

273549

P.-22.162

Case A.189



1962

273549

16 FEB. 1962

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 11 de Enero de 1962, con el Nº 273.549

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

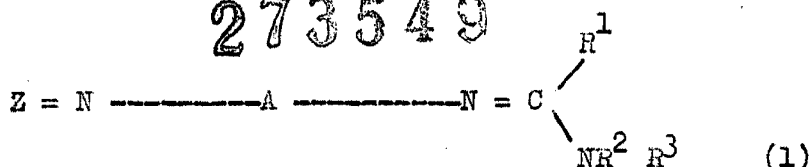
"UN METODO PARA LA PREPARACION DE UNA AMIDINA"

=====

La presente invención se refiere a compuestos químicos, al método de prepararlos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 Se ha hallado que amidinas de fórmula (1) y sus sales por adición de ácido tienen una acción simpaticolítica específica debida a la depresión del mecanismo del nervio adrenérgico y no al antagonismo directo de la adrenalina y sus congéneres, y son por consiguiente útiles en el tratamiento de la hipertensión.

273549



5 En, la fórmula (1) y fórmulas subsiguientes:

Z = N es un anillo polimetilenimino que contiene seis o siete átomos de carbono como miembros del anillo, y que a discreción lleva uno o más grupos alquílicos que contienen de uno a cuatro átomos de carbono;

10 A es una cadena recta o ramificada de aluilenos que contiene de uno a siete átomos de carbono; y

R¹, R² y R³ son iguales o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico que contiene de uno a cuatro átomos de carbono.

15 La actividad de las amidinas de fórmula (1) y sus sales por adición de ácido reside en la base. Para las sales, el ácido usado no tiene importancia alguna aunque es preferible que sea aceptable farmacológica y farmacéuticamente; por ejemplo, puede ser ácido cítrico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, 20 maléico, oxálico, succínico, sulfúrico, tartárico o p-toluensulfónico.

De acuerdo con la presente invención en un aspecto, se crean de las amidinas de fórmula (1) y sus sales por adición de ácido.

25 Las amidinas de fórmula (1) preferidas son N (2-hexametileniminoetil) acetamidina y N - (2-4' metilhexametileniminoetil) acetamidina.

Las amidinas de fórmula (1) y sus sales por adición de ácido se preparan por cualquier método conocido de preparar ami- 30 dinas. Se preparan por reacción de una amina R⁴NH₂ con una ami-

273549

16 

dina $R^1C(CR^5)CNR^6R^7$), un imino-éter $R^1C(NR^5)(OR^8)$ o una amida $R^1CO.NR^6R^7$, donde uno de R^4, R^5, R^6 y R^7 es un grupo w-polimetileniminoalquilo, y los otros tres son cada uno un grupo R^2 o R^3 , y R^8 es un radical orgánico. Así una w-polimetileniminoalquilamina puede hacerse reaccionar con una amidina $R^1C(NR^2)(NR^2R^3)$, un imino-éter $R^1C(NR^2)(OR^8)$ o una amida $R^1CO.NR^2R^3$. Similarmente, pueden hacerse reaccionar amoniaco o una alcoholamina R^2NH_2 con una amidina $R^1C(NR^9)(NR^2R^3)$, un imino-éter $R^1C(NR^9)(OR^8)$ o una amida $R^1(O.NHR^9)$, donde R^9 es un grupo w-polimetileniminoalquilo; se comprenderá que en el primero de estos ejemplos la amidina $R^1C(NR^9)(NR^2R^3)$ es ella misma un compuesto de la fórmula (1). La reacción entre la amina R^4NH_2 y la amida $R^1CO.NR^6R^7$ se realiza en presencia de oxiclорuro o pentacloruro de fósforo. Si se desea, la amidina o su sal por adición de ácido producidas por la anterior reacción pueden convertirse, por ejemplo en solución o en una columna de intercambio de iones, en una sal de adición de ácido o una sal de otro ácido, respectivamente.

