

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 JUL 1978

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

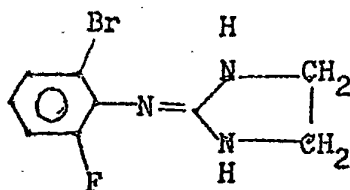
(11) NÚMERO	466850	(10) A 1
(22) FECHA DE PRESENTACION	10. FEB. 1978	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 26 30 060.7	3.7.76	Rep.Fed.Al.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	460.351
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-BROMO-6-FLUOR-N-2-IMIDAZOLIDINILIDEN-BENZAMINA"		
(71) SOLICITANTE (S)		
C.H. BOEHRINGER SOHN		(Case 1/566-I)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana		
(72) INVENTOR (ES)		
Helmut Stähle, Herbert Köppe, Werner Kummer y Wolfgang Hoefke		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 68.104)

1 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
5 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 bi--
bliográficas se indican también los procedimientos esen--
ciales para la preparación de 2-fenilimino-imidazolidinas.

10 Es objeto del invento un procedimiento para la pre-
paración de la nueva sustancia 2-bromo-6-fluor-N-2-imida-
zolidiniliden-benzamina de fórmula

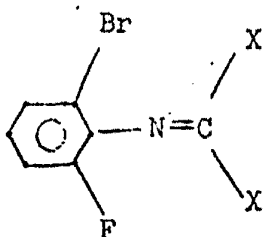


20 así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente -
compatibles con valiosas propiedades terapéuticas, espe--
cialmente antihipertensivas.

25 La preparación del nuevo compuesto de la fórmula I -
se efectúa por reacción de un compuesto de la fórmula

1

5



en donde X significa un átomo de cloro o un grupo amino, con etilendiamina.

10

Cuando X significa un átomo de cloro, la reacción se efectúa a temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente. Como disolventes pueden utilizarse disolventes inertes, tales como éteres, cetonas, ésteres, o hidrocarburos alifáticos o aromáticos.

15

Cuando X significa un grupo amino, del mejor de los modos se utilizan sales por adición de ácido de la fórmula II o de la etilendiamina. La reacción se desarrolla a temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de reflujo. Como disolventes pueden utilizarse disolventes polares próticos, polares apróticos o no polares.

20

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

25

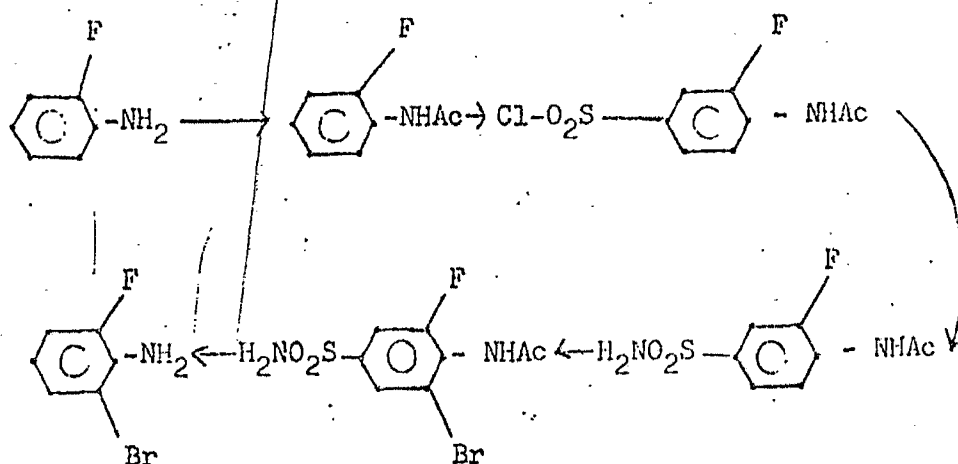
30

03018

1

5

10



[Ac = radical acilo].

El dicloruro de isocianuro de la fórmula II puede obtenerse por reacción de 2-bromo-6-fluoranilina con ácido fórmico y reacción adicional de la formanilida formada -- con una mezcla de cloruro de tionilo y cloruro de sulfuro.

La guanidina de la fórmula II se forma mediante reacción por adición con amoníaco de la cianamida, la cual es accesible mediante reacción de 2-bromo-6-fluor-anilina -- con bromuro de ciano.

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,

1 . ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido máli
co, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido pa-
ra-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido sa-
licílico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido -
5 etanofosfónico, 8-cloro-teofilina y similares.

El nuevo compuesto así como sus sales por adición de
ácido, tienen valiosas propiedades terapéuticas, especial-
mente hipotensoras, y por lo tanto pueden encontrar utili-
zación en el tratamiento de las diferentes formas de pre-
sentación de la hipertensión. Compuestos de la fórmula ge-
neral I pueden ser administrados por vía enteral o tam-
bién por vía parenteral. La dosificación se encuentra en
10 tre 0,05 y 30 mg, preferiblemente entre 0,1 y 10 mg.

Sorprendentemente, en el compuesto de acuerdo con el
15 invento, 2-bromo-6-fluor-N-2-imidazolidiniliden-benzamina,
la proporción del efecto hipotensor a los efectos secunda-
rios, tales como por ejemplo a la inhibición de la secre-
ción de jugos estomacales -como medida de la sequedad de
boca- está más favorablemente pronunciada que en el caso
20 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 me-
diante narcosis con uretano. La medición de la tensión -
sanguínea se efectúa en la corriente sanguínea en la arte-
25 ria 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 disposi-
ción de Shay y otros, Gastroenterology 5 (1945), 43. La
30

03018

1 DE₅₀ indica la dosis que produce una disminución de 50% del volumen de jugos estomacales y simultáneamente una --
 5 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
--------------------------	------	------

10 Monoclorhidrato de
 2-bromo-6-fluor-N-
 -2-imidazolidiniliden- 0,01 0,1
 benzamina

15 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 utiliza-
 20 ción para su preparación los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos usualmente utilizados, o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada.

