



CONCEDIDA

19 ES	11	NUMERO	465225	10 AI
21	22	FECHA DE PRESENTACION	20-12-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 36 732.8	14-8-76	Rep.Fed.A1.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04D/A61K	No 461.598

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-CICLOALCOHILMETIL-  
-2-FENILAMINO-IMIDAZOLINAS-(2)"

71 SOLICITANTE (S)

C.H. BOEHRINGER SOHN

Case 1/572  
Verfahren b)-Div.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

Dr. Helmut Stähle, Dr. Herbert Köppe, Dr. Werner Kummer,  
Dr. Klaus Stockhaus, Dr. Wolfgang Hoefke y Dr. Franz-Josef  
Kuhn

73 TITULAR (ES)

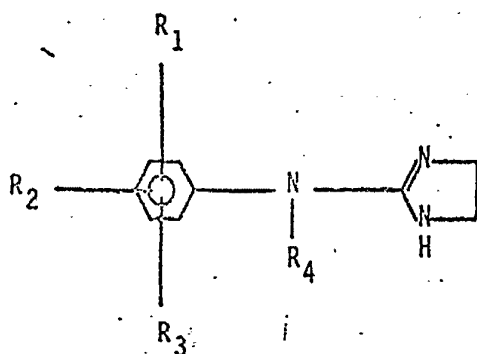
74 REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.531)

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

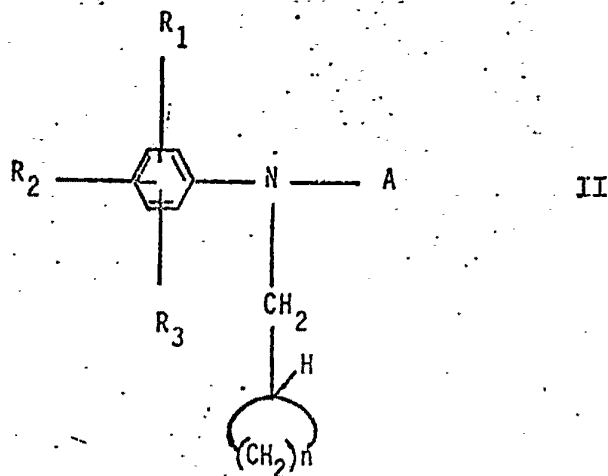
1 La invención se refiere a un procedimiento para la -  
preparación de nuevas 2-fenilamino-imidazolin-(2) sus-  
tituídas de la fórmula general



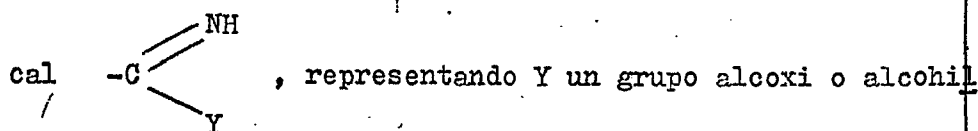
así como a sus sales por adición de ácido fisiológicamente  
compatibles, con valiosas propiedades terapéuticas.

15 En la fórmula I,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , que pueden ser iguales  
o diferentes, significan un átomo de hidrógeno, o un átomo  
de flúor, de cloro o de bromo, o un grupo metilo, etilo,  
metoxi, hidroxilo, trifluorometilo o ciano, y n signifi-  
ca los números 2, 3, 4 ó 5.

20 La preparación de los compuestos de la fórmula I se  
realiza por reacción de un compuesto de la fórmula general



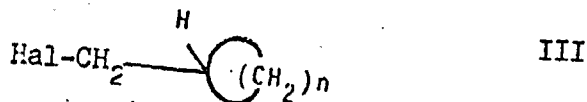
1 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  están definidos como se ha indica  
do anteriormente, y A significa un grupo ciano o el radi-



10 tio con hasta 4 átomos de carbono, o un grupo sulfhidrilo  
o amino, con etilendiamina o sus sales por adición de áci  
do. Mediante la reacción, está establecida la constitu--  
ción del compuesto final. La posición de los sustituyen  
tes se puede establecer, además de por la síntesis, tam--  
bién por espectroscopía RMN (resonancia magnética nuclear).  
(Véase H. Stähle y K.H. Pook, Liebigs Ann. Chem. 751, 159  
y siguientes (1971).

