

363147

PATENTE DE INVENCION	
SECCION TECNICA	Case 50-5242/II.
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>	
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>	

Memoria Descriptiva

sobre:



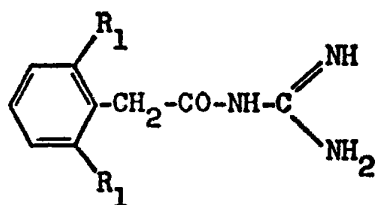
" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA FENIL-ACETIL-GUANIDINA "

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

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

fórmula general I,

34

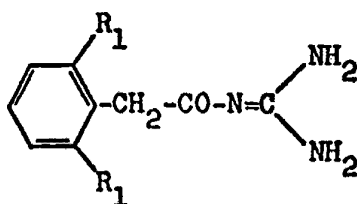


I

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

y los compuestos tautoméricos de fórmula general Ia

5 de los mismos,



Ia

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

En la descripción siguiente

y por razón de abreviación en la exposición, la referen-

10 cia que se hace a los compuestos de fórmula general I

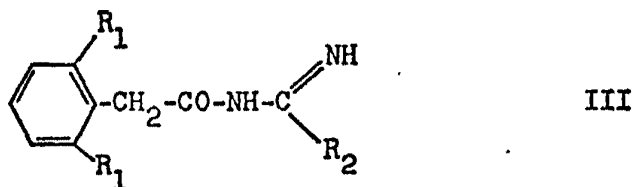
abarca también los compuestos tautoméricos de formula Ia.

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



31 ENE. 1959

se hace reaccionar con amoníaco un compuesto de fórmula general III,



en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, y R_2 significa un radical reactivo capaz de ser dissociado junto con uno de los átomos de hidrógeno en amoníaco,

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.

10

En el procedimiento de la invención se incluyen como materiales iniciales apropiados, por ejemplo aquellos, en los que el radical reactivo es un radical alcoxi inferior o alquiltio inferior o bien un radical aralquiltio substituído o no substituído, especialmente un radical metoxi, metiltio o p-nitrobenciltio.

15



La reacción se efectúa, de preferencia, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo isopropanol. El reactivo de amoníaco resulta apropiado en la forma de una solución concentrada, acuosa. Con el fin de completar la reacción, puede agitarse la mezcla de la reacción durante 6 a 24 horas, a una temperatura entre 20° y 80°C.

Los compuestos de fórmula I, producidos de acuerdo con los procedimientos arriba indicados, 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 III, usados como materiales iniciales, son nuevos y, junto con el procedimiento para su producción, también forman parte de la presente invención.

5 Los compuestos de fórmula III pueden prepararse haciendo reaccionar un haluro, preferentemente un cloruro o bromuro, de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula VII,



en la que R_2 tiene el significado arriba indicado.

10 El procedimiento puede efectuarse en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo acetona, y preferentemente a temperatura ambiente. Reactivos preferidos de fórmula VII son
15 compuestos en los que el átomo de carbono lleva como sustituyente un radical alcoxi inferior, o alquiltio inferior o bien un radical aralquiltio substituído o no substituído, especialmente un radical metoxi, metiltio o p-nitrobenciltio. Cuando dicho substituyente es un



radical aralquiltio substituído o no substituído, se
usa, de preferencia, un exceso del reactivo.

Los compuestos de fórmula general III resul-
tantes pueden aislarse en forma de por sí conocida, por
ejemplo mediante precipitación con un precipitante, y
5 pueden seguidamente purificarse en forma de por sí co-
nocida, por ejemplo, mediante recristalización.

Los compuestos de fórmula general VII, usados
como materiales iniciales para los procedimientos arriba
10 indicados, son conocidos o pueden ser producidos en for-
ma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula general I y sus sa-
les de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables,
se caracterizan por valiosas propiedades farmacodinámi-
cas, especialmente, sin embargo, por un efecto antihiper-
15 tensivo. Su uso está, por lo tanto, indicado en el tra-
tamiento de la hipertonia en general y en particular en
el tratamiento de la hipertonia esencial y renal.

El efecto antihipertensivo es demostrado
20 farmacológicamente por una disminución de la contrac-
ción de la membrana nictitante en gatos en el caso de
un estímulo preganglionar y postganglionar del simpáti-
co del cuello. Para medir este efecto, se determina la
dosis de compuesto activo (DE_{50}) mediante la cual se
25 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 determinados para las fenil-acetil-guanidinas 2,6-di-substituídas, 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 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 añaden 10 cc de una solución de amoníaco concentrada, acuosa, a una solución de 1,4 g (0,005 mo-
lécúlas-gramo) de S-metil-N-2,6-diclorofenil-acetil-
5 isotiourea en 40 cc de isopropanol y se agita la mezcla
de la reacción resultante durante 15 horas a 60°C. Des-
pués de enfriar, se forma un precipitado el que se se-
para mediante filtración y se lava con agua. Se obtiene
la 2,6-diclorofenil-acetil-guanidina en la forma de
10 agujas blancas, con un P.F. de 220-226°C.

