

346997

P - 36.650

Cutter 4.2-20 Spain

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INTRODUCCION por 10 años

a nombre de CUTTER LABORATORIES INC.

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en Fourth and Parker Streets, Berkeley, California, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UNA GUANIDINA"
(Clase Internacional CO7d).

BAD ORIGINAL



Esta invención se refiere a nuevas guanidinas sustituidas con dioxolanilo, a intermediarios para las mismas y a un procedimiento para su producción. Más particularmente, se refiere a 1,3-dioxolan-4-il-alquil-guanidinas que tienen actividad antipertensora, a 1,3-dioxolan-4-il-alquil-halogenuros, aminas ftalimidas útiles en su producción y a un procedimiento para su producción.

La invención que se pretende patentar es un aspecto de composición de material residuo en el concepto de agente antipertensores que tienen la estructura dioxolanil-alquilguanidina en la cual un grupo 1,3-dioxolano está unido mediante su átomo de carbono anular, a través de una unión alquilo inferior al átomo de nitrógeno amino-guanidina. En otro aspecto de composición de materia, recibe el concepto de 1,3-dioxolan-4-il-alquilo inferior amina que tiene la actividad analgésica son útiles como intermediarios para la producción de 1,3-dioxolan-4-il-alquilo inferior guanidina. En un aspecto



- 2 -

to de procedimiento, reside en el concepto de hacer reaccionar 1,3-dioxolan-4-il-alquilo inferior sustituido amina con 2-alquil-2-tioseudocursa para producir una 1,3-dioxolan-4-il-alquilo inferior guanidina. En un aspecto adicional de procedimiento, reside en el concepto de convertir, mediante reacci3n con una sal metalo de italinida seguida por hidr3lisis, el grupo hal3geno de un halogenuro de 1,3-dioxolan-4-il-alquilo inferior a un grupo amina y despu3s convertir el grupo amina a un grupo guanidina mediante reacci3n con una tiosseudocursa.

Las modalidades tangibles de guanidina de esta invenci3n, en su forma de base libre y en su forma 3cida de adici3n son compuestos qu3micos novedosos cuya utilidad incluyen la caracter3stica inherente de uso aplicado de exhibir actividad farmacol3gica incluyendo actividad antipertensora, segun se evidencia mediante evaluaci3n farmacol3gica de acuerdo con procedimientos de prueba normales y evaluaciones.

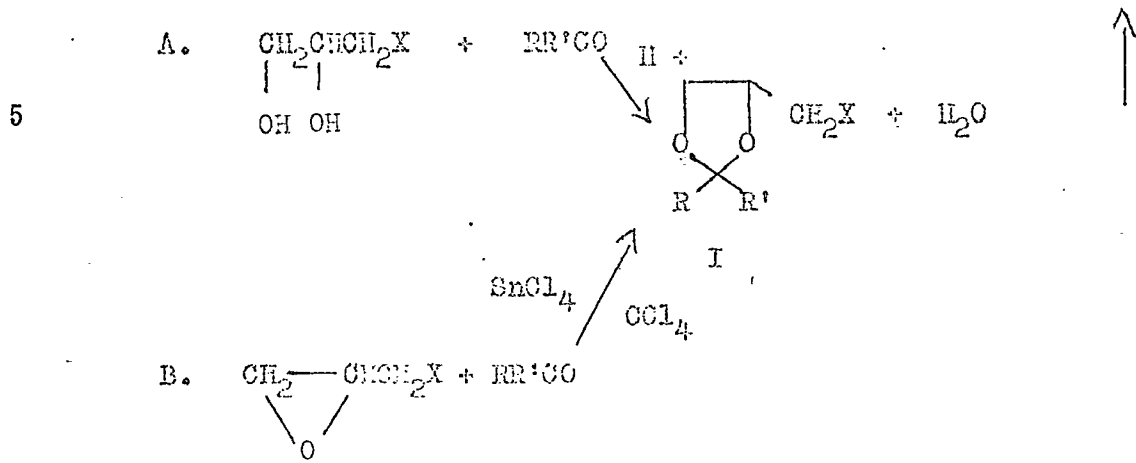
Las guanidinas sustituidas que tienen actividad antipertensora son conocidas en el arte. Ejemplos de estas son las guanidinas sustituidas con enaranilo y con indanilo (patente de los Estados Unidos No. 3,153,057, las benzotiozanil guanidina (Aungstein y Green Nature 201, 628 (1964)), y la benzo 1,3-dioxolil-2-guanidinas (patente de los Estados Unidos No. 3,149,129).

La siguiente es una descripci3n del 3mbito para fa-

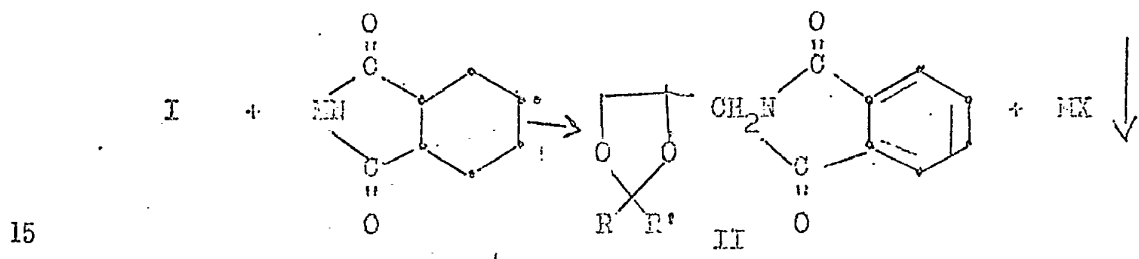


bricar los compuestos de esta invención, reacciones que están
ilustradas esquemáticamente de la siguiente manera.

