

374472



PATENTE DE INVENCIÓN

Case 600-6193/II

3700/VI/SJ

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>K</u>

## Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de bencilid-  
denamino-guanidina.

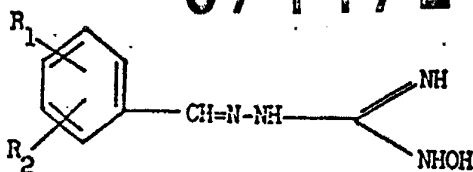
*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en: Basilea,  
SUIZA.

Esta invención se relaciona con derivados de  
bencilidenamino-guanidina.

La presente invención proporciona compuestos  
de fórmula I:



374472

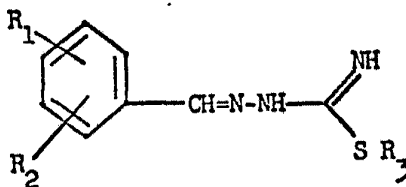


I

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 una benzaldehído-S-alquilisotiosemicarbazona sustituida de fórmula III,



III

10

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, y  $R_3$  representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

con hidroxilamina en presencia de un disolvente para ambos componentes de la reacción, que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

15



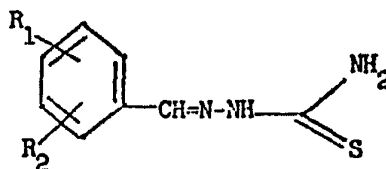
374472

En el procedimiento arriba indicado la hidroxil-  
amina se usa preferentemente en forma de una sal de adi-  
ción de ácido, por ejemplo el clorhidrato. Entre los disol-  
ventes adecuados se incluyen el agua en mezcla con un  
5 alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metanol o  
etanol, y mezclas de tetrahidrofurano/agua. La reacción se efectúa  
convenientemente a una temperatura de aprox. 10°C a la temperatura del  
reflujo, preferentemente a aprox. 20° a 50°C.

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

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden recuperarse  
y purificarse mediante técnicas convencionales, por ejemplo re-  
cristalización y filtración.

Las S-alquilisotiosemicarbazonas de fórmula III  
15 pueden obtenerse tratando una benzaldehídosisemicarbazona  
substituida de fórmula V,



V

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados,  
con un haluro de alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono en  
presencia de un disolvente que es un exceso del haluro de alquilo  
20 o que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.



13 DIC. 1969

374472

El haluro de alquilo es preferentemente un bromuro o yoduro, por ejemplo yoduro de metilo, bromuro de metilo o yoduro de etilo. Entre los disolventes adecuados se incluyen cloruro metilénico, tetrahydrofurano, benceno y alcoholes, por ejemplo alcanoles tal como metanol, etanol e isopropanol, y mezclas de tales disolventes. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de aprox. temperatura ambiente (aprox. 20°C) a la temperatura del reflujo, preferentemente 50-80°C. Sin embargo, la temperatura de la reacción y el disolvente particular no son críticos.

El compuesto resultante de fórmula III puede recuperarse y aislarse en la forma de una sal de adición de ácido que corresponde al haluro de alquilo, mediante técnicas convencionales. La forma de base libre puede obtenerse en la forma convencional, por ejemplo mediante tratamiento con carbonato sódico en un disolvente para el carbonato y la sal, por ejemplo agua o mezcla de agua/alcanol, a una temperatura de aprox. 0° a aprox. 50°C, convenientemente a temperatura ambiente. Sin embargo, no son críticos el disolvente y la temperatura particular que se usen.

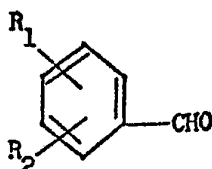
Algunos de los compuestos de fórmula V son conocidos y pueden prepararse mediante métodos revelados en la literatura. Los que no han sido descritos específicamente pueden prepararse tratando un benzaldehído substituido apropiado con tiosemicarbazida en un disolvente tal como etanol a la temperatura del reflujo.

