

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

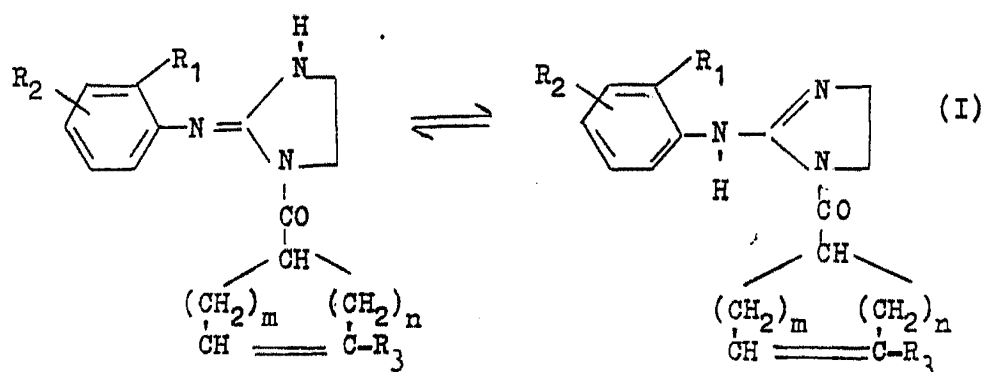
19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 476.355	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	27-12-78.	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:		
21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
P 28 11 847.0	17 de marzo de 1.978	República Federal Alemana.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE ARILAMINOIMIDAZOLINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
St. Peter-Strasse 25, Linz, Austria.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Rudolf Franzmair y Dr. Rita Enzenhofer.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ ACEBO.		

5 Ya es conocido que las arilaminoimidazolinas, especialmente la 2,6-diclorofenilamino-2-imidazolina (clonidina) tienen un destacado efecto hipotensivo que va emparejado con un efecto sedante. Además, algunos de estos compuestos poseen también un efecto analgésico más o menos pronunciado que, sin embargo, debido a la presencia simultánea del efecto hipotensivo y amortiguador del sistema central no se consideraba como aprovechable. (Véase a este respecto el trabajo de R.D.E. Sewell y P.S.J. Spencer, Progress in Medicinal Chemistry, 14 1977, página 254). Aquí se describe también que determinados derivados de la fenilaminoimidazolina, por ejemplo, la clonidina sustituida en el nitrógeno de la anilina por un grupo alilo, muestran una relación más favorable entre el efecto analgésico e hipotensivo que la misma clonidina, pero sin embargo también aquí están demasiado destacados los otros efectos farmacológicos. Un efecto hipotensivo se ha descrito también para los derivados de benzoilo de las arilaminoimidazolinas, en especial para el compuesto 1-benzoil-2-(2', 6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina en la patente austriaca nº 20 330.769, estando en este compuesto considerablemente menos destacado el efecto amortiguador sobre el sistema nervioso central y con ello el efecto sedante.

25 Sorprendentemente se ha descubierto que los derivados de arilaminoimidazolina de las dos fórmulas tautómeras



donde  $R_1$  y  $R_2$  significan átomos de halógeno o un grupo alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un resto alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y  $n$  y  $m$  en cada caso representan un número entero de 1 hasta 3, bajo la condición de que la suma  $n + m$  sea un número desde 2 hasta 5 inclusive, y las sales de adición de ácido de estos compuestos, tienen un destacado efecto analgésico, mientras prácticamente no se presenta ningún efecto sobre la presión sanguínea, bien sea un efecto reductor o elevador, o bien un efecto sobre el sistema nervioso central. Esto resulta sorprendente máxime cuando los compuestos de fórmula I, ante todo aquellos en los cuales  $n + m$  representa el número 3, por lo que son derivados de ciclohexenoilo, se diferencian de los derivados de benzoilo según la patente austriaca 330.769 solo por el grado de saturación del anillo de seis miembros del resto acilo, en el que el efecto reductor de la presión sanguínea está especialmente destacado, el efecto amortiguador del sistema central es muy reducido y la relación entre el efecto analgésico e hipotensivo está desplazado fuertemente a favor del efecto hipotensivo.