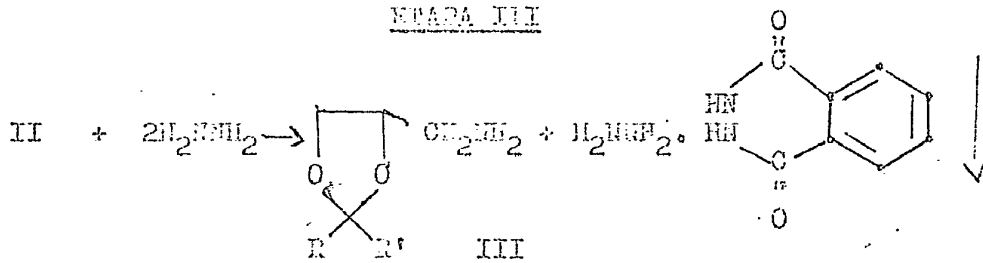
ETAPA I



ETAPA II



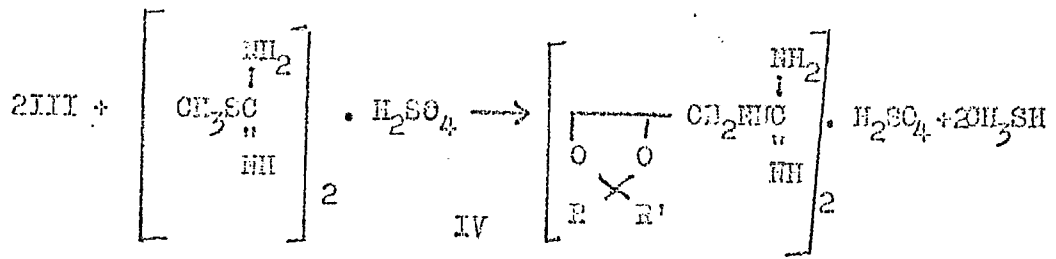
ETAPA III





ETAPA IV

5



10

en donde X es un halogeno diferente de fluor, de preferencia cloro; R es un metal alcalino, de preferencia sodio; y R y R' son cada uno hidrógeno o un sustituyente como se define más adelante.

15

En la etapa I, no puede usarse virtualmente ninguna sustancia ácida no reactiva como catalizador. Véase E.F. - Blicke y E.L. Schumann J. Am. Chem. Soc., 76, 1226 [1954] 7. Se prefiere el ácido toluensulfónico. Cualquier solvente - inerte, v.gr., benceno, pentano o de preferencia tolueno que proporcione una mezcla de destilación azeotrópica con agua - y cuya fase se separe en la trampa de Dean-Stark puede usarse. La etapa IA se prefiere sobre la etapa IB. En la etapa IB se usan solventes inertes neutros, v.gr., CCl₄ u otro hidrocaburo hidrocarbonado.

20

En la etapa II, deben usarse solventes secos, las amidas de hierro N,N-dialcúlico, v.gr., dimetilacetamida y dimetilacetamida, parecen catalizar la reacción. Los alcoholes v.gr., etanol, también son útiles como solventes. El sodio es el metal preferido de la Etapa II, aunque también

25



usarse otras sales tales como las más fácilmente obtenibles de ftalimida de potasio.

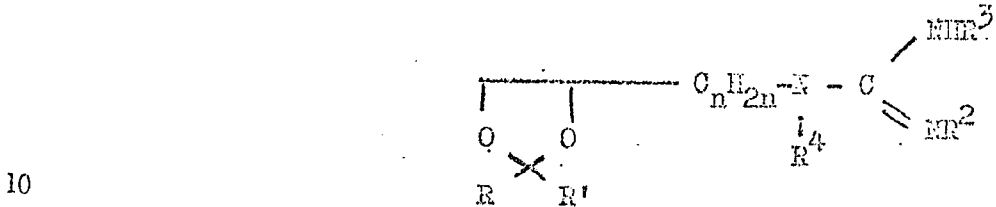
En la etapa III puede usarse la hidrazina acuosa hidratada o anhidra. El etanol al 95% es un solvente útil aunque cualquier solvente para intermediario II puede usarse. Por lo menos una mol y de preferencia dos moles de la hidrazina por mol de ftalimida sustituida se emplean de preferencia. La hidrólisis con un álcali alcohólico-hidróxido metálico es efectiva pero da resultado y rendimientos menores que la hidrazina; si se desea, el procedimiento III puede convertirse fácilmente a una amina secundaria sustituida con alquilo inferior mediante métodos comúnmente empleados en el arte anterior para proceder con la etapa IV.

La etapa IV del método preferido para producir los productos finales de esta invención. Posibles variaciones son el uso de otras tioseudoureas tales como la tioseudourea de bencilo (patente de los Estados Unidos No. 3,027,370); -- amoniaco para promover la reacción (Fielding et al, Brit. J. Pharmacol, 24, 295 [1965]7; y una sal ácido de adición de la amina III y una base tioseudourea; el uso de tioseudoureas mono o disustituidos v.gr., con alquilo inferior del tipo descrito por McKay y otros, J. Med. Chem. 6, 592 (1963) 2-netil-tiohidanzelina (Short et al, J. Med. Chem. 6, 283 (1963)); y el uso de 3,5-dimetil-1-guanidinascol (Can. J. Biochem. Physiol 33. 493 (1960). Scott et al. J. Am. Chem. -



Soc., 75, 4053 (1953)); cianamida (Braun. J. Am. Chem. Soc. 55, 1291 (1933)) o base guanidina y ésteres tosilato (Monroe Chem. And Ind. 43, 1806 (1964)).

5 La siguiente es una descripción de los compuestos - de esta invención, que se ejemplifican mediante la siguiente fórmula:



15 en donde n es un entero de 1 a 8 de preferencia de 1 a 4, - más preferentemente uno; R² y R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 4, v.gr., metilo o etilo, o R² y R³ son una cadena -

20 hidrocarburo de 2 a 3 átomos de carbono; R y R' tienen cada uno el mismo significado o no y son átomos de hidrógeno o sustituyentes que tienen un peso molecular colectivo menor de -

25 300, v.gr., alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, de preferencia etilo o isopropilo, alquilo inferior sustituido, v.gr., hidroalquilo inferior haloalquilo inferior y -

alcoxi inferior-alquilo inferior, sustituyentes separados comprendiendo cada uno un anillo carboxílico o anillos carboxílicos o un anillo carbo-cíclico y un anillo heterocíclico, o R y R' colectivamente son parte del mismo anillo carbo-cíclico o heterocíclico en donde el átomo de carbono en la



posición II forma por sí mismo parte de ese anillo así como parte del anillo dióxolano, es decir, un sistema anular episociólico.

