

13 ENE. 1972



PATENTE DE INVENCION

Case 600-6253/I.

3700/KU/MK.

374564

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENCILIDENAMINO-
GUANIDINA.

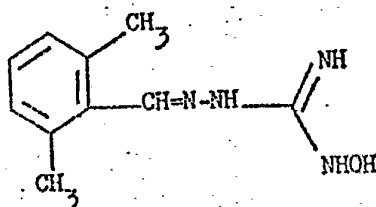
SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C 01</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

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

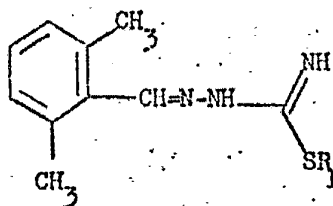
Esta invención proporciona un procedimiento pa
ra la producción de una bencilidenamino-guanidina de
fórmula I,

374564

13 EN



caracterizado porque se hace reaccionar una dimetilbenzaldehído-S-
alquilisotiosemicarbazona de fórmula II,



en donde R_1 significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono,

5 con hidroxilamina en un disolvente inerte que disuelve a ambos compo-
nentes de la reacción.

El procedimiento se efectúa preferentemente haciendo reaccionar
la hidroxilamina en la forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo
un halohidrato tal como el clorhidrato. Entre los disolventes adecuados
10 se incluyen el agua en mezcla con un alcohol inferior, por ejemplo me-
tanol o etanol, o una mezcla de tetrahidrofurano/agua. La reacción puede
efectuarse a una temperatura de aprox. 10°C a la temperatura del reflujo,

374564

de preferencia a aprox. 20 a 50°C. Ni el disolvente ni la temperatura de la reacción son críticos en la obtención del compuesto. Si la hidroxilamina se hace reaccionar en forma de sal de adición de ácido, se obtiene el compuesto de fórmula I en la forma de sal correspondiente.

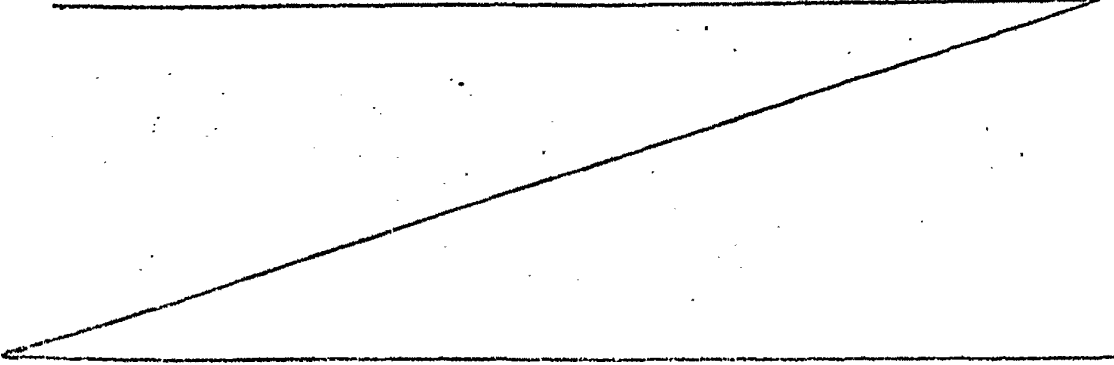
5 El producto de la reacción puede recuperarse mediante las técnicas usuales, tal como extracción, o el compuesto puede convertirse en una forma de sal, y ésta puede recuperarse, por ejemplo, mediante recristalización o filtración. Cuando el compuesto de fórmula I se obtiene en forma de sal de adición de ácido, la forma de base libre puede obtenerse mediante alcalinización, por ejemplo

10 tratamiento de la forma de sal con carbonato de sodio en un disolvente capaz de disolver los componentes de la reacción, tal como agua o una mezcla de agua/alcohol inferior, a una temperatura de aprox. 0 a aprox. 50°C, convenientemente a aprox. temperatura ambiente.

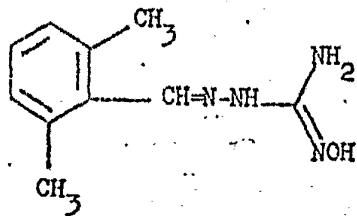
15 Sin embargo, la temperatura no es crítica en la obtención de la forma de base libre. Si se desea una forma de sal de adición de ácido, la forma de base libre puede convertirse en la forma de sal mediante salificación.

