

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

1978

ES

11

21

22

NÚMERO	469554
FECHA DE PRESENTACION	08. MAY 1978

10 A1

PATENTE DE INVENCION

$\Delta 1$ 469.554 78 1201 C 07 D 233/24

30 PRIORIDADES:	31 NÚMERO	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
	C07D233/24//A61K31/415	465.368

53 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 IV (Verf.e)DIV IV)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana.

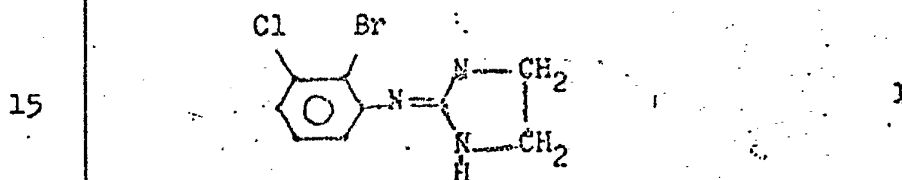
72 INVENTOR (ES)
Dr. Helmut Stähle, Dr. Wolfgang Hoefke, Dr. Wolfram Gaida, Dr. Klaus Stockhaus y Dr. Karin Böke.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.757)

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 bi-
5 bliografía, y están dados a conocer por ejemplo en las me-
morias de las patentes belgas números 623 305, 653 933,
687 656, 687 657 y 705 944. En estas citas bibliográfi-
cas están indicados también los procedimientos esenciales
para la preparación 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



20 así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamen-
te tolerables, con valiosas propiedades terapéuticas, en
especial propiedades antihipertensoras.

La preparación del nuevo compuesto de la fór-
mula I se realiza mediante la reacción de 2-bromo-3-cloro-
-anilina con etilenurea en presencia de oxicloriguro de fós-
foro.

25 La reacción se realiza preferentemente a tempe-
raturas de 100 a 200°C. Como disolventes pueden emplearse
hidrocarburos aromáticos, inertes. De preferencia los par-
ticipantes en la reacción se hacen reaccionar a temperatu-
ras de reflujo.

30 El compuesto de la fórmula I, preparable según

1 -la invención, puede ser transformado de modo habitual en
sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolera-
bles. Acidos adecuados para la formación de sales son,
por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídri-
5 co, fluorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético,
propiónico, butírico, caproico, valérico, oxálico, malóni-
co, succínico, maleico, fumárico, láctico, tartárico, cí-
trico, málico, benzoico, para-hidroxibenzoico, para-amino
benzoico, ftálico, cinámico, salicílico, ascòrbico, metan-
10 sulfónico, 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 trata-
miento de diferentes formas de aparición de la hipertonia
15 en el hombre. Los compuestos de la fórmula general I pue-
den ser empleados por vía enteral o también por vía paren-
teral. La dosificación es de 0,05 a 30 mg, de preferencia
de 0,1 a 10 mg.

Sorprendentemente, en el caso del compuesto se
20 gún 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.

25 El efecto hipotensor se determinó en conejos
en estado de narcosis por uretano. La medición de la pre-
sión sanguínea se realiza en la arteria carótida mediante
un manómetro de mercurio. La DE₂₀ (dosis efectiva 20) es
la dosis que reduce persistentemente la presión sanguínea
30 en 20 mm de Hg.

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

Los compuestos de la fórmula I o sus sales 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, supositorios, soluciones o polvos; en este caso, para su preparación pueden encontrar utilización las sustancias auxiliares, excipientes, agentes de disgregación o lubricantes galénicos habitualmente empleados, o sustancias para la consecución de un efecto de liberación retardada.

El siguiente ejemplo ilustra la invención.

Ejemplo

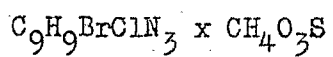
2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benzamina

20 8,25 g (0,04 moles) de 2-bromo-3-cloro-anilina se calientan a reflujo con agitación durante 12 horas, juntamente con 3,44 g (0,04 moles) de etilenurea y 25 ml de oxiclорuro de fósforo en 25 ml de tolueno absoluto. Después de ello, la mezcla de reacción se calienta hasta sequedad.

25 El derivado de imidazolidina formado según este procedimiento se manifiesta como idéntico a 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benzamina de p.f.: 132,0 a 134,0°C en varios sistemas cromatográficos en capa delgada, por ejemplo en benceno: dioxano: amoníaco concentrado: etanol = 50 : 40 : 30 5 : 5.

1	(Rf : 0,75).	
	A continuación están indicados los pesos moleculares y los puntos de fusión de otras sales por adición de ácido:	
5	Clorhidrato:	$C_9H_9BrClN_3 \times HCl$ Peso molecular: 311,01 P.f.: 223 - 224°C
	Bromhidrato:	$C_9H_9BrClN_3 \times HBr$ Peso molecular: 355,47 P.f.: 238 - 240°C
10	Nitrato:	$C_9H_9BrClN_3 \times HNO_3$ Peso molecular: 337,57 P.f.: 165°C (D)
15	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
20	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
25	Benzoato:	$C_9H_9BrClN_3 \times C_7H_6O_2$ Peso molecular: 396,68 P.f.: 177 - 178°C
30	Tartrato:	$C_9H_9BrClN_3 \times C_4H_6O_6$ Peso molecular: 424,64 P.f.: 99 - 105°C

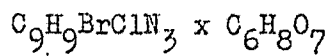
1 Metansulfonato:



Peso molecular: 370,66

P.f.: 217 -221°C

5 Citrato:



Peso molecular: 466,68

p.f.: 97 - 105°C (D)

10

15

20

25

30

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

1.^a.- Procedimiento para la preparación de 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benzamina y de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque la 2-bromo-3-cloro-anilina se hace reaccionar con etilenurea en presencia de oxiclорuro de fósforo y eventualmente el compuesto obtenido se transforma en una sal por adición de ácido.

15

2.^a.- Procedimiento según la reivindicación 1.^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente polar prótico, polar aprótico o no polar.

20

3.^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1.^a ó 2.^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el margen desde 100 hasta 200°C.

25

4.^a.- 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.

30

1

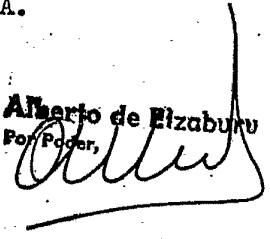
Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 08. MAY 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



10



14048

JL/