

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	448175		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			22-5-76		

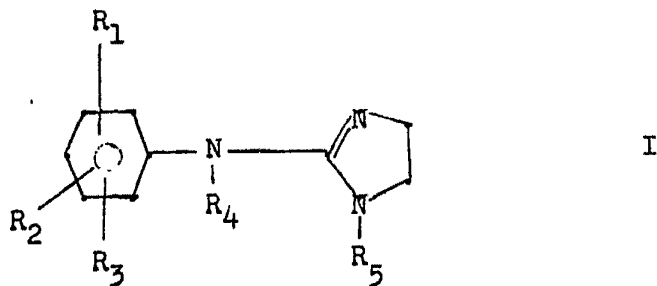
P.- 62.961

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 25 23 103.2	24-5-75	Rep. Fed. Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PROPARGIL -2-FENILAMINO- -IMIDAZOLINAS-(2)".		
71 SOLICITANTE (S)		
C. H. BOEHRINGER SOHN.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Helmut Stähle, Dr. Herbert Köppe, Dr. Werner Kurmer, Dr. Klaus Stockhaus, Dr. Wolfgang Hoefke y Dr. Franz Josef Kuhn.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

LFG

1 El invento concierne a nuevas propargil-2-fenilami-
no-imidazolin-(2) de la fórmula general



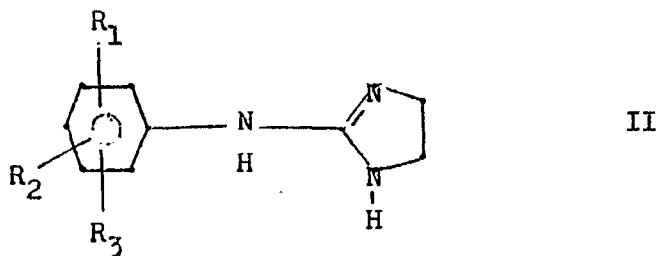
10 así como a sus sales por adición de ácido fisiológicamente
compatibles con valiosas propiedades terapéuticas.

En la fórmula I, R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser igua-
les o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un áto-
mo de flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo, etilo, metoxi
15 o trifluorometilo;

R_4 y R_5 , que deben ser diferentes entre sí, sig-
nifican un átomo de hidrógeno o el radical propargilo (pro-
pinilo).

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

a) reacción de una 2-fenilamino-imidazolin-(2) de la fórmu-
la general



30 en la que R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba mencio-

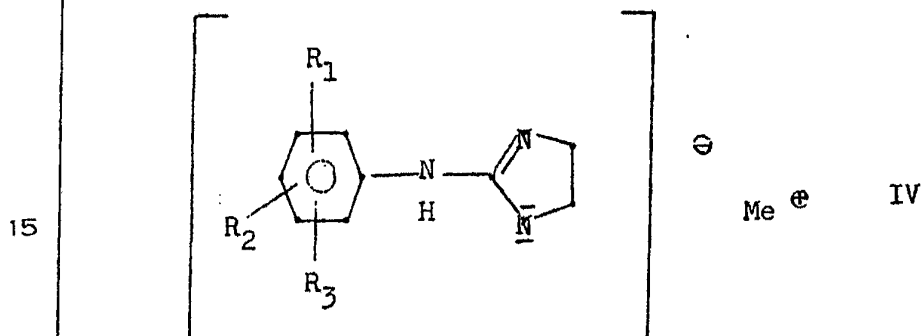
1 nados, con un halogenuro de propargilo de la fórmula



5

en donde Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemen-
te un átomo de bromo; o por

b) reacción de sales metálicas de las 2-fenilamino-imidazoli-
10 nas-(2) de la fórmula general



en donde R_1 hasta R_3 tienen los significados arriba mencio-
nados y Me^{\oplus} significa un catión metálico, preferiblemente un
20 catión de metal alcalino, de modo especialmente preferido
 Na^{\oplus} , con un halogenuro de propargilo de la fórmula general
III.

En el caso de la alcoholación de las 2-amilamino-
-imidazolininas-(2) de la fórmula II según el modo de procedi-
25 miento a) la sustitución se efectúa exclusivamente en el áto-
mo de nitrógeno de puente. Si se trabaja de acuerdo con el
modo de procedimiento (b), se obtienen principalmente los de-
rivados de imidazolina sustituidos en el nitrógeno imidazo-
línico. Junto a ello pueden formarse con escaso rendimiento
30 los compuestos isómeros sustituidos en el nitrógeno de puente.

1 La correspondiente posición de los sustituyentes puede establecerse, aparte de por la síntesis, también por la espectroscopia de RMN (véase H. Stähle y K. H. Pook, Liebigs Ann. Chem. 751, 159 y siguientes (1971)).

5 La reacción de acuerdo con el modo de procedimiento a) se efectúa convenientemente por calentamiento de los participantes en la reacción - preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico polar o no polar - a temperaturas de aproximadamente 50 a 150°C. Las condiciones especiales de
10 reacción dependen en elevado grado de la reactividad de los participantes en la reacción. Se aconseja utilizar, en la alcoholación, el halogenuro en exceso y llevar a cabo la reacción en presencia de un agente fijador de ácidos.

En el modo de procedimiento según b) se trabaja del
15 mejor de los modos en un disolvente orgánico no polar, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, a temperatura elevada, hasta de 150°C. La duración de la reacción es habitualmente de 1 a 2 horas.

Compuestos de partida de la fórmula II se describen, por ejemplo, en las patentes belgas 623.305, 687.656,
20 687.657 y 705.944. Pueden ser sometidos a metalización por reacción con hidruros metálicos o alcohilos metálicos en condiciones absolutas para formar compuestos de la fórmula IV.

Las 2-fenilamino-imidazolinas-(2) de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser transformadas
25 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 sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético,
30 co, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caproico, ácido

1 valérico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, 8-cloroteofilina y similares.

5 Los nuevos compuestos, así como sus sales por adición de ácido, tienen valiosas propiedades analgésicas y asimismo hipotensoras y por lo tanto pueden encontrar utilización en el tratamiento de las diversas formas de presentación de estados dolorosos, tales como por ejemplo jaquecas,
10 o en la terapia de la hipertensión. Los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados también por vía enteral o parenteral.

En el caso del compuesto del Ejemplo 2 se encontró, por ejemplo, en el ensayo de placa caliente en un ratón
15 un efecto analgésico alrededor de 100 veces mayor que en el caso de la morfina. Dado además que la sustancia, hasta en dosis de 3 mg/kg, no ejerce casi ninguna influencia sobre la circulación, la proporción de efecto analgésico a efecto hipotensor es más de 300 veces más pronunciada en favor del
20 componente de efecto analgésico que en el caso de la Clonidina.

La dosificación se encuentra en 0,1 a 80 mg, preferiblemente 1 a 30 mg.

25 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, polvos, ampollas.

30 En este caso pueden encontrar utilización para su preparación los agentes auxiliares, excipientes, disgregan-

1 tes o lubricantes galénicos usualmente utilizados o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada.

Tabletas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con sustancias auxiliares
5 conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes tales como fécula de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para lo
10 grar un efecto de liberación retardada, tales como carboxi polimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en varias capas; correspondientemente, se pueden preparar grageas revis
15 tiendo núcleos preparados de modo análogo a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el
20 núcleo puede consistir también en varias capas. Igualmente, también la envolvente de grageas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, puede estar constituida por varias capas, pudiendo encontrar utilización las sustancias auxiliares arriba mencionadas en el caso de las tabletas.

25 Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas o de cápsulas cerradas similares, la sustancia activa puede ser mezclada con un aceite vegetal. Cápsulas de gelatina duras pueden contener granulados de la sustancia activa en combinación con materiales excipientes en forma de polvo
30 sólidos, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, al

1 midón, por ejemplo fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener
5 adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener además de ello sustancias auxiliares de suspensión o agentes es
10 pesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con dióxido de etileno o sustancias protectoras, tales como para-hidroxibenzoatos.

