

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(18) ES	(11) NÚMERO	444901	(19) A1
	(21)		
	(22) FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

(60) PRIORIDADES: (31) NÚMERO P 24 46 758.1			(32) FECHA 1.10.74	(33) PAIS Rep.Fed.A1.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 441.385		
(64) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 2-IMIDAZOLINOL- IMIDAZOLIDINAS DISUSTITUIDAS"				
CONCEDIDA 78 ENE. 1977				
(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				

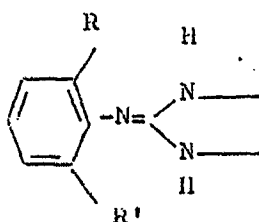
Desde hace mucho tiempo las 2-fenilimino-imidazolidinas hacen preciso un intenso interés a causa de sus sobresalientes propiedades farmacológicas y terapéuticas. Por lo tanto, compuestos de este tipo han sido descritos de modo múltiple en la bibliografía y han sido hechos públicos, por ejemplo, en las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



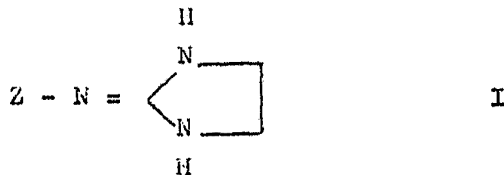
10

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 disustituídas en posiciones orto y orto', de la fórmula general

20



25

27.1.76

así como de las sales por adición de ácido fisiológica-
mente compatibles de las mismas con valiosas propieda-
des terapéuticas, especialmente antilipertensoras. En
la fórmula I, Z significa un radical tomado del grupo
5 de 2-etil-6-metilfenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cloro-
6-fluorofenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,6-dihidroxifeni-
lo, 2,6-ditri fluorometilfenilo, 2-bromo-6-metilfenilo,
2-bromo-6-clorofenilo o 2-cloro-6-trifluorometilfeni-
lo, 2-fluoro-6-trifluorometilfenilo.

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

Reacción de una carbodiimida de la fór-
mula



en la que Z posea los significados arriba mencionados,
con etilendiamina o con sales de ésta.

20 En el caso del procedimiento con carbo-
diimida se manifiesta como lo más conveniente el que se
trabaje en disolventes inertes, tales como por ejemplo
benceno a la temperatura ambiente y tras separar por
destilación el disolvente a temperatura elevada de apro-
ximadamente 100 a 220°C.

25 La preparación de las nuevas anilinas

disustituídas en 2,6 de la fórmula nueva línea:

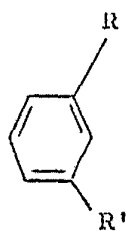


III

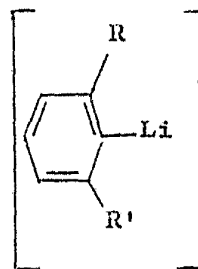
5 utilizadas como productos de partida, se efectúa en general de acuerdo con uno de los dos modos de reacción que se explican esquemáticamente a continuación.

Modo de reacción 1.

10



butil-litio

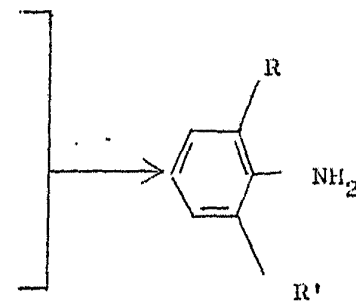
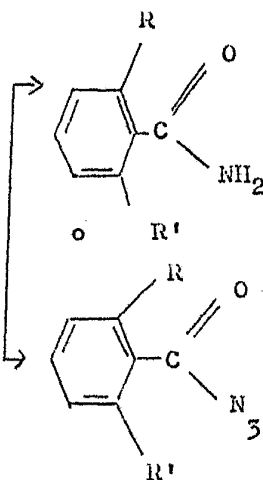
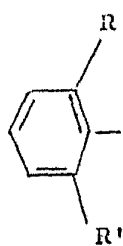


+ CO₂
-60 a -70°C

15

R, R' ≠ Br.

