

360 153

PATENTE DE INVENCION

Case 60-6183.

37/KU/MK
=====

A61K 05/05

16



Memoria Descriptiva

sobre:

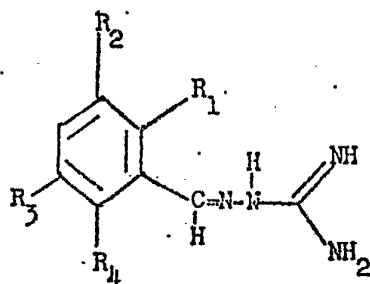
SECCION TECNICA	
REGISTRACION I.P.C.	
CLAS. A	61
SUBCLAS. K	

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCILIDENO-AMIDINO-
-HIDRACINAS".

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

Esta invención se relaciona con un proce-
dimiento para preparar bencilideno-amidino-hidrácinas con-
teniendo por lo menos una mitad trifluorometilo en el nú-
cleo aromático, de fórmula I.

16 APR 1970



I

en la que cada una de R_1 , R_2 y R_3 , las que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, o un grupo trifluorometilo, y R_4 representa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, con la condición de que

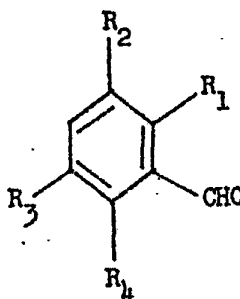
5

- 1) por lo menos una de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 represente un átomo de hidrógeno,
- 2) por lo menos una de R_1 , R_2 y R_3 represente un grupo trifluorometilo, y
- 3) no se encuentren dos grupos trifluorometilo en átomos de carbono adyacentes.

10

La invención también proporciona un método para la preparación de compuestos de fórmula I, caracterizado porque se hace reaccionar un trifluorometil-benzaldehído de fórmula II,

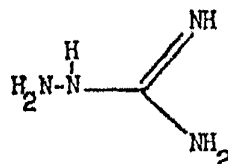
15



II



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, con una hidracina substituida de fórmula III,



III

en presencia de un disolvente inerte.

Ejemplos de disolventes inertes adecuados son los alcoholes, por ejemplo alcanoles inferiores y particularmente el etanol o el isopropanol.

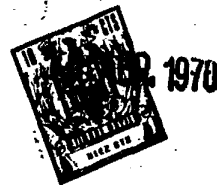
La reacción puede efectuarse convenientemente a una temperatura de aprox. 75° a 150°C , preferentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción. Bajo tales condiciones un período de reacción adecuado es de aprox. 8 a 48 horas. Sin embargo, no es crítico el disolvente particular que se use y la temperatura usada. La hidracina substituida puede usarse en la forma de una sal de adición de ácido, y tales sales adecuadas incluyen las sales con ácidos minerales fuertes, por ejemplo cloruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, o el carbonato o sulfato, y sales con ácidos orgánicos fuertes, por ejemplo ácido toluenosulfónico o ácido metanosulfónico. El producto resultante puede recuperarse mediante las técnicas convencionales, por ejemplo filtración o evaporación del disolvente. Cuando el producto se recupera en forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo cuando el compuesto de fórmula III se usa en la forma de una sal de ácido mineral fuerte, si se desea, puede convertirse en la base libre mediante las técnicas usuales, por ejemplo mediante tratamiento con una base fuerte.



El compuesto de fórmula III y algunos de los compuestos de fórmula II son conocidos y pueden prepararse de acuerdo con métodos descritos en la literatura. Aquellos compuestos de fórmula II que no han sido específicamente descritos pueden prepararse usando métodos
5 análogos a los ya conocidos para la producción de los materiales conocidos.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Ejercen particularmente una actividad hipotensiva como lo indica su efecto cuando se aplican a gatos anestesiados y se mide la presión
10 sanguínea usando ^{un} manómetro de mercurio o transductor a través de un catéter introducido en la ce ótida o la arteria femoral, y su uso está indicado como hipotensivos. Una dosificación diaria indicada es de aprox. 5 miligramos a aprox. 300 miligramos, aplicados preferentemente en dosis divididas de aprox. 1,2 miligramos a aprox. 150 miligramos
15 2 a 4 veces por día o en forma retard.

Los compuestos pueden usarse en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable y otros adyuvantes usuales que se deseen y pueden aplicarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones o soluciones, o parentéricamente,
20 por ejemplo en forma de soluciones inyectables, suspensiones o emulsiones. Los compuestos pueden aplicarse en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, que poseen el mismo orden de actividad como las bases libres. Entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, adecuadas, que pueden prepararse
25 se en la forma usual, se incluyen las sales de ácido mineral, tales



como el clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato, y las sales de ácido orgánico, tales como el succinato, benzoato, acetato, p-toluenosulfonato y bencenosulfonato.

Una formulación representativa adecuada para aplicación oral es una tableta preparada mediante las técnicas usuales de elaboración de tabletas que contiene lo siguiente:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
	Compuesto de fórmula I, por ejemplo	
	N-(2-trifluorometil-bencilideno)-	30
10	N'-amidino-hidracina	
	tragacanto	2
	lactosa	59,5
	almidón de maíz	5
	talco	3
15	estearato de magnesio	0,5

Los Ejemplos siguientes ilustran adicionalmente el invento.



6 ABR 1970
60-6183

EJEMPLO 1: N-(2-trifluorometil-bencilideno)-N'-amidino-hidracina.

Una mezcla de 3,5 g (0,02 moléculas-gramo) de 2-trifluoro-
metil-benzaldehído, 2,7 g (0,02 moléculas-gramo) de carbonato de
amidino-hidracina (amino-guanidina) y 100 cc de etanol al 95 % se
5 agita y se calienta al reflujo durante 18 horas. Luego se separa el
disolvente en un evaporador rotatorio y se cristaliza el residuo de
metanol/agua (1:1) con el fin de obtener N-(2-trifluorometil-
bencilideno)-N'-amidino-hidracina con un P.F. de 156-158°C.

Cuando se efectúa el procedimiento arriba indicado y se
10 usa 3-fluoro-2-trifluorometil-benzaldehído, 5-cloro-2-trifluoro-
metil-benzaldehído, 6-cloro-2,5-di(trifluorometil)benzaldehído, o
6-fluoro-3-trifluorometil-benzaldehído en lugar de 2-trifluorometil-
benzaldehído, se obtiene N-(3-fluoro-2-trifluorometil-bencilideno)-
N'-amidino-hidracina, N-(5-cloro-2-trifluorometil-bencilideno)-N'-
15 amidino-hidracina, N-[6-cloro-2,5-di(trifluorometil)bencilideno]-N'-
amidino-hidracina, o N-(6-fluoro-3-trifluorometil-bencilideno)-N'-
amidino-hidracina, respectivamente.

EJEMPLO 2: N-(2-cloro-5-trifluorometil-bencilideno)-
N'-amidino-hidracina.

20 Una mezcla de 3,7 g (0,02 moléculas-gramo) de 2-cloro-
5-trifluorometil-benzaldehído, 2,7 g (0,02 moléculas-gramo) de
bicarbonato de amino-guanidina y 100 cc de etanol se agita y se
calienta al reflujo durante 18 horas. El disolvente se separa en un
evaporador rotatorio y el residuo se cristaliza de acetato etílico
para dar N-(2-cloro-5-trifluorometil-bencilideno)-N'-amidino-
hidracina con un P.F. de 238-239°C.



16 ABR 1970 183

EJEMPLO 3: N-[3,5-di(trifluorometil)bencilideno]-N'-amidino-hidracina.

Una mezcla de 2,45 g (0,01 molécula-gramo) de 3,5-bis-trifluorometil-benzaldehído, 1,50 g (0,11 moléculas-gramo) de bicarbonato de amino-guanidina y 50 cc de etanol se agita y se
5 calienta al reflujo durante 16 horas. El disolvente se separa en un evaporador rotatorio y el residuo se cristaliza de etanol/agua (1:2) para dar N-[3,5-di(trifluorometil)bencilideno]-N'-amidino-hidracina con un P.F. de 163-165°C.

Cuando se efectúa el procedimiento arriba indicado y se
10 usa 2,5-bis-trifluorometil-benzaldehído, 2-fluoro-6-trifluorometil-benzaldehído, o 2,6-dicloro-3-trifluorometil-benzaldehído en lugar de 3,5-bis-trifluorometil-benzaldehído, se obtiene N-[2,5-bis-trifluorometil-bencilideno]-N'-amidino-hidracina con un P.F. de 240-242°C, N-[2-fluoro-6-trifluorometil-bencilideno]-N'-
15 amidino-hidracina, o N-[2,6-dicloro-3-trifluorometil-bencilideno]-N'-amidino-hidracina con un P.F. de 247,5-248°C, respectivamente.

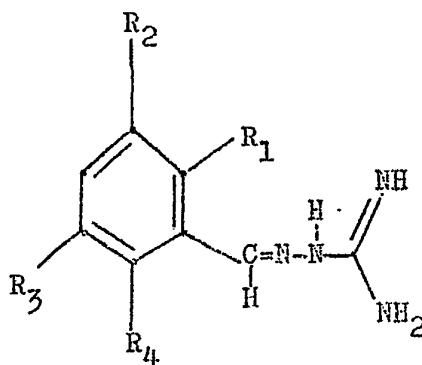
Cuando se trata la N-[2-fluoro-6-trifluorometil-bencilideno]-N'-amidino-hidracina en acetato etílico con ácido clorhídrico, precipita el clorhidrato correspondiente;
20 P.F. 218-220°C.

16 ABR. 1970
SECRETARIA DE ECONOMIA
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

N O T A

- 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 unas solicitudes de patente presentadas en Norteamérica, con fecha 13 de noviembre de 1.967, bajo el nº 682.535, y 12 de julio de 1.968, bajo el nº 744.308, 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 una patente de invención por 20 años, en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCILIDENO-AMIDINO-HIDRACINAS", caracteriándose por lo siguiente:

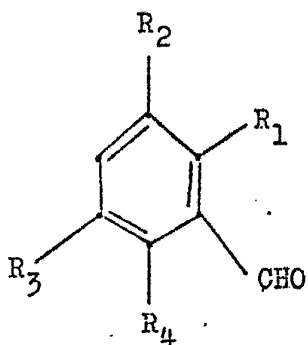
1ª.- Procedimiento para la preparación de bencilideno-amidino-hidrácinas, de fórmula I,



20. en la que cada una de R₁, R₂ y R₃, las que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, o un grupo trifluorometilo, y

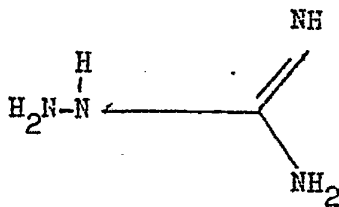


5. R_4 representa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, con la condición de que por lo menos una de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 represente un átomo de hidrógeno, de que al menos una de R_1 , R_2 y R_3 represente un grupo trifluorometilo, y de que no se encuentren dos grupos trifluorometilo en átomos de carbono adyacentes, caracterizado porque se hace reaccionar un trifluorometilbenzaldehído de fórmula II.



II


10. en lo que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, con una hidracina sustituida de fórmula III,



III

15. preferentemente en forma de una sal de edición de ácido en presencia de un disolvente inerte, preferentemente etanol o isopropanol, efectuándose la reacción preferentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

16 ABR 1970



2.- Procedimiento para la preparación de bencilideno-amidino-hidrecinas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Este Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

16 ABR 1970

SANDOZ, A.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODA

C. E. Firmado: F. Hernández Rub