Soluciones para inyección son preparadas de modo
15 usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos o estabilizadores, tales como complexonas, y son envasadas de modo estéril en frascos para inyección o ampollas. Las soluciones pueden contener también agentes estabilizadores y/o agentes tampón. Supositorios apro
20 piados pueden ser preparados, por ejemplo, mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas previstas para ello con agentes excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados del mismo. También se pueden preparar cápsulas rectales de gelatina que contengan la sustancia activa en mezcla con un aceite vegetal o
25 aceite de parafina.

Los siguientes ejemplos explican el invento, sin limitarlo.

A. Ejemplos de preparación

30 Ejemplo 1

1 2-N-propargil-N-(2,6-diclorofenil)-amino7-imidazolina-(2)

6,9 g (0,03 moles) de 2-(2,6-diclorofenilamino)-
-imidazolina-(2) son calentados a reflujo con agitación du
rante 3 horas juntamente con 2,5 ml (110%) de bromuro de pro
5 pargilo y 3,5 g de carbonato de sodio en 25 ml de metanol
absoluto. Después de ello se concentra hasta sequedad en va
cío y el residuo es disuelto en ácido clorhídrico diluído.
Después de extraer varias veces con éter la solución en áci-
do clorhídrico (extractos en éter son desechados) se ajusta
10 a diferentes valores de pH mediante lejía de sosa diluída
y en cada caso se extrae fraccionadamente con éter. Las frac
ciones etéreas, homogéneas según cromatografía en capa del-
gada, son reunidas, secadas sobre sulfato de calcio anhidro
y concentradas hasta sequedad en vacío. Tras agitar el resi
15 duo con aproximadamente 25 ml de éter, el producto cristali
zado blanco es filtrado con succión y lavado con un poco de
éter. Rendimiento: 2,8 g, correspondientes a 34,8% de la
teoría. Punto de fusión 116,5 - 118,5°C. La sustancia es in
soluble en agua, y se disuelve bien en disolventes orgánicos
20 polares tales como por ejemplo metanol o etanol.

Ejemplo 2

2-N-propargil-N-(2,3-diclorofenil)-amino7-imidazolina-(2).

6,9 g (0,03 moles) de 2-(2,3-diclorofenilamino)-
-imidazolina-(2) son calentados a reflujo con agitación du
25 rante 3 horas juntamente con 2,5 ml (= 110%) de bromuro de
propargilo y 3,5 g de carbonato de sodio en 25 ml de tetra-
hidrofurano. Después del enfriamiento, el precipitado resul
tante es filtrado con succión y disuelto en ácido clorhídri
co diluído. Tras extraer varias veces con éter la solución
30 en ácido clorhídrico (los extractos en éter son desechados)

1 se alcaliniza con lejía de sosa diluída. El aceite que se se
para en este caso cristaliza a fondo después de algún tiem-
po. El producto cristalizado es filtrado con succión y lava-
do con un poco de éter. Rendimiento: 2,3 g correspondientes
5 a 29,2% de la teoría. Punto de fusión: 85,5-87,5°C. La sus-
tancia se disuelve en etanol, en dimetilsulfóxido así como
en disolventes orgánicos. Es insoluble en agua. En ácido clor
hídrico diluído se disuelve en forma de clorhidrato. El com
puesto es puro según cromatografía en capa delgada.

