

482540



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	17-7-79	

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 PAIS
P 28 31 480.9	FECHA 18-7-78	Rep. Federal Alemana
CORD 405/12 CO2D 409/12 AB1K 31/415		

CADUCADO

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-FENILAMINO-IMIDAZOLINAS-(2) SUSTITUIDAS"

71 SOLICITANTE (ES)	(Case 1/606)
C.H. BOEHRINGER SOHN	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Helmut Stähle, Dr. Herbert Köppe, Dr. Werner Kummer, Dr. Klaus Stockhaus, Dr. Wolfram Gaida y Dr. Ludwig Pichler

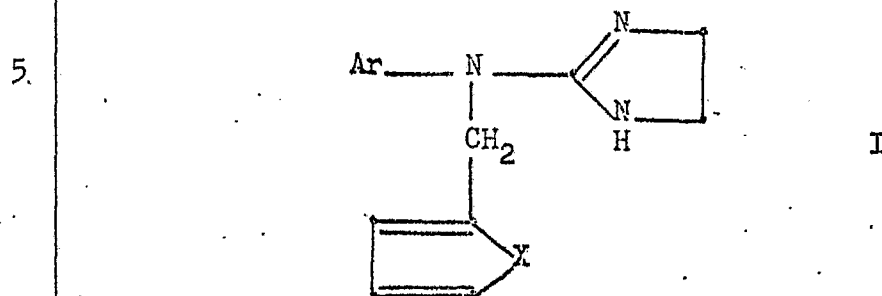
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE	(P.- 72.307)
DON ALBERTO DE ELIZABURU MARQUEZ	

lfg

POOR QUALITY

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



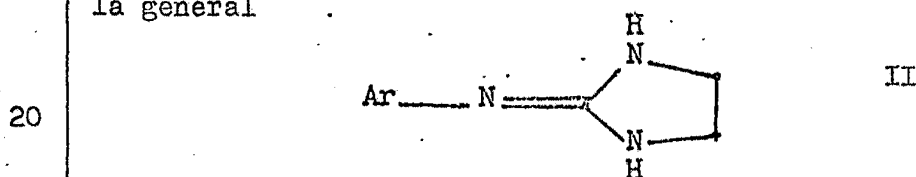
10 así como a sus sales por adición de ácidos, fisiológicamente compatibles, con valiosas propiedades terapéuticas.

En la fórmula I Ar significa 2,6-dibromofenilo, 2,4-dibromofenilo ó 3-bromo-4-fluorofenilo.

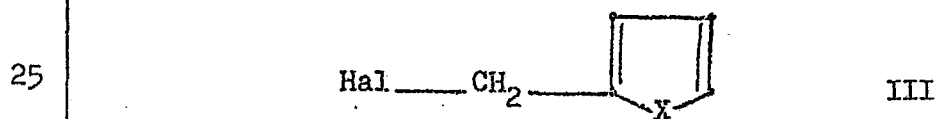
X significa oxígeno o azufre.

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

a) reacción de una 2-fenilimino-imidazolidina de la fórmula general

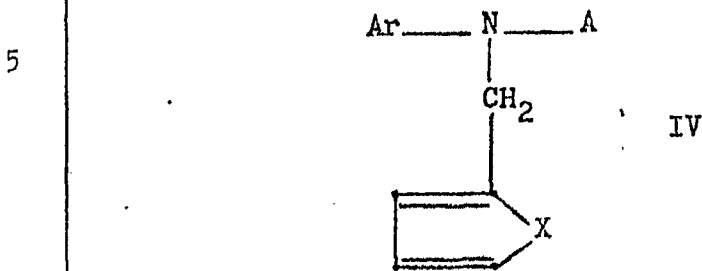


en donde Ar posee el significado mencionado anteriormente, con un halogenuro de la fórmula general

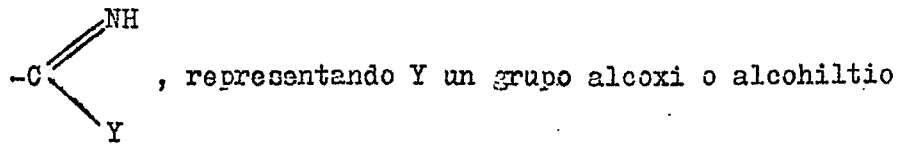


1 en donde Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo y X
tiene el significado anterior; o

b) reacción de un compuesto de la fórmula general



10 en donde Ar y X están definidos tal como está indicado an-
teriormente y A significa un grupo ciano o el radical



15 con hasta 4 átomos de carbono o un grupo sulfhidrilo o ami-
no, con etilendiamina o con sus sales por adición de áci-
dos.

