

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	444900	10	A1
21		22	FECHA DE PRESENTACION			

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
P 24 46 758.1	1.10.74	Rep.Fed.A1.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 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		
62 INVENTOR (ES)		
Dr. Helmut Stühle, Dr. Herbert Köppe, Dr. Werner Kummer y Dr. Wolfgang Hoefke		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		

COPIA
13 ENE. 1977

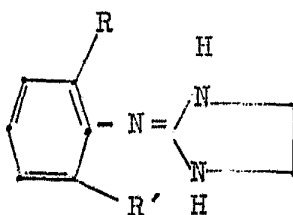
Desde hace mucho tiempo las 2-fenilimino-imidazolidinas hacen preciso un intenso interés a causa de sus sobresalientes propiedades farmacológicas y terapéuticas. Por lo tanto, compuestos de este tipo han sido descritos de modo múltiple en la bibliografía y han sido hechos públicos, por ejemplo, en las 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 molécula:

5



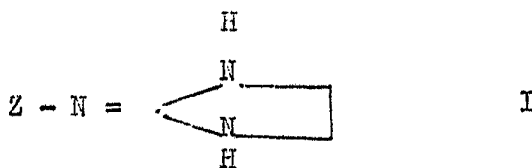
10

Atomos 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 disustituidas en posiciones orto y orto', de la fórmula general

20



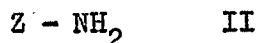
25

así como de las sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles de las mismas con valiosas propiedades terapéuticas, especialmente antihipertensoras. En la fórmula

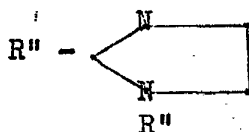
la I, Z significa un radical tomado del grupo de 2-etil-6-metilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,6-dihidroxifenilo, 2,6-ditri-
5 fluorometilfenilo, 2-bromo-6-metilfenilo, 2-bromo-6-clorofenilo o 2-cloro-6-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-6-trifluorometilfenilo.

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

Reacción de una anilina de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



III

15 en la que R'' significa un grupo intercambiable de modo nucleófilo, por ejemplo halógeno, preferiblemente cloro, o metiltio, metoxi o hidroxilo y R''' significa un átomo de hidrógeno o acilo alifático.

20 Si R'' representa un grupo hidroxilo, es ventajoso que R''' signifique un grupo acilo, por ejemplo acetilo.

La reacción que tiene lugar en este caso entre una anilina de la fórmula II y una 1-acilimidazolín-2-ona se lleva
25 a cabo convenientemente en presencia de oxocloruro de fósforo.

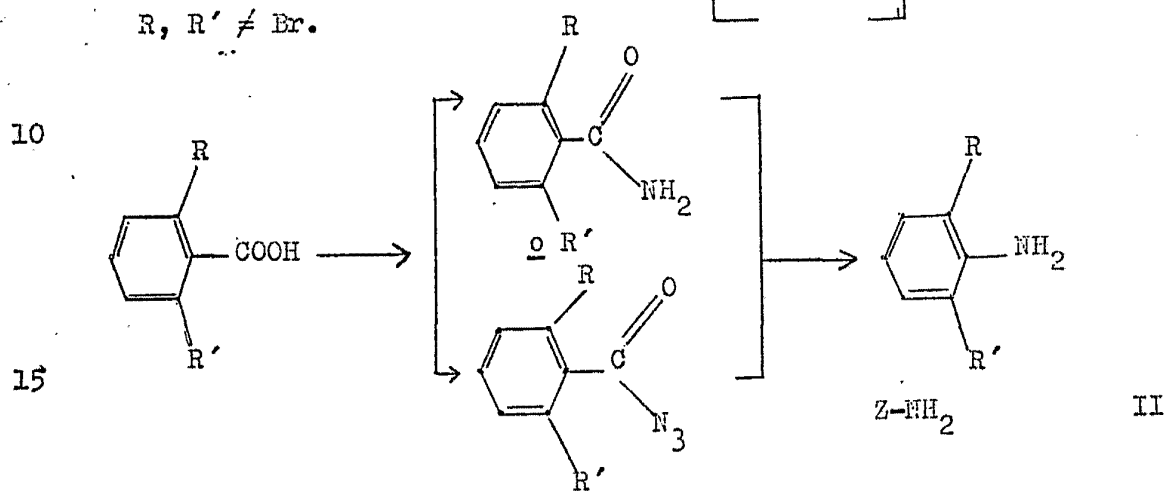
foro a temperatura moderada, aproximadamente 50°C. La duración de la reacción es ventajosamente desde varias horas hasta de algunos días. Con el fin de preparar compuestos de la fórmula I es necesaria a continuación una separación del grupo acilo por hidrólisis, lo cual se puede realizar del mejor de los modos mediante alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, en los cuales son puestos en ebullición a reflujo los compuestos 1-acílicos.

10 La reacción de anilinas de la fórmula II con 2-metiltio-imidazolin-(2) o 2-cloroimidazolin-(2) exige la utilización de temperaturas elevadas (100 a 180°C). No son necesarios disolventes, pero pueden ser utilizados. Como tales entran en consideración sobre todo los disolventes próticos polares y los apróticos polares.

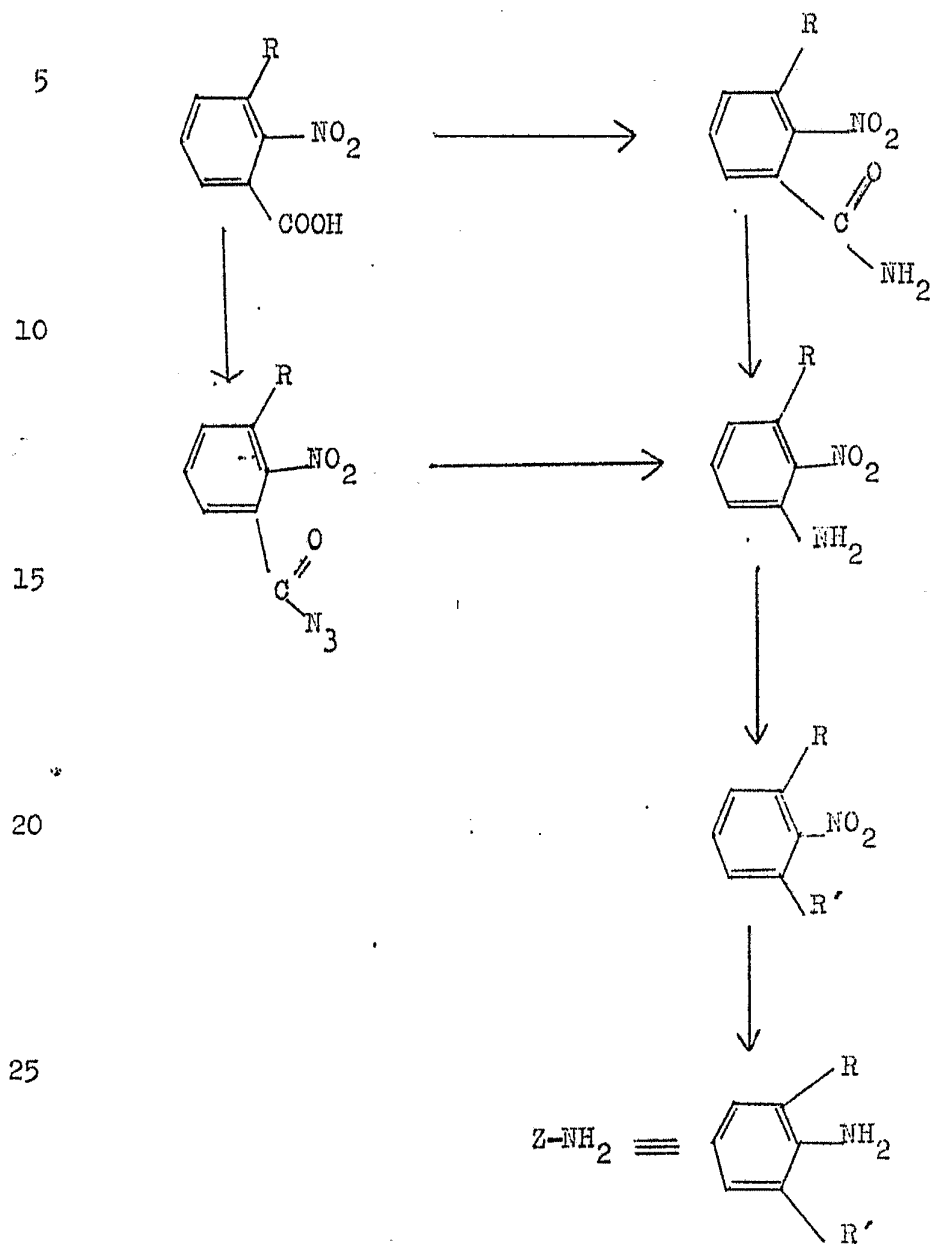
15 La preparación de las nuevas anilinas disustituidas en 2,6 de la fórmula II, utilizadas como productos de partida, se efectúa en general de acuerdo con uno de los dos modos de reacción que se explican esquemáticamente a continuación.