5 El término "anillo carbocíclico" significa sistemas cíclicos todos e yos miembros anulares son átomos de carbono. Dichos sistemas anulares pueden ser monocíclicos o policíclicos pero de preferencia comprendo no menor de un total de 3 anillos, incluyendo sistemas aromáticos, v.gr., de materia - de la serie benceno-nafta y naftaleno, sistemas anulares cicloalquílicos, v.gr., de la serie de ciclohexano y del cicloheptano, y sistemas anulares cicloalquílicos insaturados, v. gr., de la serie del ciclohexeno y el cicloheptadieno, tales como 10,11-dihidro-5H-dibenzo-(a,d)-ciclohepteno y cicloheptadieno, tal como 5H-dibenzo(a,d)-ciclohepteno. El anillo carbocíclico en cada sustituyente en la posición 2 puede unirse directamente al átomo de carbono en la posición 2 - o mediante alquileo inferior o alquiloeno inferior para - formar un sistema anular carbocíclico, por ejemplo, de la - serie arilalquilo, ariloxialquilo y cicloalquilalquilo, v.gr., bencilo o ciclobencilo, feniletilo, y fenilmetilo, difenilmetilo, fenoxietilo, p-tolilbutilo, fenilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo. El término "anillo heterocíclico" tiene el significado de sistemas cíclicos que corresponden a los sistemas carbocíclicos discutidos antes pero que contienen 1 o más heteroátomos, v.gr., nitrógeno, azufre o oxígeno en el anillo. Ejemplos típicos de dichos sistemas anulares son

10

15

20

25



5 aquellos que tienen un anillo tiofeno, piridina, piperidina, imidazolo, tioxanteno, pirimidina, morfolina o pirrolidina. Especialmente preferidos son los compuestos que contienen un sistema anular espirocíclico en donde el átomo de carbono en la posición 2 del anillo tioxolano es un átomo de carbono de un sustituyente anular cicloalquilo. El término "inferior, v. gr.", cuando se usa en "alquilo inferior" significa que contiene hasta 8 átomos de carbono, inclusive.

10 La utilidad de los compuestos de esta invención como productos farmacológicos en el resultado de la combinación molecular novedosa de 1,3-dioxolano con guanidina a través de un grupo alquilo inferior. Aunque la manifestación de esta actividad varía en grado y naturaleza de un miembro a otro de esta serie en la forma usual esperando de los compuestos en cualquier serie que tenga actividad farmacológica, la serie de compuestos comprendidos dentro de esta invención son igualmente útiles todos como farmacológicos.

20 Debido a que la novedad y utilidad de los compuestos son el resultado de la combinación molecular de la estructura 1,3-dioxolano unida mediante una unión alquilónica con una estructura guanidina, comprendida dentro del alcance de los compuestos que tienen su combinación estructural aquellos que tienen uno o más sustituyentes en el átomo de carbono de preferencia en el 3, sustituyentes alquilo en los sustituyentes R y R' aquellos que pueden estar en un átomo de carbono del mismo -

25



- 9 -

incluyen halógeno, v.gr., y fluor, alquilo inferior, incluyen
de metilo, etilo, propilo, y octilo, trifluoroetil, tricloro-
acetilo, alcoxi inferior incluyendo metoxi y etoxi, arilo-
xi y arilalcoxi, incluyendo fenoxi y benziloxi, hidroxil y --
5 carboxil, nitro, sulfato acetamida, arilo incluyendo fenilo,
y arilalquilo incluyendo benzilo. El átomo de nitrógeno --
amino terminal de la estructura guanidina puede llevar áto-
mos de hidrógeno o menos preferentemente puede ser mono o di-
sustituido, v.gr., con alcalino inferior, alquilo inferior
10 incluyendo metil, etil, butil, octil, hidroxialquilo, v.
gr., hidroxietil, hidroalquilo dialquilo, v.gr., hidroxietil-
etilenoxietil, aminoalquilo, v.gr., dimetilamino etil, dig-
tilamino etil, pirrolidinilvinil, pirperidiletil; morfolin-
noetil, y propil correspondientemente y omega sustituido --
15 amino, butil, De preferencia, de manera que la actividad o
la estructura característica sea predominantemente la de una --
1,3-dioxolan-4-il-alquilo guanidina, suma del peso molecu-
lar de estos sustituyentes es menor que la suma de estos sus-
tituyentes de pesos moleculares del tioxolano y los susti-
20 tuyentes en la posición 2, v.gr., menor de 200 y más prefe-
rentemente menor de 150, de manera que el compuesto resultan-
te tenga un peso molecular total de menor de 500, de prefe-
rencia menor de 400.

Las clases preferidas de compuestos dentro de esta
25 llenan uno o más de los siguientes requisitos: a) además de
la posición del anillo dioxolano, el compuesto es insus-



- 10 -

tituido, b) a más de los átomos de nitrógeno guanidina y los átomos de oxígeno anulares del dioxolano los compuestos son hidrocarburos; c) el grupo de unión alquileo es metileno - d) las valencias del átomo de carbono dioxolano en la posición 2 están satisfechas por sustituyentes hidrocarburos no aromáticos v.gr., alquilo inferior o más preferentemente por un anillo pirocarbocíclico que lleva a lo sumo un solo sustituyente que de preferencia es no aromático, e) los compuestos están en su sal ácida de adición, de preferencia como subclorhidrato o sulfato.

Los compuestos de esta invención poseen átomos de carbono quirales. De tal manera puede existir como una mezcla de sus isómeros o mediante técnicas de separación convencionales, en la forma de un isómero óptico sustancialmente libre de los demás isómeros.

La siguiente es una descripción del método para usar los compuestos de esta invención;

Las 1,3-dioxolan-4-il-alquileo inferior guanidina de esta invención son útiles en la investigación científica particularmente en el campo de la farmacología. La actividad farmacológica las hace útiles para modificar las funciones corporales en los animales de prueba de laboratorio y otros mamíferos mediante una modificación de los impulsos nerviosos v.gr., el sistema nervioso simpático. Esta actividad se manifiesta en prueba de laboratorio utilizada para estudiar la



- 11 -

actividad broqueadora del sistema nervioso simpático, es decir, uno o más conclusiones de la carótica, la membrana nictitante y las pruebas de expulsión de la norepinefrina.

5 En la prueba de oclusión de la carótida se anestesia un perro con 20 g./kg. de tipental y se mantiene con 60 mg./kg. de cloralosa mediante 4 inyecciones. La arteria y la vena femorales se cateterizan y las arterias carótidas comunes -- se aíslan mediante sujeción lateral después de determinar --
10 la respuesta al presor arterial de control a 30 segundos de la oclusión de carótida, el compuesto de prueba se administra y la respuesta se vuelve a medir. La dosis a la que se produce aproximadamente la inhibición de 40 por ciento de la respuesta presora se usa para comparación de potencia con otras drogas.

15 En la prueba de membrana nictitante, se anestesia un perro con diaurétano (0.9 cm³/kg. peso corporal) con la arteria femoral y la vena femoral cateterizada. La membrana -- excitante se extrae y se une a un hilo sujetado a un transductor de desplazamiento de fuerza. El nervio pregangliónico para el ganglio servical superior se aísla por estimulación por choque eléctrico máximo superior. Después de determinar la respuesta de control a la estimulación pregangliónica se administra la droga mediante inyección intravenosa y la --
20 dosis que produce por lo menos una porción de 10% de respuesta se usa para comparación de potencia con otras drogas de --
25 prueba.



