

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NÚMERO 482742	10 AI
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION 21-7-79	

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

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 28.32 310.6	22-7-78	Rep. Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 233/46, A61K 31/415	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-BENILAMINO-IMIDASOLINAS-(2)SUSTITUIDAS"
--

71 SOLICITANTE (S) C.H. BOEHRINGER SOHN	(Case 1/610)
--	--------------

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

72 INVENTOR (ES) Dr. Helmut Stähle, Dr. Herbert Köppe, Dr. Werner Kummer, Prof. Dr. Walter Kobinger, Dr. Mag. Christian Lillie y Dr. Ludwig Pichler
--

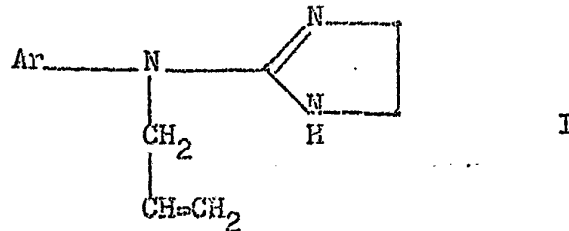
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.- 72.348)
---	--------------

1

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

5



10

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

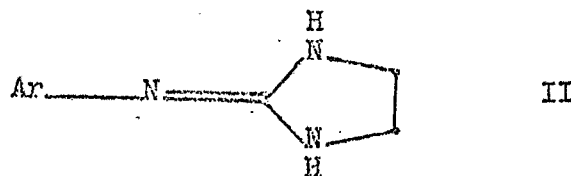
15

En la fórmula I Ar significa los radicales 2,6-dibromofenilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-6-clorofenilo, 2-cloro-6-bromofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromo-3-clorofenilo, 2,6-dicloro-4-hidroxicarbonil-fenilo, 2,6-dicloro-4-etoxicarbonilfenilo, 2,6-dicloro-4-metoxi-fenilo o 2-bromo-6-fluorofenilo.

20

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

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



25
18079

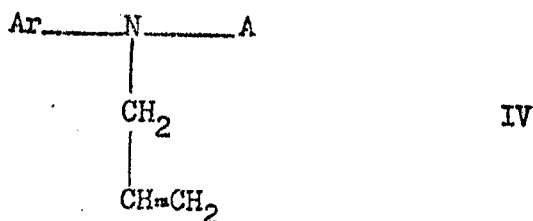
en que Ar posee los significados antes mencionados, con un

1 halogenuro de alilo de la fórmula general



en que Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo; o

5 b) reacción de un compuesto de la fórmula general



10

en que Ar está definido como se ha indicado antes y A sig-

nifica un grupo ciano o el radical $\text{-C} \begin{array}{l} \text{=NH} \\ \text{Y} \end{array}$, representando

15

Y un grupo alcoxi o alcoholitio 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 alcoholación de las 2-arilimino-imidazolidinas de la fórmula II según el modo de procedimiento 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 posición de los sustituyentes se puede establecer, además de por la

25

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

5 La reacción según el modo de procedimiento a) se realiza convenientemente por calentamiento de los participan-
tes en la reacción - de preferencia en presencia de un di-
solvente orgánico polar o no polar - a temperaturas de apro-
ximadamente 50 - 150°C. Las condiciones especiales de reac-
ción dependen en gran medida de la reactividad de los parti-
cipantes en la reacción. En el caso de la alcoholación se
10 recomienda emplear el halogenuro en exceso y llevar a cabo 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 180°C. No son necesarios disolventes. Es conveniente emplear en ex-
15 ceso la etilendiamina, o su sal por adición de ácido, emplea-
da como participante en la reacción.

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

20 Compuestos de la fórmula IV se obtienen a partir de anilinas, por reacción con compuestos de la fórmula III y subsiguiente reacción de las aminas secundarias formadas de tal modo, con cianatos o tiocianatos, formándose ureas o tioureas. Las ureas y tioureas pueden después ser transfor-
25 madas ulteriormente con agentes de alcoholación en corres-

1 pondientes sales de isouronio o de isotiouronio. A partir
de estos compuestos por adición de ácido se pueden obtener
con bases las correspondientes isoureas o isotioureas. Por
separación de agua a partir de ureas o por separación de
5 H₂S a partir de tioureas, mediante sales de plomo o mercurio,
se llega a cianamidas, con las que se puede hacer reaccionar
por adición amoníaco con formación de guanidinas.