Los compuestos de fórmula I se pueden emplear

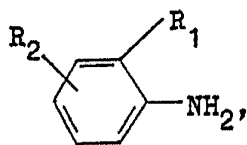
por lo tanto ventajosamente para el tratamiento de estados dolorosos de toda clase, siendo administrados bien como bases, o también sin embargo, en forma de las sales de adición de ácido por vía oral, enteral o parenteral. Naturalmente se pueden combinar con otras sustancias activas, tales como por ejemplo espasmolíticos, tranquilizadores, etc.

Buenos efectos los muestran los compuestos de fórmula I con 2 átomos de cloro en el núcleo fenilo.

De entre los compuestos de fórmula I tienen especial preferencia, ante todo aquellos que están sustituidos en la posición 2 y 6 del resto anilina, siendo preferentes a su vez los compuestos de 2,6-dicloro y los compuestos de 2-cloro-6-metilo. De entre los restos acilo son de mencionar especialmente los restos diclohex-3-enoilo, pero también los compuestos de fórmula I que llevan restos ciclohex-3-enoilo y ciclohept-4-enoilo muestran unos efectos favorables. Compuestos con un efecto analgésico muy fuerte y solo un efecto muy reducido, nulo para la aplicación práctica, sobre la presión sanguínea y el sistema nervioso central son, por ejemplo, 1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, 1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2'-cloro-6'-metilfenilamino)-2-imidazolina, 1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2',3'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, 1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2'-metil-3'-clorofenilamino)-2-imidazolina, 1-(4"-metil-ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, 1-(ciclohept-4"-en-1"-oil)-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina y 1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina.

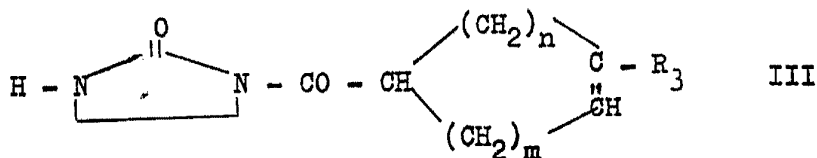
Objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de estos nuevos derivados de arilami

noimidazolina de fórmula general I, que se caracteriza porque un derivado de anilina de fórmula general



II

5 donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado arriba definido, se hace reaccionar con una 1-acilimidazolidina-2-ona de fórmula general



III

10 donde  $R_3$ ,  $n$  y  $m$  tienen la definición indicada en la fórmula I, a temperaturas desde temperatura ambiente hasta, como máximo, el punto de ebullición de la mezcla de reacción, en presencia de como mínimo dos equivalentes de oxiclорuro de fósforo, el producto de reacción formado después de la separación del oxiclорuro de fósforo en exceso se hidroliza y los compuestos de fórmula I obtenidos se aíslan como bases

15 libres o como sales de adición de ácido.

La reacción de las anilinas de fórmula II con la 1-acil-imidazolidin-2-ona de fórmula II se puede realizar en disolventes orgánicos inertes, tales como hidrocarburos halogenados, preferentemente en el mismo oxiclорuro de fósforo,

20 a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Aquí tiene preferencia una temperatura de reacción de 50 hasta 80o C.

El oxiclорuro de fósforo presente en exceso se separa por destilación en vacío después de la reacción y se puede volver a emplear de nuevo sin ulterior purificación.