En la prueba de expulsión de norepinefrina, se tratan cuyos albino quspasan 200 a 300 g. con la droga en tres grupos de prueba, es decir, el grupo de control, 5 mg./kg. de peso de cuerpo y 10 mg./kg. de peso de cuerpo, y se sacrifican después de 15 a 18 horas. Se separan rápidamente los corazones, se inunda con solución salina, se colocan en una ampolletas y se coagulan en un baño de acetona y hielo seco. Los corazones se añalizan individualmente para la norepinefrina mediante el método de J.R. Crout, J. Pharmacol 132, 269 (1961) y el nivel de expulsión por debajo de los niveles de control se compara con las demás pruebas de droga. Los compuestos de ésta invención manifiestan menos efectos laterales indeseables que los otros agentes antihipertensores conocidos de la guanidina, v.gr., diarrea.

Quando las composiciones de esta invención se usan como productos farmacéuticos se administra oralmente en forma de píldoras, tabletas, cápsulas, v.gr., en mezcla con talco, almidón, azúcar, sacarosa otros vehículos inertes es decir, no tóxicos farmacológicamente aceptables, o en la forma de soluciones acuosas, suspensiones, suspensiones encapsuladas, goles, clíxires, soluciones alcohólicas acuosas, v.gr., en mezcla con azúcar u otro agente adulecorante, sazonadores, colorantes, espesadores y otros exipientes farmacéuticos convencionales. Cuando se inyecta subcutaneamente, intravenosamente o intramuscularmente, usualmente esto último, puede



5 administrarse, v. gr., como una solución acuosa o en aceite de cacahuete o en suspensión usando excipientes y vehículos convencionales para esta forma de administración. La mejor ruta de administración y la mejor dosis serán aparentes en pruebas de laboratorio para la actividad y toxicidad del compuesto seleccionad convencionalmente, tomada como parte del desarrollo del producto farmacéutico.

10 En las siguientes preparaciones y ejemplos que son ilustrativos del procedimiento y productos de esta invención, las temperaturas se dan en °C.

ETAPA I

PREPARACION I(a)

2-clorometil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

15 Las preparaciones de este compuesto intermediario son ilustrativas de los métodos usados para fabricar cada uno de los intermediarios correspondientes de la primera etapa, que conducen a las guanidinas descritas en los ejemplos. El primer procedimiento es el prefido.

PROCEDIMIENTO A

20 En un aparato de destilación al reflujo (véase F.F. Blicke y E. L. Schumann, J. Am. Chem. Soc., 76, 1226 (1954))



- 14 -

5 equipado con una trampa de Dean-Stark, se colocan 543 g. de 3-cloro-1,2-propanodiol y 4 g. de ácido p-soluensulfónico y 1300 ml. de tolueno. Después que se ha establecido el refluj
jo, se añade a totas 392 g. de ciclohexanona durante un pe-
río de 30 minutos. Se deja a reflujo la mezcla durante 6
horas hasta que cese de acumularse el agua en la trampa. ;
Un total de 68 mililitros se recogen. La solución se enfría
y se ajusta el pH hasta neutralidad con metilato de sodio y
se filtra.

10 El filtrado se destila, separando el tolueno primer
y después el 2-clorometil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano, N_D^{25} -
1.4754 a 112-116°C/14.5 mm.

PROCEDIMIENTO B

15 Usando el método de F. F. Blicke y F. E. Anderson,
J. Am. Chem. Soc., 74, 1735 (1952), esta reacción generalmen-
te es aplicable a este grupo de intermediarios. En un matraz
de reacción equipado con un gran agitador, un baño de hielo,
un embudo de goteo y protegido de la humedad por tubos se-
cantes, se colocan 200 gramos de ciclohexanona, 200 g. de di-
20 clorhidrina y 500 ml. de tetracloruro de carbono anhidro, ---
tiempo en el cual la solución se ha enfriado a 10°, y se ana-
den a gotas 67 g. de cloruro estánico, durante un período de
dos horas y media, con agitación.



- 15 -

Después de otra hora de agitar a la temperatura ambiente, se añaden 69.8 gramos de hidróxido de potasio en 300 mililitros de agua, a una temperatura de 5 a 10°. Después de reposar durante varias horas, se decanta la fase acuosa y se extrae con éter.

Las soluciones de tetracloruro de carbono y etérea combinadas, se secan sobre carbonato de potasio anhidro, y posteriormente se destilan. La porción que hierve a 118-124° a 15 milímetros, y que tiene n_D^{25} es la que se usa.

Análisis:

CALCULADO para: $C_9H_{15}ClO_2$:

Cl, 18.6

Encontrado: Cl, 18.06.

ETAPA II

Preparación 1(b):.-



ETAPA II

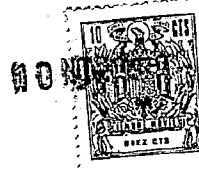
Preparación 1(b)

2(italimidometil)-1,4-dioxaspiro/4,5/decano

5 La preparación de este derivado italmidó es ilustrativa del procedimiento general que es satisfactorio para todos estos intermediarios. Véase J.H. Billman y R. Vincent Cash. J. Am. Chem. Soc. 75, 2500 (1953).

10 Una porción de 0.1 g. de hidruro de sodio (52.3% en suspensión de aceite mineral) se forma un lodo con alrededor de 80 ml. de dimetilformamida anhidra, y después se transfieren gradualmente 29.4 g. de italmida a la mezcla de reacción desde un matraz unido conectado mediante tubería para formar un sistema cerrado. Después de un período adicional de alrededor de una hora a temperatura que varían a 70°, se añaden 38.1 g. de 2-clorometil-1,4-dioxaspiro/4,5/decano junto con 0.5 g. de yoduro de sodio (opcional) en 20 ml. de dimetilformamida seca, y se calienta la mezcla al reflujo durante 15 5 horas y después se filtra en caliente dejando 10.8 g. de cloruro de sodio sobre el filtro. La reacción es prácticamente completa después de 2 horas a reflujo. La reacción a 125° parece requerir por lo menos 24 horas para un rendimiento similar. El filtrado se evapora a presión reducida -

20



sobre el baño de vapor a un residuo oleoso que se diluye con 200 ml. de benceno y se filtra. Se lava el filtrado una vez con 100 ml. de una solución de hidróxido de sodio acuoso al 1% y 3 veces con 300 ml. de agua. Se separa el benceno a presión reducida sobre el baño de vapor y el residuo se tritura con éter de petróleo después de lo cual cristaliza para dar 2-(ftalizido-metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano que funde a 87-90°. La cristalización también puede inducirse con isopropanol.

