

Case 2192⁺



327401

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE GUANIDINA", a favor de la firma J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

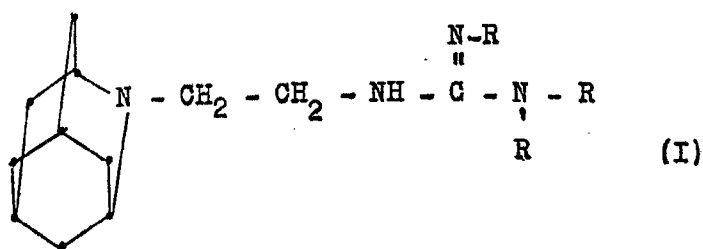
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de guanidina.

Los derivados de guanidina de la fórmula general I,



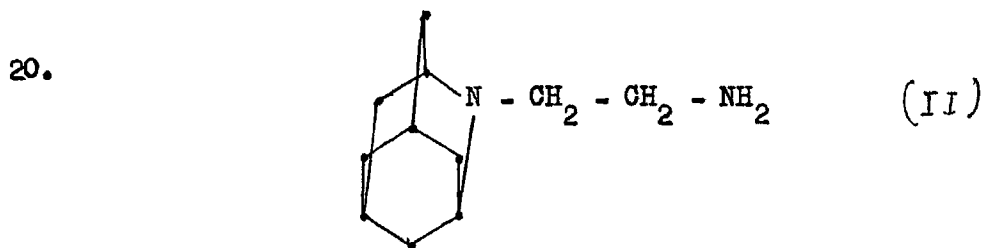
327401



5. en la que
R significa hidrógeno o a lo sumo uno de estos símbolos
significa un radical alquílico inferior,
son hasta desconocidos. Según se ha encontrado ahora, los
compuestos de la fórmula general I y sus sales con ácidos
10. inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas farmacoló-
gicamente, en especial muestran acciones simpaticolíticas,
que permite utilizarlos terapéuticamente para el tratamien-
to de la hipertonia.

15. En los compuestos de la fórmula general I, R signi-
fica el radical alquílico inferior, en especial el radical
metílico o etílico.

Para la preparación de los derivados de guanidina
de la fórmula general I se hace reaccionar el 2-(2-aminoetil)-
-2-azabicycloheptano de la fórmula II



327401



con un compuesto de la fórmula general III,



- 5, en la que
- X significa un radical desdoblable, en especial un radical alquiltio o alcoxi inferior, el radical nitroso-amínico NO-NH- o un radical 1-pirazolílico substituído, como el radical 3,5-dimetil-1-pirazolílico, y
10. R tiene la significación indicada en la fórmula I, o con una sal de adición del mismo y, si se desea, se libera la base de la sal obtenida como producto de reacción inmediato y, si se desea, la base libre se transforma en una sal con otro ácido inorgánico u orgánico.
15. Como materiales de partida de la fórmula general III son apropiados en especial la S-metil-isotiocurea y sus derivados N-alquílicos en forma de sales de ácido mineral, en especial de ácido sulfúrico. Además, pueden entrar en consideración, por ejemplo, el sulfato de O-metil-isourea y sus derivados
20. N-alquílicos así como la nitrosoguanidina. La reacción se efectúa, por ejemplo, en agua o un disolvente orgánico soluble en agua, por ejemplo un alcohol inferior, como metanol, etanol, propanol, isopropanol, en un líquido etéreo, como el dioxano, tetrahidrofurano o éter dimetilico de dietilenglicol, en una



327401

5. cetona, como la acetona o butanona, en un ácido alcohólico inferior, como el ácido acético, o en una amida alifática inferior, como la formamida o la dimetilformamida, o en mezclas de tales disolventes con agua. La reacción se realiza de preferencia bajo calentamiento hasta a lo sumo la temperatura de ebullición del medio reaccional utilizado.

