

MINISTERIO DE INDUSTRIA Concedido el Registro de acuerdo
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



PATENTE DE INVENCION

465368

NUMERO	465368
FECHA DE PRESENTACION	23-12-77

ES (10) A1

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 26 58 808.9	24-12-76	Rep. Fed. Alemana

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-BROMO-3-CLORO-N-2-IMIDA ZOLIDINILIDEN-BENZAMINA Y DE SUS SALES POR ADICION DE ACIDO"

(71) SOLICITANTE (ES)

C.H. BOEHRINGER SOHN Case 1/574

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)

Dr. Helmut Stähle, Dr. Wolfgang Hoefke, Dr. Wolfram Gaida, Dr. Klaus Stockhaus y Dr. Karin Böke

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.584)

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

UNE A-4 MOD. 3106

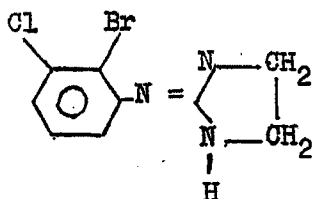
UTILICISE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

MCG.

20 JUL. 1978

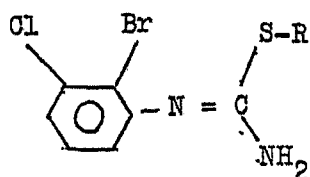
1 A causa de sus sobresalientes propiedades farma-
cológicas, desde hace tiempo las 2-fenilimino-imidazolidi-
nas son objeto de un gran interés. Por ello compuestos de
este tipo han sido descritos repetidas veces en la biblio-
5 grafía, y están dados a conocer por ejemplo en las memorias
de las patentes belgas números 623 305, 653 933, 687 656,
687 657 y 705 944. En estas citas bibliográficas están in-
dicados también los procedimientos esenciales para la pre-
paración de 2-fenilimino-imidazolidinas.

10 Objeto de la invención es la preparación de la
nueva sustancia 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-ben-
zamina de la fórmula



así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente
tolerables, con valiosas propiedades terapéuticas, en es-
20 pecial propiedades antihipertensoras.

La preparación de los nuevos compuestos de la fór-
mula I se realiza por reacción de una isotiourea de la fór-
mula general



30 o de sus sales por adición de ácido, en la que R significa

1 un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con hasta 4 átomos de carbono, con etilendiamina o sus sales.

5 La reacción se realiza a temperaturas entre 100 y 250°C. Como disolventes pueden utilizarse los polares próticos, polares apróticos o no polares. Sin embargo, la reacción se puede realizar también sin empleo de disolventes, a temperatura elevada. El tiempo de reacción oscila entre algunos minutos y varias horas.

10 Por reacción de 2-bromo-3-cloro-anilina con tiocianato potásico y cloruro de benzofilo, y saponificación subsiguiente con lejía de potasa, se forma la tiourea correspondiente de la fórmula II, que puede ser transformada ulteriormente en la sal de isotiouronio de la fórmula II con un agente de alcoholación, tal como un halogenuro de alcoholo o un sulfato de dialcoholo. A partir de aquélla
15 se puede preparar la S-alcohol-isotiourea de la fórmula II por separación de ácido con lejía de potasa.

20 El compuesto de la fórmula I, preparable según la invención, puede ser transformado de modo habitual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables. Ácidos adecuados para la formación de sales son, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético, propiónico, butírico, caproico, valérico, oxálico, malónico, succínico,
25 maleico, fumérico, láctico, tartárico, cítrico, málico, benzoico, para-hidroxibenzoico, para-aminobenzoico, ftálico, cinámico, salicílico, ascórbico, metansulfónico, etanfósónico, 8-cloroteofilina y similares.

30 Los nuevos compuestos, así como sus sales por adición de ácido, tienen valiosas propiedades hipotensoras, y

1 por consiguiente pueden encontrar aplicación en el trata-
 miento de diferentes formas de aparición de la hipertonia
 en el hombre. Los compuestos de la fórmula general I pueden
 ser empleados por vía enteral o también por vía parenteral.
 5 La dosificación es de 0,05 a 30 mg, de preferencia de 0,1
 a 10 mg.

Sorprendentemente, en el caso del compuesto según
 la invención 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benza-
 mina la duración del efecto hipotensor, a igualdad de dosi-
 ficación, es más larga que en el caso de clonidina, un an-
 10 tihipertónico con un efecto igualmente fuerte, como se de-
 duce de la tabla siguiente.

El efecto hipotensor se determinó en conejos en
 estado de narcosis por uretano. La medición de la presión
 15 sanguínea se realiza en la arteria carótida mediante un
 manómetro de mercurio. La DE_{20} (dosis efectiva 20) es la
 dosis que reduce persistentemente la presión sanguínea en
 20 mm de Hg.