15 En el procedimiento es necesario trabajar a tempera  
tura elevada, entre 60°C y 180°C. No son necesarios di--  
solventes. Es conveniente utilizar en exceso la etilen--  
diamina o su sal por adición de ácido, utilizada como par  
ticipante en la reacción.

20 Los compuestos de la fórmula II se obtienen a partir  
de anilinas, por reacción con compuestos de la fórmula III



30 en la que Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo,  
y  $n$  tiene el significado anterior, y reacción subsiguiente  
de las aminas secundarias, formadas de este modo, con cian  
atos o tiocianatos, formándose ureas o tioureas, respecti  
vamente. Las ureas y tioureas pueden ser transformadas --

1 — después, con agentes de alcoholación, en correspondientes  
sales de isouronio o de isotiouronio. A partir de estos  
compuestos por adición de ácido se pueden obtener con ba-  
ses las correspondientes isoureas o isotioureas. Por se-  
5 paración de agua a partir de ureas, o por separación de  $\text{H}_2\text{S}$   
a partir de tioureas, mediante sales de plomo o de --  
mercurio, se llega a cianamidas, con las que se puede ha-  
cer reaccionar por adición amoníaco con formación de gua-  
nidinas.

10 Los compuestos de partida de la fórmula II se pueden  
preparar por halogenación de los alcoholes primarios en --  
los que se basan.

Las 2-fenilamino-imidazolin-(2) de la fórmula gene-  
ral I según la invención se pueden transformar de modo ha-  
15 bitual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente  
compatibles. Acidos adecuados para la formación de sales  
son por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhi-  
drico, fluorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acéti-  
co, propiónico, butírico, caproico, valérico, oxálico, ma-  
20 lónico, succínico, maleico, fumárico, láctico, tartárico,  
cítrico, málico, benzoico, para-hidroxibenzoico, para-ami-  
nobenzoico, ftálico, cinámico, salicílico, ascórbico, me-  
tanosulfónico, 8-cloroteofilina y similares.

Los nuevos compuestos, así como sus sales por adición  
25 de ácido, tienen valiosas propiedades analgésicas, y por  
consiguiente pueden encontrar utilización en el tratamien-  
to de diferentes formas de manifestación de estados de do-  
lor, tales como por ejemplo jaquecas. El efecto analgési-  
co de los compuestos según la invención fue ensayado en --  
30 ratones según el ensayo de convulsiones (Blumberg, Wolf y

1 Dayton, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118 (1965) 763) y según  
el ensayo de la placa caliente (Woolfe y MacDonald, J. --  
Pharmacol. Exp. Ther. 80 (1944) 300), manifestándose que  
5 las nuevas 2-fenilamino-imizadolinas poseen un efecto de  
hasta 100 veces el de la morfina. Frente a las N-alil-2-  
fenilamino-imidazolinas-(2) publicadas en la DT-OS - - -  
1 958 201 se puede comprobar asimismo una elevación del -  
efectó de los nuevos compuestos de alrededor de cien ve--  
ces.

10 La dosificación es de 0,1 a 80 mg, de preferencia de  
1 a 30 mg.

Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adi--  
ción de ácido pueden emplearse también con sustancias ac--  
tivas de otro tipo. Formas adecuadas de administración -  
15 galénica son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios,  
soluciones o polvos; en este caso pueden encontrar utili--  
zación para su preparación las sustancias auxiliares, ex--  
cipientes, agentes de disgregación o lubricantes galéni--  
cos habitualmente utilizados, o sustancias para la conse--  
20 cución de un efecto de liberación retardada.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero  
sin limitarla.

Ejemplo 1

25 2-[N-(ciclopropilmetil)-N-(2,6-diclorofenil)-amino]-imida  
zolina

7,55 g de N-(ciclopropilmetil)-N-(2,6-diclorofenil)-gua--  
nidina, preparada por reacción de N-(2,6-diclorofenil)-gua--  
nidina con clorometilciclopropano, se calientan a reflujo  
durante 20 horas, con agitación vigorosa, conjuntamente -  
30 con 1,7 ml de etilendiamina en 65 cm<sup>3</sup> de alcohol amílico.

