

31598



PATENTE DE INVENCION

Case SU 449/ 1-2.

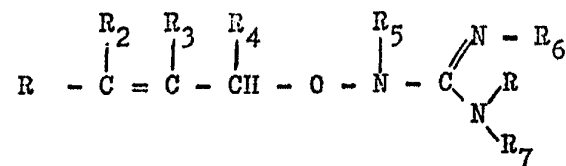
Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ARALQUENILOXI-
GUANIDINAS"

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad francesa, residente
en Basilea, Suiza.

El objeto de la presente invención es la
obtención de nuevas aralqueniloxiguanidinas de fór-
mula general



5. en la cual R_1 significa un radical arilo, cada uno



- de los símbolos $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ y R_8 significa un átomo de hidrógeno o un radical de alquilo inferior, ó R_7 también un amino, mono- ó dialquilo inferior-amino. El radical arilo R_1 es especialmente un radical arilo mono- ó bicíclico, en primer lugar fenilo, pero también 1- ó 2- naftilo. El radical R_1 puede estar sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes iguales o distintos. Tales sustituyentes son por ejemplo alquilo inferior, tal como metilo, etilo, n- ó i-propilo, n-, i-, sec.- ó terc. butilo, hidroxí eterado o mercapto, especialmente alcoxi inferior, por ejemplo metoxi, etoxi, n- ó i-propiloxi o n-butiloxi, pero también alqueniloxi inferior, por ejemplo aliloxi, o alquilendioxí inferior, por ejemplo metilendioxí, o alquilomercapto inferior, por ejemplo metil- ó etil-mercapto, hidroxí esterificado, especialmente halógeno, por ejemplo átomos de fluor, cloro o bromo, pero también trifluormetilo, alcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo metoxi- o etoxicarboniloxi, o alcanoiloxi inferior, por ejemplo acetoxi o propiloniloxi, acilo, por ejemplo alcancilo inferior, por ejemplo acetilo o propionilo, nitro, amino, preferentemente ter.amino, tal como di-alquilo inferior-amino, por ejemplo dimetilamino o dietilamino. Radicales R_1 preferentes son:
25. fenilo, (alquilo inferior)-fenilo, (alcoxi inferior)-fenilo, (halógeno)-fenilo, (trifluormetil)-fenilo, (alcoxi inferior-carboniloxi)-fenilo, (alcanoiloxi inferior)-fenilo, (alcancilo inferior)-fenilo y (dialquilo inferior-amino)-fenilo.
30. Los símbolos $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$, y R_8



significan en primer lugar un átomo de hidrogeno, pero pueden significar también un radical alquilo inferior de los arriba mencionados, Los radicales alquilo inferior contienen preferentemente 1 hasta 4 átomos de carbono,

5. especialmente un átomo de carbono. Tales radicales de alquilo inferior están también presentes en los radicales mono- ó di-alquilo inferior-amino R_7 .

Los nuevos compuestos tienen valiosas propiedades farmacológicas. Además de su capacidad para aumentar el riego sanguíneo coronario evitan estos compuestos el comportamiento en los monos provocado por la presencia de alimento. Los nuevos compuestos pueden emplearse por lo tanto como agentes inhibidores del apetito, así como agentes dilatadores de la coronaria. También pueden emplearse los productos del presente procedimiento como productos intermedios para la preparación de otros compuestos valiosos, especialmente farmacológicamente activos.

10.

15.

Especialmente importantes son los compuestos de fórmula I, en la cual R_1 significa fenilo, (alquilo inferior)-fenilo, (alcoxi inferior)-fenilo, (halógeno)-fenilo, (trifluormetil)-fenilo, (alcoxi inferior-carboniloxi)-fenilo, (alcanoiloxi inferior)-fenilo, (alcanoilo inferior)-fenilo ó (di-alquilamino-inferior)-fenilo, cada uno de los símbolos $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ y R_8 significa un átomo de hidrógeno o alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, ó R_7 también amino, mono- ó dialquilamino, mostrando el alquilo 1 hasta 4 átomos de carbono.

