

PATENTE DE INVENCION

Case 500-5249/111

3700/RE/RF

SE	CA
CLAS	601 C
CLAS E	
SUBCLAS	C

14 OCT 1971



384492

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados
de acetyl-guanidina.

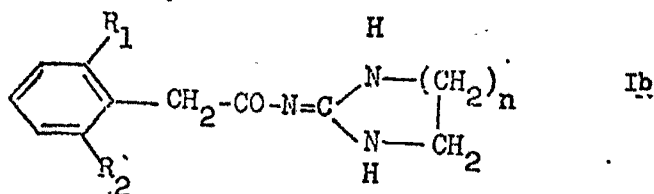
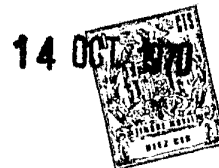
Solicitante: DR. A. WANDER AG.,
entidad suiza, residente en
115 Monbijoustrasse, 3001 Berna,
Suiza.

Esta invención se relaciona con deri-
vados de acetyl-guanidina.

La invención se relaciona con un proce-
dimiento para la producción de compuestos de fórmu-

5. la 1b,

384492



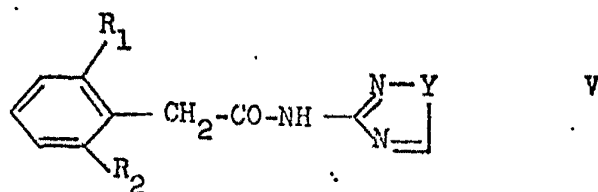
en donde R_1 significa hidrógeno, cloro o metilo, y

R_2 significa cloro o metilo, y

n significa 1 o 2.

De acuerdo con la invención los compuestos pueden obtenerse

5 mediante un procedimiento caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula V,



en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y

Y significa un grupo $-CH_2-$ o $-CH=CH-$.

La reducción de los compuestos de fórmula V

10 puede efectuarse, por ejemplo, mediante la acción de hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo un catalizador de metal noble, especialmente un catalizador de Adams. Con este fin los materiales iniciales de fórmula V pueden disolverse

384492

14

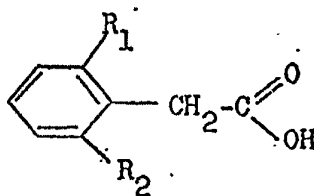


en un disolvente orgánico adecuado tal como etanol, y se efectúa la hidrogenación con hidrógeno a temperatura ambiente o con ligero calentamiento y a presión normal, convenientemente hasta que se haya absorbido la cantidad teórica de hidrógeno.

5 Los compuestos resultantes de fórmula Ib pueden aislarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante extracción, precipitación o formación de sales, y a continuación pueden purificarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante recristalización.

10 La conversión de las formas de base de los compuestos de fórmula Ib en las formas de sal de adición de ácido, y de las formas de sal de adición de ácido en formas de base puede efectuarse en la forma usual.

15 Los materiales iniciales de fórmula V, en donde Y significa un grupo $-CH_2-$, pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos de fórmula II,



II

en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, o sus derivados reactivos con 2-aminoimidazol,



384492

14 OCT. 1976

y los compuestos de fórmula V, en donde Y significa un grupo $-CH=CH-$, pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos de fórmula II o sus derivados reactivos con 2-aminopirimidina.

5 Los compuestos de fórmula II, usados como materiales iniciales, así como sus derivados reactivos, son conocidos o pueden producirse a partir de materiales iniciales conocidos mediante métodos de por sí conocidos.

10 Las consideraciones involucradas y las condiciones de reacción adecuadas serán evidentes para el experto en la materia, particularmente después de consultar el Ejemplo siguiente y el método descrito para los compuestos Ib.

15 Los compuestos de fórmula Ib poseen propiedades farmacodinámicas, particularmente una actividad antihipertensiva, como lo indican los ensayos con animales al aplicarse los compuestos en 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 general y particularmente en el tratamiento de la hipertonia renal y esencial.

20

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

2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetilimino]-imidazolidina,

2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetilimino]-hexahidropirimidina.

384492



14 OCT 1977

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 I_b.

5 Los compuestos de fórmula I_b pueden usarse como medicamentos 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.

10 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.

15 Una composición para tabletas preferida consiste de 10 mg del compuesto de fórmula I_b, por ejemplo 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetilimino]-imidazolidina, 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
20 tableta puede estar provista de una ranura de partición.

En el siguiente Ejemplo no limitativo todas las temperaturas son sin corregir.



384492

EJEMPLO : 2-[2-(2,6-Diclorofenil)-acetilimino]-hexahidropirimidina.

3 g de 2-(2,6-diclorofenil-acetamido)-pirimidina en
400 cc de etanol absoluto conteniendo 0,005 moléculas-gramo de gas de
cloruro de hidrógeno seco se hidrogenan en presencia de 0,5 g de
5 catalizador de Adams a temperatura ambiente. Después de 15 minutos
queda finalizada la absorción de hidrógeno, el catalizador se separa
mediante filtración y el filtrado se concentra hasta aprox. 20 cc. Al
enfriar se forma una substancia sólida blanca, la que se separa
mediante filtración, se lava con éter, se seca a 70°C y se cristaliza
10 2 veces de metanol/éter. Se obtiene el clorhidrato de
2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetilimino]-hexahidropirimidina en forma de
agujas blancas con un P.F. de 283-286°C (descomp.).

En forma análoga a la descrita en el Ejemplo precedente
los siguientes compuestos pueden prepararse:

15 2-[2-(2,6-Diclorofenil)-acetilimino]-imidazolidina; el clorhidrato
tiene un P.F. de 265-267°C.

2-[2-(2,6-Dimetilfenil)-acetilimino]-imidazolidina; la base libre
tiene un P.F. de 205-206°C.

2-[2-(2-Clorofenil)-acetilimino]-hexahidropirimidina; el clorhidrato
tiene un P.F. de 233-235°C.

384492

14.000.000



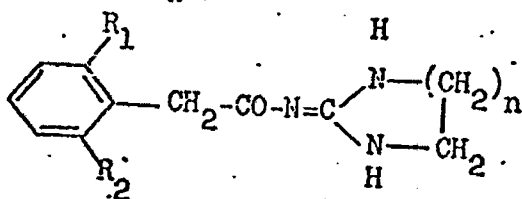
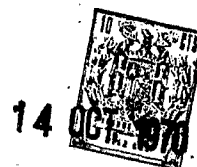
-7-

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
5. 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:
10. 15. 20. 1ª - Procedimiento para la obtención de derivados de acetil-guanidina de fórmula lb,

ME

384492

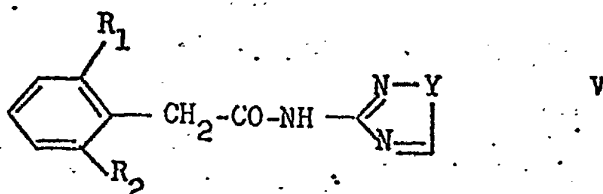


en donde R_1 significa hidrógeno, cloro o metilo, y

R_2 significa cloro o metilo, y

n significa 1 o 2.

caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula V,



5 en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y

Y significa un grupo $-\text{CH}-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$

2. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque la reducción se efectúa mediante hidrogenación catalítica.

ME

384492



-9-

3ª - Procedimiento para la obtención de derivados de acetil-guanidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

14 OCT. 1970

DR. A. WANDER AG.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. m. Firmado: F. Hernández Ruiz

ME