



PATENTE DE INVENCION

Case 2385/II.

339128

Abik 00/00

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de
N-guanil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-
3-carboxamida"

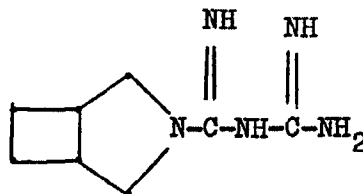
==.==.==.==.==.==.==.==.==

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

==.==.==.==.==.==.==.==.==

La presente invención se relaciona con un procedimiento de obtención de N-guanil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxamida, de fórmula I

5.



I

- 2 -
339 128

11 ABR 1957



y sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

El procedimiento de la presente invención se caracteriza porque se hace reaccionar 3-azabicyclo[3,2,0]heptano de fórmula II

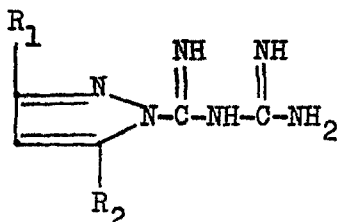
5.



II

con un derivado pirazólico de fórmula III,

10.



III

15. en la que cada una de R_1 y R_2 , que pueden ser idénticas o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, arilo o aralquilo, en un disolvente orgánico adecuado en presencia de por lo menos un equivalente de un ácido, y cuando se desea la base libre, se libera el compuesto de fórmula I de la sal de adición de ácido resultante con un álcali, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se efectúa la salificación.

20.

Debe tenerse presente que el equivalente de un ácido puede introducirse en el sistema como sal de adición de ácido de uno de los componentes de la reacción.

25.

Debe además tenerse presente que en algunos casos el anion de una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I puede ser cambiado por otros aniones mediante una doble reacción de descomposición.

30.

De acuerdo con el procedimiento se hace reaccionar el derivado pirazólico de fórmula III, por ejemplo



339128

- N-guanil-1-pirazol-carboxamidina, en la forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo el clorhidrato, con el compuesto de fórmula II en un disolvente orgánico inerte, a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente. La reacción tiene una duración de 4 a 24 horas. Los siguientes son ejemplos de disolventes adecuados: cloruro metilénico, cloroformo, alcanoles inferiores, por ejemplo metanol o etanol, y acetato etílico.
- 5.
- 10.

- En la mayoría de los casos, particularmente cuando se usa cloroformo como disolvente, la sal de adición de ácido resultante del compuesto I cristaliza en la mezcla de la reacción y puede ser aislada mediante filtración. Sin embargo, si no resulta una precipitación en el transcurso de la reacción, particularmente cuando se usa un alcohol inferior como disolvente, se evapora la solución clara hasta sequedad y se aísla la sal de adición de ácido resultante del compuesto I mediante cristalización del residuo.
- 15.
- 20.

- El procedimiento del invento arriba indicado proporciona compuestos de fórmula I en la forma de sus sales de adición de ácido, las que pueden purificarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización en disolventes adecuados, por ejemplo etanol éter, metanol o agua. Las bases libres correspondientes de fórmula I pueden obtenerse de las sales resultantes mediante tratamiento con un álcali, preferentemente, una resina intercambiadora de aniones que ha sido tratada previamente con un álcali. Estas bases libres pueden con
- 25.
- 30.



339 128

vertirse en sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fumárico, maleico, tartárico, bencenosulfónico y N-ciclohexilsulfámico.

5.

Sin embargo, también es posible cambiar el anión de las sales resultantes mediante un doble reacción de descomposición. Así, por ejemplo, tratando los clorhidratos con solución acuosa de sulfato de plata o nitrato de plata se obtienen los sulfatos o nitratos correspondientes, en cuyo caso el cloruro de plata de difícil solubilidad resulta como producto lateral. La reacción de los sulfatos con solución acuosa de cloruro de bario proporciona en forma análoga los clorhidratos correspondientes y el sulfato de bario de difícil solubilidad.

10.

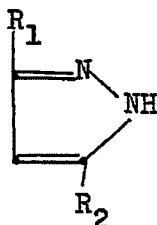
15.

El compuesto de fórmula II usado como material inicial en el procedimiento del invento es conocido.

20.

Los derivados pirazólicos de fórmula III usados como materiales iniciales en el procedimiento del invento son nuevos, con la excepción de los compuestos en los que R_1 y R_2 significan radicales alquilo inferiores. Estos compuestos pueden producirse haciendo reaccionar un derivado pirazólico de fórmula IV,

25.



IV

30.



en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, con ciano-guanidina de Formula V,



5.

en presencia de por lo menos un equivalente de un ácido. Esta reacción puede efectuarse fundiendo a $140-200^\circ\text{C}$ una sal de adición de ácido, por ejemplo el clorhidrato,

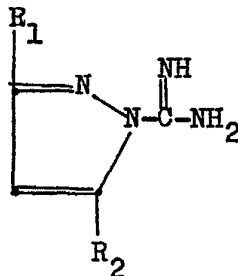
10.

del derivado pirazólico IV junto con cianoguanidina de fórmula V o calentando hasta ebullición al reflujo el derivado pirazólico IV con ciano-guanidina V en un ácido acuoso, por ejemplo ácido clorhídrico 3 N.

Los derivados pirazólicos de formula III, también pueden obtenerse como sigue:

15.

Se trata una sal de adición de ácido de una carboxamidina pirazólica de fórmula VI,



20.

VI

25.

en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo cloroformo con medio equivalente de un compuesto organico de nitrógeno terciario, o primario o secundario con impedimento estérico, por ejemplo trietilamina o 1-amino-2,6-dimetil-piperidina, durante aproximadamente 2 horas y preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente. Un equivalente de la sal de adición de ácido

30.

- 6 339 128



de la carboxamidina pirazólica VI usada proporciona medio equivalente del compuesto III (como sal de adición de ácido), y medio equivalente del derivado pirazólico correspondiente de fórmula IV no sustituido en la posición 1.

5.

Los materiales iniciales de las fórmula IV y VI usados para la producción del derivado pirazólico III pueden obtenerse en forma de por sí conocida de los compuestos 1,3-dicarbonílicos de fórmula VII,

10.



15.

en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, o de los acetales correspondientes mediante reacción con hidrazina o amino-guanidina.

20.

La N-guanil-3-azabicyclo [3,2,0]heptano-3-carboxamidina de fórmula I no ha sido descrita hasta ahora en la literatura. Se caracteriza por valiosas propiedades farmacodinámicas. Así en ensayos efectuados con animales diabéticos exhibe un pronunciado efecto de reducción del azúcar de la sangre que es de larga duración y que se produce aún cuando se aplican dosis bajas. Su toxicidad es relativamente baja en comparación con otros compuestos de guanidina. Por lo tanto, el uso del compuesto del invento está indicado en el tratamiento de Diabetes mellitus en seres humanos, en cuyo caso

25.

30.

puede usarse por sí mismo o en mezcla con otros medica-

339128



mentos que tienen un efecto antidiabético, por ejemplo sulfonilureas y se aplica preferentemente per os. Una dosificación diaria promedio adecuada es de 50 a 1000 mg.

5. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se elabora el compuesto de fórmula I del invento o sus sales de adición de ácido hidrosolubles, fisiológicamente toleradas, con los adyuvantes inorgánicos u orgánicos usuales que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Son preparaciones medicinales adecuadas, por ejemplo, las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, soluciones inyectables. Aparte de adyuvantes, por ejemplo polivinilpirrolidona, metilcelulosa, talco, almidón de maíz, estearato magnésico, ácido esteárico y ácido sórbico, las preparaciones también pueden contener adecuados agentes de conservación, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.
- 10.
- 15.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

20.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrados y son sin corregir.

EJEMPLO 1: N-guanil-3-azabicyclo [3,2,0]heptano-3-carboxamida.

25.

Se calientan hasta ebullición al reflujo 0,97 g de 3-azabicyclo [3,2,0]heptano y 1,89 g de clorhidrato de N-guanil-1-pirazol-carboxamida en 40 cc de etanol durante 6 horas. Se concentra la solución pardo amarillenta mediante evaporación en un vacío y se cristaliza el residuo resultante en etanol/éter

30.



después de tratar con carbon activo. El clorhidrato del compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 220°.

5. El clorhidrato de N-guanil-1-pirazol-carboxamidina usado como material inicial puede, por ejemplo producirse como sigue:

Se suspenden 12,5 g de clorhidrato de 1-pirazol-carboxamidina en 40 cc de cloroformo y se añaden por gotas en el transcurso de 5 minutos 4,3 g de trietilamina disuelta en 10 cc de cloroformo. Mientras que el clorhidrato de 1-pirazol-carboxamidina se disuelve lentamente mediante la acción de la base, el clorhidrato de N-guanil-1-pirazol-carboxamidina empieza a cristalizarse. Se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo durante 2 horas, se filtra y se cristaliza el residuo del filtro 3 veces en etanol/éter. P.f. 172-174°.

El compuesto siguiente puede producirse según el mismo procedimiento:

EJEMPLO 2: Preparación galénica:

Tabletas

20.	Clorhidrato de N-guanil-3-azabicyclo [3,2,0]-heptano-3-carboxamidina (compuesto del Ejemplo 1)	0,120 g [†])
	aceite de dimetil-silicona	0,0005 g
	estearato magnésico	0,0010 g
	polietilenglicol 6000	0,0015 g
25.	polivinilpirrolidona	0,0040 g
	talco	0,0050 g
	almidón de maíz	0,010 g
	lactosa	<u>0,0380 g</u>

para una tableta de 0,180 g

30. [†]) corresponde a 0,10 g de la base libre

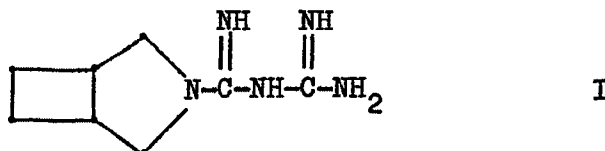
339 128
NOTA



- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Suiza, con fecha 28 de diciembre de 1.966, bajo el número 18.627/66, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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 PRODUCCION DE N-GUANIL-3-AZABICICLO [3,2,0]HEPTANO-3-CARBOXAMIDINA", caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la producción de N-guanil-3-azabicyclo [3,2,0]heptano-3-carboxamida de fórmula I,

20.



caracterizado porque se hace reaccionar 3-azabicyclo[3,2,0]heptano de fórmula II

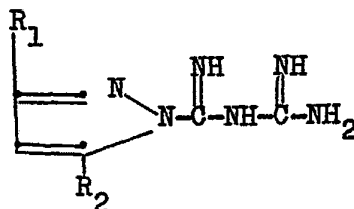
25.



30.

con un derivado pirazólico de fórmula III,

339128



III

5. en la que R_1 y R_2 que pueden ser idénticas o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, arilo o aralquilo, en un disolvente orgánico adecuado en presencia de por lo menos un equivalente de un ácido, y cuando se desea la base libre, se libera
10. el compuesto de fórmula I de la sal de adición de ácido resultante con un álcali.

2ª.- Procedimiento para la producción de N-guanil-3-azabicyclo [3,2,0]heptano-3-carboxamida", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15.

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

Madrid,

11 ABR. 1967

SANDOZ, A.G.

GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Firmado: F. Hernández Rula