20	Compuesto	Reducción de la presión sanguínea, conejos, DE_{20}	Duración del efecto
		(mg/kg)	Minutos
	Clorhidrato de clonidi- na	0,01	80
25	Monoclorhidrato de 2-bro- mo-3-cloro-N-2-imidazoli- diniliden-benzamina.	0,035	180

Los compuestos de la fórmula I o sus sales por
 adición de ácido pueden pasar a emplearse también con sus-
 25 tancias activas de otros tipos. Formas de administración
 galénicas adecuadas son por ejemplo tabletas, cápsulas, su-
 positorios, soluciones o polvos; en este caso, para su pre-
 30 paración pueden encontrar utilización las sustancias auxi-

1 liares, excipientes, agentes de disgregación o lubricantes galénicos habitualmente empleados, o sustancias para la consecución de un efecto de liberación retardada.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

5 Ejemplo 1

Monoclorhidrato de 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-
-benzamina

31,6 g (0,0777 moles) de yoduro de N-(2-bromo-3-
-clorofenil)-S-metil-isotiourownio se calientan a reflujo du-
10 rante 6 horas y con agitación juntamente con 7,8 ml de etilendiamina (150 %) en 93 ml de n-butanol. Después se concentra a sequedad en vacío, el residuo remanente se disuelve en un poco de metanol, y la solución se filtra. El filtrado se alcaliniza con lejía de potasa al 50 por ciento, con ad-
15 ción de hielo y de éter de petróleo, precipitando la base imidazolidínica. Se filtra con succión, se lava con agua y con éter de petróleo y se seca.

Rendimiento: 15,2 g correspondientes a 71,3 % de la teoría.
P.f. 132-134°C. El clorhidrato de punto de fusión 223-224°C
20 se obtiene por adición de ácido clorhídrico etéreo a la solución etérea de la base imidazolidínica, hasta reacción ácida con reactivo congo.

A continuación están indicados los pesos moleculares y los puntos de fusión de otras sales por adición de ácido:

25 Clorhidrato: $C_9H_9BrClN_3 \times HCl$
Peso molecular: 311,01
P.f.: 223 - 224°C

Bromhidrato: $C_9H_9BrClN_3 \times HBr$
30 Peso molecular: 355,47

1		P.f.: 238 - 240°C
	Nitrato:	$C_9H_9BrClN_3 \times HNO_3$ Peso molecular: 337,57 P.f.: 165°C (D)
5	Malenato:	$C_9H_9BrClN_3 \times HOOC-CH=CH-COOH$ ($C_4H_4O_4$) Peso molecular: 390,62 P.f.: 167-- 170°C
	Oxalato:	$C_9H_9BrClN_3 \times HOOC-COOH(C_2H_2O_4)$ Peso molecular: 364,59 P.f.: 110 - 115°C (D)
10	8-Cloroteofilinato:	$C_9H_9BrClN_3 \times C_7H_7ClN_4O_2$ Peso molecular: 489,17 P.f.: 241 - 243°C
15	Tosilato:	$C_9H_9BrClN_3 \times C_7H_8O_3S \times H_2O$ Peso molecular: 464,77 P.f.: 162 - 165°C
	Benzoato:	$C_9H_9BrClN_3 \times C_7H_6O_2$ Peso molecular: 396,68 P.f.: 177 - 178°C
20	Tartrato:	$C_9H_9BrClN_3 \times C_4H_6O_6$ Peso molecular: 424,64 P.f.: 99 - 105°C (D)
	Metansulfonato:	$C_9H_9BrClN_3 \times CH_4O_3S$ Peso molecular: 370,66 P.f.: 217 - 221°C
25	Citrato:	$C_9H_9BrClN_3 \times C_6H_8O_7$ Peso molecular: 466,68 P.f.: 97 - 105°C (D)
30		

1

Ejemplo 22-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benzamina

2,0 g (0,0075 moles) de N-(2-bromo-3-clorofenil)-
-isotiourea se calientan durante 30 minutos a unos 165°C
5 juntamente con 0,75 ml (150 %) de etilendiamina. La mezcla
de reacción se disuelve en ácido clorhídrico 1 n. La solu-
ción se extrae fraccionadamente con éter a valores crecien-
tes de pH (adición de NaOH 2n). Los extractos etéreos homo-
géneos según la cromatografía en capa delgada se reúnen, se
10 secan sobre $MgSO_4$ y se concentran en vacío. Quedan 0,45 g
(correspondientes a 21,85 % de la teoría) de 2-bromo-3-
-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benzamina de punto de fusión
129 a 134°C. La sustancia es idéntica a material auténtico.

15

20

25

30

120478

1

REIVINDICACIONES

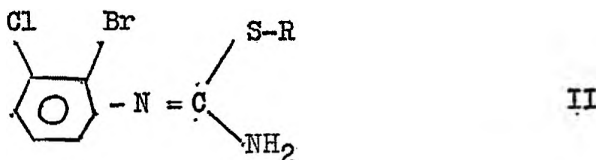
5

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-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benzamina y de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque una isotiourea de la fórmula general

15



20

o sus sales por adición de ácido, en la que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con hasta 4 átomos de carbono, se hace reaccionar con etilendiamina o con sus sales.

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.

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

30

4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo

1

a una temperatura en el margen desde 100 hasta 250°C.

5ª.- Procedimiento para la preparación de 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benzamina y de sus sales por adición de ácido.

5

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

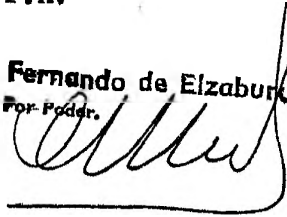
Esta Memoria consta de OCHO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 08. MAY 1978

10

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.



15

20

25

30

120478

VAL