Los siguientes ejemplos explican el invento.

25 Ejemplo 1.

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

1,35 g (0,005 moles) de dicloruro de 2-bromo-6-fluor-
 -fenil-isocianuro (preparado a partir de 2-bromo-6-fluor-
 -formanilida (punto de fusión: 127-128°C) por reacción con
 30 una mezcla de cloruro de tionilo y cloruro de sulfurilo)

1 son hechos reaccionar juntamente con 1,5 g de etilendiami
na en 20 ml de éter absoluto a 5°C, con agitación. Des--
pués de añadir totalmente el dicloruro de isocianuro se -
continúa agitando a 5°C durante aproximadamente 5 - 10 mi
5 nutos más. Se deja subir hasta la temperatura ambiente y
a ella se continúa agitando durante 30 minutos más. La -
mezcla de reacción es concentrada hasta sequedad en vacío
y el residuo es disuelto en ácido clorhídrico diluído. --
Con un valor de pH de 7 (ajuste mediante lejía de sosa di
10 luída) se extrae con éter y se desecha la fase etérea pa-
ra la purificación. Luego se alcaliniza con NaOH diluída
y se extrae con éter la base de imidazolidina. Las fases
en éter reunidas son secadas sobre MgSO₄, son separadas -
por filtración del MgSO₄, y el éter es eliminado en vacío.
15 La 2-bromo-6-fluor-N-2-imidazolidiniliden-benzamina que -
queda en el residuo está impurificada sólo de manera ex--
tremadamente débil según control por cromatografía en ca-
pa delgada) y puede ser cromatografiada, para la purifica
ción adicional, sobre gel de sílice con el agente eluyen-
te metanol:acetona:cloroformo = 6 : 3 : 15.

20 Rendimiento: 0,55 g, correspondientes a 42,6% de la
teoría.

Punto de fusión: 113,5-114,5°C.

25 Seguidamente se indican los pesos moleculares y pun-
tos de fusión de otras sales por adición de ácido:

Bromhidrato: $C_9H_9BrFN_3 \times HBr$
(higroscópico) Peso molecular: 339,01

Punto de fusión: 218 - 222°C

30 Nitrato: $C_9H_9BrFN_3 \times HNO_3$

03018

1	(ligeramente higroscópico)	Peso molecular: 321,11 Punto de fusión: 147 - 148°C
	Maleato:	$C_9H_9BrFN_3$ x $HOOC-CH=CH-COOH$ ($C_4H_4O_4$)
5		Peso molecular: 374,16 Punto de fusión: 134 - 135,5°C
	Oxalato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3$ x $HOOC-COOH$ ($C_2H_2O_4$)
10		Peso molecular: 348,13 Punto de fusión: -(aceite higroscópico)
	8-cloroteofilinato:	$C_9H_9BrFN_3$ x $C_7H_7ClN_4O_2$ Peso molecular: 472,69 Punto de fusión: 206 - 208°C
15	Tosilato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3$ x $C_7H_8O_3S$ x H_2O Peso molecular: 448,31 Punto de fusión: 146 - 149°C
	Benzoato: (ligeramente higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3$ x $C_7H_6O_2$ Peso molecular: 380,21 Punto de fusión: 194 - 196°C
20	Tartrato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3$ x $C_4H_6O_6$ Peso molecular: 408,18 Punto de fusión: 109 - 111,5°C
	Metanosulfonato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3$ x CH_4O_3S Peso molecular: 354,20 Punto de fusión: 182 - 184°C
25	Citrato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3$ x $C_6H_8O_7$ Peso molecular: 450,21 Punto de fusión: 106 - 108°C
30		

1

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

5

10

15

2,1 g (0,0078 moles) de clorhidrato de N-(2-bromo-6-fluoro-fenil)-guanidina son calentados a reflujo durante 20 horas, con buena agitación, juntamente con 0,53 ml - - (0,0078 moles) de etilendiamina en 20 ml de alcohol amílico. La mezcla de reacción es concentrada hasta sequedad en vacío y el residuo es disuelto en HCl 2 n y agua. Con valores de pH crecientes (adición de NaOH 2 n) se extrae fraccionadamente con éter y se reúnen las fracciones etéreas homogéneas según cromatografía en capa delgada. Después del secado sobre $MgSO_4$ se concentra en vacío hasta obtener constancia de peso. De este modo resulta en forma oleosa el derivado de imidazolidina resultante, para cristalizar a fondo después de algún tiempo. La sustancia se manifiesta como idéntica a 2-bromo-6-fluor-N-2-imidazolidiniliden-benzamina de punto de fusión 113,5-114,5°C.

Rendimiento: 0,65 g, correspondientes a 32,2% de la teoría.

20

25

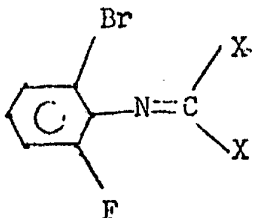
30

03018

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presenten 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-bromo-6-fluor-N-2-imidazolidiniliden-benzamina y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar con etilendiamina un compuesto de la fórmula



II

en donde X significa un átomo de cloro o un grupo amino; y eventualmente se transforma el compuesto obtenido en una sal por adición de ácido.

2ª.- 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.

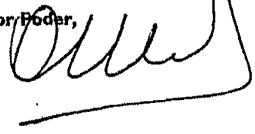
1 — Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10.FEB.1978

P.A.

5

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



10

15

20

25

30

03018

ARS/.