Las 2-fenilamino-imidazolin-(2) de la fórmula
general I según la invención pueden ser transformadas de
modo habitual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente
compatibles. Ácidos adecuados para la formación de sales son por
ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico,
10 sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético, propiónico, butírico, caproico,
valérico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, láctico, tartárico,
15 cítrico, málico, benzoico, para-hidroxibenzoico, para-aminobenzoico,
ftálico, cinámico, salicílico, ascórbico, metanosulfónico, 8-cloroteofilina y similares.

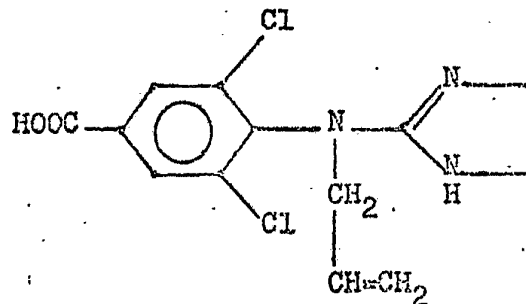
Los nuevos compuestos de la fórmula general I y
20 sus sales por adición de ácido tienen un efecto bradicárdico muy
intenso, y por consiguiente son adecuados para la terapia de enfermedades
coronarias. La influencia sobre la frecuencia cardiaca se investigó en
conejos y en ratas espinales así como en ratas narcotizadas intactas.
25 La dosis es de 0,1 hasta 80 mg, de preferencia 1 hasta 30 mg.

1 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 galénica
5 adecuadas son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios,
soluciones o polvos; en tal caso pueden encontrar utiliza-
ción para su preparación las sustancias auxiliares, exci-
pientes, disgregantes y lubricantes galénicas habitualmen-
te empleadas, o sustancias para la consecución de un efec-
to de liberación retardada.

10 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, sin
limitarla.

Ejemplo 1

Acido 3,5-dicloro-4- \overline{N} -(alil)-N-(2-imidazolinil-(2)-amino)-
-benzoico.



25 0,7 g (0,002045 moles) de éster etílico de ácido 3,5-dicloro-4- \overline{N} -(alil)-N-(2-imidazolinil-(2)-amino)-benzoico se ca-
lientan a 60°C durante breve tiempo conjuntamente con 0,4 g
(0,00716 moles) de hidróxido potásico, 0,5 ml de agua y 1 ml

09079

1 de etanol. Después de ello se diluye con agua, la mezcla
de reacción se libera del alcohol en vacío, y la solución,
después de filtración, se tampona a pH 5 con ácido acético
glacial, La sustancia blanca precipitada se filtra con suc-
5 ción, se lava con agua, y se seca. Por salificación de las
aguas madres con sal común pueden ser obtenidas cantidades
adicionales de sustancia.

Rendimiento: 0,42 g (65,4 % de la teoría), pun-
to de fusión: 321 - 323°C, Rf: 0,3, sistema: acetato de
10 etilo 70, isopropanol 50, NH₄OH concentrado 20. Soporte:
gel de sílice G + pigmento luminiscente, detector: UV (ul-
travioleta) y yodoplatinato potásico.

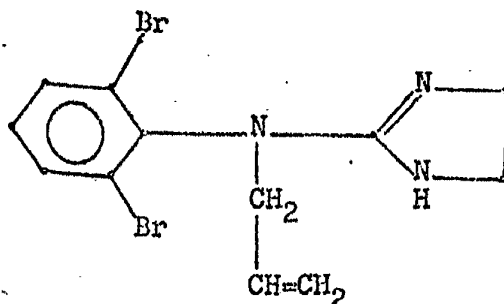
C₁₃H₁₃Cl₂N₃O₂ (314,17)

	C	H	Cl	N
15 Calculado :	49,70 %	4,17 %	22,57 %	13,38 %
Encontrado:	49,50 %	4,35 %	22,36 %	13,40 %

Ejemplo 2

2- \overline{N} -(alil)-N-(2,6-dibromofenil)-amino/2-imidazolina.