De acuerdo con la presente invención en otro aspecto, se proporciona el método anteriormente descrito de preparar las amidinas de fórmula (1) y sus sales por adición de ácido.

Las amidinas de fórmula (1) y sus sales por adición de ácido pueden presentarse con un excipiente aceptable para ellas en composiciones farmacéuticas. Las composiciones se hacen por cualquier método que comprenda la mezcla de los componentes.

Para administración oral, polvos finos o gránulos de la amidina o sal puedan contener diluyentes y agentes de dispersión y actividad superficial, y pueden presentarse en una bebida en agua o en un jarabe; en cápsulas o sellos en estado seco o en una suspensión no acuosa en que pueda incluirse un agente de

271140

18F



suspensión; en tabletas en que pueden incluirse aglutinantes y lubricantes; o en una suspensión en agua o un jarabe o un aceite o en una emulsión agua-aceite, en que puedan incluirse agentes aromatizantes, conservadores, suspensivos, espesantes y emulsificantes; los gránulos o las tabletas pueden estar revestidos. Para administración en inyectables, la amidina o sal puede presentarse en soluciones o suspensiones inyectables acuosas o no acuosas, las que pueden contener antioxidantes, toques de pH, bacteriostatos, solutos que hagan la amidina o sal isotónica con la sangre, agentes suspensivos y agentes espesantes; soluciones inyectables extemporáneas pueden hacerse con polvos, gránulos o tabletas estériles que pueden contener diluyentes, agentes de dispersión y actividad superficial, aglutinantes y lubricantes. La amidina o sal pueden asimismo presentarse en supositorios o pesarios por incorporación a una base de supositorios.

De acuerdo con la presente invención en un segundo aspecto ulterior, se crean composiciones farmacéuticas que contienen una amidina de fórmula (1) o una sal por adición de ácido de la misma y un excipiente aceptable para ella, y los métodos para hacer tales composiciones mediante la mezcla de la amidina o sal con el excipiente.

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos en los que todas las temperaturas se dan en grados centígrados.

Ejemplo 1

Se preparó dihidrocloruro de 2-hexametileniminoetilamina por evaporación de una solución de la base matriz en un exceso de ácido clorhídrico 2N. Se cristalizó en una mezcla de isopro-

273549



panol y etanol (3:1), punto de fusión 175-176°.

Una solución de este dihidrocloruro (1,05 g) y la base matriz (710 mg) en etanol hirviente (3 ml) se añadió a una suspensión de hidrocloreto de acetamidina (950 mg) en etanol (2 ml). La mezcla resultante se calentó con reflujo durante 5 horas; se formó una masa semisólida después de unas 4 horas. Tras del enfriamiento, la masa se trituró con nuevo etanol (5 ml) y entonces se filtró. El dihidrocloruro de N-(2-hexametileniminoetil) acetamida residual se purificó por recristalización repetida en etanol y éter, punto de fusión 269-270°.

Ejemplo 2

Se disolvió hidrocloreto de etil acetimidato (6,5 g) en etanol anhidro (25 ml) a una temperatura que no excedía de 25°. Se agitó la solución y se mantuvo a 15-20°, mediante enfriamiento externo, mientras se añadía lentamente 2-hexametileniminoetilamina (7,0 g). Se separó un sólido cristalino durante las primeras etapas pero se redisolvió hacia el fin de la adición. La mezcla resultante se agitó a 20° durante 2 horas, se filtró para separar una pequeña cantidad de materia insoluble, y se enfrió mientras se neutralizaba con cloruro de hidrógeno etanólico. El dihidrocloruro de N-(2-hexametileniminoetil) acetamida se separó como un sólido más bien tixotrópico. Este fué separado por filtración, lavado con isopropanol y recristalizado en etanol, punto de fusión 269-270°.

Ejemplo 3

Se preparó dihidrocloruro de 2-heptameteniminoetilamina de la base matriz y un exceso de ácido clorhídrico 2N por el método descrito en el Ejemplo 1. Era un sólido ligeramente de-

273549



licuescente, punto de fusión 140°, blando a 133°.

Una solución en etanol anhidro, de cantidades equimoleculares de este dihidrocloruro y la base matriz en etanol anhidro se hizo reaccionar con hidrocloreuro de acetamidina en etanol anhidro por los métodos descritos en el Ejemplo 1. El dihidrocloruro de la N-(2-heptameteniminooetil) acetamidina resultante fué recristalizado en una mezcla de etanol y acetato de etilo, punto de fusión 213-215°.

Ejemplo 4

10

Se añadió lentamente 3-hexameteniminopropilamina (6,3 g) a una solución de hidrocloreuro de etil acetimidato (5,5 g) en etanol anhidro (30 ml), manteniéndose la temperatura de la mezcla a 15-20° por enfriamiento externo. Tras de reposar toda la noche a la temperatura ambiente se neutralizó la mezcla con cloruro de hidrógeno alcohólico. La adición de éter a la solución resultante dió una goma que no pudo ser estimulada a cristalizar. Se disolvió en isopropanol (10 ml). y se añadió una solución de yoduro de sodio (16 g) en acetona (100 ml). Resultó una masa semisólida que fué filtrada. El residuo se lavó con acetona y se trató con isopropanol caliente. El cloruro de sodio insoluble fue separado por filtración y se añadió acetato de etilo al filtrado, separándose entonces diyoduro de N-(3-hexameteniminopropil) acetamidina como agujas incoloras, punto de fusión 98-99°.

15

20

25

Ejemplo 5

Se añadió lentamente cloroacetonitrilo (15 g) a una solución agitada e hirviente de 4-metilhexametenimina (47 g) en benceno (150 ml). Después de 3horas la mezcla resultante se

30

273549



enfrió y filtró. El residuo se lavó con nuevo benceno y unidos
el filtrado y los lavados se agitaron con un exceso de solu-
ción 5 N -hidróxido de sodio. La capa de benceno residual se
deseccó sobre hidróxido de potasio sólido, se filtró y se evapo-
5 ró. El residuo se destiló en el vacío obteniéndose 4-metilhexa-
metileniminoacetoni-trilo, punto de ebullición 116-118°/12 mm.

Una solución de 4-metilhexametileniminoacetoni-trilo (25,5 g)
en éter anhidro (40 ml) se añadió lentamente a una suspensión
agitada de hidru-ro de aluminio y litio (8,4 g) en éter anhidro
10 (250 ml). Ocurrió una vigorosa reacción. La mezcla resultante
se agitó durante una hora a la temperatura ambiente y se ca-
lentó entonces con reflujo durante 15 minutos. Finalmente se
enfrió en hielo y se descompuso lentamente con metanol (30 ml)
y 5 N -hidróxido de sodio (100 ml). La solución etérea que sobre-
15 nadaba fué separada por decantación del lodo insoluble, el que
se lavó dos veces con éter nuevo. Las soluciones etéreas unidas
se desecaron sobre hidróxido de potasio sólido, se filtraron y
se evaporaron. El residuo se destiló en el vacío obteniéndose
2-4'-metilhexametileniminoetilamina, punto de ebullición 90-94°/
20 15 mm. Su dihidrocloruro se cristalizó de una mezcla de iso-
propanol y acetato de etilo, punto de fusión 137-138°.

Una solución de este dihidrocloruro (1,15 g) y la base
matriz (800 mg) en etanol hirviente (3 ml) se añadió a una sus-
pensión de hidroc-loruro de acetamidina (1,1g) en etanol (3 ml).
25 La mezcla resultante se calentó con reflujo durante 4 horas y
se filtró entonces para separar un poco de hidroc-loruro de amo-
nio. El filtrado se enfrió y acidificó con cloruro de hidróge-
no alcohólico, momento en que resultó una masa semisólida de
cristales. Este sólido se recogió y recrystalizó del isopro-
30 panol dando dihidrocloruro de N-(2-4'-metilhexametileniminoetil)



16

acetamidina, punto de fusión 237-239°.

273549

Ejemplo 6

5

Por los métodos definidos en el Ejemplo 5, 2-metilhexa-
metiléniamina se hizo reaccionar con cloroacetnitrilo dando
2-metilhexametileniminoacetnitrilo, punto de ebullición 118-
120°/18 mm. La reducción de este compuesto con hidruro de alu-
minio y litio produjo entonces 2-2'-metilhexametileniminoetil-
amina, punto de ebullición 102-106°/19 mm.

10

Esta base se hizo reaccionar con hidrocioruro de etilace-
timidato por los métodos definidos en el Ejemplo 5. La N - (2-2'-
metilhexametileniminoetil) acetamida resultante fué aislada como
su dihidrocioruro que se recristalizó del etanol, punto de fusión
206-207°.

15

Ejemplo 7

Se hicieron tabletas (0,555 g) de dihidrocioruro de N -
(2-hexametileniminoetil) acetamidina mezclando la sal (0,25 g)
en polvo fino con lactosa (0,25 g) y almidón (0,05 g), granu-
lando la mezcla con alcohol o pirrolidona polivinilica alcohóli-
ca o una mezcla a partes iguales de alcohol y agua, secando los
gránulos a 40°, añadiendo estearato de magnesio (0,005 g) como
lubricante y comprimiendo la mezcla.

20

25

Ejemplo 8

Se hicieron tabletas (0,505 g) de dihidrocioruro de N -
(2-hexametileniminoetil) acetamidina granulando la sal (0,5 g)
en polvo fino con partes iguales de alcohol y agua. Se añadió
estearato de magnesio (0,005 g) como lubricante, y la mezcla
se comprimió directamente.

30



16 FEB

Ejemplo 9

273549

5

Soluciones inyectables conteniendo dihidrocloruro de N-(2-hexametileniminoetil) acetamidina en Agua para Inyecciones (0,2g/ml) se hicieron teniendo en autoclave la solución a 1,05 Egrs. de presión de vapor durante 30 minutos en ampollas de dosis unitaria o recipientes multidosis. En los últimos, el Agua para Inyecciones contiene alcohol bencílico (1,0%), fenol (0,5%) o clorocresol (0,1%).

10

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 20 de Enero de 1961, bajo el Núm. 2476/61, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

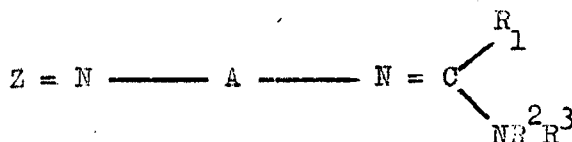
15

- N O T A -

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 siguientes:

20

1º.- Un método para la preparación de una amidina de la fórmula



25

donde Z = N es un anillo de polimetilenoimino que contiene 6 o 7 átomos de carbono como miembros del anillo y que lleva opcionalmente uno o más grupos alcohilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, A es una cadena alcoholénica normal o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono y R¹, R² y R³

30

273500



son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal de la misma por adición de ácido, que comprende la reacción de una amina R^4NH con una amidina $R^1C(NR^5)(NR^6R^7)$, un imino-éter $R^1C(NR^5)(OR^8)$ o una amida $R^1CO.NR^6R^7$, donde una de las R^4, R^5, R^6 y R^7 es un grupo omega-polimetilenoalcoholo y los otros tres son cada uno un grupo R^2 o R^3 y R^8 es un radical orgánico.

2ª.- Un método para hacer una composición farmacéutica que comprende una amidina de la fórmula del punto 1ª, o una sal de la misma por adición de ácido, y un vehículo aceptable para ella, que comprende la mezcla de la amidina o de la sal con el vehículo.

3ª.- Un método para la preparación de una amidina.
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 16 FEB. 1962

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,