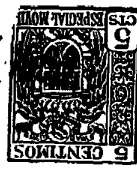


1. MAY



258083
PATENTE DE INVENCION

CIBA Case SU 226/3+4/B.

258083

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos diaza".

=====

Solicitante : CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza,
residente en Basilea, Suiza.

=====

La invención se refiere a la obtención de nuevas guanidinas, es decir de las (N-R-aza-alquileno-imino-alquilo bajo)-guanidinas, en las cuales el resto aza-alquilenoimínico contiene de 3 a 8 átomos de carbono como miembros de anillo, R está por restos de hidro-

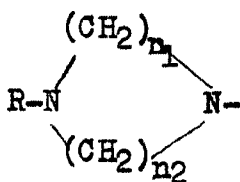


258083

- carburos saturados o sin saturar, alifáticos, alicíclicos, alicíclicos-alifáticos, aromáticos o aralifáticos, sin sustituir o sustituidos, restos heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos o radicales acílicos y el resto alquílico bajo separa el grupo guanidínico del grupo imínico por 1 - 7 átomos de carbono, sus sales, derivados acílicos y compuestos amónicos cuaternarios.
- 5.

- En los nuevos compuestos, el grupo guanidínico está preferentemente sin sustituir, pero puede estar también sustituido, por ejemplo por restos de hidrocarburos alifáticos, preferentemente grupos alquílicos bajos, tal como metilo, etilo, n- o i-propilo y/o un resto acílico.
- 10.

- El grupo N-R-aza-alquilenoinimínico forma un anillo de 5 - 10 miembros, preferentemente sin embargo con 4-6 átomos de carbono de anillo, un anillo de 6 - 8 miembros, en los cuales los miembros carbónicos están preferentemente sin sustituir; pero también pueden estar sustituidos, por ejemplo, por restos de hidrocarburos, especialmente grupos de alquilo bajo, tal como grupos metílico o etílico. Al grupo N-R-aza-alquilenoinimínico le corresponde preferentemente la fórmula
- 15.
- 20.

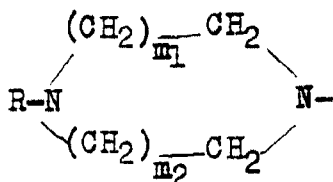


en la que n_1 y n_2 significan uno de los números 2, 3 o 4, formándose aquí como suma, es decir $n_1 + n_2$, las c⁺



258083

4, 5 o 6, y R tiene el significado arriba indicado. Un grupo preferente de estos radicales tiene la fórmula



donde m_1 y m_2 están por las cifras 1 o 2, preferentemente ambas por 1 y R tiene de nuevo el significado

5. indicado.

Para el grupo aza-alquilenoimínico se pueden indicar especialmente: 4-R-piperacino, 4-R-4-aza-hexilenoimino, 4-R-4-aza-heptilenoimino, 5-R-aza-heptilenoimino o 4-R-2-metilo-piperacino, 4-R-2,6-dimetilopiperacino, 4-R-2,2,6,6-tetrametilo-piperacino o 4-R-2,2,7,7-tetrametilo-4-aza-hexileno-imino, donde R tiene el significado indicado al principio.

10.

Si R está por un resto de hidrocarburo saturado o sin saturar, alifático, alicíclico o alicíclico-alifático, entonces bajo ello se ha de entender preferentemente uno con máximo 10 átomos de carbono, por ejemplo grupos alquílicos bajos, especialmente aquellos con 1-7 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, butilo sec.

15.

butilo terc., n-pentilo, i-pentilo, neopentilo, n-hexilo, i-hexilo, i-hexilo o n-heptilo, pero también n-octilo, 2,2,3,3-tetrametilo-butilo, 5,5-dimetilohexilo, n-nonilo o n-decilo, o restos alquénílicos bajos, tales como etenilo, propenilo-(2), 2-metilo-propenilo-(2), butenilo-

20.



258083

- (2) o restos alquínlicos bajos, tales como etinilo, propinilo-(1) o restos cicloalquílicos con 3-7, especialmente 5-6 átomos de carbono de anillo, tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo,
5. o restos cicloalquénílicos con 5-7 átomos de carbono de anillo, tal como ciclopentenilo-(2) o ciclohexenilo-(3), Restos alicíclico-alifáticos son especialmente restos de cicloalquilo-alquilo bajo que contienen 3-7, preferentemente 5-6 átomos de carbono de anillo y 1-4 átomos
10. de carbono de cadena, por ejemplo ciclopentilo-metilo, 1-ciclopentilo-etilo, 3-ciclopentilo-propilo, ciclohexilo-metilo o 2-ciclohexilo-etilo o grupos de cicloalquénilo-alquilo bajo análogos, tal como ciclopentilo-(2)-metilo, ciclohexenilo-(3)-metilo o 2-ciclohexenilo-(3)-etilo.
15. Aquí pueden los restos alicíclicos mencionados, por ejemplo los grupos cicloalquílico y cicloalquénílico, estar sustituidos por otros restos de hidrocarburo alifático, generalmente grupos de alquilo bajo, tal como metilo o etilo.
20. Los restos de hidrocarburo alifático, especialmente los grupos de alquilo bajo arriba indicados, pueden contener también uno o varios otros sustituyentes iguales o distintos. Tales son, por ejemplo, grupos oxigenosos, tal como hidróxilo libre o eterizado, por
25. ejemplo alcoxi bajo, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi o i-butoxi y oxi polialquilénico, tal como oxi polietilénico, u oxi polipropilénico, conteniendo los restos de oxi polialquilénico 2 - 20 grupos de oxi alquilénico bajo y pudiendo el grupo hidroxílico
30. al final estar también eterizado, por ejemplo significa



259983

- amino N-alquilo bajo-aralquílico, tal como amino N-metilo-bencílico o amino N-metilo- β -feniletílico, o imino alquilénico, imino oxa- tia- o aza-alquilénico, que contienen 4 - 6 átomos de carbono de anillo, tal como
5. pirrolidino, 2-metilo-pirrolidino, piperidino, 2-, 3- o 4-metilo-piperidino, 3-hidroxi-piperidino, 3-acetoxi-piperidino, 3-hidroximetilo-piperidino, imino hexametilénico, morfolino, piperacino, 4-metilo-piperacino, 4-hidroxi-etilo-piperacino, 4-acetoxietilo-piperacino o
10. 4-(β -polietilenodioxi-etilo)-piperacino.

- Además sea mencionado aún el mercapto o el mercapto eterizado, tal como mercapto-alquílico bajo, por ejemplo metilomercapto o etilomercapto, o halógeno, tal como fluoro, cloro o bromo, pudiendo aquí también
15. varios átomos de halógeno sustituir a uno o varios átomos de carbono del resto de hidrocarburo.

- Si el radical R está representado por un radical arílico, entonces bajo ello se ha de entender preferentemente un radical arílico mono- o bicíclico,
20. tal como fenilo o 1- o 2-naftilo. Tales restos pueden estar sin sustituir o contener uno o varios sustituyentes iguales o distintos. Tales sustituyentes son por ejemplo alquilo bajo, tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo o butilo terc., el grupo hidroxílico,
25. hidroxí eterizado, tal como alcoxi bajo, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi o n-butoxi, dioxi alquilénico bajo, tal como dioxi metilénico, hidroxí eterizado, tal como oxi alcoxi, bajo-carbonílico, por ejemplo oxi metoxi- o etoxi-carbonílico, oxi alcanóilico
30. bajo, tal como acetoxi u oxi propionílico, mercapto,



258083

- mercapto eterizado, especialmente mercapto alquílico bajo, por ejemplo metílico o etílico, carboxi, carboxi esterizado, tal como alcoxi bajo carbónico, por ejemplo carbometoxi o carboetoxi, nitro, amino libre, amino
5. mono-sustituído, por ejemplo amino alquílico bajo, tal como amino etílico o metílico, especialmente sin embargo amino disustituído, por ejemplo amino di-alquílico bajo, tal como amino dimetílico o amino dietílico, halógeno, tal como fluoro, cloro o bromo o halógeno-alquilo bajo,
10. tal como metilo trifluórico.

- Restos heterocíclicos R son preferentemente restos mono- o bicíclicos que como miembros de anillo contengan uno o varios átomos de oxígeno, nitrógeno y/o sulfuro y preferentemente pertenezcan a la serie
15. penta o hexacíclica. Como tales restos se pueden mencionar por ejemplo: pirídilo, tal como 2-, 3- o 4-pirídilo, quinolilo, tal como 2- o 4-quinolilo, piridacilo, por ejemplo 3-piridacilo, pirimidilo, tal como 2- o 4-pirimidilo, piracilo, por ejemplo 2-piracilo,
20. pirrilo, tal como 2-pirrilo, tienilo, por ejemplo 2-tienilo, o furilo, tal como 2-furilo. Los restos heterocíclicos pueden estar sin sustituir o sustituídos por los mismos grupos indicados para los restos arílicos.

- Los restos aralifáticos o heterocíclico-
25. -alifáticos R contienen como parte alifática especialmente un resto alquilénico con 1-4 átomos de carbono y como grupos arilo- o heterocíclicos aquellos de la clase arriba indicada. Como ejemplos sean mencionados: bencilo, metilo difenílico, etilo 1-fenílico, etilo
30. 2-fenílico, propilo 3-fenílico, naftilo-(1)-metilo,



258083

naftilo-(2)-metilo, 2-fenilo-etenilo, 3-fenilo-propenilo-(2) o 1-naftilo-(2)-etenilo o piridilo-(2)-metilo, piridilo-(3)-metilo, piridilo-(4)-metilo, 2-piridilo-(4)-etilo, piridacilo-(4)-metilo, pirimidilo-(2)-metilo, 5. pirimidilo-(4)-metilo, piridacilo-(2)-metilo, tiofenilo-(2)-metilo o furfurilo, pudiendo los restos aromáticos o heterocíclicos estar sustituidos como arriba indicado.

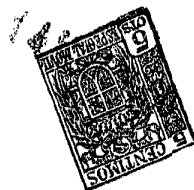
Como restos acílicos R resp. como sustituyentes acílicos del grupo guanidínico se han de entender/^{ante} todo aquéllos de ácidos carbónicos alifáticos bajos, por ejemplo de ácidos alcoxi bajo-carbónicos, tal como ácido metoxi- o etoxi-carbónico, ácido carbamínico, ácidos N-alquilo bajo- o N,N-di-alquilo bajo-carbamínicos, por ejemplo ácido N-metilo- o N,N-dimetilo-carbamínico, 10. ácidos N-arilo-carbamínicos, tal como ácidos N-arilo-carbamínicos mono- o bicíclicos, por ejemplo ácido fenilo-carbamínico o ácido 2-naftilo-carbamínico, o de 15. ácido de alcano bajo-carbónicos, tal como del ácido acético, propiónico, butírico o pivalínico, ácidos alqueno bajo carbónicos, tal como ácido buteno-(3)- 20. carbónico, o ácidos alquino bajo carbónicos, por ejemplo ácido propiónico. Los restos acílicos de los ácidos carbónicos alifáticos bajos pueden estar también sustituidos, por ejemplo por cicloalquilo, halógeno, 25. alcoxi bajo, amino, tal como amino terc., especialmente amino di-alquílico bajo o iminoalquilénico. Para esto se pueden mencionar por ejemplo restos acílicos de los siguientes ácidos: ácido β -ciclopentilo-propiónico, ácido mono-, di o tricloroacético, ácido trifluoro- 30. acético, ácido monobromoacético, ácido metoxiacético,



258083

- ácido dimetilamino-acético, ácido β -dietilamino-propiónico o ácido β -piperidino-propiónico. Otros restos acílicos son aquellos de ácidos carbónicos aromáticos, especialmente de los ácidos carbónicos mono- o bicíclicos, tal como ácido benzoico, ácido 4-metilo-benzoico, ácido 4-metoxi-benzoico, ácido 3,4,5-trimetoxi-benzoico, ácido 4-O-etoxi-carbonilo-siringaico, ácido 3,4-dicloro-benzoico, ácido 3-nitro-benzoico, ácido 3-dimetilamino-benzoico o ácido 1- o 2-naftoico. También entran en consideración los restos acílicos de los ácidos arilo-alcano bajo-carbónicos, por ejemplo ácido fenil-acético, ácido difenil-acético, ácido β -fenil-propiónico o ácido p-metoxi-fenil-acético, o ácidos arilo-alqueno bajo-carbónicos, por ejemplo ácido cinamónico, ácido 4-cloro-cinamónico, ácido 3,4,5-trimetoxi-cinamónico, o restos acílicos de ácidos carbónicos heterocíclicos, por ejemplo ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido 2-furancarbónico, ácido 2-tiofenocarbónico, o de ácidos heterocíclico-
5. ácido 1- o 2-naftoico. También entran en consideración los
10. restos acílicos de los ácidos arilo-alcano bajo-carbónicos, por ejemplo ácido fenil-acético, ácido difenil-acético, ácido β -fenil-propiónico o ácido p-metoxi-fenil-acético, o ácidos arilo-alqueno bajo-carbónicos, por
15. ejemplo ácido cinamónico, ácido 4-cloro-cinamónico, ácido 3,4,5-trimetoxi-cinamónico, o restos acílicos de ácidos carbónicos heterocíclicos, por ejemplo ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido 2-furancarbónico, ácido 2-tiofenocarbónico, o de ácidos heterocíclico-
20. -alcano bajo carbónico, tal como ácido piridilo-(2)-acético o ácido tienilo-(2)-acético.

- En las muevas (N-R-aza-alquilenoimino-alquilo bajo)-guanidinas el grupo aza-alquilenoimínico se separa del grupo guanidínico por 1 - 7 átomos de carbono del resto alquilénico. Preferentemente este resto alquilénico contiene 2 - 3 átomos de carbono que separa los grupos arriba indicados por lo menos por 2 átomos de carbono. Tales restos son por ejemplo 1,2-etileno, 1,2-propileno, 2,3-propileno, 1,3-propileno, pero también metileno, 1,1-etileno, 2,3-butileno, 1,3-butileno, 1,4-butileno,
- 25.
- 30.



258083

1,4-pentileno o 1,5-pentileno.

Las sales de los nuevos compuestos son preferentemente sales de adición de ácido de aplicación terapéutica, por ejemplo aquéllas de ácidos inorgánicos,

5. tal como ácido clorhídrico, ácido bromohidrogénico, ácidos fosfóricos o sulfúricos, o de ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, propiónico, glicólico, láctico, pirogálico, oxálico, malónico, succínico, maleínico, fumárico, málico, tártrico, cítrico, ascorbínico,
10. citracónico, hidroximaleínico o dihidroximaleínico, o ácido benzoico, fenilacético, 4-amino-benzoico, 4-hidroxibenzoico, antranílico, cinamónico, amigdálico, salicílico, 4-aminosalicílico, 2-fenoxi,benzoico o 2-acetoxi-benzoico, o ácido metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxi-
15. -etanosulfónico o p-toluenosulfónico. De éstos se pueden formar las mono- o polisales.

Como compuestos amónicos cuaternarios entran preferentemente aquéllos en consideración que se forman por la reacción con ésteres reaccionables de alcoholes

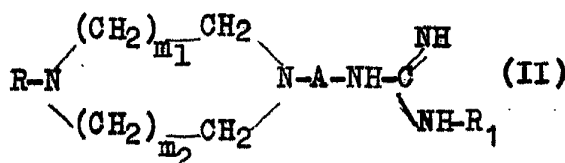
20. bajos o aralcoholes. De estos compuestos de adición se pueden obtener los hidróxidos amónicos que con los ácidos de aplicación terapéutica arriba indicados se pueden reaccionar a otras sales amónicas cuaternarias.

- Los nuevos compuestos guanidínicos se caracterizan por sus propiedades antihipertensivas y por lo
25. tanto se pueden emplear como medio contra elevada presión sanguínea, especialmente contra la hipertonia neurógena, renal o esencial. Adicionalmente causan un aumento de la circulación de la sangre perifera y por lo tanto se
30. pueden emplear también para el tratamiento de enfermedades



258083

- resto alquilénico con 2-3 átomos de carbono que separa el grupo guanídínico del resto aza-alquilenoimínico por lo menos por 2 átomos de carbono y R₁ significa hidrógeno o el resto acílico de un ácido alcanocarbónico, en caso
5. dado sustituido, con 2-7 átomos de carbono o un ácido arilocarbónico monocíclico, pudiendo estos últimos también estar sustituidos por los sustituyentes arílicos arriba indicados, y las sales de adición de ácido de aplicación terapéutica de estos compuestos.
10. Entre éstos son de destacar los compuestos de la fórmula II



- donde R significa un resto alquilico con 1-7, especialmente 1-4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, butilo sec., butilo terc. o n-pentilo, i-pentilo, neopentilo, n-hexilo o n-heptilo, o está por fenilo que también puede estar sustituido por alquilo, alcoxi, dioxi alquilénico y/o amino dialquilico, donde los restos arílicos contienen 1-4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo,
15. i-propilo, n-butilo o metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi o dióxido metilénico, o amino dimetilico o amino dietilico y/o por fluoro, cloro o bromo y/o por halógeno-alquilo bajo con 1-4 átomos de
- 20.



258083

- carbono, tal como trifluorometilo, m_1 y m_2 están por las cifras 2 o preferentemente 1, A significa 1,2-etileno, 1,2-, 2,3- o 1,3-propileno y R_1 está por hidrógeno o significa el resto acílico de un ácido alcanico bajo-carbónico con 2-7 átomos de carbono, por ejemplo ácido acético, propiónico o pivalínico, o el ácido benzoico que también puede estar sustituida por alquilo o alcoxi con 1-4 átomos de carbono o halógeno con un peso atómico inferior a 80, tal como ácido 3-metilo-benzoico, ácido 4-etilo-benzoico, ácido 2- o 3-metoxi-benzoico, ácido 4-etoxi-benzoico, ácido 3,4-dimetoxi-benzoico, ácido 3,4,5-trimetoxi-benzoico, ácido 4-fluorobenzoico, ácido 2,5-dicloro-benzoico o ácido 4-bromo-benzoico y sus sales de adición de ácido de aplicación terapéutica.
5. Como radicales arílicos R se pueden mencionar por ejemplo: 4-metilo-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 3,4-metilenodioxi-fenilo, 3- o 4-dimetilamino-fenilo, 4-cloro- o bromo-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-fluoro-fenilo o 3-trifluorometilo-fenilo.
- 10.
- 15.
- 20.

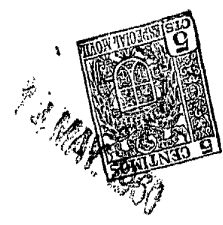
La invención se refiere especialmente a los compuestos de la fórmula II, donde R significa alquilo con 1-4 átomos de carbono o fenilo, R_1 está por hidrógeno y los demás símbolos tienen el significado indicado,

25. especialmente a la 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-guanidina y sus sales de adición de ácido de aplicación terapéutica.

Ejemplos para los compuestos especialmente eficaces, últimamente mencionados, de la fórmula II figuran en la siguiente tabla:

30.

258083




R	m ₁	m ₂	A	R ₁
CH ₃ -	1	1	-C ₃ H ₆ -	H
CH ₃ -	1	1	-CH-CH ₂ - CH ₃	H
C ₂ H ₅ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
1-C ₃ H ₇ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
CH ₃ -	1	2	-C ₂ H ₄ -	H
C ₂ H ₅ -	1	2	-C ₂ H ₄ -	H
CH ₃ -	2	2	-C ₂ H ₄ -	H
C ₂ H ₅ -	2	2	-C ₂ H ₄ -	H
C ₆ H ₅ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
C ₆ H ₅ -	1	1	-C ₃ H ₆ -	H
C ₆ H ₅ -	1	1	-CH-CH ₂ - CH ₃	H
				H

Otros objetos finales, que ilustran el objeto de la presente invención, son por ejemplo los siguientes:

4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
3,4-CH ₂ O ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
4-Br-C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₃ H ₆ -	H
C ₆ H ₅ -	1	2	-C ₂ H ₄ -	H
C ₆ H ₅ -	1	2	-C ₃ H ₆ -	H



R	m ₁	m ₂	A	R ₁
C ₆ H ₅ -	2	2	-C ₂ H ₄ -	H
CH ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	CH ₃ CO
CH ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	C ₆ H ₅ CO
C ₂ H ₅ -	1	1	-C ₃ H ₆ -	C ₂ H ₅ CO
1-C ₃ H ₇ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CO
CH ₃ -	1	2	-C ₂ H ₄ -	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ CO
CH ₃ -	2	2	-C ₂ H ₄ -	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ CO
n-C ₃ H ₇ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
n-C ₄ H ₉ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
1-C ₄ H ₉ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
sec. C ₄ H ₉ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
terc. C ₄ H ₉ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
n-C ₅ H ₁₁ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
n-C ₆ H ₁₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
n-C ₇ H ₁₅ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
CH ₃ O-C ₂ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
CH ₃ O-(C ₂ H ₄ O) ₉ -				
-C ₂ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
(C ₆ H ₅) ₂ -CHO-C ₂ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
(CH ₃) ₂ N-C ₂ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
CH ₃ -N  N-C ₂ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
(C ₆ H ₅) ₂ CH-	1	1	-C ₂ H ₄ -	H

258083



R	m ₁	m ₂	A	R ₁
3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂ -CO-	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
naftilo-(1)-CH ₂ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
CH ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ - -C ₆ H ₂ -CO
CH ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	C ₂ H ₅ CO
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	2	-C ₂ H ₄ -	H
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	2	2	-C ₂ H ₄ -	H
C ₆ H ₅ -	2	2	-C ₃ H ₆ -	H
3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -	1	2	-C ₂ H ₄ -	H

- Las nuevas guanidinas, sus sales, compuestos acíclicos y/o compuestos amónicos cuaternarios se han de emplear como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos junto con vehículos farmacéuticos, orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, adecuados para la aplicación enteral, por ejemplo oral, o parental. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colessterina y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones
- 5.
- 10.
- 15.



258083

o emulsiones.

- Los preparados farmacéuticos, preferentemente tabletas, grageas y cápsulas, pueden contener al nuevo compuesto por ejemplo en una cantidad de aprox. 0,001 hasta aprox. 0,1 g. preferentemente sin embargo de aprox. 0,015 hasta 0,035 g por unidad de dosificación, respectivamente mostrar un contenido en materia activa correspondiente de aprox. 0,1 % hasta aprox. 60 %, preferentemente de aprox. 0,4 % hasta 20 %. En las soluciones para la aplicación parental, por ejemplo soluciones inyectables, el contenido en materia activa se encuentra preferentemente entre 0,4 % y 10 %.
5. hasta aprox. 0,1 g. preferentemente sin embargo de aprox. 0,015 hasta 0,035 g por unidad de dosificación, respectivamente mostrar un contenido en materia activa correspondiente de aprox. 0,1 % hasta aprox. 60 %, preferentemente de aprox. 0,4 % hasta 20 %.
10. En las soluciones para la aplicación parental, por ejemplo soluciones inyectables, el contenido en materia activa se encuentra preferentemente entre 0,4 % y 10 %.

- En caso dado, estos preparados farmacéuticos estarán esterilizados y/o contendrán materias auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o también pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos.
15. En caso dado, estos preparados farmacéuticos estarán esterilizados y/o contendrán materias auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o también pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos.

- Los nuevos compuestos se pueden obtener si, en forma conocida, los derivados del ácido N-(N'-R-aza-alkuilenoimino-alkuilo bajo)-carbámico funcionales, transformables en guanidinas, o sus sales, se transforman en (N-R-aza-alkuilenoimino-alkuilo bajo)-guanidinas, o en las (N-R-aza-alkuilenoimino-alkuilo bajo)-guanidinas o sus sales, donde un átomo de carbono del grupo alquilo bajo y/o uno o dos átomos de carbono de anillo formen con un átomo de nitrógeno del aza, imino y/o guanidina adyacente una agrupación carbámica o tiocarbámica, los grupos carbonílicos o tiocarbonílicos se transforman en grupos metilénicos o en ésteres de guanidino-alcanol
20. Los nuevos compuestos se pueden obtener si, en forma conocida, los derivados del ácido N-(N'-R-aza-alkuilenoimino-alkuilo bajo)-carbámico funcionales, transformables en guanidinas, o sus sales, se transforman en (N-R-aza-alkuilenoimino-alkuilo bajo)-guanidinas, o en las (N-R-aza-alkuilenoimino-alkuilo bajo)-guanidinas o sus sales, donde un átomo de carbono del grupo alquilo bajo y/o uno o dos átomos de carbono de anillo formen con un átomo de nitrógeno del aza, imino y/o guanidina adyacente una agrupación carbámica o tiocarbámica, los grupos carbonílicos o tiocarbonílicos se transforman en grupos metilénicos o en ésteres de guanidino-alcanol
25. donde un átomo de carbono del grupo alquilo bajo y/o uno o dos átomos de carbono de anillo formen con un átomo de nitrógeno del aza, imino y/o guanidina adyacente una agrupación carbámica o tiocarbámica, los grupos carbonílicos o tiocarbonílicos se transforman en grupos metilénicos o en ésteres de guanidino-alcanol
30. en grupos metilénicos o en ésteres de guanidino-alcanol



238083
MAY 1960

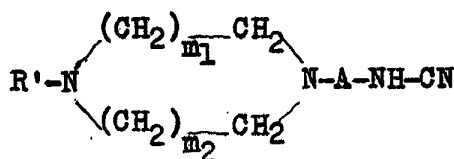
- bajo o ésteres de (N-R-aza-alquilenoimino)-alcohol bajo, o sus sales, el grupo estérico se intercambia por el grupo N-R-alquilenoimínico o un grupo guanidínico, donde en los compuestos indicados R tienen el significado
5. mencionado al principio y, si se desea, los compuestos obtenidos se acilan según métodos en sí conocidos y/o se transforman en compuestos amónicos cuaternarios y/o las sales obtenidas se transforman en los compuestos libres, o los compuestos libres obtenidos en sus sales.
10. Como derivados del ácido carbamínico funcionales transformables en las guanidinas deseadas sean mencionados, por ejemplo, los compuestos donde, como sustituyente del grupo N-R-aza-alquilenoimino-alquilo, bajo, entran en consideración los siguientes restos:
15. grupos cianamídicos, grupos ureidoicos o tioureidoicos, grupos isoureidoicos o isotioureidoicos esterizados por alcoholes bajos o aralcoholes, grupos cianguanidínicos, grupos biguanidínicos, grupos de ácido carbamínico o tiocarbamínico esterizados por alcoholes bajos o aralcoholes o grupos de ácido halogenocarbamínicos o grupos de cianurea o ciantiourea o sus formas tautómeras.
20. La transformación de tales sustituyentes en un grupo guanidínico se efectúa en la forma usual, en la mayoría de los casos por amonólisis, aminólisis y/o en caso dado hidrólisis.
25. Así se pueden transformar las (N-R-aza-alquilenoimino)-alquilo bajo-cianamidas, por efecto de amoníaco, medios cedentes de amoníaco o de aminas de alquilo bajo, en las guanidinas deseadas. Para ello
30. se puede emplear amoníaco líquido o aminas, bajo presión



258083

- a temperatura más elevada, si se desea, en presencia de un donador de aniones, tal como acetato, sulfato o cloruro amónico que forma una sal estable con la guanidina correspondiente, En lugar del amoníaco se pueden emplear también medios cededores de amoníaco, tal como fosfato amónico secundario o se deja reaccionar nitrato amónico sobre un compuesto de metal alcalino terroso, tal como calcio, o de metal alcalino, tal como sodio o potasio, de la cianamida en presencia de cantidades catalíticas de agua.

- Las (N-R-aza-alquilenoimino-alquilo bajo)-cianamidas empleadas como material de partida para estas reacciones o sus sales, se pueden obtener por ejemplo reaccionando cantidades equivalentes de una (N-R-aza-alquileno-imino)-alquilo bajo-amina y un cianhalógeno, tal como cloro o bromociano, preferentemente en un diluyente inerte, por ejemplo, éter dietílico. Productos de partida especialmente valiosos son aquellos de la fórmula



- donde R' está por alquilo con 1-7 átomos de carbono o por fenilo y m₁, m₂ y A tienen el significado arriba indicado, por ejemplo 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-cianamida, 2-(4-etilo-piperacino)-etilo-cianamida, 2-(4-metilo-4-aza-hexilenoimino)-etilo-cianamida o 2-(5-metilo-5-aza-heptilenoimino)-etilo-cianamida.



- Si el grupo de (N-R-aza-alquilenoimino)-alquilo bajo está sustituido por un grupo ureidoico, entonces los compuestos de esta clase se pueden transformar asimismo, por tratamiento con amoníaco o alquilo bajo-aminas, preferentemente en presencia de un medio deshidratizante, tal como pentóxido del fósforo, en los compuestos guanidínicos deseados. Esta reacción se efectúa, en la mayoría de los casos, a temperatura más elevada en recipiente cerrado; la temperatura y la presión se pueden reducir aquí si se emplean diluyentes no acuosos y/o aceleradores de la reacción, tal como níquel, aluminio u óxido de aluminio finamente dispersado.
- 5.
- 10.

- En los compuestos análogos con un grupo tioureidoico se efectúa su transformación en el grupo guanidínico por reacción con amoníaco o alquilo bajo-aminas, por ejemplo en presencia de agua y/o un diluyente no hidrolítico, por ejemplo tolueno, y presencia de medio de desulfuración. Estos últimos son por ejemplo óxidos básicos o carbonatos de metales pesados, tal como cinc, estaño, plomo, cadmio o mercurio; especialmente óxido de plomo o mercurio-II o carbonato de plomo-II básico, pero también se puede emplear cloruro de mercurio. La reacción se efectúa preferentemente a temperatura más elevada y, si es necesario, en recipiente cerrado.
- 15.
- 20.
- 25.

- Las (N-R-aza-alquilenoimino-alquilo bajo)-ureas o tioureas, empleadas para ello como material de partida o sus sales, se pueden obtener por ejemplo reaccionando una (N-R-aza-alquilenoimino)-alquilo bajo-
- 30.



258083

amina con un cianato de metal o tiocianato de metal, por ejemplo un cianato o tiocianato de metal alcalino, tal como de sodio o potasio, o un cianato o tiocianato amónico, preferentemente en presencia de un diluyente, por ejemplo

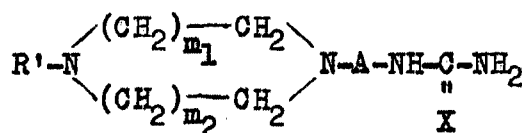
5. agua y eventualmente pequeñas cantidades de un ácido, por ejemplo de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. También se pueden reaccionar las aminas isocianatos o arriba indicadas con isocianatos de alquilo bajo, obteniéndose así guanidinas sustituidas por alquilo bajo.

10. La reacción se efectúa en este caso preferentemente en presencia de un diluyente orgánico, por ejemplo de un alcohol bajo, tal como metanol o etanol.

Los materiales de partida mencionados se pueden obtener también por amonólisis o aminólisis de derivados

15. funcionales reaccionables de ácidos (N-R-aza-alquilenoinino)-alcano bajo-carbamínicos o tiocarbamínicos. Derivados funcionales reaccionables de tales ácidos son preferentemente el éster, por ejemplo el éster alquílico bajo, tal como éster metílico o etílico, o los halogenuros, por ejemplo los cloruros. La reacción se puede efectuar como arriba indicado.

Productos de partida especialmente valiosos son aquéllos de la fórmula



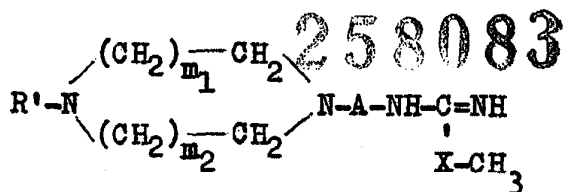
donde X está por oxígeno o sulfuro y los demás símbolos



258083

5. tienen el significado arriba indicado, por ejemplo,
2-(4-metilo-piperacino)-etilo-urea,
2-(etilo-piperacino)-etilo-urea,
2-(4-metilo-4-aza-hexilenoimino)-etilo-urea
2-(5-metilo-5-aza-heptilenoimino)-etilo-urea o las
tioureas análogas.
10. Si para la obtención de las nuevas guanidinas se emplean los correspondientes derivados de isourea o isotiourea, entonces la amonólisis o aminólisis aquí necesaria se efectúa en la forma arriba indicada, en caso necesario, en presencia de una sal amónica o de un medio de deshidratación o de desulfuración.
15. Los materiales de partida mencionados se obtienen, por ejemplo, reaccionando las antes mencionadas (N-R-aza-alquilenoimino-alquilo bajo)ureas o tioureas o sus compuestos metálicos, por ejemplo compuestos de metal alcalino, tal como de sodio o potasio, con halogenuros de alquilo bajo o aralquilo, tal como cloruro, bromuro o yoduro metálico, etílico o bencílico,
20. o sulfatos de dialquilo bajo, tal como sulfato dimetílico o dietílico. Esta reacción se efectúa preferentemente en presencia de un diluyente, con compuestos de urea o tiourea libres por ejemplo en presencia de agua o de un alcohol bajo, tal como metanol o etanol, mientras que
25. al emplearse compuestos de metal alcalino entran para ello en consideración preferentemente los hidrocarburos, tal como tolueno.

Productos de partida especialmente valiosos son aquéllos de la fórmula



donde todos los símbolos tienen el significado arriba indicado, por ejemplo:

N- \int 2-(4-metilo-piperacino)-etilo \int 7-0-metilo-isourea,

N- \int 2-(4-etilo-piperacino)-etilo \int 7-0-metilo-isourea,

5. N- \int 2-(4-metilo-4-aza-hexilenoimino)-etilo \int 7-0-metilo-isourea

N- \int 2-(5-metilo-5-aza-heptilenoimino)-etilo \int 7-0-metilo-isourea o los compuestos de isotiourea análogos.

Las nuevas guanidinas se pueden obtener además de las (N-R-aza-alquilenoimino-alquilo bajo)-cianguanidinas por amonólisis o aminólisis. Esta se efectúa, como ya se ha indicado, por ejemplo en presencia de una sal amónica, tal como cloruro, nitrato o sulfato amónico. Aquí se forma intermediariamente un compuesto biguanidínico, que, por ulterior reacción del amoníaco o amina, se puede transformar en el compuesto guanidínico deseado. Los compuestos biguanidínicos intermediarios, mencionados se pueden lograr también por otros procedimientos, descritos más abajo y, se pueden emplear también como materiales de partida.

20. Las cianguanidinas se pueden transformar también por disociación reductiva en las guanidinas deseadas, por ejemplo por reducción electrolítica, por ejemplo en un cátodo de plomo.

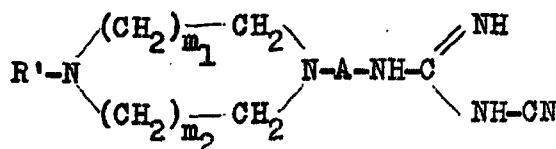
25. Las cianguanidinas empleadas como producto de partida se obtienen por ejemplo reaccionando



258083

(N-R-aza-alquilenoimino-alquilo bajo)-cianisotioureas eterizadas por alcanoles bajos con amoníaco o una alquilo bajo-amina en presencia de un alcohol bajo, tal como etanol preferentemente en un recipiente cerrado.

- 5. Materiales de partida preferentes son aquéllos de la fórmula



donde todos los símbolos tienen el significado antes mencionado, por ejemplo,

- 10. 1- \int 2-(4-metilo-piperacino)-etilo \int -3-cian-guanidina,
1- \int 2-(4-etilo-piperacino)-etilo \int -3-cian-guanidina,
1- \int 2-(4-metilo-4-aza-hexilenoimino)-etilo \int -3-cian-guanidina o
1- \int 2-(5-metilo-5-aza-heptilenoimino)-etilo \int -3-cian-guanidina.

- 15. Como las mencionadas cianguanidinas se obtienen por amonólisis o aminólisis de las correspondientes S-alquilo bajo-cian-isotioureas, pueden estas últimas emplearse directamente como materiales de partida para la obtención de los compuestos de guanidina deseados,
- 20. efectuandose la reacción en presencia de un compuesto que contenga el anión de un ácido fuerte, tal como el ácido clorhídrico, ácido nítrico o ácido sulfúrico, por ejemplo, sus sales amónicas.

- 25. Las S-alquilo bajo-cian-isotioureas se obtienen por ejemplo reaccionando las (N-R-aza-alquilenoimino)-



258083

ejemplo el complejo de cobre, se puede liberar de nuevo el compuesto biguanidínico por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como el ácido sulfúrico. Como ya se ha indicado, las guanidinas deseadas se pueden obtener de ellos por amonólisis o aminólisis.

5.

Si el grupo amínico de las (N-R-aza-alquileno-imino)-alquilo bajo-aminas contiene un grupo carboxílico funcionalmente modificado, libre de nitrógeno, tal como por ejemplo un grupo halógenocarbonílico, por ejemplo

10.

un grupo clorocarbonílico o un grupo carboxílico esterizado por alcanoles bajos, tal como metanol o etanol, o alquilo bajo-mercaptanos, tal como mercaptano metílico o etílico, entonces, tales compuestos se pueden transformar asimismo por amonólisis o aminólisis en los

15.

compuestos de urea o tiourea empleados como material de partida antes mencionados. Si la reacción se efectúa, sin embargo, en presencia de medio de deshidratación o desulfuración de la clase arriba mencionada, entonces se obtienen directamente los compuestos guanidínicos

20:

deseados.

Los derivados de carbamina o tiocarbamina empleados como material de partida se pueden obtener, por ejemplo, reaccionando las (N-R-aza-alquileno-imino)-alquilo bajo-aminas o sus sales con fosgeno o tiofosgeno

25.

y, si se desea, transformar los compuestos obtenidos por tratamiento con alcoholes, por ejemplo alcanoles bajos, tal como metanol o etanol, en los ésteres o con mercaptanos por ejemplo alquilo bajo-mercaptano, tal como mercaptano metílico o etílico, en los ésteres tió-

30.

licos. Otro método de obtención consiste en reaccionar

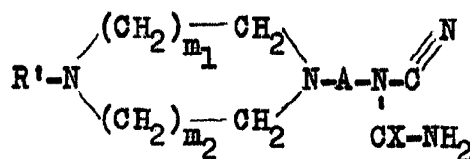


258083

La hidrólisis se efectúa, por ejemplo, con ácidos minerales acuosos diluidos, tal como ácido sulfúrico acuoso, pudiendo formarse simultáneamente como producto secundario también los correspondientes compuestos biuréticos.

- 5. Los mencionados productos de partida se obtienen por ejemplo reaccionando (N-R-aza-alquilenoimino)-alquilo bajo-cianamidas con un cianato o tiocianato amónico o metálico, preferentemente un cianato o tiocianato de metal alcalino, de sodio o potasio, en medio neutral, por ejemplo en presencia de agua.

Productos de partida especialmente valiosos son aquéllos de la fórmula



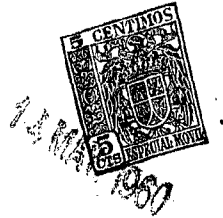
o sus formas tautómeras, donde todos los símbolos tienen el significado arriba indicado, por ejemplo:

- 15. 1- \int 2-(4-metilo-piperacino)-etilo \int 7-1-cianurea
 1- \int 2-(4-etilo-piperacino)-etilo \int 7-1-cianurea
 1- \int 2-(4-metilo-4-aza-hexilenoimino)-etilo \int 7-cianurea
 1- \int 2-(5-metilo-5-aza-heptilenoimino)-etilo \int 7-1-cianurea
 o lascianticoureas análogas.

- 20. Todos los productos de partida hasta ahora mencionados, que contienen el grupo N-R-aza-alquilenoimínico, son nuevos y a excepción de las biguanidinas están incluidas en el objeto de la presente invención.

- 25. Las (N-R-aza-alquilenoimino)-alquilo bajo-aminas, utilizadas para su obtención, se obtienen por

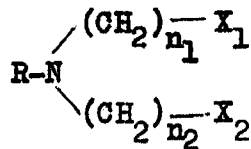
258083



- ejemplo por reacción de una N-R-aza-alquilenoimina con un cian-alcanol bajo esterizado, reaccionable, por ejemplo un halogenuro de cian-alquilo bajo, donde halógeno está, por ejemplo, por cloro o bromo, o con un alquenilo bajo-cianuro, donde la doble unión está activada por el grupo ciano. En los (N-R-aza-alquileno-imino-alquilo bajo)-cianuros obtenidos se transforma entonces el grupo ciano, por reducción, en el grupo metilenoamínico, por ejemplo por hidración catalítica,
5. tal como tratamiento con hidrógeno, en presencia de un catalizador que contenga un metal del 8º grupo del sistema periódico, por ejemplo paladio o níquel Raney, o preferentemente por tratamiento con un hidruro de di-metal ligero, tal como hidruro de litio-, de sodio
10. o de magnesio-aluminio, o con hidruro de aluminio o borohidruro de aluminio, en caso necesario en presencia de un activador tal como cloruro de aluminio.
- 15.

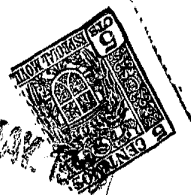
Además, las N-R-aza-alquilenoimino-alquilo bajo-aminas se pueden obtener también reaccionando, por

20. ejemplo, compuestos de la fórmula



- donde R, n_1 y n_2 tienen el significado anterior y cada uno de los símbolos X_1 y X_2 está por un grupo hidroxílico esterizado reaccionable, o una sal del mismo, con una alquileo bajo-diamina y, si se desea, el compuesto
25. libre obtenido se transforma en una sal. Los mencionados

258083



- grupos hidroxílicos esterizados reaccionables son por ejemplo átomos de halógeno, tal como cloro o bromo, o grupos oxi arilsulfonílicos, tal como oxi p-tolueno-sulfonílico. La reacción se efectúa, en forma en sí ya
5. conocida, por ejemplo en presencia de un diluyente inerte y, si se desea, de un medio ligador de ácido.
- Además, las nuevas guanidinas se pueden obtener también transformando en las guanidinas de ácido (N-R-aza-alquilenoimino)-alcano bajo-carbónico o en el
10. ácido guanidino-alcano bajo-carbónico-(N-R-aza-alquilenoimideno) o las correspondientes guanidinas o imidinas del ácido tiocarbónico o sus sales, el grupo carbonílico o tiocarbonílico, mediante reducción, en un grupo metilénico.
15. La reducción del grupo carbonílico se puede efectuar por ejemplo por reacción de un hidruro de di-metal ligero, especialmente de un hidruro de metal alcalino-aluminio, tal como hidruro de litio o sodio-aluminio, o de un hidruro de metal alcalino terroso-
20. -aluminio, tal como hidruro de magnesio-aluminio o el hidruro de aluminio mismo. En caso necesario se pueden emplear los medios de reducción, también junto con activadores, por ejemplo cloruro de aluminio. La reducción con los hidruros mencionados se efectúa preferen-
25. temente en presencia de un disolvente, por ejemplo de un éter alifático, aralifático, aromático o cíclico, tal como éter dietílico o dipropílico, anisol, éter difenílico, tetrahidrofurano o p-dioxano y, si se desea a temperatura más elevada y/o en presencia de un gas
30. inerte, por ejemplo nitrógeno.



258083

- La reducción del grupo carbonílico se puede realizar también por reacción de hidrógeno en presencia de catalizadores adecuados, por ejemplo catalizadores de cobre-cromo, en presencia de disolventes inertes, en caso necesario a presión más elevada. También se puede reducir electrolíticamente en cátodos con elevada sobretensión, tal como cátodos de mercurio, amalgama de plomo o de plomo. Como catolito se puede emplear por ejemplo una mezcla de agua, ácido sulfúrico y un ácido alcano bajo-carbónico, por ejemplo ácido acético o propiónico. Los ánodos pueden estar compuestos de platino, carbón o plomo y como anolito se emplea preferentemente ácido sulfúrico.
- 5.
- 10.

- La transformación del grupo tiocarbonílico en el grupo metilénico se puede efectuar por ejemplo también por hidrización en presencia de catalizadores de hidrización recién preparados, por ejemplo níquel Raney, y un diluyente, por ejemplo un alcohol bajo, tal como metanol o etanol o, como indicado más arriba, por reducción electrolítica.
- 15.
- 20.

- Las guanidas o imidas resp. los correspondientes compuestos tio, empleados como material de partida, se obtienen por ejemplo reaccionando derivados reaccionables de ácidos (N-R-aza-alquilenoimino)-alcano bajo-carbónico con una guanidina o aquellos de ácidos guanidino-alcano bajo-carbónicos con una N-R-aza-alquilenoimina. Derivados del ácido carbónico funcionales reaccionables son por ejemplo los ésteres, tales como el éster de alquilo bajo, tal como el éster metílico o el éster etílico, o los ésteres activados con mercap-
- 25.
- 30.

258888



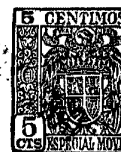
5. tanos reactivos, por ejemplo ácido mercapto-acético, o con compuestos hidroxílicos reactivos, por ejemplo nitrilo del ácido glicólico. Tales ésteres se pueden obtener según métodos en sí ya conocidos. Otros derivados funcionales son por ejemplo las sales de adición de ácido de halogenuros de ácido, tal como los hidrocioruros de cloruros de ácido, que asimismo se pueden obtener por métodos en sí ya conocidos.

10. La reacción de los mencionados derivados de ácido carbónico funcionales, reaccionables con las guanidinas, resp. las N-R-aza-alquilenoiminas, se efectúa por ejemplo al emplear un halogenuro de ácido preferentemente en disolvente polar libre de grupos hidroxílicos, por ejemplo formamida dimetílica, éter dimetílico de glicol dietilénico, p-dioxano o tetrahydrofurano.

20. Los compuestos de tio empleados como materia de partida se pueden obtener por ejemplo de las correspondientes guanidinas, o imidinas antes mencionadas por tratamiento con medios de sulfurización, tales como disulfuro de di o tetrafósforo o pentasulfuro de fósforo. También se pueden formar intermediariamente durante la reducción electrolítica de las guanidinas resp. imidinas en presencia de sulfuros de metal alcalino, por ejemplo sulfuro sódico.

25. Materias de partida especialmente valiosas son aquéllas de las fórmulas

1410

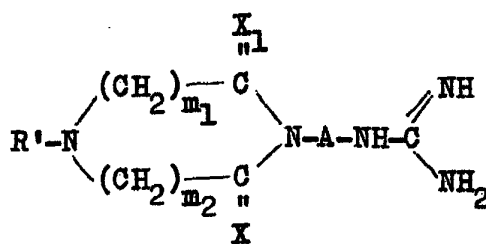


258083

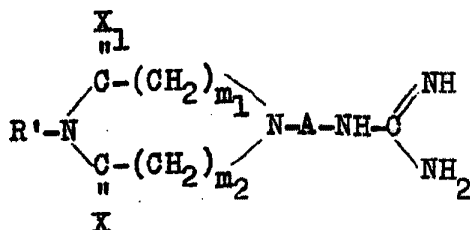
- alqueno bajo-diamuro por ejemplo acrilnitrilo, o especialmente de un compuesto de metal alcalino, tal como litio o sodio, de la N-R-aza-alquilenoimina sustituida en el anillo con un cianuro de halogeno-alquilo bajo,
5. por ejemplo cloroacetnitrilo, despues de lo cual, en el cianuro de (N-R-aza-alquilenoimino)-alquilo bajo de anillo sustituido obtenido se reduce el grupo ciano al grupo metileno-amínico y las aminas obtenidas se transforman en las guanidinas, por ejemplo por tratamiento con una sal de la S-alquilo bajo-isotioureica, tal como el sulfato de la S-metilo-isotioureica.
- 10.

- En las (N-R-aza-alquilenoimino-alquilo bajo)-guanidinas de anillo sustituido por oxigeno se puede transformar el grupo carbonílico en un grupo tiocarbónico, tratando tales compuestos por ejemplo con un medio sulfurante, tal como tri- o pentasulfuro de fósforo.
- 15.

De las materias de partida mencionadas son preferentes aquéllas de las fórmulas



y





258083

donde R^1 , m_1 , m_2 , A y X tienen el significado antedicho y X_1 está por un átomo de oxígeno ó sulfuro o 2 átomos de hidrógeno, así como sus sales, por ejemplo:

- 2-(4-metilo-2-oxo-piperacino)-etilo-guanidina
5. 2-(4-metilo-4-aza-2-oxo-hexilenoimino)-etilo-guanidina
2-(5-metilo-5-aza-2-oxo-heptilenoimino)-etilo-guanidina,
2-(4-metilo-2,6-dioxo-piperacino)-etilo-guanidina,
2-(4-metilo-2-oxo-6-tiono-piperacino)-etilo-guanidina,
2-(4-metilo-3-oxo-piperacino)-etilo-guanidina,
10. 2-(4-metilo-3,5-dioxo-piperacino)-etilo-guanidina o
2-(4-metilo-4-aza-3-oxo-hexilenoimino)-etilo-guanidina.

Los dos procedimientos últimamente mencionados se pueden también combinar, es decir, los nuevos com-

15. puestos se pueden obtener según los métodos mencionados, por ejemplo, también guanidinas de ácido (N-R-aza-alquileno-imino)-alcano bajo-carbónico o tiocarbónico, resp. de ácido guanidino-alcano bajo-carbónico o tiocarbónico-(N-R-aza-alquilenoimideno), donde el anillo aza, alquilenoimínico contiene uno o dos grupos carbamílicos o tiocarbamílicos. Los materiales de partida necesarios para ello se pueden obtener según los métodos de obtención indicados más arriba.
- 20.

- Los nuevos compuestos se pueden obtener además reaccionando N-R-aza-alquilenoiminas o sales de la misma con un éster reaccionable de un guanidino-alcanol bajo, donde el grupo guanidínico, se separa del grupo hidroxílico por lo menos por 2 átomos de carbono, o sus sales.
- 25.

- Esteres reaccionables del guanidino-alcanol bajo son, por ejemplo, aquéllos de ácidos inorgánicos fuertes, por ejemplo ácidos minerales, tales como ácido
- 30.

258083



clorhídrico, ácido bromo o yodohidrogénico o ácido sulfúrico, o de ácidos orgánicos fuertes, por ejemplo ácidos sulfónicos orgánicos, tal como ácido p-tolueno-sulfónico.

5. La reacción se efectúa por ejemplo reaccionando la N-R-aza-alquilenoimina o un compuesto de metal alcalino, por ejemplo de sodio o potasio, de la misma, con un éster de guanadino-alcanol bajo reaccionable o una sal del mismo, preferentemente en presencia de un diluyente.

10. Los mencionados materiales de partida se pueden formar también bajo las condiciones de reacción, por ejemplo el compuesto de metal alcalino de la azaalquilenoimina al reaccionar los componentes en amoníaco líquido en presencia de metales alcalinos, tales como sodio o

15. potasio, o sus carbonatos. Si se emplea una sal del éster del guanidino-alcanol bajo, entonces se puede liberar la base libre en medio de reacción alcalino.

El diluyente se escoge por lo tanto teniendo en consideración los componentes de reacción, al emplear la base de éster libre por ejemplo un éter, tal como

20. p-dioxano, o un hidrocarburo, tal como benzol o tolueno,

o el emplear una sal un alcanol bajo, tal como metanol o etanol. La reacción se puede efectuar bajo enfriamiento, preferentemente, sin embargo, a temperatura

25. más elevada, si se desea, en recipiente cerrado bajo presión o en una atmósfera de gas inerte.

Los materiales de partida se pueden obtener por ejemplo como sigue: Los compuestos de metal alcalino de las (N-R-aza-alquilenoiminas) se forman

30. por ejemplo por reacción de metales alcalinos, tales



258083

como sodio o potasio, hidruros o amidas de metal alcalino, tal como hidruro o amida de sodio o potasio, sobre la azaalquiloimina en presencia de un diluyente inerte, por ejemplo, tolueno o p-dioxano.

5. Los ésteres reaccionables de los guanidino-alcanoles bajos o sus sales se pueden obtener, por ejemplo, reaccionando, en piridina, un guanidino-alcohol bajo con un halogenuro tionílico, tal como un cloruro tionílico, por ejemplo en un diluyente inerte, tal como hidrocarburo, tal como benzol o tolueno, o con un halogenuro sulfonílico, tal como cloruro p-tolueno-sulfonílico.
- 10.

- Por otra parte, también se puede reaccionar un éster reaccionable de la clase arriba indicada de un (N-R-aza-alquilenolimina)-alcohol bajo o una sal del mismo según los métodos antedichos con una guanidina o su sal.
- 15.

- Los ésteres de (N-R-aza-alquilenolimina)-alcohol bajo reactivos, empleados como material de partida se pueden obtener según métodos conocidos, por ejemplo por reacción de una N-R-aza-alquilenolimina con una halogenohidrina, tal como cloro o bromohidrina etilénica, o un epóxido, tal como óxido etilénico, transformándose los (N-R-aza-alquilenolimina)-alcanoles bajos obtenidos, como arriba indicado, en los ésteres reaccionables, por ejemplo ácidos halogenohidrogénicos, mediante tratamiento con un halogenuro tionílico.
- 20.
- 25.

- Los productos de partida iniciales mencionados, que contienen un grupo N-R-aza-alquilenoliminico, pudiendo este último mostrar también grupos carbamílicos o tiocarbamílicos como miembros de anillo, son nuevos
- 30.



258083

y están incluidos en el objeto de la presente invención.

En las (N-R-aza-alquilenoimino-alquilo bajo)-guanidinas obtenidas puede acilarse el grupo guanidínico, por ejemplo por tratamiento del compuesto guanidínico

5. con un derivado funcional, reaccionable, de un ácido carbónico, por ejemplo un halogenuro, tal como cloruro o un anhídrido. Aquí se pueden reaccionar los componentes en presencia de un diluyente inerte, por ejemplo hidrocarburos, tal como pentano, hexano, benzol, tolueno o xilol, o bases orgánicas terciarias, por ejemplo piridinas líquidas, tal como piridina o colidina, o en ausencia de tales, por ejemplo por calentamiento con el medio de acilación, por ejemplo anhídrido de ácido acético solo, en recipiente abierto o cerrado bajo presión.
- 10.
- 15.

Los nuevos compuestos guanidínicos se obtienen, bien como compuestos libres, o bien en forma de sus sales.

- Una sal se puede, en forma conocida, por ejemplo por tratamiento con un medio alcalino fuerte, tal como hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico, potásico o de litio, o con resinas intercambiadoras de anión fuertes, tal como resinas intercambiadoras amónicas cuaternarias, transformar en los compuestos libres. De las bases libres se pueden preparar con ácidos adecuados, por ejemplo los ionorgánicos u orgánicos mencionados al principio, sales de adición de aplicación terapéutica. La reacción con adición se efectúa preferentemente en diluyentes apropiados, por ejemplo alcanoles bajos, tal como metanol, etanol, n-propanol o i-propanol, éteres, tal como éter dietílico o dioxano,
- 20.
 - 25.
 - 30.



258083

ésteres, tal como el éster etílico del ácido acético, o mezclas de éstos. Aquí se pueden obtener sales básicas, neutras o ácidas o mixtas .

5. Los nuevos compuestos guanidínicos o sales de los mismos se pueden transformar en compuestos amónicos cuaternarios, por ejemplo por reacción con ésteres reaccionables de alcoholes bajos o aralcoholes, tal como halogenuros de alquilo bajo o aralquilo, por ejemplo, cloruro bromuro o yoduro metílico, etílico, n- o i-
10. -propílico o bencílico, sulfatos di-alquilo bajo, tal como sulfato dimetílico o dietílico, o ésteres de alquilo bajo de ácidos alcano o arilo sulfónicos, tal como éster etílico o metílico del ácido metano-, etano o p-toluolsulfónico. La cuaternización se efectúa
15. convenientemente en presencia de diluyentes, por ejemplo en alcoholes bajos, tal como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol o butanol terc., alcanones bajos, tal como acetona o cetona metiloatílica, o amidas de ácido orgánico, tal como formamida o formamida dimetílica.

20. Los compuestos amónicos cuaternarios se pueden transformar en los correspondientes hidróxidos amónicos, porejemplo por reacción de las sales amónicas con un intercambiador de iones, de los halogenuros amónicos con óxido de plata húmedo, de los sulfato amónicos con hidróxido de bario o por electrodiálisis. De los
25. hidróxidos amónicos cuaternarios obtenidos se pueden entonces, con los ácidos mencionados al principio, obtener sales amónicas de aplicación terapéutica.

30. La presente invención abarca también aquellas modificaciones del procedimiento en las cuales se parte



2083

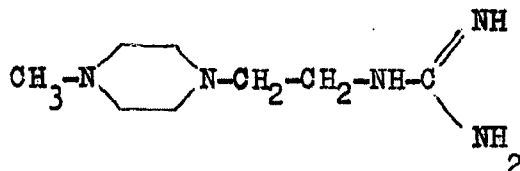
de un compuesto intermedio, obtenible en cualquier etapa del procedimiento y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan, o en la cual los materiales iniciales se forman bajo las condiciones de reacción o

- 5. se presentan en forma de sus sales en caso dado derivados amónicos cuaternarios. Preferentemente se emplean aquellos materiales iniciales que conducen a los compuestos preferentes, indicados al principio.

- 10. La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio.

EJEMPLO 1.

- 15. 16,8 g de 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-cianamida y 13,2 g de sulfato amónico se disuelven en 100 cm³ de amoníaco acuoso al 15 %, la mezcla de reacción se calienta durante 3 horas en el autoclave agitador a 100-150°, después de lo cual, al enfriar, se obtiene la 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-guanidina de la fórmula



- 20. como sulfato; éste funde, después de recristalizar de etanol acuoso, a 193-198° bajo descomposición.

Para la obtención de otras sales de adición de ácido de aplicación terapéutica de la 2-(4-metilo-



258083

piperacino)-etilo-guanidina se disuelve el sulfato en una cantidad de agua mínima, la solución se deja fluir a través de una columna con resina intercambiadora amónica cuaternaria fuerte (hidroxilo-iones), la base libre obtenida se trata con ácido clorhídrico y se obtiene el hidrocloruro de la 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-guanidina.

5.

El material inicial se puede obtener como sigue:

10.

A una solución de 133 g de 1-metilo-piperacina en 100 cm³ de etanol se gotean agitando 50,4 de cloroacetoneitrilo, la mezcla se mantiene durante 2 horas agitando continuamente e hirviendo y se deja reposar durante la noche. A continuación se encuentra bajo presión reducida, al residuo se le agregan enfriando

15.

270 cm³ de sosa cáustica acuosa al 30 % y se extrae con éter dietílico. El extracto se seca sobre hidróxido sódico sólido, el disolvente se evapora y el residuo se fracciona en vacío. Se obtiene el (4-metilo-piperacino)-acetoneitrilo del punto de ebullición 120-125^o/12 mm y punto de fusión 53-56^o.

20.

A una suspensión de 19 g de hidruro de litio-aluminio en 1000 cm³ de éter anhidro se agregan agitando y refrigerando desde el exterior, una mezcla de 50 g de (4-metilo-piperacino)-acetoneitrilo y 400 cm³ de éter anhidro, la mezcla de reacción se mantiene durante 6 horas hirviendo al reflujo y se deja reposar durante la noche. A continuación se agregan consecutivamente 17

25.

cm³ de agua, 20 cm³ de sosa cáustica acuosa al 20 % y 53 cm³ de agua, se filtra, el filtrado se concentra y

30.

el residuo se destila en vacío. Se obtiene la 2-(4-metilo-



258083

piperacino)-etilamina del punto de ebullición 90-92°/16 mm.

Si se dejan reaccionar 15.g de ciano brómico sobre 20 g de 2-(4-metilo-piperacino)-etilamina en éter, entonces se obtiene el hidrobromuro de la 2-(4-metilo-piperacino)-etilcianamida. Por reacción con la cantidad equivalente de sosa cáustica acuosa se prepara la base libre, pero también el hidrobromuro obtenido se puede someter a la amonólisis descrita al principio.

- En forma análoga se pueden obtener otras
10. 2-(4-R-piperacino)-etilo-guanidinas y sus sales, preferentemente las sales de adición de ácido mineral de aplicación terapéutica, tales como sulfatos, por ejemplo:
2-(4-n-propilo-piperacino)-etilo-guanidina,
2-(4-n-butil-piperacino)-etilo-guanidina,
 15. 2-(4-i-propilo-piperacino)-etilo-guanidina,
2-(4-i-butilo-piperacino)-etilo-guanidina,
2-(4-butilo sec.-piperacino)-etilo-guanidina,
2-(4-butilo terc.-piperacino)-etilo-guanidina,
2-(4-n-pentilo-piperacino)-etilo-guanidina,
 20. 2-(4-n-hexilo-piperacino)-etilo-guanidina o
2-(4-n-heptilo-piperacino)-etilo-guanidina, pero también
2-(4- β -metoxietilo-piperacino)-etilo-guanidina,
2-(4- \int 2-(w-metoxi-nona-etilenoxi)-etilo \int -piperacino)-
-etilo-guanidina
 25. 2-(4- β -difenilmetoxietilo-piperacino)-etilo-guanidina,
2-(4- β -dimetiloaminoetilo-piperacino)-etilo-guanidina,
2-(4- \int 2-(4-metilo-piperacino)-etilo \int -piperacino)-etilo-
guanidina
2-(4-p-tolilo-piperacino)-etilo-guanidina,
 30. 2- \int 4-(3,4-diclorofenilo)-piperacino \int -etilo-guanidina,



258083

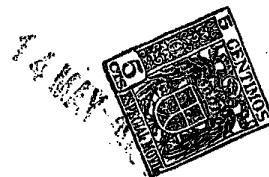
- 2-(4-difenilometilo-piperacino)-etilo-guanidina,
- 2-[4-(3,4,5-trimetoxi-bencilo)-piperacino]-etilo-guanidina
- 2-(4- α -naftilometilo-piperacino)-etilo-guanidina,
- 1-[2-(4-metilo-piperacino)-etilo]-1-metilo-guanidina,
- 5. 1-[2-(4-metilo-piperacino)-etilo]-3-metilo-guanidina o
- 1-[2-(4-metilo-piperacino)-etilo]-3-dietilo-guanidina.

EJEMPLO 2.

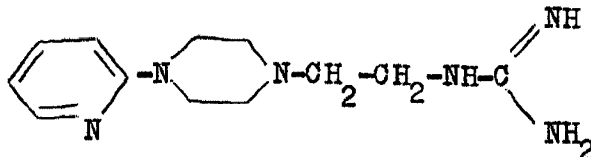
- Una mezcla de 4 g de N-[2-(4-metilo-piperacino)-etilo]-tiourea, 20 cm³ de amoníaco acuoso y 8,6 g de óxido de mercurio II, recién precipitado, se calientan agitando, la mezcla de reacción se filtra, el filtrado se acidifica con ácido sulfúrico y el sulfato de 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-guanidina precipitado se cristaliza de etanol acuoso. El compuesto obtenido es idéntico al preparado según el ejemplo 1.
- 10.
 - 15.

- El material inicial se obtiene calentando durante 1 hora una mezcla acuosa de 8,1 g de tiocianato sódico y 14,3 g de 2-(4-metilo-piperacino)-etiloamina. Al concentrar la mezcla de reacción en vacío, cristaliza la N-[2-(4-metilo-piperacino)-etilo]-tiourea formada.
- 20.

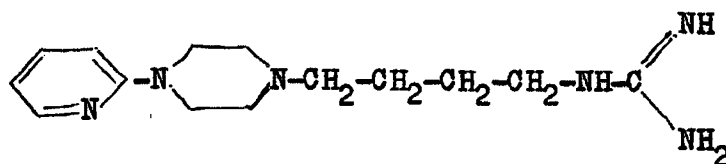
- En lugar de 2-(4-metilopiperacino)-etiloamina se puede reaccionar también la 2-[4-piridilo-(2)-piperacino]-etiloamina o la 4-[4-piridilo-(2)-piperacino]-butiloamina con el tiocianato sódico. Los compuestos obtenidos dan, después de la amonólisis desulfurante arriba descrita, la 2-[4-piridilo-(2)-piperacino]-etilo-guanidina de la fórmula
- 25.



258083



como sulfato del P.F. 272º (descomposición) o la 4- \square 4-
-piridilo-(2)-piperacino \square -butilo-guanidina de la fórmula



cuyo sulfato funde bajo descomposición a 280-283º.

La 4- \square 4-piridilo-(2)-piperacino \square -butiloamina

5. se puede obtener como sigue:

12,24 g de γ -bromo-butironitrilo y 40 g de
1-piridilo-(2)-piperacina dan en solución etanólica el
 γ - \square 4-piridilo-(2)-piperacino \square -butironitrilo del
punto de ebullición 141-143º/1 mm.

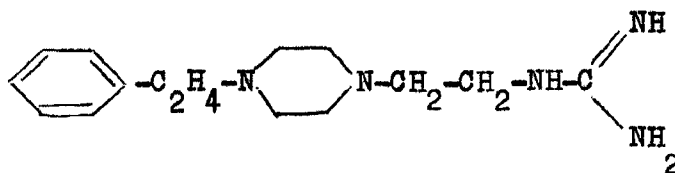
10. 14 g del nitrilo obtenido se disuelven en
350 cm³ de éter dietílico, se agregan 3,47 g de hidruro
de litio-aluminio y la mezcla se mantiene hirviendo
durante 6 horas. A continuación se mezcla con 4 cm³ de
agua, 5 cm³ de sosa cáustica acuosa al 20 % y 12 cm³
15. de agua, se concentra y se aísla por destilación en
vacío la 4- \square 4-piridilo-(2)-piperacino \square -butiloamina
obtenida. Punto de ebullición 113-115º/0,05 mm.



EJEMPLO 4.

258083

- Sobre 26,5 g de N- β -(4-metilo-piperacino)-etilo- γ -S-metilo-isotiourea disuelta en metanol acuoso se deja reaccionar amoníaco en presencia de cloruro de mercurio II, durante algunas horas y la precipitación metálica se filtra. Después de acidificar el filtrado con ácido sulfúrico se precipita el sulfato de la
5. 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-guanidina formado. Este es idéntico al obtenido según el ejemplo 1.
10. El material de partida se puede obtener como sigue:
- 40 g de N- β -(4-metilo-piperacino)-etilo- γ -tiourea (obtenida según el ejemplo 2) se disuelve en agua y la mezcla se trata con 13,6 g de sulfato dimetílico. Mediante enfriamiento adecuado se mantiene
15. bajo control la reacción que se inicia espontáneamente. El sulfato de la N- β -(4-metilo-piperacino)-etilo- γ -S-metilo-isotiourea formado cristaliza al enfriar la mezcla de reacción.
20. Según el mismo método se pueden obtener:
- a) la 2-(4- β -feniloetilo-piperacino)-etilo-guanidina de la fórmula

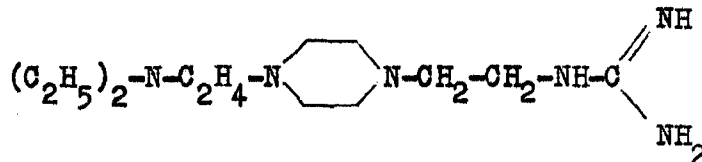


sulfato: P.F. 266-271° (de etanol acuoso);



253083

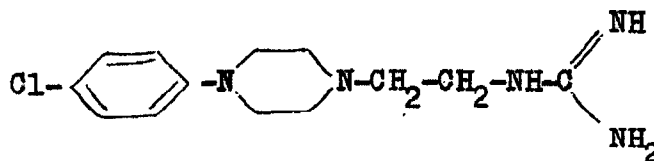
b) la 2-(4-β -diethylamino-ethyl-piperacino)-ethyl-guanidina de la fórmula



Sulfato P.F. 208-212^o (de etanol-éter dietílico);

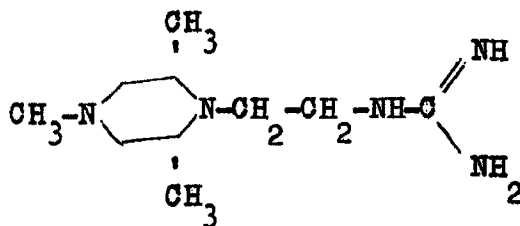
c) la 2-(4-p-clorofenilo-piperacino)-ethyl-guanidina de la fórmula

5.



Sulfato P.F. 250-265^o (descomposición) (de etanol acuoso);

d) la 2-(4-metilo-2,6-cis-dimetilo-piperacino)-ethyl-guanidina de la fórmula



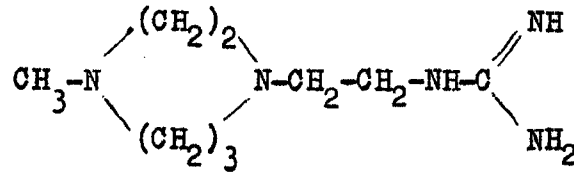
10.

Sulfato P.F. 225-231^o (descomposición) (de etanol-éter dietílico);



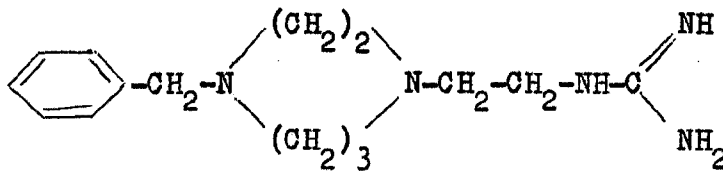
258083

e) la 2-(4-metilo-4-aza-hexilenoimino)-etilo-guanidina de la fórmula



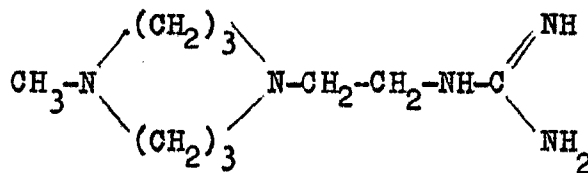
Sulfato P.F. 137-140^o (de etanol acuoso);

5. f) la 2-(4-bencilo-4-aza-hexilenoimino)-etilo-guanidina de la fórmula



Sulfato P.F. 205-207^o (de etanol-éter dietílico);

g) 2-(5-metilo-5-aza-heptilenoimino)-etilo-guanidina de la fórmula

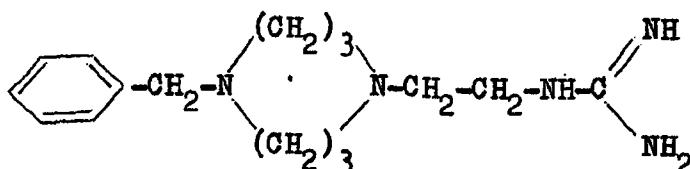


Sulfato P.F. 198-215^o (de metanol-éster dietílico);



58083

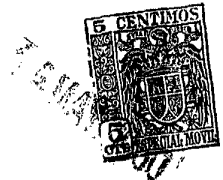
h(la 2-(5-bencilo-5-aza-heptilenoimino)-etilo-guanidina de la fórmula



Sulfato P.F. 188-191^o (de etanol).

EJEMPLO 4.

5. Una mezcla de 1- $\sqrt{2}$ -(4-metilo-piperacino)-etilo $\sqrt{7}$ -1-cian-urea y ácido clorhídrico acuoso 6-n se calienta durante 3 horas a 50-80^o; después de enfriar cristaliza el sulfato de la 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-guanidina y éste se puede limpiar por cristalización de etanol acuoso; punto de fusión 193-198^o (descomposición).
10. La ciamurea empleada se obtiene de la siguiente manera:
15. 16,8 g de la 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-cianamida obtenida según el ejemplo 1) y 16,2 g de cianato potásico se disuelven en agua y la mezcla de reacción se deja reposar durante 24 horas. El cianato en exceso se destruye por adición de ácido nítrico, después de lo cual se precipita con nitrato de plata
20. la sal argentea de la 1- $\sqrt{2}$ -(4-metilo-piperacino)-etilo $\sqrt{7}$ -1-ciamurea obtenida. Esta se suspende en agua caliente, se agrega ácido clorhídrico y el cloruro de plata precipitado se separa por filtración.



258083

EJEMPLO 5.

5. A una mezcla de 20 g de 1-metilo-piperacina y 75 cm³ de etanol se agregan 15,8 g de hidrocioruro del cloruro etílico de 2-guanidino en solución etanólica, la mezcla de reacción se calienta durante algunas horas, se enfría, filtra, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en agua, la solución se pone alcalina mediante adición de sosa cáustica diluída y la base obtenida se transforma por adición de ácido sulfúrico en el sulfato de la 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-guanidina.

10. La 1-metilo-piperacina se puede transformar también en el compuesto sódico, por ejemplo por tratamiento con amida sódica o hidruro de sodio en tolueno. El compuesto sódico obtenido se deja reaccionar con cloruro etílico de 2-guanidino y la 2-(4-metilo-1-piperacino)-etilo-guanidina formada se disuelve en agua. La solución filtrada se deja pasar a través de una columna de intercambio con una resina intercambiadora fuerte de anión-(sulfato), por ejemplo la descrita en la patente USA 2.591.573, la solución se concentra bajo presión reducida y el sulfato de la 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-guanidina obtenido se cristaliza de etanol acuoso; P.F. 193-198^o (descomposición).

15. En lugar de la 1-metilo-piperacina se puede emplear en la reacción de arriba también la 1-etilo-piperacina o la 1-bencilo-piperacina, obteniendose entonces el correspondiente sulfato de 2-(4-etilo-piperacino)-etilo-guanidina del P.F. 201-203^o o el sulfato de la 2-(4-bencilo-piperacino)-etilo-guanidina

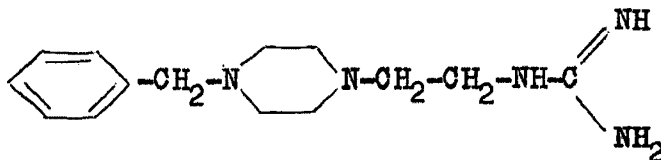
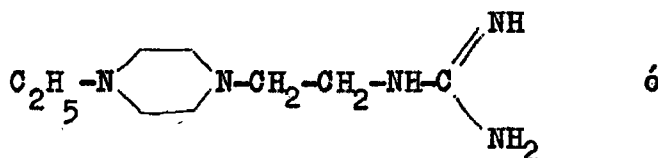
20.
25.
30.



258083

del P.F. 185-1902.

Los compuestos libres tienen las fórmulas:



El material de partida se puede obtener como sigue:

5. A una mezcla de 10,5 g de hidrocioruro etanólico de 2-guanidino y 500 cm³ de tolueno se agregan agitando 16,9 g de cloruro tionílico, se deja reposar durante la noche, a continuación se calienta durante 30 minutos, se decanta el tolueno y se evapora
10. el cloruro tionílico y el tolueno en exceso. El hidrocioruro del cloruro etílico del 2-guanidino cristaliza de una mezcla de etanol-éter dietílico. La base libre se obtiene por tratamiento de la sal con una cantidad estequiométrica de amoníaco en presencia de éter dietílico.
- 15.

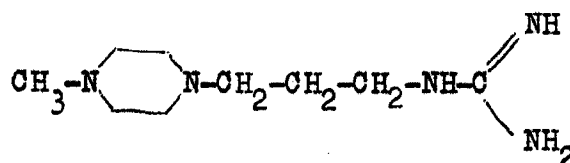
Si en la reacción de arriba se sustituye el 2-guanidino-etanol por el 3-guanidino-propanol, entonces



258083

se obtiene el correspondiente hidrocioruro del cloruro propílico de 3-guanidino. Si éste se reacciona con 1-metilo-piperacina como arriba indicado, entonces se obtiene la 3-(4-metilo-piperacino)-propilo-guanidina

5. de la fórmula



como sulfato; éste funde después de recristalizar de etanol acuoso a 99-100°.

EJEMPLO 6.

10. A una mezcla de 2,34 g de sulfato de 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-guanidina y 10 cm³ de metanol se agregan 3 cm³ de ácido clorhídrico acuoso 8-n y la mezcla se calienta hasta que todo se haya disuelto. La precipitación que se obtiene al enfriar se filtra y se seca a 50-55° y 20 mm de presión; es el hidrato del
15. sulfato del dihidrocioruro de la 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-guanidina, P.F. 198,8-200°.

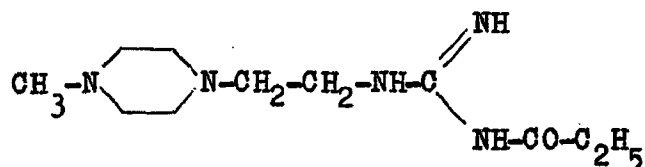
EJEMPLO 7.

20. Una mezcla de 2,3 g de hidrocioruro de 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-guanidina y 1 g de cloruro propionílico se calientan durante algunas horas en tubo cerrado a 100°. Después de enfriar se disuelve la mezcla de reacción en etanol y por adición de éter dietílico se precipita la 1-propionilo-3-[2-(4-metilo-



258033

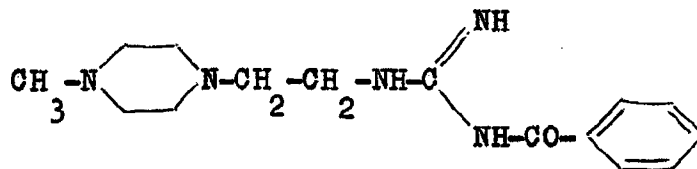
piperacino)-etilo₇-guanidina formada de la fórmula



en forma de hidrocioruro.

En forma análoga se puede obtener también como hidrocioruro la 1- \square 2-(4-metilo-piperacino)-

5. etilo₇-3-benzoico-guanidina de la fórmula



En cloroformo muestra una banda de absorción infrarroja de 1678 cm⁻¹; asimismo el hidrocioruro de la 1-(4-metoxi-benzoilo)- o de la 1-(3,4,5-trimetoxi-benzoilo)-3- \square 2-(4-metilo-piperacino)-etilo₇-guanidina.

10. EJEMPLO 8.

Una mezcla de 19,9 g de hidrocioruro del 2-(4-metilo-piperacino)-cloruro etílico, 21,6 g de sulfato guanidínico y agua se alcaliniza ligeramente con sosa cáustica, se calienta en el baño María y se
15. agrega más sosa cáustica para neutralizar el ácido



258082

formado. Después de enfriar, acidificar con ácido sulfúrico y concentrar en vacío se precipita el sulfato de la 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-guanidina; se puede limpiar por recristalización de etanol acuoso; P.F.

5. 193-198^a (descomp.).

El producto de partida se obtiene como sigue:

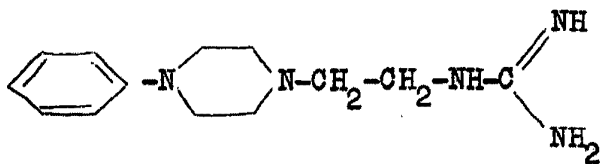
Una mezcla de 1-metilo-piperacina, 25 g de etileno-bromohidrina, 200 cm³ de benzol y 15 g de carbonato sódico anhidro se mantiene hirviendo durante la noche bajo agitación, a continuación se filtra, se concentra por evaporación bajo presión reducida y el 2-(4-metilo-piperacino)-etanol obtenido se destila.

A una mezcla de 5,72 g de 2-(4-metilo-piperacino)-etanol y 50 cm³ de benzol se agregan agitando, gota a gota, una solución de 5,15 g de cloruro tionílico en 150 cm³ de benzol, se calienta hasta hervir y se sigue agitando durante 2 horas. Después de enfriar se filtra de la precipitación y el hidrocloreto del 2-(4-metilo-piperacino)-cloruro etílico obtenido se cristaliza de metano-éter dietílico.

Al reaccionar la 1-fenilo-piperacina con la etileno-bromohidrina y tratar el 2-(4-fenilo-piperacino)-etanol con cloruro tionílico se obtiene en hidrocloreto del 2-(4-fenilo-piperacino)-cloruro etílico. Este se puede transformar según el método arriba descrito por tratamiento con sulfato guanidínico en la 2-(4-fenilo-piperacino)-etilo-guanidina de la fórmula



3083



cuyo sulfato funde a 256-258° bajo descomposición.

EJEMPLO 9.

5. A una mezcla de 20 g de 1-metilo-piperacina y 200 cm³ de benzol se agrega agitando 13,6 g de guanuro cloroacetílico, se calienta durante 1 hora, la mezcla de reacción se filtra después de enfriar y el filtrado se concentra bajo presión reducida.

10. El guanuro (4-metilo-piperacino)-acetílico en bruto obtenido se suspende en tetrahidrofurano y con ello se mezcla una mezcla que está hirviendo en el refrigerador al reflujo de 6 g de hidruro de litio-aluminio y tetrahidrofurano. Terminada la reacción se destruye el hidruro de litio-aluminio en exceso, por adición de agua y sosa cáustica acuosa. El material

15. sólido precipitado se filtra, se acidifica el filtrado con ácido sulfúrico y el sulfato de la 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-guanidina obtenido se cristaliza de etanol acuoso. P.F. 193-198° (descomposición).

N O T A

20. 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



3083

- se hace constar que el invento corresponde a las patentes norteamericanas núms. 848.559 de 26 de octubre de 1959 y 12.681 de 4 de marzo de 1960, 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 obtención de nuevos compuestos diaza"; caracterizándose por lo siguiente:
5. 10. 1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos diaza, (N-R-aza-alquilenoimino-alquilo bajo)-guanidinas, donde el resto aza-alquilenoimínico contiene 3-8 átomos de carbono como miembros de anillo, R está por restos de hidrocarburo sin sustituir o sustituidos,
 15. saturados o insaturados, alifáticos, alicíclicos, alicíclico-alifáticos, aromáticos o aralifáticos o restos heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos o radicales acíclicos y el resto alquílico bajo separa el grupo guadínico del grupo imínico por 1-7 átomos
 20. de carbono, sus sales, derivados acílicos y compuestos amónicos cuaternarios, caracterizado, porque, en forma en sí conocida, los derivados de ácido N-(N'-R-aza-alquilenoimino-alquilo bajo)-carbamínico funcionales, transformables en guanidinas, o sus sales, se trans-
 25. forman en (N-R-aza-alquilenoimino-alquilo bajo)-guanidinas, o en las (N-R-aza-alquilenoimino-alquilo bajo)-guanidinas o en sus sales, donde un átomo de carbono del grupo alquílico bajo y uno o dos átomos de carbono de anillo con un átomo de nitrógeno del aza, imino y
 30. guanidino adyacente forman una agrupación carbamílica o

258083



- tiocarbamílica, los grupos carbonílicos o tiocarbonílicos se transforman en grupos metilénicos y en los ésteres de guanidino-alcanol bajo o ésteres de (N-R-aza-alquileno-imino)-alcanol bajo reaccionables, o sus sales, el
5. grupo éster se intercambia por el grupo N-R-aza-alquileno-imínico o un grupo guanidínico, teniendo en los compuestos indicados R el significado antes mencionado, y, si se desea, por métodos en sí ya conocidos los compuestos obtenidos se acilan y se transforman en compuestos
10. amónicos cuaternarios y las sales obtenidas en los compuestos libres o los compuestos libres en sus sales.

2^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque los derivados funcionales, reaccionables del ácido N-(N'-aza-alquilenoimino-alquilo bajo)-carbamínico, donde R tiene el significado indicado en la reivindicación 1, o sus sales, se amonoliza, aminolizan y en caso dado se hidrolizan.

15.

3^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se reducen las (N-R-aza-alquileno-imino-alquilo bajo)-guanidinas, donde R tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y un átomo de carbono del grupo alquílico bajo y uno o dos átomos de carbono de anillo con un átomo de nitrógeno del aza, imino y guanidino forman una agrupación carbamílica o tiocarbamílica, o sus sales.

20.

25.

4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque ésteres reaccionables de N-R-aza-alquileno-imino-alcanol bajo se reaccionan con guanidinas o ésteres reaccionables de guanidino-alcanol bajo con N-R-aza-alquilenoiminas, donde R tiene el significado

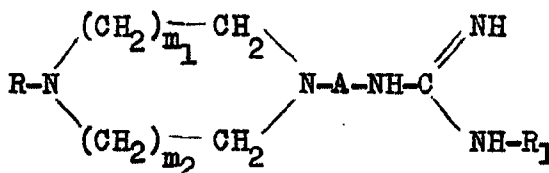
30.



258083

- átomos de cadena o anillo mono- o bicíclico, que también puede estar sustituido por alquilo, alcoxi, dioxialquilénico y amino dialquílico, donde los restos alquílicos contienen 1-4 átomos de carbono y por halógeno con un peso atómico inferior a 80 y halógeno-alquilo bajo con 1-4 átomos de carbono, cada uno de los símbolos n_1 y n_2 significa las cifras 2, 3 o 4, donde la suma $n_1 + n_2$ da una de las cifras 4, 5 o 6, A está por un resto alquilénico con 2-3 átomos de carbono que separa el grupo
5. guanidínico del resto aza-alquilenoimínico por lo menos por 2 átomos de carbono y R_1 significa hidrógeno o el resto acílico de un ácido alcanocarbónico, en caso dado sustituido, con 2-7 átomos de carbono o un ácido arilo-carbónico monocíclico, donde este último puede estar
10. también sustituido por los sustituyentes arílicos arriba indicados.
- 15.

- 79 - Procedimiento según las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque se emplean aquellos materiales de partida y se procede de manera que se obtengan las
20. (N-R-aza-alquilenoimino-alquilo bajo)-guanidinas de la fórmula



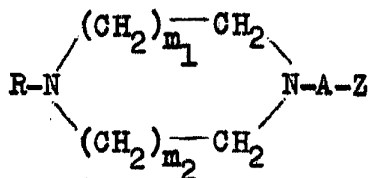
- o sus sales de adición de ácido, donde R está por un resto alquílico con 1-7 átomos de carbono o significa un resto fenílico, pudiendo este último también estar
25. sustituido por alquilo, alcoxi, alquilenodioxo y amino

253083



- dialquílico, donde los restos alquílicos contienen 1-4 átomos de carbono y por fluoro, cloro o bromo y por halógeno-alquilo bajo con 1-4 átomos de carbono, m_1 y m_2 significan las cifras 1 o 2, A representa 1,2-etileno, 1,2-, 2,3- o 1,3-propileno y R_1 está por hidrógeno o el resto acílico de un ácido alcano bajo-carbónico con 2-7 átomos de carbono o del ácido benzoico, pudiendo este último estar también sustituido por alquilo o alcoxi con 1-4 átomos de carbono o por halógeno con un peso atómico inferior a 80.
- 5.
- 10.

8a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 5, caracterizado porque se emplean los compuestos de la fórmula



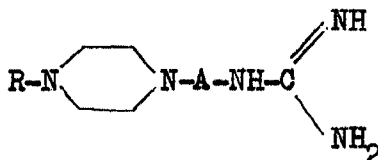
- o sus sales, donde R está por alquilo con 1-7 átomos de carbono, o por fenilo, m_1 y m_2 significan las cifras 1 o 2, A está por un resto alquilénico con 2-3 átomos de carbono que separa Z del resto aza-alquilenoimínico por lo menos por 2 átomos de carbono y Z está por -NH-CN, -NH-CXNH₂,
- 15.



258083

alquilo con 1-4 átomos de carbono o fenilo, m_1 y m_2 están por las cifras 1 o 2 y A significan 1,2-etileno, 1,2-, 2,3- o 1,3-propileno.

5. 11^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se emplean aquellos materiales de partida y se procede de manera que se obtengan las (4-R-piperacino-alquilo bajo)-guanidinas de la fórmula



10. o sus sales de adición de ácido, donde A y R tienen el significado indicado en la reivindicación 10^a.

15. 12^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se emplean aquellos materiales de partida y se procede de manera que se obtenga la 2-(4-metilo-piperacino)-etilo-guanidina o sus sales de adición de ácido.

20. 13^a.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1 - 12, caracterizado porque se parte de un producto intermedio que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las restantes etapas del procedimiento o las materias de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sus derivados amónicos cuaternarios.



258083

14^o.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos diaza; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de sesenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 14 MAY 1960

CIBA SOCIETE ANONYME.

J. GOMEZ ACEBO Y MOREJ

P.P.