10 Este compuesto también se fabrica mediante un procedimiento similar pero usando un reactivo de ftalimida de potasio comercial en lugar de la ftalimida de sodio usada en el procedimiento descrito antes. 102 g. de 2-clorometil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano, 121 g. de ftalimido de potasio 15 6 g. de yoduro de potasio y 500 ml. de dimetilformamida anhidra se mezclan y se ponen a reflujo moderadamente durante al rededor de 16 con el condensador de reflujo de cerrado mediante un tubo secador de cloruro de calcio. Se filtra la solución en caliente y se recuperan 43.1 g. de cloruro de potasio 20 El filtrado se diluye con 500 ml. de agua que precipita a un aceite. La porción acuosa se extrae dos veces con porciones de 250 ml. de cloroformo que se combinan y se mezclan con el precipitado oleoso. Este cloroformo después se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio se evapora a un aceite que 25 cristaliza cuando se satura con isopropanol. El producto



- 18 -

crudo se recristaliza en metanol y los cristales se lavan con 50 ml. de hidróxido de sodio al 8% seguido por un lavado con 50 ml. de agua, y después se secan para dar 2-ftalimido -metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano que funde a 91-92°.

5

Análisis calculado para $C_{17}H_{19}NO_4$: C, 63.03; H, 6.38

Encontrado C, 63.20; H, 6.52

ETAPA III

Preparación 1(c)

sulfato de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-metilamino

10

20.3 g. de 2-ftalimidometil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano y 4.5 ml. de hidrazina (95% anhidra) se calientan al reflujo en 300 ml. de con agitación vigorosa durante una hora. El lodo enfriado se diluye con 300 ml. de éter seco, se filtra y el precipitado se lava dos veces con porciones de 100 ml. de éter. Los filtrados combinados y los lavados se evaporan hasta 10 ml. de residuo y se diluyen con 100 ml. de éter fresco y se vuelven a filtrar. El filtrado se evapora a un residuo oleoso que se disuelve en 100 ml. y se ajusta a pH 6.0 con 50% de ácido sulfúrico. Se forma un precipitado que se filtra, se lava con éter y se seca para dar sulfato de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-metilamina que funde a -

15

20



237.5 - 239.5°.

Análisis calculase para $(C_9H_{17}NO_2)_2 \cdot H_2SO_4$:

C, 49.07; H, 8.24; N, 6.36; S. 7.28

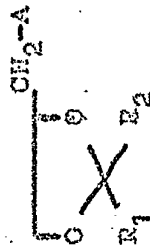
C, 48.75; H, 8.37; N, 6.32; S. 6.98

5 El residuo oleoso usualmente es de pureza adecuada y está en la forma de base libre descada para usarse en la reacción de la etapa IV y, por consiguiente puede usarse como tal. Para purificación adicional cuando es necesario, las aminas pueden destilarse o convertirse a las sales sulfato o ambas cosas.

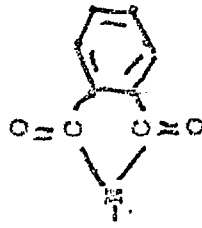
10 El siguiente cuadro da el punto de fusión y/o punto de ebullición de los intermediarios preparados mediante los procedimientos anteriores y se usa para comparar los ejemplos que tienen el mismo número que les sigue. Los intermediarios amina (III) también poseen actividad farmacológica útil, especialmente actividad analgésica y actividad potenciadora del barbiturato.

15

CUADRO I






Etapa I	Etapa II	Etapa III
---------	----------	-----------



-Cl

-NH₂

P.f. de la sal
P.e. ml de la base


R ₁	R ₂	P.e. ml	P.f.	P.f. de la sal	P.e. ml de la base
1. 		114°/14.5	90-93	234-235 (H ₂ SO ₄)	
2. 		143-4°/12	112-115	225-227 (H ₂ SO ₄)	
3. 		122-130°/12	---	246-247 (H ₂ SO ₄)	(91-110/0.6)

1 D NOV 1953





	R ₁	R ₂	p.e. mm	p.f.	p.f. de la sal	p.c. mm de la base
4.			137-140°/12	90-92		
5.						248-249 dec. (H ₂ SO ₄)
6.			109-120°/0.1	80-90		203-205 dec. (H ₂ SO ₄)
7.			120-125°/12	93-95		232 (H ₂ SO ₄)
8.			145°/13			230-231 (H ₂ SO ₄) (80-84/0.1)
9.			114°/0.9 (m.p. 49-51°)			

R ₁	R ₂	P.e. mm	P.f.	P.f. de la sal	p.e. mm de la base
10. 		99-100°/11	96-99	234-235 dec. (H ₂ SO ₄) (65-70°/0.15)	
11. H		---	73-75	171.5 (HCl) (70-75/17)	
12. CH ₃		45-50°/12	---	(60-65/12)	
13. C ₂ H ₅		75-80°/12	44-46	221-223 (H ₂ SO ₄) (89-90/12)	
14. i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	107-112°/19	---	188-190 dec. (CH ₁)	
15. n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	105°/12	---	(105-123/12)	
16. C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	m.p. 52-54	129-130	230 (HCl)	
17. C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁	119-122°/0.5	---	---	

NOV





ETAPA IV

EJEMPLO 1

Sulfato de (1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-2-ilmetil)guanidina

5 Una mezcla de 10.5 g. de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan
2-metilamina y 8.6 g. de sulfato de 2-metil-2-tiosudourea
en 40 ml. de agua, se calienta sobre baño de vapor durante
4 horas, durante las cuales 2.0 g. de metilmercaptano se re-
cogen en un baño de hielo seco, conectado el matraz de reac-
ción a través de un condensador de reflujo enfriado por agua.
10 La mezcla de reacción después se evapora a 1.5 mm. de presión
a un residuo sólido que se disuelve después en 80 ml. de meta-
nol-etanol al 50/50. La solución se filtra y se evapora a -
aproximadamente 50 ml. de volumen y se deja enfriar y crista-
lizar, dando una cosecha que funde a 213.5-215°. de sulfato
15 de (1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-ilmetil)-guanidina.

