



PATENTE DE INVENCIÓN

Case 1820.

37/LI/EX.

302285

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevo derivado heterocíclico de guanidina"

=====

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

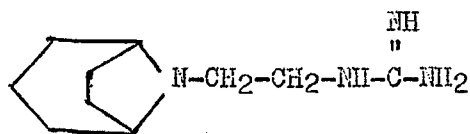
=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención del N-(β -guanidinoetilo)-nortropano [8-(β -guanidinoetilo)-8-azabicyclo [3,2,1] octano], hasta ahora desconocido, y sus sales, de la fórmula I

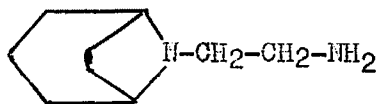
5.



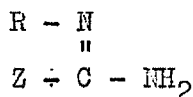
24/02/1964
302285



De acuerdo con la presente invención el nuevo compuesto se obtiene reaccionando nortropano con cloroacetonitrilo, reduciendo el N-cianometilo-nortropano formado al N-(β-aminoetilo)-nortropano de la fórmula II



y éste a continuación reaccionándole con un compuesto de la fórmula general III



donde o bien R significa un átomo de hidrógeno y Z un resto dissociable durante la reacción con un átomo de hidrógeno del grupo amínico primario del compuesto de la fórmula II, o Z y R juntos están por una tercera unión entre el carbono y el nitrógeno, y el compuesto obtenido de la fórmula I, en caso dado, se transforma en sus sales.

La reducción del grupo ciano al grupo aminometílico se efectúa preferentemente mediante un hidruro de metal, por ejemplo hidruro de litio-aluminio, en un disolvente orgánico, anhidro, indiferente, adecuado, tal como por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano ó 1,2-dimetoxietano.



302285

- La reducción se puede efectuar también sin embargo con metal sódico en un alcohol adecuado, con amalgama de sodio o con hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo con níquel Raney en solución amoniacal, preferentemente a presión mas elevada.
- 5.
- Como compuestos de la fórmula III son adecuados los derivados del O-alquilo-isourea o S-alquilo-isotiourea, preferentemente en forma de sus sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo con ácido sulfúrico o ácido yodhídrico, tal como por ejemplo O-metilo- ó
- 10.
- O-etilo-isourea-sulfato, S-metilo- ó S-etilo-isotiourea-sulfato.
- En lugar de los mencionados derivados de isourea o isotiourea se pueden emplear igualmente
- 15.
- cianoamida o sales del 1-amidino-3,5-dimetilo-pirazol,
- La invención comprende también la obtención de las sales de los nuevos compuestos. Tales sales son por ejemplo aquellas con ácidos inorgánicos, tales como clorohidrogénicos, ácido bromohidrogénico ó ácido
- 20.
- sulfúrico, ó con ácidos orgánicos, tal como ácido fumárico, ácido maleínico, ácido tártrico, ácido metanosulfónico, etc.
- La realización del procedimiento transcurre por ejemplo como sigue:
- 25.
- Nortropano se reacciona con cloroacetoni-trilo en presencia de un carbonato alcalino, por ejemplo carbonato sódico, en un disolvente anhidro indiferente, por ejemplo benzol abs. tolueno ó xilol, a temperatura mas elevada (90-110°). Para completar
- 30.
- la reacción se calienta la mezcla de reacción aún du-



302285

rante unas 4 horas a 130° y a continuación se aísla el N-cianometilo-nortropano según métodos conocidos.

5. Si se emplea hidruro de litio-aluminio para la reducción del grupo ciano, entonces se procede mezclando la suspensión de hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico inerte, tal como por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, enfriando, en el plazo de 2 horas, con el N-cianometilo-nortropano disuelto en el mismo disolvente. Después de agitar durante unas 15 hasta 18 horas a temperatura ambiente o ligeramente aumentada se descompone el hidruro de litio-aluminio en exceso por ejemplo con acetato etílico, y el N-(β -aminoetilo)-nortropano [8-(β -aminoetilo)-8-azabicyclo [3,2,1] octano] formado se aísla según métodos conocidos y/o se limpia transformando en una sal adecuada.
- 10.
- 15.