10. La preparación del material de partida de la fórmula II puede efectuarse de maneras diferentes, partiendo del 2-azaadamantano conocido. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar el citado compuesto con cloruro cloroacético para llegar al 2-cloroacetil-2-azaadamantano. Este compuesto se deja reaccionar con acidas alcalinometálicas para llegar al 2-acidoacetil-2-azaadamantano y por último se reduce o bien directamente con hidruro de litio y aluminio, o bien se hidrógena primero catalíticamente para llegar al 2-aminoacetil-2-azaadamantano, y finalmente se reduce con hidruro de litio y aluminio.

20. Los compuestos obtenidos de la fórmula general I, según el procedimiento de la invención, directamente o eventualmente tras liberación de las sales que precipitan como producto reaccional inmediato, se transforma a continuación, en caso deseado y en la forma usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo, se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico, como metanol, etanol o éter, con el ácido deseado como componente de sal o una solución del mismo y se separa la sal precipitada.

25.

327401



- Para utilización como medicamentos pueden utilizarse, en lugar de las bases libres, las sales de adición de ácido no tóxicas, es decir sales con aquellos ácidos cuyos aniones son aceptables farmacéuticamente en las dosificaciones que entran en consideración. Además, es ventajoso utilizar como medicamentos las sales bien cristalizables y que no son higroscópicas o lo son escasamente. Para la formación de sal con compuestos de la fórmula general I, pueden utilizarse, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido 1,2-
5. -etandisulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenílico, el ácido mandélico y en ácido embónico.
10. 15.

- Las nuevas materias activas se administran peroral, rectal y parentéricamente. Las dosis diarias de las bases libres o de las sales no tóxicas de las mismas se hallan entre 25 y 2000 mg para pacientes adultos. Formas unitarias apropiadas de dosis, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia 10-500 mg de una materia activa de acuerdo con la invención o una sal no tóxica de la misma. Las formas unitarias de dosis para la aplicación peroral contienen como materia activa de preferencia entre 0,1% y 90% de un compuesto de la fórmula general I o una sal no tóxica del mismo. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo
20. 25.



327401

- con vehículos en forma de polvo, sólidos, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina,
5. eventualmente bajo adición de aglutinantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicol (Carbowax) de peso molecular apropiado para tabletas o para núcleos de grageas. Por último, se recubre, por ejemplo, con soluciones de azúcar concentradas, que pueden todavía contener por ejemplo goma
10. arábica, talco y/o anhídrido titánico, o con una laca disuelta en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos fácilmente volátiles. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para indicar dosis de materia activa diferentes.
15. Como formas unitarias de dosis para la aplicación rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo, supositorios que constan de una combinación de una materia activa o una sal apropiada de la misma con un excipiente graso neutro, o también cápsulas de gelatina rectales, que contienen una
20. combinación de materia activa o de una sal apropiada de la misma con polietilenglicoles (Carbowax) de peso molecular apropiado.
25. Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, contienen de preferencia una sal soluble en agua de una materia activa, en una concentración de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con un estabilizante apropiado y substancias tampón, en solución acuosa.

327401



Las prescripciones siguientes explican más detalladamente la preparación de tabletas y grageas.

- a) 1000,0 g de materia activa, por ejemplo diclorhidrato de N-[2-(2-azaadamant-2-il)-etil]-guanidina,
5. se mezclan con 550,0 g de lactosa y 292,0 g de almidón de patata, se humedece la mezcla con una solución alcohólica de 8,0 g de gelatina y se granula mediante un tamiz. Tras el secado se mezcla con 60,0 g de almidón de patata, 60,0 g de talco y 10,0 g de estearato magnésico y 20,0 g de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10,000
10. tabletas de 200 mg de peso cada una y 100 mg de contenido de materia activa (diclorhidrato), que puede, si se desea, estar provista de entallas de partición para acomodarlas a la dosificación.
- b) 200,0 g de materia activa, por ejemplo diclorhidrato de N-[2-(2-azaadamant-2-il)etil]-guanidina, se mezclan
15. bien con 16 g de almidón de maíz y 6,0 g de anhídrido silícico coloidal. La mezcla se humedece con una solución de 2,0 g de ácido esteárico, 6,0 g de celulosa etílica y 6,0 g de
20. estearina en aproximadamente 70 cc de alcohol isopropílico y se granula mediante un tamiz III (Ph. Helv. V). El granulado se seca durante 14 horas aproximadamente y luego se pasa por un tamiz III-IIIa. A continuación se mezcla con 16,0 g de almidón de maíz, 16,0 g de talco y 2,0^g de estearato magnésico
25. y se prensa para formar 1000 núcleos de grageas. Estas se recubren con un jarabe concentrado de 2000 g de laca, 7,500 g de goma arábica, 0,150 g de colorante, 2,000 g de anhídrido