Análisis calculado para $(C_{10}H_{19}N_3O_2)_2 \cdot H_2SO_4$:

C, 45.79; H, 7.69; N, 16.02; S, 6.11

Encontrado C, 45.97; H, 7.99; N, 15.76; S, 6.14

Otra operación que incorpora amoníaco en la etapa
20 final de cristalización da un producto con un punto de fu-
sión superior de 225-227°C., pero con un análisis ligeramen-
te más pobre. Una muestra de este material, cuando se - -



recristaliza en agua, da por resultado aparentemente la formación de otra forma cristalina que funde a 243-245° con -
descomposición. Esta parece ser la forma estable puesto que
la recristalización en metanol-etanol no altera el punto -
de fusión. Este compuesto además de su actividad anti-hiper-
5 tensora pronunciada, estimula el desarrollo de los órganos
reproductores accesorios del macho.

El compuesto del ejemplo 1 es un potente bloquea-
dor de terminal nerviosa simpática y desalojan la norepine-
10 frina en los depósitos. Sus propiedades anti-hipertensoras
han sido demostradas en perros hipertensos renales. Parece
superior a la guanetidina o al guanoxano en los siguientes -
aspectos. Primero es bien tolerado en grandes dosis y no -
induce diarrea en ninguna de las especies en que se ha pro-
15 bado. Tanto la guanetidina como el guanoxano producen diarrea.
En segundo lugar tanto el compuesto del ejemplo 1 como el
guanoxano cruzan la barrera de sangre cerebral y han muestra-
do que desalojan la norepinefrina hipotalámica. La guaneti-
dina no penetra el cerebro. El desalojo de la norepinefrina
20 hipotalámica puede contribuir a la actividad anti-hipertenso-
ra del compuesto. En tercer lugar, tanto el compuesto del
ejemplo 1 como el guanoxano disminuyen el contenido de cateco-
lamina total de la glándula adrenal. La guanetidina está des-
provista de esta propiedad. Esta es una característica adi-
25 cional que sugiere que el compuesto del ejemplo 1 puede ser



superior a la guanetidina como agente antihipertensor.

EJEMPLO 2

Sulfato de (6-cloro-1,4-dioxaspiro/4,5/decán-2-ilmetil)guanidina

5

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, 31 g. de 6-cloro-1,4-dioxaspiro/4,5/decán-2-metilamina, 23 g. de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea y 75 ml. de agua se calientan durante dos horas y después se evaporan a presión reducida y el residuo se recristaliza en metanol dos veces para dar sulfato de (6-cloro-1,4-dioxaspiro/4,5/decán-2-ilmetil)guanidina que funde a 232-234°.

10

Análisis calculado para $(C_{19}H_{18}ClN_3O_2)_2 \cdot H_2SO_4$:

C, 40.47; H, 6.54; N, 14.16

Encontrado C, 40.32; H, 6.59; N, 14.31

15

Este compuesto posee actividad uterotrópica además de su actividad anti-hipertensora notable.

EJEMPLO 3

Sulfato de (8-metil-1,4-dioxaspiro/4,5/decán-2-ilmetil)guanidina.



En 30 ml. de agua se disuelven 11.5 g. de sulfato de 8-metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-metilamina 6.8 g. de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea y 2.0 g. de hidróxido de sodio. La solución se calienta durante 4.5 horas en el baño de vapor y después se deja evaporar a presión reducida a un sólido. Este se disuelve en 90 ml. de una mezcla en partes iguales de metanol-etanol-agua. La solución se filtra después se evapora a alrededor de 2/3 en volumen y se deja reposar. Tres cosechas sucesivas de cristales se obtienen a la temperatura ambiente y a +2°. Estos se combinan y se recristalizan en 17% de agua en metanol para dar sulfato de (8-metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-ilmetil)guanidina que funde a 259°.

Análisis calculado para $(C_{11}H_{21}N_3O_2)_2 \cdot H_2SO_4$:

C, 47.81; H, 8.02; N, 15.21

C, 47.91; H, 8.10; N, 14.96

Este compuesto posee actividad anti-hipertensora.

EJEMPLO 4

sulfato de (7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-ilmetil)guanidina

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se disuelven 34 g. de 7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-



- 27 -

metilamina y 23 g. de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea, en 50 ml. de agua y se hacen reaccionar durante dos horas. El producto funde a 254-256°C. después de una recristalización en metanol.

5 Análisis calculado para $(C_{14}H_{27}N_3O_2) \cdot 2H_2SO_4$:

C, 52.81; H, 8.86; N, 13.20

Encontrado C, 52.81; H, 8.63; N, 13.11

Este compuesto posee actividad anti-hipertensora.

EJEMPLO 5

10 Sulfato de (8-metoxi-1,4-dioxaspiro/4,5/decán-2-ilmetil)guanidina

Mediante el procedimiento del ejemplo 1, se hacen reaccionar 37.6 g. de 8-metoxi-1,4-dioxaspiro/4,5/decán-2-metilamina con 23 g. de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea. La recristalización del producto en isopropanol es muy lenta. Se obtienen una segunda y tercera cosechas mediante dilución del licor madre con éter. Las cosechas se combinan y se recristalizan en isopropanol y después en metanol. El producto impuro se disuelve después en cáustico acuoso a pH 11. La solución se lava después con éter y finalmente se reajusta a pH 7.4. Se separa el agua a presión reducida y el residuo se recristaliza en etanol mediante dilución con éter pa-

15

20



ra dar sulfato de 8-metoxi-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-ilmetilguanidina que funde a 216-218°.

Análisis calculado para $(C_{11}H_{21}N_3O_3)_2 \cdot H_2SO_4$:

C, 45.19; H, 7.59; N, 14.37

5

Encontrado C, 44.96; H, 7.73; N, 14.51

Este compuesto posee actividad anti-hipertensora.

EJEMPLO 6

Sulfato de (6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-ilmetil)guanidina

10

siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se hacen reaccionar 39 g. de 6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-ilmetilguanidina con 23 g. de 2-metil-2-tioseudourea para dar un residuo cristalino después de separación del solvente de reacción a presión reducida. El residuo se lava con bicarbonato de potasio acuoso concentrado y después se tritura primero con éter y después con éter-etanol para dar sulfato de (6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-ilmetil)guanidina que funde a 244-245° con descomposición.

15

Análisis calculado $(C_{16}H_{23}N_3O_2)_2 \cdot H_2SO_4$:

20

C, 56.79; H, 7.15; N, 12.42; S, 4.74

Encontrado C, 53.01; H, 7.23; N, 12.37; S, 4.51

Este compuesto posee actividad anti-hipertensora.



