

376981

P.- 43.903

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

Case
1/317-P 17 70 061.7

Memoria descriptiva 376981

27 FEB 1970



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / de nacionalidad alemana

con domicilio en Ingelheim/Rheim, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 3-AMINO-4-HALOGENO-SIDNONIMINAS"

(Clase Internacional C07d)

17.2.70.

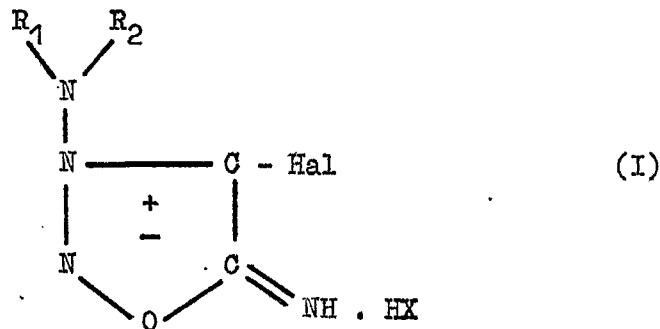
376981

27A



El invento concierne a nuevas 3-amino-halógeno-sidnoniminas sustituidas de la fórmula general

5



10

En esta fórmula:

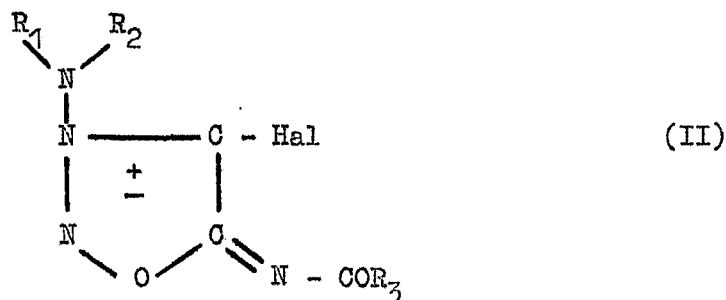
R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o distintos, significan grupos alcohol, cicloalcohol o aralcohol, pudiendo estar sustituidos los grupos aralcohol por metilo o por halógeno, un anillo heterocíclico unido con el átomo de nitrógeno del grupo 3-amino a través de una cadena alcoholeno o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un sistema de anillo heterocíclico, que eventualmente puede contener otros heteroátomos y eventualmente puede estar sustituido por metilo; Hal significa un átomo de halógeno; y X significa el radical de un ácido apropiado para la formación de sales, por ejemplo un hidrácido halogenado, ácido sulfúrico o ácido nítrico.

15

20

25

Los nuevos compuestos pueden ser preparados tratando un compuesto de la fórmula general:



30

17.2.70.

376981

27 FEB



en que R_1 , R_2 y Hal poseen los significados antes indicados, y R_3 significa un grupo alcohol, cicloalcohol, fenilo o halogenofenilo, eventualmente sustituidos, un átomo de nitrógeno perteneciente a un anillo heterocíclico o un grupo alcoxi, o una sal por adición de ácido de este compuesto con, por ejemplo, agentes de acilación usuales, como disoluciones diluidas de ácidos minerales, por ejemplo hidrácidos de halógenos, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico.

10 La acilación transcurre ya a la temperatura ambiente.

No es en absoluto necesario aislar el compuesto de partida de fórmula general II para poder llevar a cabo la acilación. Es posible, en muchos casos, a continuación de la obtención del compuesto de partida de fórmula general II, que se produzca una halogenación en la posición 4 de las moléculas, en un paso para llegar a la acilación del compuesto.

20 A causa de la inestabilidad de las sidnoniminas libres, los productos finales son aislados preferiblemente en forma de sus sales fisiológicamente inocuas. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido perclórico; además ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico o ácido toluenosulfónico.

30 Según el procedimiento explicado arriba con
17.2.70.

376981

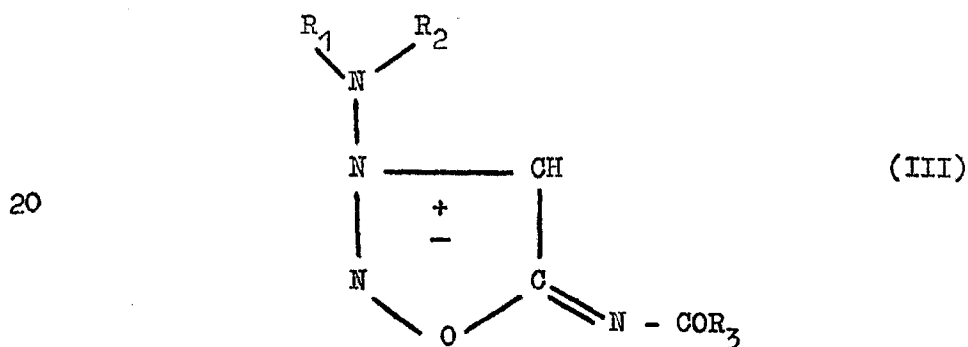
27



más detalle se pueden obtener por ejemplo los siguientes productos finales en forma de sus sales con los ácidos antes citados:

