

20 JUL, 1978

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



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

(11) NUMERO	4 5 6 8 5 2
(22) FECHA DE PRESENTACION	10. FEB. 1978

(10) A 1

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 26 30 060.7	3-7-76	Rep. Federal Alemana

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C02D/A61K	Nº 460.351

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-BRMO-6-FLUCR-N-2- IMIDAZOLIDINILIDEN-BENZAMINA"

(71) SOLICITANTE (S)	(Case 1/566-III- Div. III)
C.H. BOEHRINGER SOHN	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana.

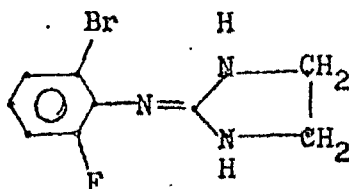
(72) INVENTOR (ES)
Helmut Stähle, Herbert Köppe, Werner Kummer y Wolfgang Hoefke

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE	(P.- 68.106)
DCN ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	

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 prepa
ración de la nueva sustancia 2-bromo-6-fluor-N-2-imidazo
lidiniliden-benzamina de fórmula



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

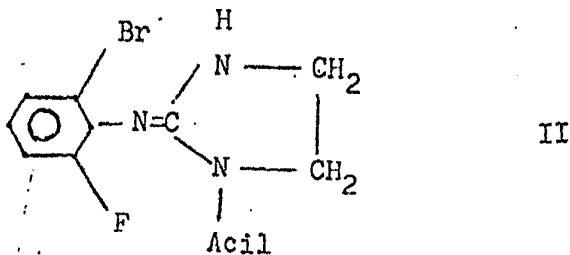
25 La preparación del nuevo compuesto de la fórmula I -
se efectúa por separación del radical acilo a partir de -
un compuesto de la fórmula

30

05028

1

5

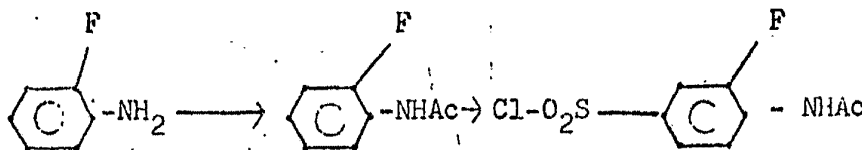


en donde Acil significa un grupo acilo alifático, mediante alcoholes alifáticos o ácidos diluidos.

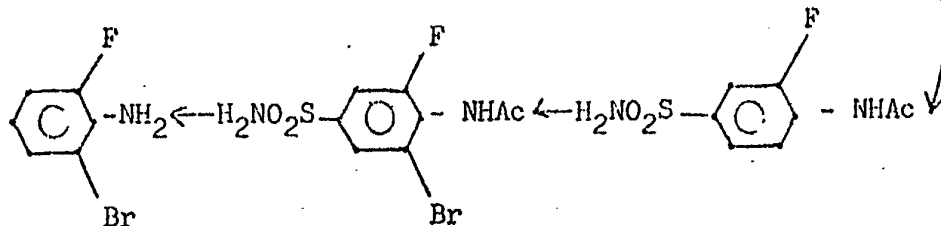
10

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

15



20



25

[Ac = radical acilo].

Compuesto de partida de la fórmula II son preparados por reacción de 2-bromo-6-fluoranilina con N-acil-imidazolidinonas-(2) en presencia de oxiclорuro de fósforo.

30

El compuesto de acuerdo con el invento de la fórmula

1 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, -
5 ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, áci
do nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butíri
co, ácido caproico, ácido valérico, ácido oxálico, ácido
malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico,
ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido máli
10 co, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido pa
ra-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido --
salicílico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido
etanofosfónico, 8-cloro-teofilina y similares.

15 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 hipertonia. Compuestos de la fórmula ge
neral I pueden ser administrados por vía enteral o también
20 por vía parenteral. La dosificación se encuentra entre -
0,05 y 30 mg, preferiblemente entre 0,1 y 10 mg.

25 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 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
de Clonidina, que es un agente antihipertónico igualmente
de efecto intenso, tal como se desprende de la siguiente
30 tabla.

05028

1 El efecto hipotensor fue determinado en conejos me-
 4 diante narcosis con uretano. La medición de la tensión -
 sanguínea se efectúa en la corriente sanguínea en la arte-
 5 ria carótida mediante un manómetro de mercurio. La DE₂₀
 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 dispo-
 sición de Shay y otros, Gastroenterology 5 (1945), 43. -
 10 La DE₅₀ 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 ju- gos estomacales, rata, DE ₅₀ (mg/kg)
-----------	--	--

15

Clorhidrato de clonidina	0,01	0,04
--------------------------	------	------

20

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

25

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 apro-
 piadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios,
 soluciones o polvos; en tal caso pueden encontrar utiliza-
 ción para su preparación los agentes auxiliares, excipien-
 tes, disgregantes o lubricantes galénicos usualmente uti-
 30 lizados, o sustancias para lograr un efecto de liberación

1 retardada.

