



P - 24.327

A 69.215
Case P.C. 4628-4634 MJW
(SDG)

286123

MEMORIA DESCRIPTIVA

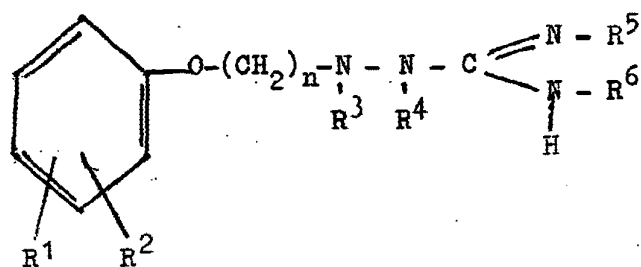
que se presenta para unir a la solicitud
de
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
formulada el 15 de marzo de 1963, con el nº 286.123
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de PFIZER CORPORATION, entidad panameña, esta-
blecida en 102, Rue Leon Theodor, Jette, Bruselas, por:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA AMINOGUANI
DINA"

Este invento se refiere a nuevos compuestos orgá-
nicos y a sus aplicaciones como agentes terapéuticos
nuevos y de gran eficacia. Más particularmente, se refie-
re a fenoxialcohol-aminoguanidinas sustituidas y sin sus
5 tituir, y a sus sales por adición de ácido, farmacéutica-
mente aceptables.

Los compuestos del presente invento son aminogua-
nidinas de la siguiente fórmula:

10



5

10

15

20

25

30

donde R^1 y R^2 representan cada uno un átomo de hidrógeno, un alcoholo bajo o alcoxi bajo, es decir, que contengan de uno a seis átomos de carbono, un grupo hidroxilo o un átomo de fluor, cloro, bromo o yodo; R^3 y R^4 representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que contiene de uno a seis átomos de carbono, o un radical acilo de un ácido graso bajo que contiene de uno a seis átomos de carbono; R^5 y R^6 pueden ser un átomo de hidrógeno, un grupo amino o un grupo alcoholo que contiene de uno a seis átomos de carbono o R^5 y R^6 y los átomos de nitrógeno a que están unidos pueden formar parte de un sistema anular heterocíclico, tal como imidazol y pirimidino, por ejemplo; y n es un entero de dos a cuatro, siendo el grupo $-(CH_2)_n-$ una cadena normal o ramificada.

Los grupos sustituyentes R^1 y R^2 pueden estar sustituidos en cualquier posición disponible del núcleo bencénico. La sustitución preferida es en las posiciones 2 y 6 con respecto a la posición en que está unida la parte al coxi-aminoguanidina.

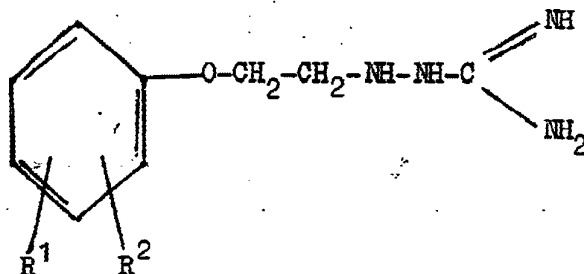
Se ha encontrado que poseen propiedades terapéuticas valiosas tanto los compuestos sustituidos como los no sustituidos del presente invento. Estos compuestos son reguladores potentes del sistema cardiovascular, siendo especialmente activos como agentes contra la hipertensión,

299-23

2

y en particular muy efectivos como agentes bloqueantes adrenérgicos de neuronas.

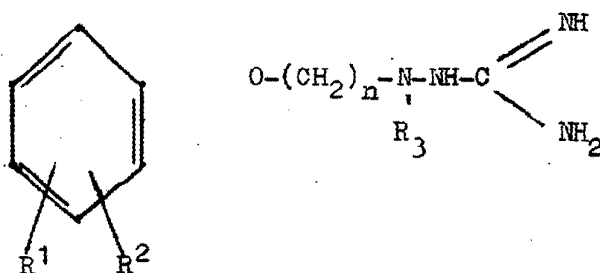
Son particularmente valiosos para este objeto los compuestos de la fórmula siguiente:



donde R^1 y R^2 representan cada uno un miembro seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcohilo bajo y alcoxi bajo, y sus sales por adición de ácido, farmacéuticamente aceptables.

15

Otros compuestos especialmente valiosos para este objeto son los representados por la fórmula siguiente:



25

donde R^1 y R^2 representan cada uno un miembro seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcohilo bajo y alcoxi bajo; R^3 es un miembro seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alcohilo bajo y un acilo de un ácido graso bajo; y n es un entero de 2 a 4; y sus sales por adición de ácido, farmacéuticamente aceptables.

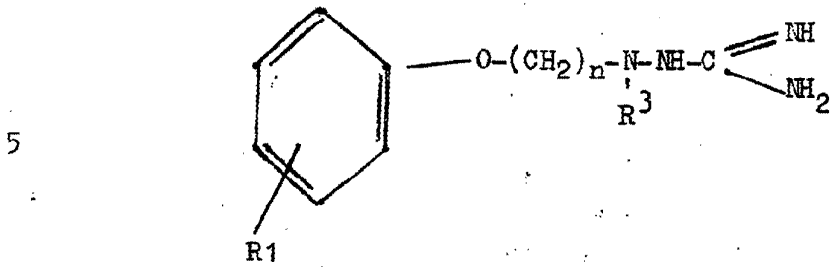
30

Son también valiosos como agentes terapéuticos los

286123

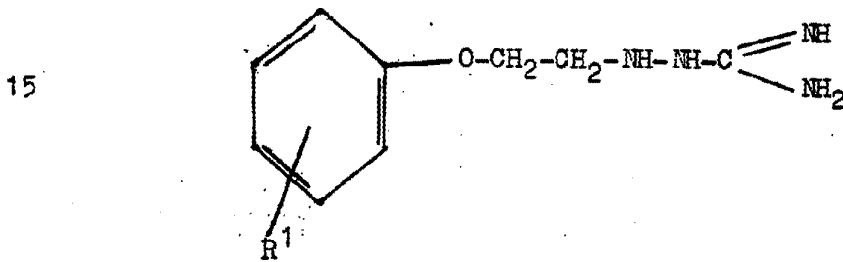


compuestos representados por la fórmula:



