



PATENTE DE INVENCION

Case 500-5249/11

3700/RE/RF

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

*Memoria Descriptiva*  
sobre:

**384491**

Procedimiento para la obtención de derivados  
de acetil-guanidina.

-----

*Solicitante:* DR. A. WANDER AG.,  
entidad suiza, residente en  
115 Monbijoustrasse, 3001 Berna,  
Suiza.

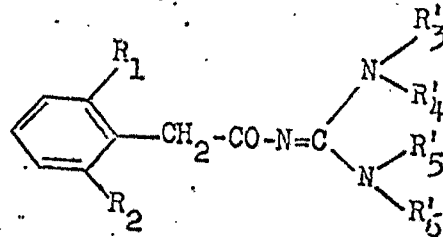
-----

Esta invención se relaciona con derivados de acetil-guanidina.

La invención se relaciona con un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula

5. mola Ia,

384491



Ia

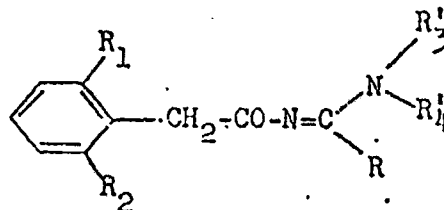
en donde  $R_1$  significa hidrógeno, cloro o metilo, y  
 $R_2$  significa cloro o metilo, y o  
 cada una de

$R_3, R_4, R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser idénticas o diferentes,  
 significa hidrógeno, o un radical alquilo, hidroxialquilo  
 o alcoxialquilo que contiene hasta 6 átomos de carbono,  
 con la condición de que por lo menos uno de los radicales  
 $R_3, R_4, R_5$  y  $R_6$  no signifique hidrógeno.

5

De acuerdo con la invención los compuestos pueden obtenerse  
 mediante un procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar  
 un compuesto de fórmula IV,

10



IV

en donde  $R_1, R_2, R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, y  
 $R$  significa un grupo reactivo capaz de ser dissociado con  
 un átomo de hidrógeno del amoniaco o una amina,

384491



con amoníaco o una amina de fórmula  $R_5^I R_6^I NH$ , en donde  $R_5^I$  y  $R_6^I$  tienen los significados arriba indicados, con la condición de que por lo menos uno de los radicales  $R_3^I$  a  $R_6^I$  de los compuestos que participan en la reacción no signifique hidrógeno.

5 Los grupos R reactivos, adecuados, en los compuestos IV incluyen los grupos alcoxi inferior o alquilmercapto, por ejemplo metoxi o metiltio, y grupos aralquiltio, los que pueden facultativamente estar activados por substituyentes, por ejemplo p-nitrobenciltio. La reacción se efectúa convenientemente en presencia  
10 de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo isopropanol. Cuando se usa amoníaco, es conveniente que éste tenga la forma de una solución concentrada, acuosa. Un procedimiento preferido involucra el disolver el compuesto IV en un disolvente orgánico inerte y añadir luego tal solución de amoníaco o la amina. La reacción se efectúa convenientemen-  
15 te a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. Generalmente es ventajoso agitar la mezcla. Los períodos de reacción típicos fluctúan entre 1 y 10 horas.

Los compuestos resultantes de fórmula Ia pueden aislarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante extracción, pre-  
20 cipitación o formación de sales, y a continuación pueden purificarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante recristalización.

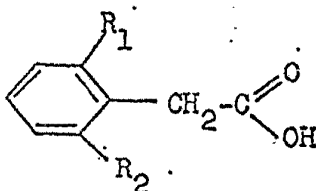
La conversión de las formas de base de los compuestos de fórmula Ia en las formas de sal de adición de ácido, y de las formas

384491



de sal de adición de ácido en formas de base puede efectuarse en la forma usual.

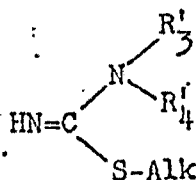
Los compuestos de fórmula IV, en donde R significa un grupo alquiltio o alcoxi inferior, o un grupo aralquiltio que puede facultativamente estar substituido, usados como materiales iniciales, pueden obtenerse haciendo reaccionar haluros, especialmente cloruros o bromuros, de compuestos de fórmula II,



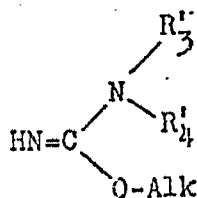
II

en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados,

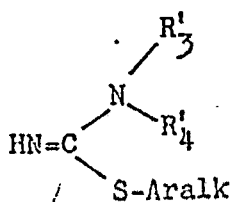
con compuestos de fórmulas VI, VII u VIII,



