



327404

327404

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

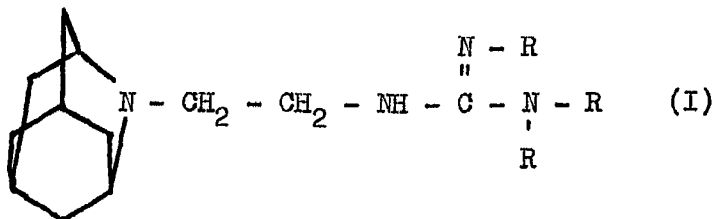
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE GUANIDINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.-G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

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

= 2 =

327404



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

5. 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.

El procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I está caracterizado porque una amina de la fórmula general II

15.

HN - R

(II)

R

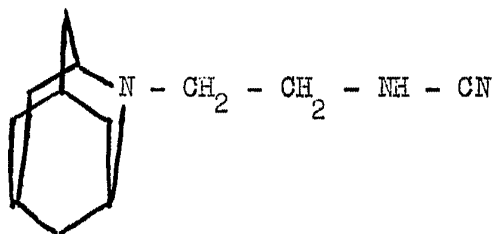
en la que R significa hidrógeno, o a lo sumo uno de estos símbolos significa un radical alquílico inferior,

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

20.



327404



(III)

La reacción puede efectuarse en presencia o ausencia de disolventes, como por ejemplo un alcohol inferior y, en caso necesario, se completa mediante calentamiento. Puede escogerse como medio reaccional, por ejemplo, asimismo un ácido mineral, como por ejemplo ácido clorhídrico concentrado.

5.

En las materias de partida de la fórmula general II puede tratarse de amoníaco o una alquilamina inferior. La cianamida de la fórmula III se produce, por ejemplo, en la reacción de bromocianógeno o clorcianógeno con 2-(2-aminoetil)-2-azaadamantano.

10.

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 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

15.

327404



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.

5. 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-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 maleico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenílico, el ácido mandélico y el ácido embónico.
- 10.
- 15.
20. 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.
- 25.

327404



- 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.
5. 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.
- 10.
- 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 combinación de materia activa o de una sal apropiada de la misma con polietilenglicoles (Carbowax) de peso molecular apropiado.
- 20.

- 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.
- 25.

327404



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

- a) 1000,0 g de materia activa, por ejemplo diclorhidrato de N- β -(2-azaadamant-2-il)-etil- γ -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 0,0 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- β -(2-azaadamant-2-il)-etil- γ -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
15. 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 un tamiz III-IIIa. A continuación se mezcla con 16,0 g de
20. 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 arábiga, 0,150 g de colorante, 2,000 g de anhídrido silícico altamente disperso, 25,000 g de talco y 53,350 g
- 25.

= 7 =
327404



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

EJEMPLO

10. 1,02 g (5 milimoles) de 2-(2-cianoamidoetil)-2-azaadamantano y 2,0 g de cloruro amónico se calientan durante 4 horas, bajo sacudimiento y a 150°, en 25 cc de solución de amoníaco acuosa al 15%. El concentrado de la solución reaccional en vacío y la adición de ácido clorhídrico 2-n etanólico al residuo, produce el diclorhidrato de la N-2-(2-azaadamant-2-il)-etil-guanidina; punto de fusión > 260°.
15. El material de partida necesario para la reacción anterior se prepara como sigue:
20. 1,8 g (10 milimoles) de 2-(2-aminoetil)-2-azaadamantano en 10 cc de lejía de sosa 1-n se tratan, a 0° y bajo fuerte agitación, con 12 cc de solución de bromocianógeno acuoso 1-n. Se deja reposar, a 20°, durante 24 horas la mezcla reaccional, se decanta, se enjuaga con agua y el residuo se disuelve en 50 cc de ácido clorhídrico 1-n. Se clarifica con carbón activo, se filtra y el filtrado se trata con solución de sosa 2-n. Los cristales que se precipitan, de color beige, se lavan hasta neutralidad

= 8 =

327404



con agua y se secan sobre anhídrido fosfórico y álcali en el desecador. El 2-(2-cianoamidoetil)-2-azaadamantano funde a 95-100°.

= . =

327404

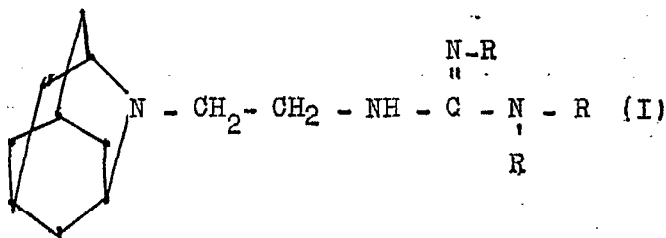


N O T A

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 una amina de la fórmula II,

15.



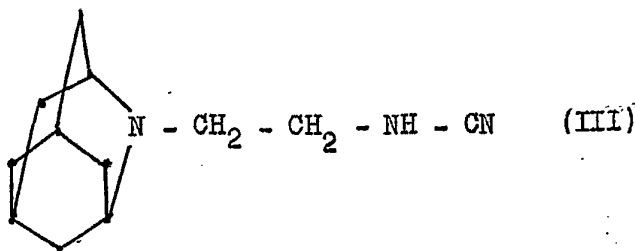
en la que R significa hidrógeno o uno de estos símbolos significa un radical alquílico inferior,



327404

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

5.



10.

y, 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.

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

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 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