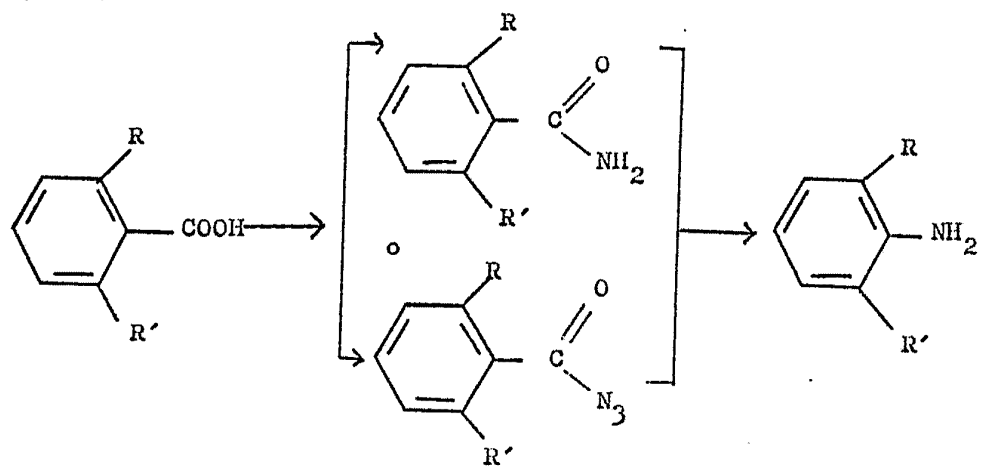
10



15

R, R' \neq Br.