El siguiente ejemplo explica el invento.

Ejemplo 1.

2-bromo-6-fluor-imidazolidiniliden-benzamina

5 a) Preparación de 1-acetil-2-(2-bromo-6-fluorofenil-imino)-imidazolidina.

10 6,56 g (0,035 moles) de 2-bromo-6-fluor-anilina son calentados a una temperatura de 55°C con agitación, durante aproximadamente 40 horas, con 4,82 g (0,0376 moles) de 1-acetil-imidazolidin-2-ona en 50 ml de oxiclорuro de fósforo. Después de ello se elimina en vacío el oxiclорuro de fósforo en exceso.

15 El residuo es inmediatamente incorporado con agitación en aproximadamente 180 ml de hielo/agua. Tras la separación por filtración, el producto filtrado es alcalinizado con lejía de sosa 5n; enfriando con hielo, con lo que precipita 1-acetil-2-(2-bromo-6-fluorofenilimino)-imidazolidina. Se filtra con succión, se lava con hielo/agua a neutralidad y se seca.

20 Rendimiento: 6,2 g, correspondientes a 64,0% de la teoría.

Punto de fusión: 140-150°C.

25 b) Saponificación de 1-acetil-2-(2-bromo-6-fluorofenilimino)-imidazolidina para formar 2-bromo-6-fluor-N-2-imidazolidiniliden-benzamina.

30 6,1 g (0,020 moles) de 1-acetil-2-(2-bromo-6-fluorofenil-imino)-imidazolidina son calentados a reflujo con agitación durante aproximadamente 55 horas en 80 ml de metanol. La mezcla de reacción es concentrada en vacío y el residuo remanente es disuelto en ácido clorhídrico 1 n.

1 La solución es extraída fraccionadamente con éter con va-
 lores de pH crecientes (adición de NaOH 2 n). Los extrac-
 tos etéreos homogéneos según cromatografía en capa delga-
 da, son reunidos, secados sobre $MgSO_4$, y concentrados en
 5 vacío. Quedan 0,5 g (correspondientes a 9,4% de la teo-
 ría) de 2-bromo-6-fluor-N-2-imidazolidiniliden-benzamina,
 de punto de fusión 104-108°C. La sustancia es idéntica a
 material auténtico.

10 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

15 Nitrato: $C_9H_9BrFN_3 \times HNO_3$
 (ligeramente higroscópico) Peso molecular: 321,11
 Punto de fusión: 147 - 148°C

Maleato: $C_9H_9BrFN_3 \times HOOC-CH=CH-COOH$
 $(C_4H_4O_4)$
 20 Peso molecular: 374,16
 Punto de fusión: 134 - 135,5°C

Oxalato: $C_9H_9BrFN_3 \times HOOC-COOH$
 (higroscópico) $(C_2H_2O_4)$
 25 Peso molecular: 348,13
 Punto de fusión: -(aceite hi-
 groscópico)

8-cloroteofilinato: $C_9H_9BrFN_3 \times C_7H_7ClN_4O_2$
 30 Peso molecular: 472,69
 Punto de fusión: 206 - 208°C

1	Tosilato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3 \times C_7H_8O_3S \times H_2O$ Peso molecular: 448,31 Punto de fusión: 146 - 149°C
5	Benzoato: (ligeramente higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3 \times C_7H_6O_2$ Peso molecular: 380,21 Punto de fusión: 194 - 196°C
	Tartrato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3 \times C_4H_6O_6$ Peso molecular: 408,18 Punto de fusión: 109 - 111,5°C
10	Metanosulfonato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3 \times CH_4O_3S$ Peso molecular: 354,20 Punto de fusión: 182 - 184°C
15	Citrato: (higroscópico)	$C_9H_9BrFN_3 \times C_6H_8O_7$ Peso molecular: 450,21 Punto de fusión: 106 - 108°C

20

25

30

05028

REIVINDICACIONES

1

2

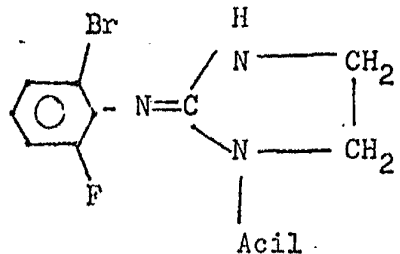
5

10

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:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-bromo-6-fluor-N-2-imidazolidiniliden-benzamina y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se separa el radical acilo a partir de un compuesto de la fórmula



II

20

en donde Acil significa un grupo acilo alifático, mediante alcoholes alifáticos o ácidos diluïdos, y eventualmente se transforma el compuesto obtenido en una sal por adición de ácido.

25

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

30

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

05028

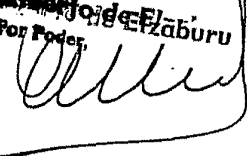
1

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

Madrid, 10.FEB.1978

P.A.

5

Alberto de Ezáburu
Por Poder


10

15

20

25

30

05028

ARS/.