5 El residuo después de retirar el oxiclорuro de fósforo representa un producto intermedio fosforoso que se disocia por hidrólisis suave bajo formación del producto de fórmula I deseado. Esta hidrólisis suave se puede efectuar preferentemente recogiendo el residuo de evaporación en un disolvente inerte, no miscible con agua, por ejemplo, en cloruro metilénico, cloroformo, tetraclorocarbono, hidrocarburos aromáticos o éteres. Mediante adición de agua de hielo se descompone el producto intermedio que contiene el fósforo, neutralizándose entonces la fase ácida, acuosa, mediante adición de una base, tal como por ejemplo carbonatos alcalinos, bicarbonatos alcalinos, lejía sódica, lejía potásica ó amoniac-  
10 co. Aquí se ha de prestar atención a que no se alcance una reacción alcalina fuerte. Preferentemente deberá encontrarse el pH de la fase acuosa entre 7 y 8. El producto final de fórmula I deseado se puede aislar entonces por evaporación de la fase orgánica. Sin embargo, asimismo es posible trabajar sin disolvente orgánico. En este caso se mezcla el residuo de evaporación directamente con agua de hielo, después de lo cual, para la obtención de la fase, la solución ácida formada se neutraliza o bien se pone muy débilmente alcalina. Esta  
15 manera de proceder se recomienda ante todo cuando el compuesto de fórmula I sea capaz de cristalizar en fase acuosa.

Los productos de partida de fórmula II se obtienen por reacción de imidazolidin-2-ona con el correspondiente cloruro de ácido carboxílico en un disolvente polar, por ejemplo, acetonitrilo.  
30

Los compuestos de fórmula I se pueden aislar como bases libres o, después de su transformación en sales de adición de ácido, como tales. Aquí son adecuadas, ante todo, las sales de los ácidos minerales fuertes, tales como los hidroháluros, sulfatos, ciclohexilsulfamatos, etc.

Los compuestos de fórmula I, así como sus sales de adición de ácido, se pueden aplicar por vía oral, enteral o también parenteral. Se pueden administrar también combinados con otras sustancias activas, tales como analgésicos, espasmolíticos, tranquilizadores, etc. Formas de administración galénicas adecuadas son, por ejemplo, las tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones o polvos; aquí se pueden emplear para su preparación los agentes auxiliares, excipientes, agentes de disgregación o bien lubricación galénicos generalmente empleados, o bien sustancias para lograr un efecto de depósito. La preparación de tales formas de administración galénicas se efectúa en forma tradicional según métodos conocidos.

Los ejemplos a continuación explican la invención sin por ello limitarla.

EJEMPLO 1.-

8,1 g (50 mmoles) de 2,6-dicloroanilina, 10,67 g (55 mmoles) de 1-ciclohex-3'-en-1'-oil-imidazolidin-2-ona y 100 cc de oxiclорuro de fósforo se agitan durante 70 horas a 50°C. En vacío se retira el oxiclорuro de fósforo en exceso, el residuo se mezcla con unos 500 cc de agua de hielo y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Después se agrega una solución de bicarbonato potásico saturada hasta que se mantenga un pH de 7, con lo que se presenta una precipitación de cristales. Esta se filtra y el cristalizado se

seca. Se obtienen 16,7 g (98,8% de la teoría) de 1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2', 6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina en bruto. Esta se recrystaliza en isopropanol y se obtienen 13,77 g (81,5% de la teoría) de producto puro según análisis del p.f. 159-162°C.

5 g de la 1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2', 6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina así obtenida se disuelven en 50 cc de cloruro metilénico anhídrido y se mezcla con unos 4 cc de ácido clorhídrico etérico aproximadamente al 20%. De la solución inicialmente clara se separan cristales después de unos 10 min. Se mantiene aún durante 1 hora a 0°C, se agregan 50 cc de éter, se filtra se lava con éter y se seca. Se obtienen así 5,10 g (92,1% de la teoría) de hidrocloreuro de 1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2', 6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, p.f.<sub>1</sub> = 180-187°C, p.f.<sub>2</sub> = 253-258°C bajo descomposición.

El producto de partida se obtiene haciendo reaccionar imidazolidin-2-ona y cloruro del ácido ciclohex-3-en-1-carboxílico en proporción molar de 2:1 en acetonitrilo a temperatura ambiente. Se obtiene la 1-(ciclohex-3'-en-1'-oil)-imidazolidin-2-ona en un rendimiento del 85,8% de la teoría. p.f. 119-123°C.