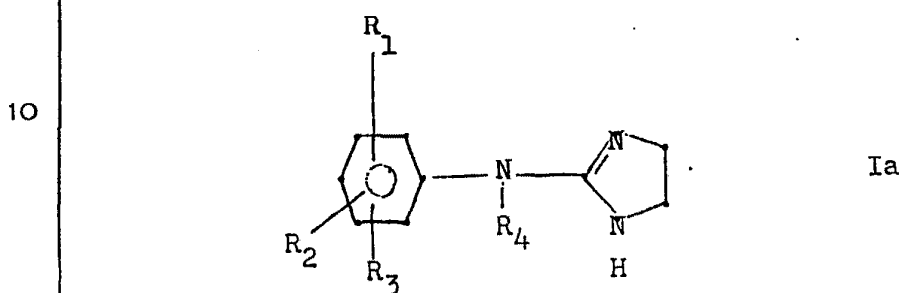
10 Ejemplo 3

1-propargil-2-(2,6-diclorofenilamino)-imidazolina-(2)

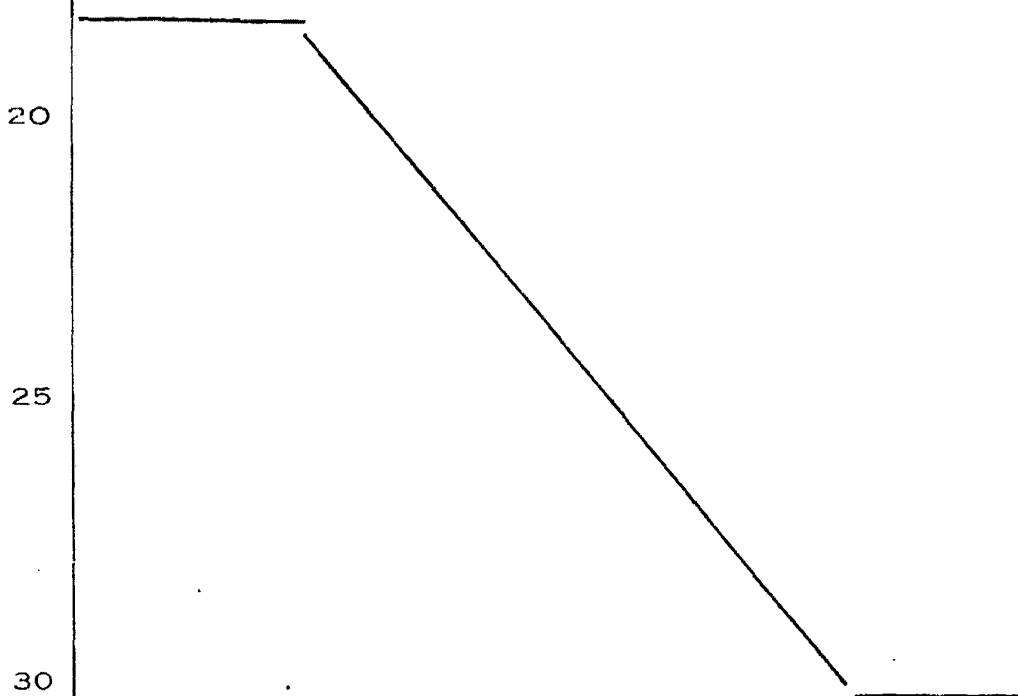
A una solución de 6,9 g (0,03 moles) de 2-(2,6-
-diclorofenilamino)-imidazolina-(2) en 75 ml de tetrahidro-
furano absoluto se agregan a 10 hasta 20°C 1,3 g (0,03 moles)
15 de una dispersión aproximadamente al 55% de hidruro de so-
dio. Se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y
después de ello se añade gota a gota con agitación a la mis-
ma temperatura una mezcla de 2,24 ml (0,03 moles) de bromuro
de propargilo y 15 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se hace
20 reaccionar durante 2 horas a la temperatura ambiente y a con-
tinuación la mezcla de reacción se lleva a la temperatura de
reflujo durante 2 horas más. Después de este tiempo la mez-
cla de reacción es concentrada en vacío y el residuo es di-
suelto en ácido clorhídrico diluído. Después de extraer va-
25 rias veces con éter la solución en ácido clorhídrico (los
extractos en éter son desechados) se ajusta a diferentes va-
lores de pH mediante lejía de sosa 2 N y en cada caso se ex-
trae con éter. Los extractos en éter, homogéneos según cro-
matografía en capa delgada, son reunidos, secados sobre sul-
30 fato de calcio anhidro y concentrados hasta sequedad en va-

1 cío. Como residuo queda el nuevo derivado de imidazolina en
forma de sustancia blanca y pura. Rendimiento: 4,2 g, corres-
pondientes a 52,2% de la teoría. Punto de fusión: 98 a 100°C.
El compuesto se disuelve en disolventes orgánicos tales como
5 por ejemplo etanol o éter.

Análogamente a los Ejemplos 1 y 2 se prepararon los
siguientes compuestos de la fórmula:

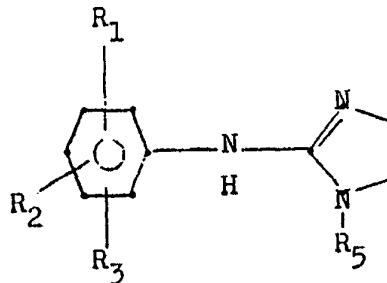


15 Los puntos de fusión indicados en la tabla se refieren en
cada caso a las bases de imidazolina, a menos que no se in-
dique otra cosa.



Ejem- plo n.º	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Punto de fusión (°C)	Rendi- miento (% de la teoría)
4	2-Br	6-Br	H	-CH ₂ -C≡CH	134 - 135	29,5
5	2-CH ₃	5-F	H	-CH ₂ -C≡CH	207 - 208 (bromhidrato)	48,0
6	2-CF ₃	H	H	-CH ₂ -C≡CH	107 - 109	20,3
7	2-Cl	4-Br	6-Cl	-CH ₂ -C≡CH	143 - 144	15,9
8	2-Cl	3-CH ₃	H	-CH ₂ -C≡CH	92 - 93	51,2
9	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	-CH ₂ -C≡CH	69 - 71	26,2
10	3-OCH ₃	H	H	-CH ₂ -C≡CH	76 - 77	47,4
11	2-Cl	4-CH ₃	H	-CH ₂ -C≡CH	130 - 131	48,5
12	2-Cl	6-CH ₃	H	-CH ₂ -C≡CH	91 - 93	65,5
13	2-Cl	5-Cl	H	-CH ₂ -C≡CH	107 - 109	28,6
14	2-Cl	4-Cl	H	-CH ₂ -C≡CH	128 - 129	56,0
15	2-CH ₃	4-Cl	H	-CH ₂ -C≡CH	123 - 125	55,7
16	2-CH ₃	5-Cl	H	-CH ₂ -C≡CH	99 - 101	62,2
17	2-CH ₃	6-CH ₃	H	-CH ₂ -C≡CH	116 - 118	26,4
18	2-CH ₃	6-C ₂ H ₅	H	-CH ₂ -C≡CH	Aceite	80,0
19	3-Cl	H	H	-CH ₂ -C≡CH	68 - 69	59,6

De acuerdo con el Ejemplo 3 se obtuvieron los compuestos de la fórmula:



Ib

También los puntos de fusión especificados en la segunda tabla se refieren nuevamente a las bases de imidazolina.

Ejemplo número	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (% de la teoría)
20	2-CH ₃	5-F	H	-CH ₂ -C≡CH	84 - 85	36,1
21	H	H	H	-CH ₂ -C≡CH	Aceite	8,4
22	2-Cl	4-Cl	H	-CH ₂ -C≡CH	64,5 - 66	55,2
23	2-Cl	6-CH ₃	H	-CH ₂ -C≡CH	Aceite	48,5
24	2-Cl	4-CH ₃	H	-CH ₂ -C≡CH	Aceite	45,2

B. Ejemplos de formulación

Ejemplo 25 : Tablet

2-N-propargil-N-(2,6-diclorofenil)-amino-7-
-imidazolina-(2)

30 mg

Fécula de maíz

160 mg

Fosfato de calcio secundario

250 mg

1	Estearato de magnesio	5 mg
		<hr/>
	en total	445 mg

Preparación:

5 Los componentes individuales son mezclados intensamente entre sí y la mezcla es granulada de modo usual. El granulado es comprimido para formar tabletas de 445 mg de peso, cada una de las cuales contiene 30 mg de sustancia activa.

Ejemplo 26 : Cápsulas de gelatina

10 El contenido de las cápsulas se compone del siguiente modo:

	1-propargil-2-(2,6-diclorofenilamino)-imidazolina-(2)	25 mg
15	Fécula de maíz	175 mg
		<hr/>
	en total	200 mg

Preparación:

20 Los componentes del contenido de la cápsula son mezclados intensamente, y porciones de 200 mg de la mezcla son envasadas en cápsulas de gelatina de tamaño apropiado. Cada cápsula contiene 25 mg de la sustancia activa.

Ejemplo 27 : Solución para inyección.

25 La solución es preparada a partir de los siguientes componentes:

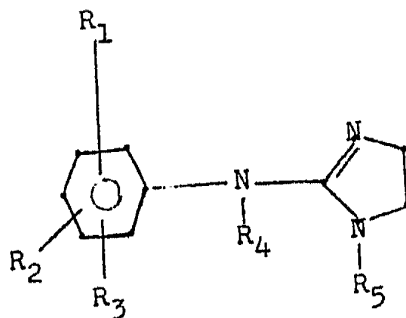
	2- \overline{N} -propargil-N-(2,3-diclorofenil)-amino $\overline{7}$ -imidazolina-(2)	1,5 partes
	Sal sódica del ácido etilendiamino-tetraacético	0,2 partes
	Agua destilada hasta	100,0 partes

30 **Preparación:**

1 La sustancia activa y la sal sódica del ácido etilendiamino-tetraacético son disueltas en suficiente cantidad de agua y son completadas con agua hasta el volumen deseado. La solución es separada por filtración de partículas suspendidas y es envasada en condiciones asépticas en ampollas de 2 ml. Finalmente, las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 20 mg de sustancia activa.

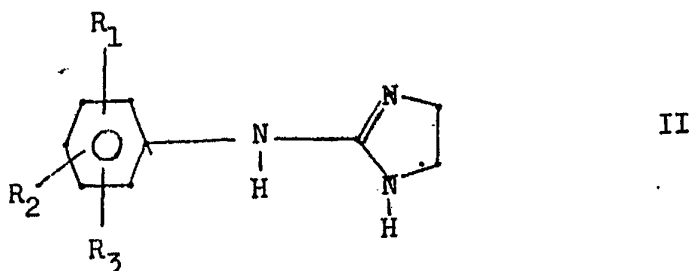
REIVINDICACIONES

15 1a.- Procedimiento para la preparación de propargil-2-fenilamino-imidazolin-(2) de la fórmula general



30 en donde R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno, o un átomo de flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo, etilo, metoxi o trifluorometilo y R_4 y R_5 , que deben ser diferentes entre sí, signifi

1 can un átomo de hidrógeno o el radical propargilo (propini-
lo), así como de sus sales por adición de ácido, caracteri-
zado porque se hace reaccionar 2-fenilamino-imidazolina-(2)
de la fórmula general:



en la que R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba men-
cionados, o una sal metálica de la misma, preferiblemente
una sal de metal alcalino, de modo especialmente preferido
15 la sal de sodio, con un halogenuro de propargilo de la fór-
mula general:



20 en donde Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemen-
te un átomo de bromo; y eventualmente se transforman los
compuestos obtenidos en sus sales por adición de ácido.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque los participantes en la reacción se
hacen reaccionar preferiblemente en presencia de un disol-
vente orgánico polar o no polar a temperaturas de 50 a
150°C.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presen-
cia de un disolvente orgánico no polar.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª

30

1 y/o 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura hasta de 150°C.

5ª.- Procedimiento para la preparación de propargil-2-fenilamino-imidazolin-2-onas-(2).

5

Madrid, 30. JUL. 1976

Alberto de Elizalde
Por Poder
Alta

10

15

20

20

25

30
JAR