

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

6 NOV. 1978 ES

469551

(11) NUMERO	(10) A1
(21)	
(22) FECHA DE PRESENTACION	
08.MAY.1578	

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: (51) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 26 58 808.9	24-12-76	R.F.A.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C02D 233/24 // A61K 31/415	465.368

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-BROMO-3-CLORO-N-2-IMIDAZOLI DINILIDEN-BENZAMINA Y DE SUS SALES POR ADICION DE ACIDO".

(71) SOLICITANTE (ES)
C.H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/574-I (Verf.b) DIV I)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana.

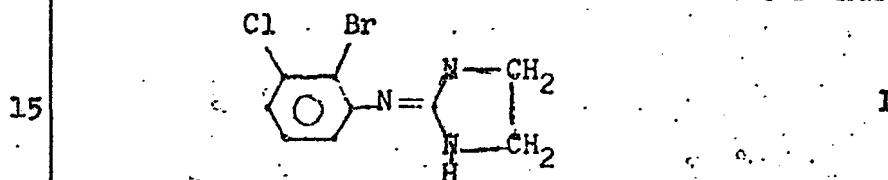
(72) INVENTOR (ES)
Dr. Helmut Stähle, Dr. Wolfgang Hoefke, Dr. Wolfram Gaida, Dr. Klaus Stockhaus y Dr. Karin Böke.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.754)

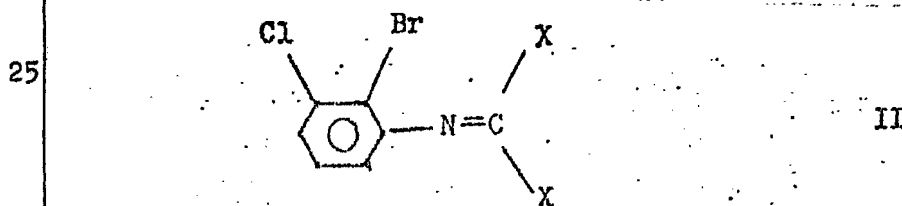
1 A causa de sus sobresalientes propiedades
 farmacológicas, desde hace tiempo las 2-fenilimino-imidazo-
 lidinas son objeto de un gran interés. Por ello compuestos
 de este tipo han sido descritos repetidas veces en la biblio-
 5 grafía, y están dados a conocer por ejemplo en las memorias
 de las patentes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

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



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

La preparación del nuevo compuesto de la fórm
 mula I se realiza mediante la reacción de un compuesto de la
 fórmula



en la que X significa un átomo de cloro o un grupo amino,
 30 con etilendiamina.

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

5 Si X significa un grupo amino, se utilizan del mejor de los modos las sales por adición de ácido de la fórmula II o de la etilendiamina. La reacción transcurre a temperatura elevada, de preferencia a la temperatura de reflujo. Como disolventes pueden emplearse los polares próticos, polares apróticos o no polares.

10 El dicloruro de isocianuro de la fórmula II es obtenible por reacción de 2-bromo-3-cloro-anilina con ácido fórmico, y posterior reacción de la formanilida formada con una mezcla de cloruro de tionilo y cloruro de sulfuro.

15 La guanidina de la fórmula II se forma por reacción por adición de amoníaco con la 2-bromo-3-clorofenil cianamida. Esta cianamida puede ser obtenida por separación de H_2S a partir de la N-(2-bromo-3-clorofenil)-tiourea, con sales de mercurio o de plomo.

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. Acidos 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, maleico, fumárico, láctico, tartárico, cítrico, 25 málico, benzoico, para-hidroxibenzoico, para-aminobenzoico,

1 ftálico, cinámico, salicílico, ascórbico, metansulfónico, etanfósónico, 8-cloroteofilina y similares.

Los nuevos compuestos, así como sus sales por adición de ácido, tienen valiosas propiedades hipotensoras, 5 y por consiguiente pueden encontrar aplicación en el tratamiento 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. La dosificación es de 0,05 a 30 mg, de preferencia de 0,1 a 10 10 mg.

Sorprendentemente, en el caso del compuesto según la invención 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden- benzamina la duración del efecto hipotensor, a igualdad de dosificación, es más larga que en el caso de clonidina, un 15 antihipertónico con un efecto igualmente fuerte, como se deduce de la tabla siguiente.

