

51



319016

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un_a

Patente de Invención

SOLICITANTE: WALLACE & TIERNAN INC.

RESIDENCIA: 25 Main Street, BELLEVILLE, NEW JER-
SEY, ESTADOS UNIDOS.

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA
NITROSEMICARBAZIDA".

Prioridad: Patente n.º del

IG.

- 1 -

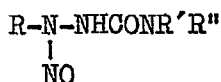
319016



1 Esta invención se relaciona con un procedimiento -
de preparación de nuevas nitrososemicarbazidas.

Un objeto de la invención es la provisión de un -
nuevo y seguro agente hipotensivo.

5 Se ha observado que los compuestos de fórmula gene-
ral I

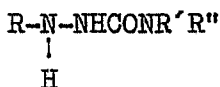


I

10 en la que R es un radical alicíclico sustituido (especial-
mente radicales terpenoides), aralquilo, aralquilo susti-
tuido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R' y R''
son independientemente R, hidrógeno, alquilo o alquilo sus-
tituido, son eficaces agentes hipotensivos de carácter ató-
xico en dosis muy superiores a las terapéuticamente acti-
15 vas.

Entre los compuestos de fórmula general I son pre-
feribles aquellos en los que R es un radical terpenoide. -
Especialmente preferido por su excelente actividad y lige-
ra toxicidad, son los compuestos de fórmula I en los que R
20 es un radical bornilo o fenquilo y R' y R'' son independien-
temente hidrógeno o un grupo alquilo inferior, tal como me-
tilo o etilo.

De acuerdo con el procedimiento de esta invención,
las nuevas nitrososemicarbazidas se preparan nitrizando un
25 compuesto de fórmula general II



II

30 en la que R, R' y R'' son como se definen anteriormente a -
propósito de la fórmula I. Por ejemplo, la semicarbazida -
puede reaccionarse en una solución ácida acuosa con una so-



1 lución de nitrito sódico añadida a gotas con enfriamiento.
La nitrososemicarbazida puede separarse ulteriormente del
medio de reacción.

5 La nitrososemicarbazida bornílica fué farmacéutica-
mente ensayada sobre ratones, ratas, gatos, perros y cone-
jos en números suficientemente grandes para resultar esta-
dísticamente significativos, habiéndose ensayado también -
en una zarigüeya. En todos los casos, el compuesto resultó
ser un eficaz agente hipotensivo.

10 La nitrososemicarbazida fenquímica se ensayó tam-
bién sobre ratones, ratas, gatos y perros y resultó ejer-
cer sustancialmente la misma acción hipotensiva y ser de -
igual baja toxicidad que la nitrososemicarbazida bornílica.

15 Lo que sigue son ejemplos de algunos ensayos reali-
zados sobre los compuestos de esta invención.

- Administración oral -

20 10 mg por Kg de nitrososemicarbazida bornílica -
aplicados intragástricamente a un perro anestesiado produ-
jeron una disminución del 32% en la presión sanguínea me-
dia, que alcanzó un máximo efecto una hora después de la -
administración, cuyo efecto persistió durante siete horas
por lo menos. Al cabo de las siete horas, la presión san-
guínea media se encontraba todavía casi en el efecto máxi-
mo, en cuyo momento se terminó el experimento.

25 - Ensayos intravenosos -

30 1 mg por Kg de nitrososemicarbazida intravenosamen-
te administrado a un perro produjo una disminución del 63%
en la presión sanguínea media, que alcanzó el máximo a los
30 segundos después de la administración y persistió duran-
te un período de 70 minutos, volviendo gradualmente al ni-

319016



1 vel de control durante un período de 70 minutos.

10 mg por Kg de nitrososemicarbazida bornílica in-
travenosamente administrados a un perro produjeron una dis-
minución del 65% en la presión sanguínea prácticamente a -
5 continuación de la administración, volviendo gradualmente
al nivel de presión sanguínea normal en 6 horas.

20 mg por Kg de nitrososemicarbazida bornílica in-
travenosamente administrados a un perro produjeron una dis-
minución del 80% en la presión sanguínea, que volvió gra--
10 dualmente al nivel de control en 6,5 horas.