20. La introducción del resto amidínico se efectúa por ejemplo dejando reposar la solución acuosa o acuosa-alcohólica de un derivado de la O-alquiloisourea o S-alquilo-isotiocúrea, tal como por ejemplo el O-metilo-isourea-sulfato o S-metilo-isotiocúrea-sulfato, con N-(β -aminoetilo)-nortropano durante 40 hasta 50 horas a temperatura ambiente o, en caso dado, calentando durante 2 hasta 3 horas a 70 hasta 100°.
- 25.

30. Si en lugar de derivados de la isourea ó isotiocúrea se emplean cianoamida ó sales del 1-amidino-3,5-dimetilo-pirazol, entonces se procede calentando durante varias horas hasta hervir el N-(β -aminoetilo)-nortropano con cianoamida en un alcohol bajo,



302285

preferentemente etanol, o con el sulfato o nitrato del 1-amidino-3,5-dimetilo-pirazol en agua.

5. El N-(β -guanidinoetilo)-nortropano [8-(β -guanidinoetilo)-S-azabicyclo [3,2,1]octano] obtenido se aísla y limpia como base o preferentemente en forma de sus sales según los métodos conocidos.

10. El derivado heterocíclico de guanidina, hasta ahora desconocido, obtenido según el presente procedimiento, poseé, como base libre o en forma de sus sales, valiosas propiedades farmacodinámicas. Así pues se caracteriza el nuevo compuesto, con reducida toxicidad, por un prolongado reductor de la presión sanguínea.

15. El nuevo compuesto se puede emplear como medicamento sólo o en formas de medicamentos correspondientes para aplicación enteral o parental. Para la obtención de formas medicinales adecuadas se elabora con materiales auxiliares inorgánicos u orgánicos, farmacológicamente indiferentes. Como materiales auxiliares se emplean por ejemplo las tabletas y grageas: Lactosa, fécula, talco-ácido etarínico, etc., para inyectables: agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales y similares. Además los preparados pueden contener medios adecuados de conservación, estabilización, reticulación, facilitadores de la solución, edulcorantes y colorantes, aromatizantes, etc.
- 20.
- 25.

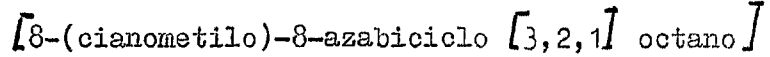
30. En los ejemplos siguientes, que explican la realización del procedimiento, pero que en ninguna forma han de limitar el volumen de la invención, se indican las temperaturas en grados Celsio. Los



puntos de fusión están sin corregir.

Ejemplo 1

a) N-cianometilo-nortropano

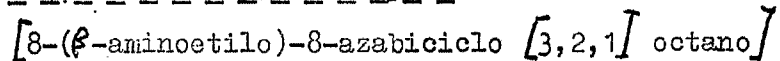


- 5 . A una suspensión de 16,8 g de nortropano y 9,0 g de carbonato sódico en 7 cm³ de benzol abs. se gotea, agitando a 110°, una solución de 12,6 g de cloroacetoneitrilo en 15 cm³ de benzol abs. en el plazo de 1½ horas. Continuando la agitación se mantiene la temperatura aún durante 4 horas a 130°. Después de enfriar a temperatura ambiente se recibe la mezcla de reacción en 100 cm³ de agua, se gradua con sosa caústica conc, acuosa, a un pH de 10 y se agita con un total de 400 cm³ de benzol. los extractos benzólicos reunidos se extraen a continuación con un total de 200 cm³ de ácido clorhídrico 4-n, acuoso, la solución acuosa ácido clorhídrica se pone enfriando alcalina con sosa caústica conc. (pH 10) y se extrae con un total de 500 cm³ de cloroformo. Después de secar los extractos clorofórmicos reunidos sobre sulfato de magnesio se retira el cloroformo a una presión de 15 mm Hg y el residuo aceitoso se destila, con lo que se destila el N-cianometilo-nortropano como aceite incoloro entre 126-128° a 13 mm Hg.