Los compuestos de fórmula III también pueden obtenerse



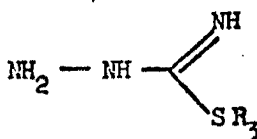
# 374472

tratando un aldehído de fórmula II,



II

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados,  
 en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la  
 reacción con un compuesto de fórmula VI,



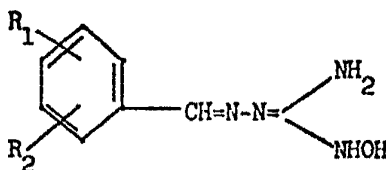
VI

5 en la que  $R_3$  representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de  
 carbono,

teniendo el compuesto de fórmula VI preferentemente la  
 forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo un halo-  
 hidrato, un sulfato o un nitrato. La reacción puede

10 efectuarse a una temperatura de aprox. 20-100°C, preferent-  
 mente a una temperatura de 50-70°C. Entre los disolventes  
 adecuados se incluyen los alcoholes, por ejemplo un alcohol  
 inferior, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol.

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

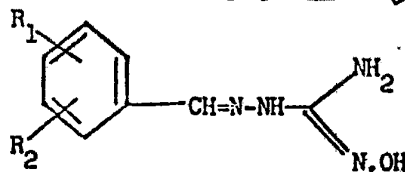


It'

374472



600-6193/II



en las que  $R_1$  y  $R_2$  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.

5 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

10 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.

15 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

20 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,

374472

- 7 -

12



600-6193/II

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-  
5 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>
10	Compuesto de fórmula I, por ejemplo clorhidrato de 1-(2,6-diclorobencilidenamino)- 3-hidroxi guanidina	10
	tragacanto	2
	lactosa	79,5
15	almidón de maíz	5
	talco	3
	estearato magnésico	0,5

Los compuestos preferidos de fórmula I son los que están  
substituidos en las posiciones 2 y 6 del anillo de benceno, especial-  
20 mente 1-(2,6-diclorobencilidenamino)-3-hidroxi guanidina.

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

El Ejemplo siguiente ilustra adicionalmente la invención.

374472



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

Una mezcla de 87,5 g de 2,6-diclorobenzaldehído, 45,5 g de tiosemicarbazida y 400 cc de etanol se calienta al reflujo con  
5 agitación durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfría y la 2,6-diclorobenzaldehído-tiosemicarbazona cristalina se recoge mediante filtración; P.F. 236-237°C (descomp.).

Una mezcla de 118,5 g de 2,6-diclorobenzaldehído-tiosemicarbazona, 70 g de yoduro de metilo y 500 cc de etanol se calienta al re-  
10 flujo con agitación durante 3 horas. La mezcla de la reacción se enfría y el producto se recoge mediante filtración para proporcionar yodhidrato de 2,6-diclorobenzaldehído-metilisotiosemicarbazona con un P.F. de 209-211°C (descomp.).

Procedimiento alternativo para el yodhidrato de 2,6-  
15 diclorobenzaldehído-metilisotiosemicarbazona: Una mezcla de 4,0 g de 2,6-diclorobenzaldehído y 4,6 g de yodhidrato de S-metilisotiosemicarbazida en 50 cc de etanol se calienta al reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se recoge el yodhidrato de 2,6-diclorobenzaldehído-metilisotiosemicarbazona mediante filtración;  
20 P.F. 209-211°C (descomp.).

Una mezcla de 214 g de yodhidrato de 2,6-diclorobenzaldehído-metilisotiosemicarbazona y 1000 cc de una solución de carbonato sódico 2 normal se agita durante 1 hora. El sólido resul-  
tante se recoge mediante filtración y se lava con 800<sup>cc</sup> de agua para  
25 proporcionar 2,6-diclorobenzaldehído-metilisotiosemicarbazona con un P.F. de 77-79°C.