20

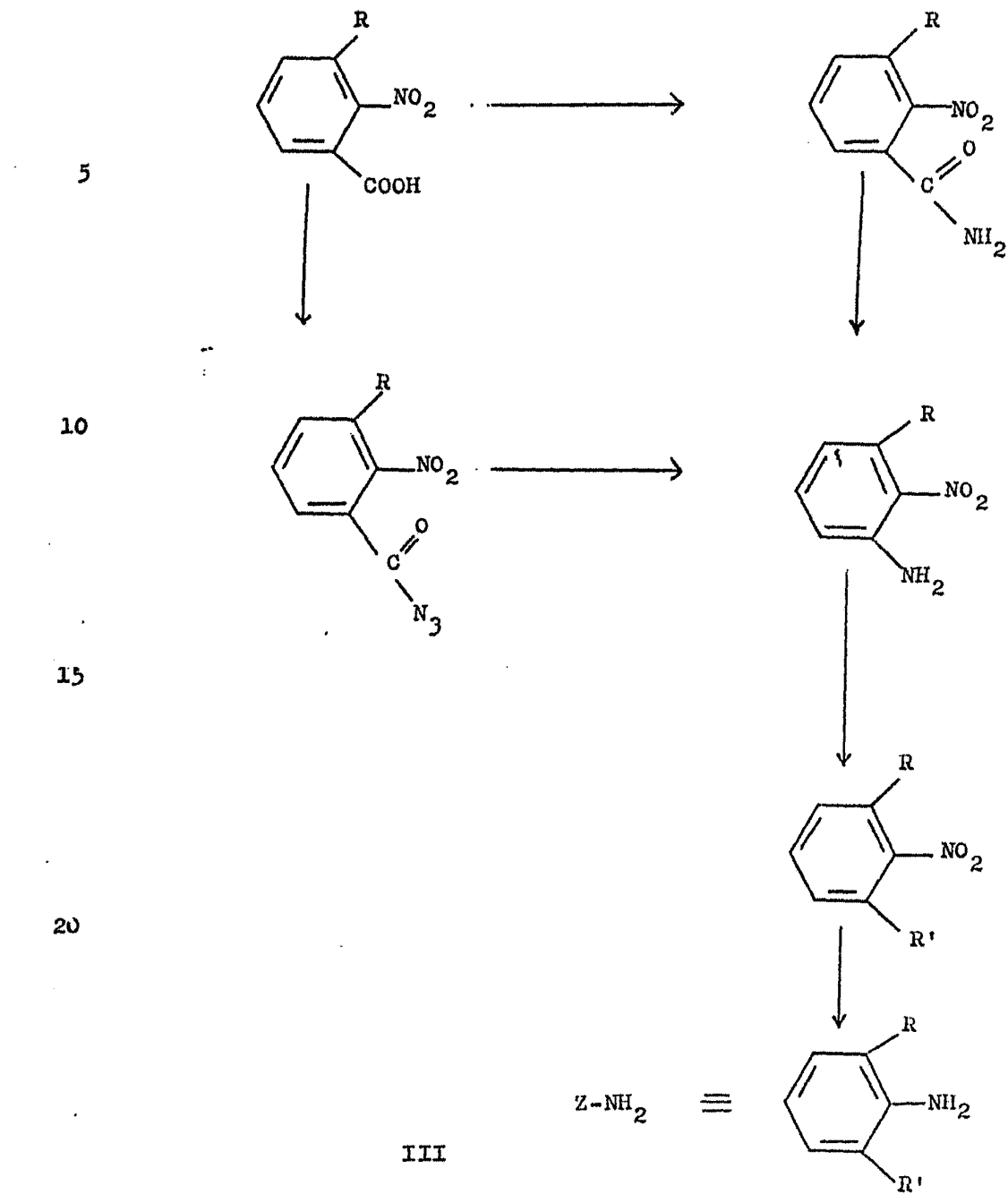


25

22.1.76

 $\equiv Z - NH_2$ III

Modo de reacción 2.

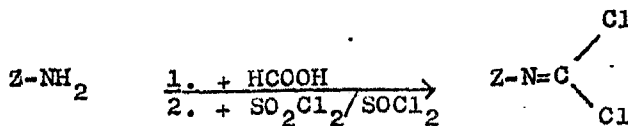


En el caso del modo de síntesis de acuerdo con 1, aparte de los ácidos benzoicos resultan habitualmente también los isómeros de los mismos, que del mejor de los modos son separados por cromatografía en columna (sobre gel de sílice).

La síntesis de 2,6-ditrifluorometilfenil-litio, que es un compuesto intermedio para la preparación de 2,6-ditrifluorometilanilina, ha sido descrita, por ejemplo, por G. Hallas y otros en J. Soc. Dyers and Colourists 1970, 86, 200.

Los productos intermedios o productos de partida del procedimiento se derivan todos ellos de las anilinas con la estructura III así preparadas, y pueden obtenerse de acuerdo con métodos conocidos de la bibliografía. Por ejemplo, los isocianuro-dicloruros de la fórmula II se pueden preparar a partir de las anilinas III del siguiente modo:

20



III

25

22.1.76

Las 2-fenil-iminoimidazolidinas de la fórmula I, que pueden prepararse de acuerdo con el invento, pueden ser transformadas de modo 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 caproico, ácido valérico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido etanofosfórico, 8-cloroteofilina y similares.

Los nuevos compuestos, así como sus sales por adición de ácido, tienen valiosas propiedades terapéuticas y especialmente propiedades hipotensoras, y por lo tanto pueden encontrar utilización en el tratamiento de las diversas formas de presentación de la hipertonia. Los compuestos de la fórmula general I pueden ser administrados por vía enteral o también por vía parenteral. La dosificación se encuentra en 0,1 hasta 80 mg, preferiblemente en 0,5 hasta 30 mg.

Los compuestos de la fórmula I o sus sales

22.1.76

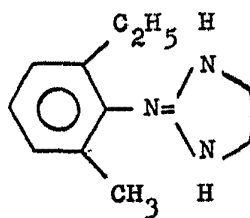
por adición de ácido pueden pasar a emplearse también con sustancias activas de otros tipos. Formas de administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones o polvos; en tales casos pueden encontrar utilización para la preparación de las mismas las sustancias auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicas usualmente utilizadas, o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1.

2-(2-etil-6-metilfenilimino)-imidazolidina.



322 g (0,96 moles) de yodhidrato de N-(2-etil-6-metilfenil)-S-metil-isotiouronio son calentados con

agitación a 150°C durante 20 minutos en un baño de aceite juntamente con 96 ml de etilendiamina. Después de ello la etilendiamina en exceso es eliminada en vacío. El residuo viscoso es recogido en un poco de metanol y la base bruta es precipitada con lejía de potasa al 50% con simultánea adición de agua. Para ello se necesita de una refrigeración con hielo. Tras separar por decantación la fase acuosa, la base oleosa es disuelta en cloroformo, la solución en cloroformo es secada sobre sulfato de magnesio anhidro y es concentrada en vacío.

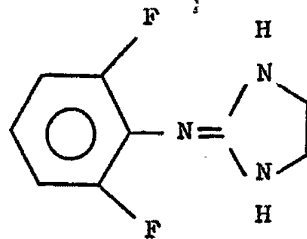
El residuo es disuelto en ácido clorhídrico diluido y la solución obtenida de este modo es extraída fraccionadamente con éter con diferentes valores de pH (adición de lejía de sosa diluida). Las fracciones puras según cromatografía en capa delgada son reunidas y concentradas hasta sequedad en vacío. Para la purificación adicional se cromatografía sobre Al_2O_3 (cloroformo en calidad de agente de elución). Se obtienen 32,4 g de base de imidazolina con elevado grado de pureza de punto de fusión 134-136°C, correspondientes a 16,6% de la teoría.

Ejemplo 2.-

2-(2,6-difluorofenilimino)-imidazolidina.

25

22.1.76



5

10

15

20

25

22.1.76

5,8 g de la tiourea de punto de fusión 148-149°C, preparada a partir de 2,6-difluoroanilina (bibliografía: J. of Medicinal Chemistry 11/4, 814 (1968)) son calentados durante 3 horas a la temperatura de reflujo en 30 ml de metanol absoluto juntamente con 2,8 ml de yoduro de metilo. El yodhidrato de N-(2,6-difluorofenil)-S-metil-isotiuronio de punto de fusión 150°C que resulta en este caso (con rendimiento cuantitativo) es calentado a 155-160°C con agitación en un baño de aceite con 3,1 ml de etilendiamina (150%). En tal caso se separa metilmercaptano y amoníaco. Después de 15 minutos el producto de reacción es recogido en 20 cm³ de metanol y es purificado con carbón activo. Después de filtración la solución transparente, de color amarillo claro, es alcalinizada con lejía de potasa al 50% y la base de imidazolina sólida separada es filtrada con succión. Después del lavado con agua y del secado se obtienen 1,3 g (correspondientes a 21,4% de la teoría) de base pura se-

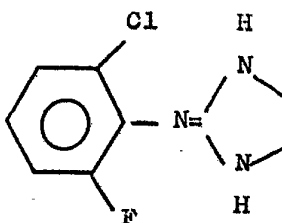
gún cromatografía en capa delgada de punto de fusión 169-170°C. El clorhidrato de 2-(2,6-difluorofenil-imino)-imidazolidina funde a 248-250°C. Este tiene color blanco y se disuelve bien en agua y en alcoholes.

5

Ejemplo 3.

2-(2-cloro-6-fluorofenilamino)-imidazolidina

10



15

El clorhidrato de 2-cloro-6-fluoro-anilina de punto de fusión 179-180°C, preparado de acuerdo con el modo de reacción 1, es hecho reaccionar con tiocianato de amonio en clorobenceno para formar N-(2-cloro-6-fluorofenil)-tiourea (punto de fusión 135°C), y ésta es hecha reaccionar adicionalmente con yoduro de metilo para formar yodhidrato de N-(2-cloro-6-fluorofenil)-S-metil-isotiouronio. 13,2 g de yodhidrato de isotiouronio son calentados con agitación durante 15 minutos a 150 hasta 160°C en un baño de aceite junto con 3,8 ml de etilendia

25

22.1.76

mina (150%). La masa fundida transparente, homogénea,
es disuelta en aproximadamente 30 ml de metanol tras el
enfriamiento, y la solución es purificada con carbón ac-
5 tivo. Después de ello la base de imidazolina es precipi-
tada con lejía de potasa al 50% (enfriando con hielo),
es filtrada con succión, lavada con agua y secada.

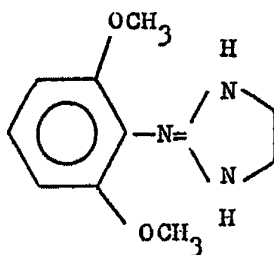
Rendimiento: 1,8 g correspondientes a 22,2%
de la teoría. Punto de fusión 139-142°C.

10 El clorhidrato preparado de modo usual funde
a 260-262°C. La sustancia es pura según cromatografía
en capa delgada.

Ejemplo 4.-

2-(2,6-dimetoxifenilimino)-imidazolidina

15



20

1,77 g de yodhidrato de N-(2,6-dimetoxifenil)-
-S-metil-isotiouronio de punto de fusión 193-195°C son
25 calentados a reflujo durante 1 hora en 10 ml de n-butanol

22.1.76

5 juntamente con 0,5 ml de etilen-diamina. Después del enfriamiento, el producto sólido separado es filtrado con succión. Se obtienen 0,5 g del yodhidrato de 2-(2,6-dimetoxi-fenilimino)-imidazolidina de punto de fusión 207-208°C. Este es difícilmente soluble en agua, pero bien soluble en etanol y dimetilsulfóxido.

Preparación de la base de imidazolidina.

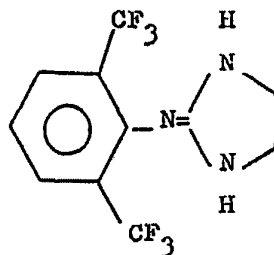
10 1,5 g del yodhidrato arriba obtenido son disueltos en 75 ml de agua y la base de imidazolidina es puesta en libertad con lejía de sosa 5 N. Esta permanece disuelta al principio. Sólo después de precipitación por salificación con sal común se separa la base en forma sólida. Esta es recogida en cloroformo, la fase en 15 cloroformo es separada, es secada sobre sulfato de magnesio anhidro y es concentrada en vacío a un pequeño volumen. Tras añadir éter absoluto se separa la base por cristalización. Rendimiento: 0,5 g. Punto de fusión: 155-20 -157°C.

Ejemplo 5.

2-(2,6-di-trifluorometilfenilimino)-imidazolidina

25

22.1.76



10 1,25 g (0,004 moles) de N-(2,6-di-trifluoro
 metilfenil)-isocianuro-dicloruro [preparado a partir de
 1,3-di-(trifluorometil)-benceno pasando por, ácido 2,6-
 -di-(trifluorometil)-benzoico (punto de fusión 136-138°C),
 2,6-di(trifluorometil)-benzamida (punto de fusión 200-
 -202°C), 2,6-di-(trifluorometil)-anilina y 2,6-di(trifluo
 15 rometil)-formanilida (punto de fusión 179-181°C)] son
 hechos reaccionar con agitación a 10°C juntajente con 2,7 g
 de etilendiamina en 15 ml de éter absoluto. Después de
 haber añadido totalmente el isocianuro-dicloruro se pue-
 de aumentar la temperatura hasta la temperatura ambiente
 20 y a ésta se continúa agitando durante 30 minutos más. La
 mezcla de reacción es concentrada hasta sequedad en vacío
 y el residuo es disuelto en ácido clorhídrico diluido.
 Con un valor de pH de aproximadamente 5,5 se extrae dos
 veces con éter con el fin de efectuar la purificación.
 25 Luego la solución acuosa de clorhidrato de imidazolidina

5

es alcalinizada con lejía de sosa 5 N con simultánea adición de éter de petróleo. Se inicia cristalización. Después de la filtración con succión, del lavado con un poco de agua y con éter de petróleo, y del secado se obtiene una base de imidazolidina todavía ligeramente impurificada de punto de fusión 170-174°C.

