

319191

3 NOV 1965



PATENTE DE INVENCION

Case 2064/II.37/BT/MK.-

319191

*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"Procedimiento para la obtención de de  
rivados heterocíclicos de guanidina".

==.==.==.==.

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

==.==.==.==.

El objeto de la presente invención es un  
procedimiento para la obtención de nuevos derivados  
heterocíclicos de guanidina de fórmula I, véase hoja  
de fórmulas, donde  $R_1$  y  $R_2$  significan cada uno alqui  
5. lo inferior,  $R_3$  y  $R_4$  cada vez hidrógeno o metilo y,



o bien Y significa un enlace directo y Z un radical  $\text{NH}_2$  o bien Y significa un radical NH y Z hidrógeno, así como sus sales de adición de ácido.

5. Los dos radicales alquilo en la posición 2 y 6 del anillo piperidínico pueden encontrarse entre sí en la posición cis o trans.

10. El procedimiento de obtención según la presente invención se caracteriza, porque un compuesto de fórmula II, donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado de arriba y X significa un resto de ácido capaz de reacción, se hace reaccionar con una aminoguanidina de fórmula III, donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado de arriba, de la sal obtenida se libera en caso dado la base y en caso deseado ésta se trata con un ácido inorgánico u orgánico.
- 15.

20. El proceso químico del procedimiento arriba definido consiste en que el radical hidracínico de la aminoguanidina III se sustituye por un resto piperidinoetílico. Esta sustitución se puede efectuar tanto en el átomo de nitrógeno secundario como también en el primario del radical hidracínico, formándose un compuesto de fórmula Ia o bien un compuesto de fórmula Ib; en la mayoría de los casos se forma en la reacción una mezcla de los dos isómeros posibles, predominando cuantitativamente el compuesto Ia.
- 25.

La estructura de los compuestos isoméricos Ia y Ib se determina de los espectros magnéticos de resonancia nuclear.

30. El procedimiento se puede realizar por ejemplo como sigue:

319191



- 3 -

- Se calienta una aminoguanidina (Fórmula III) o una de sus sales de adición de ácido, por ejemplo, su hidrógenocarbonato, con un compuesto de fórmula II, donde X significa un resto de ácido capaz de reacción, tal como especialmente cloro o bromo, en caso dado en presencia de un disolvente adecuado, durante una hasta varias horas a temperatura más elevada. Después de enfriar se agrega agua, la mezcla de reacción se agita entre agua y un disolvente no miscible con agua y la fase acuosa se evapora en vacío. El producto en bruto que queda como residuo representa por regla general una mezcla de sales de adición de ácidos de los compuestos Ia y Ib. Mediante la cristalización de este producto bruto de un disolvente polar, por ejemplo un alcohol de peso molecular bajo o alcohol/agua, puede aislarse una sal de adición de ácido pura del compuesto de fórmula Ia, mientras que la sal correspondiente del compuesto de fórmula Ib permanece en la lejía madre. Si se desean aislar los dos isómeros de fórmulas Ia y Ib se puede separar el producto bruto en sus componentes mediante cristalización fraccionada y/o mediante cromatografía de adsorción.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Las bases libres de fórmulas Ia y Ib pueden obtenerse de las sales de adición de ácido resultantes mediante métodos de por sí conocidos, preferentemente por tratamiento con una resina intercambiadora de aniones que ha sido previamente tratada con un álcali.
- 25.

- Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I pueden producirse haciendo reaccionar la base libre con un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico,
- 30.



nítrico, fumárico, maleico, tartárico y benceno-sulfónico, etc.

- Los derivados guanidínicos, especialmente la N-amino-N- $\sqrt{2}$ -(cis-2,6-dimetilpiperidino)-etil-7-guanidina, se caracteriza por valiosas propiedades farmacodinámicas. Cuando se administran en dosis bajas a ratas y perros hipertónicos, despiertos, producen con relativa rapidez, aun a dosis bajas, una disminución pronunciada y prolongada de la presión sanguínea; este efecto puede producirse por administración peroral. Por otro lado, se requieren dosis mucho más elevadas de los compuestos para reducir la presión sanguínea de animales normotónicos. Los compuestos tienen una toxicidad muy reducida y una buena tolerancia, aun cuando se administran en dosis relativamente altas durante un período prolongado.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los nuevos derivados guanidínicos pueden usarse, por lo tanto, como medicamentos, especialmente para el tratamiento de la hipertonia. La dosificación diaria de promedio puede ser de 50 a 500 mg.
- 20.

- Los compuestos pueden usarse en la forma de bases libres o en la forma de sales de adición de ácido, fisiológicamente toleradas e hidrosolubles, por sí mismos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para administrarse, por ejemplo, en forma enteral o parenteral. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas, los compuestos se elaboran con adyuvantes orgáni-
- 25.
- 30.



cos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables.

Para tabletas y grageas se emplean por ejemplo:

5. lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

para soluciones inyectables:

agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales y similares.

10. Las preparaciones pueden contener además adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes, aromatizantes, etc.

15. Los compuestos de fórmula II usados como materiales de partida pueden obtenerse de las cis- o trans-2,6-dialquilpiperidinas, por ejemplo, como sigue:

20. Se prepara primeramente un derivado N-hidroxietílico por reacción de una dialquilpiperidina con óxido etilénico o con éster de ácido halógeno-acético y seguidamente se reduce del radical éster con hidruro de litio-aluminio. Luego se convierte el derivado hidroxietílico resultante en un compuesto de fórmula II, en la que X significa un resto ácido capaz de reacción, especialmente cloro o bromo, por ejemplo, mediante reacción con cloruro tionílico, pentacloruro de fósforo o tribromuro de fósforo.

30. En los siguientes ejemplos que explican



la realización del procedimiento sin limitar en forma alguna el alcance de la invención, se indican las temperaturas en grados centígrado. Los puntos de fusión y de ebullición están sin corregir.

5.

EJEMPLO 1: N-2-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-  
etilamino7-guanidina y N-amino-N-  
2-(cis-2,6-dimetil-piperidino)-  
etil7-guanidina.

10.

Una mezcla de 1,76 g de 1-(2-cloroetil)-cis-2,6-dimetil-piperidina y 1,36 g de hidrógeno-carbonato de aminoguanidina se calienta durante  $1\frac{1}{2}$  horas a  $140^{\circ}$  (Temperatura del baño de aceite). Después de enfriar se disuelve la substancia viscosa en agua y la solución acuosa se extrae 3 veces con cloruro metilénico. La solución acuosa se evapora a continuación en vacío y el residuo se seca.

15.

Del producto resultante se aísla el compuesto mencionado en primer término según a) o el segundo compuesto del título según b):

20.

a) El producto bruto se recoge en cloruro metilénico, con lo cual se obtiene una solución que se inocula y se deja reposar a  $0^{\circ}$  durante 5 horas. Se separan los cristales por filtración, se reciben en aproximadamente 15 cc de cloruro metilénico y la suspensión se calienta hasta ebullición durante corto

25.

319191



- 7 -

- tiempo; el material no disuelto se separa nuevamente por filtración y se seca en vacío. El monohidrocloreto de N-2-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-etilamino7-guanidina resultante se recrystaliza en etanol/éter o en metanol/éter. P.f. 153-156°.
5. b) El producto bruto se disuelve en una pequeña cantidad de etanol y se añade un equivalente de una solución de cloruro de hidrógeno en etanol, se inocula y la solución se deja reposar en un refrigerador, con lo cual cristaliza el dihidrocloreto de N-amino-N-2-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-etil7-guanidina. P.f. 221-222° (de etanol).
10. La 1-(2-hidracinoetil)-cis-2,6-dimetilpiperidina usada como material inicial puede obtenerse como sigue: Se calienta cis-2,6-dimetilpiperidina hasta 100° en un autoclave, durante 18 horas, junto con óxido etilénico en presencia de un vestigio de agua. La 1-(2-hidroxietyl)-cis-2,6-dimetilpiperidina formada se hace reaccionar en benceno absoluto a temperatura de ebullición mientras se agita con cloruro tionílico, con lo que se obtiene el hidrocloreto de la 1-(2-cloroetil)-cis-2,6-dimetilpiperidina del P.f. 177-178°.
15. La 1-(2-hidroxietyl)-cis-2,6-dimetilpiperidina se puede obtener también como sigue:
20. Una solución de 11,3 g de cis-2,6-dimetilpiperidina y 8,35 g de bromoacetato etílico en 100 cc de benceno se calienta hasta ebullición durante 18 horas, con lo cual el hidrobromuro de la cis-2,6-dimetilpiperidina comienza a precipitarse en forma cristalina
- 25.
- 30.



después de unos 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la mezcla de la reacción con 200 cc de éter, se filtra y el residuo de filtración se lava con 50 cc de éter. Los filtrados combinados se concentran en ligero vacío y se destila el residuo. El éster etílico del ácido 2-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-acético tiene un punto de ebullición de 138°/50 mm de Hg.

Mientras se agita se gotea una solución de 10,0 g de éster etílico del ácido 2-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-acético en 50 cc de éter absoluto a una suspensión de 2,86 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de éter absoluto de manera que el éter hierva ligeramente. Seguidamente se calienta durante la noche, se enfría hasta 0° y se añade por gotas a 0-5° a la mezcla de la reacción 5 cc de solución de hidróxido sódico, que ha sido saturada con carbonato potásico, y seguidamente se añade carbonato potásico anhidro hasta que se obtenga una suspensión granosa. Se separa el producto sólido por filtración y se lava con un total de 300 cc de éter. Los filtrados de éter combinados se concentran por evaporación y el residuo se destila en vacío. P.e. 109-110°/13 mm de Hg.

Según el mismo procedimiento se pueden obtener también los compuestos siguientes:

EJEMPLO 2: N-amino-N- $\alpha$ -(trans-2,6-dimetilpiperidino)-etil-guanidina.

P.f. del sulfato 286° bajo descomposición (de agua/etanol).

EJEMPLO 3: N-amino-N- $\alpha$ -trans-2,6-dimetilpiperidino)-

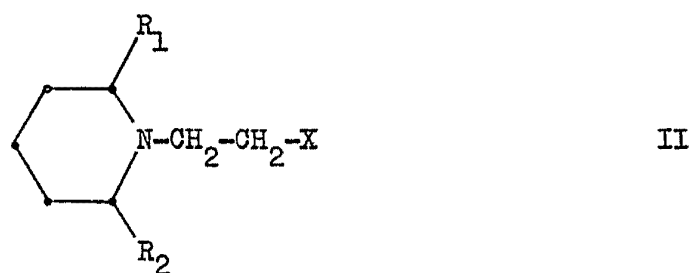
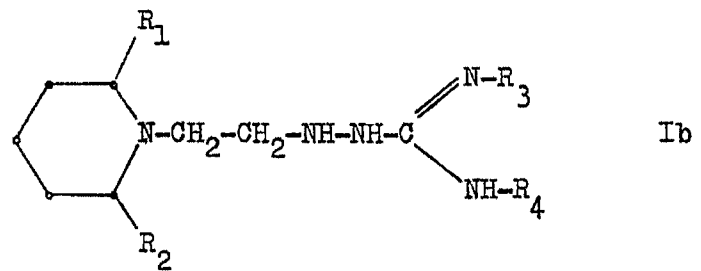
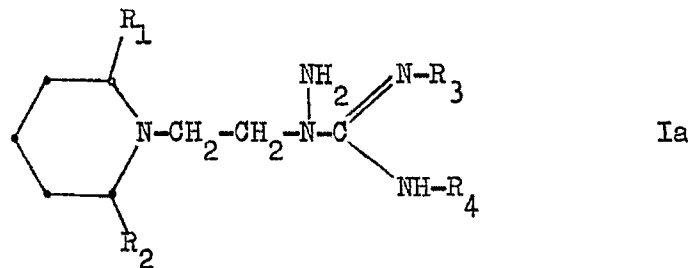
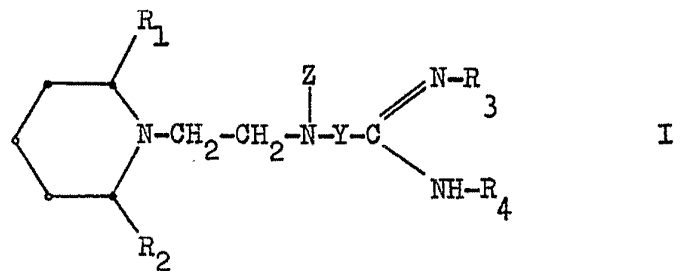
319191

- 9 -



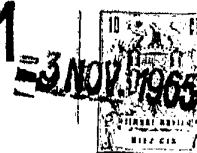
etil7-guanidina.

El hidrocioruro aceitoso en bruto, obtenido como en ejemplo 1, se trata en agua con un intercambiador de aniones alcalino; la solución acuosa, que contiene la base, se concentra y el residuo de evaporación se evapora dos veces con etanol absoluto en vacío. El residuo aceitoso se ajusta con 7,5 ml de solución al 15,5 % de ácido sulfúrico a un pH de 6,0 y la solución se evapora totalmente en vacío. El sulfato no pudo obtenerse en forma cristalina.



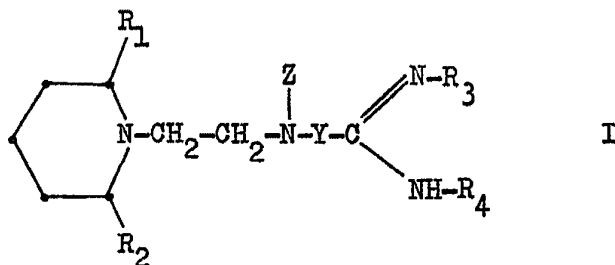
319191

- 11 -

N O T A

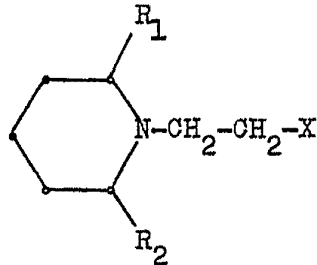
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a dos solicitudes de patentes presentadas en Suiza con fechas 5 de noviembre de 1964, número: 14.315/64 y 8 de septiembre de 1965, número: 12.541/65, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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 DERIVADOS HETEROCICLICOS DE GUANIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados heterocíclicos de guanidina de fórmula I



20. donde  $R_1$  y  $R_2$  significan cada uno alquilo inferior,  $R_3$  y  $R_4$  cada vez hidrógeno o metilo y, o bien Y significa un enlace directo y Z un radical  $NH_2$  o bien Y significa un radical NH y Z hidrógeno, y sus sales

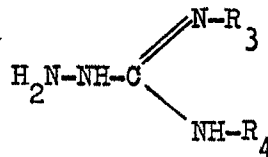
de adición de ácido, caracterizado, porque un compuesto de fórmula II



II

donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado de arriba y X significa un resto de ácido capaz de reacción, se hace reaccionar con una aminoguanidina de fórmula III

5.



III

donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado de arriba, de la sal obtenida se libera en caso deseado la base libre y ésta, si se desea, se trata con un ácido inorgánico u orgánico.

10.

2ª.- "Procedimiento para la obtención de derivados heterocíclicos de guanidina"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara

Madrid,

SANDOZ, A.G.-

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
p. p. firmado: F. Hernández Ruiz



-3 NOV. 1965