En el caso de la alcoholación de las 2-arilimino-
imidazolidinas de la fórmula II según el modo de procedi-
20 miento a) la sustitución se efectúa exclusivamente junto
al átomo de nitrógeno de puente. En el caso de la reacción se-
gún el modo de procedimiento b) la constitución de los com-
puestos finales está establecida por la síntesis. La posi-
ción de los sustituyentes se puede establecer, además de
25 por la síntesis, también por la espectroscopia de resonan-

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

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

En el caso del modo de procedimiento según b) es necesario trabajar a temperatura elevada, entre 60°C y 15 180°C. No se requieren disolventes. Es conveniente utilizar la etilendiamina en exceso, o su sal por adición de ácido, empleada como participante en la reacción.

Compuestos de partida de la fórmula II están descritos por ejemplo en las patentes belgas núms. 623.305, 20 687.657 y 705.944.

Compuestos de partida de la fórmula III se pueden obtener por halogenación de los alcoholes primarios que constituyen su fundamento.

Se obtienen compuestos de la fórmula IV partiendo 25 de anilinas, por reacción con compuestos de la fórmula III

1 y por subsiguiente reacción de las aminas secundarias, re-
sultantes en tal caso, con cianatos o tiocianatos formando
se ureas, o tioureas. Luego, las ureas y tioureas pueden
5 ser transformadas ulteriormente con agentes de alcoholación
en correspondientes sales de isouronio o sales de isotiouronio.
A partir de estos compuestos por adición de ácidos se
pueden obtener con bases las correspondientes isoureas o
isotioureas. Por separación de agua a partir de ureas o se
paración de H_2S a partir de tioureas, por medio de sales
10 de plomo o de mercurio, se llega a cianamidas, con las que
puede hacerse reaccionar por adición amoníaco con forma-
ción de guanidinas.

Las 2-fenilamino-imidazolin-2-ilas (2) de la fórmula
general I conformes a la invención pueden ser transforma-
15 das de manera usual en sus sales por adición de ácidos, fi-
siológicamente compatibles. Ácidos adecuados para la forma-
ción de sales son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido
bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido
sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético,
20 ácido propiónico, ácido butírico, ácido caproico, ácido va-
lérico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico,
ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartá-
rico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido
para-hidroxibenzoico, ácido para-aminobenzoico, ácido ftá-
25 lico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico,

1 ácido metanosulfónico, 8-cloro-teofilina y similares.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales por adición de ácidos tienen un efecto bradicárdico muy intenso y por lo tanto son adecuados para la terapia de enfermedades coronarias. La influencia sobre la frecuencia cardíaca de pulsaciones fue investigada en conejos y ratas espinales, así como en ratas narcotizadas intactas.

La dosificación se encuentra en 0,1 hasta 80 mg, preferentemente en 1 hasta 30 mg.

10 Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácidos pueden pasar a utilizarse también con sustancias activas de otros tipos. Formas de administración galénicas adecuadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones o polvos; en tal caso para su preparación pueden hallar utilización los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos empleados habitualmente, o sustancias para la consecución de un efecto de liberación retardada.

Los siguientes ejemplos explican la invención, sin limitarla.

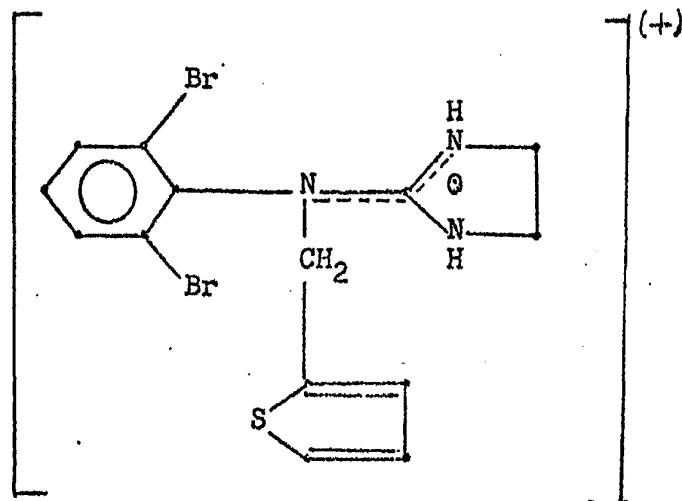
Ejemplo 1

Clorhidrato de 2- \sqrt{N} -(2,6-dibromofenil)-N-(2-tienilmetil)amino-2-imidazolina

25

03079

1
5
10

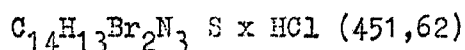


15.
20
25

63,8 g (0,2 moles) de 2-(2,6-dibromofenilimino)imidazolidi
na son calentados a reflujo durante 6 horas con agitación.
juntamente con 33,1 g (125%) de 2-clorometil-tiofeno y 30
ml de trietilamina en 400 ml de tolueno absoluto. Después
de este tiempo se filtra con succión y el residuo de fil-
tración, que consiste en el nuevo derivado imidazolínico,
se lava varias veces con tolueno. Luego se le disuelve en
aproximadamente 3 litros de agua con adición de 25 ml de
HCl 2 N. La solución en ácido clorhídrico se extrae dos ve
ces cada vez con 300 ml de éter (los extractos etéreos son
desechados) y mediante adición de NaOH 5 N se ajusta a pH
7. Después de renovada extracción de la solución neutra con
300 ml de éter (el extracto etéreo es desechado), con valo

03079

1 res de pH crecientes (alcalinización escalonada con NaOH 2
N; en cada caso aproximadamente 3 ml) se extrae fracciona-
damente con éter todavía hasta tanto que estén eliminadas
5 a partir de la fase acuosa todas las impurezas (control
constante mediante cromatograma en capa delgada). A conti-
nuación la solución acuosa es mezclada con 200 ml de NaOH 2
N, separándose la base de imidazolina en forma pura. Rendi-
miento, después de filtrar con succión, lavar con agua y
secar: 48,4 g (58,3% de la teoría). Punto de fusión:
10 106 - 108°C. El clorhidrato funde a 239 - 240°C.



	C	H	Br	Cl	N	S
Calculado:	37,23	3,12	35,39	7,85	9,30	7,10
Hallado:	37,32	3,11	35,22	8,19	9,12	6,91

15. Cromatograma en capa delgada:

Rf: 0,7; sistema de agentes eluyentes: benceno:dioxano: eta-
nol:NH₄OH concentrado, comprobación: yodoplatinato
50 : 40 : 5 : 5

20 Análogamente al ejemplo anterior se prepararon
los siguientes compuestos. Los puntos de fusión se refieren
a las bases de la fórmula I.

Ejemplo nº	Ar	X	P.f. °C	Rendimiento % de la teoría
2	2,6-dibromofenilo	O	114-115	25,1
3	2,4-dibromofenilo	O	130-131	30,9
4	3-bromo-4-fluoro- -fenilo	O	87- 88	41,4
5	2,4-dibromofenilo	S	121-122	29,3

1 Ejemplos de formulaciónEjemplo A: grageas

	Sustancia activa conforme a la invención	5	mg
	Lactosa	65	mg
5	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</u>	mg
10	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 manera habitual con ayuda de un tamiz. El granulado se mezcla con el resto de las sustancias auxiliares y se prensa para formar núcleos de grageas de 250 mg de peso, que son grageados luego de manera habitual con ayuda de azúcar, talco y goma arábiga.

20 Ejemplo B: ampollas

	Sustancia activa conforme a la invención	1,0	mg
	Cloruro de sodio	18,0	mg
	Agua destilada	hasta	2,0 ml

Preparación:

25 La sustancia activa y el cloruro de sodio se disuelven en

1 - agua y se envasan en ampollas de vidrio bajo nitrógeno.

Ejemplo C: gotas

	Sustancia activa conforme a la invención	0,02 g
	Ester metílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,07 g
5	Ester propílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,03 g
	Agua desmineralizada	hasta 100 ml

10

15

20

25

03079

1

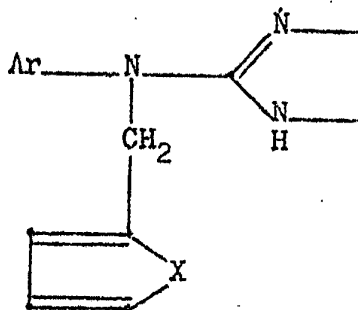
REIVINDICACIONES

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-imidazolidinas-(2) sustituidas de la fórmula general

10

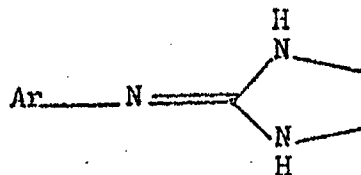


I.

15

donde Ar significa 2,6-dibromofenilo, ó 3-bromo-4-fluorofenilo, y X significa oxígeno o azufre así como sus sales por adición de ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar una 2-fenilimino-imidazolidina de la fórmula general

20



II

en donde Ar posee los significados mencionados anteriormente, con un halogenuro de la fórmula general

25

16079
(MLF)

1



5

en donde Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo y X tiene el significado mencionado anteriormente, y porque eventualmente se transforma el producto final, obtenido según el modo de procedimiento, en una sal por adición de ácidos.

10

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se realiza a temperaturas de aproximadamente 50 hasta 100°C.

15

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y/o 2ª, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de un disolvente orgánico polar o no polar.

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

20

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

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

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

25

Madrid, 17. JUL. 1979

P.A.

140779
(MLF)

mlf

Alberto de Elzaburu
Por Poder

Alta