El compuesto de fórmula I también puede ilustrarse mediante

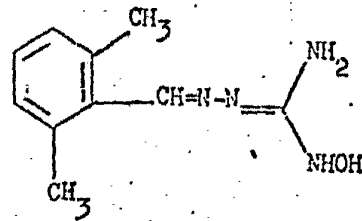
20 sus equivalentes tautoméricos tal como están representados por las siguientes fórmulas estructurales It' y It''.



374564



It'

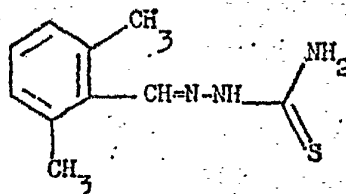


It''

Sin embargo, con el fin de simplificar esta descripción, se usará la fórmula I solamente. Sin embargo, deberá tenerse presente que las formas tautoméricas también están comprendidas en la presente invención.

5

Las S-alquilisotiosemicarbazonas de fórmula II, usadas como material inicial, pueden prepararse tratando dimetilbenzalhidotiosemicarbazona de fórmula III,



III

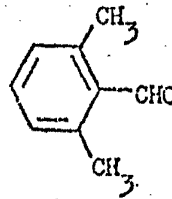
con un bromuro o yoduro de alquilo conteniendo 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo yoduro de metilo, bromuro de metilo o yoduro de etilo, en un disolvente que es un exceso del haluro de alquilo o que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. El disolvente apropiado puede ser cloruro de metileno, tetrahidrofurano, benceno o un alcohol, por ejemplo un alcohol inferior tal como metanol, etanol e isopropanol o mezclas de los mismos, y la reacción puede efectuarse a una temperatura de aprox. temperatura ambiente a la temperatura de



374564

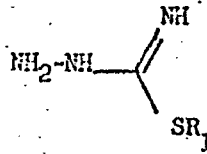
reflujo del sistema, preferentemente a 50 a 80°C. El disolvente particular y la temperatura de la reacción no son críticos. Los compuestos de fórmula II pueden recuperarse mediante las técnicas usuales en forma de sal de adición de ácido.

5 Los compuestos de fórmula II también pueden prepararse haciendo reaccionar el aldehído sustituido de fórmula IV,



IV

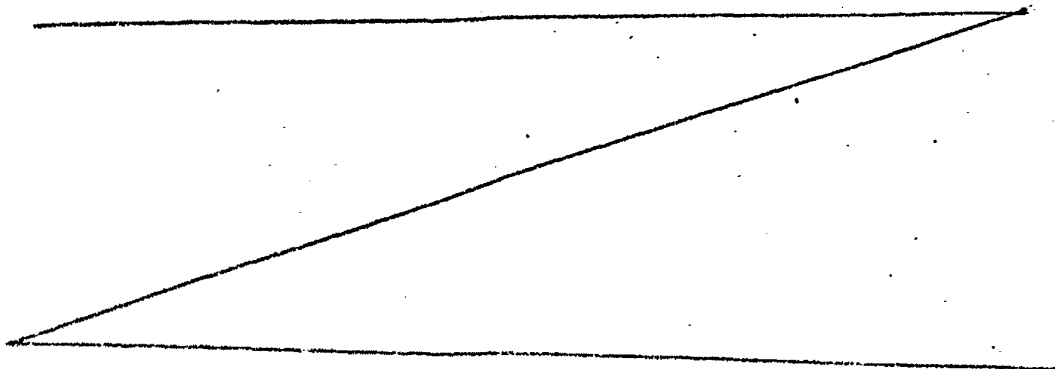
con un compuesto de fórmula general V,



V

en donde R₁ tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico inerte.

10 El compuesto de fórmula V se hace reaccionar preferentemente en forma de sal de adición de ácido, por ejemplo como un halohidrato, un sulfato o un nitrato. La reacción puede efectuarse a una temperatura de 20 a 100°C, de preferencia 50 a 70°C. Entre los disolventes adecuados se incluyen los alcoholes inferiores, por
15 ejemplo metanol, etanol o isopropanol. El disolvente y la temperatura





374564

de la reacción no son críticos en la obtención de los compuestos de fórmula II. El producto de la reacción puede recuperarse en forma de base libre o de sal de adición de ácido mediante las técnicas usuales, por ejemplo extracción o cristalización.

