



327405

327405

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).

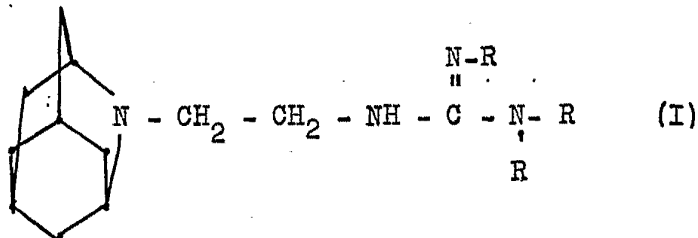
= . =

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

327405



5. en la que

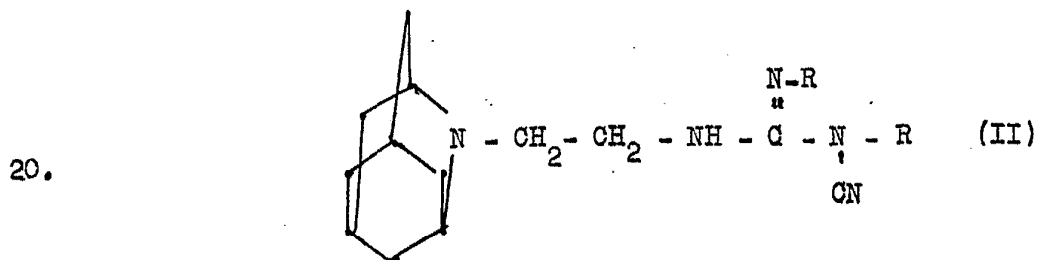
R significa hidrógeno o a lo sumo uno de estos símbolos significa un radical alquílico inferior,

son hasta ahora 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 farmacológicamente, en especial muestra acciones simpaticolíticas, que permite utilizarlos terapéuticamente para el tratamiento de la hipertonia.

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

Se obtienen los compuestos de la fórmula general I al someter a una escisión reductiva o hidrolítica los compuestos de la fórmula general II,



327405



en la que R significa hidrógeno o a lo sumo uno de estos símbolos significa un radical alquílico inferior. Lo primero puede efectuarse, por ejemplo, mediante reducción electrolítica en un cátodo, como por ejemplo un cátodo de plomo, mientras que lo segundo puede realizarse, por ejemplo, mediante calentamiento con ácido sulfúrico diluido, con lo que se origina intermediariamente del derivado de dicianidamida de la fórmula II de la guanilurea correspondiente (dicianidamida). Los materiales de partida de la fórmula general II se producen, por ejemplo, en la reacción de sales de ácido mineral de 2-(2-aminoetil)-2-azadantano con dicianidamida o bien dicianidamidas alquilsustituidas en caliente, por ejemplo en bitanol hirviente.

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 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.

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

327405



- 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,
5. 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
10. ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenílico, el ácido mandélico y el ácido embónico.

- Las nuevas materias activas se administran peroral, rectal y parentéricamente. Las dosis diarias de las bases
15. 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
20. 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 con vehículos en forma de polvo, sólidos, como lactosa,
25. 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,

327405



- 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 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.
- 5.
- 10.

- 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.
- 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 prescripciones siguientes explican más detalladamente la preparación de tabletas y grageas:
- 25.

a) 1000,0 g de materia activa, por ejemplo diclorhidrato de N-[2-(2-azaadamant-2-il)-etil]-guanidina, se mezclan con 550,0 g de lactosa y 292,0 g de almidón de



327405

- 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 mezclan 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 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.
- 5.
10. b) 200,0 g de materia activa, por ejemplo diclorhidrato de N-[2-(2-azaadamant-2-il)-etil]-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 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 almidón de maíz, 16,0 g de talco y 2,0 g de estearato magnésico
- 15.
20. 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 silícico altamente disperso, 25,000 g de talco y 53.350 g de azúcar, y se seca. Las grageas obtenidas pesan cada una
25. 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



327405

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

EJEMPLO

- Una mezcla finamente pulverizada de 2,53 g (10 milimoles) de diclorhidrato de 2-(2-aminoetil)-2-azaadamantano en 420 mg (5 milimoles) de dicianidamida se calientan durante 5 horas a 190-200°. Tras refrigeración se disuelve la masa fundida solidificada en 25 cc de etanol absoluto y se regula ácido congo con ácido clorhídrico etanólico absoluto, con lo que se origina una solución de color amarillo. Esta última se trata, en forma de porciones, con acetona y se filtra de los copos de color pardo primeramente precipitados. Enfriando a 0° se separa por cristalización el diclorhidrato. El diclorhidrato finamente cristalino precipitado de la N-[2-(2-azaadamant-2-il)-etil]-guanidina 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°.

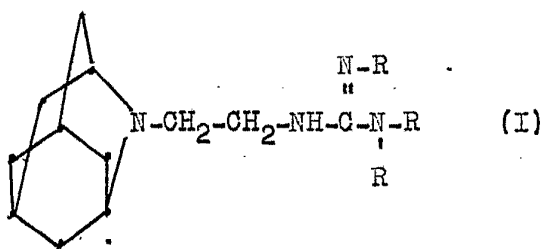
327405



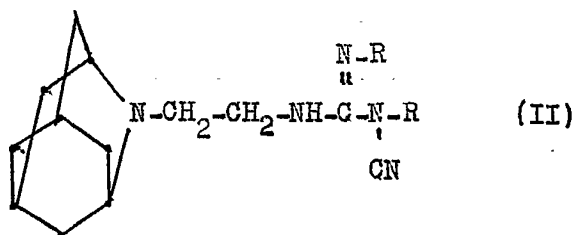
NOTA

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 un compuesto de la fórmula general II



- 15.



327405

en la que R significa hidrógeno o a lo sumo uno de estos símbolos significa un radical alquílico inferior, se somete a un desdoblamiento reductivo o hidrolítico, liberándose, en caso deseado, de la sal obtenida como producto reaccional inmediato, y, si se desea, la base libre se transforma en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 1 de Junio de 1966

p.a. JAIME ISEÑI

Firmado: LUIS REY PADILLA