

- 6 A



P.- 31.258

PHN. 739

- 6 ABR. 1966

323931

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 8 de Marzo de 1.966, con el número 323.931

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILLIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda,

por:

"METODO DE PRODUCCION DE NUEVAS O-(2-GUANIDINO-ETIL) OXIMAS"

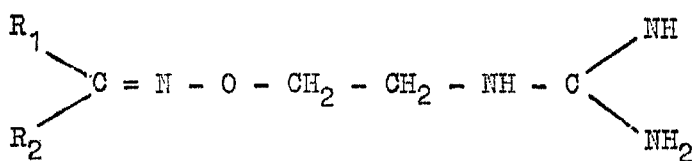
La invención se refiere a nuevas O-(2-guanidino-
etil)oximas y sales de las mismas, a un método de produc-
ción de estos compuestos, a preparaciones farmacéuticas
que contienen al menos uno de estos nuevos compuestos co-
mo un constituyente activo y a un método de producción de
estas preparaciones.

5

Los nuevos compuestos de acuerdo con la inven-
ción tienen la fórmula I

323931

- 6 A



5 en la que R_1 y R_2 son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, arilo, ariloxialquilo, arilalquilo, los cuales pueden estar sustituidos con alquilo, alcoxi o halógeno y contienen 1 a 12 átomos de carbono, o formar juntos un grupo alicíclico que tiene 4 a 14 átomos de carbono, el que puede ser no saturado estar sustituido con alquilo arilo y
10 estar condensado con uno o dos anillos alicíclicos o aromáticos.

Los ácidos para la formación de compuestos de adición adecuados con los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser: ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfamínico, ácido
15 acético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido p-amino benzoico, ácido mandélico y ácido salicílico.

Ejemplos de los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos siguientes y sales de los mismos con, entre otros, los ácidos mencionados.
20

O-(2-guanidino-etil)ciclohexanonoxima

O-(2-guanidino-etil)3,3,5-trimetilciclohexeno-5-oxima

O-(2-guanidino-etil)-ciclopentanoxima

25 O-(2-guanidino-etil)-cicloheptanonoxima

O-(2-guanidino-etil)ciclooctanonoxima

O-(2-guanidino-etil)4-metil-ciclohexanonoxima

O-(2-guanidino-etil)-fenoxiacetonoxima

30 O-(2-guanidino-etil)-fluorennoxima



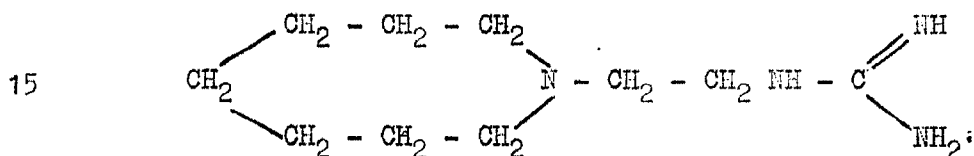
O-(2-guanidino-etil)2,4-dimetilpentanon-3-oxima

O-(2-guanidino-etil)-2,6-diclorobenzaldoxima

O-(2-guanidino-etil)oxima de alcanfor

5 Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una interesante actividad reductora de la presión sanguínea, probablemente basada en un bloqueo del simpático. Esta actividad fué comprobada entre otros, en pruebas en que perros y gatos anestesiados fueron inyectados por vía intravenosa con una solución acuosa isotónica de un compuesto de acuerdo con la invención.

10 En comparación con los derivados de guanidina reductores de la presión sanguínea conocidos, tales como la conocida guanetidina de la fórmula II



los compuestos de acuerdo con la invención tienen la ventaja que, después de la administración solamente procede a la reducción de la presión sanguínea un periodo de aumento de la presión sanguínea muy corto. Otra ventaja es la ausencia completa o substancialmente completa de diarrea.

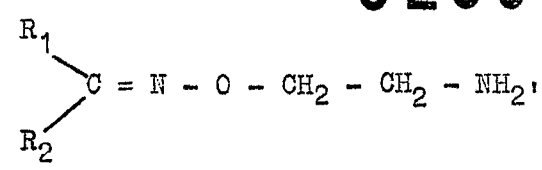
20 Estas propiedades vuelven a los compuestos particularmente adecuados para ser usados en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de la hipertensión.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser producidos por métodos conocidos para la producción de este tipo de compuestos, o por métodos análogos.

30 Son particularmente importantes aquellos métodos en que el grupo amino de un compuesto de la fórmula III



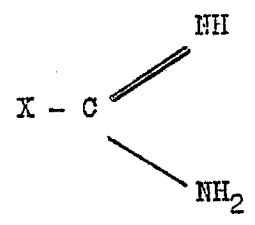
323931



5 en la que R₁ tienen el mismo significado que en la fórmula I, o una sal del mismo es convertido en un grupo guanidino.

La amina se hace reaccionar, por ejemplo, con cianoamida o con un derivado reactivo de la misma de la fórmula IV

10



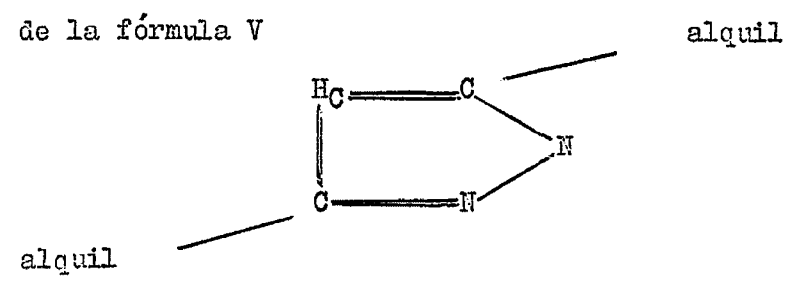
15

fórmula en la que X designa un radical fácilmente reemplazable por un grupo amino. Puede mencionarse un grupo alcoxi, un grupo tioalcoxi, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, metiltio y etiltio o un grupo HO₂S. Además, grupos heterocíclicos que tienen al menos dos átomos de nitrógeno en el anillo, uno de los cuales está ligado al átomo de carbono del grupo amidínico, por ejemplo un grupo pirazolil, amidazolil, triazolil o tetrazolil, que puede estar substituído con grupos alquilo inferiores.

