

362712



PATENTE DE INVENCION

Case 600-6193/I

3700/WI/SJ

SECCION TECNICA
ASOCIACION I.P.C.
CLASE <u>C</u> <u>07</u>
SUBCLASE <u>C</u>

Memoria Descriptiva

sobre:

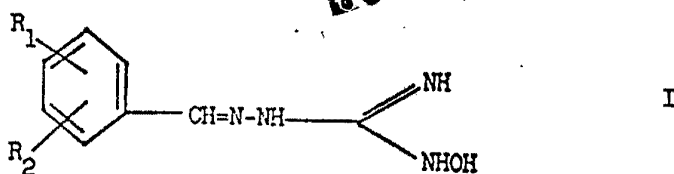
Procedimiento para la obtención de bencilid-
denamino-guanidina.

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

=====

Esta invención se relaciona con derivados de
bencilidenamino-guanidina.

La presente invención proporciona compuestos
de fórmula I;



en la que cada una de R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, con la condición de que el anillo de benceno sea por lo menos monosustituido.

5

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



10 en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, con 1-amino-3-hidroxiguanidina en presencia de un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

15 En el procedimiento arriba indicado la 1-amino-3-hidroxiguanidina puede usarse, si se desea, en forma de una sal de adición de ácido. Entre los disolventes adecuados se incluyen los alcoholes de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de aprox. 20° a 70°C, preferentemente a 25° a 45°C.



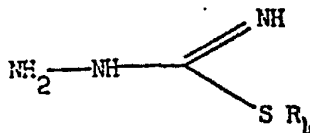
La temperatura y disolvente particulares que se usen no son críticos en la obtención de los compuestos de fórmula I.

5 Los compuestos resultantes de fórmula I pueden recuperarse y purificarse mediante técnicas convencionales, por ejemplo recristalización y filtración.

10 Cuando la 1-amino-3-hidroxiguanidina se usa en forma de una sal de adición de ácido, el compuesto de fórmula I se obtiene en forma de la sal correspondiente. La forma de base libre puede obtenerse de la misma mediante técnicas convencionales. Semejantemente, puede obtenerse una forma de sal de adición de ácido del compuesto de fórmula I mediante salificación de una forma de base libre.

15 Ciertos aldehídos de fórmula II usados como materiales iniciales son conocidos y pueden prepararse mediante métodos revelados en la literatura. Los que no han sido descritos específicamente pueden prepararse mediante métodos análogos de materiales conocidos.
20

La 1-amino-3-hidroxiguanidina puede prepararse haciendo reaccionar una isotiosemicarbazida de fórmula IV,



IV

en la que R_4 significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical bencilo,

en forma de una sal de adición de ácido con hidroxilamina, en forma de una sal de adición de ácido, en presencia de una base y un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

5

La S-metil-isotiosemicarbazida se usa preferentemente como isotiosemicarbazida de fórmula IV. Entre las sales de adición de ácido adecuadas para usarse en el procedimiento se incluyen las sales de ácido mineral fuerte, por ejemplo clorhidratos y yodhidratos, y los sulfatos de alquilo, por ejemplo sulfato de metilo. Las bases adecuadas incluyen los hidróxidos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, por ejemplo hidróxido de sodio y de potasio. Con el fin de obtener buenos rendimientos se usa preferentemente aprox. un equivalente molar de la base. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de aprox. 20-60°C, preferentemente 25-35°C. Es deseable que el disolvente sea acuoso, por ejemplo agua sola o agua en mezcla con un alcohol tal como etanol o isopropanol.

10

15

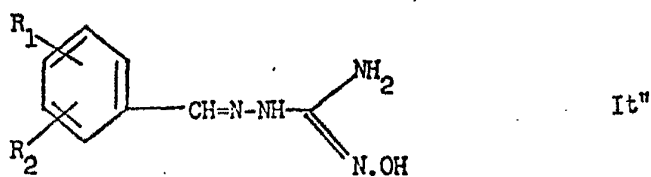
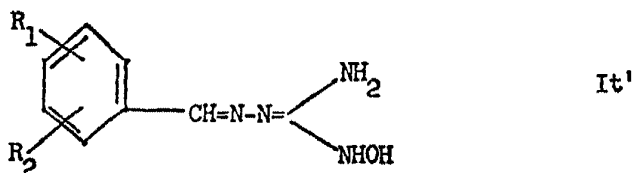
La 1-amino-3-hidroxiguanidina resultante puede aislarse y purificarse mediante técnicas convencionales. Las formas de base libre y de sal de adición de ácido pueden obtenerse la una de la otra mediante técnicas convencionales.

20



Algunos de los compuestos de fórmula IV son compuestos conocidos y pueden prepararse mediante métodos revelados en la literatura. Los que no hayan sido descritos específicamente pueden prepararse mediante métodos análogos de materiales conocidos.

Los compuestos de fórmula I también pueden representarse por sus equivalentes tautoméricos indicados en las fórmulas It' e It'',



en las que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados.

Mientras que aquí sólo se hace referencia a los compuestos de fórmula I, tales equivalentes quedan dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente ejercen una actividad hipotensiva tal como lo indica su efecto al aplicarse a perros anestesiados y medirse la presión sanguínea usando un manómetro de mercurio o transductor a través de un catéter introducido en la carótida o arteria femoral, y



su uso está indicado como hipotensivos. Una dosificación diaria indicada adecuada es de aprox. 0,1 miligramos a aprox. 40 miligramos aplicados preferentemente en dosis divididas de aprox. 0,025 miligramos a aprox. 20 miligramos 2 a 4 veces por día o en forma retard.

Los compuestos pueden usarse en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable y con otros adyuvantes usuales que se deseen y aplicarse oralmente en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones o soluciones, o parentéricamente en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones inyectables. 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 en la forma habitual, se incluyen las sales de ácido mineral, tal como el clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato, y las sales de ácido orgánico, tal como el succinato, benzoato, acetato, p-tolueno-sulfonato y bencenosulfonato.

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



	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
	Compuesto de fórmula I, por ejemplo clorhidrato de 1-(2,6-diclorobencilidenamino)- 3-hidroxiguanidina	10
5	tragacanto	2
	lactosa	79,5
	almidón de maíz	5
	talco	3
	estearato magnésico	0,5

10 Los compuestos preferidos de fórmula I son los que están substituidos en las posiciones 2 y 6 del anillo de benceno, especialmente 1-(2,6-diclorobencilidenamino)-3-hidroxiguanidina.

Los compuestos de fórmula I también ejercen una actividad fungicida y herbicida.

15 El Ejemplo siguiente ilustra adicionalmente la invención.



EJEMPLO Clorhidrato de 1-(2,6-diclorobencilidenamino)-
3-hidroxiguanidina.

5 cc. de una solución de hidróxido sódico 2 normal se añaden a una suspensión agitada de 2,33 g de yodhidrato de S-metil-
5 isotiosemicarbazida y 0,70 g de clorhidrato de hidroxilamina en 6 cc de agua, y se agita durante 48 horas. La solución se evapora en un vacío para proporcionar 1-amino-3-hidroxiguanidina. Un tercio del residuo se disuelve en 16 cc de etanol, y se le añaden a esta solución 0,6 g de 2,6-diclorobenzaldehído. Luego se agita la mezcla de la re-
10 acción durante 48 horas. A continuación se evapora la solución en un vacío y se disuelve el residuo en 30 cc de éter y 30 cc de ácido clorhídrico. La fase acuosa se alcaliniza con solución de carbonato sódico 2 normal y se extrae con éter. La capa de éter se seca con sulfato de sodio y se evapora. El residuo se disuelve en éter y se deja pasar
15 dentro de la solución un exceso de cloruro de hidrógeno seco. La mezcla resultante se evapora en un vacío y el residuo^{se}/tritura con cloruro metilénico para proporcionar un producto bruto. La recristalización de etanol/éter (1:3) proporciona clorhidrato de 1-(2,6-diclorobencilidenamino)-3-hidroxiguanidina con un P.F. de 173-175°C.
20 Cuando se efectúa el procedimiento arriba indicado y se usa yodhidrato de S-bencilisotiosemicarbazida en lugar de yodhidrato de S-metilisotiosemicarbazida, se obtiene nuevamente un producto idéntico. Cuando esta sal de adición de ácido se añade a agua y la solución resultante se trata con carbonato sódico, se produce la
25 1-(2,6-diclorobencilidenamino)-3-hidroxiguanidina con un P.F. de 125-127°C (descomp.).

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 se refiere a solicitudes de patentes presentadas en Norteamérica, con las fechas y números siguientes:

5.

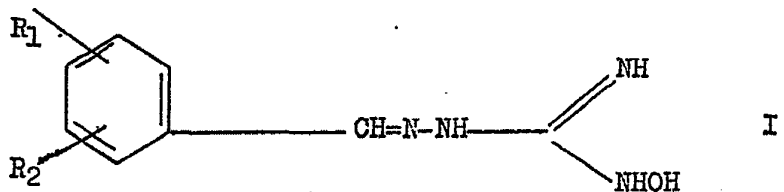
10.

15.

22 de enero de 1968, nº 699.309, - 10 de julio de 1968, nº 743.613, y 16 de septiembre de 1968, número 762.356, 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 In ven ci ón por 20 años en España, sobre: Procedimiento para la obtención de bencilidenamino-guanidina; caracterizándose por lo siguiente:

20.

1.- Procedimiento para la obtención de bencilidenamino-guanidina de fórmula I:

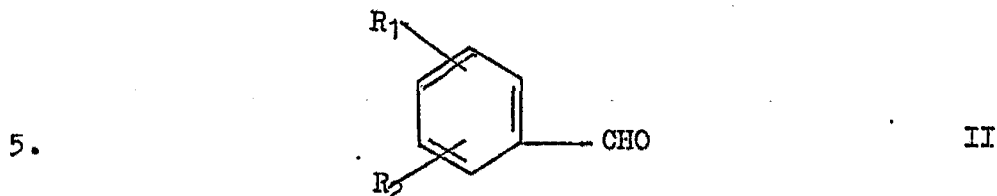


25.

en la que cada una de R_1 y R_2 , que pueden ser iguales ó diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro ó fluor, con la condición de que el anillo de benceno sea por lo menos monosustituído, caracteri-



zado porque se hace reaccionar un benzaldehído sustituido de fórmula II,



10. en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, con l-amino-3-hidroxiguanidina en presencia de un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, preferentemente un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente a una temperatura de 20 a 70°C.

15. 2.- Procedimiento para la obtención de bencilidenaamino-guanidina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 15 JUN. 1970

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. p. Francisco A. GARCIA BRAVO