- Toxicidad oral aguda -

500 mg por Kg de nitrososemicarbazida bornílica y
también de nitrososemicarbazida fenquílica se administra--
ron oral y separadamente a varios ratones. No se produjo -
ninguna muerte. Asimismo, se administraron oralmente 100 mg
15 por Kg de nitrososemicarbazida bornílica y también de ni--
trososemicarbazida fenquílica a un perro anestesiado. La -
presión sanguínea disminuyó aproximadamente en un 50% du--
rante más de 6 horas. La dosis no resultó fatal en ninguno
de los perros.
20

La siguiente tabla I indica los resultados de va--
rios ensayos sobre presión sanguínea efectuados en anima--
les con nitrososemicarbazida bornílica. Las letras "p.o."
se refieren a administración oral y las "iv." a administra-
ción intravenosa. Las cifras de porcentajes representan --
25 los porcentajes de disminución en la presión sanguínea a -
partir del nivel normal o de control.



1

- Tabla I -

	<u>Animal</u>	<u>Cantidad</u>	<u>Tiempo después de la administración.</u>	<u>% de dismi nución</u>
	Perro	25 mg./kg. p.o.	½ hr.	46%
5	Perro	25 mg./kg. p.o.	2½ hrs.	60%
	Perro	25 mg./kg. p.o.	2 hrs.	30%
	Perro	5 mg./kg. iv.	1 hr.	27%
	Rata	50 mg./kg. p.o.		46%
10	Zarigüeya	25 mg./kg. p.o.	15 min.	24%
	Zarigüeya	25 mg./kg. p.o.	30 min.	33%
	Zarigüeya	25 mg./kg. p.o.	1 hr.	38%
	Zarigüeya	25 mg./kg. p.o.	2 hrs.	47%
	Zarigüeya	25 mg./kg. p.o.	3 hrs.	42%
15	Zarigüeya	25 mg./kg. p.o.	4 hrs.	47%
	Gato	2,5 mg./kg. iv.	1 hr.	36%
	Gato	5 mg./kg. iv.	5 min.	60%
	Gato	5 mg./kg. iv.	1 hr.	36%
20	Gato	5 mg./kg. iv.	3 hrs.	10%
	Gato	25 mg./kg. p.o.	5 min.	60%
	Gato	25 mg./kg. p.o.	30 min.	66%
	Gato	25 mg./kg. p.o.	2 hrs.	66%
	Gato	25 mg./kg. p.o.	3 hrs.	60%
25	Gato	25 mg./kg. p.o.	4 hrs.	55%
	Gato	25 mg./kg. p.o.	5 hrs.	44%
	Gato	5 mg./kg. iv.	5 min.- 2½ hrs.	45% - 14%
	Gato	5 mg./kg. iv.	5 min.- 3½ hrs.	70% - 16%
	Gato	25 mg./kg. p.o.	½ hr.- 3½ hrs.	16% - 36%
30	Gato	25 mg./kg. p.o.	½ hr.- 5 hrs.	45% - 31%

3190162



1 Tabla I (continuación)

<u>Animal</u>	<u>Cantidad</u>	<u>Tiempo después de la administración.</u>	<u>% de - dismi- nución</u>
Conejo	25 mg./kg. p.o.	15 min.- 5 hrs.	35% - 15%
5 Conejo	25 mg./kg. p.o.	15 min.- 5 hrs.	9% - 14%
Conejo	25 mg./kg. p.o.	15 min.- 5 hrs.	8% - 50%
Rata	5 mg./kg. iv.		47%

10 Se obtienen resultados similares a los anteriores con nitrososemicarbazida fenúlica.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de esta invención.

- Ejemplo 1 -

d,l-l-bornil-l-nitrososemicarbazida

15 1) d,l-l-bornilsemicarbazona

Se disolvió alcanfor (158,4 g, 1,0 mol) en 365 ml. de ácido acético glacial. A esto se añadió una solución de 124 g (1,12 moles) de hidrocloreuro de semicarbazida y 104 g (1,26 moles) de acetato sódico en 210 ml de agua. La mez
20 cla se calentó a 60°C, en cuyo punto solo quedó fuera de - solución una pequeña cantidad de sal. Se dejó cristalizar la solución durante toda la noche. Luego se filtró y se lavó dos veces con 300 ml de ácido acético al 65% y cuatro -
25 veces con 300 ml de agua. Secada en vacío sobre pentóxido de fósforo, la producción fué de 218 g que fundían a 233-236°C.