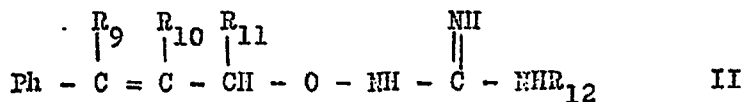
20.

25.

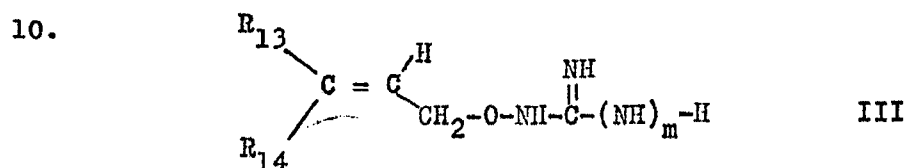
30. Ulteriores compuestos valiosos son aquellos



de fórmula general

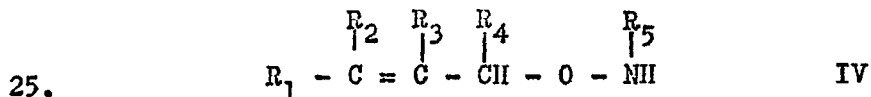


5. en la cual Ph significa fenilo, (alquilo inferior)-fenilo, (alcoxi inferior)-fenilo, (halógeno)-fenilo ó (trifluormetil)-fenilo, cada uno de los símbolos R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ significan un átomo de hidrógeno o metilo, y R₁₂ significan también amino, y especialmente los compuestos de fórmula general

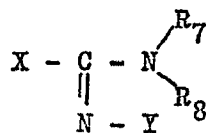


15. en la cual uno de los símbolos R₁₃ y R₁₄ significa hidrógeno y el otro fenilo, y m el número entero 1 ó 2, sus hidrocloruros y hemisulfatos. Estos compuestos muestran en el mono, en administración intraperitoneal o oral, en una dosis diaria entre 5 y 50 mg/kg, excelentes efectos anti-apetito. De estos compuestos son especialmente valiosos la cis-, especialmente el trans-isomero de l-cinemiloxi-guanidina.
- 20.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos convencionales, por ejemplo a) haciendo reaccionar una aralqueniloxiamina de fórmula general



en la cual R₁ hasta R₅ tienen el significado antes indicado, con un compuesto de fórmula general,

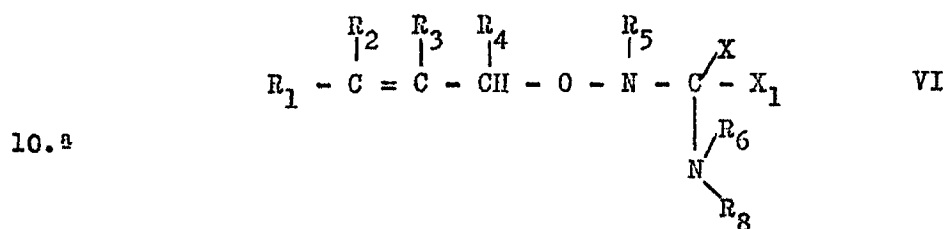




en la cual X significa un radical hidroxí eterado o mercapto, o un radical pirazolil-(1), Y el radical R₆, que tiene el significado de arriba, o X e Y forman junto con el doble enlace CN un triple enlace

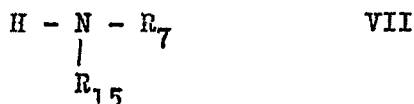
5. CN, y R₇ y R₈ tienen el significado arriba indicado, 6

b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general



en la cual X tiene el significado arriba indicado, cuando X₁ y R₈ forman un enlace C-N, ó X y X₁ juntos significan un radical oxo o tiono, ó X y X₁ con R₆

15. y R₈ forman dos enlaces C-N, con una amina de fórmula general



en la cual R₇ tiene el significado arriba indicado y

20. R₁₅ tiene el mismo significado como R₆, significando solo tres de los símbolos R₆, R₇, R₈ y R₁₅ un sustituyente, y solo uno de estos símbolos significa amino, mono- ó di-alquilo inferior-amino, y, si se desea, una base libre obtenida se transforma en sus sales,

25. ó una sal obtenida se transforma en la base correspondiente o en otra sal, y/o, si se desea, las mezclas de isómeros obtenidas se separan en los distintos isómeros.

