

PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CL. 1.ª <u>C.07</u> <u>A61</u>
SUBCLAS. <u>C</u> <u>H</u>

Case 600-6269
3700/KU/MK

Memoria Descriptiva

sobre:

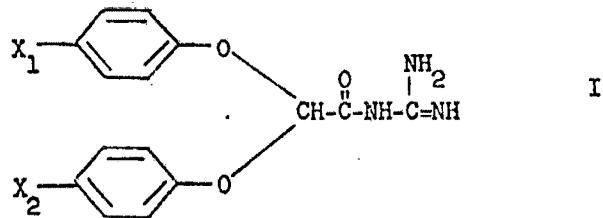
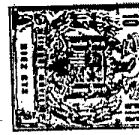
Procedimiento para la producción de bis-fenilacetales para-substituidos de N-amidinoglixilamida.

376199

Solicitante SANDOZ, A.G.,

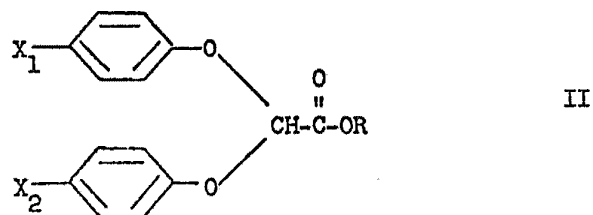
entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

Esta invención se relaciona con un procedimiento de obtención de bis-fenilacetales para-substituidos de N-amidinoglixilamida, de fórmula I,



en donde cada una de X_1 y X_2 , las que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de cloro, bromo o yodo.

De acuerdo con nuestra invención también proporcionamos un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, caracterizado porque se hace reaccionar guanidina con un compuesto de fórmula II,



en donde X_1 y X_2 tienen los significados arriba indicados, y

R representa un grupo alquilo que contiene

de 1 a 6 átomos de carbono.

El procedimiento puede efectuarse en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un alcohol de fórmula $R-OH$, en donde R tiene el significado arriba indicado, por ejemplo etanol. Cuando uno de los componentes de la reacción es un líquido, puede usarse un exceso del componente líquido como disolvente. La reacción puede efectuarse convenientemente a una temperatura de aprox. 0° a $150^\circ C$ y de preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción.



Se prefiere que R en el compuesto de fórmula II sea un grupo alquilo no ramificado.

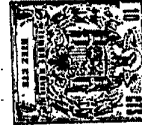
La guanidina para uso en el procedimiento arriba indicado puede liberarse de una sal de guanidina, por ejemplo una sal de ácido mineral, por ejemplo el nitrato, mediante tratamiento con una base fuerte, por ejemplo etóxido de sodio, precisamente antes del uso de la guanidina.

Algunos de los compuestos de fórmula II son conocidos y pueden prepararse mediante métodos conocidos, y los compuestos que no son conocidos pueden prepararse en forma análoga a la descrita en la literatura, por ejemplo Memoria de Patente de Invención de los Países Bajos No. 67,06300, y Brunet et al., Sociéte Chimique de France Boletín Vol. 5, página 383.

Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en donde X_1 es igual a X_2 .

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen una actividad hipocolesterémica/hipolipémica como lo indican los ensayos efectuados con ratas anestesiadas con hexobarbital sódico, de las que se extrae suero o plasma con isopropanol y se determina el contenido de colessterina, y están indicados para el uso correspondiente. Una dosificación diaria indicada adecuada es de 8 a 2000 mg, aplicados preferentemente en unidades de dosificación de aprox. 4 a 500 mg, por ejemplo 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada. Los compuestos pueden aplicarse oralmente como tal o en mezcla con los soportes farmacéuticos

376199-4-



600-6269

usuales, o en forma, por ejemplo, de tabletas, polvos para dispersión, gránulos, cápsulas, jarabes y elixires. Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones

5 pueden contener uno o más adyuvantes usuales, tales 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 ingrediente activo en mezcla con los excipientes farmacéuticos usuales, por ejemplo diluyentes inertes,

10 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 elaborarse sin revestimiento

15 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 período más prolongado. Semejantemente, las suspensiones, los jarabes y los elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla con cualquiera de

20 los excipientes usuales usados para la preparación de tales composiciones, por ejemplo agentes de suspensión (metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), humectantes (lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de sorbitana polioxietilénica), y agentes de conservación (etil-p-hidroxibenzoato). Las cápsulas pueden contener

25 el ingrediente activo solo o en mezcla con un diluyente sólido inerte,



por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín. Las composiciones inyectables se formulan en la forma conocida en el arte y pueden contener apropiados agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión idénticos o similares a los arriba indicados.

