



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		31	444898		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO		1.10.74		Rep.Fed.A1.
	P 24 46 758.1				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		441.385

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

71	SOLICITANTE (S)
	C.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 Lummer y Dr. Wolfgang Hoefke

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

31 ENE. 1977

CONCEDIDA

5

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-fenil-imino-imidazolidinas.

10

15

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.

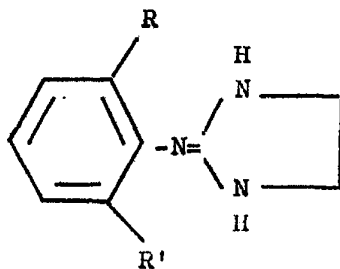
20

25

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

las posiciones orto de la porción aromática de la molécula:

5



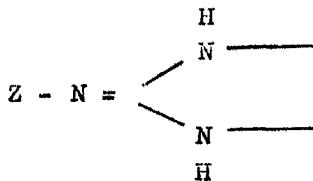
10

Átomos voluminosos o grupos de átomos voluminosos en estas posiciones impiden y obstaculizan la libre capacidad de rotación del anillo fenilo alrededor del enlace simple C-N, y por consiguiente impiden la posibilidad de un ajuste coplanar de los dos anillos entre sí.

15

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

20



I

25

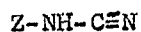
26.1.76

así como de las sales por adición de ácido fisiológica-
mente compatibles de las mismas con valiosas propiedades
terapéuticas, especialmente antihipertensoras. En la fórmu-
5 -6-metilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofeni-
 lo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,6-dihidroxifenilo, 2,6-ditrifluor-
 rometilfenilo, 2-bromo-6-metilfenilo, 2-bromo-6-clorofeni-
 lo o 2-cloro-6-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-6-trifluor-
 rometilfenilo.

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

 Reacción de un compuesto de la fórmula gene-
ral

15



II

en la que Z posee los significados antes indicados, con
etilendiamina o con sales de ésta.

20

En el procedimiento es necesario trabajar a
temperatura elevada entre 60 y 180°C. No son necesarios
disolventes. Es conveniente utilizar en un exceso la
etilendiamina utilizada como participante en la reacción
o la sal por adición de ácido de la misma.

25

La preparación de las nuevas anilinas disus-
tituidas en 2,6 de la fórmula

26.1.76

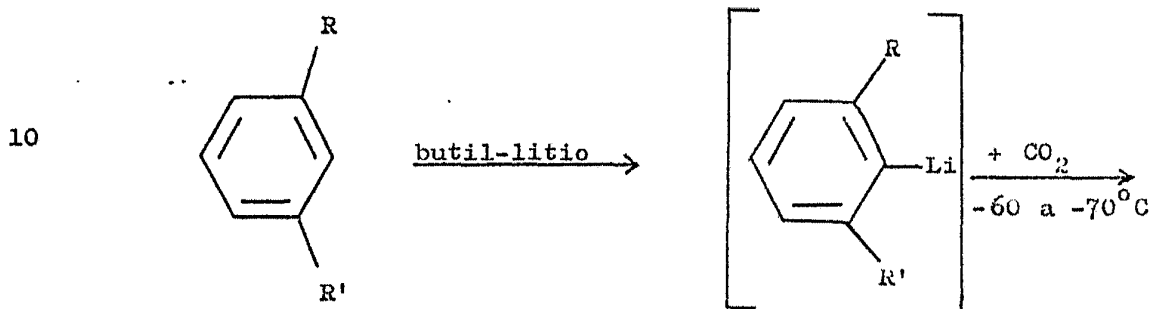
Z - NH₂

III

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.

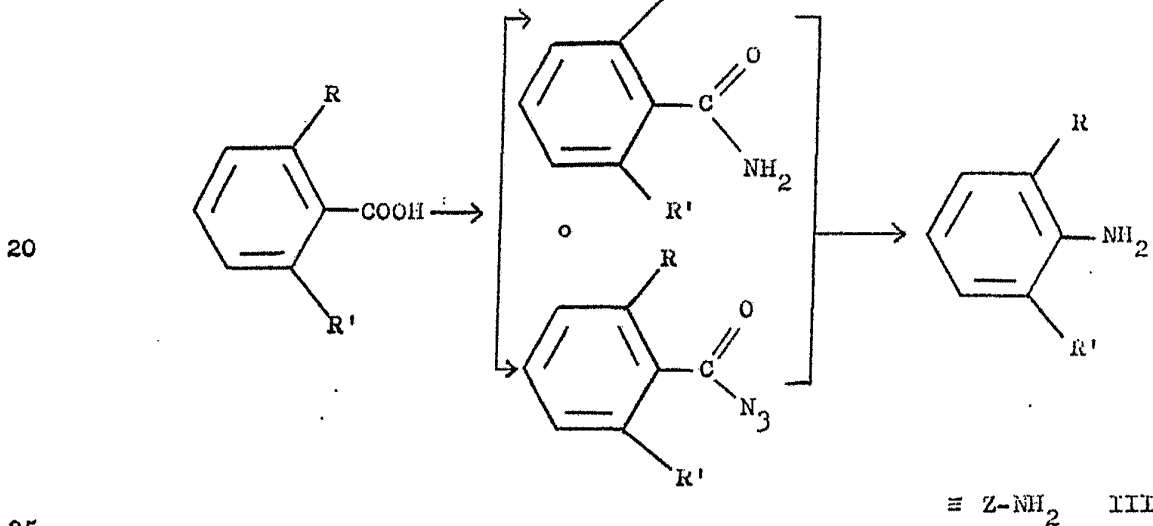
5

Nodo de reacción 1:



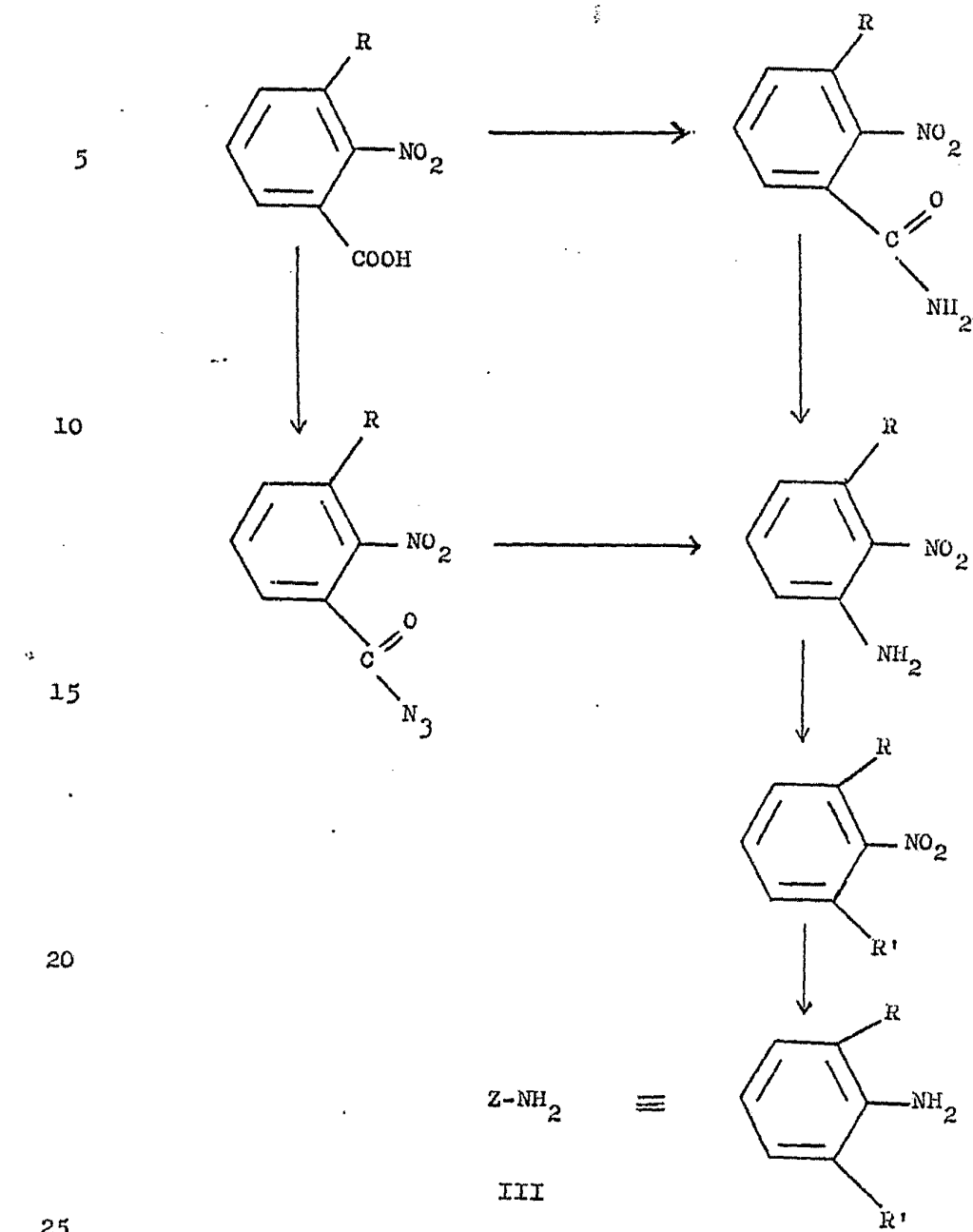
15

R, R' ≠ Br.