5 Cuando se aísla una sal del compuesto de fórmula II, ésta puede convertirse en la forma de base libre mediante alcalinización en la forma arriba descrita para el compuesto de fórmula I.

El compuesto de fórmula III puede prepararse tratando 2,6-dimetilbenzaldehído con tiosemicarbacida en un disolvente de alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, tal como etanol. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de aprox. 20 a 100°C, preferentemente a la temperatura del reflujo. El producto puede recuperarse usando las técnicas usuales.

10 El compuesto representado por la fórmula I arriba indicada posee actividad hipotensiva, como lo indica, por ejemplo, su actividad en el perro anestesiado, al que se ^{le} aplica el material activo y luego se somete a un ensayo midiendo la presión sanguínea usando un manómetro de mercurio o un transductor por medio de un catéter introducido en la carótida o arteria femoral. El compuesto también

15 posee actividad hipoglicémica-antihiperглиcémica, como lo indica, por ejemplo, su actividad en pollos a los que se les administra el material activo en forma oral, y luego se les administra una dosis con glucosa en forma oral, y los resultados se comparan con los resultados obtenidos con pollos a los que se les administra un placebo y glucosa

20 solamente. El uso del compuesto está indicado como agente hipotensivo

25



374564

o hipoglicémico-antihiperглиcémico. Para tales usos, el compuesto puede combinarse con uno o más soportes o adyuvantes, farmacéuticamente aceptables. El compuesto puede aplicarse en forma oral o parentérica, y la dosificación exacta que se use puede variar dependiendo del modo de aplicación.

5

Las dosificaciones diarias totales indicadas para el uso como agente hipotensivo son de aprox. 0,1 a aprox. 40,0 mg, aplicados de preferencia 2 a 4 veces por día en forma de unidades de dosificación, en las que la cantidad del compuesto activo es de aprox. 0,025 a aprox. 20 mg, o en forma de preparaciones de acción prolongada.

10

Las formas de dosificación adecuadas para uso interno comprenden el compuesto activo en íntima mezcla con un soporte o diluyente sólido o líquido, farmacéuticamente aceptable. Para el uso como agente hipoglicémico-antihiperглиcémico la dosificación diaria total indicada es de aprox. 4 a aprox. 25 mg, aplicados de preferencia 2 a 4 veces por día en forma de unidades de dosificación, en donde la cantidad del compuesto activo es de aprox. 1 a aprox. 12,5 mg, o en forma de preparaciones de acción prolongada. Las formas de dosificación adecuadas para uso interno comprenden el compuesto activo en íntima mezcla con un soporte o diluyente sólido o líquido, farmacéuticamente aceptable.

15

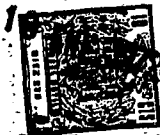
20

25

30

35

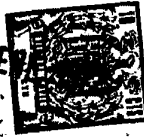
El compuesto de fórmula I puede aplicarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal poseen el mismo orden de actividad como la forma de base libre, y se



374564

preparan fácilmente haciendo reaccionar la forma de base con un ácido apropiado y por consiguiente también quedan incluidas en el alcance de la invención. Son representantes de tales formas de sal las sales de ácido mineral, tal como el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares, ^{las} y/sales de ácido orgánico, tal como el succinato, benzoato, acetato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato y similares.