30. Los éteres mencionados bajo a) y b) de los compuestos de úrea, tioúrea, semicarbácida o tiosemi-



carbacia son por ejemplo éter alquilo inferior, tal como metiléter, etiléter, propiléter o butiléter.

- Los demás componentes de reacción mencionados pueden estar sin sustituir o estar sustituidos correspondientemente por los radicales alquilo inferior arriba mencionados, bajo la condición de que las aralqueniloxamina mencionadas bajo a) y las aminas o hidracinas mencionadas bajo b) muestren en el átomo de nitrógeno por lo menos un átomo de hidrógeno. Los l-guanil-pirrazoles pueden mostrar también sustituyentes, por ejemplo radicales de alquilo inferior, preferentemente en la posición 3 y/o 5.
- 5.
- 10.

- Las reacciones arriba mencionadas se efectúan según métodos convencionales, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquellos que sean inertes con respecto a los reactivos y disuelvan a estos, catalizadores, agentes de condensación y/o en atmósferas inertes, a presión normal o más elevada, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas.
- 15.
- 20.

- Según las condiciones del procedimiento y los materiales de partida se obtiene el producto final en forma libre o en la forma asimismo incluida dentro del margen de la presente invención de sus sales de adición de ácido. Así se pueden obtener por ejemplo sales básicas, neutras o mixtas, en caso dado también los hemi-, mono-, sesqui- o polihidratos de las mismas. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos pueden transformarse en forma si conocida en el compuesto libre, por ejemplo con medios básicos, tales como
- 25.
- 30.

- alcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte puede la base libre obtenida formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la preparación de sales de adición de ácido se emplean especialmente los ácidos de aplicación terapéutica, por ejemplo los hidrácidos de halógeno, el ácido sulfúrico, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico;
5. los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alifáticos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el
- 10 ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroxiamelico o pirúvico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-amino-salicílico,
- 15 emboico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenosulfónico; los ácidos halógenobencenosulfónico, toluenosulfónico, etilenosulfónico; o sulfanílico; la metionina, el triptofano, la lisina o la arginina.
20. Estas y otras sales del nuevo compuesto, por ejemplo los picratos, pueden servir también para la limpieza de los compuestos libres obtenidos, transformando el compuesto libre en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente en compuesto libre.
25. Debido a la estrecha relación existente entre el nuevo compuesto en su forma libre y en forma de sus sales de adición de ácido se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres,
30. según sentido y finalidad, en caso dado también las



correspondientes sales de adición de ácido.

- La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o en las cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o en las cuales los componentes de reacción se emplean en caso dado en forma de sus sales.
- 5.
- 10.

- Así se puede por ejemplo preparar un reactivo de cianamida mencionado bajo a) in situ de una nitroso-guanidina, por ejemplo metilcianamida de 1-nitroso-3-metil-guanidina, y en forma análoga también la cianhidracida. El amoniaco empleado en la reacción b), la amina primaria o secundaria o la hidrazina se pueden obtener también durante la reacción de una sal correspondiente o un compuesto de adición, por ejemplo de sulfato amónico, acetato metilamónico, urotropina, o hidrato de hidrazina. Uno de los reactivos que actúan entre si según a) y b) se emplea preferentemente en forma de una sal, especialmente de una sal con un ácido mineral, por ejemplo haluros de hidrógeno, ácido sulfúrico, fosfórico o nítrico, o en la forma de una sal metálica, por ejemplo de su sal de metal alcalino o alcalino terreo, por ejemplo de la sal sódica, potásica o cálcica. Preferentemente se emplean sales metálicas de cianamidas o hidrazidas, que se pueden reaccionar con sales amónicas o hidrazinicias, por ejemplo nitrato amónico o sulfato hidrazínico.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



En el procedimiento de la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que conducen a los compuestos descritos al principio como especialmente valiosos.

5. Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo según el método descrito en "Chimia" Vol, 18, págs. 1 - 16 (1964).