327401



silícico altamente disperso, 25,000 g de talco y 53.350 g de azúcar, y se seca. Las grageas obtenidas pesan cada una 360 mg y contienen cada una 200 mg de materia activa,

- Los ejemplos que siguen explican más detalladamente
5. la preparación de los compuestos de la fórmula general I, sin por ello limitar el ámbito de la invención en ningún aspecto. Las temperaturas estén indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1

10. 720 mg (4 milimoles) de 2-(2-aminoetil)-2-azaadamantano y 1,1 g (4 milimoles) de sulfato de metilisotiuramo se hierven a reflujo, durante 5 horas, en 20 cc de etanol al 96%. Tras el enfriado, se filtra la mezcla reaccional y el género del filtro se lava con metanol y éter. Se agita luego el género del filtro durante 30 minutos en 20 cc de cloruro de metileno y 5 cc de lejía potásica concentrada. Se filtra,
15. el filtrado se seca sobre carbonato potásico, se concentra y el residuo se trata en 50 cc de cloruro metilénico con 20 milimoles de ácido clorhídrico etérico. El diclorhidrato de la
20. N-[2-(2-azaadamant-2-il)-etil]-guanidina finemente cristallino precipitado se filtra, se lavan con cloruro de metileno y éter, y a continuación se seca durante 10 horas 20 y 12 Torr. Al calentar no funde hasta 260°.

El 2-(2-aminoetil)-2-azaadamantano necesario como material de partida se prepara como sigue:

- a) 3,30 g (19 milimoles) de clorhidrato de

32740 1



- 2-azaadamantano, preparado según A. Stetter y colaboradores, Ber. 97, 3480 (1964), y 7,0 cc (50 milimoles) de trietilamina en 50 cc de cloroforno absoluto, se tratan a 0° con 2,50 g (22 milimoles) de cloruro de cloroacetilo y a continuación se
5. agita durante 5 horas a 20°. Luego se concentra la mezcla reaccional, se trata el residuo con 100 cc de benceno, 100 cc de éter y 100 cc de agua, la fase acuosa se separa y la fase orgánica se lava con 150 cc de ácido clorhídrico 2-n, 150 cc de agua, 150 cc de solución de bicarbonato sódico 1-n y de
10. nuevo con 150 cc de agua. La fase orgánica, secada sobre sulfato magnésico, se concentra; mediante recristalización del residuo en 50 cc de hexano, se obtiene el 2-cloroacetil-2-azaadamantano, de punto de fusión 105-107°.
- b) 2,14 g (10 milimoles) de 2-cloroacetil-2-
15. -azaadamantano y 6,5 g (100 milimoles) de ácido sódico se agitan durante 15 horas, a 60°, en 44 cc de acetona y 22 cc de agua. La acetona se destila a presión reducida y 30°, se diluye el residuo con 50 cc de agua enfriada con hielo, se filtra y los cristales así obtenidos se disuelven en 160
20. cc de benceno. La solución bencénica se seca sobre sulfato magnésico y mediante evaporación a presión reducida y 30° se obtiene el 2-acidoacetil-2-azaadamantano, de punto de fusión 77-78°.
- c) 1,7 g (7,7 milimoles) de 2-acidoacetil-2-
25. -azaadamantano en 85 cc de éter absoluto se tratan, bajo refrigeración con hielo y agitación enérgica, en forma de porciones, con 1,50 g (40 milimoles) de hidruro de litio y aluminio. Tras cese de desarrollo de gas se hierve la mezcla

327401



5. reaccional a reflujo durante 20 horas, se enfria a 0°, se adicionan en forma de gotas, primero 10 cc de acetato etílico, luego 1,5 cc de agua, 1,5 cc de lejía de sosa al 15% y de nuevo 4,5 cc de agua, y se filtra. Tras concentración del filtrado y destilación del residuo a 0,01 Torr y 60°, se obtiene el 2-(2-aminoetil)-2-azaadamantano, cuyo diclorhidrato se descompone a 265-270°.