4-bromo-3-dimetilamino-sidnonimina, 3-metil-
 5 -bencil-amino-4-bromo-sidnonimina, 4-bromo-3-metil-alfa-
 metil-bencil-amino-sidnonimina, 4-cloro-3-hexametilenimi-
 no-sidnonimina, 4-bromo-3-piperidino-sidnonimina, 4-bromo-
 3-morfolino-sidnonimina, 4-bromo-3-(1,2,3,4-tetrahidroiso-
 quinoleíno)-sidnonimina, 4-bromo-3-hexametilenimino-sidno-
 10 nimina, 4-cloro-3-morfolino-sidnonimina, 4-cloro-3-dime-
 tilamino-sidnonimina, 4-cloro-3-piperidino-sidnonimina,
 4-yodo-3-morfolino-sidnonimina.

Los compuestos de la fórmula general II utili-
 zados como sustancias de partida pueden obtenerse por
 15 ejemplo por tratamiento de un compuesto de la fórmula:



en donde R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados antes indica-
 25 dos, o una sal por adición de ácido de este compuesto, con
 agentes de halogenación usuales, por ejemplo bromo elemen-
 tal, N-cloro-, -bromo- o -yodo-succinimida y compuestos
 afines. La halogenación se realiza en los disolventes
 usuales, tales como cloruro de metileno, cloroformo, te-
 30 tracloruro de carbono, éter o también agua. En la haloge-

17.2.70.

376981



nación con bromo elemental se aconseja la adición de sales débilmente básicas, tales como bicarbonato de sodio o acetato de sodio, que pueden estar presentes en solución o en suspensión. La reacción puede tener lugar a temperatura moderadamente elevada, a la temperatura ambiente o también bajo enfriamiento. La halogenación con una N-halógeno-succinimida exige en la mayor parte de los casos la adición de peróxido de dibenzoilo o de isobutironitrilo, y eventualmente temperatura elevada. La halogenación tiene lugar con el material de partida en solución o en suspensión.

Los nuevos compuestos poseen interesantes actividades farmacológicas; por ejemplo, disminuyen la presión sanguínea en pequeñas dosis a lo largo de un espacio de tiempo desacostumbradamente largo. Comparada con la del compuesto de estructura similar 3-bencil-sidnonimina, conocido por la bibliografía (véase memoria de patente británica 962.293) la acción de los nuevos compuestos se inicia de manera menos abrupta y tiene mayor duración. También falta la acción estimuladora sobre el sistema nervioso central, indeseable en muchos casos, que se observa con la 3-bencil-sidnonimina. Además, hay que hacer resaltar que con los nuevos compuestos sólo se necesita aproximadamente $1/10$ hasta $1/5$ de la dosis que es necesaria para lograr el mismo efecto de disminución de la presión sanguínea con 3-bencil-sidnonimina.

Para la aplicación en la terapéutica se mezclan sales por adición de ácido apropiadas de los nuevos compuestos con materiales de carga o vehículos farmacéuticos usuales, agentes extendedores, disgregantes, aglutinantes

30
17.2.70.

376981

27F



tes, lubricantes, espesantes o diluyentes, disolventes o solubilizadores, o agentes para lograr un efecto de liberación retardada, que permiten una aplicación enteral o parenteral. En calidad de formas de preparados farmacéuticos se consideran por ejemplo tabletas, grageas, píldoras, cápsulas, soluciones, suspensiones o emulsiones, pudiéndose añadir, además de las nuevas sustancias activas, también agentes de conservación o estabilizadores, emulgentes, sustancias tampón, y también otros agentes terapéuticos, por ejemplo agentes saluréticos. Los preparados farmacéuticos deben contener generalmente 1 a 200 mg, preferiblemente 5 a 50 mg/dosis.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento con más detalle.

15 Ejemplo 1

Bromhidrato de 4-bromo-3-dimetilamino-sidnonimina.

