



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	20 AT
	22	FECHA DE PRESENTACION	

**PATENTE DE INVENCION 443725**

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO <b>55209/74</b>	32 FECHA <b>20-12-74</b>	33 PAIS <b>Inglaterra</b>
--	--------------------------	---------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL <b>C07D; A61K</b>	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION  
**"METODO PARA PRODUCIR UN PRODUCTO HIPOTENSOR"**

71 SOLICITANTE (S)  
**LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LOVENS KEMISKE  
FABRIK PRODUKTIONSAKTIESELSKAB)**

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
**DK-2750 BALLEHUP (Dinamarca)**

72 INVENTOR (ES)  
**Hans Jørgen Petersen, danés.**

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
**D. Francisco Garcia Cabrerizo**      **- 7 ENE. 1977**

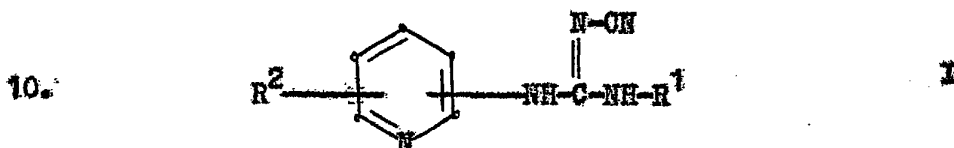
UNE A-4 MOD. 3106

**CONCEDIDA**  
UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

**POOR  
QUALITY**

La presente invención se refiere a un método para preparar una serie de nuevos compuestos, a los mencionados compuestos y a las composiciones que los contienen que son útiles en la práctica tanto médica como veterinaria, y a los métodos para tratar pacientes que sufran ciertas enfermedades con dichos compuestos.

Los nuevos compuestos tienen la fórmula general I.



o las formas tautómeras de la misma, en la que el radical -  
cianoguanidilo  $R^1$ -sustituido está colocado en la posición 2,  
3 ó 4 del anillo de piridina, y en la que  $R^1$  representa un  
15. radical hidrocarbonado alifático, saturado o insaturado, de  
cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de car-  
bono, un radical cicloalquilo o cicloalqueno que tiene de  
3 a 7 átomos de carbono, un radical arilo o aralquilo, y  $R^2$   
representa hidrógeno, halógeno, radicales hidroxilo, alquilo  
inferior o alcoxi. Más particularmente,  $R^1$  puede representar  
20. un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-  
butilo, sec-butilo, o terc-butilo, o uno de los radicales -  
pentilo isómeros, por ejemplo terc-pentilo y neopentilo, ra-  
dicales hexilo isómeros por ejemplo 1-metil-1-etilpropilo,  
25. o radicales heptilo isómeros por ejemplo el radical 1,1-die-  
tilpropilo o radicales alqueno correspondientes, un radi-  
cal ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, dimetilciclobu-  
tilo, metilciclopenteno, ciclohexilo o cicloheptilo, un -  
radical ciclopenteno, ciclohexeno o ciclohepteno, un  
30. radical fenilo o fenilo sustituido, un radical bencilo o fe

nilético.

En caso de que los compuestos preparados de acuerdo con la invención contengan uno o más átomos de carbono asimétricos, estos compuestos pueden formar estereoisómeros. La presente invención comprende también la preparación de tales estereoisómeros y las mezclas racémicas de los mismos.

5.

La presente invención comprende además la preparación de sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I con ácidos.

10.

Los nuevos compuestos preparados de acuerdo con la invención han resultado ser de un modo sorprendente compuestos hipotensores de elevada actividad que producen una reducción importante de la presión venosa. Tienen una baja toxicidad y en consecuencia una elevada relación terapéutica.

15.

El efecto es inesperado, puesto que la literatura, (J. Med. Chem. Vol. 11, p. 811 (1-968)) que describe las cianoguanidinas de la fórmula  $\text{NH}_2-\overset{\text{N-CN}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{NHR}$  que tienen un efecto hipotensor aunque de una actividad muy inferior a la de los compuestos de la presente invención, especifica además que cuando es sustituido el grupo amino libre se pierde completamente el efecto hipotensor.

20.

A la vista de esta información, constituye un hallazgo muy notable el hecho de que los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención tengan una actividad que es muy superior a la de por ejemplo la "Guancidina", que es el compuesto más potente de la literatura mencionada anteriormente y que es la N-ciano-N'-terc-pentilguanidina.

25.

Los nuevos compuestos preparados de acuerdo con la invención han demostrado ejercer un poderoso efecto antihipertensor prolongado en varias especies animales cuando son administrados.

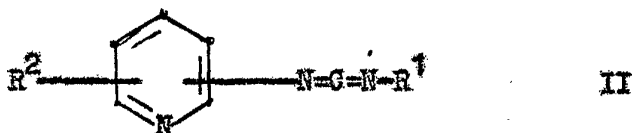
30.

5. ministrados por vía enteral o parenteral. Dentro de la gama de las dosis antihipertensoras así como con dosis superiores, los compuestos están desprovistos de todo efecto sobre el sistema nervioso central. El único efecto colateral observado es una taquicardia compensatoria. Según se cree, estos compuestos ejercen su acción antihipertensora a través de un efecto periférico sobre los vasos sanguíneos.

10. Así pues, se ha descubierto de un modo sorprendente que los presentes compuestos tienen un favorable índice terapéutico, por administración tanto enteral como parenteral, mitigando los estados hipertensivos y siendo compuestos bien tolerados que, en experimentos preliminares, no han mostrado efectos adversos.

15. La invención comprende pues los métodos para la preparación de los compuestos descritos más arriba.

Según un método se hace reaccionar una carbodiimida de 2-, 3- ó 4-piridilo de la fórmula II:



20. en la que  $R^1$  y  $R^2$  son como han quedado definidos más arriba, con cianamida. La reacción puede ser llevada a cabo a temperatura ambiente o aproximadamente a la misma y con/o sin utilización de disolventes ordinarios. La reacción puede ser acelerada preferentemente en algunos casos por adición de catalizadores básicos, tal como por ejemplo una amina terciaria.

25. Según otra forma de realización del método, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III:



30. en la que  $R^3$  representa  $R^1$  tal como ha quedado definido más --

arriba o un radical 2-, 3- ó 4-piridilo R<sup>2</sup>-sustituido, con una amina NH<sub>2</sub>R<sup>1'</sup>, en la que R<sup>1'</sup> es un radical 2-, 3- ó 4-piridilo R<sup>2</sup>-sustituido cuando R<sup>1</sup> es R<sup>1</sup>, y en la que R<sup>1'</sup> es R<sup>1</sup> cuando R<sup>1</sup> es un radical 2-, 3- ó 4-piridilo R<sup>2</sup>-sustituido.

