

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

6 NOV. 1978

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

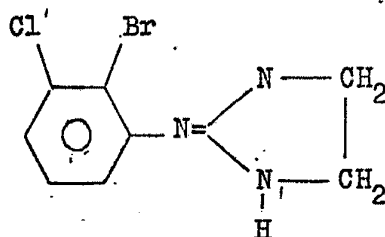
**PATENTE DE INVENCION**

19 ES	11 NUMERO	10 AI
21	<b>469555</b>	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	08. MAY 1978	

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO P 26 58 808.9		32 FECHA 24-12-76	33 PAIS R.F.A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 833/24 // A61K 31/415	32 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 465.368	
54 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 (S) C.H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/574-V (Verf.f)-DIV V)			
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.-68.758)			

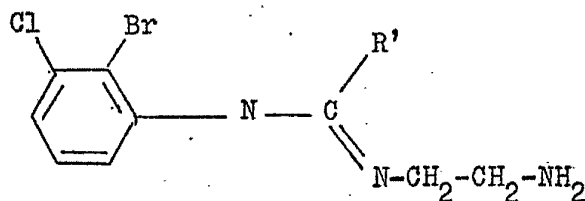
A causa de sus sobresalientes propiedades farmacológicas, desde hace tiempo las 2-fenilimino-imidazolidinas son objeto de un gran interés. Por ello compuestos de este tipo han sido descritos repetidas veces en la bibliografía, y están dados a conocer por ejemplo en las memorias de las patentes belgas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

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 especial propiedades antihipertensoras.

La preparación del nuevo compuesto de la fórmula I se realiza mediante la ciclización de un compuesto de la fórmula general



en la que R' significa un grupo sulfhidrilo o 2-bromo-3-clorofenil-amino, a temperaturas de 150 a 250°C.

Compuestos de partida de la fórmula II son obtenibles por reacción de N-(2-bromo-3-clorofenil)-isotiocianato o de N,N'-di-(2-bromo-3-clorofenil)-carbodiimida con etilendiamina.

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, 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, 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 hipertensión 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.

Sorprendentemente, en el caso del compuesto según la invención 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidinilidenebenzammina 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.

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 manómetro de mercurio. La  $DE_{20}$  (dosis efectiva 20) es la dosis que reduce persistentemente la presión sanguínea en 20 mm de Hg.

10	Compuesto	Reducción de la presión sanguínea, conejos, $DE_{20}$	Duración del efecto
		(mg/kg)	Minutos
	Clorhidrato de clonidina	0,01	80
15	Monoclorhidrato de 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolídilidén-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.

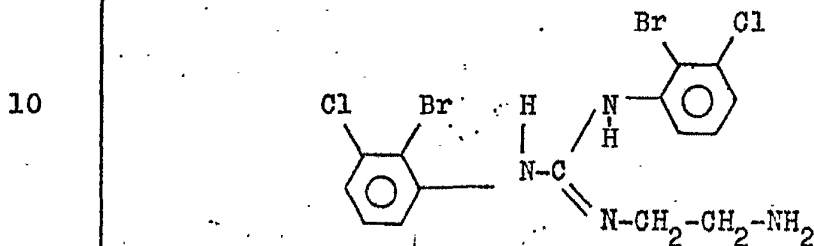
Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

30

13048

Ejemplo 12-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benzamina

A la mezcla de 1,27 g (0,021 moles) de etilen  
 5 diamina en 30 ml de benceno absoluto se añaden lentamente  
 y con agitación (enfriamiento con hielo) a una temperatura  
 de 20 a 25°C, 8,82 g (0,021 moles) de N, N'-di-(2-bromo-3-  
 -clorofenil)-carbodiimida, disueltos en 10 ml de benceno  
 absoluto. Después de ello se deja reaccionar durante 9 ho  
 ras más a la temperatura de reflujo, y la mezcla de reacción  
 10 se concentra en vacío. Se obtienen 10 g (correspondientes  
 a 99,0 % de la teoría) del producto intermedio de la fór-  
 mula



20 en forma de un aceite viscoso, de color parduzco, 10 g  
 del aceite viscoso se calientan durante 1 hora a 220°C y  
 al vacío de la trompa de agua. De este modo se establece  
 la ciclización para formar 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidi  
 25 níliden-benzamina. Para el tratamiento del producto de  
 reacción, se mezcla con metanol y se separa por filtración  
 de la porción insoluble. La solución metanólica se concen  
 tra en vacío. 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 -  
 30 134,0°C en varios sistemas cromatográficos en capa delgada,

por ejemplo en benceno: dioxano: amoníaco concentrado: etanol = 50 : 40 : 5 : 5. (Rf = 0,75).

### Ejemplo 2

#### 5 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benzamina

A la mezcla de 0,31 g (0,0051 moles) de etilendiamina en 5 ml de benceno absoluto se añaden lentamente y con agitación (enfriamiento con hielo) a una temperatura de 20 a 25°C, 1,35 g (0,0051 moles) de N-(2-bromo-3-  
10 -clorofenil)-isotiocianato, disueltos en 2 ml de benceno absoluto. Después de ello se deja reaccionar durante 2 horas más a la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se concentra en vacío. Se obtiene un producto intermedio blanco. Este se calienta durante 30 minutos a unos 165°C.  
15 La mezcla de reacción se disuelve en ácido clorhídrico 1n y se extrae fraccionadamente con éter a valores crecientes de pH (adición de NaOH 2 n). Los extractos etéreos homogéneos según la cromatografía en capa delgada se reúnen, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran en vacío. Quedan 0,15 g  
20 (correspondientes a 10,71 % de la teoría) de 2-bromo-3-cloro-N-2-imidazolidiniliden-benzamina de punto de fusión 128 a 132°C. La sustancia es idéntica a material auténtico.

A continuación están indicados los pesos moleculares y los puntos de fusión de otras sales por adición de ácido:  
25

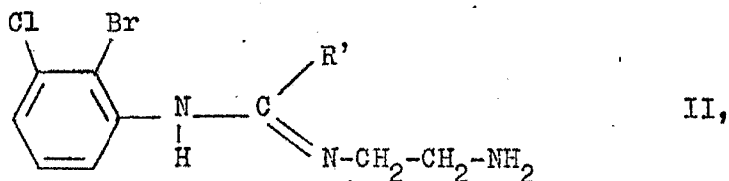
Clorhidrato:  $C_9H_9BrClN_3 \times HCl$   
Peso molecular: 311,01  
30 P.f.: 223 - 224°C

	Bromhidrato:	$C_9H_9BrClN_3 \times HBr$ Peso molecular: 355,47 P.f.: 238 - 240°C
5	Nitrato:	$C_9H_9BrClN_3 \times HNO_3$ Peso molecular: 337,57 P.f.: 165°C (D)
	Malenato:	$C_9H_9BrClN_3 \times HOOC-CH=CH-COOH$ ( $C_4H_4O_4$ ) Peso molecular: 390,62 P.f.: 167 - 170°C
10	Oxalato:	$C_9H_9BrClN_3 \times HOOC-COOH(C_2H_2O_4)$ Peso molecular: 364,59 P.f.: 110 - 115°C (D)
15	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
20	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)
25	Metansulfonato:	$C_9H_9BrClN_3 \times CH_4O_3S$ Peso molecular: 370,66 P.f.: 217 - 221°C
30	Citrato:	$C_9H_9BrClN_3 \times C_6H_8O_7$ Peso molecular: 466,68 P.f.: 97 - 105°C (D)

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 re-  
cogen en las reivindicaciones siguientes:

10 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 compues-  
to de la fórmula general



20 en la que R' significa un grupo sulfhidrilo o un grupo 2-bromo-3-cloro-fenilamino, se cicliza a temperaturas de 150 a 250°C, y eventualmente el compuesto obtenido se trans-  
forma en una sal por adición de ácido.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presen-  
cia de un disolvente polar prótico, polar aprótico o no po-  
lar.

30 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en ausen-  
cia de un disolvente.

4ª.- Procedimiento para la preparación de 2-

13048

-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.

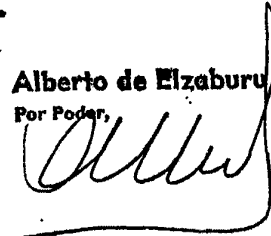
5. Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 08.MAY.1978

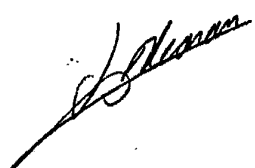
10

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder,



15



20

25

30

13048

MPB.-