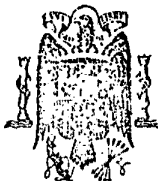


MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 NUMERO 460.351	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 2-7-77	

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO P 26 30 060.7	32 FECHA 3-7-76	33 PAIS Rep. Fed. Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-BROMO-6-FLUOR-N-2- -IMIDAZOLIDINILIDEN-BENZANINA"		
71 SOLICITANTE (S) C.H. BOEHRINGER SOHN Case 1/566-Dr. Cr/Br		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES) Dr. Helmut Stähle, Dr. Herbert Köppe, Dr. Werner Kummer y Dr. Wolfgang Hoefke		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.199)		

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria a juicio

UNE A - 4 MOD. 3106

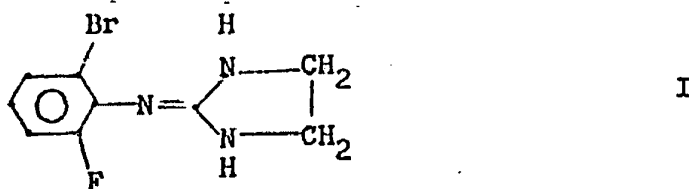
UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

MCG.

20 JUL 1978

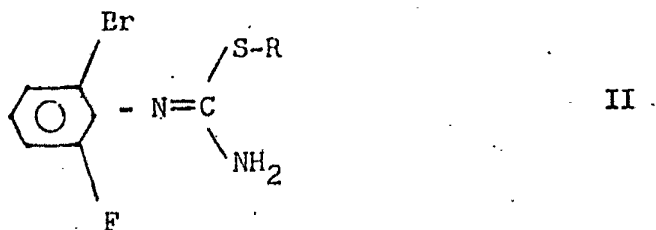
Las 2-fenilimino-imidazolidinas, exigen desde hace largo tiempo un gran interés, a causa de sus sobresalientes propiedades farmacológicas y terapéuticas. Por lo tanto, compuestos de este tipo han sido descritos muchas veces en la bibliografía y se han publicado, por ejemplo, en las memorias de patente belgas, números 623.305, 653.933, 687.656, 687.657 y 705.944. En estas citas bibliográficas se indican también los procedimientos esenciales para la preparación de 2-fenilimino-imidazolidinas.

Es objeto del invento un procedimiento para la preparación de la nueva sustancia 2-bromo-6-fluor-N-2-imidazolidiniliden-benzamina de fórmula



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

La preparación del nuevo compuesto de la fórmula I se efectúa por reacción de una isotiourea de la fórmula general

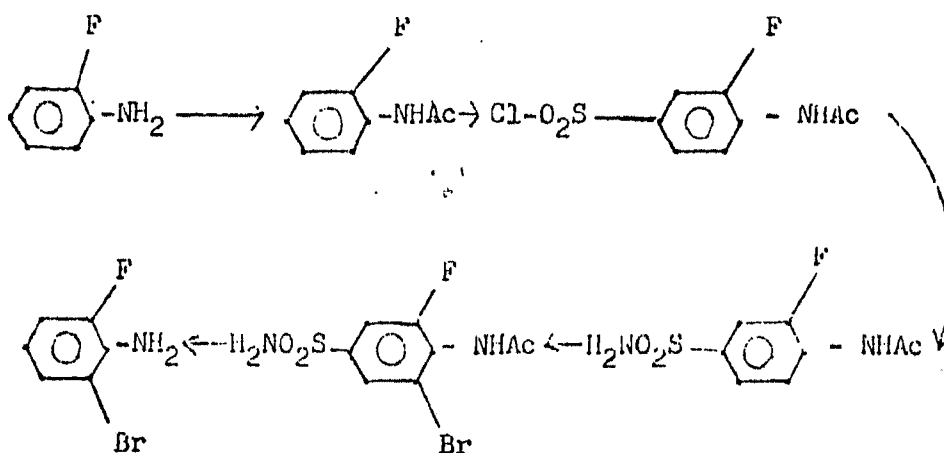


o de sus sales por adición de ácido, en que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con hasta 4 átomos

de carbono, con etilendiamina o con sus sales.