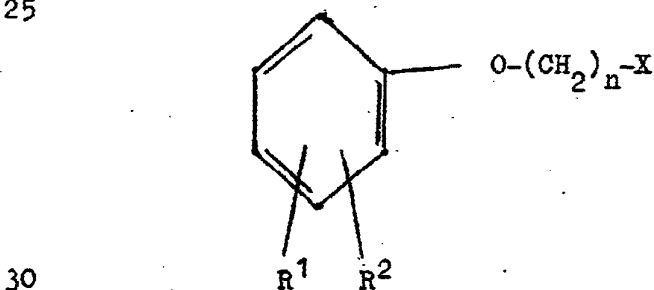
10 donde R^1 , R^3 y n tienen la misma significación que se ha descrito arriba, y sus sales por adición de ácido, farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos particularmente valiosos para este objeto son los representados por la fórmula siguiente:



20 donde R^1 tiene la misma significación definida arriba, y sus sales por adición de ácido, farmacéuticamente aceptables.

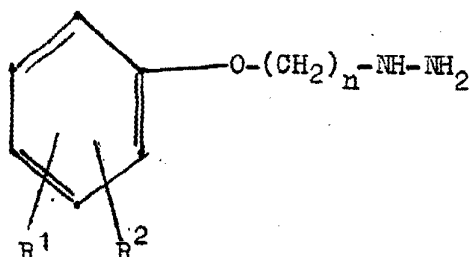
Los compuestos de este invento pueden prepararse haciendo reaccionar un haluro fenoxialcohilico que tiene la fórmula:



203123



donde R^1 , R^2 y n tienen la misma significación descrita arriba y X es un átomo de cloro, bromo o yodo, con hidrazina, y haciendo reaccionar la fenoxialcohol-hidrazina resultante que tiene la fórmula:



donde R^1 , R^2 y n tienen la misma significación descrita arriba, con una sal de S-alcoholisotiuronio, en un disolvente adecuado. Entre los disolventes convenientes figuran los alcoholes bajos, por ejemplo, los que contienen hasta cinco átomos de carbono, tal como metanol, etanol, propanol, etc., sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y mezclas de éstos con agua. La reacción se efectúa manteniendo los reaccionantes en el disolvente o mezcla disolvente que se haya elegido, a una temperatura comprendida entre $20^\circ-200^\circ$ C., aproximadamente, durante un periodo de unas 4 horas a unas 72 horas. En operaciones preferidas, la temperatura de reacción está comprendida entre unos 60° C y unos 150° C., para un periodo de unas 20 a unas 40 horas. Más específicamente, el haluro de fenoxialcohol se hace reaccionar con hidrazina en un disolvente tal como etanol, de 95% a temperatura de reflujo durante un periodo de unas 20 horas. El disolvente y el exceso de hidrazina se eliminan por destilación, y el aceite residual se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido sódico y se extrae con cloroformo. El cloroformo se retira

15
20
25
30

285123



por destilación y el residuo se seca. El producto, que es una fenoxialcoholhidrazina, se hace reaccionar luego con una sal de S-alcoholisotiocuronio en agua a unos 100° C., durante un periodo de unas 4 a 6 horas. El agua se elimina por destilación a presión reducida y el sólido residual se recrystaliza de un disolvente adecuado o mezcla de disolvente, por ejemplo, agua, etanol, etc., para dar el producto, que es una fenoxialcoholaminoguanidina sustituida.

Los haluros de fenoxilacohilo empleados en la preparación de los compuestos del presente invento son compuestos antiguos y se preparan fácilmente siguiendo procedimientos conocidos en esta técnica. Un método de preparación de estos compuestos se describe a continuación en el apartado Procedimiento A.

Procedimiento A

Se calientan juntamente a 100°C. 57 gramos de 2,6-diclorofenol y 79,5 gramos de dibromoetano. Se añade una solución de 14,1 gramos de hidróxido sódico en 350 ml. de agua a lo largo de un período de una hora y la mezcla se agita luego y se hierve a reflujo hasta que el pH es aproximadamente 7.

El producto se extrae con éter. El extracto se lava varias veces con solución de hidróxido sódico 2N y con agua, y luego se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se libera de disolvente por destilación. El aceite residual se destila a 0,6 milímetros de presión de mercurio. Se recogen 58,5 gramos de la fracción que hierve a 100° C.-101° C. y está constituida por bromuro de 2-(2,6-diclorofenoxi) etilo.

Pueden emplearse otros métodos para preparar los com

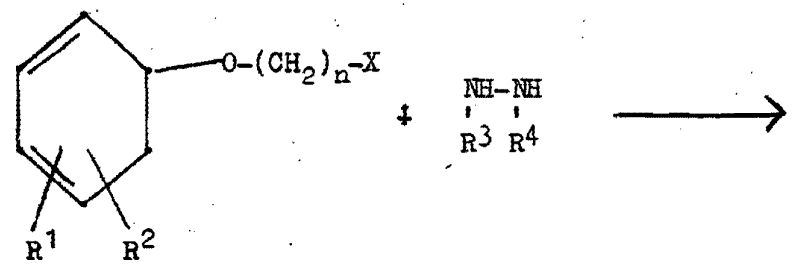
902123



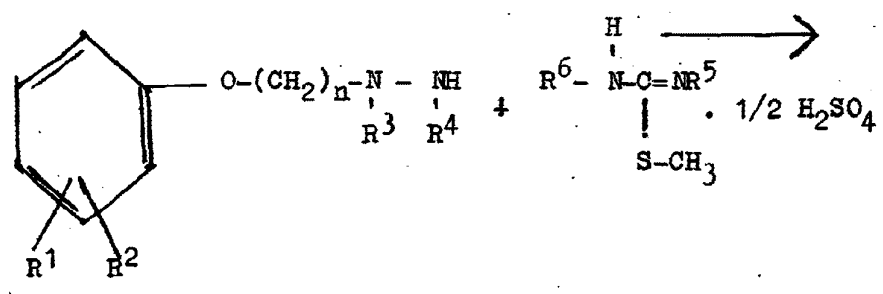
puestos de este invento. Por ejemplo, pueden prepararse haciendo reaccionar una fenoxialcoholhidrazina sustituida con cianamida o con isotioureas sustituidas. Igualmente, pueden prepararse condensando un aldehido alifático sustituido correspondiente con aminoguanidina y reduciendo después las guanilhidrazonas así obtenidas. Otro método más para preparar los compuestos del presente invento consiste en hacer reaccionar la fenoxialcoholhidrazina sustituida con un haluro de cianógeno, seguido de la reacción del producto resultante con una amina.