2) d,l-l-bornilsemicarbazida.

Se añadió la d,l-l-bornilsemicarbazona de I,l a 400 ml de metanol y 40 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se
30 añadió óxido de platino (3,0 g) a la suspensión y se hidro

319016



1 genó la mezcla durante unas 60 horas a 60 lpc (libras por
pulgada cuadrada) (4,20 kg/cm²) de presión de hidrógeno en
un hidrogenador Parr. La absorción de hidrógeno fué de 67
5 lpc (4,69 kg/cm²). Todo el material orgánico estaba en so-
lución. El catalizador fué filtrado y se separó el disol-
vente en vacío. El residuo se disolvió en 2500 ml de agua
y 200 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se filtró un re-
siduo pequeñísimo. Se alcalinizó el filtrado, se filtró y
se lavó neutralizándose con agua. Después de secarse en va-
10 cío sobre pentóxido de fósforo, pesaba 140 g, que presenta
ba el 67% del valor teórico. El producto fundió a 200-201°C.

3) d,l-1-bornil-1-nitrososemicarbazida.

Se disolvió d,l-1-bornilsemicarbazida (30 g, 0,142
mol) en 500 ml de agua y 70 ml de ácido clorhídrico concen-
15 trado, por calentamiento. La solución casi clara se trató
con Celite, se filtró y enfrió a $\leq -5^{\circ}\text{C}$. La resultante -
suspensión diluída fué nitrizada con 10 g de nitrito sódico
(0,145 mol) en 100 ml de agua mediante adición a gotas
durante un período de una hora aproximadamente.

20 El nitrito se añadió a un ritmo tal que hubiese só-
lo un ligero exceso del mismo presente en la mezcla de -
reacción en cualquier momento determinado. La suspensión -
fué agitada con un ligero exceso de ácido nitroso durante
media hora a $\leq -5^{\circ}\text{C}$, filtrándose luego y lavándose con -
25 agua. La masa del filtro volvió a suspenderse con 750 ml.
de agua, se filtró y se lavó con neutralización con agua.-
El secado sobre pentóxido de fósforo en vacío produjo 30,5
g (89%) de producto que fundió a 126-127°C bajo nitrógeno.

- Ejemplo 2 -

30 d-l-fenquil-1-nitrososemicarbazida

1) d-l-fenquilssemicarbazida.

319016



1 Se disolvió fencona (158 g, 1,0 mol) en 370 ml de
ácido acético glacial. A esto se añadió una solución de 124
g (1,12 moles) de hidrocioruro de semicarbazida y 104 g -
(1,26 moles) de acetato sódico en 210 ml de agua. El calen-
5 tamiento a 90°C no causó solución. Como no cristalizó nada
al reposar durante toda la noche, se añadieron 300 ml más
de ácido acético para causar solución. Esta solución se hi-
drogenó en presencia de 3,0 g de óxido de platino a 60 lpc
(4,20 kg/cm²) de presión de hidrógeno en un hidrogenador -
10 Parr durante 24 horas. La absorción de hidrógeno fué de 24
lpc (1,68 kg/cm²). El catalizador fué filtrado y se añadie-
ron 1000 ml de ácido clorhídrico al 20%. La mezcla se ex--
tractó dos veces con 600 ml de benceno y una vez con 600 ml
de cloroformo, para separar los productos insolubles en -
15 ácidos. La capa acuosa se alcalinizó y se filtró el produc-
to, que se lavó luego con neutralización con agua. Después
de secar sobre pentóxido de fósforo en vacío el producto -
fundió a 186-189°C y pesaba 20,5 g (9,7% del valor teóri--
co).

20 2) d-1-fenquil-1-nitrososemicarbazida.

