



ESPAÑA

482460

10 ES	11	12	13 AI
NUMERO		FECHA DE PRESENTACION	
13-7-79		13-7-79	

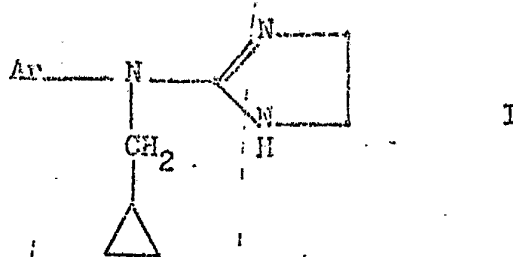
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que constan en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

46 PRIORIDADES: 51 NUMERO P 28 31 234.7		52 FECHA 15-7-78	53 PAIS R.F.A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	54 CLASIFICACION INTERNACIONAL C02B 231/06	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-FENILAMINO-IMIDAZOLINAS-(2) SUSTITUIDAS"			
71 SOLICITANTE (S) C.H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/611)			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE D-6507 Ingelheim am Rhein, R.F.A.			
72 INVENTOR (ES) Dr. Helmut Stähle, Dr. Herbert Köppe, Dr. Werner Kummer, Prof. Dr. Walter Kobinger, Dr. Mag. Christian Lillie y Dr. Ludwig Pichler.			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 72.301)			

ACM

1 La invención se refiere a nuevas 2-fenilamino-
-imidazolin-(2) sustituidas de la fórmula general.

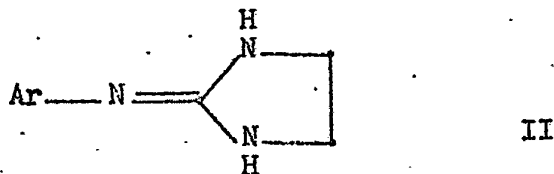


10 así como a sus sales por adición de ácido fisiológicamente
compatibles, con valiosas propiedades terapéuticas.

En la fórmula I Ar significa los radicales
2,4,6-tribromofenilo, 2-bromo-6-fluorofenilo, 2-bromofeni-
15 lo, 2-bromo-6-clorofenilo, 2,6-difluorofenilo o 2-bromo-3-
-clorofenilo.

La preparación de los compuestos de la fórmula
I se realiza por:

a) reacción de una 2-fenilimino-imidazolidina de la fórmu-
20 la general



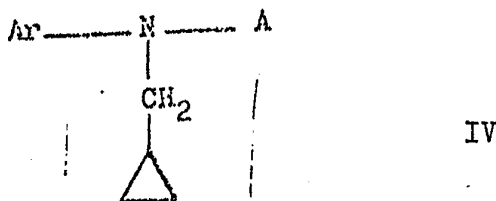
1 en que Ar posee los significados antes mencionados, con un halogenuro de la fórmula general



5

en que Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo; o
b) reacción de un compuesto de la fórmula general

10



20

en que Ar está definido como se ha indicado antes, y A significa un grupo ciano o el radical $-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{Y} \end{array}$, representando Y un grupo alcoxi o alcoholtilio con hasta 4 átomos de carbono, o un grupo sulfhidrilo o amino, con etilendiamina o sus sales por adición de ácido.

20

En el caso de la alcoholilación de 2-arilimino-
imidazolidinas de la fórmula II según el modo de procedi-
miento a), la sustitución se realiza exclusivamente en el
átomo de nitrógeno de puente. En el caso de la reacción
según el modo de procedimiento b), la constitución de los
compuestos finales es establecida por la síntesis. La po-
sición de los sustituyentes se puede establecer, además
25 de por la síntesis, por espectroscopía de resonancia mag-

1 nética nuclear (RMN). (Véase H. Stähle y K.-H. Pook,
Liebigs Ann. Chem. 751, páginas 159 y siguientes (1971)).

5 La reacción según el modo de procedimiento c)
se realiza convenientemente por calentamiento de los par-
ticipantes en la reacción - de preferencia en presencia de
un disolvente orgánico polar o no polar - a temperaturas
de aproximadamente 50 - 150°C. Las condiciones especia-
les de reacción dependen en gran medida de la reactividad
de los participantes en la reacción. En el caso de la
10 alcoholación se recomienda emplear el halogenuro en exce-
so, y llevar a cabo la reacción en presencia de un agente
fijador de ácidos.

15 En el caso del modo de procedimiento b) es ne-
cesario trabajar a temperatura elevada, entre 60°C y 180°C.
No son necesarios disolventes. Es conveniente emplear en
exceso la etilendiamina, utilizada como participante en la
reacción, o su sal por adición de ácido.

20 Compuestos de partida de la fórmula II están
descritos, por ejemplo, en las patentes belgas números
623 305, 687 657 y 705 944.

Compuestos de partida de la fórmula III se pue-
den obtener por halogenación de los alcoholes primarios
en que se basan.

25 Compuestos de la fórmula IV se obtienen a par-
tir de anilinas, por reacción con compuestos de la fórmula

1 III y subsiguiente reacción de las aminas secundarias que
resultan en tal caso, con cianatos o tiocianatos, formán-
dose ureas o tioureas. Las ureas y tioureas pueden ser
5 transformadas ulteriormente 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 bases las correspondientes isoureas o isotio-
ureas. Por separación de agua a partir de ureas, o por
10 separación de H_2S a partir de tioureas, mediante sales de
plomo o de mercurio, se llega a cianamidas, a las que se
puede hacer reaccionar amoniaco por adición con formación
de guanidinas.

Las 2-fenilamino-imidazolin-(2) de la fórmula
la general I según la invención se pueden transformar de
15 modo habitual en sus sales por adición de ácido fisiológi-
camente compatibles. Ácidos adecuados para la formación
de sales son, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhí-
drico, yodhídrico, fluorhídrico, sulfúrico, fosfórico,
nitríco, acético, propiónico, butírico, caproico, valérico,
20 oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, láctico,
tartárico, cítrico, málico, benzoico, para-hidroxibenzoico,
para-aminobenzoico, ftálico, cinámico, salicílico, ascórbi-
co, metanosulfónico, 8-cloroteofilina y similares.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I
25 y sus sales por adición de ácido actúan muy intensamente

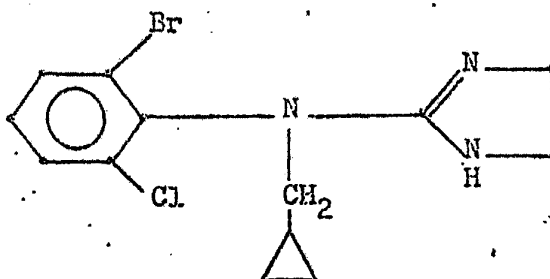
1 como bradicárdicos, y por consiguiente son adecuados para
la terapia de enfermedades coronarias. La influencia so-
bre la frecuencia cardiaca se investigó en conejos y en
ratas espinales, así como en ratas narcotizadas intactas.
5 La dosis es de 0,1 hasta 80 mg, de preferencia 1 a 30 mg.

Los compuestos de la fórmula I o sus sales por
adición de ácido pueden emplearse también con sustancias
activas de otros tipos. Formas de administración galéni-
cas adecuadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supo-
10 sitorios, soluciones o polvos; en tal caso pueden encon-
trar utilización para su preparación los agentes auxilia-
res, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos
habitualmente empleados, o sustancias para la consecución
de un efecto de liberación retardada.

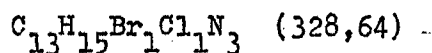
15 Los ejemplos siguientes explican la invención,
sin limitarla.

Ejemplo 1

2-N-(2-bromo-6-clorofenil)-N-(ciclopropilmetil)-amino7-
-2-imidazolina



1 4,3 g (0,0157 moles) de 2-(2-bromo-6-clorofenilimino)-imi-
 dazolidina se calientan durante 24 horas a reflujo con agi-
 tación, conjuntamente con 1,6 g (110%) de clorometilciclo
 5 en vacío el disolvente así como componentes volátiles, el
 residuo se disuelve en una mezcla (1 : 1) de ácido clor-
 hídrico diluido (2 N) y agua, y la solución se extrae dos
 veces con éter. (Los extractos etéreos se desechan). Acto
 seguido la solución en ácido clorhídrico se extrae fraccio-
 10 nadamente con éter con valores crecientes de pH (alcalini-
 zación escalonada con lejía de sosa 2 N). Los extractos
 etéreos, homogéneos según la cromatografía de capa delgada
 se reúnen, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran sobre carbón
 activo, y el filtrado se concentra en vacío. De este modo
 15 precipita la nueva imidazolina en forma de cristales blan-
 cos. Rendimiento: 1,2 g (23,3 % de la teoría). Punto de
 fusión: 136 - 137°C. Rf: 0,2. Sistema: benceno 50, dioxa-
 no 40, etanol 5, NH_4OH concentrado 5; vehículo: gel de sí-
 lice G + pigmento luminiscente; detector: ultravioleta y
 20 yodoplatinato potásico.



	C	H	Hal	N
Calculado:	47,51 %	4,60 %	35,10 %	12,79 %
Encontrado:	47,61 %	4,48 %	34,93 %	12,73 %

25 De modo análogo al ejemplo precedente se prepararon los

1 compuestos siguientes. Los puntos de fusión se refieren a las bases de la fórmula I

Ejemplo nº	Ar	P.f. °C	Rendimiento % de la teoría
5 2	2,4,6-tribromofenil	173-175	30,4
3	2-bromo-6-fluorofenil	120	30,8
4	2-bromofenil	96,5-98,5	23,8
5	2,6-difluorofenil	112-114	16,0
6	2-bromo-3-clorofenil	112-113	15,0

10

Ejemplos de formulación

Ejemplo A: grageas

Sustancia activa según la invención	5 mg
Lactosa	65 mg
15 Fécula de maíz	130 mg
Fosfato de calcio secundario	40 mg
Almidón soluble	3 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Acido silícico coloidal	<u>4 mg</u>
20 en total	250 mg

Preparación:

La sustancia activa se mezcla con una parte de las sustancias auxiliares, se amasa a fondo intensamente con una solución acuosa del almidón soluble y se granula de modo habitual con ayuda de un tamiz. El granulado se mezcla con

25

1 el resto de las sustancias auxiliares y se comprime para formar núcleos de grageas de 250 mg de peso, que después se gragean de modo habitual con ayuda de azúcar, talco y goma arábiga.

5 Ejemplo B: ampollas

Sustancia activa según la invención		1,0 mg
Cloruro sódico		18,0 mg
Agua destilada	hasta	2,0 ml

10 Preparación:

La sustancia activa y el cloruro sódico se disuelven en agua y se envasan bajo nitrógeno en ampollas de vidrio.

15 Ejemplo C: gotas

Sustancia activa según la invención		0,02 g
Para-hidroxibenzoato de metilo		0,07 g
Para-hidroxibenzoato de propilo		0,03 g
Agua desmineralizada	hasta	100 ml

20

25

25069

1

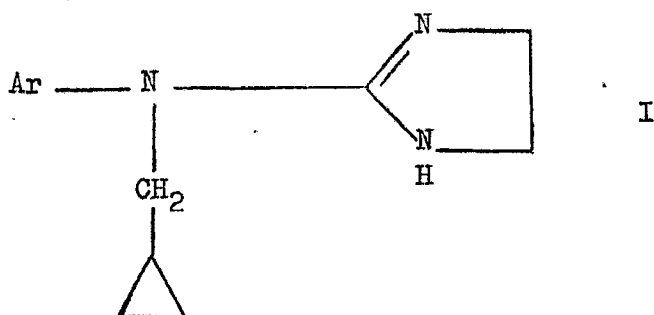
REIVINDICACIONES

5

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 2-fenilamino-imidazolinás-(2) sustituidas de la fórmula general

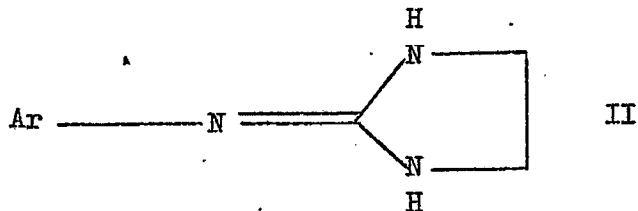
10



15

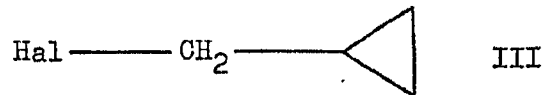
en que Ar significa los radicales 2,4,6-tribromofenilo, 2-bromo-6-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-bromo-6-clorofenilo, 2,6-difluorofenilo ó 2-bromo-3-clorofenilo, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque una 2-fenil-iminoimidazolidina de la fórmula general

20



25

1 en que Ar posee el significado antes mencionado, se hace reaccionar con un halogenuro de la fórmula general



5 en que Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, y porque eventualmente el producto final obtenido según el procedimiento, se transforma en una sal por adición de ácido.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas desde aproximadamente 50 hasta 100°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 no polar.

15 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos.

5ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-FENILAMINO-IMIDAZOLINAS-(2) SUSTITUIDAS.

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

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

Madrid, 13 JUL. 1979

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

25

06079
(MLF)