La S-metil-N-2,6-diclorofenil-acetil-isotiourea,
usada como material inicial en el Ejemplo arriba descrito,
se produce tal como sigue:



a) S-metil-isotiourea.

Se añaden 29,4 g (0,105 moléculas-gramo) de sulfato de S-metil-isotiouronio seco, pulverizado, a una solución, enfriada a 0°C, de 4,6 g (0,2 moléculas-gramo) de sodio en 150 cc de metanol y la suspensión se agita durante dos horas. Se separa el sulfato de sodio precipitado mediante filtración y el filtrado se concentra mediante evaporación en un vacío, añadiéndole éter, después de lo cual se obtiene la S-metil-isotiourea, con un P.F. de 75-78°C (con descomposición).

b) S-metil-N-2,6-diclorofenil-acetil-isotiourea.

Una solución de 5,6 g (0,025 moléculas-gramo) de cloruro 2,6-diclorofenil-acético (P.E. 137-138°C / 12 mm de Hg) en 10 cc de acetona se añade lentamente a una solución de 4,7 g (0,052 moléculas-gramo) de S-metil-isotiourea en 120 cc de acetona, con lo cual la temperatura de la mezcla sube hasta 35°C. El precipitado blanco resultante (clorhidrato de S-metil-isotiourea) se separa mediante filtración. El filtrado se evapora hasta sequedad,



con lo cual resulta la S-metil-N-2,6-diclorofenil-acetil-isotiourea, con un P.F. de 108-112°C. Después de recristalizar dos veces de éter di-isopropílico, el P.F. sube hasta 125-127°C.

5 EJEMPLO 2: Descripción de la composición de una tableta

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

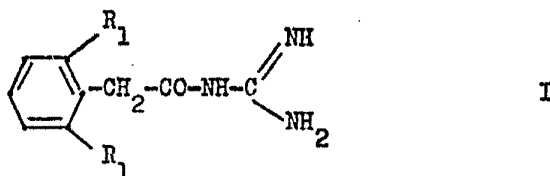
15 El peso de las tabletas producidas depende de la cantidad de compuesto activo que ha de administrarse. Las tabletas pueden proveerse de una ranura de partición.

31 ENE. 1968

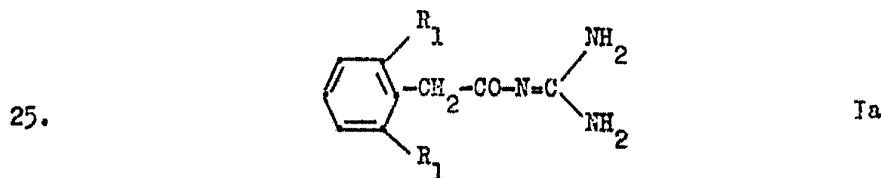
NOTA

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 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:

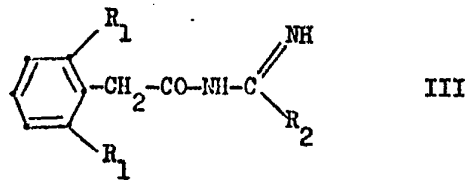
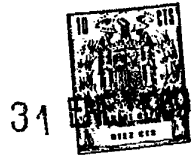
1. Procedimiento para la obtención de derivados de la fenil-acetil-guanidina de fórmula general I,



en la que R₁ significa un átomo de cloro o un radical metilo, y/o sus compuestos tautoméricos de fórmula general Ia,



en la que R₁ tiene el significado arriba indicado, caracterizado porque se hace reaccionar con amoniaco un compuesto de fórmula general III,



5. en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, y R_2 significa un radical reactivo capaz de ser disociado junto con uno de los átomos de hidrógeno en amoniaco.

10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque el compuesto de fórmula III se hace reaccionar con una solución de amoniaco acuosa, concentrada, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, a una temperatura entre 20° y 80°C.

15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1. o 2., caracterizado porque se usa un compuesto de fórmula III, en la que R_2 significa un radical alquilo inferior, alcoxi inferior, o bien un radical aralquilitio sustituido o no sustituido.

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

Esta memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 ENE. 1969

Dr. A. Wander A.G.

GOMEZ AGUIRRE Y BODEY