VI



VII



VIII



384491

en cuyas fórmulas Alk significa un radical alquilo inferior, y

Aralk significa un radical aralquilo facultativa-  
mente substituido, por ejemplo el radical  
p-nitrobencilo, y

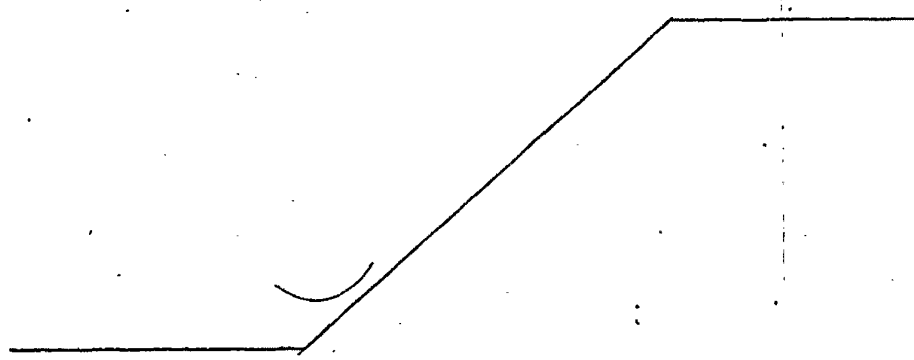
5  $R'_3$  y  $R'_4$  tienen los significados arriba indicados.

Los compuestos de fórmula II, usados como materiales inicia-  
les, así como sus derivados reactivos, son conocidos o pueden produ-  
cirse a partir de materiales iniciales conocidos mediante métodos de  
por sí conocidos.

10 Las consideraciones involucradas y las condiciones de re-  
acción adecuadas serán evidentes para el experto en la materia,  
particularmente después de consultar los métodos descritos para la  
preparación de los compuestos  $I_a$  y los Ejemplos siguientes.

15 Aquellos compuestos de fórmula IV, en donde el radical R tie-  
ne un significado que no sea alcoxi inferior, un grupo alquilmercapto  
o un grupo aralquiltio facultativamente substituido, pueden producirse  
en forma análoga.

20 Los compuestos de fórmula  $I_a$  poseen propiedades farmaco-  
dinámicas, particularmente una actividad antihipertensiva, como lo  
indican los ensayos con animales al aplicarse los compuestos en



384491

- 6 -



500-5249/II

forma oral o intravenosa, por una reducción de la presión sanguínea en las ratas experimentalmente hipertónicas (véase F.Gross, P.Loustalot y F.Sulser, Arch.exper.Path.Pharmakol. 229, 381-388 [1956]). Por lo tanto, su uso está indicado en el tratamiento de la hipertonia en  
5 general y particularmente en el tratamiento de la hipertonia renal y esencial.

Se ha encontrado que los siguientes compuestos de la invención tienen una actividad particularmente interesante:

- 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetil]-1-metilguanidina,
- 10 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetil]-1-etilguanidina,
- 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetil]-1-propilguanidina,
- 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetil]-1-isopropilguanidina,
- 2-[2-(2,5-diclorofenil)-acetil]-1,1-dimetilguanidina,
- 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetil]-1,3-dimetilguanidina y
- 15 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetil]-1-(3-hidroxipropil)-guanidina.

Las dosificaciones diarias indicadas, adecuadas, fluctúan entre 5 y 20 mg, aplicados de preferencia en forma de dosificación única conteniendo de 5 a 10 mg del compuesto de fórmula Ia.

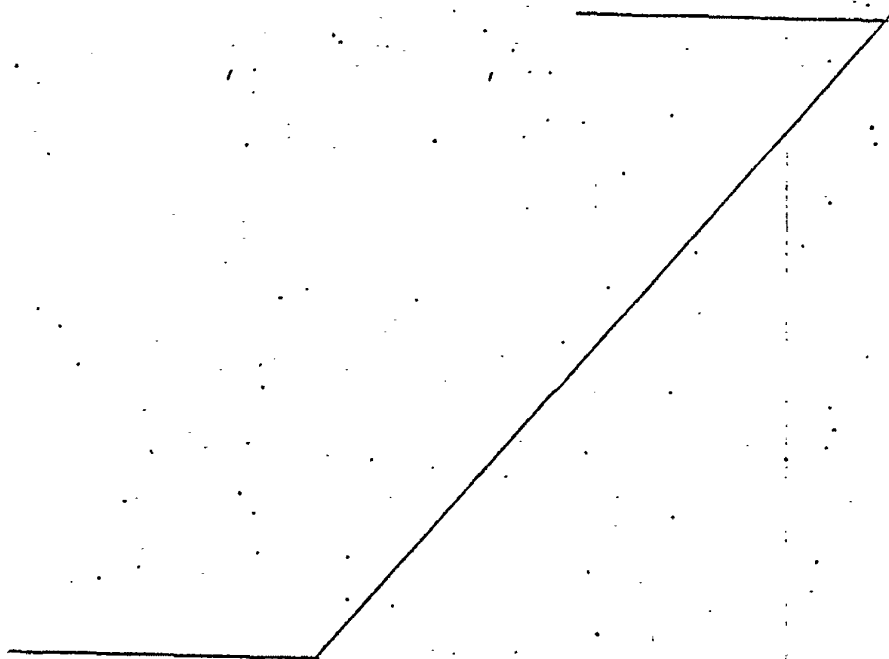
Los compuestos de fórmula Ia pueden usarse como medica-  
20 mentos por sí mismos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas para aplicación oral, por ejemplo en forma de tabletas o grageas, o para aplicación parentérica, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.