EJEMPLO 2

10. 13,6 g (75,6 milimoles) de 2-(2-aminoetil)-2-azaadamantano y 28 g (151,2 milimoles) de bromuro etilisotiurónico se calientan a reflujo, durante 2 horas, en 250 cc de etanol absoluto. Se concentra en vacío hasta sequedad, se disuelve al residuo así obtenido con 50 cc de agua y se adicionan, bajo refrigeración con hielo, 100 cc de lejía de sosa concentrada.
15. La base precipitada se extrae dos veces con 200 cc cada vez de cloroformo, se seca el extracto así obtenido sobre carbonato potásico y se concentra en vacío. Mediante adición de ácido clorhídrico etanólico 2-n absoluto, se obtiene el diclorhidrato de N-[2-(2-azaadamant-2-il)-etil]-guanidina, que se
20. purifica luego como en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

5,4 g (30 milimoles) de 2-(2-aminoetil)-2-azaadamantano y 6 g (30 milimoles) de nitrato de 1-amidino-3,5-dimetil-

327401



pirazol se calientan a 100°, durante 12 horas, en 80 cc de agua. Tras el enfriado se lava la solución con 100 cc de éter y se trata la fase acuosa con 30 cc de solución de metilato sódico 1-n. Se concentra luego; el residuo se fija en 100 cc de cloroformo, se filtra y se elabora como se ha descrito en el Ejemplo 1.

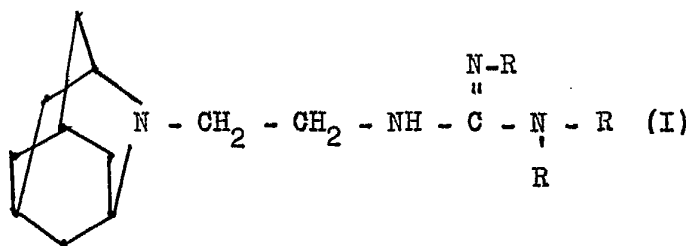


NOTA

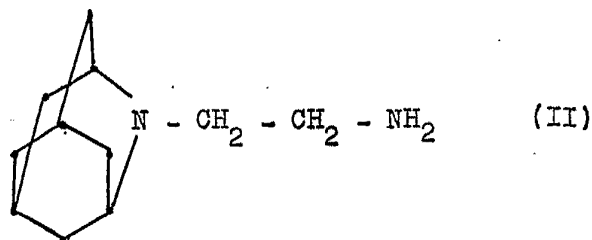
327401

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 7711/65 del 2 de Junio de 1965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de guanidina de la fórmula general I,



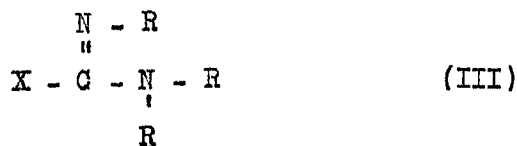
15. en la que R significa hidrógeno o uno de estos símbolos significa un radical alquílico inferior, caracterizado porque se hace reaccionar el 2-(2-aminoetil)-2-azaadamantano de la fórmula II,



327401



con un compuesto de la fórmula general III,



5. en la que X significa un radical desdoblable, en especial un radical alquiltio o alcoxi inferior, el radical nitroso-amínico NO-NH- o un radical 1-pirazolílico substituído, y R tiene la significación indicada bajo la fórmula I
10. o con una sal de adición de ácido, si se desea la base se libera de la sal obtenida como producto reaccional inmediato y en caso deseado la base libre se transforma en una sal con otro ácido inorgánico u orgánico.

15. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de guanidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 1 de Junio de 1966

p. a. **JAIME ISERN**

Firmado: LUIS REY PADILLA