10

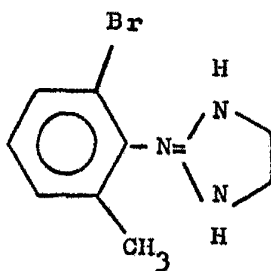
Rendimiento: 360 mg correspondientes a 30,2% de la teoría. Para la purificación de la base bruta se cromatografía sobre gel de sílice. Como agente de elución sirve una mezcla de metanol:acetona:cloroformo = 6:3:15. De esta manera se obtiene 2-(2,6-di-trifluorometilfenilimino)-imidazolidina con elevado grado de pureza, de punto de fusión 177-178°C.

15

Ejemplo 6.

2-(2-bromo-6-metilfenilimino)-imidazolidina

20



25

La 2-bromo-6-metilánilina sintetizada de acuer

22.1.76

do con el modo de reacción 2 es hecha reaccionar pasando por la N-(2-bromo-6-metil-fenil)-tiourea (punto de fusión 166 a 168°C) para formar el yodhidrato de N-(2-bromo-6-metilfenil)-S-metil-isotiouronio, del cual 17,4 g (0,045 moles) son calentados a reflujo durante 10 horas juntamente con 4,5 ml de etilendiamina en 50 ml de etilenglicol-monometil-éter. Después de este tiempo la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad en vacío y el residuo semisólido se disuelve en metanol. Después de tratamiento con carbón activo se alcaliniza la solución metanólica con lejía de potasa al 50%. La base de imidazolidina precipitada es filtrada con succión después de ello. Para la purificación adicional de la misma se la disuelve en ácido clorhídrico diluido y la solución en ácido clorhídrico se extrae varias veces con éter. Luego se extrae fraccionadamente con éter a diferentes valores de pH. Las fracciones casi puras según cromatografía en capa delgada son reunidas y después del secado son concentradas sobre sulfato de magnesio anhidro. Para la cristalización se agita el residuo remanente con un poco de éter absoluto. Rendimiento: 2,6 g. Punto de fusión 140-145°C.

La transformación en base con elevado grado de pureza se efectúa por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el agente de elución metanol:acetona:clo

roformo = 6:3:15.

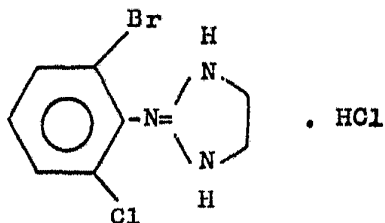
El punto de fusión del compuesto purificado de este modo es entonces de 142-144°C.

5

Ejemplo 7.

Clorhidrato de 2-(2-bromo-6-cloro-fenilimino)-imidazolidina

10



15

La 2-bromo-6-cloroanilina necesaria fue sintetizada a partir de ácido 3-cloro-2-nitrobenzoico de manera correspondiente al modo de reacción 2 arriba descrito, pasando por las siguientes etapas:

20

cloruro de 3-cloro-2-nitro-benzoilo, punto de fusión 62-64°C; 3-cloro-2-nitrobenzamida de punto de fusión 200-203°C; 3-cloro-2-nitro-anilina de punto de fusión 60-65°C y 3-cloro-2-nitro-bromobenceno y reducción para formar la anilina.