Para fines ilustrativos, los compuestos del presente invento pueden prepararse por las reacciones generales siguientes:

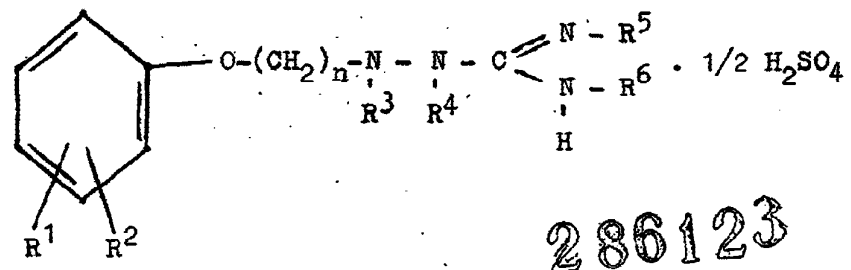
15



20



25



30

286123



La sal por adición de ácido que se obtiene por la reacción
ilustrada arriba puede convertirse en la base libre disol-
viéndola en agua y neutralizando el ácido con un reactivo
alcalino adecuado, por ejemplo, hidróxido sódico. La base
5 libre puede aislarse del agua por extracción con un disol-
vente orgánico inmiscible, preferiblemente de baja volati-
lidad, por ejemplo, cloruro de metileno.

Los ácidos que se emplean para preparar las sales por
adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, de las
10 fenoxialcoholaminoguanidinas arriba mencionadas de este
invento son aquellos que forman sales por adición de áci-
do no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente acep-
tables, por ejemplo, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyodu-
ro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido,
15 acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bi-
tartrato, oxalato, succinato, maleato, gluconato y sacara-
to.

Los compuestos de este invento pueden administrarse
sólos, pero, generalmente, se administran en forma de una
20 composición con un vehículo farmacéutico seleccionado según
el camino de administración que se haya elegido y la prácti-
ca farmacéutica normal. Por ejemplo, pueden administrarse
por vía oral en forma de tabletas que contienen excipientes
tales como almidón, leche, azúcar, ciertos tipos de arcilla,
25 etc. Pueden administrarse también en cápsulas, bien sea
solos o bien en mezcla con los mismos excipientes o exci-
pientes equivalentes. También puede administrarse por vía
oral en forma de elixires o suspensiones orales, que pue-
den contener agentes colorantes o saporíferos. Pueden in-
30 yectarse por vía parenteral, es decir, por ejemplo, por

286123



vía intramuscular o subcutánea. Para administración pa-
renteral, lo más conveniente es emplearlos en forma de
una solución acuosa estéril que puede contener otros so-
lutos, por ejemplo, solución salina suficiente o glucosa
para hacer la solución isotónica.

Gatos anestesiados, que recibieron 1 mg./kg. de pe-
so corporal por vía intravenosa de sulfato ácido de
N- [2-(2,6-diclorofenoxi) etilamino] guanidina, acusa-
ron una reducción inmediata en el aumento de presión
sanguínea producido por la sujeción de las arterias caró-
tidas comunes. Se obtuvieron resultados análogos por la
inyección intravenosa de sulfato ácido de N- [2-(2,6-dime-
tilfenoxi)etilamino] guanidina.

Se produjo experimentalmente hipertensión en cuatro
perros, en dos por denervación baro-receptora aferente
(hipertensión neurogénica), y en dos por encapsulación
bilateral de los riñones con vainas de látex (hiperten-
sión nefrogénica). Después de tres días de administración
a un nivel de dosis de 10 mg/kg. de peso corporal, por
vía oral, en cápsulas de gelatina, de sulfato ácido de
N- [(2-(2,6-dimetilfenoxi)etilamino)]-guanidina, dos perros
acusaron un descenso satisfactorio en la presión sangui-
nea de 40mm. de mercurio, un perro acusó una caída mode-
rada en la presión arterial mientras que el cuarto no
acusó ningún cambio en la presión sanguínea. El tipo de
respuesta no se alteró marcadamente por administración
del compuesto por vía subcutánea en vez de por vía oral.

La tabla I muestra el efecto relajador de compues-
tos del presente invento en comparación con otros com-
puestos.

286123



TABLA I: Efecto relajador sobre la membrana nictitante del gato consciente

Compuesto	Dosis mg/kg	Tiempo en horas después inyección				
		2	20	44	72	960
5 Sulfato ácido de N-(2-(2,6-dimetilfenoxi)etilamino)guanidina	5	+	++	+	0	0
10 Sulfato ácido de N-(2-(2,6-diclorofenoxi)etilamino)guanidina	5	+	++	+	0	0
Bretylium	5	+	+	+	0	0
Guanethidina	5	++	++	+	0	0
15 Sulfato ácido de N-(2-(2,6-dimetilfenoxi)etilamino)guanidina.	20	0	+++	++	++	0
20 Sulfato ácido de N-(2-(2,6-diclorofenoxi)etilamino)guanidina.	20	+	+++	++	+	0
Bretylium	20	++	+++	++	+	0
Guanethidina	20	+	+++	++	++	++

25 + = relajación moderada de la membrana nictitante.