20

Se obtuvieron resultados satisfactorios, por ejemplo, usando derivados reactivos de cianoamida de la fórmula IV en los que X es un radical dialquil-pirazolil de la fórmula V

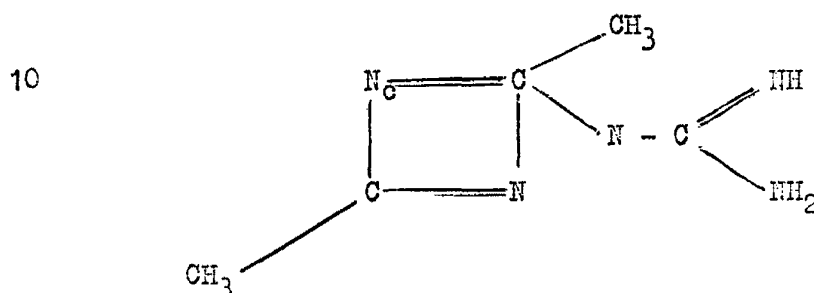
25



30



Los grupos alquilo substituídos en el anillo
 pirazol preferiblemente son grupos alquilo con 1 a 4 áto-
 mos de carbono. Por ejemplo una amina de la fórmula V se
 hace reaccionar con una sal de adición, por ejemplo un
 5 clorhidrato, la sal de adición del ácido sulfúrico, la
 sal del ácido nítrico o la sal del ácido fosfórico de un
 compuesto de la fórmula VI



reacción en la que se forma la sal de adición de ácido de
 15 la guanidina de la fórmula I, con separación de 3,5-dime-
 til-pirazol. La reacción preferiblemente se lleva a cabo
 en un solvente, por ejemplo agua y alcohol, por ejemplo
 etanol o metanol, dimetilformamida o mezclas de los mis-
 mos o de otros solventes inertes con respecto a la reac-
 20 ción.

Se ha encontrado que puede obtenerse un rendi-
 niento satisfactorio de los compuestos de acuerdo con la
 invención haciendo reaccionar una amina de la fórmula III
 o una sal de la misma con cianamida. Se prefiere una sal
 25 de la amina con un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhí-
 drico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, o ácido pícrico.
 La reacción puede ser realizada sin usar un solvente ca-
 lentando juntos los agentes de reacción hasta el punto de
 fusión, pero se prefiere usar un solvente. Solventes ade-
 30 cuados son por ejemplo: agua. alcoholes, por ejemplo meta-



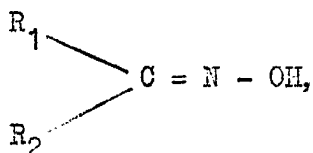
nol o etanol, clorobenceno o dimetilformamida o mezclas de tales solventes. Si se usa un solvente, la reacción usualmente tiene lugar a una temperatura comprendida entre 20°C y 200°C, preferiblemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

Como alternativa, la reacción puede realizarse de modo que se forma primero la cianamida en al menos de reacción, por ejemplo haciendo reaccionar cianamida cálcica (CaCN_2) con el solvente.

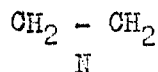
Se prefiere usar una cantidad en gran exceso " 2 a 10 veces" de cianamida, dado que durante la reacción parte de la cianamida puede ser eliminada de la reacción, de la reacción, formándose dicianodiamida en una reacción secundaria.

Después de la adición de la cianamida a la sal de la amina de la fórmula V, se obtiene directamente una sal de la oxima de la fórmula I, que puede ser separada de la mezcla de reacción por los métodos clásicos. Por métodos conocidos pueden formarse partiendo de esta sal otras sales o la base libre. Pueden obtenerse otras sales por ejemplo disolviendo la sal en una solución acuosa de una sal, cuyo anión forma una sal de la guanidina menos soluble. La base libre puede ser formada convirtiendo una solución de la sal de la guanidina, a través de un intercambiador de iones básicos, en un derivado oxhidrilado.

El compuesto de la fórmula III, que es el material de partida en este método, puede ser obtenido de la oxima de la fórmula VII

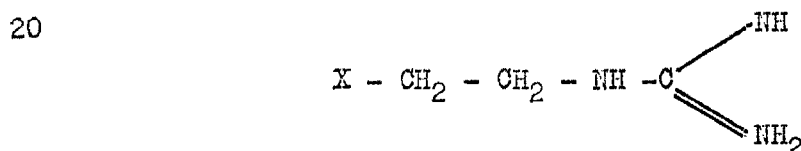


5 en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que en la fórmula I, haciendo reaccionar la substancia aziridina,



o con 2-halógeno - o 2-tosiloxi-etilamina. Si se usa un compuesto 2-halógeno H por ejemplo 2-cloro-etilamina, se obtienen buenos resultados haciendo reaccionar la substancia, por ejemplo, con la sal de sodio de una oxima de la fórmula VII. La reacción puede realizarse en un solvente por ejemplo etanol, preferiblemente a temperatura ambiente.

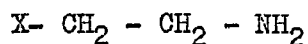
15 Otro método de producción de los compuestos de acuerdo con la invención consiste en que una oxima de la fórmula VII o una sal de la misma con un catión, por ejemplo la sal de sodio, es hecha reaccionar, preferentes en un solvente, con una etil guanidina de la fórmula VIII



en la que X es un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o un grupo éster reactivo, por ejemplo un grupo tosiloxi, on con una sal del mismo. Si es hecha reaccionar la oxima misma se agrega preferiblemente un ligante de ácido.

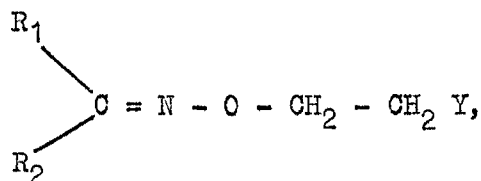
25 El material de partida de la fórmula VIII puede ser producido por métodos conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IX

30



o una sal del mismo, donde X tiene el mismo significado que en la fórmula VIII, como, por ejemplo, olanamida.

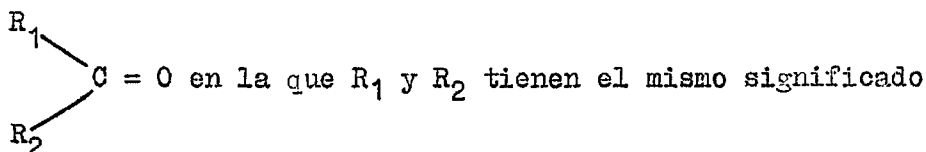
Otro método de producción de los compuestos de acuerdo con la invención consiste en que un compuesto de la fórmula



en la que Y es un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o iodo o un grupo tosiloxi, es hecho reaccionar con guanidina. La reacción preferiblemente se realiza en presencia de un alcoholato, por ejemplo butilato terciario de potasio, disuelto en t-butanol.

El material de partida en este método, un compuesto de la fórmula X, puede ser obtenido de una manera convencional, por ejemplo, haciendo reaccionar la correspondiente oxima de la fórmula VII, ó preferiblemente una sal de la misma, por ejemplo la sal de sodio, con 1,2-dibromoetano o bromuro de 2-tosiloxi-etilo. Esta reacción produce resultados particularmente satisfactorios en un solvente adecuado, por ejemplo etanol hirviente.

Además puede mencionarse un método posible, en el que un aldehído o una cetona de la fórmula XI,



en la fórmula I, se hace reaccionar con O-"2-guanidino-



etil)-hidroxilamina. La reacción preferiblemente se realiza en un solvente.

De acuerdo con la invención los nuevos compuestos de la formula I y sus sales son procesados según métodos conocidos para obtener formas terapéuticamente adecuadas. Así se obtienen nuevas preparaciones farmacéuticas que se caracterizan por un contenido de al menos uno de los nuevos compuestos de acuerdo con la invención en una concentración de 1 a 1500 mgr. por unidad de dosis.

Ejemplos de estas preparaciones farmacéuticas son líquidos inyectables, pociones, polvos, pildoras, supositorios, tabletas y grageas.

Estas preparaciones pueden ser producidas usando las técnicas y materiales farmacéuticos clásicos. Por ejemplo, se obtienen líquidos inyectables por medio de soluciones acuosas de sales de las nuevas guanidinas en una concentración de 1 a 50 mgr/ml, (soluciones isotónicas con cloruro de sodio). Como alternativa pueden usarse mezclas de agua y alcoholes por ejemplo glicerol o alcohol vencílico como diluyentes líquidos.

Se obtienen productos farmacéuticos sólidos de manera convencional, mezclando la substancia activa en excipientes farmacéuticos sólidos, tales como lactosa, azúcar en polvo, almidón de papas, derivados de calcio, estearato de magnesio, goma árabiga, gelatina, fosfito de calcio y(o dióxido de titanio, siendo la mezcla trabajada en tabletas o grageas.

EJEMPLOS.

1a) Clorhidrato de O-(2-amino-etil) ciclohexanon-oxima.

323931

- 6 ABR



A una solución de etóxido de sodio en etanol absoluto, obtenida de 5,15 gr (0,224 mol) de sodio y 120 ml de etanol absoluto, se agregaron 11,30 gr (0,100 mol) de ciclo hexanonoxima. La solución fué calentada hasta el punto de ebullición y dentro de una hora y media se agregó a gotas una solución de 13,00 gr (0,112 mol) de clorhidrato de 2-cloroetilamina en 50 ml de etanol. Después de hervir otra hora, la solución fué enfriada y filtrada para separar el cloruro de sodio precipitado (12,98 gr = 99%).

Al filtrado se agregaron 38 ml (0,108 mol) de ácido clorhídrico alcohólico 2,85 N, después de lo cual la solución fué concentrada al vacío, a 40°C, hasta un peso de 65 gr. Después de separar por filtración el cloruro de sodio precipitado, se continuó la concentración hasta 22 gr.

El residuo fué luego agitado dos veces con 50 ml de éter a fin de separar la ciclohexanonoxima. El residuo fué disuelto en 1 ml de metanol caliente, enfriado, mantenido en el refrigerador durante una hora y media y filtrado a través de un filtro de vidrio. El residuo consistía en 5,92 gr. de substancia sólida. Después de dos cristalizaciones en una mezcla de metanol-éter, se obtuvieron 2,26 gr. de la substancia que tenía un rango de fusión de 156 a 165°C.

1b) Hidronitrato de O-(2-guanidino-etil)ciclohexanon-oxima.

1,92 gr. (0,010 mol) de clorhidrato de O-(2-amino-etil)-ciclohexanonoxima, fueron disueltos en 20 ml. de etanol absoluto y se agregaron 5 gr. (0,12 mol) de cianamida. Después de hervir una noche a reflujo, se separó por filtración la diciano-diamida precipitada. La guanidina



resultante se separó como un aceite del filtrado. El aceite fué disuelto en 9 ml. de agua. Después de agregar 9,0 gr. de nitrato de amonio, cristalizó la O-(2-guanidino-etil)-ciclohexanonoxima como un nitrato. Este producto fué separado por filtración y lavado con una pequeña cantidad de agua. Después de una cristalización en etanol, se obtuvieron 1,47 gr. con un punto de fusión de 152-153°C.

2a) Clorhidrato de O-(2-amino-etil)fluorenonoxima.

A una solución de 8,3 gr. de sodio en 120 ml de etanol absoluto se agregaron, bajo agitación, sucesivamente 17,6 gr. de fluorononoxima y 37 gr. de bromhidrato de betabromo-etilamina. Luego la mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante tres horas. El bromuro de sodio resultante fué separado por filtración y lavado con etanol y éter, siendo subsiguientemente concentrados el filtrado y los líquidos de lavado al vacío a 32 gr. Después de agregar 40 ml de agua, se hicieron tres extracciones con 50 ml de éter. Después de secar sobre Na_2SO_4 se agregaron a los extractos etéreos recogidos 50 ml de solución de ácido clorhídrico metanólico 2N. El clorhidrato cristalizado resultante, fué separado por filtración, llevado con éter absoluto y secado al aire.

Rendimiento 17,9 gr. punto de fusión 183-185°C (descomposición).

2b) Hidronitrato de O-(2-guanidino-etil)fluorenonoxima.

2,75 gr. de clorhidrato obtenido de acuerdo con 2a) fueron hervidos con 5 gr. de cianamida en 16 ml de etanol absoluto durante 18,5 horas. Se agregaron 75 ml de éter absoluto a la mezcla de reacción fría. La dilución del filtrado con 250 ml de éter absoluto produjo una separación oleosa del clorhidrato de guanidina. Después de decantar

el éter, el mismo fué disuelto en 20 ml de agua y se agregaron 18 gr. de nitrato de amonio a la solución. Después de una noche a temperatura ambiente el precipitado resultante fué luego filtrado, lavado con agua, y secado al
5 aire. Rendimiento 2,26 gr. La recristalización en una mezcla de 7,5 ml de etanol absoluto y 10 ml de éter absoluto produjo 1,3 gr. del nitrato; punto de fusión 77-79°C (descomposición).

10 3a) Clorhidrato de O-(2-amino-etil)-2,4-dimetilpentanona-3-oxima.

A una solución de 9,7 gr. de sodio en 125 ml de etanol absoluto se agregaron, con agitación, 13,6 gr. de 2,4-dimetilfentanona-3oxima y 43,3 gr. de bromhidrato de beta-bromo-etilamina. Después de agitar a temperatura
15 ambiente durante tres horas. el bromuro de sodio obtenido fué filtrado y lavado con etanol absoluto y éter absoluto. El filtrado y los líquidos de lavado combinados fueron concentrados al vacío hasta 22,5 gr. El residuo fué luego agitado sucesivamente con 100 ml y 50 ml de éter absoluto.
20 El líquido fué decantado y recibió 60 ml de solución de ácido clorhídrico 2N en metanol. Después de eliminar el solvente al vacío y agregar 50 ml de NaOH 2N, se realizaron extracciones dos veces con 50 ml y una vez con 25 ml de éter. Después de secar sobre Na₂SO₄, los extractos eté-
25 reos recibieron 40 ml de solución de ácido clorhídrico 2N en metanol. El solvente fué evaporado al vacío y se agregaron 50 ml de éter de petróleo el residuo, de modo que cristalizó el clorhidrato antes mencionado. Después de una noche a 0°C éste cristalizado fué filtrado, lavado con
30 éter de petróleo y secado al aire. Rendimiento 6,45 gr.



punto de fusión 87-88°C.

3b) Hidronitrato de O-(2-guanidino-etil)-2,4-dimetilpentana-3-oxima.

5 2,1 gr. del doshidrato obtenido de la manera
descripta bajo 3a) fueron hervidos con 5 gr. de cianamida
en 10 ml de etanol absoluto durante 17,5 horas. Se agre-
garon 25 ml de éter absoluto a la mezcla de reacción en-
friada y se filtró la diciano-diamida cristalizada. Dilu-
yendo el filtrado con 250 ml de éter absoluto la guanidi-
10 na precipitó de la solución.

El residuo fué disuelto, después de decantado
el éter, en 7,5 ml de agua. Agregando 7,5 gr. de nitrato
de amonio a dicha solución, cristalizó el nitrato antes
mencionado. Después de algún tiempo fué filtrado, lavado
15 con una pequeña cantidad de agua y secado al aire. Rendi-
miento 1,8 gr. punto de fusión 145-148°C. Después de re-
cristalización en una mezcla de etanol y éter, se obtuvie-
ron 1,36 gr. de nitrato; punto de fusión 156-158° (sinte-
rización a 150°C).

20 4a) Clorhidrato de O-(2-amino-etil)-ciclopentanoxima.

A una solución agitada de 7,96 gr. de sodio en
125 ml de etanol absoluto se agregaron 8,57 gr. de ciclo-
pentanonoxima. Después de la adición de 35,4 gr. de brom-
hidrato de 2-bromo-etilamina de la mezcla fué agitada a
25 temperatura ambiente durante tres horas. El bromuro de so-
dio resultante fué filtrado y lavado con etanol absoluto.
Los filtrados de etanol recogidos, fueron concentrados al
vacío hasta 24,5 gr. Después de disolver el residuo en 35
ml de agua, la solución fué extraída tres veces con 50 ml
30 de éter. Después de secar sobre Na_2SO_4 , se agregaron 25ml

323931

- 6



de solución de ácido clorhídrico 2N en metanol a los extractos eétereos. El clorhidrato cristalizado resultante fué filtrado, lavado con éter y secado al aire. Rendimiento 3,24 gr.; punto de fusión 148-150° (sinterización a 143°).
5 Después se obtuvieron 600 mgr. de clorhidrato del licor madre; punto de fusión 146-150° (sinterización a 145°).

4b) Hidronitrato de O-(2-guanidino-etil)-ciclooctanoxima.

1,78 gr. del clorhidrato mencionado bajo 4a) fueron disueltos en 15 ml de etanol absoluto. Después de la
10 adición de 5 gr. de cianamida, la solución fué hervida durante 18,5 horas. La solución enfriada fué concentrada al vacío hasta 9 gr. Mezclando este residuo con 150 ml de éter absoluto se separó el clorhidrato de guanidina resultante en forma de un aceite. Después de decantar el
15 éter fué disuelto en 9 ml de agua y se agregaron luego 9 gr. de nitrato de amonio a dicha solución. El nitrato cristalizado fué filtrado, lavado con 1,5 ml de agua y secado al aire. Rendimiento 1,92 gr. punto de fusión 142-143°.

La recristalización en 4 ml de etanol absoluto
20 produjo 1,80 gr. del nitrato antes mencionado: punto de fusión 152-154° (sinterización a 146°).

5a) Clorhidrato de O-(2-amino-etil). ciclooctanoxima.

A una solución de 7,09 gr de sodio en 100 ml de etanol absoluto se agregaron 10,9 gr. de ciclooctanoxima y 31,6 gr. de bromhidrato de 2-bromo-etilamina. La
25 mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante tres horas. Después de filtrar el bromuro de sodio, el filtrado fué liberado del alcohol al vacío. El residuo fué extraído, después de la adición de 35 ml de agua, tres veces
30 con 50 ml de éter. Se agregaron 27 ml de solución de áci-



do clorhídrico 2N en metanol a los extractos secados sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el solvente al vacío, el residuo fué mezclado con 150 ml de éter de petróleo (rango de ebullición 40-60°), de modo que cristalizó el producto de reacción. Se lo filtró y lavó con una pequeña cantidad de éter de petróleo.

5b) Hidronitrato de O-(2-guanidino-etil) ciclooctanonoxima.

7,72 gr. Del clorhidrato obtenido de la manera descrita bajo 5a) fueron hervidos en una solución con 12,5 ml de etanol absoluto, con 5 gr de cianamida durante 18 horas. Después de enfriar se agregaron 100 ml de éter absoluto al líquido de reacción y se separó por filtración una pequeña cantidad de sustancia sólida. El filtrado fué diluido con 200 ml. de éter absoluto. Después de decantar el éter, el residuo fué disuelto en 12,5 ml de agua y se agregaron al mismo 12,5 gr de amonio, cristalizando el nitrato de la guanidinaantes mencionada .

Después de algún tiempo se lo filtró, se lo lavó con una pequeña cantidad de agua y se la secó al aire. Rendimiento 1,61 gr; punto de fusión 145° (descomposición). La cristalización en 3 ml de etanol produjo 1,08 gr; punto de fusión 162,5 - 164,5°.

6a) Clorhidrato de O-(2-amino-etil)-oxima de alcanfor.

A una solución de 8,46 gr de sodio de 120 ml de etanol absoluto se agregaron, con agitación, 15,35 gr de oxima de alcanfor y 37,7 gr de bromhidrato de 2-bromo-etilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3,5 horas, el bromuro de sodio resultante fué filtrado y lavado con etanol absoluto. Los filtrados de etanol recogidos fueron liberados al vacío de etanol. El residuo fué disuel-

323951

-6



to en 40 ml de agua y extraído tres veces con 50 ml de éter. Se agregaron 42,5 ml de solución de ácido clorhídrico 2N en metanol a los extractos etéreos secados sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el solvente al vacío se agregaron el residuo 500 ml de éter absoluto. El clorhidrato cristalizado fué fultrado, lavado con éter y secado al aire. Rendimiento 13 gr; punto de fusión 174-176 (sinterización a 157°). Después de recristalización en 300 ml de metiletilcetona, se obtuvieron 8,9 gr. del clorhidrato antes citado; punto de fusión 188-190° (sinterización a 185°).

6b) Hidronitrato de O-(2-guanidino-etil) oxima de alcanfor.

2,47 gr del clorhidrato obtenido de acuerdo con 6a) fueron disueltos en 12,5 ml de etanol absoluto y se agregaron a dicha solución 5 gr de cianamida. La mezcla fué hervida durante 18,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró una pequeña cantidad de sustancia sólida y se agregaron al filtrado 150 ml de éter absoluto. La dicianodiamida cristalizada fué filtrada y el filtrado fué diluído con 100 ml de éter absoluto. El clorhidrato cristalizado fué filtrado, lavado con éter absoluto y secado al aire. Rendimiento 2,30 gr. de clorhidrato; punto de fusión 130-132°.

1,5 gr de clorhidrato fueron disueltos en 8 ml de agua y se agregaron al mismo 8 gr de nitrato de amonio. El nitrato cristalizado fué filtrado luego de algún tiempo, lavado con una pequeña cantidad de agua y secado al aire. Rendimiento 1,54 gr; punto de fusión 176-178° (descomposición). La recristalización en 3 ml de etanol produjo 1,08 gr de dicho nitrato; punto de fusión 179-181° (descomposición).

7a) clorhidrato de O-(2-amino-etil)-benzofenoxima.

5 A una solución agitada de 9,52 gr de sodio en 155 ml de etanol absoluto, se agregaron sucesivamente 20,4 gr. de benzofenoxima a 42,4 gr de bromhidrato de 2-bromo-etilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, el bromuro de sodio resultante fué filtrado y lavado con etanol absoluto y éter absoluto. El filtrado y los líquidos de lavado fueron evaporados a sequedad al vacío y el residuo fué luego agitado sucesivamente con 100 ml y 50 ml de éter absoluto. Después de la adición de 75 ml de solución de ácido clorhídrico 2N en metanol a los extractos etéreos el solvente fué eliminado al vacío. La adición de 200 ml de éter absoluto hizo cristalizar el clorhidrato. El cristalizado fué filtrado, lavado con agua y secado al aire. Rendimiento 21,8 gr; punto de fusión 165-170°. La recrystalización en 85 ml de alcohol absoluto y 25 ml de éter absoluto produjo 14,6 gr de clorhidrato de O-(2-amino-etil)benzofenoxima; punto de fusión 182,5 - 184°.

20 7b) Clorhidrato de O-(2-guanidino-etil)benzofenoxima.

2,77 gr de clorhidrato obtenido de acuerdo con 7a) fueron hervidos con 5 gr de cianamida en 15 ml de alcohol absoluto durante 19 horas. Después de la adición de 100 ml de éter absoluto, se filtró una pequeña cantidad de precipitado. El filtrado fué diluido con 30° ml de éter absoluto y el clorhidrato cristalizado fué filtrado después de haber sido mantenido a 0° durante algunas horas y lavado con éter absoluto. Rendimiento 2,85 gr; punto de fusión 156-158°. Después de dos recrystalizaciones en una mezcla de etanol u éter, se obtuvieron 1,42 gr de dicho

323931

- 6 A



clorhidrato; punto de fusión 172,5 - 173,5°.

8a) Clorhidrato de O-(2-amino-etil)-4-metilciclohexanona-oxima.

5 de etanol absoluto se agregaron 17,8 gr de 4-metil-ciclohexanona-oxima y 57,3 gr de bromhidrato de 2-bromo-etilamina. Después de agitar durante tres horas a temperatura ambiente el etanol se separó al vacío de la mezcla de reacción. El residuo resultante, después de la adición de 75
10 ml de agua, fué extraído con, en total, 300 ml de éter. A los extractos etéreos recogidos secos, se agregaron 32 ml de solución etanólica de ácido clorhídrico 4,2N. Eliminando el solvente al vacío y agregando 200 ml de éter absoluto al residuo resultante, cristalizó el clorhidrato antes mencionado. Al clorhidrato impuro disuelto en 25
15 ml de agua, se agregaron 75 ml de NaOH 2N, después de lo cual la mezcla fué extraída tres veces con 50 ml de éter. Después de la adición de 11 ml de solución etanólica de ácido clorhídrico 4,2N, el solvente fué eliminado al vacío de los extractos etéreos secados sobre Na₂SO₄. Mediante la adición de éter al residuo, cristalizó nuevamente el clorhidrato. El mismo fué purificado aún más mediante re-
20 cristalización en una mezcla de etanol absoluto y éter absoluto. Rendimiento 3,28 gr. Punto de fusión 133,5 -
25 135°.

8b) Hidronitrato de O-(2-guanidino-etil)-4-metilciclohexanona-oxima.

30 2,6 gr del clorhidrato obtenido de la manera descripta bajo 8a) fueron disueltos con 5 gr de cianamida en 12,5 gr. de etanol absoluto y hervidos durante 16 horas



Después de enfriar la diciano-diamida cristalizada fué filtrada y lavada con etanol absoluto y éter absoluto. Mediante una dilución del filtrado con 500 ml de éter absoluto se separó el clorhidrato; de guanidina impuro en forma
5 de un aceite. Después de unas pocas horas a temperatura ambiente, el éter fué decantado y el residuo disuelto en 12,5 ml de agua. Añadiendo 12,5 gr de nitrato de amonio a dicha solución, cristalizó el nitrato mencionado,. Después de algún tiempo se lo filtró y lavó con una pequeña
10 cantidad de agua y se lo secó al aire. Rendimiento 2,83 gr de la substancia deseada. Punto de fusión 112-114°. La recrystalización en 2,5 ml de etanol absoluto produjo 1,1 gr de nitrato; punto de fusión 117,5-118° (sinterización a 115,5°). Diluyendo el licor madre con éter absoluto se
15 obtuvieron 1,12 gr de nitrato más; punto de fusión 115,5 - 117°.

9a) Clorhidrato de O-(2-amino-etil)-cicloheptanona-oxima

La síntesis de esta substancia se realizó de la manera descripta para el compuesto del Ejemplo 5a. Después de cristalización en acetona el rendimiento fué de
20 20%. Punto de fusión 120-123°.

9b) Nitrato de O-(2-guanidino-etil)cicloheptona-oxima.

Esta substancia fué obtenida con un rendimiento de 8,3% de la manera descrita en el Ejemplo 4a. Punto de
25 fusión 146,5 - 148°.

10a) Clorhidrato de O-(2-amino-etil)adamantanona-oxima.

A una solución agitada de 8,25 gr de sodio en 125 ml de etanol absoluto se agregaron sucesivamente 14,93 gr de adamantanona-oxima y 36,8 gr de bromhidrato de 2-bromo-etilamina. Después de agitar a temperatura ambiente du-
30

323931



- 6

rante tres horas, el bromuro de sodio resultante fué filtrado y lavado con etanol y éter. El filtrado y los líquidos de lavado recogidos fueron concentrados al vacío hasta 35 gr y al concentrado se agregaron 30 ml de agua. Este concentrado disuelto fué luego extraído con, en total, 90 ml de éter. Después de secado de los extractos recogidos con ayuda de sulfato de sodio, se agregaron a dicha solución 21 ml de ácido clorhídrico etanólico 4N. La solución fué concentrada al vacío hasta 23 gr. y se agregaron a este concentrado 45 ml de lejía de soda cáustica 2N. La amina fué extraída nuevamente con éter y se agregó solución etanólica de ácido clorhídrico 4N a los extractos recogidos, secados sobre Na_2SO_4 . Evaporando esta solución a sequedad al vacío y añadiendo una mezcla de 30 ml de acetona y 150 ml de éter absoluto cristalizó el clorhidrato antes mencionado. Después de algún tiempo se lo filtró, lavó con éter y secó al aire. Rendimiento 6,75 gr. y punto de fusión 137 - 140°. Una recrystalización en una mezcla de butanona-2 y 30 ml de éter produjo 4,93 gr. punto de fusión 162-164° (sinterización a 156°).

10b) O-(2-guanidino-etil)adamantanona-oxima.

Este compuesto recibió guanidino fué obtenido con un rendimiento de 59% de la manera descrita en el Ejemplo 7b. Punto de fusión 196 - 197°.

11a) Clorhidrato de O-(2-amino-etil)-indanona-oxima.

A una solución de 7,58 gr de sodio en 125 ml de etanol absoluto se agregaron, sucesivamente, bajo agitación 12,1 gr de 1-indanona-oxima y 33,8 gr. de bromhidrato de 2-bromo-etilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante tres horas, el bromuro de sodio resultante fué



5 filtrado y lavado con etanol absoluto y éter absoluto. El
 10 filtrado y los líquidos de lavado recogidos fueron evapo-
 15 rados juntos al vacío hasta 26 grs. El residuo resultante,
 después de la adición de 40 ml de agua, fué extraído tres
 veces con 50 ml de éter. A los extractos etéreos recogidos,
 después de secados sobre Na_2SO_4 , se agregaron 40 ml
 de solución metanólica de ácido clorhídrico 2N, después
 de lo cual cristalizó el clorhidrato. Se lo filtró des-
 pués de algún tiempo y se lo lavó con éter absoluto y se
 lo secó al aire. Rendimiento 9,8 gr; punto de fusión 197-
 199° (descomposición). Después de recristalización de una
 mezcla de 150 ml de etanol absoluto y 25 ml de éter abso-
 luto, se obtuvieron 7,12 gr de clorhidrato y 25 ml de éter
 absoluto, se obtuvieron el punto de fusión 200,5 - 201°
 (descomposición; sinterización a 190°).

11b) Clorhidrato de O-(2-guanidino-etil)-1-indanona-oxima.

2,27 gr de clorhidrato mencionado bajo a)

20 fueron hervidos con 5 gr de cianamida en 20 ml de etanol
 absoluto durante 19 horas. Después de diluir la mezcla con
 125 ml de éter absoluto se separó por filtración una pe-
 queña cantidad de precipitado. Después de dilución con 250
 ml de éter absoluto el clorhidrato cristalizó del filtra-
 do. Después de algunas horas fué filtrado a temperatura
 ambiente y lavado con éter. Después de dos recristaliza-
 25 ciones en una mezcla de etanol y éter se obtuvieron 760
 mgr del clorhidrato citado; punto de fusión 151,5 - 152,5°.

12a) Clorhidrato de O-(2-amino-etil)-10,11-dihidro-diben-
 zo-(a,d)-ciclohepteno-5-onoxima.

30 Esta sustancia se obtuvo de la manera descrita
 en el Ejemplo 4a con un rendimiento de 34%, punto de fu-

323931

- 6 AB



sión 242-243º.

12b) Nitrato de O-(2-guanidino-etil)-10,11-dihidro-diben-
zo-(a,d)-ciclohepteno-5-onoxima.

Este derivado de guanidina se obtuvo de la mane-
5 ra descrita en el Ejemplo 4b con un rendimiento de 65%.

Punto de fusión 178-179º.

13a) Clorhidrato de O-(2-amino-etil)-2,6-dicloro-benzalde-
hido- syn.oxima.

A una solución, agitada, de 7,94 gr de sodio en
10 100 ml de etanol absoluto se agregaron, sucesivamente
16,4 gr de 2,6-diclorobenzaldehído-syn.oxima y 35,4 gr de
bromhidrato de 2-bromo-etilamina. Después de agitar a tem-
peratura ambiente durante 2,5 horas, el bromuro de sodio
resultante fué filtrado y lavado con etanol absoluto y
15 éter absoluto. El filtrado y los líquidos de lavado fueron
evaporados al vacío hasta 29,5 gr y el residuo fué extrai-
do cuatro veces en éter. Los extractos etéreos fueron seca-
dos sobre sulfato de sodio y se agregaron 32 ml de solu-
ción metanólica de ácido clorhídrico 2N, de modo que cris-
20 talizó el clorhidrato de la amina arriba mencionada. Des-
pués de algún tiempo fué filtrado, lavado con éter y seca-
do al aire. Rendimiento 8,9 gr; punto de fusión 92-94º.

Unas pocas recristalizaciones en una mezcla de
etanol y éter produjeron una elevación del punto de fusión
25 a 120-122º (sinterización a aproximadamente 100º). El clor-
hidrato contenía aproximadamente 6% de agua.

13b) Nitrato de O-(2-guanidino-etil)-2,6-diclorobenzalde-
hido syn.oxima.

1,42 gr del clorhidrato obtenido como se descri-
30 bió bajo a) fueron hervidos con 3,5 gr de cianamida en 10



5 ml de etanol absoluto durante 18,5 horas. Después de enfriamiento la diciano-diamida cristalizada fué filtrada y el filtrado diluido con 150 ml de éter absoluto. El clorhidrato de guanidina impuro se separó de la solución en forma de un aceite. Después de decantar el éter, el residuo fué disuelto en 7,5 ml de agua. Agregando 7,5 gr de nitrato de amonio a esta solución cristalizó el nitrato de la guanidina arriba citada. Después de algún tiempo fué filtrado, lavado con una pequeña cantidad de agua y secado al aire. Rendimiento 1,1 gr; punto de fusión 96-98°. Por recristalización en una mezcla de etanol absoluto y éter absoluto, se obtuvieron 720 mgr de nitrato; punto de fusión 102-104°. De la dilución del licor madre con otra cantidad de éter, se obtuvieron otros 0,31 gr punto de fusión 100-102°.

10

15

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda el 10 de Marzo de 1965, bajo el número 65-03019, 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 1.- Método de producción de nuevas O-(2-guanidino-etil)oximas, caracterizado porque compuestos de la fór-

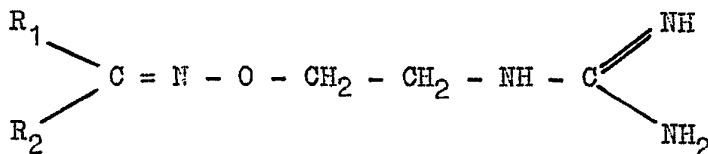
323931

323931

- 6



mula I



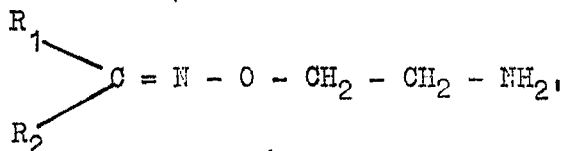
5

10

en la que R_1 y R_2 son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, arilo, ariloxialquilo o arilalquilo con 1 a 12 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos con alquilo, alcoxi o halógeno, o juntos, son un grupo alicíclico con 4 a 14 átomos de carbono, que puede estar no saturado, estar sustituido con alquilo o arilo y estar condensado con uno o dos anillos alicíclicos aromáticos, y sales de los mismos, son producidos por métodos conocidos para la producción de este tipo de compuestos o por métodos análogos.

15

2.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo amino de un compuesto de fórmula III



20

en la que R_1 y R_2 tienen los mismos significados que en la fórmula I, o una sal del mismo es convertido por métodos conocidos en un grupo guanidino.

25

3.- Método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque un compuesto de la fórmula III o una sal del mismo es hecho reaccionar con cianamida.

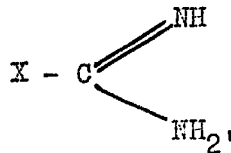
4.- Método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque un compuesto de fórmula III o una sal del mismo es hecho reaccionar con un derivado reactivo de cianamida de fórmula IV

30



323931

- 6 A

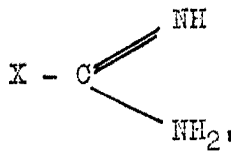


fórmula en la que X es un radical fácilmente reemplazable por un grupo amino.

5

5.- Método de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque un compuesto de fórmula III o una sal del mismo es hecho reaccionar con un compuesto de fórmula IV

10

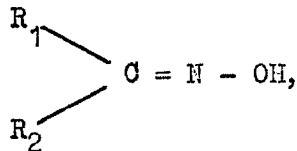


en la que X designa uno de los grupos siguientes: grupo alcoxi, grupo tioalcoxi, grupo sulfenilo o un grupo pirazolil, amidazolil, triazolil o tetrazolil sustituido o no sustituido con grupos alquílicos de bajo peso molecular.

15

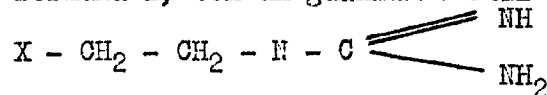
6.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque son producidos nuevos compuestos de fórmula I y sales de los mismos, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII

20



en la que R₁ y R₂ tienen los mismos significados que en la fórmula I, con un guanidino-etil de fórmula VIII

25



en la que X es un átomo de halógeno o un grupo éster reactivo o una sal del mismo.

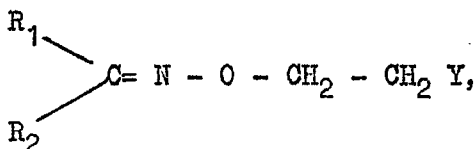
30

7.- Un método de acuerdo con la reivindicación



1, caracterizado porque son producidas compuestos de fórmula I y sales de los mismos haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula X,

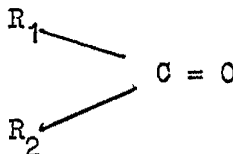
5



en la que Y es un átomo de halógeno o un grupo tosiloxi, con guanidina.

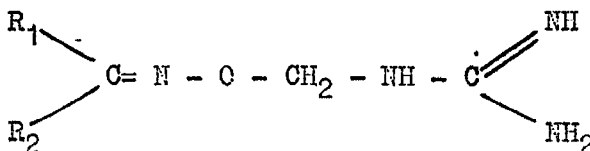
10

8.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque son producidos compuestos de la fórmula I y sales de los mismos haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XI



en la que R_1 y R_2 tienen los mismos significados que en la fórmula I, con O-(2-guanidino-etil)-hidroxilamina.

9.- Método de producción de preparaciones farmacéuticas, caracterizado porque un compuesto de fórmula I



25

en la que R_1 y R_2 son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, arilo, ariloxialquilo o aralquilo que pueden estar substituídos con alquilo, alcoxi o halógeno, y pueden tener 1 a 12 átomos de carbono, o juntos, un grupo alicíclico con 4 a 14 átomos de carbono, que puede estar no saturado estar substituído por alquilo o arilo, y estar condensado con uno o dos anillos alicíclicos o aromáticos, o una sal del

30

323931

- 6



mismo, es mezclado o disuelta en un excipiente farmacéutico.

10.- "METODO DE PRODUCCION DE NUEVAS O-(2-GUANIDINO-ETIL) OXIMAS".

5

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

Esta Memoria consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una de sus caras.

Madrid, - 6 ABR. 1966

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder

LJM. M 01