20



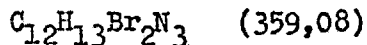
25

6,38 g (0,02 moles) de 2-(2,6-dibromofenilimino)-imidazoli-

09079

1 dina se calientan durante 60 horas en un tubo a 100°C, con-
 juntamente con 10 ml de bromuro de alilo en 25 ml de meta-
 nol. Después del enfriamiento se presentan dos fases. La fa-
 se inferior (masa oleosa) es disuelta en agua para el poste-
 5 rior tratamiento. Acto seguido la solución se extrae frac-
 cionadamente con éter a valores crecientes de pH (alcalini-
 zación escalonada con lejía de sosa 2N). Los extractos eté-
 reos homogéneos, según la cromatografía en capa delgada, se
 reúnen, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran
 10 en vacío. En tal caso resulta primero un aceite, que cris-
 taliza en breve tiempo (cristales blancos).

Rendimiento: 1,6 g (22,3 % de la teoría), punto de
 fusión: 134 - 136°C, Rf: 0,5, sistema: benceno 50, dioxano
 40, etanol 5, NH₄OH concentrado 5. Soporte: gel de sílice
 15 G + pigmento luminiscente, detector: UV y yodoplatinato po-
 tásico.



	C	H	Br	N
Calculado :	40,14 %	3,65 %	44,51 %	11,70%
20 Encontrado:	40,26 %	3,60 %	44,25 %	11,49%

De modo análogo al de los ejemplos precedentes se
 prepararon los compuestos siguientes. Los puntos de fusión
 se refieren a las bases de la fórmula I.

En otro caso se indica la forma de la sal.

25

09079

1

5

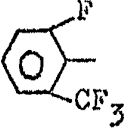
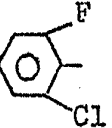
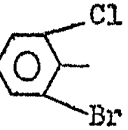
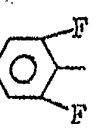
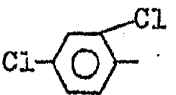
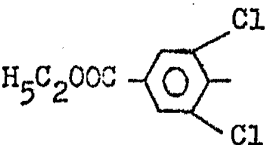
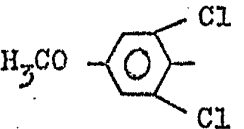
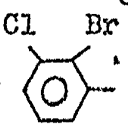
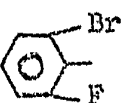
10

15

20

25

09079

Ejemplo nº	Ar	P.f. °C	Rendimiento % de la teoría
3		118-119	53,0
4		105-106	52,8
5		132-134	49,1
6		153-155 (bromhidrato)	70,2
7		104	69,1
8		109-111	68,2
9		135	75,2
10		86-87	18,7
11		105-106	48,5

1 Ejemplos de formulaciónEjemplo A: grageas

Sustancia activa según 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 mg</u>
10	En total 250 mg

Preparación:

15 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 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 arábica.

20 Ejemplo B: ampollas

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

Preparación:

25 La sustancia activa y el cloruro sódico se disuel-

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

Ejemplo C: gotas

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

10

15

20

25

09079

1

REIVINDICACIONES

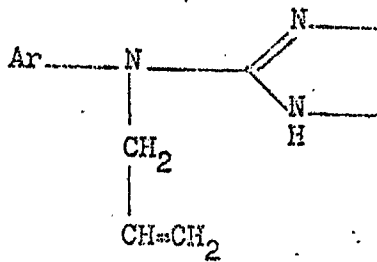
5

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:

10

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

15



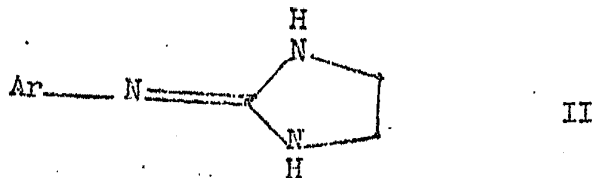
I

20

en que Ar significa los radicales 2,6-dibromofenilo, 2-fluoro-6-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-6-clorofenilo, 2-cloro-6-bromofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromo-3-clorofenilo, 2,6-dicloro-4-hidroxicarbonil-fenilo, 2,6-dicloro-4-etoxicarbonil-fenilo, 2,6-dicloro-4-metoxi-fenilo o 2-bromo-6-fluorofenilo, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar una 2-fenilimino-imidazolidina de la fórmula general

25

18079



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



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

15 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.

20 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".

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

1

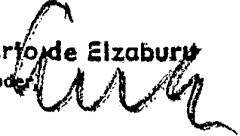
Esta Memoria consta de TRECE hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 JUL 1979

P. A.

5

Alberto de Elizabury
Por Poder



10

15

20

25

18079

VAL