5.

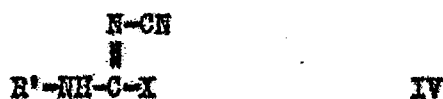
Puede llevarse a cabo la reacción, si es necesario en un disolvente apropiado, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y una temperatura de aproximadamente el punto de ebullición del disolvente usado. Los reactivos pueden ser usados en cantidades equivalentes, pero puede resultar preferible usar un exceso de la amina en cuestión.

10.

Como ejemplos de disolventes apropiados, puede mencionarse el éter de dietilo, cloroformo, acetona, piridina, acetonitrilo, y etanol. En determinados casos será posible usar algunas de las aminas R<sup>1'</sup>-NH<sub>2</sub> como medio de reacción.

15.

Según otra forma de realización adicional, se hace reaccionando un compuesto de la fórmula IV:

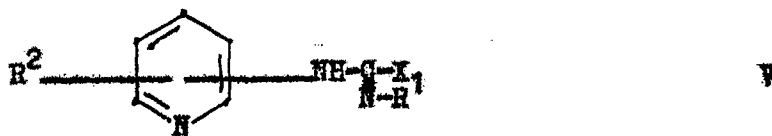


en la que R<sup>1</sup> es tal como ha quedado definido más arriba y X es halógeno, preferentemente cloro, un radical alquiltio inferior o un radical alcoxi inferior, con una amina NH<sub>2</sub>-R<sup>1'</sup> en la que R<sup>1'</sup> es tal como ha quedado definido más arriba. Esta reacción puede ser llevada a cabo preferentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, y en el caso en que X representa un átomo de halógeno puede resultar preferible usar un exceso de amina u otro agente de enlace ácido, tal como amina terciaria.

25.

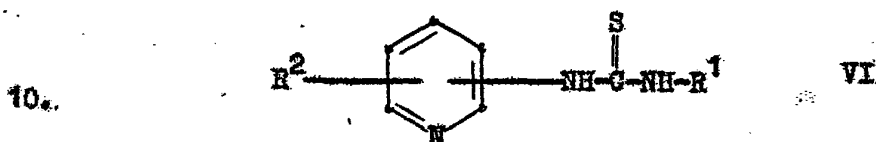
Según otra forma de realización adicional, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula V

30.



5. en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y X son tal como han quedado definidos más arriba, con cianamida bajo condiciones similares a las descritas anteriormente. Los materiales de partida de los procesos anteriores son compuestos conocidos o análogos que pueden ser preparados de un modo similar a los conocidos.

Según otra forma de realización adicional, se convierte una tiourea de la fórmula VI



15. en la que  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados antes indicados, en el compuesto correspondiente de fórmula I por tratamiento con una sal de cianamida, preferentemente una sal metálica, por ejemplo la sal de plomo.

20. Los compuestos de fórmula II pueden ser preparados a partir de las ureas o tioureas correspondientes por métodos convencionales, por ejemplo por tratamiento con trifenilfosfina, tetracloruro de carbono y trietilamina en cloruro de metileno seco o por tratamiento con fosgeno en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, preferentemente a baja temperatura. Por adición de una amina terciaria al imidocloruro formado, puede obtenerse el compuesto deseado.

25. Los materiales de partida de fórmula III pueden ser obtenidos de un modo análogo a partir de las correspondientes ureas o tioureas N-ciano-sustituidas.

30. Los materiales de partida de fórmula IV en la que X representa alcoxi inferior o alquiltio pueden ser obtenidos por reacción de la cianamida con un piridilisocianato o un piridilisotiocianato en presencia de una amina terciaria seguido

por el tratamiento con un yoduro de alquilo inferior.

5. Algunos de los materiales de partida de fórmula IV, en la que X representa alquiltio inferior, pueden ser preparados alternativamente por reacción de un cianoditiimidocarbonato de alquilo 3-di-inferior con la amina apropiada. Esta alternativa es también perfectamente conocida por la literatura.

10. Cuando, en los compuestos de fórmula IV, X representa el cloro estos imidocloruros son obtenidos a partir de ureas o tioureas N-ciano sustituidas como se ha descrito anteriormente.

Quando, en los compuestos de fórmula V, X representa el cloro tales imidocloruros pueden ser obtenidos a partir de las correspondientes ureas o tioureas como se ha descrito anteriormente.

15. En los métodos que preceden, puede obtenerse un estereoisómero deseado usando el correspondiente isómero del material de partida en la preparación.

20. Alternativamente, puede usarse el racemato como material de partida, después de lo cual puede someterse la mezcla resultante a una resolución del racemato, por ejemplo por -- cristalización de una sal apropiada con un ácido fuerte, ópticamente activo, de un modo conocido.

25. Es un objeto adicional proporcionar composiciones farmacéuticas que son útiles en el tratamiento de la hipertensión.

30. A la vista de este objeto, las composiciones contienen como componente activo al menos un miembro seleccionado del grupo consistente en compuestos de la fórmula I y sus sales con ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, junto con transportadores farmacéuticos sólidos o líquidos y/o -- agentes auxiliares.

Dichas composiciones deberían contener al menos -  
0,1% del compuesto terapéuticamente activo y pueden ser trans-  
formadas en diversas formas farmacéuticas de presentación, ta-  
les como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, tabletas de -  
5. liberación prolongada, suspensiones, supositorios, medicinas  
inyectables, conteniendo los compuestos de fórmula I o sus sa-  
les no tóxicas, mezclados con transportadores y/o agente auxi-  
liars.

Puede utilizarse transportadores farmacéuticos orgá-  
nicos o inorgánicos, sólidos o líquidos y/o agentes asuxilia-  
res apropiados para su administración oral o enteral para rea-  
lizar las composiciones que contienen los presentes compues-  
tos. Son apropiados la gelatina, lactosa, almidón, estearato  
de magnesio, talco, aceites y grasas vegetales y animales, ge-  
10. ma, glicol polialquílenico, amortiguadores u otros transporta-  
dores conocidos y/o agentes auxiliares para medicamentos.