5 Las preparaciones farmacéuticas contienen de preferencia de aprox. 10 a 90 % por peso del ingrediente activo.

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 con-

10 teniendo de 25 mg a aprox. 250 mg del ingrediente activo.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales sales son las sales de ácido mineral, tal como el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato y el fosfato, y sales de ácido orgánico,

15 tal como el benzoato, el acetato, el p-toluenosulfonato y el benceno-sulfonato.

Las formulaciones representativas adecuadas para aplicación oral son una tableta preparada mediante las técnicas usuales de elaboración de tabletas y que contiene lo siguiente:

376199

- 6 -



600-6269

	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
	Compuesto de fórmula I, por ejemplo N-amidinoglixilamida, bis-(p-clorofenil)acetal	250
5	Tragacanto	10
	Lactosa	197,5
	Almidón de maíz	25
	Talco	15
	Estearato de magnesio	2,5

10 y una cápsula de relleno duro preparada en la forma usual y que
contiene lo siguiente:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
	Compuesto de fórmula I, por ejemplo N-amidinoglixilamida, bis-(p-clorofenil)acetal	250
15	Diluyente sólido inerte (almidón, lactosa o caolín)	250

El Ejemplo siguiente ilustra la invención sin limitarla en
forma alguna.



EJEMPLO: N-Amidinoglixilamida, bis-(p-clorofenil)acetal.

2,3 g (0,1 átomo-gramo) de metal de sodio se disuelven con
agitación en 150 cc de etanol absoluto. 12,2 g (0,1 molécula-gramo)
de nitrato de guanidina se añaden como sólido, y la mezcla se agita a
5 temperatura ambiente (25°C) durante 1 hora. El nitrato de sodio que se
forma se separa mediante filtración y se lava con 30 cc de etanol
absoluto. El lavado y filtrado combinados se concentran hasta un
volumen de aprox. 50 cc, y a continuación se añaden 32 g (0,1 molécula-
gramo) de metil-bis-(p-clorofenoxi)acetato. La mezcla se calienta
10 sobre un baño de vapor durante 1 hora, el disolvente se separa luego
parcialmente mediante evaporación bajo un vacío, y el producto se
deja cristalizar durante un período de aprox. 18 horas. Los cristales
de N-amidinoglixilamida, bis-(p-clorofenil)acetal se recogen y se
lavan con 30 cc de etanol absoluto; P.F. 175,5-176,5°C.

15 10 g de N-amidinoglixilamida, bis-(p-clorofenil)acetal se
disuelven en 40 cc de etanol absoluto, luego se añaden 70 cc de
etanol saturado con cloruro de hidrógeno. Las impurezas se separan
mediante filtración, el filtrado se concentra luego, y la sal de
cloruro de hidrógeno de N-amidinoglixilamida, bis-(p-clorofenil)acetal
20 se cristaliza del mismo; P.F. 212,5-215°C (descomp.).

376199

-8-

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

5.

corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Norteamérica nº 797.661 de 7 de febrero de 1.969 y en Suiza nº de 26 de enero de 1.970 acciéndose, 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: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE BIS-FENIL ACETALES PARA-SUSTITUIDOS DE N-AMIDINOGLIOXILAMIDA";

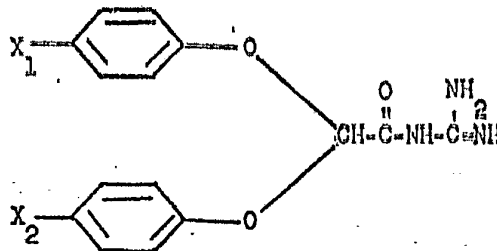
10.

caracterizándose por lo siguiente:

15.

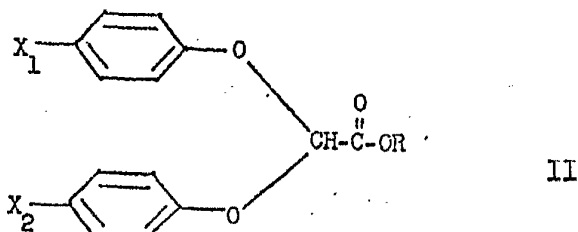
1ª - Procedimiento para la producción de bis-fenilacetales para substituidos de N-amidino-glioxilamida, de fórmula 1,

20.





en donde cada una de X_1 y X_2 , las que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de cloro, bromo o yodo, caracterizado porque se hace reaccionar guanidina con un compuesto de fórmula II,



5. en donde X_1 y X_2 tienen los significados arriba indicados, y R representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente en un disolvente alcohólico de fórmula R-OH, en donde R tiene el significado arriba indicado, y preferentemente a la
10. temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.
- 2ª - Procedimiento para la producción de bis-fenilacetales para-substituídos de N-amidino-glioxilamida, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.
15. Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara..

Madrid, 25 ABR. 1972

S A N D O Z, A.G.,
 J. GOMEZ ACEBO Y MODET
 Ingenieros de la Gran Minería