

27 JUN 1973



PATENTE DE INVENCION

Case 500-5249/1V

3700/RE/RE

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

1384493

## Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados  
de acetil-guanidina.

-----

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

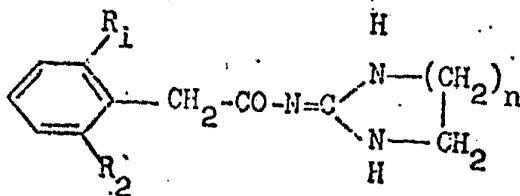
-----

Esta invención se relaciona con derivados de acetil-guanidina.

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

5. la 1b,

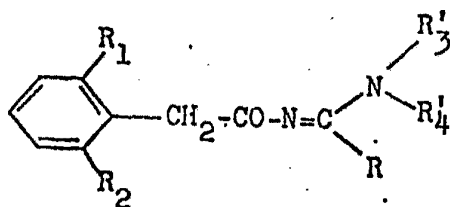
384493



Ib

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  
 mediante un procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar  
 un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados,  
 $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser idénticas o diferentes,  
 significan hidrógeno, o un radical alquilo,  
 hidróxialquilo o alcoxialquilo que contiene hasta  
 6 átomos de carbono, y  
 $R$  significa un grupo reactivo capaz de ser dissociado  
 con un átomo de hidrógeno de una diamina,  
 con una diamina de fórmula  $H_2N-(CH_2)_n-CH_2-NH_2$ , en donde  $n$   
 tiene el significado arriba indicado.

5

10

15

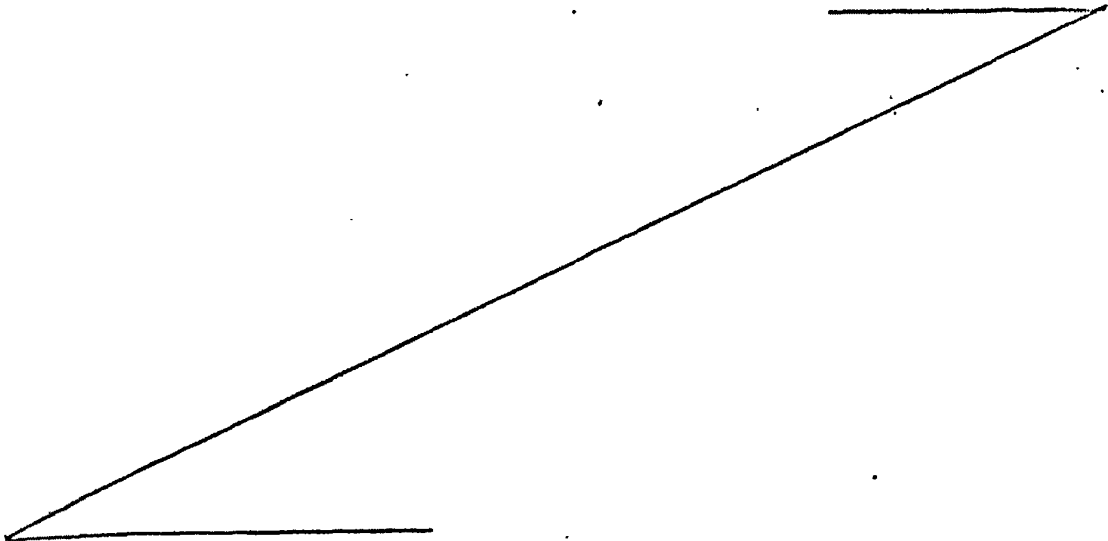


384493

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 sustituyentes, por ejemplo p-nitrobenciltio. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo isopropanol. Un procedimiento preferido involucra el disolver el compuesto IV en un disolvente orgánico inerte y añadir luego la diamina. La reacción se efectúa convenientemente 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 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.

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.

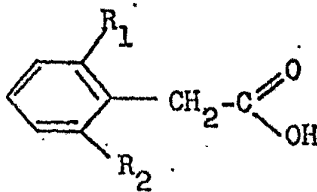




384493

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,

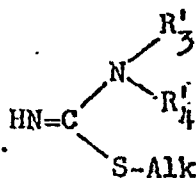
5



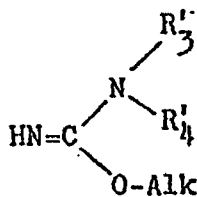
II

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

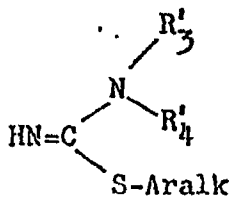
con compuestos de fórmulas VI, VII u VIII,



VI



VII



VIII



384493

en cuyas fórmulas Alk significa un radical alquilo inferior, y

Araik 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 reacción adecuadas serán evidentes para el experto en  
la materia, particularmente después de consultar el método  
descrito para la preparación de los compuestos Ib y el  
Ejemplo siguiente.