#### EJEMPLO 2.-

1,62 g (10mmoles) de 2,6-dicloroanilina, 18,0 g (10 mmoles) de 1-(ciclopent-3'-en-1'-oil)-imidazolidin-2-ona y 20 cc de oxiclорuro de fósforo se agitan durante 20 horas a 80°C. El oxiclорuro de fósforo en exceso se retira en vacío, el residuo parcialmente cristalino se recoge en 50 cc de cloruro metilénico, se agregan 50 cc de agua de hielo y bajo fuerte agitación se mezcla con solución de sosa saturada

5 hasta que se mantenga un pH de aproximadamente 7,5 hasta 8. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae aún 3 veces, cada una con 7 cc de cloruro metilénico, las fases clorometilénicas se reúnen, se lavan neutro con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se re-

10 cristaliza en isopropanol obteniéndose 2,35 g (72,5% de la teoría) de 1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2',6'-diclorofenil-amino)-2-imidazolina, del p.f. 170-172°C.

El producto de partida se obtiene haciendo reaccionar imidazolidin-2-ona y cloruro de ácido ciclohex-3-en-1-carboxílico en proporción molar de 2:1 en acetonitrilo a temperatura ambiente. Se obtiene la 1-(ciclohex-3'-en-1'-oil)-imidazolidin-2-ona en un rendimiento del 66,7% de la teoría, p.f. 166-169°C.

15 EJEMPLO 3.-

1,62 g (10 mmoles) de 2,6-dicloroanilina, 1,95 g (10 mmoles) de 1-(ciclohex-3'-en-1'-oil)-imidazolidin-2-ona y 20 cc de oxiclорuro de fósforo se hierven bajo reflujo durante 1 hora. En vacío se retira el oxiclорuro de fósforo en exceso, el residuo se mezcla con tetraclorocarbono y agua de hielo y se elabora como descrito en el ejemplo 2.

20 Se obtienen 2,98g (88,2% de la teoría) de 1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina que se recristaliza en isopropanol sobre carbón activo. Se obtienen 1,70 g (50,3% de la teoría) de producto puro del p.f. 159-162°C.

25 EJEMPLO 4.-

30 0,94 g (5,8 mmoles) de 2,6-dicloroanilina, 1,20 g de 1-(ciclohept-4'-en-1'-oil)-imidazolidin-2-ona y 30 cc de oxiclорuro de fósforo se agitan durante 40 horas a 70°C. En

vacío se retira el oxiclورو en exceso, el residuo se suspende en tolueno, se mezcla con agua de hielo y se elabora como descrito en el ejemplo 2. Se obtienen 2,0 g de producto en bruto cristalino que, después de recrystalizar en isopropanol, da 1,60 g (78,43% de la teoría) de 1-(ciclohept-4"-en-1"-oil)-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, p.f. 161-163°C.

El producto de partida se obtiene suspendiendo dos equivalentes de imidazolidin-2-ona en acetonitrilo absoluto y goteando a ésto, bajo agitación, a temperatura ambiente, un equivalente de cloruro de ácido ciclohept-4-en-1-carboxílico. El preparado se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, el acetonitrilo se retira en vacío, el residuo se digiere en agua, se filtra, se seca y se recrystaliza en ciclohexano : isopropanol (4:1). Se obtienen en un rendimiento del 75% la 1-(ciclohept-4'-en-1'-oil)-imidazolidin-2-ona, del p.f. 122-125°C.

#### EJEMPLO 5.-

3,24 g (20 mmoles) de 2,6-dicloroanilina, 3,90g (20 mmoles) de 1-(ciclohex-3'-en-1'-oil)-imidazolidin-2-ona y 3,66 cc (40 mmoles) de oxiclورو de fósforo se agitan durante 20 horas a 70°C con lo que la solución inicialmente clara se vuelve pastosamente cristalina en el transcurso de la reacción. Se recoge con 40 cc de cloroformo y se sigue elaborando como descrito en el ejemplo 2 y se purifica. Se obtienen así 5,45 g (80,62% de la teoría) del 1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina del p.f. 159-162°C.