1 A continuación se concentra a sequedad en vacío, y el re-  
siduo se disuelve en HCl aproximadamente 1 n. Por alcali-  
nización escalonada con lejía de sosa 2 n y extracción en  
5 cada caso con éter se obtienen 10 fracciones etéreas a va-  
lores crecientes de pH, a partir de las que se reúnen las  
que son homogéneas según la cromatografía en capa delgada,  
se secan sobre  $MgSO_4$  y se concentran en vacío. El residuo  
se hace cristalizar por agitación con un poco de éter ab-  
soluta. Después de filtración con succión y de secado, -  
10 se obtiene un rendimiento de 0,3 g, correspondientes a --  
4,0% de la teoría, de 2-[N-(ciclopropilmetil)-N-(2,6-di-  
clorofenil)-amino]-imidazolina, de punto de fusión 120 a  
123°C.

#### Ejemplo 2

15 2-[N-(ciclopropilmetil)-N-(2,6-diclorofenil)-amino]-imida-  
zolina

8,6 g (0,03 moles) de N-(ciclopropilmetil)-N-(2,6-dicloro-  
fenil)-S-metilisotiourea, preparada por acción de clorome-  
tilciclopropano sobre N-(2,6-diclorofenil)-S-metil-isotio-  
20 urea, se calientan lentamente a 150°C, con agitación, con-  
juntamente con 3 ml de etilendiamina (150%), y a esta tem-  
peratura se mantienen durante alrededor de 30 minutos. La  
2-[N-(ciclopropilmetil)-N-(2,6-diclorofenil)-amino]-imida-  
zolina resultante se manifiesta como idéntica al derivado  
25 de imidazolina obtenido por otra forma (control por cromatografía en capa delgada en los sistemas A, B y C. Revelado: mediante yodoplatinato de potasio).

A = butanol secundario/ácido fórmico al 85 por ciento/agua  
(75 : 15 : 10)

30

16127

1

B = benceno/dioxano/etanol/ $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado (50 : 40 : 5 : 5)

C = acetato de etilo/isopropanol/ $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado (70 : 50 : 20).

5

Análogamente se prepararon los compuestos siguientes:

10

15

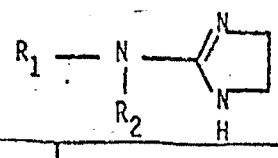
20

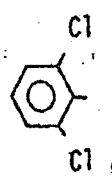
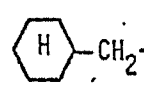
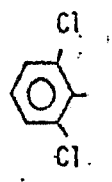
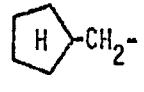
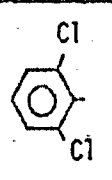
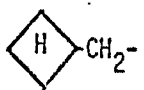
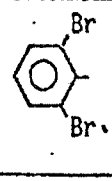
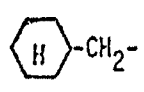
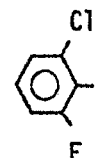
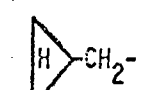
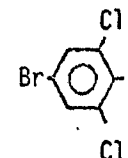
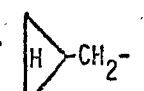
25

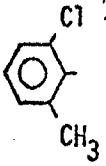
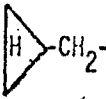
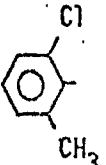
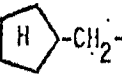
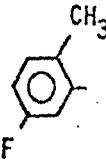
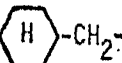
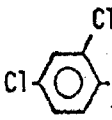
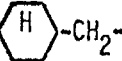
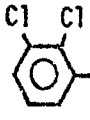
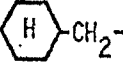
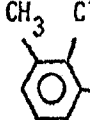
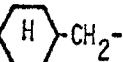
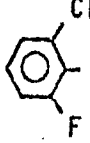
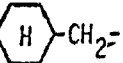
30

16127

1



Ejemplo No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión (°C)	Rendimien- to % de la teoría
3			140 - 141	9,5
4			155 - 157	37,7
5			155 - 158	18,6
6			157 - 158	44,4
7			116 - 118	51,1
8			143 - 145	19,6

1	Ejemplo Nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión (°C)	Rendimiento % de la teoría
5	9			127 - 128	27,9
10	10			134 - 136	63,7
15	11			101 - 103	34,3
20	12			146 - 148	27,5
25	13			132 - 134	59,8
30	14			114 - 116	10,2
16127	15			131 - 132	46,3

1

5

10

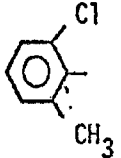
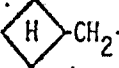

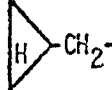
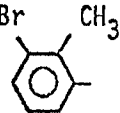
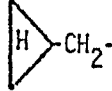
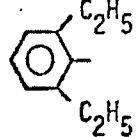
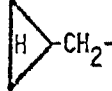
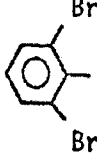
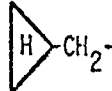
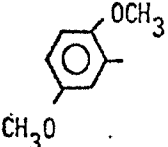
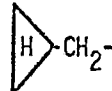
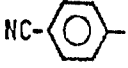
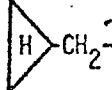
15

20

25

30

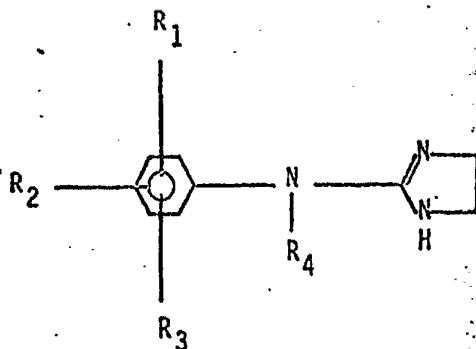
16127

Ejem- plo No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión (°C)	Rendimien- to % de la teoría
16			149 - 150	56,8
17			Aceite	37,4
18			105 - 106	43,6
19			Aceite	29,0
20			145 - 147	15,1
21			99 - 101	35,8
22			115 - 117	48,6

REIVINDICACIONES

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:

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

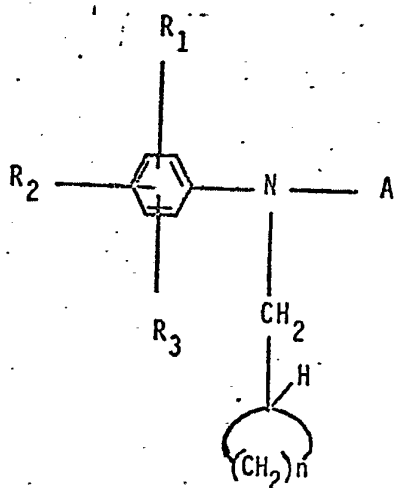


en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno, o un átomo de flúor, cloro o bromo, o un grupo metilo, etilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo o ciano, y n significa los números 2, 3, 4 ó 5, y de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula gene

Rg

1 ral

5



II.

10

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  están definidos como se ha indicado anteriormente y  $A$  significa un grupo ciano o el radi

15

cal  $\begin{array}{l} \text{NH} \\ // \\ \text{C} \\ \backslash \\ \text{Y} \end{array}$ , representando  $Y$  un grupo alcoxi o un gru

20

po alcohilitio con hasta 4 átomos de carbono, o un grupo sulfhidrilo o amino, con etilendiamina o con sus sales -- por adición de ácido, y porque eventualmente el producto final obtenido según el procedimiento se transforma en -- una sal por adición de ácido.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas desde aproximadamente 60 hasta 180°C.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y/o 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico polar o apolar.

4ª.- Procedimiento para la preparación de N-cicloalcohilmetil-2-fenilamino-imidazolinas-(2).

30

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede

1 y con los fines que se han especificado.

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

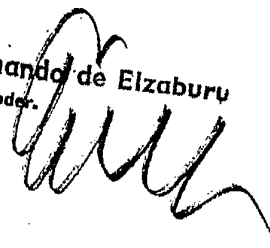
5

Madrid,

20 DIC. 1977

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.



10

15

20

25

30

16127

ARS/.