Las composiciones pueden contener además otros com-  
puestos terapéuticos aplicados para el tratamiento de la hi-  
pertensión, además de los agentes auxiliares ya conocidos. Ta-  
20. les otros compuestos pueden ser, por ejemplo bloqueadores - -  
 $\beta$ -adrenérgicos, diuréticos, reserpina y  $\alpha$ -metildopa. La com-  
binación con un bloqueador  $\beta$ -adrenérgico parece particular-  
mente ventajosa, porque puede evitarse la taquicardia compensa-  
toria observada como efecto colateral en relación con el uso  
de los presentes compuestos.

Otro objeto reside en la selección de una dosis de  
los compuestos preparados de acuerdo con la invención, dosis  
que puede ser administrada de manera que se consiga la activi-  
dad deseada sin efectos secundarios simultáneos.

30. En la terapia humana, los compuestos y sus sales pue-

den ser administrados convenientemente (a adultos) en unidades de dosificación que contengan no menos de 0,01 mg. y hasta 1.000mg., preferentemente de 0,02 a 200 mg., calculado como el compuesto de fórmula I.

5. Por el término "unidad de dosificación" se entiende una dosis unitaria, es decir sencilla que es capaz de ser administrada a un paciente, y que puede ser manipulada y empaquetada con facilidad, permaneciendo como una dosis unitaria físicamente estable comprendiendo bien sea el material activo como tal o bien una mezcla del mismo con diluyentes o -- transportadores farmacéuticos tanto sólidos como líquidos.

10. En la forma de unidades de dosificación, los compuestos pueden ser administrados una o más veces al día a intervalos apropiados dependiendo siempre, no obstante, del estado del paciente, y de acuerdo con la prescripción realizada por el médico.

15. En la terapia continua de pacientes que sufren hipertensión, las tabletas o cápsulas pueden ser la forma apropiada de preparación farmacéutica debido al prolongado efecto obtenido cuando es administrada la droga oralmente, en particular bajo la forma de tabletas de liberación prolongada.

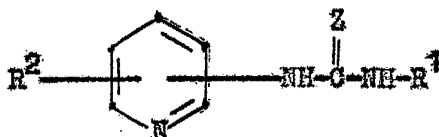
20. En el tratamiento de la hipertensión, tales tabletas pueden contener ventajosamente otros componentes activos, según se ha mencionado anteriormente.

25. Algunas de las ureas y tioureas usadas como materiales de partida son ya conocidas por la literatura, y las desconocidas hasta ahora pueden ser preparadas por métodos análogos a los descritos. En la tabla que sigue un cierto número de ureas y tioureas usadas están caracterizadas por sus puntos de fusión. Las mismas son preparadas por ejemplo por

reacción de 1-1,5 equivalente de la amina en cuestión con — aproximadamente un equivalente del piridilisocianato o -isocianato o del piridilditioocarbamato de S-metilo en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo éter de dietilo, etanol, cloroformo, acetona, piridina, acetonitrilo, y a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente el punto de ebullición del disolvente usado, preferentemente a temperatura ambiente.

T A B L A A

10.



15.

R <sup>1</sup>	2-, 3- 6 4-piridilo	R <sup>2</sup>	Punto de fusión °C	
Z = S				
	isopropilo	2	H	129,0-130,0
	terc-butilo	2	H	157,0-158,0
	ciclopentilo	2	H	149,5-150,5
	terc-butilo	3	H	143,5-144,0
20.	1-etil-1-metil-propilo	3	H	122,0, 123,0
	1,1-dimetilbutilo	3	H	104,0-104,5
	1,1-dietilpropilo	3	H	149,5-150,5
	terc-pentilo	3	H	134,5-135,5
25.	neopentilo	3	H	139,0-139,5
	isopropilo	3	H	123,0-124,0
	1-etilpropilo	3	H	90,0-90,5
	n-butilo	3	H	102,0-103,0
	n-pentilo	3	H	102,0-103,0
30.	n-hexilo	3	H	98,0- 99,0

$R^1$	2-, 3- 6 4-piridilo	$R^2$	Punto de fusión °C
$Z = S$			
	ciclopentilo	3	H 135,5-136,5
	1-metilciclopentilo	3	H 146,0-146,5
5.	ciclohexilo	3	H 148,0-149,0
	ciclooctilo	3	H 123,0-124,0
	ciclopropilo	3	H 155,0-155,5
	ciclobutilo	3	H 143,5-144,0
	1-metilciclobutilo	3	H 150,0-151,0
10.	isobutilo	3	H 121,0-122,0
	sec-butilo	3	H 117,0, 118,0
	2-metilbutilo	3	H 86,0-87,0
	1,2,2-trimetilpropilo	3	H 130,0-130,5
	1,1,2-trimetilpropilo	3	H 109,5-110,0
15.	1,3-dimetilbutilo	3	H 108,0-109,0
	1,1,3-trimetilbutilo	3	H 96,5- 97,0
	1,1,3,3-tetrametilbutilo	3	H 106,0-107,0 +)
	alilo	3	H 96,0-96,5
	2-metilalilo	3	H 102,0-102,5
20.	fenilo	3	H 159,0-160,0
	4-metoxifenilo	3	H 115,0-116,0
	2,6-diclorofenilo	3	H 148,0-149,0
	bencilo	3	H 136,0-136,5
	$\alpha$ -metilbencilo	3	H 157,0-158,0
25.	+ ) hidrato		
	$\alpha, \alpha$ -dimetilbencilo	3	H 153,5-154,0
	$\beta$ -feniletilo	3	H 121,5-122,0
	terc-butilo	3	5 -Br 126,0-127,0
	ciclopentilo	3	6 -OCH <sub>3</sub> 139,0-140,0
30.	terc-butilo	3	(3-quinolilo)163,5-164,5

R <sup>1</sup>	2-, 3- 6 4-piridilo	R <sup>2</sup>	Punto de fusión °C
Z = S			
	terc-butilo	4	H 138,5-139,5
	n-pentilo	4	H 93,0- 93,5
5.	terc-pentilo	4	H 129,5-130,5
	neopentilo	4	H 118,5-119,5
	ciclopentilo	4	H 131,0-132,0
	1-metilciclopentilo	4	H 157,5-158,5
	1,1-dietilpropilo	4	H 129,5-130,0
10.	1,1,2-trimetilpropilo	4	H 172,0-172,5 +)
	1,1,3-trimetilbutilo	4	H 130,5-131,5
	bencilo	4	H 148,0-150,0
Z = 0			
15.	n-butilo	3	H 88,0- 89,0
	terc-butilo	3	H 146,0-146,5
	neopentilo	3	H 107,0-108,0
	terc-pentilo	3	H 64,0- 64,5 ++)
20.	1-etilpropilo	3	H 104,0-105,0
	1,3-dimetilbutilo	3	H 56,0- 59,0 ++)
	1,2,2-trimetilpropilo	3	H 70,0- 71,0 ++)
	1,1-dimetilbutilo	3	H 88,0- 88,5
	1,1,3-trimetilbutilo	3	H 72,0- 72,5 ++)
25.	1,1-dietilpropilo	3	H 95,5- 96,0
	2-etilhexilo	3	H 172,0-172,5 +)
	1,1,3,3-tetrametilbutilo	3	H 110,0-111,0 ++)
	ciclohexilo	3	H 93,0- 95,0 ++)
	ciclooctilo	3	H 57,0- 58,0 ++)
30.	fenilo	3	H 169,0-169,5

R <sup>1</sup>	2-, 3- 6 4-piridilo	R <sup>2</sup>	Punto de fusión °C
Z = 0			

$\alpha$ -metilbencilo                      3                      H                      102,5-103,5

terc-butilo                              3                      5-Br                      176,5-177,0

5. +) clorhidrato

++) hidrato

Siempre que sea usada la expresión "inferior" tanto en lo que precede como en lo que sigue, en relación con un radical orgánico, la misma indica un contenido de 1 a 6 átomos de carbono.

10.

Se va a describir ahora la invención con ayuda de los siguientes ejemplos no limitativos:

EJEMPLO 1

N-terc-butil-N'-ciano-N'-3-piridilguanidina

15.

Se mezcló N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida (5,25 g) con cianamida (1,36 g.), mientras se agitaba a temperatura ambiente. Se añadió una cantidad catalítica de N,N-dimopropiletanamina, y se dejó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas, mientras se producía gradualmente la solidificación completa. La masa sólida fue transformada en polvo y agitada consecutivamente con éter de petróleo y agua para dar el producto crudo. Se llevó a cabo la recristalización por disolución en un ligero exceso de ácido clorhídrico 0,5 N, tratándolo con carbón vegetal, filtrándolo a través de celita y precipitándolo por adición de un exceso carbonato sódico acuoso saturado. Punto de fusión: 205,0-206,5° C, IR(KBr): fuerte absorción a 2.170 cm<sup>-1</sup> (-OH)

20.

25.

La carbodiimida usada como material de partida fue preparada como sigue:

30.

Se suspendió N-terc-butil-N'-3-piridiltiocrea (12,6 g.) en tetrahidrofurano seco (125 ml.) a 0°C. Mientras se agita-

ba vigorosamente, se introdujo una solución 1,2 M de fosgeno en tolueno (69 ml.). Se mantuvo la mezcla a 0°C durante 5 horas, siendo evaporada posteriormente al vacío. Después de añadir una pequeña cantidad de tetrahidrofurano se repitió la evaporación.

5. El residuo fue suspendido en tetrahidrofurano (100 ml.) a 0°C, y se añadió N,N-disopropiletilamina (20,4 ml.). La papilla fue evaporada al vacío y el residuo fue extraído con éter de petróleo (200 ml.), tratado con carbón vegetal y filtrado. Una vez evaporado al vacío el filtrado dio la carbodiimida deseada en rendimiento cuantitativo; el IR(CHCl<sub>3</sub>) mostró una fuerte banda de absorción característica a 2.120-2.140 cm<sup>-1</sup> (-N=C=N-).
- 10.

#### EJEMPLO 2

##### N<sup>o</sup>-ciano-N-(1-etil-1-metilpropil)-N<sup>o</sup>-3-piridilguanidina

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-(1-etil-1-metilpropil)-N<sup>o</sup>-3-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N<sup>o</sup>-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo la N<sup>o</sup>-ciano-N-(1-etil-1-metilpropil)-N<sup>o</sup>-3-piridilguanidina con un punto de fusión de 184,5-186,0°C.

#### EJEMPLO 3

##### N<sup>o</sup>-ciano-N-(1,1-dimetilbutil)-N<sup>o</sup>-3-piridilguanidina

20. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-(1,1-dimetilbutil)-N<sup>o</sup>-3-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N<sup>o</sup>-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo la N<sup>o</sup>-ciano-N-(1,1-dimetilbutil)-N<sup>o</sup>-3-piridilguanidina con un punto de fusión de 188,0-188,5°C.
- 25.

#### EJEMPLO 4

##### N<sup>o</sup>-ciano-N-(1,1-dietilpropil)-N<sup>o</sup>-3-piridilguanidina

30. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-(1,1-dietilpropil)-N<sup>o</sup>-3-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N<sup>o</sup>-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo la N<sup>o</sup>-ciano-N-

(1,1-dietilpropil)-N'-3-piridilguanidina con un punto de fusión de 192,5-193,5°C.

EJEMPLO 5

N'-ciano-N-terc-pentil-N'-3-piridilguanidina

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-terc-pentil-N'-3-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo la N'-ciano-N-terc-pentil-N'-3-piridilguanidina con un punto de fusión de 187,0-187,5°C.

EJEMPLO 6

10. N'-ciano-N-neopentil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-neopentil-N'-3-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo la N'-ciano-N-neopentil-N'-3-piridilguanidina con un punto de fusión de 214,0-215,0°C.

EJEMPLO 7

15. N'-ciano-N-isopropil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-isopropil-N'-3-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo la N'-ciano-N-isopropil-N'-3-piridilguanidina con un punto de fusión de 154,5-155,0°C. Advertencia: Se observó en este caso una reacción fuertemente exotérmica.

EJEMPLO 8

20. N'-ciano-N-1-etilpropil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-1-etilpropil-N'-3-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo la N'-ciano-N-1-etilpropil-N'-3-piridilguanidina con un punto de fusión de 109,5-110,5°C.

EJEMPLO 9

30. N-n-butil-N'-ciano-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero susti-

tuyendo por N-n-butil-N'-3-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 96,0-97,0°C. Advertencia: Reacción exotérmica.

EJEMPLO 10

5. N-sec-butil-N'-ciano-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-sec-butil-N'-3-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 133,5-135,0°C.

10.

EJEMPLO 11

N'-ciano-N-n-pentil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-n-pentil-N'-3-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 130,4-131,6°C.

15.

EJEMPLO 12

N'-ciano-N-1-metilciclobutil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-1-metilciclobutil-N'-3-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 210,5-211,5°C.

20.

EJEMPLO 13

N'-ciano-N-3-piridil-N'-1,1,2-trimetilpropilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-3-piridil-N'-1,1,2-trimetilpropilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 194,0-195,0°C.

25.

EJEMPLO 14

N'-ciano-N-3-piridil-N'-1,2,2-trimetilpropilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-3-piridil-N'-1,2,2-trimetilpropilcarbodiimida la

30.

N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 167,5-168,5°C.

EJEMPLO 15.

N'-ciano-N-3-piridil-N'-1,1,3-trimetilbutilguanidina

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-3-piridil-N'-1,1,3-trimetilbutilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 180,5-181,5°C.

EJEMPLO 16

10. N'-ciano-N-3-piridil-N'-1,1,3,3-tetrametilbutilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-3-piridil-N'-1,1,3,3-tetrametilbutilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 180,5-181,5°C.

EJEMPLO 17

15. N-3-(5-bromopiridil)-N'-terc-butil-N'-cianoguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-3-(5-bromopiridil)-N'-terc-butilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 153,0-153,5°C.

EJEMPLO 18

20. N-terc-butil-N'-ciano-N'-5-(2-metoxipiridil)guanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-terc-butil-N'-5-(2-metoxipiridil)carbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 156,0-157,0°C.

EJEMPLO 19

25. N-terc-butil-N'-3-(2-cloropiridil)-N'-cianoguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-terc-butil-N'-3-(2-cloropiridil)carbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 202,0-203,0°C.

30.

EJEMPLO 20

N-terc-butil-N'-ciano-N'-2-piridilguanidina

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-terc-butil-N'-2-piridilcarbodiimida la N-terc-butyl-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado. El espectro IR (KBr) mostró una fuerte banda de absorción característica a  $2.160-70 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{-C} \equiv \text{N}$ ). Punto de fusión - -  $168,0-168,5^{\circ}\text{C}$  (descomposición).

EJEMPLO 21

10. N'-ciano-N-ciclobutil-N'-3-piridilguanidina

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero -- sustituyendo por N-ciclobutil-N'-3-piridilcarbodiimida la -- N-terc-butyl-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado. El espectro IR (KBr) mostró una fuerte banda de -- absorción a  $2.160-70 \text{ cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 22

N'-ciano-N-1,3-dimetilbutil-N'-3-piridilguanidina

20. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-1,3-dimetilbutil-N'-3-piridilcarbodiimida la N-terc-butyl-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado. El IR(KBr) tenía una fuerte banda de absorción a  $2.160-70 \text{ cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 23

N'-ciano-N-fenil-N'-3-piridilguanidina

25. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-fenil-N'-3-piridilcarbodiimida la N-terc-butyl-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado.

EJEMPLO 24

N'-ciano-N-ciclopentil-N'-5-(2-metoxipiridil)guanidina

30. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero susti-

tuyendo por N-ciclopentil-N'-5-(2-metoxipiridil)carbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado. El IR (KBr) mostró una fuerte banda de absorción a  $2.160-70 \text{ cm}^{-1}$ .

5.

EJEMPLO 25

N'-ciano-N-ciclopentil-N'-2-piridilguanidina

siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-ciclopentil-N'-2-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado.

10.

EJEMPLO 26

N-n-butil-N'-ciano-N'-3-piridilguanidina

Se añadió a cianamida (0,95 g.) en etanol (10 ml.) N,N-diisopropiletilamina (3,4 ml.), seguido por 3-piridilisotiocianato (2,25 g.), mientras se agitaba a 0°C. La mezcla fue dejada durante la noche a 0°C, siendo evaporada después de manera exhaustiva al vacío. El residuo fue agitado con éter (100 ml.) para producir la cristalización de la sal N,N-diisopropiletilamina de N-ciano-N'-3-piridiltiourea, que fue separada posteriormente por filtración y lavada con éter. La tiourea libre pudo ser aislada por suspensión de la sal en agua y acidificación a un pH de 3-4 con ácido clorhídrico. Punto de fusión 184,5-185,0°C. IR(KBr): Absorción a  $2.145 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{-C} \equiv \text{N}$ ). La sal de amina (6,25 g.) fue suspendida en DMF seca (15 ml.), mientras era agitada a 0°C. Se añadió yoduro de metilo (1,65 ml.) gota a gota y la solución de aclarado gradual fue agitada durante 1 hora, dejándola después una noche a 0°C. Después de dejar que se calentara la solución a temperatura ambiente, se evaporó la misma al vacío y finalmente bajo un vacío elevado a 25°C. La adición de agua helada (15 ml.) y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (2,5 ml.) produjo la cristalización de la S-metil-N'-ciano-N-3-piridilisotiourea como hidrato, que fue recogida por filtración y lavada con

20.

25.

30.

agua. Punto de fusión 153,5-155,0°C. IR(KBr): Absorción a 2.160-2.180  $\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{C} \equiv \text{N}$ ).

5. La isotiourea (2,28 g.) fue disuelta en piridina (25 ml.), se añadió n-butilamina (10 ml.), y se dejó la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas, después de lo cual fue evaporada al vacío. El residuo fue agitado con agua (30 ml.) para efectuar la cristalización. El producto fue separado por filtración y lavado con agua para dar el producto crudo. El compuesto fue purificado adicionalmente por recristalización a partir de acetona-éter de petróleo. Punto de fusión 96,0-97,0°C. El espectro IR (KBr) mostró una fuerte banda de absorción  $-\text{C} \equiv \text{N}$  a 2.165  $\text{cm}^{-1}$  y una amplia absorción a 1.600-1.550  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro fue completamente idéntico al del compuesto sustituido con n-butilo, preparado en el ejemplo 9.

15.

EJEMPLO 27

N<sup>o</sup>-ciano-N-n-propil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 26, pero sustituyendo por n-propilamina la n-butilamina, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 164,0-165,0°C.

20.

EJEMPLO 28

N<sup>o</sup>-ciano-N-ciclopropil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 26, pero sustituyendo por ciclopropilamina la n-butilamina, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 171,0-172,0°C.

25.

EJEMPLO 29

N<sup>o</sup>-ciano-N-isobutil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 26, pero sustituyendo por isobutilamina la n-butilamina, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 148,0-149,0°C.

30.

EJEMPLO 30

N<sup>o</sup>-ciano-N-neopentil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 26, pero sustituyendo por neopentilamina la n-butilamina, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 214,0-215,0°C +)

5.

EJEMPLO 31

N<sup>o</sup>-ciano-N-isopentil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 26, pero sustituyendo la n-butilamina por isopentilamina, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 135,5-136,5°C.

10.

EJEMPLO 32

N<sup>o</sup>-ciano-N-ciclopentil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 26, pero sustituyendo por ciclopentilamina la n-butilamina, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 155,0-156,0°C.

15.

EJEMPLO 33

N<sup>o</sup>-ciano-N-ciclohexil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 26, pero sustituyendo por ciclohexilamina la n-butilamina, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 185,0-186,0°C.

20.

EJEMPLO 34

N<sup>o</sup>-ciano-N-n-heptil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 26, pero sustituyendo por n-heptilamina la n-butilamina, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 90,0-91,0°C.

25.

+ ) idéntico al compuesto preparado en el ejemplo 6.

EJEMPLO 35

N<sup>o</sup>-ciano-N-2-etilhexil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 26, pero sustituyendo por 2-etilhexilamina la n-butilamina, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 84,0-85,0°C.

30.

EJEMPLO 36

N<sup>o</sup>-ciano-N-2-metilalil-N'-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 26, pero sus-

tituyendo por 2-metilalilamina la n-butilamina, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 140,0-141,0°C.

EJEMPLO 37

N-bencil-N<sup>α</sup>-ciano-N<sup>β</sup>-3-piridilguanidina

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 26, pero sustituyendo por bencilamina la n-butilamina, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 189,0-190,0°C.

EJEMPLO 38

N<sup>α</sup>-ciano-N-2-metilbutil-N<sup>β</sup>-3-piridilguanidina

10. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 26, pero sustituyendo por 2-metilbutilamina la n-butilamina, se obtuvo el compuesto deseado. El IR (KBr) tenía una fuerte banda de absorción característica a 2.160-70 cm<sup>-1</sup>.

EJEMPLO 39

15. N<sup>α</sup>-ciano-N-β-feniletil-N<sup>β</sup>-3-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 26, pero sustituyendo por β-feniletilamina la n-butilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

EJEMPLO 40

20. Actividad hipotensora en las ratas normotensas anestesiadas del compuesto del ejemplo 1, llamado en lo que sigue P 1.060.

25. Se anestesiaron ratas raza Sprague Dowley, machos, albinos, con pentobarbital y se fijaron con tableros para ratas en una posición supina. Se descubrió la arteria carótida izquierda y se canuló la misma con cánula de polietileno conectada a través de un transductor de presión Statham a un Registrador Grass Polygraph. Se canuló también la vena femoral derecha para la administración de P 1.060. Se disolvió el compuesto en H<sub>2</sub>O diluido. El volumen administrado no excedió de 0,2 ml. La Tabla 1
30. resume los efectos sobre la presión arterial media en el momento del efecto máximo.

TABLA 1

Tratamiento	Dosis i.v. mg/kg	duración minutos	$\Delta$ presión arterial media mm Hg
P 1.060	0,002	3	-70
5. P 1.060	0,005	12	-70
P 1.060	0,010	>45	-85

EJEMPLO 41

10. Actividad anti-hipertensora en ratas conscientes espontáneamente hipertensas de los compuestos de los ejemplos 1, 2, 3, 4 y 5 llamados en lo que sigue P 1.060, P 1.066, P 1.067, P 1.068 y P 1.075 respectivamente.

15. Se usaron ratas raza Okamoto, espontáneamente hipertensas, machos, albinos, ayunando 16 horas antes de los experimentos. Los animales conscientes fueron retenidos en una jaula de plástico y se fijó un collar alrededor de la cola de los mismos. El collar fue conectado con un registrador de presión arterial electrónico. Se midió la presión arterial sistólica y el ritmo cardíaco antes y 2, 4, 6 y 24 horas después de la administración de los compuestos. Los compuestos fueron suspendidos o

20. disueltos en carboximetilcelulosa 0,5%. El volumen administrado no excedió de 0,5 ml./rata. La Tabla 2 resume los resultados. En la misma se incluye también, para su comparación, los resultados obtenidos bajo las mismas condiciones experimentales con algunas drogas anti-hipertensoras conocidas, y se expresa la

25. LD<sub>50</sub> oral aproximada en los ratones.

./..

TABLA 2

P 1.050

LD<sub>50</sub> > 1000 mg/kg p.o. (ratones)

Dosis mg/kg	antes		2 horas		4 horas		6 horas		24 horas	
	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR
1,0	166	337	<100	-	<100	-	<100	-	126	405
0,5	167	378	<100	-	<100	-	<100	-	153	413
0,1	160	366	118	420	<100	426	114	422	170	408
0,05	163	401	126	422	132	420	127	410	170	386
0,01	167	378	141	419	145	423	146	428	176	402

P 1.066

LD<sub>50</sub> > 1000 mg/kg p.o. (ratones)

Dosis mg/kg	antes		2 horas		4 horas		6 horas		24 horas	
	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR
10,0	177	359	<100	-	<100	-	<100	-	126	336
2,5	171	375	113	386	100	-	114	375	152	335
0,5	173	384	146	437	143	413			181	413
0,05	172	408	155	462	170	417			178	413

P 1.067

LD<sub>50</sub> > 1000 mg/kg p.o. (ratones)

Dosis mg/kg	antes		2 horas		4 horas		6 horas		24 horas	
	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR
0,5	172	408	158	440	168	413			176	408

P 1.068

LD<sub>50</sub> > 1000 mg/kg p.o. (ratones)

Dosis mg/kg	antes		2 horas		4 horas		6 horas		24 horas	
	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR
0,5	160	380	131	473	146	437			180	383

P. 1075

LD<sub>50</sub> > 1000 mg/kg p.o. (ratones)

Dosis mg/kg	antes		2 horas		4 horas		6 horas		24 horas	
	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR
0,05	170	340	105	450	102	432			164	348

Minoxidilox x)

LD<sub>50</sub> > 1000 mg/kg p.o. (ratones)

Dosis mg/kg	antes		2 horas		4 horas		6 horas		24 horas	
	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR
1,0	170	371	158	431	146	424			169	407
0,5	163	380	161	409	153	411			167	400

Hidralazina:

LD<sub>50</sub> = 122 mg/kg (114-130) (ratones)

Dosis mg/kg	antes		2 horas		4 horas		6 horas		24 horas	
	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR
5,0	170	368	150	405	152	410			170	380
2,0	181	389	162	425	163	413			174	379

BP: Presión arterial media en mm Hg

HR: Ritmo cardíaco en latidos/minuto

UV: Volumen de orina en ml

x)  
 Minoxidilo: 6-Amino-1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-4-piperid-1-  
 ilpirimidina.

EJEMPLO 42

Actividad hipotensa en perros conscientes normotensos

Se usaron perros cruzados de ambos sexos, ayunando 16 horas antes del experimento. Se registró la presión arterial indirectamente con un instrumento ultrasónico (Arteriosonde<sup>®</sup> 1010, Roche Medical Electronic Division) antes de la administración de P 1.060 o P 1.075 y luego después de 1, 2, 3 y 4 horas. Los compuestos fueron administrados oralmente en cápsulas de gelatina. La Tabla 3 muestra los resultados obtenidos con los dos compuestos.

TABLA 3

horas	Perro I			II			III		
	BP	HR	UV	BP	HR	UV	BP	HR	UV
-2	90	108	5,0	110	108	7,5	120	80	24
-1	100	100	8,5	105	80	8	125	76	20
<u>P 1.060</u>									
0,1 mg/kg									
1	75	152	2,3	100	112	8	65	172	22
2	80	180	7,1	95	128	12,5	115	104	20
3	90	152	11	95	104	22,5	110	92	12
4	120	140	22	105	100	16	125	88	14
-2	95	105		105	85		120	105	
-1	105	112		115	105		125	110	
<u>P 1.075</u>									
0,1 mg/kg									
1	72	160		82	175		95	185	
2	75	180		74	185		90	175	
3	85	142		92	163		104	149	
4	95	135		115	140		110	140	

BP: Presión arterial media en mm Hg

HR: Ritmo cardíaco en latidos/minuto

UV: Volumen de orina en ml.

EJEMPLO 43

5. Acción hipotensora y diversas respuestas cardiovasculares y autónomas en gatos.

Se usaron gatos de ambos sexos anestesiados con pentobarbital 40 mg i.p. Se descubrió la arteria carótida izquierda y se canuló la misma con cánula de polietileno conectada a través de un transductor de presión Statham a un Registrador Grass Polygraph. Se canuló también la vena femoral derecha para la administración de P. 1.060. El compuesto fue administrado disuelto en HCl diluido en un volumen de 0,4 ml. Se realizaron mediciones antes y después de la administración intravenosa de P 1.060 de la respuesta vasopresora al clorhidruo de norepinefrina administrado por vía intravenosa (1 mcg/kg), (NE) o a la oclusión de la arteria carótida común (45 segundos), (CO). Ambos procedimientos son conocidos por producir efectos de presión. Igualmente, se midió la contracción de la membrana nictitante inducida por estimulación pregangliónica (3 V, 1 msec. 40 Hz durante 5 segundos) y postgangliónica (3 V, 1 msec. 40 H durante 5 segundos) antes y después de la administración intravenosa de P 1.060. La Tabla 4 expone con detalle los resultados obtenidos.

25.

TABLA 4

Tratamiento	Dosis mg/kg i.v.	△BP mm Hg	△HR latidos/min.	NE	CO	Membr. Nict.	
						pre	post
						% reducción	
P 1.060	0,01	90	20	50	100		
-	0,01	90	35			20	12
-	0,05	110	30			12	21

EJEMPLO 44

N-terc-butil-N"-ciano-N'-4-piridilguanidina

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-terc-butil-N'-4-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 203,0-204,0°C. El IR(KBr) mostró una fuerte banda de absorción a  $2.175\text{ cm}^{-1}$  ( $-C \equiv N$ ).

EJEMPLO 45

N"-ciano-N-terc-pentil-N'-4-piridilguanidina

10. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-terc-pentil-N'-4-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 161,0-162,0°C.

EJEMPLO 46

15. N"-ciano-N-1-etilpropil-N'-4-piridilguanidina

- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-1-etilpropil-N'-4-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 196,0-197,0°C.

EJEMPLO 47

20. N"-ciano-N-4-piridil-N'-1,2,2-trimetilpropilguanidina

- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-4-piridil-N'-1,2,2-trimetilpropilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 164,0-165,0°C. +)

EJEMPLO 48

25. N"-ciano-N-4-piridil-N'-1,1,3-trimetilbutilguanidina

30. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-4-piridil-N'-1,1,3-trimetilbutilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 155,0-156,0°C.

+) monohidrato

EJEMPLO 49

N<sup>o</sup>-ciano-N-1,1-dietilpropil-N'-4-piridilguanidina

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-1,1-dietilpropil-N'-4-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 220,0-221,0°C.

EJEMPLO 50

N<sup>o</sup>-ciano-N-4-piridil-N'-1,1,3,3-tetrametilbutilguanidina

10. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-4-piridil-N'-1,1,3,3-tetrametilbutilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 197,0-198,0°C.

EJEMPLO 51

N<sup>o</sup>-ciano-N-1,5-dimetilhexil-N'-4-piridilguanidina

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-1,5-dimetilhexil-N'-4-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 136,0-137,0°C.

EJEMPLO 52

20. N<sup>o</sup>-ciano-N-ciclooctil-N'-4-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero sustituyendo por N-ciclooctil-N'-4-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 198,0-199,0°C.

25.

EJEMPLO 53

N<sup>o</sup>-ciano-N-neopentil-N'-4-piridilguanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-neopentil-N'-4-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado.

30.

EJEMPLO 54

N"-ciano-N-4-piridil-N'-1,1,2-trimetilpropilguanidina

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-4-piridil-N'-1,1,2-trimetilpropilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado. El espectro IR (KBr) tenía una fuerte banda de absorción a 2.160-70  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 55

N-bencil-N"-ciano-N'-4-piridilguanidina

10. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-bencil-N'-4-piridilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado.

EJEMPLO 56

N-terc-butil-N"-ciano-N'-3-(2,4,6-trimetilpiridil)guanidina

25. Se reflujo 3-amino-2,4,6-trimetilpiridina (1,36 g) y S-metil-N-terc-butil-N"-cianoisotiourea (1,71 g) en piridina (10 ml) durante 48 horas. Se retiró la piridina al vacío, y el residuo fue recristalizado a partir de etanol acuoso para dar el compuesto deseado. Punto de fusión: 187,0-188,0°C.

EJEMPLO 57

N"-ciano-N-terc-pentil-N'-3-(2,4,6-trimetilpiridil)guanidina

20. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 56, pero sustituyendo por S-metil-N-terc-pentil-N"-cianoisotiourea la S-metil-N-terc-butil-N"-cianoisotiourea, se obtuvo el compuesto epigrafiado con un punto de fusión de 163,0-164,0°C.

EJEMPLO 58

N-terc-butil-N"-ciano-N'-3-quinolilguanidina

30. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo por N-terc-butil-N'-3-quinolilcarbodiimida la N-terc-butil-N'-3-piridilcarbodiimida, se obtuvo el compuesto deseado con un punto de fusión de 228,5-229,0°C.

EJEMPLO 59

N-terc-butil-N'-ciano-N'-3-piridilguanidina

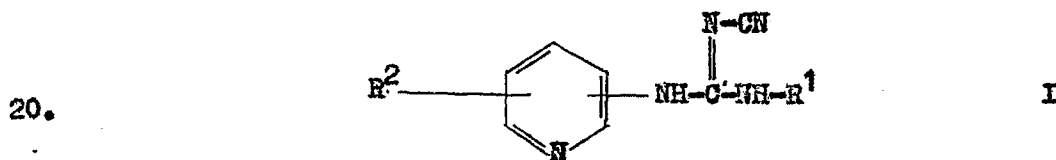
5. Se reflujo N-terc-butil-N'-3-piridiltiurea (2,1 g) y cianamida de plomo (3,7 g) en etanol (20 ml) durante 18 horas. La mezcla fue filtrada, y el filtrado fue evaporado al vacío para dar el producto crudo. La recristalización a partir de acetona acuosa dio el compuesto deseado. Punto de fusión 205,0-206,5°C

N O T A

10. La Patente de Invención que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente legislación, deberá recaer sobre: "MÉTODO PARA PRODUCIR UN PRODUCTO HIPOTENSOR", con Prioridad de la Solicitud de Patente en Inglaterra nº 55209/74 de fecha 20 de diciembre de 1974, según las características esenciales de las siguientes

15. REIVINDICACIONES

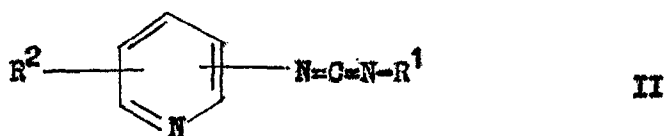
18.- Método para producir un producto hipotensor, que responde a la fórmula general



25. o las formas tautómeras de la misma en la que el radical ciano-guanidilo R<sup>1</sup>-sustituído está colocado en la posición 2, 3 ó 4 del anillo de piridina, y en la que R<sup>1</sup> representa un radical hidrocarbonado alifático, saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un radical cicloalquilo o cicloalqueno que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un radical arilo o aralquilo y R<sup>2</sup> representa hidrógeno, halógeno, radicales hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi; y sus sales con ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables; en el que

30.

a) se hace reaccionar una carbodiimida de 2-, 3- o 4-pirídilo- de la fórmula II



en la que  $R^1$  y  $R^2$  son como han quedado definidos más arriba, con cianamida a temperatura ambiente o aproximadamente a la misma y con/o sin utilización de disolventes ordinarios, opcionalmente por adición de catalizadores básicos, tal como por ejemplo una amina terciaria; o

10.

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III



en la que  $R^1$  representa  $R^1$  tal como ha quedado definido más arriba o un radical 2-, 3- ó 4-pirídilo  $R^2$ -sustituido, con una amina  $NH_2R^2$ , en la que  $R^2$  es un radical 2-, 3- ó 4-pirídilo  $R^2$ -sustituido cuando  $R^1$  es  $R^1$ , y en la que  $R^2$  es  $R^1$  cuando  $R^1$  es un radical 2-, 3- ó 4-pirídilo  $R^2$ -sustituido; siendo llevada a cabo la reacción, si es necesario, en un disolvente apropiado, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y el punto de ebullición del disolvente usado, y siendo utilizados los reactivos en cantidades equivalentes, u opcionalmente usando un exceso de la amina en cuestión; o

15.

20.

c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV

25.

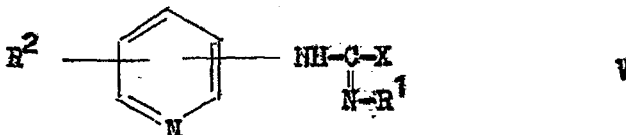


en la que  $R^1$  es tal como ha quedado definido más arriba y X es halógenos preferentemente cloro, un radical alquiltio inferior o un radical alcoxi inferior, con una amina  $NH_2-R^2$ , en la que  $R^2$  es tal como ha sido definido más arriba, siendo llevada

30.

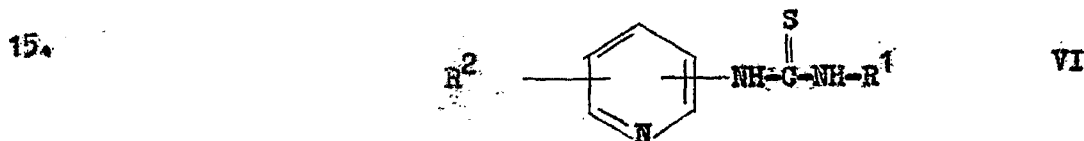
a cabo la reacción preferentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, y en el caso en que X representa un átomo de halógeno, usando opcionalmente un exceso de amina u otro agente de enlace ácido, tal como una amina terciaria; o

5. d) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula V



10. en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X son tal como han quedado definidos más arriba, con cianamida bajo condiciones similares a las descritas en el método c); o

e) se convierte una tiourea de la fórmula VI



15. en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados antes indicados, en el compuesto correspondiente de fórmula I por tratamiento con una sal de cianamida, preferentemente una sal metálica, por ejemplo la sal de plomo; después de lo cual se recupera el compuesto así obtenido como tal o en forma de sal como se ha definido más arriba.

20.

2a.- METODO PARA PRODUCIR UN PRODUCTO HIPOTENSOR.

25.

•/••

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de treinta y tres hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 MAR. 1976

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S  
(LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSAKTIE-  
SELSKAB)

P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRENZO  
P. P.

Firmado: M.<sup>a</sup> Dolores Jorquera