#### EJEMPLO 6.-

4,86 g (30mmoles) de 2,6-dicloroanilina, 5,82g (30 mmoles) de 1-(ciclohex-3'-en-1'-oil)-imidazolidin-2-ona y

60 cc de oxiclорuro de fósforo se agitan durante 10 días a 35°C. El oxiclорuro de fósforo en exceso se retira en vacío, el residuo se suspende en éter, se mezcla con agua de hielo y se elabora y purifica como descrito en el ejemplo 2, obteniéndose 8,25 g (81,36% de la teoría) de 1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, del p.f. 159-162°C.

EJEMPLO 7.-

3,24 g (20 mmoles) de 2,6-dicloroanilina, 3,90g (20 mmoles) de 1-(ciclohex-3'-en-1'-oil)-imidazolidin-2-ona y 18,3 cc (200 mmoles) de oxiclорuro de fósforo se hierven en 40 cc de cloruro metilénico anhidro durante 70 horas bajo reflujo. El cloruro metilénico y el oxiclорuro de fósforo en exceso se retiran en vacío después de lo cual se sigue elaborando como descrito en el ejemplo 1 y se purifica. Se obtienen 3,56 g (52,66% de la teoría) de 1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, del p.f. 159-162°C.

EJEMPLO 8.-

4,26 g (30 mmoles) de 2-cloro-6-metil-anilina, 6,40 g (33 mmoles) de 1-(ciclohex-3'-en-1'-oil)-imidazolidina-2-ona y 60 cc de oxiclорuro de fósforo se agitan durante 69 horas a 60°C. Se elabora como descrito en el ejemplo 2. El residuo oleinoso obtenido después de evaporar las fases cloruro metilénicas se frota con 100 cc de acetonitrilo al 50% y se deja durante algún tiempo a temperatura ambiente, con lo que cristaliza. Se filtra, se seca y se recristaliza en ciclohexano. Se obtienen así 7,87 g (82,5% de la teoría) de 1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2'-cloro-6'-metilfenilamino)-2-imidazolina del p.f. 112-114°C.

EJEMPLO 9.-

3,57 g (22 mmoles) de 2,6-dicloroanilina, 4,90g (23,5 mmoles) de 1-(ciclooct-4'-en-1'-oil)-imidazolidin-2-ona y 100 cc de oxiclورو de fósforo se agitan durante 20 horas a 90°C y se elabora como descrito en el ejemplo 2 y se recristaliza en isopropanol sobre carbón activo. Se obtienen así 3,01 g (37,17% de la teoría) de 1-(ciclooct-4"-en-1"-oil)-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina del p.f. 136-138°C.

El producto de partida se obtiene haciendo reaccionar en acetonitrilo absoluto a temperatura ambiente imidazolidin-2-ona y cloruro de ácido ciclooct-4'-en-1-en proporción molar de 2:1. La 1-(ciclooct-4'-en-1'-oil)-imidazolidin-2-ona representa un aceite viscoso no cristalizante. Sus espectros (IR, UV, RMN) están en concordancia con la estructura indicada.

En forma análoga a los ejemplos 1 hasta 9 se obtienen:

1-(4"-metil-ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2',6'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, p.f.=152-154°C,

1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2',3'-diclorofenilamino)-2-imidazolina, p.f.=147 - 149°C.