++ = relajación buena de la membrana nictitante.

+++ = relajación marcada de la membrana nictitante.

30 Pueden verse otros detalles en los ejemplos siguientes, que se dan unicamente a título ilustrativo pero no limitativo de este invento, siendo posibles muchas variaciones de los mismos

280125



sin apartarse del espíritu ni del alcance del invento.

En los ejemplos que siguen, las partes en peso se refieren a gramos y la expresión guarda la misma relación con las partes en peso que los kilogramos con los litros. Los porcentajes se expresan en peso, mientras no se indique otra cosa.

Ejemplo I

Sulfato ácido de N-2-(2,6-diclorofenoxi)etilamino/guanidina

Se añaden lentamente 20 partes en peso de bromuro de 2-(2,6-diclorofenoxi)etilo, disueltas en 75 partes en volumen de etanol, mientras se agita, sobre 37 partes en peso de hidrato de hidrazina en 25 partes en volumen de etanol. La mezcla se hierve a reflujo durante 16 horas.

El disolvente y el exceso de hidrazina se eliminan por destilación, a presión reducida. Sobre la mezcla, se añade agua y exceso de hidróxido sódico sólido para alcalinizarla. La mezcla se extrae con cloroformo, se seca sobre carbonato potásico anhidro, se filtra y se libera de disolvente por destilación. El aceite residual se destila a 1 milímetro de presión de mercurio. La fracción que hierve a 132-140° C. tiene un índice de refracción n_D^{24} de 1,5665 y está constituida por 2-(2,6-diclorofenoxi)etilhidrazina.

Se hierven juntamente, a reflujo, durante 4 horas, 23 partes en peso de 2-(2,6-diclorofenoxi)etilhidrazina y 14,46 partes en peso de sulfato de S-metilisotiouronio en 150 partes en volumen de agua. El sólido que precipita al enfriar, se recristaliza de agua.

233123



Está constituido por 14,5 partes en peso de sulfato ácido de N-2-(2,6-diclorofenoxi)etilamino/guanidina, que tiene un punto de fusión de 214° C.

EJEMPLO II

5 Sulfato ácido de N-2-(2,6-dimetilfenoxi)etilamino/guanidina.

Se añaden lentamente, agitando, 30 partes en peso de bromuro de 2-(2,6-dimetilfenoxi)etilo disueltas en 150 partes en volumen de etanol, sobre una solución de 10 65,5 partes en peso de hidrato de hidrazina en 50 partes en volumen de etanol. La mezcla se hierve a reflujo, agitando, durante 18 horas.

El disolvente y el exceso de hidrazina se eliminan por destilación a presión inferior a la atmosférica. Se añade agua sobre el residuo, y después, exceso de hi 15 dróxido sódico sólido para alcalinizarle. Luego se extrae la mezcla con cloroformo. El extracto se seca sobre carbonato potásico anhidro y el disolvente se elimina por destilación. El aceite residual se destila. 20 La fracción que hierve a 112-120°C. a 0,7 milímetros de presión de mercurio está constituida por, 2-(2,6-dimetilfenoxi)-etilhidrazina.

Se hierven juntamente 9 partes en peso de 2-(2,6-dimetilfenoxi) etilhidrazina y 6,95 partes en peso de 25 sulfato de S-metilisotiuronio con 25 partes en volumen de agua, a reflujo, durante 4 horas. Se elimina el disolvente y el residuo se cristaliza 2 veces de agua dando sulfato ácido de N-2-(2,6-dimetilfenoxi) etilamino/guanidina, que tiene un punto de fusión de 214-30 216°C. La composición elemental encontrada es:



Carbono	48,5%
Hidrógeno	7,1%
Nitrógeno	20,3%
Azufre	5,9%

5 y el resto se atribuye al oxígeno.

La composición calculada para $C_{11}H_{18}N_4O \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$ es:

Carbono	48,7%
Hidrógeno	7,1%
Nitrógeno	20,6%
Azufre	5,9%

10

y el resto se atribuye al oxígeno.

EJEMPLO III

Hidroyoduro de N- [2-(2,6-dimetilfenoxi)etilamino] -N'-aminoguanidina.

15

Se calientan 5,4 partes en peso de 2-(2,6-dimetilfenoxi)etilhidrazina y 7 partes en peso de hidroyoduro de S-metil tiosemicarbazonio en 10 partes en volumen de dimetilformamida a 70°C. durante 4 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno.

20

Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade alcohol metílico y éter(1:1) hasta que precipita un sólido. El sólido se filtra y se recristaliza de etanol absoluto para dar hidroyoduro de N- [2-(2,6-dimetilfenoxi)etilamino] -N'-aminoguanidina, que tiene un punto de fusión de 157-159°C. La composición elemental encontrada es:

25

Carbono	35,9%
Hidrógeno	5,6%
Nitrógeno	19,3%
Yodo	34,1%

30

233123



y el resto se atribuye al oxígeno:

La composición calculada para $C_{11}H_{19}N_5O.HI$ es:

Carbono	36,2%
Hidrógeno	5,5%
Nitrógeno	19,2%
Yodo	34,7%

y el resto se atribuye al oxígeno.

EJEMPLO IV

Sulfato ácido de N- [2-(2,5-diclorofenoxi) etilamino] guanidina.

Se añaden lentamente, agitando, 38 partes en peso de bromuro de 2-(2,5-diclorofenoxi)etilo disueltas en 50 partes en volumen de etanol, sobre una solución de 70,5 partes en peso de hidrato de hidrazina en 250 partes en volumen de etanol. La mezcla se hierve a reflujo durante 18 horas.

El disolvente y el exceso de hidrazina se eliminan por destilación a presión inferior a la atmosférica. Se añade agua al residuo, seguido de la adición de hidróxido sódico sólido hasta alcalinizarle. La mezcla se extrae con cloroformo. El extracto se seca sobre carbonato potásico anhidro y el disolvente se elimina por destilación.