Los compuestos también pueden usarse en forma de sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados para tal formación de sales el ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, y ejemplos de ácidos orgánicos adecuados son el ácido toluenosulfónico, acético, malónico, succínico, málico, maleico y tartárico.

Una composición para tabletas preferida consiste de 10 mg del compuesto de fórmula  $I_a$ , por ejemplo 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetil]-1-(3-hidroxiopropil)-guanidina en forma de clorhidrato, 108 mg de lactosa, 2 mg de aceite de parafina, 1 mg de gelatina, 13 mg de almidón de maíz y 6 mg de talco. Si se desea, esta tableta puede estar provista de una ranura de partición.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas son sin corregir.





384491

EJEMPLO 1: 2-[2-(2,6-Diclorofenil)-acetil]-1,3-dimetilguanidina.

Una suspensión de 24,7 g de yoduro de N,N',S-trimetil-  
isotiouronio en 100 cc de isopropanol se trata con 20 cc de una  
solución acuosa de amoníaco al 20 % y se calienta sobre un baño de  
5 vapor hasta que queda finalizado el desprendimiento de metilmercaptán.  
La mezcla de la reacción se evapora hasta sequedad y se seca con  
isopropanol mediante destilación azeotrópica. 21,9 g de éster  
metílico del ácido 2,6-diclorofenilacético y una solución de  
0,1 molécula-gramo de etilato de sodio en 200 cc de etanol se añaden  
10 a la solución de yodhidrato de 1,3-dimetilguanidina, después de lo  
cual se deja reposar la mezcla de la reacción a temperatura ambiente  
durante 14 días. Durante este periodo el metanol resultante se separa  
periódicamente mediante destilación con algo de etanol y se reemplaza  
cada vez con isopropanol. Después de evaporar hasta sequedad el re-  
15 siduo se diluye con éter y se acidifica hasta un pH de 2 con ácido  
clorhídrico en etanol. El precipitado resultante se separa mediante  
filtración, se disuelve en agua y se alcaliniza con una solución  
diluida de sosa cáustica. Las bases precipitadas se separan, se  
suspenden en agua y se disuelven mediante la adición de ácido  
20 clorhídrico diluido y calentamiento. La solución caliente se trata  
con carbón vegetal y se filtra. Al enfriar, el filtrado proporciona  
agujas de color amarillo apagado, las que se recristalizan de agua.  
Se obtiene el clorhidrato de 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetil]-1,3-  
dimetilguanidina con un P.F. de 247-249°C.



EJEMPLO 2: 2-[2-(2,6-Diclorofenil)-acetil]-1-metilguanidina.

Una solución de 1,3 g de S-metil-N-(2,6-diclorofenil-acetil)-isotiourea en 100 cc de etanol se trata con gas de metilamina seco a temperatura ambiente. La solución saturada se evapora hasta sequedad, el residuo se disuelve en una pequeña cantidad de etanol y la solución se acidifica hasta un pH de 2 con ácido clorhídrico en etanol. La mezcla resultante se diluye con éter, el producto cristalino precipitado se separa y se cristaliza de isopropanol caliente. Se obtiene el clorhidrato de 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetil]-1-metilguanidina en forma de un polvo blanco con un P.F. de 248-252°C.

EJEMPLO 3: 2-[2-(2,6-Diclorofenil)-acetil]-1-(4-hidroxibutil)-guanidina.

11,0 g de S-metil-N-(2,6-diclorofenil-acetil)-isotiourea se disuelven en 120 cc de isopropanol y se añaden 3,5 g de 4-hidroxibutilamina. La mezcla de la reacción se calienta al reflujo y se agita durante 6 horas, se deja enfriar durante la noche, se le añade ácido clorhídrico en etanol y luego se concentra mediante evaporación. El residuo se divide entre agua y éter y la fase acuosa se concentra mediante evaporación. El residuo se tritura con acetona y se cristaliza de isopropanol/éter diisopropílico, con lo cual se obtiene el clorhidrato de 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetil]-1-(4-hidroxibutil)-guanidina con un P.F. de 158-160°C.