25

Se hace reaccionar 2-bromo-6-cloro-anilina

22.1.76

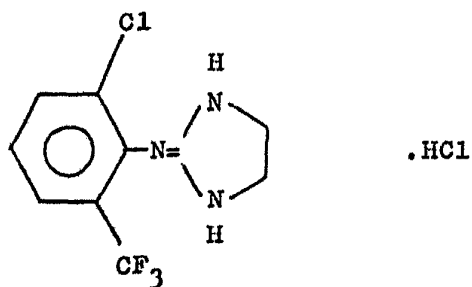
pasando por N-(2-bromo-6-clorofenil)-tiourea (punto de fusión 148-153°C) por medio de yoduro de metilo para formar yodhidrato de N-(2-bromo-6-clorofenil)-S-metilisotiou_uronio, del cual 8,3 g (0,021 moles) se calientan a reflujo durante 16 horas con agitación juntamente con 2,1 ml de etilendiamina en 20 ml de n-butanol. Después de ello se deja enfriar, separándose un precipitado. Este es filtrado con succión y las aguas madres son concentradas hasta sequedad en vacío. El aceite que queda como residuo es disuelto en ácido clorhídrico diluido y la solución en ácido clorhídrico es extraída. Los extractos en éter son desechados. Luego la fase acuosa es extraída fraccionalmente con éter a diferentes valores de pH. Las fracciones puras según cromatografía en capa delgada son reunidas y después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro son concentradas en vacío. Después de disolver el residuo en éter, el clorhidrato es precipitado con ácido clorhídrico etéreo, es filtrado con succión y secado.

Rendimiento: 1,5 g; punto de fusión: 297-300°C.

Ejemplo 8.

Clorhidrato de 2-(2-cloro-6-trifluorometilfenilimino)-imidazolidina.

5



10

9 g de N-(2-cloro-6-trifluorometilfenil)-isocianuro-dicloruro [preparado a partir de 3-cloro-benzotrifluoruro de acuerdo con el modo de reacción 1 arriba descrito, pasando por las etapas:

15

ácido 2-cloro-6-trifluorometil-benzoico (punto de fusión 120-123°C), 2-cloro-6-trifluorometil-anilina (oleosa) y 2-cloro-6-trifluorometil-formanilida (punto de fusión = 167-170°C)] son hechos reaccionar juntamente con 21,6 ml de etilendiamina (en un exceso 10 veces mayor) a 10°C con agitación en 100 cm³ de éter absoluto. Después de una duración de la reacción de 30 minutos la mezcla de reacción es concentrada hasta sequedad en vacío y el aceite remanente es disuelto en ácido clorhídrico diluido. Después de efectuar dos veces una extracción con éter, la fase acuosa es separada y tratada con carbón activo. Luego, con valores de pH crecientes se extrae

25

22.1.76

fraccionadamente con éter (alcalinización con lejía de
sosa). Las fracciones en éter puras según cromatografía
en capa delgada son reunidas, secadas y mezcladas con áci-
do clorhídrico etéreo hasta reacción con ácido congo pa-
5 ra efectuar la precipitación del clorhidrato de imidazo-
lidina. Rendimiento de clorhidrato de 2-(2-cloro-6-tri-
fluorometilfenilimino)-imidazolidina pura = 3,2 g, corres-
pondientes a 32,9% de la teoría. El punto de fusión es
de 277 a 279°C. La sustancia cristalina blanca se disuel-
10 ve en agua y en alcoholes inferiores.

Ejemplo 9.

Clorhidrato de 2-(2-fluoro-6-trifluorometil-
fenilimino)-imidazolidina

15 Análogamente al modo de trabajo descrito en
el Ejemplo 8 el compuesto arriba mencionado fue prepara-
do de acuerdo con el modo de reacción 1 pasando por las
etapas: ácido 2-fluoro-6-trifluorometil-benzoico (punto
de fusión: 81-84°C), 2-fluoro-6-trifluorometil-anilina
20 (oleosa), 2-fluoro-6-trifluorometil-formanilida (punto
de fusión: 116-118°C) y reacción con etilendiamina del
isocianuro-dicloruro formado a partir de aquella.

Rendimiento: 44,9% de la teoría; punto de fu-
sión: 262-264°C.