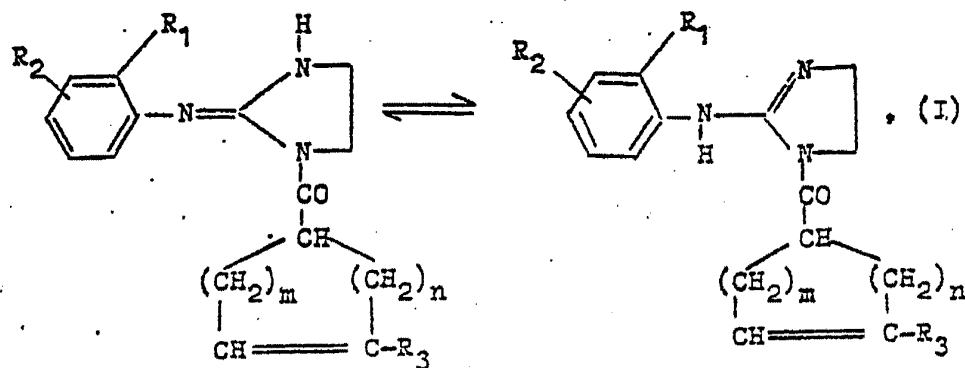
1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2'-metil-3'-clorofenilamino)-2-imidazolina, p.f.=112-115°C.

1-(ciclohex-3"-en-1"-oil)-2-(2'-cloro-4'-metilfenilamino)-2-imidazolina, p.f.=124-126°C.

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.

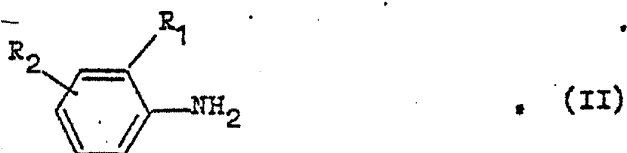
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de arilaminoimidazolina de las fórmulas generales



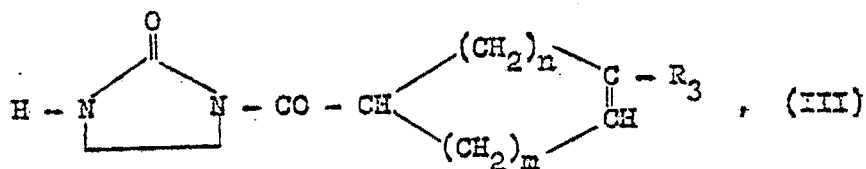
5 donde  $R_1$  y  $R_2$  significan átomos de halógeno o un grupo alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un resto alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y  $n$  y  $m$ , en cada caso, representan un número entero de 1 hasta 3, bajo la condición de que la suma  $n + m$  sea un número de 2 hasta inclusive 5, y de las sales de adición de ácido de estos compuestos, caracterizado porque un derivado de anilina de fórmula general

10



15 donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado arriba definido, se hace reaccionar con una 1-acil-imidazolidin-2-ona de fórmula general

109



donde  $\text{R}_3$ ,  $n$  y  $m$  tienen la definición indicada en la fórmula I,  
 a temperaturas desde temperatura ambiente hasta como máximo  
 el punto de ebullición de la mezcla de reacción en presencia  
 de como mínimo 2 equivalentes de oxiclورو de fósforo, y el  
 producto de reacción formado, después de la separación del  
 oxiclورو de fósforo en exceso, se hidroliza bajo condiciones  
 benignas, después de lo cual los compuestos de fórmula I ob-  
 tenidos se aíslan como bases libres o como sales de adición  
 de ácido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,  
 caracterizado porque por mol de derivado de anilina de fór-  
 mula II se emplean como mínimo 3 equivalentes de oxiclورو  
 de fósforo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2,  
 caracterizado porque como disolvente sirve el oxiclورو de  
 fósforo.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1  
 hasta 3, caracterizado porque la reacción se efectua a tempe-  
 raturas de 50 hasta 90°C.

5.- Procedimiento para la obtención de nuevos

derivados de arilaminoimidazolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

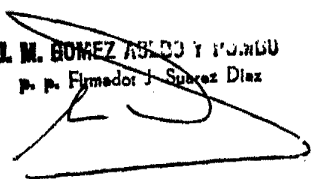
Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 15 FEB. 1978

CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT.

J. M. BOMEZ ABLEDO Y COMPA  
p. p. Firmador J. Suarez Diaz



109