

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

- 6 NOV. 1978 ES

NUMERO	469553 ¹⁰ A1
FECHA DE PRESENTACION	08. MAY 1978

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

PATENTE DE INVENCIÓN

Δ1 469.553 781201 C 07 D 233/50

60 PRIORIDADES: 61 NUMERO P 26 58 808.9	62 FECHA 24-12-76	63 PAIS R.F.A.
---	----------------------	-------------------

64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D233/24//A61K31/415	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 465.368
------------------------	--	---

67 TITULO DE LA INVENCIÓN
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-BROMO-3-CLORO-N-2-IMIDAZOLIDI
NILIDEN-BENZAMINA Y DE SUS SALES POR ADICION DE ACIDO".

68 SOLICITANTE (S)
C.H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/574-III (Verf.d)DIV III)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

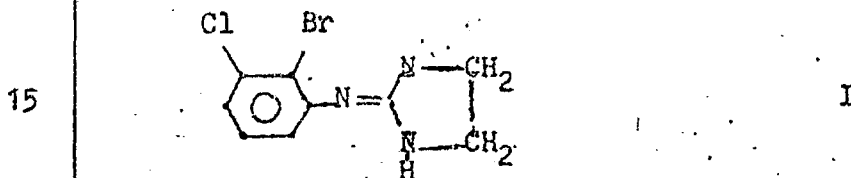
69 INVENTOR (ES)
Dr. Helmut Stähle, Dr. Wolfgang Hoefke, Dr. Wolfram Gaida, Dr. Klaus Stockhaus y Dr. Karin Böke.

70 TITULAR (ES)

71 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.756)

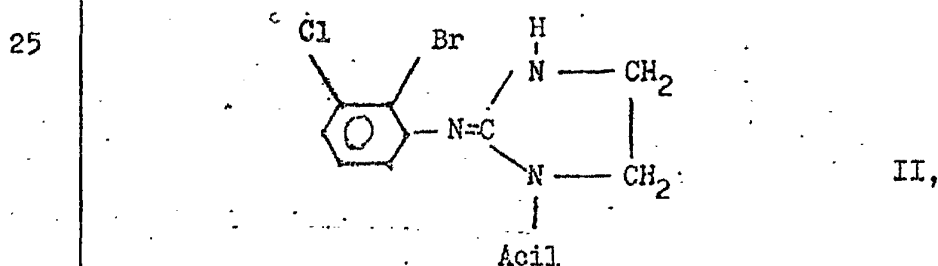
1 A causa de sus sobresalientes propiedades farma-
cológicas, desde hace tiempo las 2-fenilimino-imidazolidi-
nas son objeto de un gran interés. Por ello compuestos de
este tipo han sido descritos repetidas veces en la biblio-
5 grafía, y están dados a conocer por ejemplo en las memorias
de las patentes 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 fisiológicamen-
te tolerables, con valiosas propiedades terapéuticas, en
20 especial propiedades antihipertensoras.

La preparación de los nuevos compuestos de la
fórmula I se realiza mediante la separación del radical
acilo a partir de un compuesto de la fórmula



30 en la que Acil significa un grupo acilo, mediante alcoho-

1 -les alifáticos, o ácidos diluïdos.

Compuestos de partida de la fórmula II se preparan por reacción de 2-bromo-3-cloro-anilina con N-acil-imidazolidinonas-(2) en presencia de oxiclóruo de fósforo.

5 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,
10. fluorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético, propiónico, butírico, caproico, valérico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, láctico, tartárico, cítrico, málico, benzoico, para-hidroxibenzoico, para-aminobenzoico, ftálico, cinámico, salicílico, ascórbico, metansulfónico,
15 etanfósónico, 8-cloroteofilina y similares.

Los nuevos compuestos, así como sus sales por adición de ácido, tienen valiosas propiedades hipotensoras, y por consiguiente pueden encontrar aplicación en el tratamiento de diferentes formas de aparición de la hipertonia
20 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 mg.

25 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 antihipertónico con un efecto igualmente fuerte, como se deduce de la tabla siguiente.

30 El efecto hipotensor se determinó en conejos en

1 estado de narcosis por uretano. La medición de la presión
sanguínea se realiza en la arteria carótida mediante un
manómetro de mercurio. La DE₂₀ (dosis efectiva 20) es la
5 dosis que reduce persistentemente la presión sanguínea en
20 mm de Hg.

Compuesto	Reducción de la presión sanguínea, conejos, DE ₂₀ (mg/kg)	Duración del efecto Minutos
10. Clorhidrato de cloni- dina	0,01	80
Monoclorhidrato de 2- -bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benza- mina	0,035	180

Los compuestos de la fórmula I o sus sales por
adición de ácido pueden pasar a emplearse también con sus-
15 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-
paración pueden encontrar utilización las sustancias auxi-
liares, excipientes, agentes de disgregación o lubricantes
20 galénicos habitualmente empleados, o sustancias para la
consecución de un efecto de liberación retardada.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

25 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benzamina
2,85 g (0,01 moles) de clorhidrato de N-(2-bromo-
-3-clorofenil)-guanidina se calientan a reflujo durante 20
horas con buena agitación, juntamente con 0,68 ml (0,01 mo-
les) de etilendiamina en 25 ml de alcohol amílico. La mez-
30 cla de reacción se concentra a sequedad en vacío, y el re-

1 - siduo se disuelve en HCl 2n y agua. Se extrae fraccionada-
mente con éter a valores crecientes de pH (adición de NaOH
2n), y se reúnen las fracciones etéreas homogéneas según
5 la cromatografía en capa delgada. Después del secado sobre
sulfato cálcico anhidro se concentra en vacío hasta cons-
tancia de peso. De este modo, el derivado imidazolidínico
formado resulta en forma oleosa, para cristalizar a fondo
después de algún tiempo. La sustancia se manifiesta, en va-
rios sistemas de cromatogramas en capa delgada, como idénti-
ca a la 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benzamina
10. de p.f.: 132,0 a 134,0°C.

Rendimiento: 1,0 g correspondientes a 36,42% de
la teoría.

Ejemplo 2

15

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

a) Preparación de 1-acetil-2-(2-bromo-3-clorofenil-imino)-
-imidazolidina.

20 8,25 g (0,04 moles) de 2-bromo-3-cloroanilina se
calientan durante unas 40 horas a una temperatura de 55°C,
con agitación, con 5,64 g (0,044 moles) de 1-acetil-imida-
zolidin-2-ona en 58 ml de oxiclорuro de fósforo. Después
se elimina en vacío el oxiclорuro de fósforo en exceso.

25 El residuo se introduce inmediatamente con agita-
ción en unos 180 ml de hielo/agua. Después de la separación
por filtración, el filtrado se alcaliniza, enfriando con
hielo, con lejía de sosa 5n, precipitando 1-acetil-2-(2-bro-
mo-3-cloro-fenilimino)-imidazolidina. Se filtra con succión,
se lava con hielo/agua hasta neutralidad y se seca.

30

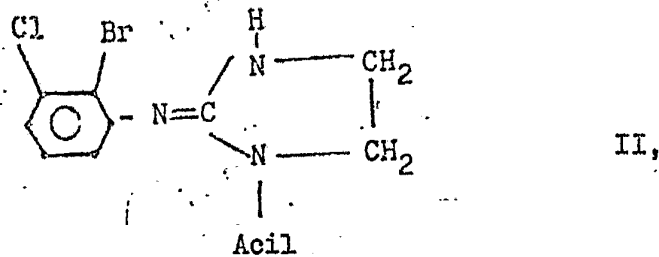
Rendimiento: 8,4 g correspondientes a 66,34 % de

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

- 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 a partir de un compuesto de la fórmula



en la que "Acil" significa un grupo acilo, se separa el radical acilo mediante alcoholes alifáticos o ácidos diluidos, se hace reaccionar oxiclорuro de fósforo, 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.

1

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

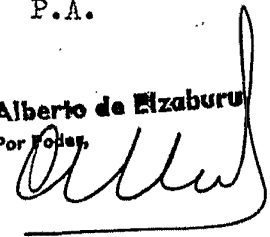
Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 08. MAY 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Fidei.



10.

15

20

25

