

Cas E 2192 + A



327403

327.403

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

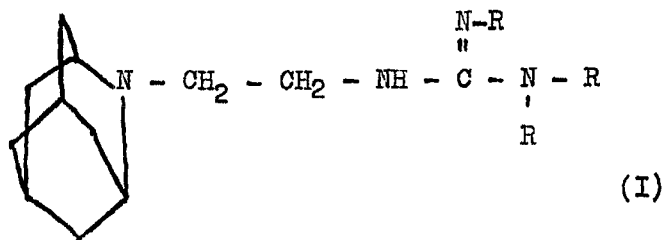
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE GUANIDINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.-G., residente en BASILEA (Suiza).

- . -

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



5. en la que



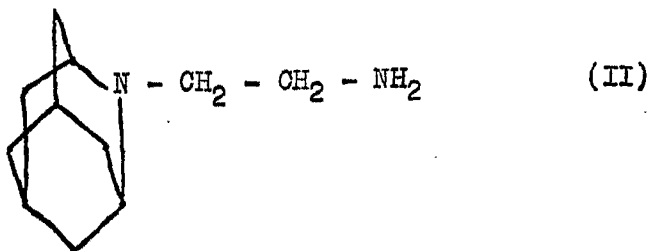
R significa hidrógeno o a lo sumo uno de estos símbolos significa un radical alquílico inferior,

5. son hasta desconocidos. Según se ha encontrado ahora, los compuestos de la fórmula general I y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial muestran acciones simpaticolíticas, que permite utilizarlos terapéuticamente para el tratamiento de la hipertonia.

10. En los compuestos de la fórmula general I, R significa 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-azaadamantano de la fórmula II

15.



con un compuesto de la fórmula general III

20.



= 3 =



327403

en la que

R significa hidrógeno o a lo sumo uno de estos símbolos significa un radical alquílico inferior.

- La reacción puede efectuarse en presencia o ausencia
5. de disolventes, como por ejemplo un alcohol inferior y, en caso necesario, completarse mediante calentamiento. Como medio reaccional puede también elegirse, por ejemplo, un ácido mineral, como por ejemplo ácido clorhídrico concentrado. Como materiales de partida de la fórmula general III, pueden entrar en consideración en especial la cianamida y además, por ejemplo, la
10. N-metil-cianamida y la N-etil-cianamida.

- 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
15. producto reaccional inmediato, se transforman 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
20. deseado como componente de sal o una solución del mismo y se separa la sal precipitada.

- 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
25. aceptables farmacéuticamente en las dosificaciones que entran en consideración. Además, es ventajoso utilizar como medicamentos las sales bien cristalizables y que no son higroscópi-

327403



1935

- cas 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-^{di}-etansulfónico, 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 maleico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenílico, el ácido mandélico y en ácido embónico.
- 5.
- 10.

- Las nuevas materias activas se administran peroral, rectal o 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.
- 15.
- 20.
- 25.
- Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo 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, eventualmente bajo adición de aglutinantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicol (Carbowax) de peso molecular apropiado para tabletas o para núcleos de grageas.



327403

- Por último, se recubre, por ejemplo, con soluciones de azúcar concentradas, que pueden todavía contener por ejemplo goma arábiga, 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.
- 5.

- 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 combinación de materia activa, o de una sal apropiada de la misma con polietilenglicoles (Carbowax) de peso molecular apropiado.
- 10.
- 15.

- 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 sustancias tampón, en solución acuosa.
- 20.

Las prescripción 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,
- 25.
- 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



327403

- 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 tabletas de 200 mg de peso cada una y 100 mg de contenido de materia activa (diclorhidrato), que puede, si se desea, estar
5. provista de entallas de partición para acomodarlas a la dosificación.
- b) 200,0 g de materia activa, por ejemplo diclorhidrato de N- $\overline{2}$ -(2-azaadamant-2-il)-etil $\overline{7}$ -guanidina, se mezclan 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
10. de ácido esteárico, 6,0 g de celulosa etílica y 6,0 g de 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
15. 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 y se prensa para formar 1000 núcleos de grageas. Estas se recubren con un jarabe concentrado de 2,000 g de laca, 7,500 g de goma arábica, 0,150 g de colorante, 2,000 g de anhídrido
20. silícico altamente disperso, 25,000 g de talco y 53,50 g de azúcar, y se seca. Las grageas obtenidas pesan cada una 360 mg y contienen cada una 200 mg de materia activa.

El ejemplo que sigue explica más detalladamente la preparación de los compuestos de la fórmula general I, sin

25. por ello limitar el ámbito de la invención en ningún aspecto. Las temperaturas están indicadas en grados celsius.