Los materiales de partida y los productos
10. finales se pueden presentar en la forma de mezclas de isómeros o en los distintos isómeros. Están preferentemente en la forma de sus cis- y trans-isómeros geométricos. Una mezcla de tales isómeros se puede separar mediante cristalización fraccionada y/o cromatografía.
15. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos, que contengan estos compuestos junto con materiales excipientes farmacéuticos, orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, que sean adecuados para administración enteral, por ejemplo oral o parenteral. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, fécula, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, alcohol estearílico, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, polialquilén, glicoles u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, o cápsulas,
- 20.
- 25.
- 30.



o en forma líquida como soluciones, suspensiones y/o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, colorantes o saborizantes, sales para regular la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos. Los preparados farmacéuticos se preparan según métodos convencionales.

5.

10.

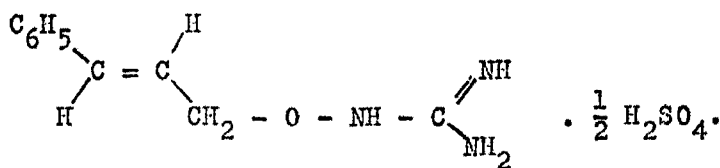
La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

15.

La mezcla de 5,0 g de O-(trans-cinamil)-hidroxilamina, 3,73 g de S-metil-isotioúrea-sulfato y 10 ml de agua se hierve durante 6 horas bajo reflujo, después se evapora bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en etanol acuoso. Se obtiene el trans-1-cinamiloxi-guanidín-hemisulfato higroscópico de fórmula

20.



El material de partida empleado se obtiene como sigue:

25.

La mezcla de 65,2 g de N-hidroxi-ftalimida, 122 ml de trietilamina, 61,0 g de trans-cloruro cinámico y 600 ml de dimetilformamida se calienta durante 2 horas en el baño de vapor, después se enfría y se diluye con 1000 ml de agua. El precipitado obtenido se separa por filtración y se lava con agua. Se

30.



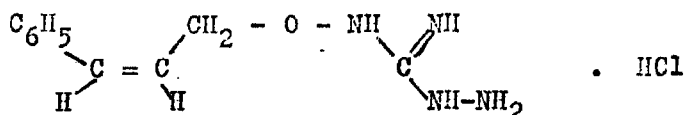
obtiene la N-(trans, cinamiloxi)-ftalimida que funde a 149-152º.

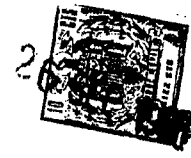
5. 70,0 g de N-(trans-cinamiloxi)-ftalimida en 800 ml de cloruro metilénico se agregan a una solución de 13,0 g de hidrato de hidracina en 25 ml de metanol y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla de reacción se separa por filtración, el residuo se lava con cloruro metilénico y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se extrae con éter, el extracto se acidifica con cloruro de hidrógeno en isopropanol, se filtra y el residuo se recristaliza en metanol-éster acético. Se obtiene el hidrocloreto de la O-(trans-cinamil)-hidroxilamina, que funde a 192-193º.

10. La base libre se obtiene de una solución concentrada del mencionado hidrocloreto mediante alcalinación con hidróxido potásico acuoso, extracción con éter, secado y evaporación del extracto bajo presión reducida.

20. EJEMPLO 2

La mezcla de 5,5 g de O-(cis-cinamil)-hidroxil-amina y 5,3 g de hidrocloreto de la S-metil-isotiosemicarbácida y 30 ml de metanol se hierve durante 6 horas bajo reflujo, después se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en acetonitrilo, Se obtiene el hidrocloreto de la cis-1-cinamiloxi-3-aminoguanidina de fórmula





EJEMPLO 3

Tabletas conteniendo 0,015 g del material activo se pueden preparar de la manera siguiente:

Ingredientes (para 1000 tabletas)

- Hemisulfato de la trans-cinamiloxi-guanidina 15,0 g
- 5. Goma traganto 3,0 g
- Lactosa 123,0 g
- Fécula de maiz 7,5 g
- Estearato de magnesio 1,5 g
- Étanol acuoso al 50 % q.s.