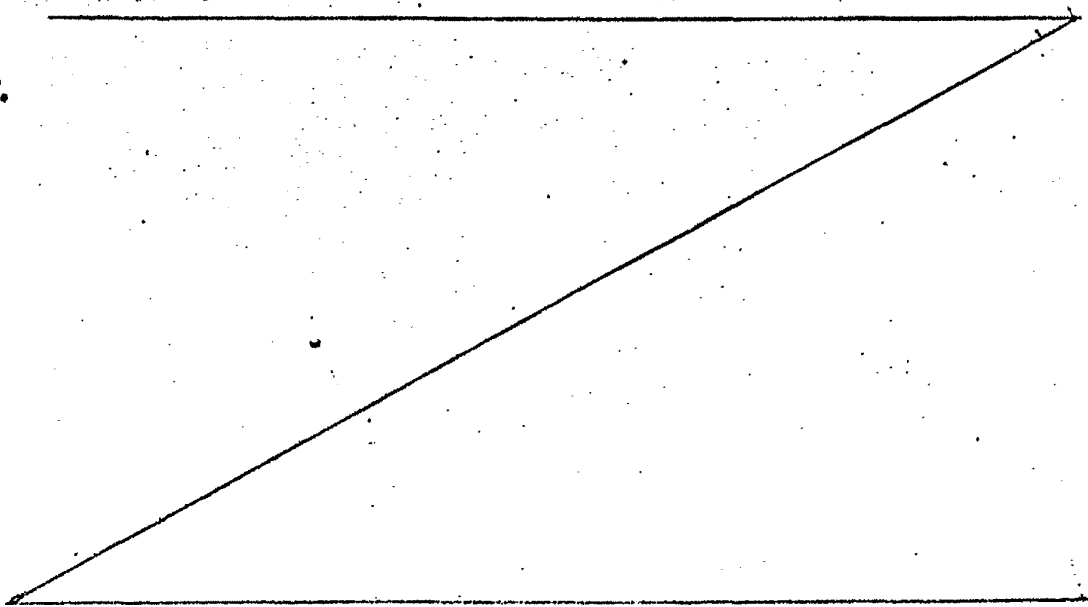
Los compuestos pueden aplicarse oralmente por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones y similares, o parentéricamente en forma de una solución o suspensión inyectable. Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más de los adyuvantes usuales, tal como edulcorantes, aromatizantes, colorantes y agentes de conservación, con el fin de proporcionar una preparación de buen aspecto y agradable al paladar. Las tabletas pueden contener el activo ingrediente/en mezcla con los excipientes farmacéuticos usuales, por ejemplo diluyentes inertes tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración, por ejemplo almidón y ácido algínico, aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden ser sin revestimiento o revestidas mediante las técnicas conocidas con el fin de retardar la desintegración y la adsorción en el conducto gastro-intestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un



374564

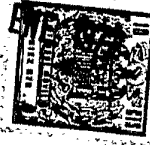
período más prolongado. Semejantemente, las suspensiones, jarabes y elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla con cualquiera de los excipientes usuales que se emplean para la elaboración de tales composiciones, por ejemplo agentes de suspensión (metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de humectación (lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de sorbitana polioxietilénica) y agentes de conservación (etil-p-hidroxibenzoato). Las cápsulas pueden contener el ingrediente activo solo o en mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín. Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de preparación y facilidad de aplicación son composiciones sólidas, particularmente cápsulas de relleno duro y tabletas.

Una formulación representativa adecuada para aplicación oral es una tableta preparada mediante las técnicas usuales de elaboración de tabletas y que contiene lo siguiente (el peso de la tableta producida depende de la dosis que se ha de aplicar):