Se hierven juntamente 6,63 partes en peso de 2-(2,5-diclorofenoxi)etilhidrazina y 4,18 partes en peso de sulfato de S-metilisotiocuronio, con 25 partes en volumen de etanol acuoso, a reflujo, durante 5 horas. Se elimina el disolvente y el residuo se cristaliza 2 veces de agua para dar sulfato ácido de N- [2-(2,5-diclorofenoxi) etilamino] guanidina, que tiene un punto de

286123



7
 fusión de 184-185°C. La composición elemental encontrada es:

Carbono	34,7%
Hidrógeno	4,1%
Nitrógeno	17,7%
Azufre	5,2%
Cloro	22,6%

y el resto se atribuye al oxígeno.

La composición calculada para $C_9H_{12}N_4 Cl_2O \cdot \frac{1}{2} H_2SO_4$

es:

Carbono	34,6%
Hidrógeno	4,2%
Nitrógeno	17,9%
Azufre	5,1%
Cloro	22,7%

y el resto se atribuye al oxígeno.

EJEMPLO V

Sulfato ácido de N- /3-(2,4-diclorofenoxi)etilamino/ guanidina.

20 Se añaden lentamente, agitando, 13,5 partes en peso de bromuro de 2-(3,4-diclorofenoxi)etilo disueltas en 30 partes en volumen de etanol, sobre una solución de 25 partes en peso de hidrato de hidrazina en 100 partes en volumen de etanol. La mezcla se hierve a reflujo, agitando, durante 18 horas. El disolvente y el exceso de hidrazina se eliminan por destilación a presión inferior a la atmosférica. Se añade agua sobre el residuo, seguido de exceso de hidróxido sódico sólido hasta alcalinizarle. La mezcla se extrae con 30 cloroformo, el extracto se seca sobre carbonato potá-



sico anhidro y el disolvente se elimina por destilación. El aceite residual se destila. La fracción que hierve a 154-160°C. a 1 milímetro de presión de mercurio está constituida por 2-(3,4-diclorofenoxi) etilhidrazina.

Se hierven juntamente 6,05 partes en peso de 2-(3,4-diclorofenoxi)etilhidrazina y 3,72 partes en peso de sulfato de S-metilisotiouronio con etanol acuoso, a reflujo, durante 5 horas. El disolvente se elimina por destilación y el residuo se cristaliza dos veces de etanol acuoso. El producto obtenido es sulfato ácido de N- [2-(3,4-diclorofenoxi) etilamino] - guanidina, que tiene un punto de fusión de 194-196°C. La composición elemental encontrada es:

Carbono	34,3%
Hidrógeno	4,2%
Nitrógeno	17,9%
Azufre	5,2%
Cloro	22,4%

y el resto se atribuye al oxígeno.

La composición calculada para $C_9H_{12}N_4Cl_2O \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$

es:

Carbono	34,6%
Hidrógeno	4,2%
Nitrógeno	17,9%
Azufre	5,1%
Cloro	22,7%

y el resto se atribuye al oxígeno.

EJEMPLO VI

Sulfato ácido de N- [3-(fenoxi) propilamino] guanidina

Se añaden lentamente, agitando, 28 partes en peso

286123



de bromuro de 3-fenoxipropilo disueltas en 75 partes en volumen de etanol, sobre 65 partes en peso de hidrato de hidrazina en 100 partes en volumen de etanol. La mezcla se calienta a reflujo durante 20 horas.

El disolvente y el exceso de hidrazina se eliminan por destilación a presión inferior a la atmosférica. Se añade agua sobre el residuo, seguido de exceso de hidróxido sódico sólido para alcalinizarle. La mezcla se extrae con cloroformo y el extracto se seca. El cloroformo se elimina por destilación. El aceite residual se destila. La fracción que hierve a 118-140°C., a 0,8-3 milímetros de presión de mercurio, está constituida por 3-fenoxipropilhidrazina.

Se hierven juntamente 12,8 partes en peso de 3-fenoxipropilhidrazina y 10,7 partes en peso de sulfato de S-metil isotiocuronio, con 25 partes en volumen de agua, a reflujo, durante 4 horas. Se elimina el disolvente y el residuo se recristaliza 2 veces de agua dando sulfato ácido de N-3-(fenoxi)-propilamino guanidina, que tiene un punto de fusión de 193-197°C. La composición elemental encontrada es:

Carbono	46,8%
Hidrógeno	6,6%
Nitrógeno	21,5%
Azufre	6,0%

y el resto se atribuye al oxígeno.

La composición calculada para $C_{10}H_{16}N_4O \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$ es:

Carbono	46,7%
Hidrógeno	6,7%
Nitrógeno	21,8%

286123



Azufre 6,2%

y el resto se atribuye al oxígeno.

EJEMPLO VII

Sulfato ácido de N- / 2-(fenoxi) etilamino / guanidina

5 Se añaden lentamente, agitando, 26 partes en peso de bromuro de 2-fenoxietilo disueltas en 50 partes en volumen de etanol, sobre 65 partes en peso de hidrato de hidrazina en 150 partes en volumen de etanol. La mezcla se hierve a reflujo, agitando, durante 20 horas.

10 El disolvente y el exceso de hidrazina se eliminan por destilación a presión inferior a la atmosférica. Se añade agua al residuo seguido de exceso de hidróxido sódico para alcalinizarle. La mezcla se extrae con cloroformo. El extracto se seca con carbonato potásico anhidro, se filtra, y el disolvente se elimina por destilación. El aceite residual se destila. La fracción que hierve a 114° C. a 1,1 milímetros de presión de mercurio está constituida por 2-fenoxietilhidrazina.

15 Se hierven juntamente 5,5 partes en peso de 2-fenoxietilhidrazina y 5,04 partes en peso de sulfato de S-metilisotiouronio, con 40 partes en volumen de agua, a reflujo, durante 6 horas. El disolvente se elimina y el residuo se cristaliza 2 veces de agua dando sulfato ácido de N- / 2-(fenoxi) etilamino / guanidina que tiene un punto de fusión de 197°-200°C. La composición elemental encontrada es:

20	Carbono	44,4%
	Hidrógeno	6,4%
	Nitrógeno	22,8%
25	Azufre	6,6%

286123



y el resto se atribuye al oxígeno.