327403

EJEMPLO

- 3,6 g (20 milimoles) de 2-(2-aminoetil)-2-azaadamantano y 1,26 g (30 milimoles) de cianamida se calientan a reflujo, durante 12 horas, en 100 cc de etanol absoluto. Tras el concentrado se trata con ácido clorhídrico etanólico. El diclorhidrato de la N-[2-(2-azaadamant-2-il)-etil]-guanidina precipitado, finalmente cristalino, se filtra, se lava con cloruro de metileno y éter y a continuación se seca, durante 10 horas, a 20° y 12 Torr. Al calentar no funde hasta 260°.
- 5.
10. El 2-(2-aminoetil)-2-azaadamantano necesario como material de partida se prepara como sigue:
- a) 3,30 g (19 milimoles) de clorhidrato de 2-azaadamantano, preparado según A. Stetter y colaboradores, Ber. 97, 3480 (1964), y 7,0 cc (50 milimoles) de trietilamina en 50 cc de cloroformo absoluto, se tratan a 0° con 2,50 g (22 milimoles) de cloruro cloroacetílico y a continuación se agita durante 5 horas a 20°. Se concentra luego la mezcla reaccional, se trata el residuo con 100 cc de benceno, 100 cc de éter y 100 cc de agua, se separa la fase acuosa y se lava la fase orgánica con 150 cc de ácido clorhídrico 2-n, 150 cc de agua, 150 cc de solución de bicarbonato sódico 1-n y luego con 150 cc de agua. La fase orgánica, secada sobre sulfato magnésico, se concentra; se obtiene, mediante recristalización del residuo en 50 cc de hexano, el 2-cloroacetil-2-azaadamantano, de punto de fusión 105-107°.
- 15.
- 20.2
- 25.
- b) 2,14 g (10 milimoles) de 2-cloroacetil-2-azaadamantano y 6,5 g (100 milimoles) de ácido sólida se agitan, durante 15 horas, a 60°, en 44 cc de acetona y 22 cc de agua.

327403



Se destila la acetona a presión reducida y a 30°, se diluye el residuo con 50 cc de agua enfriada con hielo, se filtra y se disuelven los cristales así obtenidos en 100 cc de benceno. La fase bencénica se seca sobre sulfato magnésico y se obtiene, mediante concentrado a presión reducida y a 30°, el 2-acidoacetil-2-azaadamantano, de punto de fusión 76-78°.

c) 1,7 g (7,7 milimoles) de 2-ácidoacetil-2-azaadamantano en 85 cc de éter absoluto se tratan, bajo refrigeración con hielo y agitación intensiva y en forma de porciones, con 1,50 g (40 milimoles) de hidruro de litio y aluminio. Una vez finalizado el desarrollo de gas, se hierve^a/reflujo la mezcla reaccional durante 20 horas, se enfría a 0°, se adicionan en forma de gotas primeramente 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°.

327403

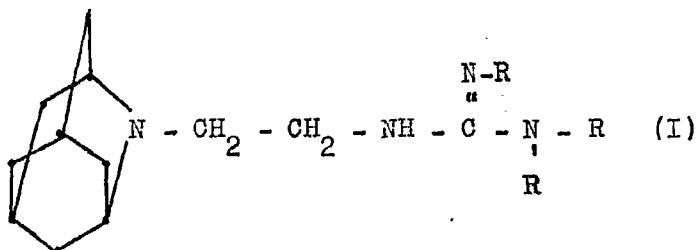


NOTA

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.

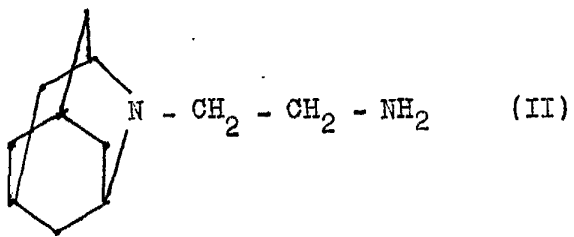
- 5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de guanidina de la fórmula general I

10.



en la que R significa hidrógeno o uno de estos símbolos significa un radical alquílico inferior, caracterizado porque se deja reaccionar un 2-(2-aminoetil)-

- 15. -2-azaadamentano de la fórmula II,

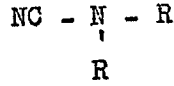


327403



1965

o una sal de adición de ácido, en especial una sal de ácido mineral de la misma, con una cianamida de la fórmula general III,



5.

(III)

en la que R significa hidrógeno o uno de estos símbolos un radical alquílico inferior,

liberándose, en caso deseado, la base de la sal obtenida como producto reaccional inmediato y, si se desea, la base libre se transforma en una sal con otro ácido inorgánico u orgánico.

10.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, a 1 de Junio 1966

p. a. **JAIME ISERN**

P. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA