



PATENTE DE INVENCION

CASE 50-5242/I.

37/KU/MEK.

358444

Memoria Descriptiva

sobre:

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. G.	
CLAS. C	07
SUBCLAS. C	

" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA FENIL-ACETIL-GUANIDINA "

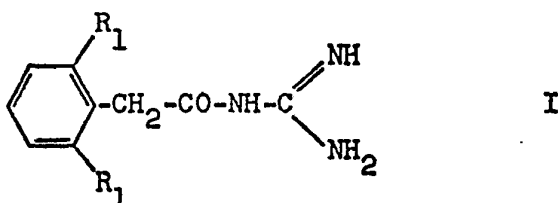
Solicitante Dr.A.Wander A.G., entidad suiza, residente en 115
Monbijoustrasse, 3001 Berna, Suiza.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de derivados de fenil-acetil-guanidinas.

La presente invención proporciona compuestos de

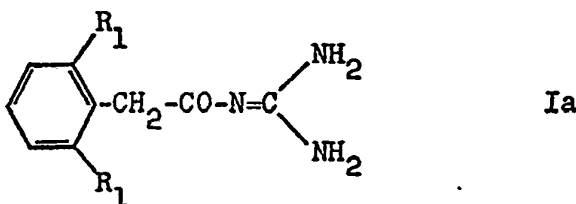


fórmula general I,



en la que R_1 significa un átomo de cloro o el radical metilo,

5 y los compuestos tautoméricos de fórmula general Ia de los mismos,



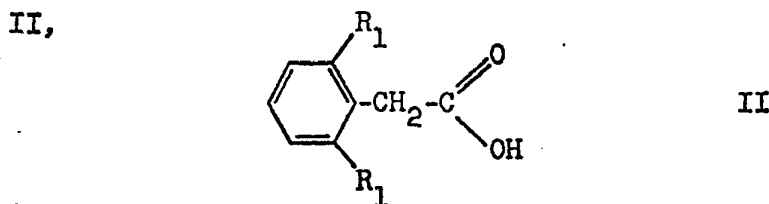
en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, y sus sales de adición de ácido.

En la descripción siguiente

10 y por razón de abreviación en la exposición, la referencia que se hace a los compuestos de fórmula general I abarca también los compuestos tautoméricos de formula Ia.

Los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido pueden obtenerse mediante un procedimiento que se caracteriza por el hecho de que

15 se hace reaccionar un compuesto de fórmula general





en la que R_1 tiene el significado arriba indicado,
o un derivado de ácido funcional, reactivo, del mismo,
con guanidina,

5 y cuando se obtiene el compuesto de fórmula I resultante
en la forma de una sal, se libera opcionalmente la base
libre de aquella, y/o cuando se obtiene el compuesto
de fórmula I resultante en la forma de base libre, ésta
se salifica opcionalmente.

En el procedimiento de la invención,
10 se incluyen entre los apropiados derivados de ácido, fun-
cionales, reactivos, de los compuestos de fórmula II,
los haluros, preferentemente cloruros o bromuros, y
ésteres alquílicos inferiores.

Cuando se usa un haluro y se desea obtener el
15 compuesto de fórmula I directamente en forma de base



1969

50-5242 /I

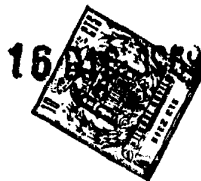
libre, se puede efectuar la reacción en presencia de un agente capaz de ligar ácidos, por ejemplo trietilamina, o bien usando un exceso del 100% por lo menos de guanidina. Ha de entenderse que en ausencia de tal agente ligador de ácidos o exceso de guanidina, puede obtenerse una sal del compuesto de fórmula I, de la que puede liberarse la base libre en forma de por sí conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con soluciones acuosas, diluidas, de hidróxido de metal alcalino.

5
10
15

La reacción indicada se realiza

preferentemente en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo isopropanol o tolueno. Puede efectuarse a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente (20-25°C) y la temperatura al reflujo del medio de reacción, preferentemente entre temperatura ambiente y 80°C. El progreso de la reacción puede observarse, por ejemplo, mediante cromatografía de capa delgada.

Los compuestos de fórmula I, producidos de



acuerdo con el procedimiento arriba indicado, pueden aislarse en forma de por sí conocida, por ejemplo, mediante extracción, precipitación o formación de sales, y pueden purificarse en forma de por sí conocida, por ejemplo, mediante recristalización.

Los compuestos de fórmula general I son compuestos básicos y sólidos a temperatura ambiente. Ellos pueden ser convertidos en sus sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos apropiados. Los ácidos orgánicos adecuados para la formación de las sales de adición de ácido incluyen: el ácido toluenosulfónico, ácido acético, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico y ácido tartárico, y los ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos halogen-hídricos, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico y el ácido fosfórico.

Los compuestos de fórmula general II, usados



como materiales iniciales, son conocidos; los derivados de ácido funcionales, de compuestos de fórmula general II, usados de acuerdo con la invención, son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, se caracterizan por valiosas propiedades farmacodinámicas, especialmente, sin embargo, por un efecto antihipertensivo. Su uso está, por lo tanto, indicado en el tratamiento de la hipertonia en general y en particular en el tratamiento de la hipertonia esencial y renal.

El efecto antihipertensivo es demostrado farmacológicamente por una disminución de la contracción de la membrana nictitante en gatos en el caso de un estímulo preganglionar y postganglionar del simpático del cuello. Para medir este efecto, se determina la dosis de compuesto activo (DE_{50}) mediante la cual se logra una reducción del 50% de la contracción de la



membrana nictitante

[Caviezel R. et al., Archiv Internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie 141, 331 (1963)]. La tabla siguiente

proporciona una comparación de los valores determina-

5 dos para las fenil-acetil-guanidinas 2,6-di-substitu-

ídas, producidas de acuerdo con la invención, con

los valores de la guanetidina, conocida como el anti-

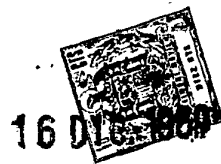
hipertensivo más eficaz, con lo cual queda demostrada

la superioridad de los compuestos producidos de acuerdo

10 con la invención.

Compuesto activo	Reducción del estímulo del simpático d. cuello DE ₅₀ mg/kg i.v. (gatos)
2,6-diclorofenil-acetil-guanidina	0,3
2,6-dimetilfenil-acetil-guanidina	1,0
guanetidina	2,0

La dosis diaria total indicada de compuestos de fórmula general I es de 1 a 10 mg. Una unidad de dosis apropiada puede contener 1-2 mg de los compuestos de fórmula general I.



Los compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables, producidos de acuerdo con la invención, pueden usarse como productos farmacéuticos por sí mismos o en la forma de preparaciones medicinales apropiadas para administración oral, por ejemplo en la forma de tabletas, grageas, o para administración parentérica, por ejemplo, en la forma de soluciones inyectables.

En los siguientes Ejemplos no-limitativos, todas las temperaturas son sin corregir.



EJEMPLO 1: 2,6-diclorofenil-acetil-guanidina.

Se añade una solución de 3,245 g (0,055 molé-
culas-gramo) de guanidina en isopropanol a una solución
de 11,7 g (0,05 moléculas-gramo) de éster etílico del
5 ácido 2,6-diclorofenil-acético (P.E. 142-143°C / 12 mm
de Hg) en 20 cc de isopropanol. La mezcla de la reacción
se deja reposar durante la noche y después se concentra
mediante evaporación. Después de recrystalizar el residuo
de metanol/éter, se obtiene la 2,6-diclorofenil-acetil-
10 guanidina en la forma de un granulado blanco, con un P.F.
de 225-227°C.

EJEMPLO 2: Clorhidrato de 2,6-diclorofenil-acetil-
guanidina.

Una solución de 5,6 g (0,025 moléculas-gramo)
15 de cloruro del ácido 2,6-diclorofenil-acético (P.E. 137°-
138°C / 12 mm de Hg) en 10 cc de tolueno se añade por go-
tas a una mezcla de 4,5 g (0,076 moléculas-gramo) de
guanidina y 60 cc de tolueno. La mezcla de la reacción
se deja reposar a temperatura de ambiente durante 20 mi-
20 nutos, luego se calienta sobre un baño de vapor durante
2 horas y seguidamente se enfría. Se separa el precipi-
tado resultante mediante filtración y se lava dos veces
con 25 cc de agua cada vez con el fin de separar el clor-
25 hidrato de guanidina. Para mayor purificación se lava el
residuo (la 2,6-diclorofenil-acetil-guanidina) con cloro-



formo y luego se disuelve en 50 cc de isopropanol. Se ajusta el valor pH de la solución a 6 con ácido clorhídrico etanólico y se enfría la solución. Las agujas blancas resultantes se lavan nuevamente con cloroformo.

5 El clorhidrato de 2,6-diclorofenil-acetil-guanidina resultante tiene un P.F. de 213-216°C.

EJEMPLO 3: Clorhidrato de 2,6-dimetilfenil-acetil-guanidina.

10 Se añade, a temperatura de ambiente, una solución de 17,8 g (0,1 molécula-gramo) de éster metílico del ácido 2,6-dimetilfenil-acético (P.E. 122-123°C / 11 mm de Hg) en 100 cc de isopropanol a una mezcla agitada de 6,5 g (0,11 moléculas-gramo) de guanidina en 100 cc de isopropanol. Seguidamente se agita la mezcla de la reacción durante una hora más, y luego se concentra mediante 15 evaporación en un vacío. El residuo gomoso resultante que consiste de 2,6-dimetilfenil-acetil-guanidina, se disuelve en isopropanol y se ajusta el valor pH de la solución a 2 con ácido clorhídrico etanólico. Se obtienen 20 agujas blancas que se separan y se lavan nuevamente con isopropanol. Se obtiene el clorhidrato de 2,6-dimetilfenil-acetil-guanidina, con un P.F. de 229-231°C (con descomposición).



EJEMPLO 4: Clorhidrato de 2,6-diclorofenil-acetil-
guanidina.

Se añade una solución de 65,7 g (0,3 moléculas-gramo) de éster metílico del ácido 2,6-diclorofenil-acético (P.E. 149°C / 17 mm de Hg) en 200 cc de isopropanol a una solución de 19,5 g (0,33 moléculas-gramo) de guanidina en 150 cc de isopropanol. La mezcla de la reacción resultante se agita durante 15 minutos y luego se concentra mediante evaporación en un vacío. El residuo blanco resultante, que consiste de 2,6-diclorofenil-acetil-guanidina, se suspende en 100 cc de isopropanol y luego se acidifica con ácido clorhídrico etanólico. El precipitado resultante se cristaliza de isopropanol/etanol y se recristaliza de etanol, con lo cual se obtiene el clorhidrato de 2,6-diclorofenil-acetil-guanidina en forma de agujas blancas, con un P.F. de 215-217°C.



EJEMPLO 5: Descripción de la composición de una tableta

	Clorhidrato de 2,6-diclorofenil-acetil-guanidina	2 mg
	lactosa	116 mg
5	aceite de parafina	2 mg
	gelatina	1 mg
	almidón de maíz	13 mg
	talco	6 mg

10 El peso de las tabletas producidas depende de la cantidad de compuesto activo que ha de administrarse. Las tabletas pueden proveerse de una ranura de partición.

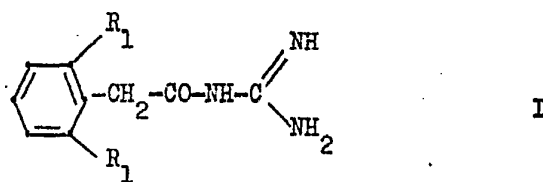


NOTA

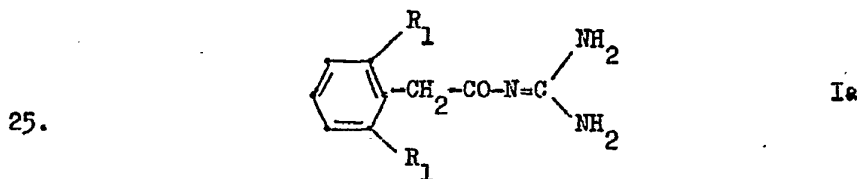
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento

5. corresponde a una solicitud de Patente presentada en Suiza nº 13461/67 de fecha 26 de septiembre de 1.967 acogiéndose, por lo 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 OBTENCION DE DERIVADOS DE LA FENIL-ACETIL-GUANIDINA ", caracterizándose por lo siguiente:

15. 1. Procedimiento para la obtención de derivados de la fenil-acetil-guanidina de fórmula general I,



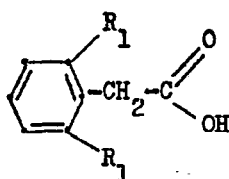
en la que R_1 significa un átomo de cloro o un radical metilo, y/o sus compuestos tautoméricos de fórmula general Ia,



en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



16 DIC. 1969



II

5. en la que R₁ tiene el significado arriba indicado, o un derivado de ácido funcional, reactivo, del mismo, con guanidina.

2. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque el compuesto de fórmula II, o un derivado de ácido funcional, reactivo, del mismo, se hace reaccionar con guanidina, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y a una temperatura entre la temperatura ambiente y 80°C.

3. Procedimiento según la reivindicación 1. o 2., caracterizado porque el derivado de ácido funcional, reactivo, de fórmula II, es un haluro o un éster alquílico inferior.

4. Procedimiento según la reivindicación 3., caracterizado porque el derivado de ácido funcional, reactivo, es un haluro, y la reacción se efectúa en presencia de un agente capaz de ligar ácidos o bien usando un exceso del 100% por lo menos de guanidina para obtener un compuesto de fórmula I y/o la directamente en la forma de base libre.

5. " Procedimiento para la obtención de derivados de la fenil-acetil-guanidina ", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

25. Esta memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 DIC. 1969

Dr. A. Wanda A.G.

A. GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz