

309686



MEMORIA DESCRIPTIVA

para
una Patente de Invención,
por veinte años en España,

a favor de
THE UPJOHN COMPANY
(sociedad de EE.UU.)

residente en
Kalamazoo, Michigan (EE.UU.)
301, Henrietta Street

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE
GUANIDINAS"

- - - - -

INVENTOR: Edward Louis Schumann, de nacionalidad norteamer-
ricana.

- - - - -

PRIORIDAD : Solicitud Patente EE.UU. Serial nº 349.169 del
día 3 de Marzo de 1964.

PRIORIDAD: Solicitud Patente EE.UU. Serial nº 383.231 del
día 16 de Julio de 1964.

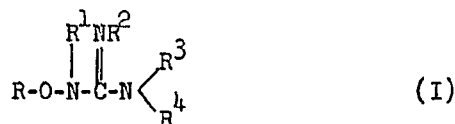
- - - - -



309086

Esta invención se refiere a nuevos compuestos y a un proceso para su preparación; está particularmente dirigida a nuevas aralcoxiguanidinas y ariloxialcoxiguanidinas, a sus sales por adición de ácido y a métodos para su preparación.

5 Las nuevas aralcoxiguanidinas y ariloxialcoxiguanidinas se representan por la fórmula



10 en donde R es seleccionado del grupo constituido por aralquilo y ariloxialquilo, en que la mitad arilo de R es sustituida por un miembro del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, nitro y fenilo, y los grupos alquilo de R contienen de uno a tres átomos de carbono, inclusive; R¹, R², R³ y R⁴ son seleccionados del grupo constituido por hidrógeno y alquilo, en donde los radicales alquilo son particularmente aquellos que contienen de uno a cuatro átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo y butilo.

15 Las nuevas aralcoxi- y ariloxialcoxiguanidinas de Fórmula I existen ya sea en la forma no protonada (base libre) o en la forma protonada según el pH del medio. Forman protonatos estables
 20 (sales por adición de ácido) por neutralización con ácidos adecuados por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfó

3 098 86

23

FEB

1719A

-3-



5 rico, nítrico, tiociánico, fluosilícico, acético, benzóico, salicí
lico, glicólico, succínico, nicotínico, tartárico, maléico, málico,
láctico, metanosulfónico y ciclohexanosulfámico, y semejantes. -
Las sales por adición de ácido son útiles para mejorar las bases -
libres. Las bases libres son útiles como receptoras de ácido para
neutralizar una acidez indeseable o para absorber un ácido cuando
este es formado en una reacción química, por ejemplo, una reacción de
deshidrohalogenación en la cual hidrógeno y cloro, bromo, o yodo, -
son eliminados de átomos de carbono vecinos.

10 Las sales por adición de ácido tiociánico de las guanidi-
nas de Fórmula I, cuando se condensan con formaldehído, forman ma-
teriales resinosos útiles como inhibidores de la corrosión de - -
acuerdo con las Patentes E.U.A. 2,425,320 y 2,606,155. Los compues-
tos de Fórmula I forman también sales por adición de ácido fluosi-
lícico que son útiles como agentes contra la polilla de acuerdo -
15 con las Patentes E.U.A. 2,205,789.

20 Las nuevas aralcoxiguanidinas (I) y ariloxialcoxiguanidi-
nas (I) de esta invención se preparan haciendo reaccionar una sal-
por adición de ácido de 2-metil-2-tioseudourea (e.g., el sulfato)
con una aralcoxiamina o ariloxialcoxiamina de la fórmula



25 en donde R y R¹ tienen el mismo significado anterior. La reacción
se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un medio líquido -
inerte tal como alcohol absoluto o alcohol acuoso (e.g., etanol -

3 096 86

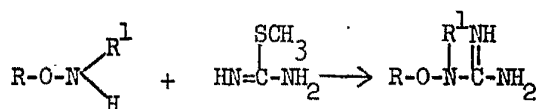
23



-4-

1719A

absoluto, etanol acuoso al 50%, etanol acuoso al 75% o metanol acuoso al 50%) a temperaturas que oscilan entre unos 50° y unos 100° C, convenientemente a la temperatura de reflujo, desde unas 2 hasta -
 5 convertirse en la forma base libre por tratamiento con hidróxido alcalino acuoso, e.g., hidróxido de sodio o potasio, y la base liberada puede convertirse en sales por adición de ácido por neutralización, e.g., con los ácidos que se indican anteriormente. Las sales por adición de ácido también pueden formarse por metátesis. Por -
 10 ejemplo, en casos en donde las sales por adición de ácido de los compuestos de Fórmula I no se obtienen fácilmente en estado cristalino (e.g., el clorhidrato de Ejemplo 1A de más abajo), pueden convertirse en sales por adición de ácido cristalinas tales como el nitrato por saturación en solución acuosa con una sal hidrosoluble, -
 15 particularmente con un nitrato hidrosoluble tal como nitrato de amonio o un nitrato de metal alcalino. El proceso se representa ilustrativamente por la ecuación siguiente:



20 en donde R y R¹ tienen el mismo significado anterior.

En lugar de emplear 2-metil-2-tioseudourea como el agente guanilante, pueden usarse cianamida, alquilcianamida o dialquilmianamida. Así, haciendo reaccionar el compuesto cianamida con una -
 sal por adición de ácido de un aralcoxiamina o ariloxialcoxiamina -
 25 de la fórmula $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagup \\ \text{R-O-N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ (II), en donde R y R¹ tienen el mismo sig

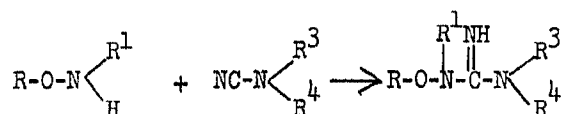
-5- 3 096 86

23



1719A

5 nificado que anteriormente, se obtiene la correspondiente aralcoxi-
guanidina (I) o ariloxialcoxiguanidina (I) en forma de una sal por
adición de ácido. En general, la reacción puede ser llevada a cabo
a temperatura que oscila entre unos 30° y unos 200° C, de 1 a apro-
ximadamente 20 horas. En muchos casos, particularmente cuando la -
reacción es muy vigorosa, es ventajoso llevar a cabo la reacción en
presencia de un medio líquido inerte tal como benceno, tolueno, xi-
leno, cumeno, cimeno y semejantes. La sal por adición de ácido así
obtenida, puede si se desea, convertirse en la forma de base libre
10 como se hace notar anteriormente. El proceso se representa ilustra-
tivamente por la siguiente ecuación:

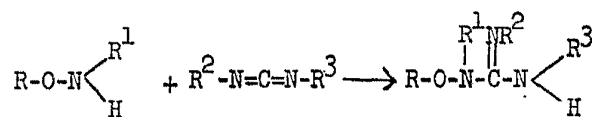


15 en donde R, R¹, R³ y R⁴ tienen el mismo significado que anteriormen-
te.

En lugar de emplear 2-metil-2-tioseudourea, cianamida, al-
quilcianamida o dialquilcianamida como el agente guanilante, puede
usarse dialquilcarbodiimida. Haciendo reaccionar una dialquilcarbo-
diimida con una aralcoxiamina o ariloxialcoxiamina de la fórmula -
20 R-O-N $\begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$ (II), en donde R y R¹ tienen el significado anterior, se
obtienen las correspondientes aralcoxiguanidina (I) o ariloxialcoxi-
guanidina (I). En general, la reacción puede llevarse a cabo a tem-
peratura que oscila entre unos 60° y unos 125° C, durante desde 2 -
hasta 20 horas aproximadamente; si se desea, puede incluirse en la
25 mezcla de reacción un medio líquido inerte, e.g., alcohol butírico



5 terciario. Las bases libres así producidas por neutralización con ácido adecuado, e.g., ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico, dan las correspondientes sales por adición de ácido. El proceso - utilizando una dialquilcarbodiimida para preparar las guanidinas - anteriores (I) se lleva a cabo de acuerdo con la ecuación siguiente:



10 en donde R y R¹ tienen el mismo significado que anteriormente y R² y R³ son alquilo.

Los compuestos de partida comprendidos por la Fórmula II pueden prepararse por métodos conocidos, por ejemplo, aquellos revelados en las publicaciones siguientes:

- 15 Angew. Chem. 68, 303;
 J. Amer. Chem. Soc. 70, 2829;
 Ann. 257, 203;
 Can. J. Chem. 38, 343;
 J. Med. Pharm. Chem. 4, 51;
 J. Med. Chem. 7, 329;
 20 Helv. Chim. Acta 45, 1381;
 J. Chem. Soc. 229 (1960), 3915 (1962);
 Chimia 18, 1; y
 Patente Belga 612,879.

25 Los nuevos compuestos de Fórmula I, tanto en sus formas no protonada y protonada con ácidos farmacológicamente acepta

3 096 86 23



-7-

bles, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fos-
fórico, nítrico, acético, benzóico, salicílico, glicólico, succíni-
co, nicotínico, tartárico, maléico, málico, láctico, metanosulfóni-
co y ciclohexanosulfámico, y semejantes, exhiben actividad farmaco-
lógica. Los compuestos de Fórmula I en sus formas no protonadas
y protonadas (como se describe más arriba) exhiben actividades es-
timulantes del sistema nervioso central, hipocolesterolémicas, de
oxidación de las grasas, anoréticas, vasodilatadoras, anticolinérgi-
cas, antiinflamatorias, antibacterianas y antimicóticas y son útiles
para detener o aliviar depresión del sistema nervioso central, ate-
rosclerosis, obesidad, hambre, hipertensión, inflamación, infección
bacteriana y micótica en mamíferos y animales, e.g., ratones, ratas
y aves (e.g., aves de corral).

La invención puede entenderse mejor por medio de los ejem-
plos siguientes que comprenden la mejor manera conocida para llevar
los a cabo.

Ejemplo 1 A. Nitrato de 1-benciloxiguanidina (I)

Una mezcla de 24.6 g (0.2 mol) de benciloxiamina (II) -
(preparada según Angew. Chem. 68, 303) y 27.8 g (0.2 mol) de sulfato
de 2-metil-2-tioseudourea en 150 ml. de etanol absoluto se ca-
lentó bajo reflujo durante 4 horas, luego se refrigeró y se filtró
para separar 10.5 g de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea sin reac-
cionar. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el resi-
duo de consistencia de jarabe se hirvió con 100 ml de acetona du-
rante una hora para destruir benciloxiamina que no reaccionó. Des



pués de la evaporación de la acetona, el residuo se disolvió en agua, se hizo alcalino con hidróxido de sodio y se extrajo repetidamente con éter. Los extractos etéreos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se mezclaron con cloruro de hidrógeno etéreo.

5

El clorhidrato de l-benciloxiguanidina oleoso resultante se disolvió en 50 ml de agua y la solución resultante se saturó con nitrato de amonio. El precipitado sólido se separó por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de agua helada para dar 7.5 g (16% de rendimiento) de producto que se descompone a 102° C. Una muestra recristalizada de una mezcla de etanol al 95% y éter anhidro dió pequeñas agujas de nitrato de l-benciloxiguanidina (I) que se descompuso a 102° C.

10

Análisis calculado para $C_8H_{11}N_3O \cdot HNO_3$: C, 42.10; H, 5.30; N, 24.55.

15

Hallado : C, 42.20; H, 5.09; N, 24.38

La estructura fue confirmada por datos de absorción infrarroja.

Al alcalinizar una solución acuosa del nitrato con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, se obtiene la forma de base libre, l-benciloxiguanidina.

20

B. l-benciloxiguanidina (I)

Mientras se revolvía una suspensión de 200 g (1.25 mols) de clorhidrato de benciloxiamina en 1.25 litro de tolueno bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron 52.5 g (1.25 mols) de cianamida. La mezcla se calentó bajo reflujo y poco después de iniciarse

25



23 FEB

-9- 309686

1719A

5 el reflujo, el clorhidrato de benciloxiamina sólido insoluble se convirtió en un aceite insoluble, clorhidrato de 1-benciloxiguanidina.- El reflujo se continuó durante 2 horas. Se evaporó el tolueno bajo presión reducida, y el residuo gomoso se suspendió en 1.5 litros de agua y se alcalinizó con hidróxido de sodio acuoso. Se produjo rápidamente la cristalización después del agregado de la base; la suspensión se enfrió perfectamente y el producto cristalino se recolectó, se lavó con agua y se secó para dar 148 gm (72% de rendimiento) de 1-benciloxiguanidina (I) que tiene un punto de fusión de 103 a 106°C.

10 Las sales por adición de ácidos clorhídrico, bromhídrico y sulfúrico de la base libre producida anteriormente, la 1-benciloxiguanidina, se preparan por el agregado de cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y ácido sulfúrico etéreos, respectivamente, a una solución de la base libre en acetato de etilo.

15 Por neutralización con ácido ciclohexanosulfámico, la base libre 1-benciloxiguanidina se convirtió en su ciclohexanosulfamato (I), que funde de 106 a 108°C.

Análisis Calculado para $C_8H_{11}N_3O \cdot C_6H_{13}NO_3S$: C, 48.82; H, 7.02; N, 16.27; S, 9.31.

Hallado: C, 48.95; H, 7.16; N, 16.16;

20

S, 9.18.

Ejemplo 2 1-(2-feniletoksi)guanidina y su ciclohexanosulfamato (I)

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 1B pero sustituyendo clorhidrato de benciloxiamina (II) por clorhidrato de 2-feniletoxiamina (II) (J. Med. Pharm. Chem., 4, 51) y sustituyendo tolueno por



por benceno y manteniendo la mezcla de reacción entre 70° y 75° C - durante 2 horas, se obtiene 1-(2-feniletoksi)guanidina (I), que funde de 77 a 78° C.

Análisis calculado para C₉H₁₃N₃O: C, 60.31; H, 7.31; N, 23.45.

5

Hallado: C, 60.45; H, 7.33; N, 23.67.

La base libre se neutralizó con ácido ciclohexanosulfámico para obtener sus ciclohexanosulfamato (I), que funde de 91 a 93° C.

Análisis calculado para C₉H₁₃N₃O.C₆H₁₁NO₃S: C, 50.26; H, 7.31;

N, 15.63; S, 8.95.

10

Hallado: C, 50.28; H, 7.25;

N, 15.56; S, 9.19.

Ejemplo 3 1-(1-feniletoksi)guanidina y su ciclohexanosulfamato (I)

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 1B pero substituyendo clorhidrato de benziloxiamina (II) por clorhidrato de 1-fenilet oxiamina (II) (Helv. Chim. Acta 45, 1381) y substituyendo tolueno por benceno, y manteniendo la mezcla de reacción a la temperatura de re flujo durante 2 horas, se obtiene 1-(1-feniletoksi)guanidina (I). La base libre se neutralizó con ácido ciclohexanosulfámico para obtener su ciclohexanosulfamato (I), que funde de 106 a 109° C.

15

Análisis calculado para C₉H₁₃N₃O.C₆H₁₁NO₃S: C, 50.26; H, 7.31;

N, 15.63; S, 8.95.

20

Hallado: C, 50.40; H, 7.14;

N, 15.57; S, 9.56.

Ejemplo 4 Nitrato de 1-(3-fenilpropoxi)guanidina (I)

25

La base libre correspondiente (II) preparada a partir de

3 09686

23 F



-11-

1719A

18.8 g (0.1 mol) de clorhidrato de 3-fenilpropoxiamina (Helv. Chim. Acta 45, 1381) por tratamiento con álcali, se disolvió en 100 ml de metanol acuoso al 50%. A esta solución, se agregaron 13.9 g (0.1 mol) de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas, luego se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 500 ml de metanol acuoso al 50% y la solución se saturó con nitrato de amonio. El metanol se evaporó sobre el baño de vapor bajo una corriente de aire y la solución acuosa restante se refrigeró. El sólido que precipitó se separó por filtración y se recrystalizó dos veces de una mezcla de metil etil cetona y acetato de etilo para dar 13 g (51% de rendimiento) de nitrato de 1-(3-fenilpropoxi)guanidina (I) como agujas blancas que se descomponen exactamente a 111°C.

10
Análisis calculado para $C_{10}H_{15}N_3O.HNO_3$: C, 46.87; H, 6.29; N, 21.86.
Hallado: C, 46.67; H, 6.31; N, 22.07.

La estructura se comprobó por el espectro infrarojo.

Por alcalinización de una solución acuosa del nitrato con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, se obtiene la forma de base libre 1-(3-fenilpropoxi)guanidina.

20 Ejemplo 5 Nitrato de 1-(4-metilbenciloxi)guanidina (I)

Diez gramos (0.0575 mol) de clorhidrato de 4-metilbenciloxiamina se convirtieron en su base libre (II) [J. Chem. Soc. 229, (1960)] con álcali. Se mezcló la base libre con 300 ml de metanol acuoso al 50% y 8 g (0.0575 mol) de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 16 horas. Se separó el

3 096 86

23 FEB 1967



-12-

1719A

solvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 50 ml. -
de agua y la solución se saturó con nitrato de amonio. El sólido -
que precipitó se recristalizó consecutivamente de alcohol absoluto-
éter anhidro y alcohol isopropílico-éter anhidro, pero permaneció -
5 impuro. Por lo tanto, la base libre fue regenerada y la sal nitra-
to se formó de nuevo como anteriormente para dar 611 mg de nitrato-
de 1-(4-metilbenciloxi)guanidina (I) que se descompuso a 105°C.

Análisis calculado para $C_9H_{13}N_3O \cdot HNO_3$: C, 44.62; H, 5.83; N, 23.13.

Hallado: C, 44.53; H, 5.89; N, 22.82.

10 La estructura se comprobó por el espectro infrarojo.

Por alcalización de la solución acuosa del nitrato con -
hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, se obtuvo la forma de ba-
se libre, 1-(4-metilbenciloxi)guanidina.

Ejemplo 6 Nitrato de 1-(4-metoxibenciloxi)guanidina (I)

15 Se convirtieron cuatro gramos (0.02 mol) de clorhidrato de
4-metoxibenciloxiamina con álcali, en la base libre (II) [J. Chem. -
Soc. 3915 (1962)] y luego en nitrato de 1-(4-metoxibenciloxi)guali-
dina (I) de la manera descrita en Ejemplo 5. El compuesto se des--
compuso a 105°C.

20 Análisis calculado para $C_9H_{13}N_3O_2 \cdot HNO_3$: C, 41.86; H, 5.46; N, 21.70.

Hallado: C, 41.03; H, 5.44; N, 22.20.

La estructura se comprobó por el espectro infrarojo.

Por alcalinización de la solución acuosa del nitrato con -
hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, se obtuvo la forma base -
25 libre 1-(4-metoxibenciloxi)guanidina.

3 09686

23 FEB



-13-

1719A

Ejemplo 7 Nitrate de 1-(4-clorobenciloxi)guanidina (I)

Se convirtieron 30 gramos (0.15 mol) de clorhidrato de 4-clorobenciloxiamina en la base libre (II) (Can. J. Chem. 38, 343). La base libre se disolvió en 500 ml de etanol al 75% y la solución se trató con 21.6 g (0.15 mol) de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea y se calentó bajo reflujo durante 16 horas. Por enfriamiento, se precipitaron 5 g de sólido blanco y se separaron por filtración y se descartaron. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla de 200 ml de etanol y 50 ml de agua, luego se saturaron con nitrato de amonio. El producto precipitado se recristalizó dos veces de metanol para dar 8 g (20% de rendimiento) de nitrato de 1-(4-clorobenciloxi)guanidina blanco (I) que se descompuso a 138° C.

Análisis calculado para $C_8H_{10}ClN_3O \cdot HNO_3$: C, 36.58; H, 4.22, N, 21.33; Cl, 13.50.

Hallado: C, 36.68; H, 4.59; N, 21.01;

Cl, 13.63.

La estructura se comprobó por el espectro infrarrojo.

Por alcalinización de la solución acuosa del nitrato con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, se obtuvo la forma de base libre 1-(4-clorobenciloxi)guanidina.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 1B pero empleando 3 g de clorhidrato de 4-clorobenciloxiamina, 0.65 g de cianamida, y 30 ml de tolueno, se obtuvo clorhidrato de 1-(4-clorobenciloxi)guanidina.

Este último se trató con nitrato de amonio por el procedimiento des-



crito en Ejemplo 7 para obtener 3.1 g de nitrato de 1-(4-clorobenciloxi)guanidina (I), que funde a 144° C con descomposición.

Ejemplo 7A Clorhidrato de 1-(2,6-diclorobenciloxi)guanidina (I)

(a) N-(2,6-diclorobenciloxi)ftalimida

5 Una solución de 39.1 g (0.2 mol) de cloruro de 2,6-diclorobencilo, 32.6 g (0.2 mol) de N-hidroxiftalimida, y 6l ml de trietilamina en 300 ml de dimetilformamida se revolvió y se calentó en un baño de vapor durante 70 minutos, se enfrió y se diluyó con 500 ml de agua para dar 60.5 g de N-(2,6-diclorobenciloxi)ftalimida, que tiene un punto de fusión de 167 a 168°C. Por recristalización de etanol no cambió su punto de fusión.

10

Análisis calculado para C₁₅H₉Cl₂NO₃: C, 55.92; H, 2.82; Cl, 22.01; N, 4.35.

Hallado: C, 55.67; H, 3.03; Cl, 22.25;

15

N, 4.26.

La estructura se comprobó por los espectros infrarojo y ultravioleta.

(b) Clorhidrato de 2,6-diclorobenciloxiamina

20

Una suspensión de 55 g (0.17 mol) de N-(2,6-diclorobenciloxi)ftalimida [de (a), anterior] en 500 ml de cloruro de metileno se trató con 8.6 g de hidrato de hidracina en un volumen pequeño de metanol y se revolvió durante 23 horas a temperatura ambiente. El material sólido se separó por filtración y se lavó con cloruro de metileno. La combinación de filtrado y lavado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se extrajo con éter. Los

25

3 096 86

23 FEB.



-15-

1719A

extractos etéreos se acidificaron con una solución en alcohol isopropílico de cloruro de hidrógeno para dar 38.2 g de producto, que fundía a 199 de 201° C con descomposición. Por recristalización de una mezcla de metanol y acetato de etilo, se obtuvo 27.2 g de clorhidrato de 2,6-diclorobenciloxiamina, que funde a 206° C con descomposición.

Análisis calculado para $C_7H_7Cl_2NO \cdot HCl$: C, 36.79; H, 3.53; Cl, 46.55; N, 6.13.

Hallado: C, 37.21; H, 3.51; Cl, 46.56;

N, 6.31.

La estructura se comprobó por los espectros infrarojo y ultravioleta.

(c) Clorhidrato de 1-(2,6-diclorobenciloxi)guanidina (I)

Una suspensión en tolueno de 11.4 g (0.05 mol) de clorhidrato de 2,6-diclorobenciloxiamina [de (b), anterior] y 2.1 g de cianamida se revolvió vigorosamente y se reflujo bajo nitrógeno durante una hora. Se separó el solvente por evaporación bajo presión reducida; por trituración del residuo con acetato de etilo se obtuvo 12.42 g de clorhidrato de 1-(2,6-diclorobenciloxi)guanidina impura que funde de 109 a 111° C. La sal impura se suspendió en agua y la mezcla se enfrió y se alcalinizó con hidróxido de sodio. La base libre así obtenida, 1-(2,6-diclorobenciloxi)guanidina (I), que funde entre 145 a 148° C, se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo. La solución se clarificó con Celite (tierra de diatomeas) y fue entonces acidificada con una solución



5 en alcohol isopropílico de cloruro de hidrógeno para dar 9.5 g de -
 clorhidrato, que funde de 128 a 130° C. Se recrystalizó una muestra
 analítica de una mezcla de metanol y alcohol isopropílico para dar el
 clorhidrato de 1-(2,6-diclorobenciloxi)guanidina puro (I), con un
 punto de fusión de 131 a 132° C.

Análisis calculado para $C_8H_9Cl_2N_3O.HCl$: C, 35.51; H, 3.72; N, 15.53;
 Cl, 39.32.

Hallado: C, 35.69; H, 3.76; N, 15.34;
 Cl, 38.82.

10 Por alcalinización de una solución acuosa del clorhidrato
 con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, se obtiene la forma
 de base libre 1-(2,6-diclorobenciloxi)guanidina.

Ejemplo 8 Nitrate de 1-bencidriloxiguanidina (I)

15 La bencidriloxiamina (II), obtenida a partir de 23.6 g -
 (0.1 mol) de su clorhidrato (preparado haciendo reaccionar N-hidroxi
 ftalimida con cloruro de bencidrilo en presencia de dimetilformamida
 y trietilamina para dar N-bencidriloxiftalimina, seguido por reacción
 con hidrato de hidracina en presencia de dimetilformamida y metanol,
 y luego por tratamiento con ácido clorhídrico) por tratamiento con
 20 álcali, se disolvió en 100 ml de etanol al 50%. La solución se tra-
 tó con 13.9 g (0.1 mol) de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea y se
 calentó bajo reflujo durante 4 horas. El solvente se eliminó bajo -
 presión reducida. El residuo gomoso se disolvió en 100 ml de agua y
 la solución se saturó con nitrato de amonio. El precipitado se sepa-
 25 ró por filtración y se recrystalizó dos veces de metil etil cetona -

23 FEB.



-17-

309686

1719A

para dar 3.6 g (12% de rendimiento) de nitrato de 1-bencidriloxiguanidina (I) como agujas blancas finas que se descomponían de 111° a 112° C.

Análisis calculado para $C_{14}H_{15}N_3O \cdot HNO_3$: N, 18.41

5

Hallado: N, 18.21

La estructura se comprobó por el espectro infrarojo.

Por alcalinización de una solución acuosa del nitrato con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, se obtiene la forma base libre, 1-bencidriloxiguanidina.

10

Ejemplo 9 Nitrato de 1-(3,3-difenilpropoxi)guanidina (I)

15

La 3,3-difenilpropoxiamina (II), obtenida a partir de 15.5 g (0.069 mol) de su clorhidrato (preparado haciendo reaccionar ácido benzohidroxámico con bromuro de 3,3-difenilpropilo en una solución etanólica de hidróxido de sodio para dar 3,3-difenil-1-benzamidooxipropano, seguido por hidrólisis con cloruro de hidrógeno etanólico) por tratamiento con álcali, se disolvió en 100 ml de etanol al 50%. La solución se trató con 9.5 g (0.069 mol) de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea y se calentó bajo reflujo durante 8 horas.

20

El solvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo gomoso se disolvió en 300 ml de metanol y 100 ml de agua, y la solución se saturó con nitrato de amonio y se refrigeró. La solución sobrenadante se decantó de una pequeña cantidad de aceite y sólido precipitado, se diluyó con 2 litros de agua y se refrigeró nuevamente. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se 25
recristalizó de acetato de etilo para dar 9.5 g (43% de rendimiento)

23 FEB 1952



-18-

309686

1719A

de nitrato de 1-(3,3-difenilpropoxi)guanidina (I), que se descompu-
so a 116° C.

Análisis calculado para $C_{16}H_{19}N_3O \cdot HNO_3$: C, 57.82; H, 6.07; N, 16.86.

Hallado: C, 57.73; H, 6.00; N, 17.09.

5

La estructura se comprobó por el espectro infrarojo.

Por alcalinización de una solución acuosa del nitrato con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, se obtiene la forma de base libre 1-(3,3-difenilpropoxi)guanidina.

Ejemplo 10 A. Nitrato de 1-(2-fenoxietoxi)guanidina (I)

10

Se convirtieron 19 gramos (0.1 mol) de clorhidrato de 2-fenoxietoxiamina en la base libre (II) (J. Amer. Chem. Soc. 70, 2829) con álcali. La base libre se mezcló con 100 ml de etanol y 13.9 g (0.1 mol) de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas, luego se evaporó hasta sequedad en el baño de vapor bajo presión reducida. El residuo gomoso se disolvió en 500 ml de metanol acuoso al 50% y la solución se saturó con nitrato de amonio. El metanol se evaporó en un baño de vapor bajo una corriente de aire y la solución resultante se refrigeró. El sólido precipitado se separó por filtración y se recristalizó de acetato de etilo para dar 9.5 g (37% de rendimiento) de producto blanco, nitrato de 1-(2-fenoxietoxi)guanidina (I) que descompuso exactamente a 104° C.

15

20

Análisis calculado para $C_9H_{13}N_3O_2 \cdot HNO_3$: C, 41.86; H, 5.46; N, 21.70.

Hallado: C, 41.66; H, 5.73; N, 21.58.

25

La estructura se comprobó por el espectro infrarojo.

-19- 3 096 86

23 FEB



1719A

Por alcalinización de una solución acuosa del nitrato con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, se obtiene la forma de base libre, 1-(2-fenoxietoxi)guanidina.

B. 1-(2-fenoxietoxi)guanidina y su ciclohexanosulfamato (I)

5 Una mezcla de 20 g (0.105 mol) de clorhidrato de 2-fenoxietoxiamina (II) y 4.4 g (0.105 mol) de cianamida en tolueno, se calentó bajo reflujo para dar clorhidrato de 1-(2-fenoxietoxi)guanidina oleoso (I). Por alcalinización del clorhidrato se obtuvieron 17.45 g (85% de rendimiento) de 1-(2-fenoxietoxi)guanidina (I), con un punto de fusión de 119 a 121° C. Por recristalización de alcohol isopropílico se obtuvo 1-(2-fenoxietoxi)guanidina pura (I), que funde de 121 a 123° C.

Análisis calculado para $C_9H_{13}N_3O_2$: C, 55.37; H, 6.71; N, 21.53.

Hallado: C, 55.45; H, 6.66; N, 21.72.

15 La estructura se comprobó por el espectro infrarojo y ultravioleta.

Por neutralización con ácido ciclohexanosulfámico, se convirtió la base libre en 1-(2-fenoxietoxi)guanidina en su ciclohexanosulfamato (I). Esta sal presentó un doble comportamiento con respecto al punto de fusión; primeramente fundió de 85 a 87° C, luego se resolidificó y fundió de 95 a 96° C.

20 Análisis calculado para $C_9H_{13}N_3O_2 \cdot C_6H_{13}NO_2S$: C, 48.11; H, 7.00;

N, 14.96; S, 8.56.

Hallado: C, 48.22; H, 7.10;

25

N, 15.11; S, 8.72



3 096 8623 FEB.

-20-

1719A

Ejemplo 11 1-(1-metil-2-feniletoksi)guanidina y su ciclohexanosulfamato (I)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1B pero sustituyendo clorhidrato de benciloxiamina (II) por clorhidrato de 1-metil-2-feniletoxiamina (II) (Helv. Chim. Acta 45, 1381), y manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 83-84° C, se obtuvo 1-(1-metil-2-feniletoksi)guanidina (I). La base libre se neutralizó con ácido ciclohexanosulfámico para obtener su ciclohexanosulfamato (I), con punto de fusión de 128 a 130° C.

10 Análisis calculado para $C_{10}H_{15}N_3O.C_6H_{13}NO_2S$: C, 51.59; H, 7.58; N, 15.04; S, 8.61.

Hallado: C, 52.06; H, 7.62;

N, 15.08; S, 8.74.

15 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 1 (A y B) pero sustituyendo a los materiales de partida empleados en él, por las bases o sales por adición de ácido siguientes, de Fórmula II:

- (1) 3-metilbenciloxiamina (Patente Belga 612,879),
- (2) 4-etilbenciloxiamina [J. Chem. Soc. 3915 (1962)],
- (3) 4-isopropilbenciloxiamina [J. Chem. Soc. 3915 (1962)],
- 20 (4) 4-butilbenciloxiamina [J. Chem. Soc. 3915 (1962)],
- (5) 4-butil secundario benciloxiamina [J. Chem. Soc. 3915 (1962)],
- (6) 4-butil terciario benciloxiamina [J. Chem. Soc. 3915 (1962)],
- (7) 2-fenilpropoxiamina (Helv. Chim. Acta 45; 1381),
- (8) 1-naftilmetoxiamina [J. Chem. Soc. 229 (1960)],
- 25 (9) 2-naftilmetoxiamina [J. Chem. Soc. 229 (1960)],

3 09686

23 FEB. 1962



1719A

- (10) 2-metil-1-naftilmetoxiamina [J. Chem. Soc. 229 (1960)],
- (11) 4-metil-1-naftilmetoxiamina [J. Chem. Soc. 3915 (1962)],
- (12) 2-clorobenciloxiamina (Patente Belga 612,879),
- (13) 4-bromobenciloxiamina [J. Chem. Soc. 229 (1960)],
- 5 (14) 2,4-diclorobenciloxiamina (Can. J. Chem. 38, 343),
- (15) 3,4-diclorobenciloxiamina (Can. J. Chem. 38, 343),
- (16) 1-cloro-2-naftilmetoxiamina [J. Chem. Soc. 3915 (1962)],
- (17) 1-bromo-2-naftilmetoxiamina [J. Chem. Soc. 229 (1960)],
- (18) 4-bromo-1-naftilmetoxiamina [J. Chem. Soc. 3915 (1962)],
- 10 (19) 2-nitrobenciloxiamina [J. Chem. Soc. 229 (1960)],
- (20) 4-nitrobenciloxiamina [J. Chem. Soc. 229 (1960)], y
- (21) 2-(3,4,5-trimetoxifenil)etoxiamina (J. Med. Pharm. Chem. 4, 51),

se obtiene, respectivamente, las bases libres o las sales por adición de ácido de los productos de Fórmula I, siguientes:

- 15 (1) 1-(3-metilbenciloxi)guanidina,
- (2) 1-(4-etilbenciloxi)guanidina,
- (3) 1-(4-isopropilbenciloxi)guanidina,
- (4) 1-(4-butilbenciloxi)guanidina,
- 20 (5) 1-(4-butil secundario benciloxi)guanidina,
- (6) 1-(4-butil terciario benciloxi)guanidina,
- (7) 1-(2-fenilpropoxi)guanidina,
- (8) 1-(1-naftilmetoxi)guanidina,
- (9) 1-(2-naftilmetoxi)guanidina,
- 25 (10) 1-(2-metil-1-naftilmetoxi)guanidina,



- (11) 1-(4-metil-1-naftilmetoxi)guanidine,
(12) 1-(2-clorobenciloxi)guanidina,
(13) 1-(4-bromobenciloxi)guanidina,
(14) 1-(2,4-diclorobenciloxi)guanidina,
5 (15) 1-(3,4-diclorobenciloxi)guanidina,
(16) 1-(1-cloro-2-naftilmetoxi)guanidina,
(17) 1-(1-bromo-2-naftilmetoxi)guanidina,
(18) 1-(4-bromo-1-naftilmetoxi)guanidina,
(19) 1-(2-nitrobenciloxi)guanidina,
10 (20) 1-(4-nitrobenciloxi)guanidina, y
(21) 1-[2-(3,4,5-trimetoxifeniletoxi)]guanidina.

Ejemplo 12 1-(4-fenilbenciloxi)guanidina (I)

15 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 7A(a) pero sustituyen-
do el cloruro de 2,6-diclorobencilo por cloruro de 4-fenilbencilo, -
se obtiene N-(4-fenilbenciloxi)ftalimida. Esta última se hizo reac-
cionar con hidrato de hidracina de acuerdo con el procedimiento de
Ejemplo 7A(b) para obtener 4-fenilbenciloxiamina, que a su vez fue -
tratada con cloruro de hidrógeno para obtener clorhidrato de 4-fenil-
benciloxiamina (II).

20 Una suspensión en tolueno de 8.85 g (0.038 mol) de clorhidra-
to de 4-fenilbenciloxiamina (II) y 1.58 g (0.038 mol) de cianamida -
se revolvió bajo nitrógeno y se calentó bajo reflujo durante 6 horas.
El solvente se evaporó de la mezcla de reacción bajo presión reduci-
da y el residuo se extrajo por etanol caliente. La solución etanóli-
ca se filtró y el filtrado se concentró hasta que se produjo crista-
25

3 098 86 23 Feb



-23-

17

lización. Después de enfriar, se separaron por filtración 1.41 g -
de sólido. El filtrado se evaporó hasta sequedad, dejando 9.4 g de
un residuo viscoso que solidificó por reposo durante unas 16 horas.
Este residuo se disolvió en metanol y la solución se alcalinizó con
5 metóxido de sodio. El precipitado resultante se diluyó con agua y
la mezcla se revolvió. El sólido pesaba 6.3 g después de haber si-
do recolectado, lavado con agua, y secado; tenía un punto de fusión
de 156 a 166° C. El sólido se disolvió en acetato de etilo y la so-
lución se clarificó con tierra de diatomeas y se concentró; así se-
10 obtuvieron 3.74 g de producto cristalino que fundía de 175 a 177° C.
El producto se recrystalizó de etanol para dar 3.22 g de 1-(4-fenil-
benciloxi)guanidina pura (I) que tiene un punto de fusión de 175 a
176° C.

Análisis calculado para $C_{14}H_{15}N_3O$: C, 69.69; H, 6.27; N, 17.42.

15 Hallado: C, 69.73; H, 6.40; N, 17.69.

La estructura se comprobó por el espectro infrarojo y ul-
travioleta.

Las sales por adición de ácido clorhídrico, bromhídrico y
sulfúrico de la base libre producida anteriormente, 1-(4-fenilbenci-
20 loxi)guanidina, se preparan agregando cloruro de hidrógeno, bromuro
de hidrógeno y ácido sulfúrico etéreos, respectivamente, a una solu-
ción de la base libre en acetato de etilo.

Ejemplo 13 1-[2-(4-bifenililoxi)etoxi]guanidina (I)

(a) cloruro de 2-(4-bifenililoxi)etilo

25 A una suspensión enfriada de 26 g (0.12 mol) de 2-(4-bife

30986

23 FEB 1950



5 nililoxi)etanol (J. Amer. Chem. Soc. 57, 527) en 200 ml de benceno
conteniendo 9.75 ml de piridina, se agregaron lentamente 9 ml de -
cloruro de tionilo agitando vigorosamente. La mezcla se revolvió
brevemente a temperatura ambiente, se calentó bajo reflujo durante
3 horas, se lavó con agua y luego con salmuera, y se secó sobre -
sulfato de magnesio. La solución se concentró y el benceno fue -
desplazado con metanol. Por enfriamiento, se obtuvieron 22.85 g -
de material que funde de 100 a 102° C. Por recristalización de me-
tanol se obtuvo una muestra analítica de cloruro de 2-(4-bifenil-
10 iloxi)etilo, con un punto de fusión de 101 a 103° C.

Análisis calculado para $C_{14}H_{13}ClO$: C, 72.26; H, 5.63; Cl, 15.24.

Hallado: C, 72.60; H, 5.42; Cl, 14.87.

(b) N-[2-(4-bifenililoxi)etoxi]ftalimida.

15 Una solución de 28.2 g (0.12 mol) de cloruro de 2-(4-bife-
nililoxi)etilo [preparada como en (a), de más arriba], 19.8 g de -
N-hidroxiftalimida y 37 ml de trietilamina en 185 ml de dimetilfor-
mamida se revolvió y calentó en un baño de vapor durante 28 horas.
La solución se enfrió y diluyó mientras se revolvió con 250 ml de -
20 agua. El sólido resultante se recolectó, se lavó con agua, se di-
solvió con cloruro de metileno, y la solución se secó sobre sulfato
de sodio. El cloruro de metileno fue desplazado con etanol y la so-
lución se dejó enfriar, de donde se recuperaron 11.1 g de producto,
que funde de 168 a 170° C. Por recristalización de una porción de -
esta mezcla de cloruro de metileno y etanol se obtuvo una muestra -
25 analítica de N-[2-(4-bifenililoxi)etoxi]ftalimida con un punto de -

20 FEB 1951



-25-

309686

1719A

fusión de 170 a 171° C.

Análisis calculado para $C_{22}H_{17}NO_4$: C, 73.53; H, 4.77.

Hallado: C, 73.73; H, 5.10.

La estructura esperada fue comprobada con el espectro infrarojo y ultravioleta.

(c) Clorhidrato de 2-(4-bifenililoxi)etoxiamina

Una solución de 9.1 g (0.025 mol) de N-[2-(4-bifenililoxi)etoxi]ftalimida [de (b) más arriba] en 200 ml de cloruro de metileno fue tratada mientras se revolvía con 1.27 g de hidrato de hidracina en 5 ml de metanol. Después de 5 horas el precipitado se filtró y se lavó con cloruro de metileno. El filtrado y los lavados combinados se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre carbonato de potasio y sulfato de magnesio y se acidificaron con una solución en alcohol isopropílico de cloruro de hidrógeno, para dar 5.6 g de clorhidrato de 2-(4-bifenililoxi)etoxiamina, que fundía a 227° C con descomposición. El clorhidrato se convirtió con álcali en su base libre, que tenía punto de fusión de 128.5° a 130° C después de recristalización de alcohol isopropílico. La base libre fue convertida nuevamente con cloruro de hidrógeno en su clorhidrato que fundía de 225 a 227° C. Una muestra fue recristalizada de una mezcla de etanol y alcohol isopropílico para dar una muestra analítica de clorhidrato de 2-(4-bifenililoxi)etoxiamina que tiene un punto de fusión de 225 a 226° C.



3 09 80

20 14 80

Análisis calculado para $C_{14}H_{15}NO_2 \cdot HCl$: C, 63.27; H, 6.07; N, 5.27;

Cl, 13.34.

Hallado: C, 63.23; H, 6.06; N, 5.59;

Cl, 13.30.

5 La estructura se comprobó por el espectro infrarojo y ultravioleta.

(d) 1-[2-(4-bifenililoxi)etoxi]guanidina (I)

Una suspensión en tolueno conteniendo 4 g (0.15 mol) de clorhidrato de 2-(4-bifenililoxi)etoxiamina (II) [de (c), más arriba] y 0.64 g (0.015 mol) de cianamida se revolvió bajo nitrógeno y se calentó bajo reflujo durante 4 horas. Después de dejarse enfriar el sólido fue recolectado, lavado con acetato de etilo y secado para dar 4.09 g de clorhidrato de 1-[2-(4-bifenililoxi)etoxi]guanidina, que funde de 174 a 176°C con descomposición. Este material se disolvió en metanol y se alcalinizó con metóxido de sodio. La suspensión resultante se diluyó con agua y el sólido obtenido se recolectó, se lavó con metanol acuoso y se secó para dar 2.36 g de base libre que funde de 185 a 187.5°C. Por recristalización de una mezcla de etanol y alcohol isopropílico dió 2.21 g de una muestra analítica de 1-[2-(4-bifenililoxi)etoxi]guanidina (I), que tiene un punto de fusión de 186.5 a 188°C.

Análisis calculado para $C_{15}H_{17}N_3O_2$: C, 66.40; H, 6.32; N, 15.49.

Hallado: C, 66.09; H, 6.55; N, 15.72.

25 La estructura se comprobó por el espectro infrarrojo y ultravioleta.



2018

3 09086

Las sales por adición de ácido clorhídrico, bromhídrico y sulfúrico de la base libre anteriormente producida, 1-[2-(4-bifenililoxi)etoxi]guanidina, se preparan por adición de cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y ácido sulfúrico etéreos, respectivamente, a una solución de la base libre en acetato de etilo.

Ejemplo 14 Clorhidrato de 1-benciloxi-1-metilguanidina (I)

Una suspensión en tolueno de 7.56 g (0.044 mol) de clorhidrato de N-metilbenciloxiamina (II) (Helv. Chim. Acta 45, 1381) y 1.83 g de cianamida se revolvió a temperatura ambiente. Después de una hora el sólido se hizo gomoso. La mezcla se calentó bajo reflujo por 1.25 horas, durante cuyo período el material gomoso solidificó. Este se recogió, se lavó con benceno y se secó para dar 8.37 g de producto impuro, que fundía de 135 a 143°C. Este material se purificó disolviéndolo en agua, agregando hidróxido de sodio y cloruro de sodio y enfriando para dar 3.58 g de producto con un punto de fusión de 182 a 184°C. Por recristalización de alcohol isopropílico - dió una muestra analítica de clorhidrato de 1-benciloxi-1-metilguanidina (I) con un punto de fusión de 183 a 183.5° C.

Análisis calculado para $C_9H_{13}N_3O \cdot HCl$: C, 50.12; H, 6.54; N, 19.48; Cl, 16.44.

Hallado: C, 50.22; H, 6.04; N, 19.93; Cl, 16.54.

La estructura se comprobó por el espectro infrarojo y ultravioleta.

Por alcalinización de una solución metanólica del clorhi--

3 096 86

23



-28-

1719A

drato con metóxido de sodio, se obtiene la forma de base libre 1-benciloxi-1-metilguanidina.

Ejemplo 15 Ciclohexano sulfamato de 1-benciloxi-3,3-dimetilguanidina.

(I)

5 Una solución de 16 g (0.1 mol) de clorhidrato de benciloxiamina (II) y 7 g de dimetilcianamida se revolvió bajo nitrógeno y se calentó en un baño de aceite de 150 a 160°C por 1.5 horas. El material gomoso resultante se suspendió en agua y se alcalinizó; el aceite que se separó se extrajo con éter y los extractos se lavaron con agua, se
 10 secaron y el solvente fue evaporado hasta sequedad bajo presión reducida para obtener 15.5 g de aceite. El aceite se disolvió en 155 ml de acetato de étilo y la solución se trató con una solución de 14.4 g de ácido ciclohexanosulfámico en 150 ml de acetona para dar 24.2 g de ciclohexanosulfamato de 1-benciloxi-3,3-dimetilguanidina (I), fundien
 15 do de 119 a 122° C.

Análisis calculado para $C_{10}H_{15}N_3O.C_6H_{13}NO_3S$: C, 51.59; H, 7.58;

N, 15.04; S, 8.61.

Hallado: C, 51.50; H, 7.61;

N, 15.05; S, 8.60.

20 La estructura se comprobó por el espectro infrarojo y ultravioleta.

Por alcalinización de una solución acuosa de ciclohexanosulfamato con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, se obtiene la forma de base libre 1-benciloxi-3,3-dimetilguanidina.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15 pero sustituyen-

309F86



-29-

1719A

do dimetilcianamida por etilcianamida y diisobutilcianamida, se obtiene ciclohexanosulfamato de 1-benciloxi-3-etilguanidina y ciclohexanosulfamato de 1-benciloxi-3,3-diisobutilguanidina, respectivamente. Por alcalinización de una solución acuosa de cada sal, se obtiene la correspondiente base libre.

Ejemplo 16 Clorhidrato de 1-benciloxi-2,3-diisopropilguanidina (I)

Una mezcla de 12.3 g (0.10 mol) de benciloxiamina, 6.3 g (0.05 mol) de diisopropilcarbodiimida y 10 ml de alcohol butílico terciario se calentó en un baño de vapor durante 14.5 horas. Los materiales volátiles, se separaron por calentamiento bajo presión reducida (100° C a 10 mm de mercurio) dejando un aceite azul. El aceite se disolvió en acetona y la solución se calentó brevemente bajo reflujo y luego se evaporó hasta sequedad para dar 10.8 g de aceite verde pálido. Este se disolvió en acetona y la solución se trató con una solución de 8.95 g de ácido ciclohexanosulfámico en acetona. Por enfriamiento durante aproximadamente 16 horas, solamente se separó una traza de material insoluble y fue separada por filtración. El filtrado se evaporó hasta sequedad, dejando un aceite que fué distribuido entre éter y agua. La capa acuosa se separó, se alcalinizó y se extrajo con éter. El extracto etéreo se secó con carbonato de potasio y sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad, dejando 5.95 g de aceite amarillo. Disolviendo este en una mezcla de acetato de etilo y éter y acidificando esta solución con una solución en alcohol isopropílico de cloruro de hidrógeno, dió 5.8 g de producto que fundió de 112 a 121° C. Por recristaliza

369:86



ción de una mezcla de alcohol isopropílico y acetato de etilo dióclorhidrato de 1-benciloxi-2,3-diisopropilguanidina (I), pura con un punto de fusión de 125 a 126°C.

Análisis calculado para $C_{14}H_{23}N_3O.HCl$: C, 58.83; H, 8.46; N, 14.70
Cl, 12.41.

5

Hallado: C, 58.66; H, 8.48; N, 14.61;
Cl, 12.46.

La estructura se comprobó por el espectro infrarrojo y ultravioleta.

10

Por alcalinización de una solución acuosa del clorhidrato con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, se obtiene la forma de base libre 1-benciloxi-2,3-diisopropilguanidina.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16 pero substituyendo benciloxiamina por H-metilbenciloxiamina, se obtiene clorhidrato de 1-benciloxi-1-metil-2,3-diisopropilguanidina. Por alcalinización de una solución acuosa del clorhidrato se obtiene la correspondiente base libre.

15

- - - - -

N O T A.-

20

= = = = =

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la producción de nuevos compuestos de guanidinas y sus sales por adición de ácido, compuesto de la fórmula

25

309785



- 32 -

para obtener la correspondiente base libre.

2.- Procedimiento para la producción de nuevos compuestos de guanidinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de treinta y dos hojas fo-
5 liadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 23 Febrero 1.965.

CARLOS ROEB
R.R.