55 g de clorhidrato de N⁶-acetil-3-dimetilamino-sidnonimina son suspendidos, en presencia de 120 g de bicarbonato de sodio, en una mezcla de 100 ml de cloroformo y 1500 ml de éter, y en el transcurso de 2 horas se añaden gota a gota, bajo reflujo y agitación, 20 ml de bromo. La mezcla es calentada durante 3 horas bajo reflujo, los componentes insolubles son separados por filtración, y el filtrado es concentrado en vacío. La resina remanente es cristalizada y recristalizada a partir de etanol y éter de petróleo. P. de f. 159°C (con descomposición). Rendimiento: 48 g (67% de la teoría).

25 Ejemplo 2

Bromhidrato de 4-bromo-3-piperidino-sidnonimina.

30 22 g de bromhidrato de N⁶-acetil-4-bromo-3-pi

17.2.70.

376981 27H



peridino-sidnonimina son disueltos en 400 ml de ácido
clorhídrico 1 N, y son dejados reposar durante 3 días a
la temperatura ambiente. La solución ácida es extraída con
éter, la fase acuosa es neutralizada con solución satura-
5 da de bicarbonato de sodio y es extraída repetidamente
con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos son
secados sobre sulfato de sodio y el disolvente es evapo-
rado en vacío. El residuo es disuelto en isopropanol y
se introduce bromuro de hidrógeno bajo enfriamiento con
10 hielo. Los cristales que se separan después de añadir
éter son recristalizados a partir de isopropanol y éter.
P. de f. 140°C (con descomposición). Rendimiento: 13 g
(67% de la teoría).

Ejemplo 3

15 Bromhidrato de 4-bromo-3-morfolino-sidnonimina.

26 g de clorhidrato de 4-bromo-N⁶-ciclohexil-
carbonil-3-morfolino-sidnonimina son disueltos en 400 ml
de ácido clorhídrico 1 N, y son dejados reposar durante 3
días a la temperatura ambiente. La solución ácida es extraí-
20 da con éter, la fase acuosa es neutralizada con solución
saturada de bicarbonato de sodio y es extraída repetida-
mente con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reuni-
dos son secados sobre sulfato de sodio y son concentrados
en vacío. El residuo es disuelto en metanol, y se introdu-
25 ce bromuro de hidrógeno bajo enfriamiento con hielo. Des-
pués de añadir éter se separan cristales, que son recris-
talizados a partir de metanol y éter. P. de f.: 170°C
(con descomposición). Rendimiento: 7,6 g (35% de la teo-
ría).

17.2.70.

376981



Ejemplo 4

Clorhidrato de 4-bromo-3-(1-hexametilenimino)-sidnonimina.

11,2 g de N⁶-acetil-3-(1-hexametilenimino)-
sidnonimina fueron suspendidos en 100 ml de tetracloruro
de carbono. 26,7 g de N-bromo-succinimida fueron añadidos
5 en pequeñas cantidades, bajo agitación, a la temperatura
ambiente. Después que se terminó la adición, el precipi-
tado formado fue separado por filtración y fue lavado con
tetracloruro de carbono. El filtrado fue evaporado hasta
10 sequedad en vacío. El residuo fue disuelto en una pequeña
cantidad de isopropanol, y la solución fue acidificada con
ácido clorhídrico etéreo. Los cristales separados fueron
recristalizados a partir de isopropanol y éter. P. de f.
142°C. Rendimiento: 13,1 g (77% de la teoría).

15 Ejemplo 5

Clorhidrato de 4-bromo-3-(1-hexametilenimino)-sidnonimina.

11,3 g de N⁶-acetil-3-(1-hexametilenimino)-
sidnonimina fueron suspendidos en 100 ml de tetracloruro
de carbono. 26,7 g de N-bromo-succinimida fueron añadidos
20 en pequeñas cantidades. La mezcla fue dejada reposar du-
rante una hora a la temperatura ambiente. Los componentes
sólidos fueron eliminados por filtración y fueron lava-
dos varias veces con tetracloruro de carbono. El filtrado
y la solución de lavado fueron reunidos y fueron evapora-
25 dos hasta sequedad en vacío. El residuo fue disuelto en
isopropanol y fue acidificado con ácido clorhídrico eté-
reo. El material fue recristalizado a partir de isopropa-
nol y éter. P. de f.: 142°C (con descomposición). Rendi-
miento: 6,3 g (42% de la teoría).

17.2.70.

376981



Ejemplo 6

Clorhidrato de 4-cloro-3-(1-morfolino)-sidnonimina.