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

25	Compuesto	Reducción de la presión sanguínea, conejos, DE_{20} (mg/kg)	Duración del efecto Minutos
	Clorhidrato de clonidina	0,01	80
	Monoclorhidrato de 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benzamina	0,035	180

30 Los compuestos de la fórmula I o sus sales

1 por adición de ácido pueden pasar a emplearse también con
sustancias activas de otros tipos. Formas de administración
galénicas adecuadas son por ejemplo tabletas, cápsulas, su-
5 positorios, soluciones o polvos; en este caso, para su pre-
paración pueden encontrar utilización las sustancias auxilia-
res, excipientes, agentes de disgregación o lubricantes ga-
lénicos habitualmente empleados, o sustancias para la conse-
cución de un efecto de liberación retardada.

El siguiente ejemplo ilustra la invención.

10 Ejemplo

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

8,62 g (0,03 moles) de dicloruro de 2-bromo-
-3-cloro-fenilisocianuro, preparado a partir de 2-bromo-3-
-cloro-formanilida (p.f.: 139-141°C) por reacción con una
15 mezcla de cloruro de tionilo y de cloruro de sulfurilo, se
hacen reaccionar a 5°C y con agitación juntamente con 9,0 g
(500%) de etilendiamina en 75 ml de éter absoluto. Después
de terminada la adición del dicloruro de isocianuro se con-
tinúa agitando a 5°C durante unos 5 a 10 minutos. Se deja
20 subir la temperatura ambiente y se continúa agitando a ésta
durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se concentra
a sequedad en vacío, y el residuo se disuelve en ácido clor-
hídrico diluído. A un valor de pH de 7 (ajuste mediante le-
jía de sosa diluída) se extrae con éter para la purificación,
25 y se desecha la fase etérea. A continuación se alcaliniza
con NaOH diluído, y la base imidazolidínica precipitada se
filtra con succión, se lava con agua hasta neutralidad, y
se seca.

La 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-
30 -benzamina remanente está sólo débilmente impurificada (con

- 1 troles por cromatografía en capa delgada) y puede ser cromatografiada, para una purificación adicional, sobre gel de sílice con el eluyente metanol:acetona:cloroformo = 6 : 3 : 15. Rendimiento: 6,3 g correspondientes a 76,5% de la teoría.
- 5 P.f.: 132,0 a 134,0°C.

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

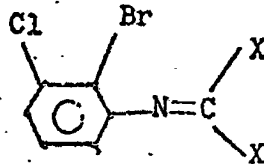
- 10 Clorhidrato: $C_9H_9BrClN_3 \times HCl$
 Peso molecular: 311,01
 Punto de fusión: 223-224°C
- Bromhidrato: $C_9H_9BrClN_3 \times HBr$
 Peso molecular: 355,47
 Punto de fusión: 238-240°C
- 15 Nitrate: $C_9H_9BrClN_3 \times HNO_3$
 Peso molecular: 337,57
 Punto de fusión: 165°C (D)
- Melenato: $C_9H_9BrClN_3 \times HOOC-CH=CH-COOH (C_4H_4O_4)$
 Peso molecular: 390,62
 Punto de fusión: 167-170°C
- 20 Oxalato: $C_9H_9BrClN_3 \times HOOC-COOH (C_2H_2O_4)$
 Peso molecular: 364,59
 Punto de fusión: 110-115°C (D)
- 25 8-Clorotefilinato: $C_9H_9BrClN_3 \times C_7H_7ClN_4O_2$
 Peso molecular: 489,17
 Punto de fusión: 241-243°C
- Tosilato: $C_9H_9BrClN_3 \times C_7H_8O_3S \times H_2O$
 Peso molecular: 464,77
 Punto de fusión: 162-165°C
- 30 Benzoato: $C_9H_9BrClN_3 \times C_7H_6O_2$

1		Peso molecular: 396,68
		Punto de fusión: 177-178°C
	Tartrato:	$C_9H_9BrClN_3 \times C_4H_6O_6$
		Peso molecular: 424,64
5		Punto de fusión: 99-105°C (D)
	Metansulfonato:	$C_9H_9BrClN_3 \times CH_4O_3S$
		Peso molecular: 370,66
		Punto de fusión: 217-221°C
	Citrato:	$C_9H_9BrClN_3 \times C_6H_8O_7$
10		Peso molecular: 466,68
		Punto de fusión: 97-105°C (D)
15		
20		
25		
30		

REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benzamina y de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



II

en la que X significa un átomo de cloro o un grupo amino, se hace reaccionar con etilendiamina y eventualmente el compuesto obtenido se transforma en una sal por adición de ácido.

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

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

13048

1

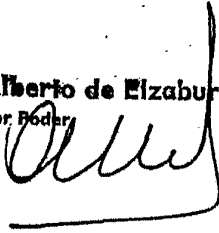
Esta Memoria consta de ocho hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 08. MAY 1978

P.A.

5

Alberto de Elizaburu
Por Poder



10

15

20

25



30