



273438

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

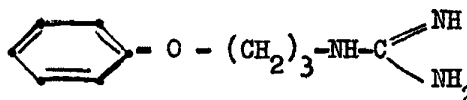
por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit, Michigan, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 3-FENOXIPROPILGUANIDINA Y SUS SALES POR ADICION DE ACIDO"

La presente invención se refiere a la 3-fenoxipropil-guanidina de la fórmula:

5



a las sales por adición de ácido de la misma, y a métodos para la producción de tales compuestos.

10

La 3-fenoxipropilguanidina de esta invención puede ser obtenida en forma de base libre que tiene la fórmula dada más arriba



273438

ba, o en forma de una de sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos. Algunas sales por adición de ácido no tóxicas y representativas, son el clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, hemisulfato, nitrato, fosfato, citrato, acetato, tartrato, salicilato, benzoato, bencenosulfonato y semejantes.

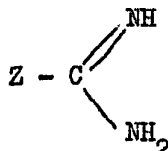
Cuando los productos de la invención se obtienen como sales por adición de ácido, estas sales pueden ser convertidas en la base libre, haciendo básica una solución acuosa de la sal por adición de ácido, con una base tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico. Alternativamente, se puede obtener la base libre haciendo pasar una solución acuosa de la sal por adición de ácido sobre una resina intercambiadora de ion (OH^-) tal como resina Amberlite IRA-400 (OH^-), eluyendo con alcohol acuoso y evaporando la solución hasta sequedad. La formación de las diversas sales consideradas e incluidas en esta invención, se puede realizar por reacción de la base libre con el ácido seleccionado, en un disolvente no reactivo, o por reacción de la base libre con un exceso de ácido acuoso, sirviendo el exceso de ácido acuoso como disolvente para la reacción. En una u otra reacción, la evaporación subsiguiente de la solución hasta sequedad, proporciona la sal deseada. Además, las sales por adición de ácido pueden ser intercambiadas, haciéndolas pasar sobre la forma aniónica deseada de una resina intercambiadora de ion fuertemente básica, tal como Amberlite IRA-400 y semejantes. De esta manera, se puede convertir el nitrato de 3-fenoxipropilguanidina en la sal hemisulfato correspondiente, pasándola sobre una resina intercambiadora de ion $\left[\text{SO}_4^{=}\right]$ fuertemente básica tal como resina $\left[\text{SO}_4^{=}\right]$ Amberlite IRA-400. De manera similar, se puede convertir la sal nitrato en la correspondiente sal clorhidrato, pasándola sobre una resina intercambiadora de ion $\left[\text{Cl}^- \right]$ fuertemente básica, tal como resina



273438

Amberlite IRA-400 [Cl⁻].

De acuerdo con la invención, se pueden producir compuestos de 3-fenoxipropilguanidina, por reacción de 3-fenoxipropilamina con una sal por adición de ácido de un compuesto de guanidina reactiva de la fórmula:



I

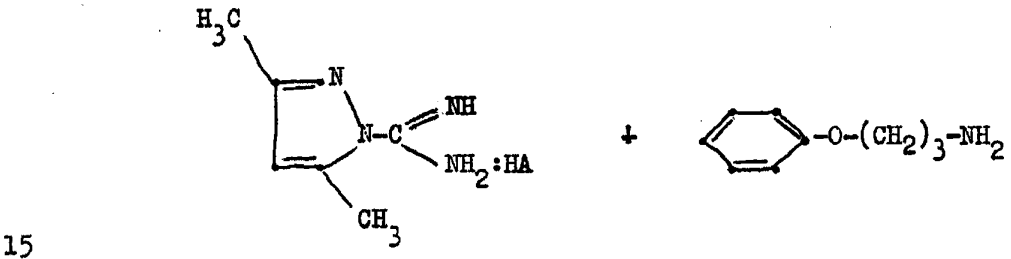
10 donde Z representa cualquier unidad fácilmente desplazable. Para las finalidades de esta invención, tales unidades son: tiorcarburo, oxihidrocarburo, radicales heterocíclicos nitrogenados no saturados, no sustituidos, mono o poli sustituidos, que contienen por lo menos 2 átomos de nitrógeno en sus sistemas cíclicos, y
15 unidos al átomo de carbono de la guanidina a través de un átomo de nitrógeno, y otros radicales desplazables. Algunos ejemplos son radicales tioalcoholo inferior tales como tiometilo y ticetilo; radicales inferior alcoholoxi, tales como metoxi y etoxi; pirazolilo; radicales pirazolilo sustituidos, tales como dialcohol pirazolilo, alcohol-arilpirazolilo, y dialcoholmonohalopirazolilo; imidazolilo; triazolilo y tetrazolilo. La reacción puede ser convenientemente realizada, poniendo en contacto los reactivos, bien en ausencia de un disolvente o en presencia de disolventes no reactivos, tales como agua, alcohol, clorobenceno, dimetilformamida y semejantes.
25 El disolvente preferido es agua o una mezcla de etanol y agua, que puede ser ampliamente variada en su composición. En esta reacción se emplean usualmente cantidades equimolares de reactivos, aunque no es perjudicial un exceso de cualquier reactivo. Se emplea, preferiblemente, un ligero exceso de amina. La reacción
30 se realiza usualmente a una temperatura comprendida entre 20-150°C,