20

Modo de reacción 1:



Modo de reacción 2.



II

5 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).

10 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.

15 Los productos intermedios o productos de partida de los modos de procedimiento individuales se derivan todos ellos de las anilinas con la estructura II, así preparadas y pueden obtenerse de acuerdo con métodos conocidos de la bibliografía.

20 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 malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, áci

25

do 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 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.

Ejemplo 1

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

a) 1-acetil-2-(2-cloro-6-fluorofenilimino)-imidazolidina.

5 10,0 g de 2-cloro-6-fluoro-anilina (0,069 moles) se calientan con agitación a una temperatura de 50 a 55°C durante 36 1/2 horas juntamente con 9,6 g (=0,075 moles) de 1-acetil-imidazolidin-2-ona en 100 cm³ de oxiclорuro de fósforo. A continuación de ello se elimina en vacío el
10 oxiclорuro de fósforo. Seguidamente, el residuo es introducido con agitación en aproximadamente 350 ml. de hielo/agua. Después de separar por filtración, el producto filtrado es mezclado con NaOH 5 N con refrigeración por hielo, precipitando 1-acetil-2-(2-cloro-6-fluorofenilimino)-
15 -imidazolidina. Se filtra con succión, se lava hasta neutralización con hielo/agua y se seca.

Rendimiento: 13,0 g correspondientes a 73,7% de la teoría.

P. de f.: 126 a 129°C.

20 b) 2-(2-cloro-6-fluorofenilimino)-imidazolidina.
 10,0 g de 1-acetil-2-(2-cloro-6-fluorofenilimino)-imidazolidina (= 0,039 moles) se calientan a reflujo con agitación durante 12 horas juntamente con 3 ml de ácido clorhídrico concentrado en 150 cm³ de metanol. La mezcla de
25 reacción se concentra en vacío, y el residuo remanente se

recoge en agua. Se separa por filtración de la porción insoluble, y la solución se extrae fraccionadamente con éter con valores crecientes de pH (NaOH 1N para la alcalinización). Los extractos en éter homogéneos según cromatografía en capa delgada se reúnen, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran en vacío. 0,6 g (correspondientes a 7,2% de la teoría) de 2-(2-cloro-6-fluorofenilimino)-imidazolidina de punto de fusión 134 a 138°C. La sustancia es idéntica a material auténtico.

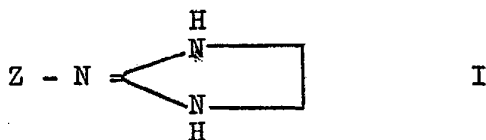
10 Análogamente pueden prepararse los siguientes compuestos:

Compuesto de la fórmula I	P. de f., °C
Z =	
15 2-etil-6-metilfenilo	134 a 136
2,6-difluorofenilo	170
	248 a 250 (clorhidrato)
2,6-dimetoxifenilo	155 a 157
	207 a 208 (yodhidrato)
20 2,6-dihidroxifenilo	208 (bromhidrato)
2,6-di-(trifluorometil)-fenilo	177 a 178
2-bromo-6-metilfenilo	142 a 144
2-bromo-6-clorofenilo	297 a 300 (clorhidrato)
2-cloro-6-trifluorometilfenilo	277 a 279 (clorhidrato)
25 2-flúor-6-trifluorometilfenilo	262 a 264 (clorhidrato)

- REIVINDICACIONES -

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

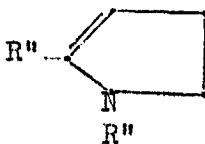
10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nue-
vas 2-fenilimino-imidazolidinas disustituídas de la fór-
mula general



15 en la que Z significa un radical tomado del grupo de 2-
etil-6-metilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cloro-6-fluoro
fenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,6-dihidroxifenilo, 2,6-ditri-
fluorometilfenilo, 2-bromo-6-metilfenilo, 2-bromo-6-cloro-
fenilo, 2-cloro-6-trifluorometil-fenilo o 2-fluoro-6-tri-
20 ácido de las mismas, caracterizado porque se hace reaccio
nar una anilina de la fórmula



25 con un derivado de imidazolina de la fórmula



III

5

en la que R'' significa un grupo intercambiable de modo nucleófilo, por ejemplo halógeno, preferiblemente cloro, o metiltilio, metoxi o hidroxilo y R'' significa hidrógeno o acilo alifático; 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"

15

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

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

Madrid, -4 FEB. 1976
P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.
[Handwritten Signature]