20

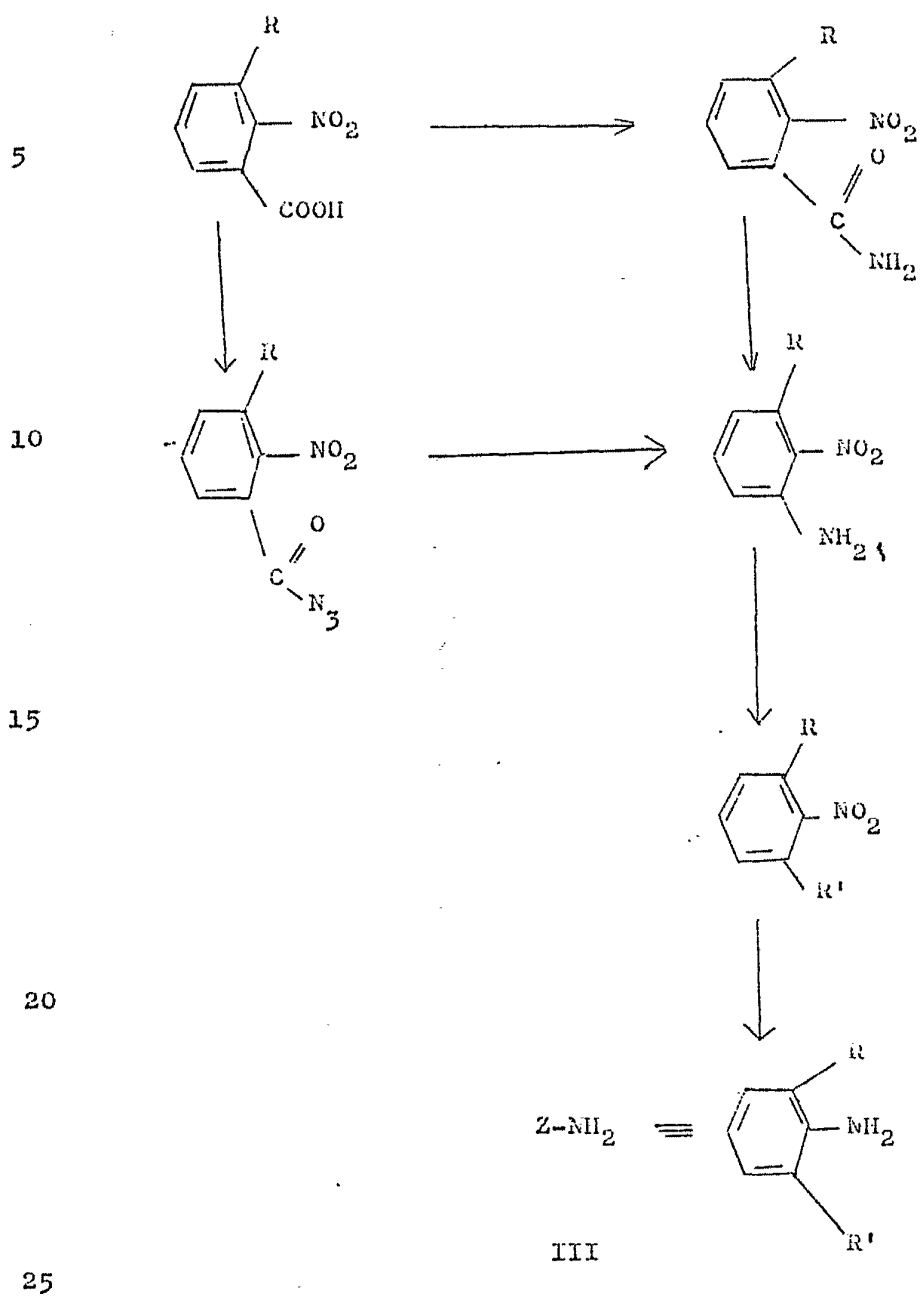


25

Z-NH₂ III

27.1.76

Modo de reacción 2.

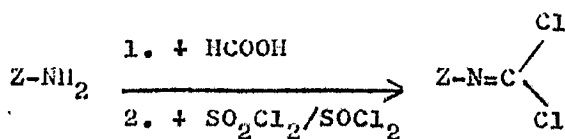


27.1.76

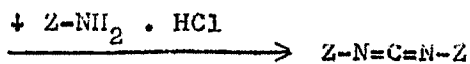
En el caso del modo de síntesis de acuerdo con 1, aparte de los ácidos benzoicos resultan habitualmente también los isómeros de los mismos, que del mejor de los modos son separados por cromatografía en columna (sobre gel de sílice).

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 de los modos de procedimiento individuales 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, las carbodiimidias de la fórmula II se pueden preparar a partir de las anilinas III del siguiente modo:



III



II

27.1.76

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.

5 Acidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosforico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caproico, ácido valérico, ácido

10 oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido para-hidro xibenzoico, ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, áci

15 do metanosulfónico, ácido etanofosfórico, δ -cloroteofila y similares.

Los nuevos compuestos, así como sus sales por adición de ácido, tienen valiosas propiedades terapéuticas y especialmente propiedades hipotensoras,

20 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

25 mg, preferiblemente en 0,5 hasta 30 mg.

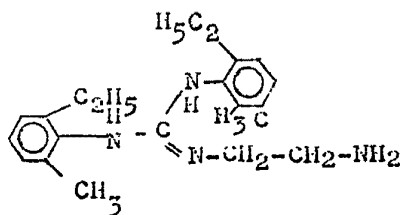
Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden pasar a emplearse también con sustancias activas de otros tipos. Formas de administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones o polvos; en tales casos pueden encontrar utilización para 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-etil-6-metilfenilimino)-imidazolidina

A una mezcla de 1,3 g (0,022 moles) de etilendiamina en 30 cm³ de benceno absoluto se añaden lentamente con agitación (enfriamiento con hielo), a 20 hasta 25°C, 6 g (0,022 moles) de N,N'-di-(2-etil-6-metilfenil)-carbodiimida, disueltos en 10 cm³ de benceno absoluto. A continuación de ello se deja que siga reaccionando durante 2 horas a la temperatura ambiente y se concentra en vacío la mezcla de reacción. Se obtienen 7 g (correspondientes a 99,0% de la teoría) del producto intermedio de la fórmula



5

en forma de un aceite viscoso de color amarillento.
 3 g del aceite viscoso son calentados durante 1 hora
 a 220°C en el vacío de la trompa de agua. De este mo-
 do se produce ciclización para formar 2-(2-etil-6-me-
 10 tilfenilimino)-imidazolidina. Para el tratamiento del
 producto de reacción se mezcla con metanol y se sepa-
 ra por filtración de la porción insoluble (aproximada-
 mente 0,7 g). La solución metanólica se concentra en
 vacío, y el residuo se disuelve en ácido clorhídrico
 15 diluido. Se extrae por agitación, de forma fraccionada,
 con éter y con valores crecientes de NH (alcaliniza-
 ción con NaOH 2 N). Se reúnen los extractos en éter ho-
 mogéneos según cromatografía en capa delgada, se secan
 sobre sulfato de magnesio anhidro y se liberan en vacío
 20 del disolvente. Rendimiento: 0,45 g correspondientes a
 25,0% de la teoría. P. de f.: 152 a 154°C.

La sustancia es idéntica a 2-(2-etil-6-
 metilfenilimino)-imidazolidina preparada de otro modo.

análogamente se pueden preparar los si-
 25 guientes compuestos:

27.1.76

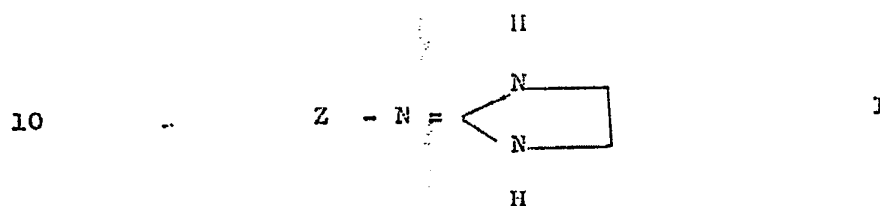
Compuesto de la fórmula I	P. de f.: 2C
Z =	
<hr/>	
	170
	248 a 250 (clorhidrato)
5	
	140 a 142
	260 a 262 (clorhidrato)
	155 a 157
	207 a 208 (yodhidrato)
10	
	208 (bromhidrato)
	177 a 178
	142 a 144
	297 a 300 (clorhidrato)
15	
	277 a 279 (clorhidrato)
	262 a 264 (clorhidrato)
20	

REIVINDICACIONES

25 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:

5 14.- Procedimiento para la preparación de nuevas 2-fenilimino-imidazolidinas disustituídas de la fórmula general



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, 15 2,6-ditri fluorometilfenilo, 2-bromo-6-metilfenilo, 2-bromo-6-clorofenilo, 2-cloro-6-trifluorometil-fenilo o 2-flúoro-6-trifluorometilfenilo, así como de las sales por adición de ácido de las mismas caracterizado porque 20 se hace reaccionar una carbodiimida de la fórmula



en la que Z es como arriba se ha definido, con etilendia 25 mina; y eventualmente el compuesto obtenido de este modo

se transforma en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

5

24.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 2-FENILIMINO-IMIDAZOLIDINAS DISUSTITUIDAS".

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

10

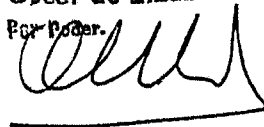
Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -4 FEB. 1976

15

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.



20

25

27.1.76

JEM/.