- 29 -

EJEMPLO 7

Sulfato de (1,4-dioxaspiro[4.6]undecan-2-ilmetil)
guanidina

5 Mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1,
28 g. de 1,4-dioxaspiro[4.6]undecan-2-metilamina se hacen re-
accionar con 20 g. de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea en 50
ml. de agua durante aproximadamente 2 horas, tiempo durante el
cual se forma un precipitado pesado. Se separa y se recris-
taliza en metanol dos veces para dar sulfato de (1,4-dioxaspi-
10 ro[4.6]undecan-2-ilmetil)-guanidina, p. f. 255-256°.

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{21}N_3O_2)_2 \cdot H_2SO_4$:

C, 47.31; H, 8.02; N, 15.21; S, 5.80.

Encontrado: C, 47.85; H, 8.01; N, 16.02; S, 5.71.

15 Este compuesto, además de su actividad antihiperten-
sora fuerte, bloquea la respuesta acondicionadora cardiaca y
tiene actividad anti-inflamatoria mediante el ensayo de volu-
men de miembro.

EJEMPLO 8

Sulfato de (1,4-dioxaspiro[4.7]dodecan-2-ilmetil)guanidina. -

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, 32 g. de -
1,4-dioxaspiro[4.7]dodecan-2-metilamina, 23 g. de sulfato de

10 NOV



- 30 -

2-metil-2-tioseudourea y 75 ml. de agua, se calientan durante 1.5 horas y después se dejan reposar durante la noche, cuando se forma un precipitado pesado y se filtra. Se recristaliza en metanol para dar sulfato de (1,4-dioxaspiro[4.7]dodecan-2-ilmetil)-guanidina, que funde a 260-261°.

Análisis: Calculado para $(C_{12}H_{23}N_3O_2)_2 \cdot H_2SO_4$:

C, 49.64; H, 8.33; N, 14.47;

Encontrado: C, 49.41; H, 8.12; N, 14.61.

Este compuesto posee actividad anti-inflamatoria -- además de su actividad antihipertensora.

EJEMPLO 9

sulfato de [Espiró(1,3-dioxolan-2,2'-indan)-4-ilmetil]guanidina

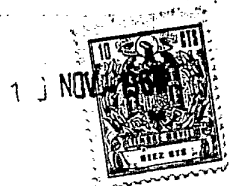
De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, 20 g. de espiró(1,3-dioxolan-2,2'-indan)-4-metilamina, 14 g. de --- sulfato de 2-metil-2-tioseudourea y 65 ml. de agua se calientan en el baño de vapor y, al enfriar, se forma un precipitado pesado que se filtra del licor madre y se recristaliza en 200 ml. de etanol para dar sulfato de [espiró(1,3-dioxolan-2,2'-indan)-4-ilmetil]-guanidina, que funde a 234-235°.

Análisis: Calculado para $(C_{13}H_{17}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$:

C, 52.69; H, 6.12; N, 14.18;

Encontrado: C, 52.50; H, 6.06; N, 14.29.

Este compuesto posee actividad anti-hipertensora.



- 31 -

EJEMPLO 10

Sulfato de (1,4-dioxaspiro[4,4]non-2-ilmetil)guanidina.

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, 35 g. de 1,4-dioxaspiro[4,4]nonano-2-metilamina y 21 g. de sulfato de 2-metil-2-tioscudourea se hacen reaccionar en 30 ml. de agua. La evaporación a presión reducida y la reevaporación después -- de añadir propanol al residuo, da un producto amorfo que cris- taliza cuando se agita con 50 ml. de etanol. Se diluye la -- mezcla con 200 ml. de éter seco y se filtra. Se cristaliza el 10 producto crudo en etanol y después en metanol para dar (1,4-- dioxaspiro[4,4]non-2-ilmetil)-guanidina, en forma de sulfato, que funde a 205°C. con descomposición.

Análisis: Calculado para $(C_9H_{17}N_3O_2)_2 \cdot H_2SO_4$:

C, 42.97; H, 7.01; N, 16.92; S, 6.45;

15 Encontrado: C, 43.64; H, 7.15; N, 16.86; S, 6.54.

Este compuesto posee actividad anti-hipertensora.

EJEMPLO 11

Sulfato de (1,3-dioxolan-4-ilmetil)-guanidina.

20 Usando el procedimieto del ejemplo 1, 15.3 g. de -- 1,3-dioxolan-4-metilamina se hacen reaccionar con 13.9 g. de sulfato de 2-metil-2-tioscudourea. La mezcla de reacción se



evapora a presión reducida en el baño de vapor hasta un semi-sólido amorfo incoloro. Se disuelve en 170 ml. de metanol y se vuelve a evaporar a un sólido amorfo al alto vacío. Este material se tritura con éter anhidro para dar un sólido amorfo que se pulveriza y se tritura con éter anhidro fresco para dar un polvo blanco que se ablanda a aproximadamente 60° y --
 5 funde a 100° con descomposición.

Análisis: Calculado para $(C_5H_{11}N_3O_2)_2 \cdot H_2SO_4$:

C, 30.92; H, 6.23; N, 21.64;

10 Encontrado: C, 30.7 ; H, 6.0 ; N, 20.8

Este compuesto, además de su actividad anti-hipertensiva, es un inhibidor de la lipasa.

EJEMPLO 12

sulfato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)guanidina.

15 Mediante el procedimiento del ejemplo 1, 29.5 g. de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metilamina se hacen reaccionar con 21 g. de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea. El producto crudo se recristaliza dos veces en propanol sin tratamiento previo con éter. Finalmente se recristaliza en etanol al 95% para dar sulfato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)-guanidina, que funde a 181°.

20 Análisis: Calculado para $(C_7H_{15}N_3O_2)_2 \cdot H_2SO_4$:



- 33 -

C, 37.83; H, 7.26* N, 18.91.

Encontrado C, 37.84; H, 7.20; N, 28.66.

Este compuesto posee actividad anti-hipertensora.

EJEMPLO 13

5 Sulfato de (2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)-guanidina.

siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, 20 g. de 2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-metilamina y 14 g. de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea se hacen reaccionar en 25 ml. de agua. El producto precipita como un sólido cristalino al enfriar la mezcla de reacción y se filtra. Se recrystaliza en etanol para dar sulfato de (2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)-guanidina, que funde a 229-231°.

10 Análisis: Calculado para $(C_9H_{19}N_3O_2)_2 \cdot H_2SO_4$:

C, 43.19; H, 7.65; N, 16.79;

15 Encontrado: C, 43.19; H, 7.61; N, 15.62.

Este compuesto posee actividad anti-hipertensora.

EJEMPLO 14

Clorhidrato de (2,2-diisopropil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)guanidina.

20 Una mezcla de 5.2 g. de 2,2-diisopropil-1,3-dioxolan-4-metilamina y 4.0 g. de clorhidrato de 2-metil-2-tioseudourea



en 25 ml. de agua, se calienta en el baño de vapor durante 1 hora. Después se evapora el solvente a presión reducida y el residuo se disuelve en 25 ml. de isopropanol caliente, y la solución se vuelve a evaporar a un residuo a presión reducida.

5 El residuo se vuelve a disolver en isopropanol y se deja aparte a +2° durante 3 días y se filtra un precipitado de 0.8 g. El filtrado se concentra parcialmente y se deja reposar durante varios días, cuando se vuelve cristalino. La masa se lava con acetato de etilo caliente, se filtra y se seca para
10 dar cristales que funden a 143-145°, de clorhidrato de (2,2-diisopropil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)-guanidina.

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl$:

C, 49.71; H, 9.10; N, 15.81;

Encontrado: C, 49.42; H, 9.34; N, 14.49

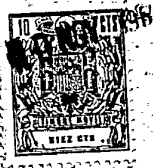
15 Este compuesto posee actividad antihipertensora.

EJEMPLO 15

Sulfato de (2,2-dipropil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)guanidina.

Mediante el procedimiento del ejemplo 1, 17.4 g. de 2,2-dipropil-1,3-dioxolan-4-metilamina y 20.8 g. de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea en 30 ml. de agua, se hacen reaccionar durante 3 horas y el material folátil se separa a continuación a presión reducida. El residuo se trata con 50 ml. de etanol y se vuelve a evaporar a un jarabe pesado que se disuel

20



ve en 150 ml. de isopropanol caliente, se filtra y se diluye con alrededor de 200 ml. de acetato de etilo para dar un precipitado cristalino. Este se recrystaliza en 30 ml. de agua para dar sulfato de (2,2-dipropil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)guanidina, que funde a 175-178°.

Análisis: Calculado para $(C_{11}H_{23}N_3O_2)_2 \cdot H_2SO_4$:

C, 47.46; H, 8.69; N, 15.10;

Encontrado: C, 47.16; H, 8.35; N, 15.18.

Este compuesto posee actividad anti-hipertensora.

EJEMPLO 16

Sulfato de (2,2-difenil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)-guanidina.

9.1 g. de clorhidrato de 2,2-difenil-1,3-dioxolan-4-metilamina se suspenden en 20 ml. de hidróxido de sodio acuoso al 10% y se extrae con dos porciones de 40 ml. de éter. Los extractos combinados se secan y se evaporan a un aceite que se trata con 4.8 g. de sulfato de 2-metil-2-tioseudourea como se describió en el ejemplo 1 durante un período de 2 horas. La mezcla de reacción se evapora a presión resudada hasta un sólido blanco que se recrystaliza en aproximadamente 250 ml. de etanol-agua 50/50 tres veces para dar sulfato de (2,2-difenil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)-guanidina, p. f. 229°.

Análisis: Calculado para $(C_{17}H_{19}N_3O_2)_2 \cdot H_2SO_4$:

C, 58.94; H, 5.82; N, 12.13.



Encontrado: C, 59.00; H, 6.08; N, 12.20.

Este compuesto, además de actividad antihipertensora moderada, tiene actividad anti-inflamatoria, es un inhibidor de la lipasa y disminuye la lipemia postprandial de las ratas.

EJEMPLO 17

Clorhidrato de (2,2-diciclohexil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)-guanidina.

Una solución de 27 g. de 2,2-diciclohexil-1,3-dioxolan-4-metilamina en 40 ml. de etanol. se mezcla con 13 g. de su clorhidrato de 2-metil-2-tioseudourea disuelto en 60 ml. de etanol en un matraz conectado mediante un sistema cerrado a través de un condensador de reflujo enfriado por agua, a una trampa de hielo seco. El matraz se calienta sobre el baño de vapor a reflujo durante 3 horas, tiempo durante el cual se recogen 2.5 g. de metilmercaptano. La mezcla de reacción se diluye después con 75 ml. de éter. Se forman dos fases líquidas y la fase acuosa, un jarabe pesado, se separa. Se diluye con agua y se lava con éter fresco y después se deja reposar a +2° durante dos días cuando se forma un precipitado. Se recrystaliza en 25 ml. de agua y después en metano-acetato de etilo para dar clorhidrato de (2,2-diciclohexil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)-guanidina, que funde a 86-90°.



- 37 -

Análisis calculado para $C_{17}H_{31}N_3O_2 \cdot HCl$

C, 58.85; H, 9.59; N, 12.11

Encontrado: C, 57.4 H, 9.4 N, 12.09.

Este compuesto posee actividad inhibidora de la lipasa, así como actividad anti-hipertensora.

Las variaciones obvias de la invención antes descrita serán evidentes para quienes sean expertos en el arte al que se refiere la presente invención.



N O T A

5

Los puntos de invención, propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presenta para que sean objeto de esta Patente de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

10

1.- Un procedimiento para producir una guanidina, que comprende la etapa de hacer reaccionar 1,3-dioxolan-4-il-alquilo inferior sustituido-amina con una tioseu-dorea para producir una guanidina que tiene unido a ella, mediante una unión alquileno inferior, un grupo 1,3-dioxo-lano, mediante su átomo de carbono en la posición 4.

15

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-cación 1 en el cual el grupo alquilo inferior de la amina es metilo.

20

3.- Un procedimiento de conformidad con la rei-vindicación 1, en donde el átomo de carbono en la posición 2 del anillo dioxolano lleva como únicos sustituyentes, de uno a dos grupos hidrocarburo no aromáticos.

25

4.-Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-cación 3, en donde los sustituyentes en la posición 2 son cada uno alquilo inferior.

5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-cación 2, en el cual el átomo de carbono en la posición 2 del anillo dioxolano es parte de un anillo cicloalcano de 5 a 8 átomos de carbono.



10 NOV. 1961

6.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 5, en donde el anillo cicloalcano contiene 6 átomos de carbono.

5 7.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 5, en donde el anillo cicloalcano contiene 7 átomos de carbono.

10 8.- Un procedimiento para producir un compuesto de amina primaria, que comprende la etapa de hacer reaccionar N-(1,3-dioxolan-4-il)-alquil)-ftalimida con una base.

9.- Un procedimiento de la reivindicación 8, en donde la base es hidrazina.

10.- Un procedimiento para producir una guanidina.

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

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

20

Madrid,

P. A.

10 NOV. 1961

Alberto de Eizaburu
Por Poderes