384491

- 10 -



500-5249/II

EJEMPLO 4: 2-[2-(2,6-Diclorofenil)-acetil]-1-(6-hidroxihexil)-  
guanidina.

3 g de S-metil-N-(2,6-diclorofenil-acetil)-isotiourea se disuelven en 120 cc de isopropanol y se añaden 1,5 g de 6-amino-  
5 1-hexanol. La mezcla de la reacción se calienta al reflujo durante dos horas y media, se deja enfriar durante la noche y se concentra mediante evaporación. El residuo se trata con ácido clorhídrico en etanol y se concentra nuevamente mediante evaporación. El residuo se divide entre tolueno y agua y la fase acuosa se concentra mediante evapora-  
10 ción. El residuo se trata con isopropanol y se cristaliza de isopropanol/éter diisopropílico, con lo cual se obtiene el clorhidrato de 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetil]-1-(6-hidroxihexil)-guanidina con un P.F. de 152-153°C.

EJEMPLO 5: 2-[2-(2,6-Diclorofenil)-acetil]-1-(5-hidroxipentil)-  
15 guanidina.

5,5 g de S-metil-N-(2,6-diclorofenil-acetil)-isotiourea y 2,1 g de 5-amino-1-pentanol se disuelven en 200 cc de isopropanol y la solución se calienta al reflujo durante 6 horas. La mezcla de la  
20 reacción se deja enfriar durante la noche, luego se le añade una solución de ácido clorhídrico en etanol y la solución se concentra mediante evaporación. El residuo se divide entre agua y tolueno y la fase acuosa se concentra mediante evaporación. El residuo se trata con isopropanol y se cristaliza 3 veces de isopropanol, con lo cual se obtiene clorhidrato de 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetil]-1-(5-hidroxi-  
25 pentil)-guanidina con un P.F. de 183-185°C.

N O T A

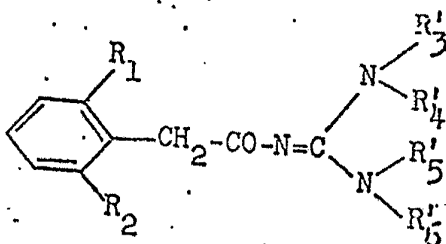
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a tres Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 2575/69 de 20 de febrero de 1.969; 4691/69 de 27 de marzo de 1.969 y 16575/69 de 7 de noviembre de 1.969 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: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACETIL-GUANIDINA; caracterizándose por lo siguiente:

- 1ª -Procedimiento para la obtención de derivados de acetil-guanidina, de fórmula 1ª,



ME

384491

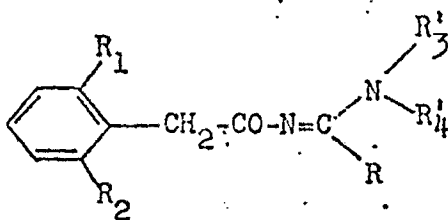


Ia

en donde  $R_1$  significa hidrógeno, cloro o metilo, y  
 $R_2$  significa cloro o metilo, y o  
 cada una de

$R'_3, R'_4, R'_5$  y  $R'_6$ , que pueden ser idénticas o diferentes,  
 significa hidrógeno, o un radical alquilo, hidroxialquilo  
 o alcoxialquilo que contiene hasta 6 átomos de carbono,  
 con la condición de que por lo menos uno de los radicales  
 $R'_3, R'_4, R'_5$  y  $R'_6$  no signifique hidrógeno,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV,



IV

10

en donde  $R_1, R_2, R'_3$  y  $R'_4$  tienen los significados arriba indicados, y  
 $R$  significa un grupo reactivo capaz de ser disociado con  
 un átomo de hidrógeno del amoníaco o una amina,

*m/c*

384491



-13-

5. con amoniaco o una amina de fórmula  $R_5 R_6 NH$ , en donde  $R_5$  y  $R_6$  tienen los significados arriba indicados, con la condición de que por lo menos uno de los radicales  $R_3$  a  $R_6$  de los compuestos que participan en la reacción no signifique hidrógeno.

2º - Procedimiento para la obtención de derivados de acetil-guanidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

19 OCT. 1973

Madrid,

DR. A. WANDER AG.,

GONZALEZ ACEVEDO Y MODESTO  
P. P. Firmado: L. Gasta Fernández

mte