La reacción se efectúa a temperaturas entre 100 y 250°C. Como disolventes pueden utilizarse disolventes polares próticos, polares apróticos o no polares. No obstante, la reacción se puede efectuar también sin utilización de disolventes a temperatura elevada. El tiempo de reacción oscila entre algunos minutos y varias horas.

La 2-bromo-6-fluoranilina necesaria como material de partida se obtiene de acuerdo con el siguiente modo de reacción:



[Ac = radical acilo].

Por reacción de 2-bromo-6-fluoranilina con tiocianato de potasio y cloruro de benzoílo, así como subsiguiente saponificación con lejía de potasa se forma la correspondiente tiourea de la fórmula II, que es transformada adicionalmente, con un agente de alcoholación, tal como un halogenuro de alcohol o sulfato de dialcohol, en la sal de isotiouronio de la fórmula II. A partir de ésta, por separación de ácido con lejía de potasa se puede pre-

parar la S-alcohol-isotiourea de la fórmula II.

El compuesto de acuerdo con el invento de la fórmula I puede ser transformado de modo usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caproico, ácido valérico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido etanofosfónico, 8-cloro-teofilina y similares.

El nuevo compuesto así como sus sales por adición de ácido, tienen valiosas propiedades terapéuticas, especialmente hipotensoras, y por lo tanto pueden encontrar utilización en el tratamiento de las diferentes formas de presentación de la hipertonia. Compuestos de la fórmula general I pueden ser administrados por vía enteral o también por vía parenteral. La dosificación se encuentra entre 0,05 y 30 mg, preferiblemente entre 0,1 y 10 mg.

Sorprendentemente, en el compuesto de acuerdo con el invento, 2-bromo-6-fluor-N-2-imidazolidiniliden-benzamina, la proporción del efecto hipotensor a los efectos secundarios, tales como por ejemplo a la inhibición de la secreción de jugos estomacales -como medida de la sequedad de boca- está más favorablemente pronunciada que en el caso

de Clonidina, que es un agente antihipertónico igualmente de efecto intenso, tal como se desprende de la siguiente tabla.

El efecto hipotensor fue determinado en conejos mediante narcosis con uretano. La medición de la tensión sanguínea se efectúa en la corriente sanguínea en la arteria carótida mediante un manómetro de mercurio. La DE_{20} es la dosis que disminuye de modo duradero en 20 mm de Hg la tensión sanguínea. La influencia sobre la secreción de jugos estomacales fue investigada en ratas en la disposición de Shay y otros, Gastroenterology 5 (1945), 43. La DE_{50} indica la dosis que produce una disminución de 50% del volumen de jugos estomacales y simultáneamente una disminución de 50% de la acidez total.

Compuesto	Disminución de la tensión sanguínea, conejo, DE_{20} (mg/kg)	Inhibición de la secreción de jugos estomacales, rata, DE_{50} (mg/kg)
Clorhidrato de clonidina	0,01	0,04
Monoclorhidrato de 2-bromo-6-fluor-N-2-imidazolidinilidenbenzammina	0,01	0,1

El compuesto de la fórmula I, o sus sales por adición de ácido, pueden pasar a emplearse con sustancias activas de otros tipos. Formas de administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones o polvos; en tal caso pueden encontrar utilización para su preparación los agentes auxilia-

res, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos usualmente utilizados, o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada.

Los siguientes ejemplos explican el invento.

Ejemplo 1.

Monoclorhidrato de 2-bromo-6-fluor-N-2-imidazolidiniliden-
-benzamina

a) Producto de partida.

Por reacción de 2-fluoranilina con anhídrido de ácido acético se obtiene 2-fluoracetanilida, punto de fusión 77 a 78,5°C, que es transformada por reacción con ácido clorosulfónico en 4-clorosulfonil-2-fluoracetanilida, punto de fusión 110 a 130°C (producto bruto). La reacción con amoníaco concentrado proporciona la correspondiente sulfonamida, punto de fusión 162 a 165°C, que es bromada y luego desulfonilada con ácido concentrado y al mismo tiempo saponificada para formar la 2-bromo-6-fluoranilina. La anilina oleosa bruta es transformada sin purificación, con tiocianato de potasio/cloruro de bencilo y subsiguiente saponificación con lejía de potasa, en N-(2-bromo-6-fluorofenil)-tiourea, punto de fusión 145 a 147°C, a partir de la cual, mediante metilación con yoduro de metilo, se obtiene yoduro de N-(2-bromo-6-fluorofenil)-S-metil-isotiuronio.

b) Producto final.