 Se disolvió d-1-fenquilssemicarbazida (20 g, 0,095
mol) en 450 ml de agua y 50 ml de ácido clorhídrico concen-
trado por ebullición. La solución casi clara se trató con
un poco de Celite, filtrándose en caliente. Se enfrió a ≤
25 -3°C y la resultante suspensión se nitrizó con 6,7 g de ni-
trito sódico en 50 ml de agua mediante adición a gotas du-
rante un periodo de 1,5 horas. Se agitó la suspensión con
un ligero exceso de ácido nitroso a ≤ -3°C durante me--
dia hora, filtrándose luego y lavándose con agua. La masa
30 del filtro volvió a suspenderse en 400 ml de agua, se lavó

319016



1 y se lavó neutralizadamente con agua. El secado en vacío -
sobre pentóxido de fósforo produjo 17 g (75% del valor teó-
rico) de material que fundió a 128-129°C bajo nitrógeno, -
presentando un $[\alpha]_D^{20} = + 68,13$ en etanol al 95%.

5 Además de las nitrososemicarbazidas bornílica y -
fenquílica anteriormente descritas, pueden producirse otras
nitrososemicarbazidas de manera análoga, como resultará -
evidente a los expertos en la materia, a partir del reacti-
vo inicial adecuado.

10 Los compuestos de fórmula I son todos ellos útiles
como hipotensivos. En general, R controla la acción hipo--
tensiva. R y R' pueden variarse evidentemente dentro de -
una amplia gama sin destruir el efecto hipotensivo, pudien-
do ser específicamente hidrógeno o alquilo inferior, tal -
15 como metilo y etilo, aunque no se omiten los otros miembros
como se indica anteriormente.

Los siguientes son diversos compuestos nitrososemi-
carbazidas que han sido producidos y estudiados también:

1-(3,5 dimetilbutil)-1-nitrososemicarbazida, p.f.
20 106,5-107°C.

1-(p-metilbencil)-1-nitrososemicarbazida, p.f. 131-
131,5°C.

1-fenetil-1-nitrososemicarbazida, p.f. 101-102°C.

1-(alfa-metilfeniletíl)-1-nitrososemicarbazida, p.
25 f. 122-123°C.

l-1-bornil-1-nitrososemicarbazida p.f. 126,5-127,5
°C; $[\alpha]_D^{20} = 55,52$ en etanol al 95%.

En resúmen, la Patente de Invención que se solici-
ta, recaerá sobre las siguientes:

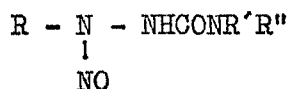
30

- REIVINDICACIONES -

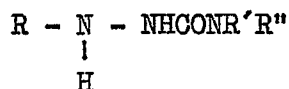
319016



1 1. Procedimiento de preparación de una nitrosose-
micarbazida de fórmula general:



5 en la que R es un radical alicíclico sustituido, aralquilo,
aralquilo sustituido, heterocíclico o heterocíclico susti-
tuido y R' y R'' son independientemente el radical R, un -
átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alquilo sustitui-
do, caracterizado por la nitrización de la correspondiente
10 semicarbazida de fórmula general



en la que R, R' y R'' son como se definen anteriormente.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque R es un radical terpenoide.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2,
caracterizado porque R es un radical bornilo o fenquilo y
R' y R'' son independientemente un átomo de hidrógeno o un
grupo alquilo inferior.

20 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó
3, caracterizado porque R es un radical bornilo o fenquilo
y R' y R'' son, cada una de ellas, un átomo de hidrógeno.

25 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 4, caracterizado por la disolución del mate-
rial inicial semicarbazida en agua acidificada con cloruro
de hidrógeno, el enfriamiento de la solución a un punto in-
ferior a 0°C pero superior al punto de congelación de la -
solución, la adición de una solución diluida de nitrito só-
dico a gotas y la agitación de la resultante suspensión du-
30 rante media hora aproximadamente, mientras se continua el -



319016

1 enfriamiento.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el -
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA NITROSEMICARBAZIDA".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de once páginas me
canografiadas.

Madrid, 28 Octubre de 1.965

ALFONSO UNGRIA

P.P.

10

(Fdo. Juan Pedraza)

15

20

25

30