



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO 451829	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 25.9.75	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORITY: 21 NUMBER			22 DATE			23 COUNTRY		
A 7355/75			25.9.75			Austria		
24 DATE OF PUBLICATION			25 INTERNATIONAL CLASSIFICATION C07D/A61K			26 PATENT OF WHICH IT IS DIVISIONARY		
27 TITLE OF THE INVENTION PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-BENZOIL-2-(2',6'-DICLORO-FENILAMINO)-2-IMIDAZOLINA.								
28 APPLICANT (S) CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT.								
CONSEJO DEL SOLICITANTE St.Peter-Strasse 25, Linz, Austria.								
29 INVENTOR (S) Dr. Rudolf Franzmair.								
30 PROPRIETOR (S)								
31 REPRESENTATIVE GOMEZ-ACEBO.								

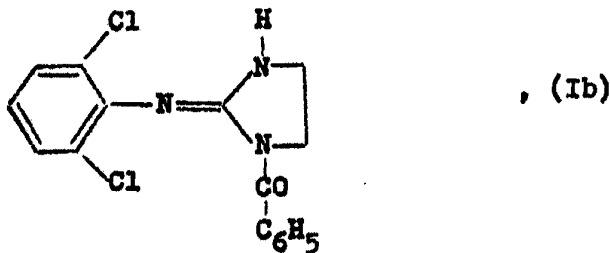
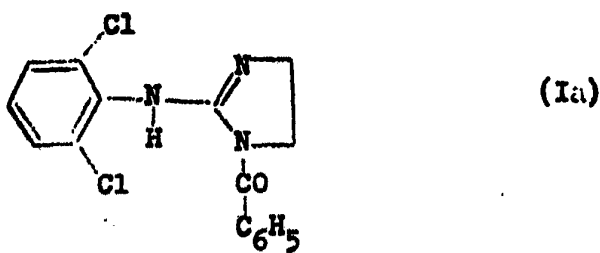
POOR
QUALITY

Por las patentes austríacas 248 428, 250 344 y 250345 se conoce que las 2-arilamino-2-imidazolinas, especialmente el compuesto 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, tiene un destacado efecto hipotensivo, que va emparejado con un efecto sedante.

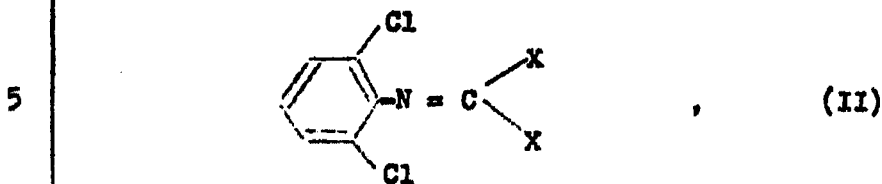
Por la patente belga 741 947 se conocen, además, derivados de N-aróilo de estas 2-arilamino-2-imidazolinas, por ejemplo, la 2- \sqrt{N} -benzoil-(2',6'-diclorometil)-amino-2-imidazolina, que asimismo muestran este efecto hipotensivo y simultáneamente sedante. Estos se obtienen por aroilación de las 2-arilamino-2-imidazolinas libres con los correspondientes cloruros de ácidos carboxílicos aromáticos, intercambiándose el resto ácido por el H enlazado en el nitrógeno de la anilina.

Se ha descubierto ahora que al hacer reaccionar dihaluros de 2,6-diclorofeniliscocianidos con N-benzoiletildiamina se forma un derivado benzoílico de la 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina con interesantes propiedades farmacológicas que no lleva el resto benzoílo en el nitrógeno de la anilina sino, como se desprende claramente de la síntesis, en el nitrógeno de la imidazolina. Este nuevo compuesto es un isómero estructural del derivado benzoílico descrito en la patente belga 741 947, lo que se puede demostrar mediante mediciones físicas, entre otras por el punto de fusión mixto y el valor pKa.

Objeto de la presente invención es, por lo tanto, un procedimiento para la obtención de la nueva 1-benzoil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina de fórmula



o de sus sales, que se caracteriza porque dihaluros de 2,6-di-clorofenilisocianidas de fórmula general



10 donde X significa halógeno, preferentemente cloro, se hace reaccionar con N-benzoletilendiamina en un disolvente inerte con respecto a los reactantes, a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente empleado, bajo adición de agentes ligadores de ácido.

La N-benzoletilendiamina ya es conocida por la literatura y se obtiene según Aspinal, J.Org.Chem. 6,895,899 (1941) o en analogía.

15 Las reacciones según la presente invención se pueden realizar fundamentalmente según todos los métodos conocidos para

las reacciones de acilación bajo la limitación de que sólo se pueden emplear aquellos disolventes y aceptores de ácido que no reaccionen con el dicloruro de la arilisocianida de fórmula II o sólo tan lentamente, de manera que no se perjudique o sólo en forma inasencial la reacción deseada. Como disolventes entran en consideración tanto los disolventes apolares o poco polares, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, ciclohexano, hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloruro metilénico, cloroforno, éteres, tales como, por ejemplo, dietiléter, tetrahydrofurano, dioxano, ésteres, tales como, por ejemplo, acetato de etilo, como también disolventes polares tales como alcoholes, especialmente aquéllos con más de 2 átomos de carbono, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico.

La reacción se puede realizar tanto en forma homogénea como también heterogénea. En la reacción heterogénea son adecuados, como aceptores de ácido, especialmente lejía sódica o bien potásica acuosa o NaH, en la reacción homogénea los alcoholatos sódicos o bien potásicos.

Como el compuesto que se obtiene según la presente invención es una base débil se elabora preferentemente extrayendo el preparado de reacción, en caso dado después de evaporar y recoger en un disolvente inerte tal como benceno o cloruro metilénico, con ácidos acuosos diluidos, preferentemente con ácido clorhídrico 1-n, y los extractos ácido clorhídricos se ponen alcalinos, con lo que el compuesto obtenible según la presente invención se precipita en forma cristalina. Después de separar por filtración se recristaliza en un disolvente adecuado, por ejemplo, isopropanol, acetonitrilo, acetato de etilo, benceno o tolueno, obteniéndose el compuesto obtenible según la presente invención con alta pureza.

La reacción se efectúa entre 0° y el punto de ebulli-

ción del disolvente empleado, preferentemente entre +10 y +50°C. El tiempo de reacción asciende convenientemente desde pocas horas hasta 24 horas.

5 Se ha de considerar como sorprendente y no previsible que un nitrógeno de amida, tal y como se presenta en la N-benzoliletildiamina, también reaccione bajo métodos de acilación benignas, tal y como están representadas por una reacción según Schotten-Baumann, llanamente con un halógeno del dihaluro de arilsocianida.

10 El compuesto de fórmula Ia o bien Ib es un producto unitario, bien cristalizado. La estructura de estos compuestos no se puede determinar inequívocamente, ya que ha de quedar abierto si el enlace doble está dispuesto en el anillo imidazolina (Ia) o exocíclicamente (Ib). Presenta unas propiedades farma-
15 céuticas muy interesantes. Si bien posee un efecto reductor de la presión sanguínea como el compuesto conocido, que en lugar del resto benzóilo lleva un átomo de hidrógeno, y como el derivado benzóílico de este compuesto sustituido en el nitrógeno de la anilina, descrito en la patente belga 741 947, el componente
20 de efecto sedante está, sin embargo, considerablemente menos destacado. Al emplear este compuesto como hipotensivo se elimina, por lo tanto, el cansancio que se presenta entre otros como efecto secundario desagradable. El compuesto de fórmula Ia o bien Ib se resorbe excelentemente por vía oral.

25 La falta del efecto sedante o bien inhibidor central se determina aquí fácilmente mediante fijación de la existencia del reflejo del seno carótido en los conejos narcotizados después de la administración del compuesto mencionado en dosis de 100 microgramos/kg. Este reflejo está, por otra parte, casi
30 totalmente inhibido al administrar la misma dosis de 2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina. Se aprecia además en el comporta-

miento invariable de ratones despiertos después de la administración de 5 ó 10 mg/kg de 1-benzoil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina.

5 El compuesto de fórmula Ia o bien Ib se puede administrar, por lo tanto, en la medicina como hipotensivo en todas las formas de preparados usuales para fines farmacéuticos tales como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, emulsiones, soluciones o soluciones inyectables.

10 Para ello se pueden emplear, según la forma de administración, bien la base libre o las sales. Como sales sirven, por ejemplo, aquéllas con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como hidroháluros, fosfatos, oxalatos, 8-cloroteofilinatos o las sales con resinas sintéticas ácidas.

15 El procedimiento de la presente invención se explica con más detalle a base de los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1:

20 1,64 g (10 mmoles) de N-benzoiletildiamina se disuelven en 100 cc de benceno, se recubre con 25 cc de agua, bajo fuerte agitación se calienta a 50°C y se gotea simultáneamente una solución de 2,31 g (10 mmoles) de dicloruro de 2,6-dicloro-
25 fenilisocianida en 20 cc de benceno absoluto y 20 cc de NaOH 1-n en el plazo de 75 minutos. Después de 3 horas se sigue agitando a 50°C, se enfría a temperatura ambiente y se separan las fases. La fase acuosa se extrae aún una vez con 100 cc de benceno. Las dos fases bencénicas se reúnen, se lavan con agua y se extraen 3 veces, cada una con 75 cc de ácido clorhídrico 1-n. Los extractos ácido clorhídricos se reúnen, se lavan 1 vez con éter y se pone alcalino con sosa, obteniéndose 650 mg (19,4 %) de 1-benzoil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina en bruto.