374472



119 g de 2,6-diclorobenzaldehído-metilisotiosemicarbazona

sólida se añaden a una solución de 62,8 g de clorhidrato de hidroxilamina en 150 cc de agua y 1000 cc de etanol, y se agita durante 18 horas. La solución clara se evapora en un vacío y el residuo se recoge en una mezcla de 1500 cc de agua, 200 cc de ácido clorhídrico 2 normal y 1500 cc de éter. La fase acuosa se separa y se alcaliniza con 200 cc de hidróxido amónico concentrado. Después de agitar durante media hora, el sólido resultante se recoge mediante filtración, se lava con agua y se seca para proporcionar la base libre, la que se suspende en 800 cc de metanol y se trata con gas de cloruro de hidrógeno para formar la sal. La solución resultante se evapora en un vacío y el residuo se cristaliza de isopropanol/éter (aprox. 1:2) para proporcionar la sal bruta. La recristalización de isopropanol/éter (1:1) proporciona el clorhidrato de 1-(2,6-diclorobencilidenamino)-3-hidroxi guanidina con un P.F. de 173-176°C. Cuando esta sal de adición de ácido se añade a agua y la solución resultante se trata con carbonato sódico, se produce la 1-(2,6-diclorobencilidenamino)-3-hidroxi guanidina con un P.F. de 125-127°C (descomp.).

20 Cuando se repite este procedimiento y se usa o-clorobenzaldehído o 2,4-diclorobenzaldehído en lugar de 2,6-diclorobenzaldehído, se obtiene el clorhidrato de 1-(2-clorobencilidenamino)-3-hidroxi guanidina (P.F. 216°C, descomp.) y el clorhidrato de 1-(2,4-diclorobencilidenamino)-3-hidroxi guanidina (P.F. 225°C, descomp.), respectivamente.

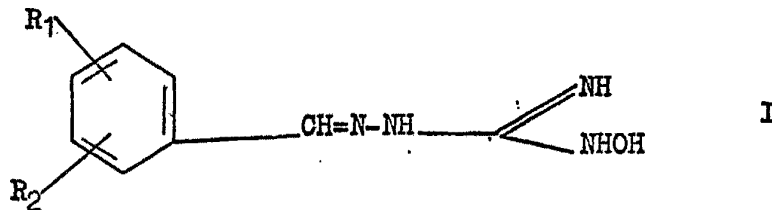


12 DIC. 1968

5. 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: 22 de enero de 1968,
10. nº 699.309, - 10 de julio de 1968, nº 743.613, y 16 de septiembre de 1968, nº 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 Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para la obtención de bencilidenamino-guanidina; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

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

20.



25. en la que cada una de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, 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, caracterizado porque se hace reaccionar una benzaldehído-S-alkylisotiosemicar-

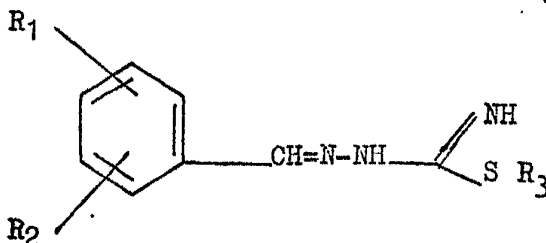
- 11 - 374472



bazona substituída de fórmula III:

12

5.



III

10.

15.

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, y  $R_3$  representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con hidroxilamina en presencia de un disolvente para ambos componentes de la reacción, que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, caracterizado porque el disolvente preferentemente es agua en mezcla con un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono ó con tetrahidrofurano, la reacción efectuándose preferentemente a una temperatura de aproximadamente 10°C a la temperatura del reflujo de la mezcla de la reacción.

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

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

Madrid, 12 DIC. 1939

SANDOZ, A.G.

A. GOMEZ ACEBO Y MODE

n.º Fernando E. Hernández Est.