25

22.1.76

Ejemplo 10

2-(2-cloro-6-fluorofenilimino)-imidazolidina

2,24 g (0,01 moles) de clorhidrato de N-(2-cloro-6-fluorofenil)-guanidina se calentan durante 20 horas a reflujo juntamente con 0,67 ml. de etilendiamina en 25 ml de alcohol amílico. La mezcla de reacción se concentra en vacío hasta sequedad, y el residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2 N y agua. Se extrae fraccionadamente con éter, con valores crecientes de pH adición de lejía de sosa 2 N), y se reúnen las fracciones en éter homogéneas según cromatografía en capa delgada. Después de secar sobre Drierite se concentra en vacío hasta conseguir constancia de peso. En este caso, el derivado de imidazolidina producido resulta en forma oleosa para cristalizar por completo al cabo de poco tiempo. El punto de fusión es de 132 a 136°C. Rendimiento: 0,8 g correspondientes a 37,9% de la teoría. La sustancia es idéntica a un material auténtico (control por cromatografía en capa delgada en varios sistemas de disolventes).

Ejemplo 11

2-(2-cloro-6-fluorofenilimino)-imidazolidina

2,04 g (0,01 moles) de N-(2-cloro-6-fluorofenil)-isotiourea se calientan durante 30 minutos, a aproximadamente 160°C, juntamente con 1 ml de etilendiamina

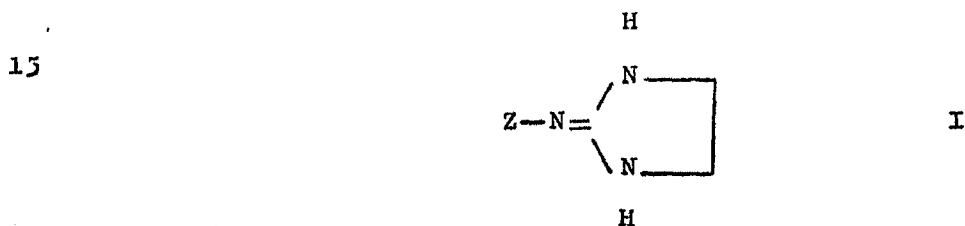
(al 150%). Después de enfriar, la mezcla de reacción se disuelve en ácido clorhídrico 1 N, y la solución en ácido clorhídrico se extrae dos veces, cada vez con 25 cm³ de éter. Se desechan los extractos en éter. A continuación de ello, con valores pH crecientes se extrae por agitación de forma fraccionada con éter (alcalinización con lejía de sosa 2 N). Se reúnen los extractos en éter homogéneos según cromatografía en capa delgada, se secan sobre Drierite y se mezclan con ácido clorhídrico etéreo. De este modo, precipita en forma cristalina el clorhidrato de la nueva base de imidazolidina. Se filtra con succión, se lava con un poco de éter y se seca. Rendimiento: 0,2 g correspondientes a 8% de la teoría. P. de f.: 242 a 245°C. La sustancia es idéntica al clorhidrato de 2-(2-cloro-6-flúor-fenilimino)-imidazolidina preparado según otros procedimientos.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 1 de Octubre de 1974, bajo el número P 24 46 758.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 2-fenilimino-imidazolidinas disustituídas de la fórmula general



20 en la que Z significa un radical tomado del grupo de 2-etil-6-metilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,6-dihidroxifenilo, 2,6-ditri fluorometilfenilo, 2-bromo-6-metilfenilo, 2-bromo-6-clorofenilo, 2-cloro-6-trifluorometil-fenilo o 2-fluor

25
22.1.76

ro-6-trifluorometilfenilo, así como de las sales por adición de ácido de las mismas, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

5



10

en la que Z posee los significados arriba mencionados y X e Y, que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, o un grupo sulfhidrilo, alcoholtilio, alcoxi, hidroxilo, amino o nitroamino, abarcando los radicales alcoholilo de 1 a 4 átomos de carbono, con etilendiamina; y eventualmente el compuesto obtenido de este modo se transforma en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

15

20

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 2-fenilimino-imidazolidinas disustituidas.

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

25

22.1.76

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

Madrid,

P.A.

19 FEB. 1976

Oscar de Elizaburu
Por Poder.



5

10

15

20

25

22.1.76

J.E.P.