Hidrocloruro del N-cianometilo-nortropano:

25. P.F. 236 - 238° (descomp.)

b) N-(β-aminoetilo)-nortropano



- 30. A una suspensión de 5,6 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cm³ de éter abs. se gotea enfriando, en el plazo de 2 horas, una solución de 20 g de N-cianometilo-nortropano en 120 cm³ de éter. A con-



302285

- tinuación se sigue agitando la mezcla de reacción durante 18 horas. El hidruro de litio-aluminio en exceso se descompone entonces mediante adición de 12 cm³ de éster etílico del ácido acético, la mezcla de reacción se mezcla entonces enfriando con 60 cm³ de solución de carbonato sódico acuoso y se filtra a través de tierra de diatomanos altamente purificada. La fase etérica del filtrado se separa y la solución acuosa se extrae nuevamente en porciones con un total de 500 cm³ de éter. Después de secar los extractos etéricos reunidos sobre sulfato de magnesio se destila en éter a una presión de 15 mm Hg y el residuo se fracciona, con lo que destila el N-(β -aminoetilo)-nortropano como aceite incoloro entre 135-137° a 45 mm Hg.
5. Dipicrato del N-(β -aminoetilo)nortropano:
P.P. 173-175° y 204-206°
- c) N-(β -guanidinoetilo)-nortropano
[8-(β -guanidinoetilo)-8-azabicyclo [3,2,1] octano]
Una solución de 3,0 g de N-(β -aminoetilo)-nortropano y 5,4 g de S-metilo-isotiúrea-sulfato en 21 cm³ de agua se deja reposar durante 48 horas a temperatura ambiente,. Seguidamente se evapora hasta secar y el residuo viscoso se recibe en 40 cm³ de etanol con lo que se separa en forma cristalina el N-(β -guanidinoetilo)-nortropano. Después de recrystalizar una vez de metanol funde el derivado de nortropano a 300-302° (descomp).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Ejemplo 2
- Una mezcla de 3,0 g de N-(β -aminoetilo)-nortropano y 1,2 g de cianomida se calienta al reflujo -
- 30.



JUL. 1964

302285

hasta hervir en 80 cm³ de etanol durante 7 horas.

- Después se evapora el disolvente a 15 mm Hg y el residuo se disuelve en 20 cm³ de ácido sulfúrico 2-n acuoso. Se evapora a 15 mm Hg hasta secar el residuo
5. se frota con etanol abs. con lo que se separa en forma cristalina el N-(β -guanidinoetilo)-nortropano-sulfato. Después de recrystalizar de metanol se funde el sulfato a 300 - 302° (descomposición). La obtención del N-(β -aminoetilo)-nortropano de nortropano está descrita en el ejemplo 1.
- 10.

Ejemplo 3

- Una mezcla de 4,5 g de N-(β -aminoetilo)-nortropano y 5,7 g de 1-amidino-3,5-dimetilo-pirazol-nitrato en 50 cm³ de agua, se calienta durante 15 horas a 100°. Después de enfriar a temperatura ambiente se lava la solución con un total de 60 cm³ de éter y después se mezcla con una solución metanólica de metilato sódico, obtenida por solución de 0,7 g de sodio en 20 cm³ de metanol abs. y a continuación se evapora hasta secar a 15 mm Hg. El residuo se seca durante 2 horas sobre pentóxido de fósforo, después se recibe en 30 cm³ de cloroformo y se filtra. El cloroformo se evapora en vacío y el residuo, la N-(β -guanidinoetilo)-nortropano, se disuelve en 30 cm³ de ácido sulfúrico 2-n. Se evapora hasta secar y el N-(β -guanidinoetilo)-nortropano-sulfato se cristaliza de agua/etanol. P.F. 300 - 302° (descomp) después de recrystalizar de metanol.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 4

30. Análogo a como descrito en el ejemplo 2 se



302285

5. reacciones N-(β -aminoetilo)-nortropano con 1-amidino-3,5-dimetilo-pirazol-sulfato. Después de enfriar a temperatura ambiente, lavar con éter y evaporar la solución acuosa hasta secar se trata el residuo con etanol abs., con lo que se separa en forma cristalina el N-(β -guanidinoetilo)-nortropano-sulfato. El sulfato funde, después de recrystalizar de metanol, a 300 - 302° (descomp.).

N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.
15. También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Suiza con fechas 23 de julio de 1.963, nº 9167/63, y 28 de mayo de 1.964, nº 6994/64 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN NUEVO DERIVADO HETEROCICLICO DE GUANIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:
25. 1º.- Procedimiento para la obtención de un nuevo derivado heterocíclico de guanidina, concretamente N-(β -guanidinoetilo)-nortropano [β -(β -guanidinoetilo)-8-azabicyclo [3,2,1] octano] de la fórmula I