La composición calculada para $C_9H_{14}N_4O \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$ es:

Carbono	44,4%
Hidrógeno	6,2%
Nitrógeno	23,0
Azufre	6,6%

y el resto se atribuye al oxígeno.

EJEMPLO VIII

Sulfato ácido de N-metil-N'-metil-2-(2,6-dimetoxifenoxi) etilamino/- N,N'-dimetil guanidina.

Se añade lentamente cloruro de 2-(2,6-dimetoxifenoxi)etilo (0,5 moles) sobre una mezcla de hidrato de N,N'-dimetilhidrazina (3,0 moles) y 50⁰ partes en volumen de etanol de 95%. Después de terminada la adición, se calienta la mezcla a reflujo durante 18 horas. El disolvente y el exceso de hidrazina se eliminan por destilación, y el aceite residual se trata con solución acuosa de hidróxido sódico al 50% y se extrae con cloroformo. El extracto obtenido se seca sobre sulfato magnésico anhidro y la solución se filtra. El disolvente se elimina por destilación y el aceite residual se destila a presión reducida. El producto obtenido es N,N'-dimetil-2-2(2,6-dimetoxifenoxi) etilhidrazina. La hidrazina así obtenida (0,05 moles) y el sulfato de S-metil-N,N'-dimetilisotiouonio (0,05 moles) se disuelven en 75 partes en volumen de agua y la solución se calienta a 100° C. durante 4 horas. El agua se elimina por destilación a presión reducida y el aceite residual se reprecipita 2 veces de etanol de 95%. Una nueva recristalización en una mezcla de agua y acetona da sulfato

286123



ácido de N-metil-N-metil-2-(2,6-dimetoxifenoxi)etilamino-N',N'-dimetilguanidina.

EJEMPLO IX

Cloruro ácido de N-metil-N-metil-3-(2-metil-6-clorofenoxi)propilamino-guanidina.

Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo VIII, a excepción de que se hace reaccionar bromuro de 3-(2-metil-6-clorofenoxi)propilo con hidrato de N,N'-dimetilhidrazina. La hidrazina así obtenida se hace reaccionar después con hidrocioruro de S-metiliso-tiouronio para dar cloruro ácido de N-metil-N-metil-3-(2-metil-6-clorofenoxi)propilamino guanidina.

EJEMPLO X

Sulfato ácido de N-metil-N-metil-2-(o-hidroxifenoxi)etilamino-N'-aminoguanidina

Este compuesto se prepara por el procedimiento explicado en el Ejemplo VIII, a excepción de que se hace reaccionar cloruro de 2-(o-hidroxifenoxi)etilo con hidrato de N,N'-dimetilhidrazina. La hidrazina así obtenida se hace reaccionar con sulfato de S-metil-N-aminoisotiouronio para dar sulfato ácido de N-metil-N-metil-2-(o-hidroxifenoxi)etilamino-N'aminoguanidina.

EJEMPLO XI

N-2-(2,6-diclorofenoxi)etilaminoguanidina.

La base libre se prepara disolviendo 10 gr. de sulfato ácido de N-2-(2,6-diclorofenoxi)etilaminoguanidina del Ejemplo I en 50 ml de agua y la solución se neutraliza con hidróxido sódico 0,1 N. La base libre se extrae con varias porciones de cloruro de metileno. La concentración de la solución de cloruro de metileno

286123



1000

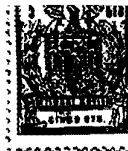
da el producto N-2-(2,6-diclorofenoxi)etilamino/guanidina.

EJEMPLO XII

Sulfato ácido de N-2-(o-metoxifenoxi)etilamino/guanidina.

5. Se añaden lentamente 93 partes en peso de cloruro de 2-(o-metoxifenoxi) etilo sobre una mezcla de 150 partes en peso de hidrato de hidrazina y 500 partes en volumen de etanol de 95%. Una vez terminada la adición, se calienta la mezcla a reflujo durante 18 horas. El disolvente y el exceso de hidrazina se eliminan por destilación y el aceite residual se trata con solución acuosa de hidróxido sódico al 50% y se extrae con cloroformo. El extracto obtenido se seca sobre sulfato magnésico anhidro y la solución se filtra. El disolvente se elimina por destilación y el aceite residual se destila a presión reducida. El producto es 2-(o-metoxifenoxi)-etilhidrazina que hierve a 126°C. a 4 mm. de presión de mercurio. Se disuelven 9,7 partes en peso de 2-(o-metoxifenoxi)-etilhidrazina y 7,35 partes en peso de sulfato de S-metilisotiuronio en 75 partes en volumen de agua y la solución se calienta a 100°C. durante 4 horas. El agua se elimina por destilación a presión reducida y el sólido residual se recristaliza 2 veces de etanol de 95%. Una nueva cristalización en una mezcla de agua y acetona da sulfato ácido de N-2-(o-metoxifenoxi)etilamino/guanidina, que tiene un punto de fusión de 118-120°C. El análisis elemental calculado para $C_{10}H_{16}N_4O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$ es: 44,0 % de carbono, 6,3 % de hidrógeno, 20,5% de Nitrógeno, 5,9% de azufre y

286123



el resto se atribuye al oxígeno. El análisis encontrado es: 44,0% de carbono, 6,3% de hidrógeno, 20,2% de nitrógeno, 6,0% de azufre y el resto se atribuye al oxígeno.

EJEMPLO XIII

5) Sulfato ácido de N-2-(o-metilfenoxi)etilamino/guanidina.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo XII, se hacen reaccionar 85 partes en peso de cloruro de 2-(o-metilfenoxi)etilo con 150 partes en peso de hidrato de hidrazina. Se hacen reaccionar 8,8 partes en peso de la 2-(o-metilfenoxi)etilhidrazina resultante con 7,35 partes en peso de sulfato de S-metilisotiuronio para dar sulfato ácido de N-2-(o-metilfenoxi)etilamino/guanidina, en forma de sólido cristalino.