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

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



384493

5 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.

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

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

10 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetilimino]-hexahidropirimidina,

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<sub>b</sub>.

15 Los compuestos de fórmula I<sub>b</sub> 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.

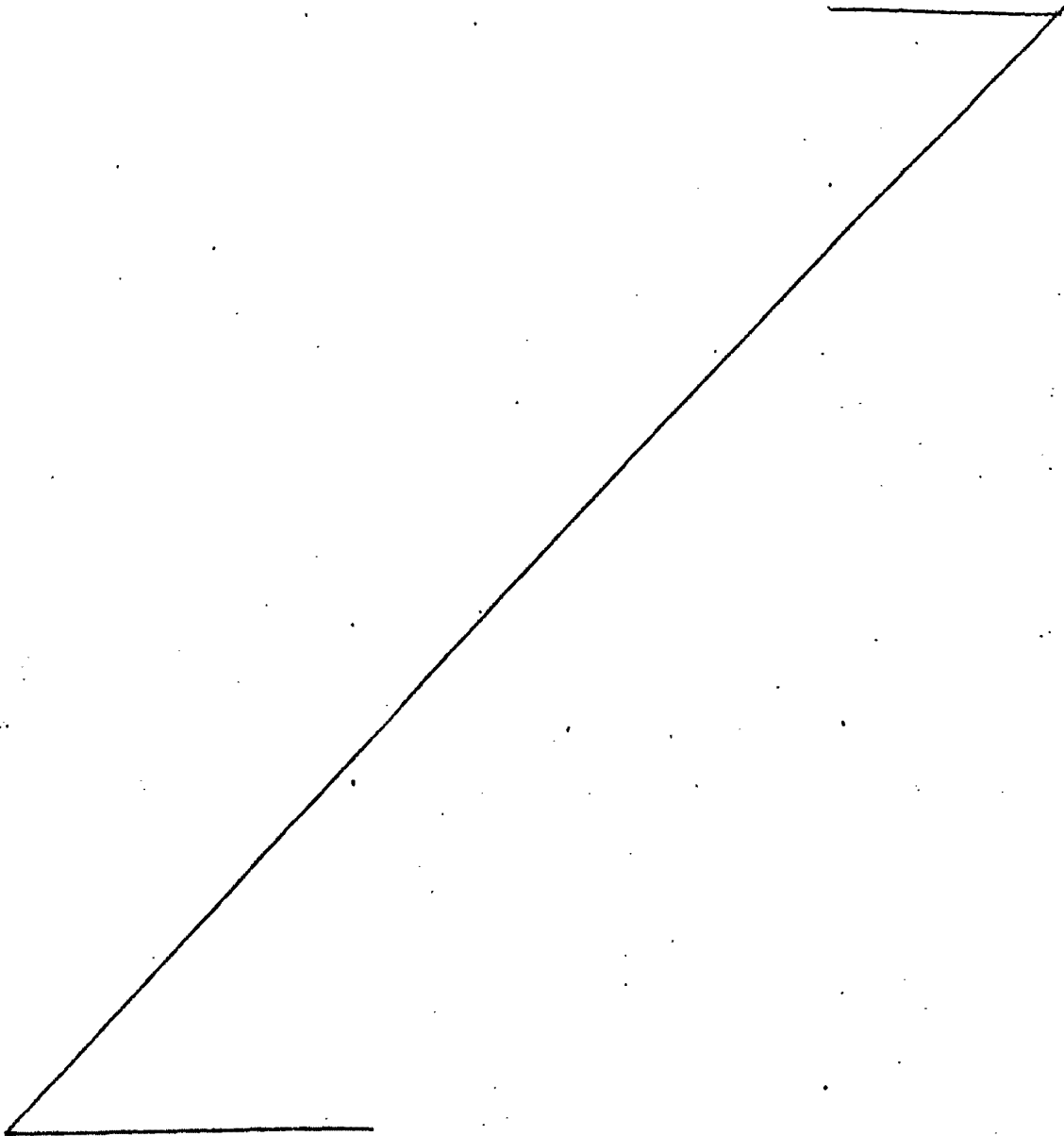
20 Los compuestos también pueden usarse en forma de sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados para tal formación de sales el ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, y ejemplos de ácidos orgánicos adecuados son el ácido toluenosulfónico,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



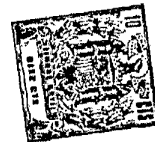
**384493**

Una composición para tabletas preferida consiste de 10 mg del compuesto de fórmula I<sub>b</sub>, 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 5 tableta puede estar provista de una ranura de partición.

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



384493



500-5249/IV

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

2,8 g de S-metil-N-(2,6-diclorofenil-acetil)-isotiourea se añaden a 0,6 g de etilendiamina, con lo cual la mezcla se calienta ligeramente y se desprende metilmercaptán. La substancia sólida  
5 obtenida después de enfriar la mezcla de la reacción se separa, se agita con 20 cc de etilendiamina, se separa mediante filtración, se lava con agua y se recoge en 100 cc de ácido clorhídrico diluido. La suspensión de ácido clorhídrico se filtra con el fin de separar el material inicial y el filtrado se alcaliniza con solución de sosa  
10 cáustica diluida. La base precipitada se separa, se lava y se trata con isopropanol, con lo cual se obtiene 2-[2-(2,6-diclorofenil)-acetilimino]-imidazolidina en forma de un polvo blanco con un P.F. de 234-237°C.

El material inicial usado puede obtenerse como  
15 sigue:

Una solución de 5,6 g de cloruro del ácido 2,6-dicloro-  
fenil-acético en 10 cc de acetona se añade lentamente a una solución de 4,7 g de S-metilisotiourea en 120 cc de acetona. El cloruro de S-metilisotiouronio precipitado se separa mediante filtración y el  
20 filtrado se concentra mediante evaporación. El residuo se cristaliza 2 veces de éter diisopropílico, con lo cual se obtiene S-metil-N-(2,6-diclorofenil-acetil)-isotiourea en forma de cristales rómbicos blancos con un P.F. de 125-127°C.



En forma análoga a la descrita en el ejemplo precedente los compuestos siguientes pueden producirse:

5. 2-[2-(2,6-Diclorofenil)-acetilimino]-hexahidropiridina; el clorhidrato tiene un P.F. de 285-287°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.

10.

N O T A

15.

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

20.

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:

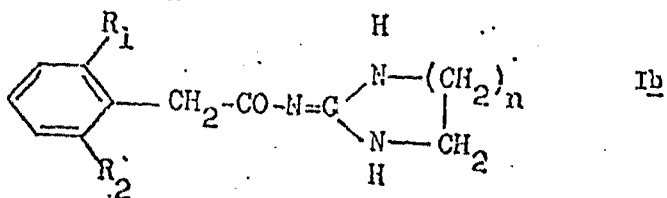
25.

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 lb,



# 384493



en donde  $R_1$  significa hidrógeno, cloro o metilo, y

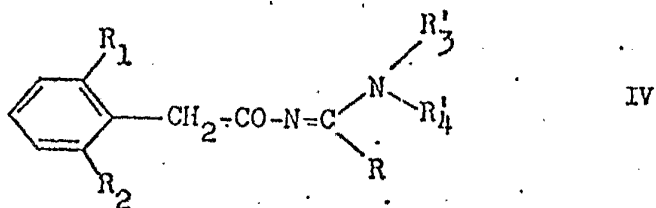
$R_2$  significa cloro o metilo, y

$n$  significa 1 o 2.

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto

5

de fórmula IV,



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

$R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser idénticas o diferentes,

significan hidrógeno, o un radical alquilo,

hidróxialquilo o alcoxialquilo que contiene hasta

10

6 átomos de carbono, y

$R$  significa un grupo reactivo capaz de ser disociado

con un átomo de hidrógeno de una diamina,

con una diamina de fórmula  $H_2N-(CH_2)_n-CH_2-NH_2$ , en donde  $n$

tiene el significado arriba indicado.

384493 27



-11-

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

5.

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

Madrid, 27 JUN. 1973.

DR. A. WANDER AG.,

J. GOMEZ ACEBO Y CODET

p.º Firmador: Suarez Diaz

*Jesús Suárez Díaz*