11
438

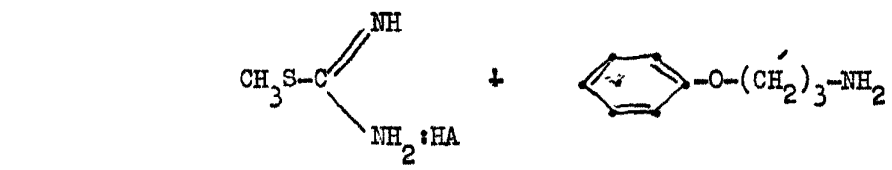
aunque también pueden obtenerse resultados satisfactorios fuera de este margen de temperatura. La temperatura de reacción preferida es 75-120°C. El producto se aísla directamente con una sal por adición de ácido o, por tratamiento a continuación con una base, como la base libre 3-fenoxipropilguanidina.

En la reacción del procedimiento precedente, un método preferido consiste en hacer reaccionar una sal por adición de ácido de 3,5-dimetil-1-guanilpirazol (sal correspondiente a la fórmula I, donde Z es el radical 3,5-dimetilpirazolilo), con 3-fenoxipropilamina,



produciéndose directamente la 3-fenoxipropilguanidina como una sal por adición de ácido. Si en esta reacción se emplea nitrato de 3,5-dimetil-1-guanilpirazol, se obtiene nitrato de 3-fenoxipropilguanidina. Esta sal nitrato puede ser convertida en la base libre o en otras sales por adición de ácido, por procedimientos descritos anteriormente.

Otro método preferido para la realización del procedimiento precedente, consiste en hacer reaccionar una sal por adición de ácido 2-metil-2-tiopseudourea (sal correspondiente a la fórmula I donde Z es un radical tiometilo), con 3-fenoxipropilamina



30 produciéndose directamente 3-fenoxipropilguanidina como una sal



273438

por adición de ácido. Si se emplea en esta reacción hemisulfato de 2-metil-2-tiopseudourea, se obtiene el hemisulfato de 3-fenoxipropil-guanidina. La conversión en la base libre o en otras sales por adición de ácido, se consigue por los métodos antes descritos.

5 De acuerdo con un segundo procedimiento, se pueden preparar los compuestos de la invención por reacción de la 3-fenoxipropilamina o una sal por adición de ácido de la misma, con cianamida o diciandiamida. La 3-fenoxipropilamina se emplea, preferiblemente, en forma de una sal por adición de ácido. La reacción puede ser
10 llevada a cabo convenientemente, poniendo en contacto los restantes, bien en ausencia de un disolvente o en presencia de disolventes no reactivos, tales como agua, alcoholes, clorobenceno, dimetilformamida y semejantes. Cuando se emplea cianamida como el intermedio activo, se pueden emplear, convenientemente, técnicas de
15 fusión en ausencia de disolventes. Por ejemplo, la cianamida y una sal de 3-fenoxipropilamina pueden ser mezcladas juntas y calentadas hasta el punto de fusión. Por lo general se emplean en esta reacción cantidades equimolares de reactivos o un ligero exceso de sal amina, aunque no es perjudicial un exceso de cualquier reactivo. La temperatura de la reacción depende del punto de fusión de
20 la mezcla de reacción. El procedimiento puede también realizarse en solución acuosa, alcohólica, o no acuosa, en cuyo caso se emplea normalmente, una temperatura comprendida entre 20-150°C, aunque también pueden ser obtenidos resultados satisfactorios fuera de este
25 margen de temperatura. El margen preferido de temperatura es 75-120°C. Cuando se emplea diciandiamida, se prefiere la técnica de fusión, descrita más arriba.

Los compuestos de esta invención son agentes farmacológicos valiosos. Constituyen activadores psíquicos de elevada actividad.
30 Su actividad es demostrada por experimentos, en los cuales los



273438

compuestos muestran un potente efecto para invertir la depresión inducida por la reserpina. Esto se ve facilisimamente cuando se contrarresta la ptosis inducida por la reserpina. También son agentes hipotensores. Se pueden administrar por vía oral o parenteral. La administración ora es preferible.

5

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1:

Una solución de 70,0 g de 3-fenoxipropilamina y 100,0 g. de nitrato de 3,5-dimetil-1-guanilpirazol, en 500 ml. de agua, se calienta a reflujo durante 15 horas. La solución se enfría a 0°C y el nitrato de 3-fenoxipropilguanidina precipitado, se filtra y se lava con éter; p.f. 100-101°C., después de recristalización en metanol/propanol.

10

15

Una solución acuosa de 20,0 g. de nitrato de 3-fenoxipropilguanidina, se alcaliniza con hidróxido sódico, se extrae la solución básica por tres veces con éter, se seca la solución etérea sobre sulfato sódico anhidro, y se elimina el disolvente bajo presión reducida, para proporcionar 3-fenoxipropilguanidina como base libre; p.f. 82°C., después de recristalización en benceno/éter de petróleo.

20

Ejemplo 2:

A una solución agitada de 156,0 g. de 3-fenoxipropilamina en 200 ml. de agua y 50 ml. de etanol a 90°C, se añade, a lo largo de 15-20 minutos, una solución de 187,2 g. de hemisulfato de 3,5-dimetil-1-guanilpirazol en 300 ml. de agua. La mezcla resultante se calienta, a continuación, sobre un baño de vapor durante 4 horas, Parte de la solución etanol-agua se elimina por evaporación bajo presión reducida, se trata la solución

25

30



273438

remanente con carbón activo, se filtra, y se enfría hasta 0°C. Después de 2 horas a esta temperatura, se filtra el hemisulfato de 3-fenoxipropilguanidina que ha precipitado; p.f. 145-146°C, después de recristalización en agua:

5

Ejemplo 3

Se calienta bajo reflujo durante 10 horas, una solución de 78,0 g. de 3-fenoxipropilamina y 87,3 g. de bromhidrato de 3,5-dimetil-1-guanilpirazol en 500 ml. de agua. La solución enfriada se extrae con 3 porciones de 100 ml. cada una de benceno y se evapora hasta sequedad, dejando como residuo bromhidrato de 3-fenoxipropilguanidina; p.f. 95-96°C, después de recristalización en metanol/éter.

15

Ejemplo 4:

Una solución de 7,8 g. de 3-fenoxipropilamina y 12,56 g. de nitrato de 3-metil-5-fenil-1-guanilpirazol en 50 ml. de agua, se calienta bajo reflujo durante 15 horas. La solución se enfría hasta 0°C, se filtra el nitrato de 3-fenoxipropilguanidina precipitado y se lava con éter; p.f. 100-101°C, después de recristalización en metanol/propanol.

20

Ejemplo 5:

A una solución agitada de 156,0 g. de 3-fenoxipropilamina en 200 ml. de agua y 50 ml. de etanol a 90°C, se añade, a lo largo de 15-20 minutos, una solución de 139,0 g. de hemisulfato de 2-metil-2-tiopseudourea en 300 ml. de agua. La mezcla resultante se calienta, a continuación, sobre un baño de vapor durante dos horas. Parte de la solución en agua-etanol (300 ml) se elimina por evaporación bajo presión reducida, se trata la solución rema-

30



3734 MAY 18 1958

nente con carbón activo, se filtra y se enfría hasta 0°C. Después de dos horas a esta temperatura, se filtra el hemisulfato de 3-fenoxipropilguanidina que ha precipitado; p.f. 145-146°C, después de recristalización en agua.

5

Ejemplo 6:

A una solución agitada de 78,0 gramos de 3-fenoxipropilamina en 200 ml. de agua a 90°C, se añade una solución de 63,3 g. de clorhidrato de 2-etil-2-tiopseudourea en 150 ml. de agua. La mezcla resultante se calienta sobre un baño de vapor durante 3 horas, se concentra, y se pasa la solución acuosa concentrada sobre una resina intercambiadora de ion $[OH^-]$ fuertemente básica, se eluye con alcohol acuoso y se evapora el disolvente hasta sequedad, dejando como residuo 3-fenoxipropilguanidina; p.f. 82°C, después de recristalización en benceno/éter de petróleo.

10

15

Ejemplo 7:

Una solución de 4,2 g. de cianamida y 23,2 g. de bromhidrato de 3-fenoxipropilamina en 100 ml. de etanol, se pone a reflujo durante 6 horas, se evapora la solución hasta sequedad, y se tritura el residuo con éter para dar bromhidrato de 3-fenoxipropilguanidina; p.f. 95-96°C, después de recristalización en propanol/éter.

20

25

Una solución acuosa de 2,0 g. de bromhidrato de 3-fenoxipropilguanidina se alcaliniza con hidróxido sódico. La solución básica se extrae tres veces con éter, se seca la solución etérea sobre sulfato sódico anhidro, y se elimina el disolvente bajo presión reducida, para dar 3-fenoxipropilguanidina como base libre; p.f. 82°C, después de recristalización en benceno/éter de petróleo.

30



6438

Ejemplo 8:

5 Se mezclan íntimamente dicianidamida (8,4 g.) y 18,7 g. de clorhidrato de 3-fenoxipropilamina, se colocan en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo y termómetro, y se sumerge el recipiente de reacción en un baño de aceite mecánicamente agitado. La mezcla se funde a 180°C durante 3 horas, se enfría seguidamente, se añade agua y se filtran los insolubles. La solución acuosa se alcaliniza con hidróxido sódico, se extrae con éter, se seca la solución etérea sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora hasta sequedad, para dar un residuo de 3-fenoxipropilguanidina; p.f. 82°C, después de recristalización en benceno/éter de petróleo.

10

Ejemplo 9:

15 Cuando se pasa una solución acuosa de 10,0 g. de hemisulfato de 3-fenoxipropilguanidina por una columna que contiene 60,0 g. de una resina intercambiadora de ion $[Br^-]$ fuertemente básica, se eluye la columna con alcohol acuoso y se elimina el alcohol a vacío, queda como residuo bromhidrato de 3-fenoxipropilguanidina; p.f. 95-96°C.

20

De manera semejante, cuando se hace pasar una solución acuosa de 10,0 g de bromhidrato de 3-fenoxipropilguanidina por una columna que contiene 60,0 g. de una resina intercambiadora de ion $[SO_4^-]$ fuertemente básica, se eluye la columna con alcohol, y se evapora el disolvente, se obtiene hemisulfato de 3-fenoxipropilguanidina; p.f. 145-146°C, después de recristalización en agua.

25

Ejemplo 10:

Se disuelve 3-fenoxipropilguanidina libre (5,0 g) en un exceso de 20% de ácido acético acuoso al 50%, y se evapora la solución hasta sequedad bajo presión reducida, para dejar un residuo de

30



2734

acetato de 3-fenoxipropilguanidina; p.f. 140-141°C, después de
recristalización en metanol/éter.

Ejemplo 11:

5

Se disuelve 3-fenoxipropilguanidina libre (5,0 g) en 20
ml. de éter y se añade un equivalente de bromuro de hidrógeno.
La eliminación del disolvente deja bromhidrato de 3-fenoxipropil-
guanidina; p.f. 95-96°C.

10

Ejemplo 12:

Se añade una solución acuosa al 10% de ácido sulfúrico, so-
bre 5,0 g. de 3-fenoxipropilguanidina en 10 ml. de etanol. La
eliminación del disolvente deja hemisulfato de 3-fenoxipropil-
guanidina; p.f. 145-146°C, después de recristalización en agua.

15

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados
Unidos de América, con fecha 6 de Enero de 1.961, bajo el Núme-
ro 80.976, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente
Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

N O T A

25

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan
para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención
en España, por VEINTE años, son los siguientes:

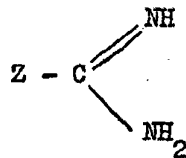
30

1º.- Procedimiento para la producción de 3-fenoxipropil-
guanidina y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque
se hace reaccionar 3-fenoxipropilamina con una sal por adición



4. 343

de ácido de un compuesto de guanidina reactiva de la fórmula



5

para producir una sal por adición de ácido de 3-fenoxipropilguanidina y, si se desea, se convierte el producto así obtenido, en la base libre u otra sal por adición de ácido; donde Z representa una unidad fácilmente desplazable.

10

2º.- Procedimiento de acuerdo con el punto 1, donde Z es el radical 3,5-dimetilpirazolilo.

3º.- Procedimiento de acuerdo con el punto 1, donde Z es el radical tiometilo.

15

4º.- Procedimiento para la producción de 3-fenoxipropilguanidina y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar 3-fenoxipropilamina, o una sal por adición de ácido de la misma, con cianamida o diciandiamida y, si se desea, se convierte el producto así obtenido, en la base libre o en una sal por adición de ácido de la misma.

20

5º.- Procedimiento de acuerdo con el punto 4, donde se hace reaccionar diciandiamida y una sal por adición de ácido de 3-fenoxipropilamina, por calentamiento de éstas hasta el punto de fusión.

6º.- Un procedimiento para la producción de 3-fenoxipropilguanidina y sus sales por adición de ácido.

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

273438



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

Madrid, 11 MAY. 1962

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

MCR/