6,7 g (0,017 moles) de yoduro de N-(2-bromo-6-fluorofenil)-S-metil-isotiuronio son calentados a reflujo con agitación, durante 6 horas, juntamente con 1,7 ml (150%) de etilendiamina en 20 ml de n-butanol.

Después de ello se concentra hasta sequedad en vacío y el residuo remanente es disuelto en ácido clorhídrico diluído. Se extrae con éter 2 veces (los extractos en éter son desechados) y a continuación son extraídos fraccionadamente con éter, con valores crecientes de pH (alcalinización con lejía de sosa diluída). Las fracciones puras según cromatografía en capa delgada son reunidas, secadas sobre sulfato de magnesio y filtradas sobre carbón activo. Por adición de ácido clorhídrico etéreo hasta la reacción con ácido Congo se precipita el clorhidrato de imidazolidina. Después de filtrar con succión, lavar con éter absoluto y secar, se obtiene un rendimiento de 2,7 g, correspondiente a 53,6% de la teoría, de monoclóridato de 2-bromo-6-fluor-N-2-imidazolidiniliden-benzamina de punto de fusión 259 a 262°C. El valor pKa de la sustancia es de 8,2. $C_9H_9BrFN_3 \times HCl$, peso molecular : 294,54.

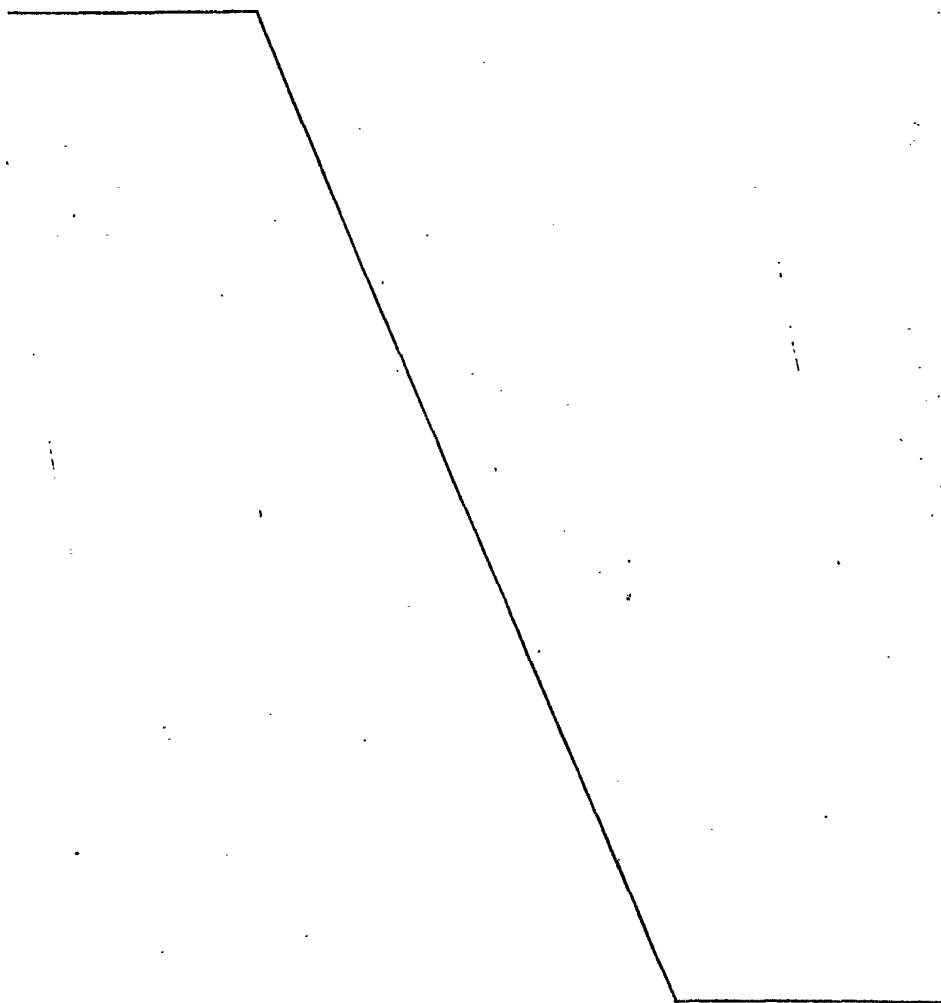
Seguidamente se indican los pesos moleculares y puntos de fusión de otras sales por adición de ácido:

20	Bromhidrato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3 \times HBr$ Peso molecular: 339,01 Punto de fusión: 218 - 222°C
25	Nitrato: (ligeramente higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3 \times HNO_3$ Peso molecular: 321,11 Punto de fusión: 147 - 148°C
30	Maleato:	$C_9H_9BrFN_3 \times HOOC-CH=CH-COOH$ ($C_{14}H_{14}O_4$) Peso molecular: 374,16

		Punto de fusión: 134 - 135,5°C
5	Oxalato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3 \times HOO-COOH$ $(C_2H_2O_4)$ Peso molecular: 348,13 Punto de fusión: -(aceite higroscópico)
10	8-cloroteofilinato:	$C_9H_9BrFN_3 \times C_7H_7ClN_4O_2$ Peso molecular: 472,69 Punto de fusión: 206 - 208°C
15	Tosilato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3 \times C_7H_8O_3S \times H_2O$ Peso molecular: 448,31 Punto de fusión: 146 - 149°C
	Benzoato: (ligeramente higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3 \times C_7H_6O_2$ Peso molecular: 380,21 Punto de fusión: 194 - 196°C
20	Tartrato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3 \times C_4H_6O_6$ Peso molecular: 408,18 Punto de fusión: 109 - 111,5°C
25	Metanosulfonato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3 \times CH_3O_3S$ Peso molecular: 354,20 Punto de fusión: 182 - 184°C
30	Citrato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3 \times C_6H_8O_7$ Peso molecular: 450,21 Punto de fusión: 106 - 108°C

Ejemplo 2.2-bromo-6-fluor-N-2-imidazolidiniliden-benzamina

2,5 g (0,01 moles) de N-(2-bromo-6-fluorofenil)-
-isotiourea son calentados durante 30 minutos a aproximada-
5 mente 165°C junto con 1 ml de etilendiamina. El derivado
de imidazolidina resultante según este procedimiento se ma-
nifiesta idéntico a 2-bromo-6-flúor-N-2-imidazolidiniliden-
-benzamina de punto de fusión 113,5-114,5°C en varios sis-
temas de capa delgada, por ejemplo en benceno: dioxano:
10 amoniaco concentrado: etanol = 50: 40: 5: 5. ($R_f = 0,65$).



- REIVINDICACIONES -

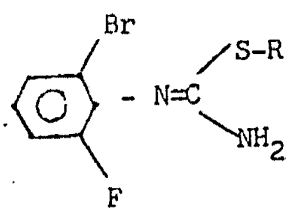
5

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-bromo-6-fluor-N-2-imidazolidiniliden-benzamina y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar con etilendiamina una isotiourea de la fórmula general.

15



20

o sus sales por adición de ácido, en donde R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholò con hasta 4 átomos de carbono; y eventualmente se transforma el compuesto obtenido en una sal por adición de ácido.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente polar prótico, polar aprótico o no polar.

Handwritten signature

30

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en ausencia de un disolvente.

4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª hasta 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el margen de 100 a 250°C.

5 5ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-BROMO-6-FLUOR-N-2-IMIDAZOLIDINILIDEN-BENZAMINA.

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

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

10

Madrid, 10.FEB.1978

P.A.



Fernando de Elzaburu
Por Poder.