Después de recristalizar en isopropanol se obtienen 480 mg.
P.f. = 160 - 162°C.

Ejemplo 2:

3,28 g (20 mmoles) de N-benzoiletildiamina se hacen
5 reaccionar con 4,62 g (20 mmoles) de dicloruro de 2,6-dicloro-
fenilisocianida y 40 cc de NaOH l-n a 10 - 15°C análogo al ejem-
plo 1 y se elabora. Se obtienen 1,20 g (18,0 % de la teoría)
de 1-benzoil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina en bruto.
Después de recristalizar en isopropanol se obtienen 950 mg
10 (lo que corresponde a un 14,2 % de la teoría) con el punto de
fusión 160 - 162°C.

Ejemplo 3:

1,64 g (10 mmoles) de N-benzoiletildiamina se di-
suelven en 60 cc de THF absoluto, se mezcla con 0,48 g (20 m-
15 moles) de NaH (correspondiente a 0,90 g de una dispersión al
55 %) y se agita durante 30 minutos hasta terminar el desarrollo
de gas. Después se gotea bajo agitación a temperatura ambiente
una solución de 2,31 g (10 mmoles) de dicloruro de 2,6-dicloro-
fenilisocianida en 20 cc de THF absoluto, con lo que la solución
20 de reacción se calienta algo. Se sigue agitando aún durante 2
horas a temperatura ambiente, eventualmente se descompone el
NaH existente cuidadosamente con agua y se evapora. El residuo
se recoge en cloruro metilénico y se extrae 3 veces, cada una
con 75 cc de ácido clorhídrico l-n. Los extractos ácido clorhí-
25 drices se reúnen y después se ponen alcalinos con solución de
sosa, con lo que se obtiene un cristalizado. Este se filtra y
aún húmedo se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 1,02 g
de 2-benzoil-2-(2',6' diclorofenilamino)-2-imidazolina (lo que
corresponde a un 30,5 % de la teoría) con el punto de fusión

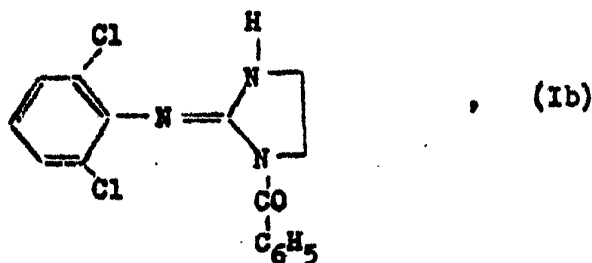
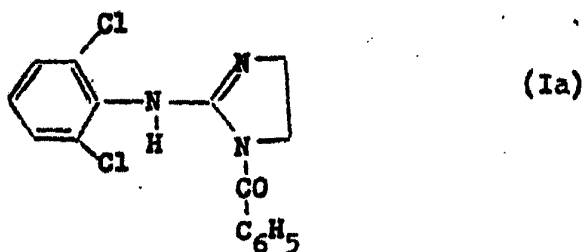
160 - 162°C.

NOTA .-

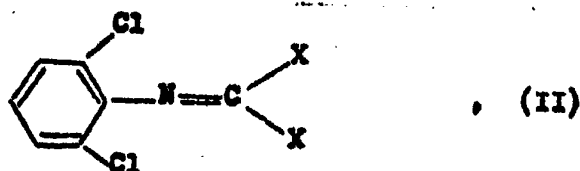
5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 1-benzoil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina de fórmula



o de sus sales, caracterizado porque dihaluros de 2,6-dicloro-fenilisocianida de fórmula general



10 donde X significa halógeno, preferentemente cloro, se hacen reaccionar con benzocetilendiamina en un disolvente inerte con respecto a los reactantes a temperaturas de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado bajo adición de aceptores de ácido, después de lo cual el compuesto obtenido de fórmula (Ia) o bien (Ib) se aísla como base o sal con ácidos inorgánicos

Handwritten signature or mark.

u orgánicos.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas desde $+10^{\circ}\text{C}$ hasta $+50^{\circ}\text{C}$.

5 3.- Procedimiento para la preparación de 1-benzoil-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 SET. 1976

CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT.

COMEZ ACEBO Y MOJER

En Firma: L. Gasta Forcadell