EJEMPLO XIV

15 Sulfato ácido de N-2-(o-butilfenoxi)etilamino/guanidina.

20 Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo XII, a excepción de que se hace reaccionar cloruro de 2-(o-butilfenoxi)etilo con hidrato de hidrazina. La hidrazina así obtenida se hace reaccionar luego con sulfato de S-metilisotiuronio para dar sulfato ácido de N-2-(o-butilfenoxi)etilamino/guanidina.

EJEMPLO XV

N-2-(o-metoxifenoxi)etilamino/guanidina

25 La base libre se prepara disolviendo 10 gr. de sulfato ácido de N-2-(o-metoxifenoxi)etilamino/guanidina del Ejemplo XII en 50 ml. de agua, y la solución se neutraliza con hidróxido sódico 0,1N. La base libre se extrae con varias porciones de cloruro de metileno. La concentración de la solución de cloruro de metileno da el producto, N-2-(o-metoxifenoxi)etilamino/guanidina.

30

286123



EJEMPLO XVI

Sulfato ácido de N-2-(2-clorofenoxi)etilamino/guanidina

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo XII, se hace reaccionar cloruro de 2-(2-clorofenoxi)etilo con hidrato de hidrazina para formar la hidrazina. Esta hidrazina se hace reaccionar luego con sulfato de S-metilisotiuronio para dar sulfato ácido de N-2-(2-clorofenoxi)-etilamino/guanidina.

EJEMPLO XVII

10 Hidrocloruro de N-2-(o-metoxifenoxi)etilamino/guanidina

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo XII, se hace reaccionar cloruro de 2-(o-metoxifenoxi)etilo con hidrato de hidrazina para formar la hidrazina. Esta hidrazina se hace reaccionar luego con hidrocloruro de S-metilisotiuronio. Se obtiene hidrocloruro de N-2-(o-metoxifenoxi)-etilamino/guanidina, en forma de un sólido cristalino.

EJEMPLO XVIII

20 Sulfato ácido de N-4-(o-hidroxifenoxi)butilamino/guanidina.

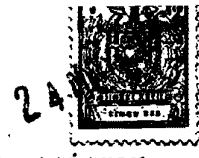
25 Se emplea el método del Ejemplo XII para hacer reaccionar cloruro de 4-(o-hidroxifenoxi)butilo con hidrato de hidrazina para formar la hidrazina. Esta hidrazina se hace reaccionar con sulfato de S-metilisotiuronio para dar un producto cristalino de sulfato ácido de N-4-(o-hidroxifenoxi)butilamino/guanidina.

EJEMPLO XIX

30 Sulfato ácido de N-metil-N-(2-(o-metoxifenoxi)etilamino)-N',N'-dimetilguanidina.

Este compuesto se prepara por el procedimiento del

286123



Ejemplo XII, a excepción de que se hacen reaccionar 0,5 moles de cloruro de 2-(o-metoxifenoxi)etilo con 3,0 moles de hidrato de metilhidrazina. La hidrazina así producida (0,5 moles) se hace reaccionar después con 0,05 moles de sulfato de S-metil-N,N'-dimetil isotiou
 5 ronio para dar sulfato ácido de N-metil-N-2-(o-metoxi fenoxi)etilamino-N',N'-dimetilguanidina.

EJEMPLO XX

Sulfato ácido de N-metil-N-2-(o-metoxifenoxi)etilami
 10 no/guanidina.

Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo XII, a excepción de que se hace reaccionar cloru
 15 ro de 2-(o-metoxifenoxi)etilo con hidrato de metilhidra zina. La hidrazina así producida se hace reaccionar des pues con sulfato de S-metilisotiouronio para dar sulfa to ácido de N-metil-N-2-(o-metoxifenoxi) etilamino/gua nidina.

EJEMPLO XXI

Sulfato ácido de N-acetil-N-acetil-2-(2,6-dimetoxife
 20 noxi)etilamino/guanidina.

Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo VIII, a excepción de que se hace reaccio
 25 nar cloruro de 2-(2,6-dimetoxifenoxi)etilo con diace tilhidrazina. La hidrazina así obtenida se hace reac cionar después con sulfato de S-metilisotiouronio para dar sulfato ácido de N-acetil-N-acetil-2-(2,6-dimeto xifenoxi)etilamino/guanidina.

EJEMPLO XXII

Sulfato ácido de N-butiril-N-2-(o-metoxifenoxi) etila
 30 mino/guanidina.

286123



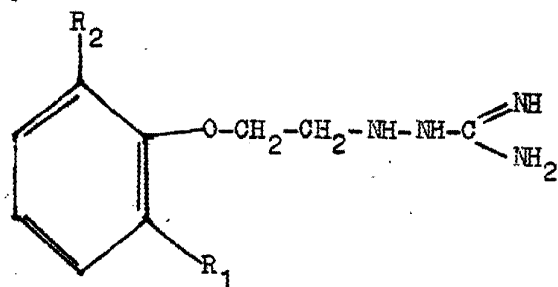
Este compuesto se prepara por el procedimiento explicado en el Ejemplo XII, a excepción de que se hace reaccionar cloruro de 2-(o-metoxifenoxi)etilo con butirilhidrazina. La hidrazina así obtenida se hace reaccionar después con sulfato de S-metilisotiouronio para dar sulfato ácido de N-butiril-N-[2-(o-metoxifenoxi)etilamino]guanidina.

EJEMPLO XXIII

Se hierve juntamente 5,5 partes en peso de 2-fenoxietilhidrazina y 1,6 partes en peso de cianamida con 40 partes en volumen de agua, a reflujo, durante 6 horas. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida. La base libre se extrae con varias porciones de cloruro de metileno. La concentración de la solución de cloruro de metileno da el producto, N-[2-(fenoxi)etilamino]guanidina. El sulfato ácido de este producto funde a 197-200°C.