374564

13

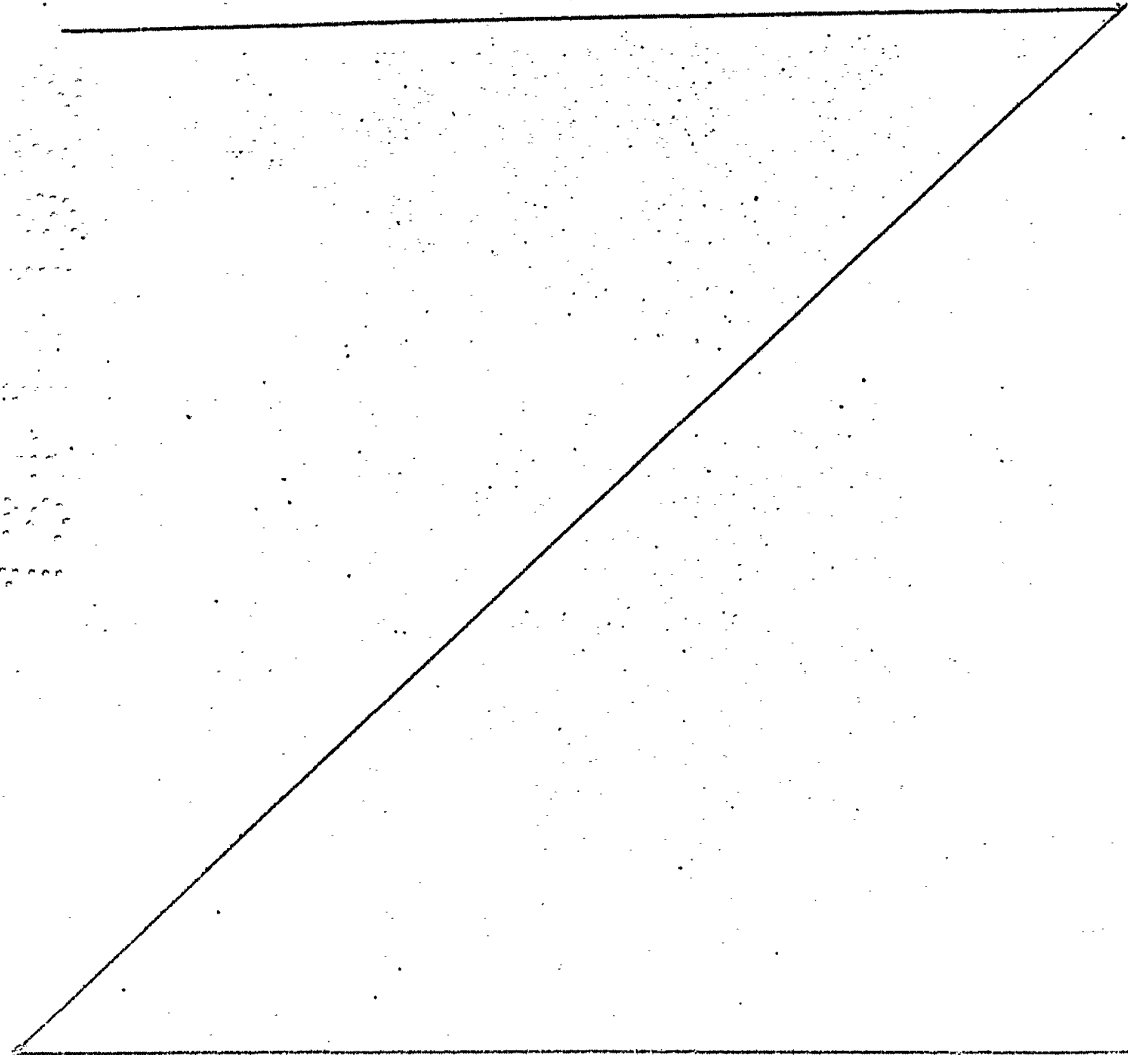


Ingrediente

Partes por peso

	1-(2,6-Dimetil-bencilidenamino)-3-hidroxiguanidina	
	en forma de clorhidrato	10
	tragacanto	2
5	lactosa	79,5
	almidón de maíz	5
	talco	3
	estearato de magnesio	0,5

El Ejemplo siguiente ilustra adicionalmente la invención.



374564

13 ENE



600-6253/I

EJEMPLO: 1-(2,6-Dimetil-bencilidenamino)-3-hidroxiguanidina

Una mezcla de 14,0 g de 2,6-dimetil-benzaldehído-S-metil-
isotiosemicarbazona, 8,7 g de clorhidrato de hidroxilamina, 150 cc
de etanol y 15 cc de agua se agita a temperatura ambiente durante
5 48 horas. La solución se evapora en vacío y el residuo se disuelve en
50 cc de ácido clorhídrico 2 normal, 200 cc de agua y 250 cc de
éter. La fase acuosa se separa, se lava con 250 cc de éter y luego se
trata con 25 cc de hidróxido de amonio concentrado. La mezcla se
extrae luego con éter y el disolvente se separa mediante evaporación.
10 El aceite resultante [1-(2,6-dimetil-bencilidenamino)-3-hidroxi-
guanidina] se convierte luego en el clorhidrato en metanol/éter
pasando gas de cloruro de hidrógeno, seco, a través de la solución. La
mezcla resultante se evapora en vacío para dar 1-(2,6-dimetil-
bencilidenamino)-3-hidroxiguanidina como clorhidrato con un P.F.
15 de 190-192°C.