10. Procedimiento

- El hemisulfato, la goma traganto y la lactosa se mezclan en un mezclador adecuado y se granula con étanol. El granulado se pasa a través de un tamiz del nº 10, se seca a temperatura ambiente en corriente de aire en circulación y se impulsa a través de un tamíz del nº 16. El material tamizado se vuelve a introducir en la mezcladora y se mezcla con la fécula de maiz y el estearato de magnesio. La mezcla se pasa a través de un tamíz nº 16 y seguidamente se prensa a tabletas de 0,15 g.
- 15.
 - 20.

EJEMPLO 4

- La mezcla de 5,0 g de O-(trans-cinamil)-hidroxil-amina, 1,14 g de cianamida y 50 ml de tolueno se hierve bajo reflujo agitando, durante 2 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se evapora entonces en vacío, el residuo oleoso se disuelve en agua y la solución se pone básica con hidróxido sódico acuoso. La suspensión obtenida se enfría, se filtra, el residuo se lava con agua, se seca y se recristaliza en isopropanol. Se obtiene la trans-
- 25.
 - 30.

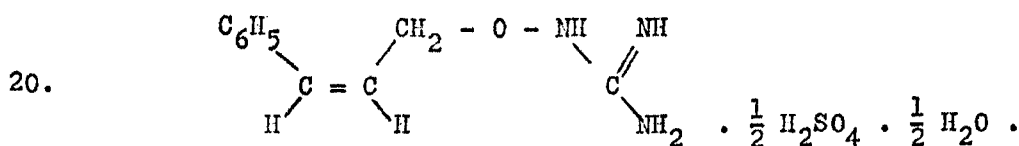


l-cinamiloxi-guanidina, que funde a 118-120°.

5. Se disuelven 1,91 g de trans-l-cinamiloxi-guanidina en una cantidad de agua mínima y a la solución se agregan 5 ml de solución 1N de ácido sulfúrico y 10 ml de etanol. La mezcla de reacción se evapora en vacío, la suspensión obtenida se enfría en la nevera, se filtra y el residuo se recristaliza en etanol acuoso. Se obtiene el hemisulfato de la trans-l-cinamiloxi-guanidina que es idéntico al producto obtenido en el ejemplo 1.
- 10.

EJEMPLO 5

15. La mezcla de 4,0 g de O-(cis-cinamil)-hidroxil-amina, 3,73 g de sulfato de S-metil-isotiodrea y 30 ml de agua se hierven durante 4 horas bajo reflujo, la mezcla de reacción se evapora en vacío, el residuo se recristaliza en etanol acuoso y se lava con hexano. Se obtiene el hemihidrato-hemisulfato de la cis-l-cinamiloxi-guanidina higroscópica de fórmula



25. El material de partida empleado se obtiene en forma análoga al material de partida del ejemplo 1. La N-(cis-cinamiloxi)-ftalimida funde, después de recristalizar en etanol, a 130-134° y el hidrocloreuro de la O-(cis-cinamil)-hidroxil-amina funde después de recristalización en etanol-éster acético a 199-200°.

EJEMPLO 6

30. La mezcla de 4,0 g de O-(cis-cinamil)-hidro-



xil-amina, 6,3 g de hidroyoduro de la S-metil-isotio-
 semicarbacida y 10 ml de agua se hierve durante 4 ho-
 ras bajo reflujo. La solución acuosa que se encuentra
 encima se separa de la parte aceitosa y se evapora en
 5. vacío. Se obtiene el hidroyoduro de la cis-1-cinamilo-
 xi-3-aminoguanidina muy fuertemente higroscópica.

EJEMPLO 7

Tabletas conteniendo 0,050 g de material ac-
 tivo se pueden preparar de la manera siguiente:

10. Ingredientes (Para 1000 tabletas)

Hemihidrato-hemisulfato de la cis-

-1-cinemiloxi-guanidina 50,0 g

Goma traganto 3,0 g

Lactosa 123,0 g

15. Fécula de maiz 7,5 g

Estearato de magnesio 1,5 g

Etanol acuoso al 50 % q.s.

Procedimiento

Como en el ejemplo 3.

20. NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del
 invento, así como la manera de realizarlo en la prác-
 tica, debe hacerse constar que las disposiciones ante-
 riormente indicadas son susceptibles de modificaciones

25. de detalle en cuanto no alteren su principio fundamen-
 tal. También se hace constar que el invento correspon-
 de a dos solicitudes de patente presentadas en Norte-
 américa con fechas y números siguientes: 27 de septiem-
 bre de 1.965, nº 490.670 y 21 de abril de 1.966, nº

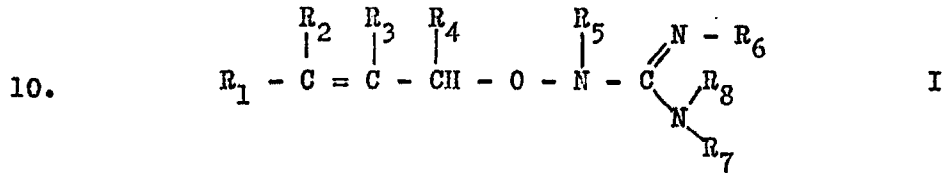
30. 544.124, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que



conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para la obtención de aralqueniloxiguanidinas; caracterizado por lo siguiente:

5.

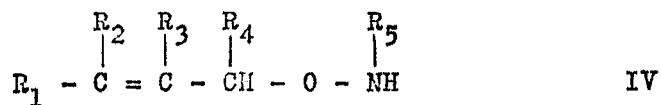
1.- Procedimiento para la obtención de aralqueniloxiguanidinas de fórmula general



en la cual R_1 significa un radical arilo, cada uno de los símbolos $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ y R_8 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, ó R_7 también un radical amino, mono- ó di-alquilo inferior-amino, caracterizado porque

15.

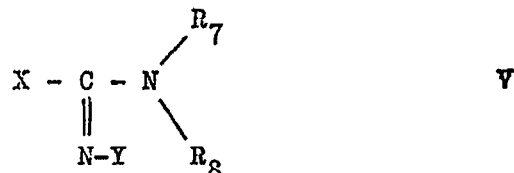
a) una aralqueniloxiamina de fórmula general



20.

en la cual R_1 hasta R_5 tienen el significado antes indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general

25.



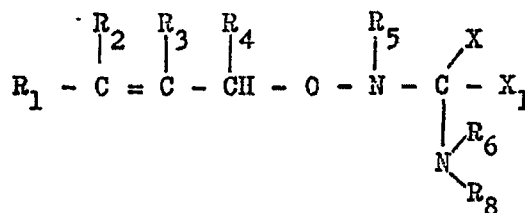
en la cual X significa un radical hidroxí eterado o mercapto, o un radical pirazolil-(1), Y significa el radical R_6 , que tiene el significado de arriba, ó X e Y junto con el doble enlace CN forman un enlace CN

30.

triple, y R_7 y



b) un compuesto de fórmula general



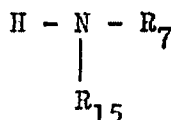
VI

5.

en la cual X tiene el significado arriba indicado, cuando X₁ y R₈ forman un enlace C-N, ó X y X₁ juntos significan un radical oxo o tiono, ó X₁ y X₁ con R₆ y R₈ forman dos enlaces C-N, se hace reaccionar

10.

con una amina de fórmula general



15.

en la cual R₇ tiene el significado de arriba y R₁₅ tiene el mismo significado como R₆, pudiendo significar solo tres de los símbolos R₆, R₇, R₈ y R₁₅ un sustituyente, y solo uno de estos símbolos representan amino, mono- ó di-alquilo inferior-amino, y, si se desea, una base libre obtenida se transforma en sus sales, o una sal obtenida en la base correspondiente o en otra sal, y/o, si se desea, las mezclas de isómeros se separan en los distintos isómeros.

20.

25.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como materiales de partida se emplean aquellos compuestos en los cuales X significa un radical alquilo inferioro.

30.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como materiales de partida se emplean aquellos compuestos en los cuales X significa un radical metilto.

4.- Procedimiento según la reivindicación



1, caracterizado porque como materiales de partida de la fórmula V indicada en la reivindicación 1 se emplean cianamidas.

5. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o se emplean en forma de una sal.

10. 6.- Procedimiento para la obtención de araleniloxiguanidinas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME,

J. GOMEZ ACIBO Y MORENO
c. P. Fuentetaja, E. Hernández Ruiz

26 SEP 1933