EJEMPLO XXIV

Se repite el procedimiento del Ejemplo XXIII empleando, en lugar de 2-fenoxietilhidrazina, cantidades estequiométricamente equivalentes de otras 2-fenoxietilhidrazinas manosustituidas y bisustituidas apropiadas. Se obtienen las siguientes N-[2-(fenoxi-sustituidas)etilamino]guanidinas:



286123



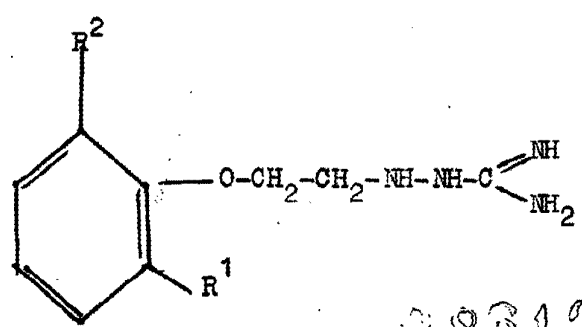
<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>P.F. del sulfato ácido (°C)</u>
CH ₃ O	H-	118°-120°
CH ₃ -	H-	-
Cl-	H	192°-194°
Cl-	Cl-	214°
CH ₃ -	CH ₃	214-216°

EJEMPLO XXIV

Se calienta juntamente 6 partes en peso de 2-fenoxietilhidrazina y 3 partes en peso de isotiourea con 50 partes en volumen de agua, a reflujo, durante 6 horas. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida. La base libre se extrae con varias porciones de cloruro de metileno. La concentración de la solución de cloruro de metileno da el producto, N-(2-(fenoxi)etilamino)guanidina. El sulfato ácido de este producto funde a 197-200°C.

EJEMPLO XXVI

Se repite el procedimiento del Ejemplo XXV, empleando, en lugar de 2-fenoxietilhidrazina, cantidades estequiométricamente equivalentes de otras 2-fenoxietilhidrazinas convenientemente monosustituidas y disustituidas. Se obtienen las siguientes N-(2-(fenoxisustituidas)etilamino)guanidinas.



286123



<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>Punto de fusión del sulfato ácido °C</u>
CH ₃ O-	H-	118-120°
CH ₃ -	H-	-
Cl-	H	192°-194°
Cl-	Cl-	214°
CH ₃ -	CH ₃ -	214°-216°

EJEMPLO XXVII

Se calientan juntamente 10 partes en peso de 2-(2-clorofenoxi)etilhidrazina y 6 partes en peso de bromuro de cianógeno con 80 partes en volumen de agua, a reflujo, durante 7 horas. Se añaden sobre la mezcla unas 10 partes en peso de hidrocioruro de metilamina, y se continúa el calentamiento durante 4 horas más. Se elimina el disolvente por destilación, y el residuo se recristaliza de etanol absoluto para dar hidrocioruro de N-[2-(2-clorofenoxi)etilamino]guanidina.

EJEMPLO XXVIII

Se repite el procedimiento del Ejemplo XXVII, a excepción de que se emplea 2-(2,6-dimetilfenoxi)etilhidrazina en lugar de 2-(2-clorofenoxi)etilhidrazina. El producto obtenido es hidrocioruro de N-[2-(2,6-dimetilfenoxi)etilamino]guanidina.

EJEMPLO XXIX

Se calienta juntamente 10 partes en peso de 2-clorofenoxiacetaldehído y 4,4 partes en peso de aminoguanidina con 100 partes en volumen de etanol, a reflujo, durante unas 6 horas. Se elimina el disolvente por destilación, y el residuo se recristaliza de solución acuosa de etanol. La guanilhidrazona se reduce

286123



después catalíticamente empleando hidrógeno y paladio para dar N-2-(2-clorofenoxi)etilamino/guanidina.

EJEMPLO XXX

5 Se repite el procedimiento del Ejemplo XXIX, a excepción de que se emplea 2,6-dimetilfenoxiacetaldehído en lugar de 2-clorofenoxiacetaldehído. El producto obtenido es N-2-(2,6-dimetilfenoxi)etilamino/guanidina.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 15 de marzo de 1962, bajo el nº 9.998/62 prov., y el 20 de julio de 1962, bajo el nº 28.075/62 y en E.U.A., el 11 de marzo de 1963, bajo el nº 264.015, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15 N O T A

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:

20 1.- Un procedimiento para la preparación de una aminoguanidina de fórmula I o de una sal de la misma por adición de ácido, que comprende hacer reaccionar una fenoxialcoholhidrazina de la fórmula III con una sal de S-alcoholisotiocuronio o una cianamida o una isotiourea sustituida o condensar un aldehído alifático de fenoxialcoholo adecuado con una aminoguanidina seguido por reducción de la guanilhidrazona ²⁸⁸¹²³saí producción.

25 2.- Un procedimiento según el punto 1, en el cual
30 la reacción en que intervienen la fenoxialcoholhidrazina



y la sal de S-alcoholisotiuronio se efectúa en presencia de un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes adecuados.

3.- Un procedimiento según el punto II, en el cual la reacción se conduce a una temperatura entre unos 20 y unos 200°C.

4.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores en el cual la sal de aminoguanidina por adición de ácido obtenida como producto en la reacción en que intervienen la fenoxilalcoholhidrazina y la sal de S-alcoholisotiuronio se convierte en la base libre por tratamiento con un reactivo alcalino adecuado.

5.- Un procedimiento según el punto IV, en el cual el reactivo alcalino es un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico.

6.- Un procedimiento según el punto I, en el cual el material de partida de fenoxialcoholhidrazina se prepara haciendo reaccionar un haluro de fenoxialcohol de la fórmula II con hidrazina.

7.- Un procedimiento según el punto 6, en el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado.

8.- Un procedimiento según los puntos 6 o 7, en el cual la reacción se lleva a cabo a temperatura aproximada de reflujo.

286123



9.- Un procedimiento para la preparación de una aminoguanidina.

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

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

Madrid, 24 MAY. 1963

Alberto de Castro
Alberto de Castro
Irujo

5

1
1
1

10

286123

~~RGV~~