26.1.76

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-ditri fluorometilfenil-litio, que es un compuesto intermedio para la preparación de 2,6-ditri fluorometilanilina, 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.

Las 2-fenil-iminoimidazolidinas de la fórmula I, que pueden obtenerse de acuerdo con el invento, pueden ser transformadas de modo usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Ácidos 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 málico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico,

26.1.76

5 ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido má-
lico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido
para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido
salicílico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, áci-
do etanofosfórico, 8-cloroteofilina y similares.

10 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 administra-
dos por vía enteral o también por vía parenteral. La do-
sificación se encuentra en 0,1 hasta 80 mg, preferiblemen-
te en 0,5 hasta 30 mg.

15 Los compuestos de la fórmula I o sus sales
por adición de ácido pueden pasar a emplearse también con
sustancias activas de otros tipos. Formas de administra-
ción galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas,
cápsulas, supositorios, soluciones o polvos; en tales ca-
20 sos pueden encontrar utilización para la preparación de
las mismas las sustancias auxiliares, excipientes, dis-
gregantes o lubricantes galénicas usualmente utilizadas,
o sustancias para lograr un efecto de liberación retarda-
da.

25 Los siguientes ejemplos explican el invento;
26.1.76 - 8 -

pero sin limitarlo.

Ejemplo 1

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

5 4 g de 2-etil-6-metilfenilcianamida (= 0,025 moles) se calientan durante 5 horas a reflujo y con agitación juntamente con 8,1 g de monotoluensulfonato de etilendiamina (150%) en 50 cm³ de alcohol amílico. A continuación de ello se deja enfriar durante la noche la
10 mezcla de reacción transparente y se concentra ésta en vacío.

El residuo es recogido en HCl 1 N. Se separa por decantación de la porción insoluble, y la solución en ácido clorhídrico es extraída fraccionadamente con éter
15 con valores crecientes de pH (alcalinización con lejía de sosa 2 N). De las fracciones en éter, en total 7, (margen de valores de pH entre 1 y 10) se reúnen los que contienen el nuevo derivado de imidazolidina (control por cromatografía en capa delgada). Después de secar los
20 extractos en éter reunidos, el éter se elimina en vacío. La base de imidazolidina remanente cristaliza por completo al cabo de poco tiempo. Rendimiento: 0,6 g correspondientes a 11,8% de la teoría.

25 P. de f.: 121 a 126°C. La sustancia obtenida es idéntica a material auténtico.

26.1.76

Análogamente pueden prepararse los siguientes

compuestos:

Compuesto de la fórmula I	P. de f., °C
<u>Z =</u>	
5	
2,6- difluorofenilo	170 248 a 250 (clorhidrato)
2-cloro-6-fluorofenilo	140 a 142 260 a 262 (clorhidrato)
10	
2,6-dimetoxifenilo	155 a 157 207 a 208 (Yodhidrato)
2,6-dihidroxifenilo	208 (bromhidrato)
15	
2,6-di-(trifluorometil)-fenilo	177 a 178
2-bromo-6-metilfenilo	142 a 144
2-bromo-6-clorofenilo	297 a 300 (clorhidrato)
20	
2-cloro-6-trifluorometilfenilo	277 a 279 (clorhidrato)
2-fluor-6-trifluorometilfenilo	262 a 264 (clorhidrato)

25

26.1.76

REIVINDICACIONES

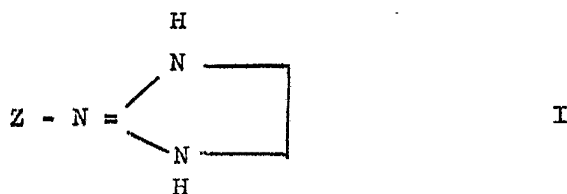
5

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:

10

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

15



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

26.1.76

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

5

Z-NH-C=N

II

en la que Z tiene los significados arriba mencionados, con etilendiamina; y eventualmente el compuesto obtenido de este modo se transforma en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

10

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION 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.

15

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

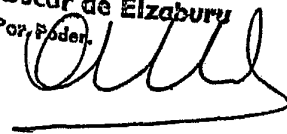
Madrid,

-4 FEB. 1976

P.A.

20

Oscar de Elizaburu
Por Poder



25

26.1.76