La 2,6-dimetil-benzaldehído-S-metil-isotiosemicarbazona
arriba usada se prepara calentando al reflujo 20,7 g de 2,6-dimetil-
benzaldehído-tiosemicarbazona con 14,2 g de yoduro de metilo en
250 cc de etanol durante 3 horas, enfriando luego para obtener
20 2,6-dimetil-benzaldehído-S-metil-isotiosemicarbazona como yodhidrato
con un P.F. de 223-225°C (descomp.). La forma de yodhidrato se agita
luego con 1000 cc de una solución de carbonato de sodio 2 normal
durante 1 hora, y la mezcla resultante se extrae 3 veces con 100 cc de
éter y se seca sobre sulfato de sodio para proporcionar 2,6-dimetil-
25 benzaldehído-metil-isotiosemicarbazona en forma de aceite.

13 FM

**374564**

La 2,6-dimetil-

benzaldehído-tiosemicarbazona se obtiene tratando 15,0 g de 2,6-dimetil-benzaldehído con 10,4 g de tiosemicarbácida en 250 cc de etanol a la temperatura del reflujo con agitación durante 2 horas, enfriando luego la mezcla de la reacción y recogiendo el producto mediante filtración.

La 2,6-dimetil-benzaldehído-metil-isotiosemicarbazona también puede prepararse como sigue:

Una mezcla de 15 g de 2,6-dimetil-benzaldehído y 15 g de yodhidrato de S-metil-isotiosemicarbácida en 150 cc de etanol se calienta al reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recoge mediante filtración la 2,6-dimetil-benzaldehído-metil-isotiosemicarbazona en forma de yodhidrato con un P.F. de 223-225°C.

La forma de base libre se prepara agitando durante 1 hora una mezcla de 10 g de yodhidrato de 2,6-dimetil-benzaldehído-metil-isotiosemicarbazona y 200 cc de una solución 2 normal de carbonato de sodio. La elaboración ulterior como se describe más arriba proporciona la forma de base libre como aceite.

13 ENE



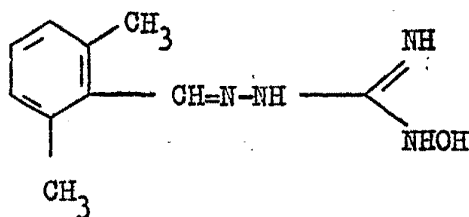
NOTA

374564

5 Descri^{ta} suficientemente la naturaleza del inven^{to}, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indi-
cadas 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 Norteamérica, con los números
784.270 de 16 de diciembre de 1968, 813.697 de 4 de abril
10 de 1969, 842.374 de 16 de julio de 1969, y suiza No.
18076/69 de 4 de diciembre de 1969, acogiéndose por lo
tanto a los beneficios que conceden los Convenios Inter-
nacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia
del referido invento y por lo que se solicita una Patente
15 de Invención, por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIE-
TO PARA LA OBTENCION DE BENCILIDENAMINO-GUANIDINA, carac-
terizándose por lo siguiente:

1a.- Procedimiento para la obtención de bencili-
denamino-guanidina de fórmula I,

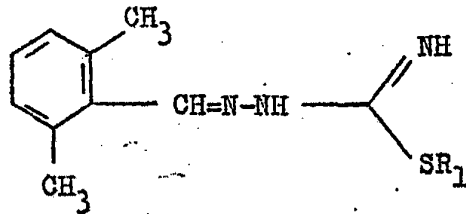

20



I

caracterizado porque se hace reaccionar una dimetilbenzal
dehído-S-alquilisotiosemicarbazona de fórmula II,

13 ENE 1972



374564 II

5 en donde R₁ significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con hidroxilamina, preferentemente en forma de una sal de adición de ácido, en un disolvente inerte que es preferentemente agua en mezcla con un alcohol inferior o con tetrahidrofurano capaz de disolver ambos componentes de la reacción, preferentemente a una temperatura de 20 a 50°C.

10 2ª.- Procedimiento para la producción de una bencilidenamino-guanidina, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,
SANJOZ A. S.

13 ENE 1972

L. GÓMEZ ACEBO Y MODER
E. p. Firmado: F. Hernández Rob