44 g de clorhidrato de 4-cloro-N⁶-ciclohexil-carbonil-3-(1-morfolino)-sidnonimina fueron disueltos en
5 175 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 N, y fueron dejados
reposar durante 3 días a la temperatura ambiente. La mez-
cla fue extraída repetidamente con éter, y los extractos
etéreos fueron desechados. La fase acuosa fue neutraliza-
da y fue extraída varias veces con cloroformo. Los extrac-
10 tos clorofórmicos reunidos fueron evaporados hasta seque-
dad en vacío. El residuo fue disuelto en una pequeña can-
tidad de metanol y fue acidificado con cloruro de hidróge-
no etéreo. La sustancia fue recristalizada a partir de me-
tanol y éter. P. de f.: 163°C (con descomposición). Rendi-
15 miento: 16,1 g (53% de la teoría)

Ejemplo A - Grasas

	a) Bromhidrato de 4-bromo-3-dimetilamino-sidnoni-	
	mina	10 mg
	Lactosa	80 mg
20	Fécula de maíz	110 mg
	Fosfato de calcio secundario	40 mg
	Almidón soluble	3 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
	Acido silícico coloidal	4 mg
25		<hr/>
		250 mg

17.2.70.

376981



b) Bromhidrato de 4-bromo-3-piperidino-sidnoni-

	mina	30 mg
	Lactosa	55 mg
	Fécula de maíz	75 mg
5	Fosfato de calcio secundario	30 mg
	Almidón soluble	3 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
	Acido silícico coloidal	4 mg
		<hr/>
		200 mg

10

Ejemplo D - Ampollas

Bromhidrato de 4-bromo-3-dimetilamino-sidnoni-

	mina	10,0 mg
	Cloruro de sodio	18,0 mg
15	Agua destilada	hasta 2 ml

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 26 de marzo de 1968, bajo el Nº P 17 70 061.7, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

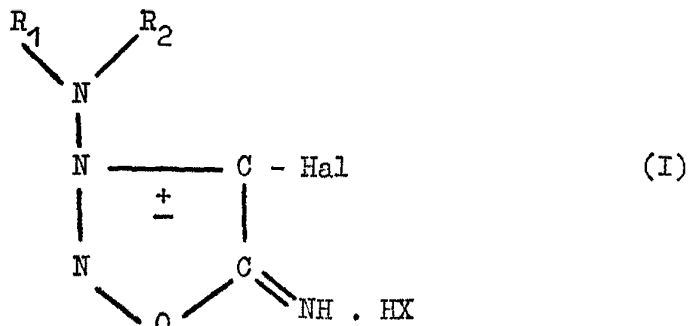
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

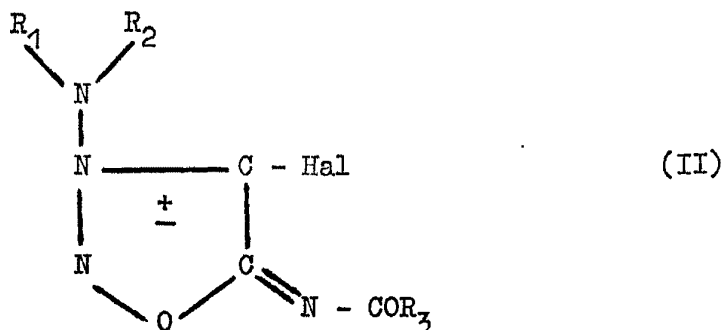
25
17.2.70.



1.- Procedimiento para la preparación de nuevas 3-amino-4-halógeno-sidnoniminas sustituidas de la fórmula general



en que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o distintos, significan grupos alcohilo o aralcohilo, pudiendo estar sustituido el grupo aralcohilo por metilo o por halógeno, un anillo heterocíclico unido con el átomo de nitrógeno del grupo 3-amino a través de una cadena alcohileno o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un sistema de anillo heterocíclico, que eventualmente puede contener otros heteroátomos y eventualmente puede estar sustituido por metilo, Hal significa un átomo de halógeno, y X significa el radical de un ácido apropiado para la formación de sales, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



17.2.70.

376981

27 FEB 1970



5 en que R_1 , R_2 y Hal poseen los significados antes indica-
dos, y R_3 significa un grupo alcohol, cicloalcohol, fe-
nilo o halogenofenilo, eventualmente sustituidos, un áto-
mo de nitrógeno perteneciente a un anillo heterocíclico o
un grupo alcoxi, o una sal por adición de ácido de este
compuesto con por ejemplo, agentes de acilación usuales
y el compuesto así obtenido se transforma con un ácido
XH.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se utiliza como agente de acilación
una disolución acuosa diluída de ácido mineral.

3.- Procedimiento para la preparación de nue-
vas 3-amino-4-halogeno-sidnoniminas.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

27 FEB 1970

P. A.

Alberto de la Cruz
Por Poderes

G.D.S.
17.2.70.