

381114

-5



# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,

Brentford, MIDDLESEX, Inglaterra

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE COMPUESTOS DE PIRROLIDINOGUANIDINA"

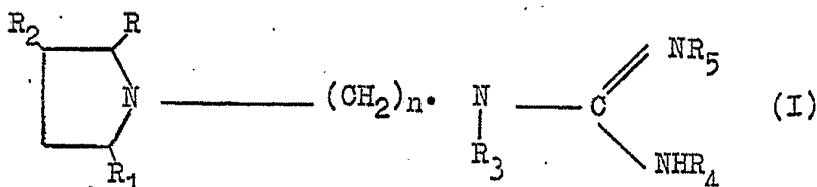
Prioridad: Patente británica n.º 55.708 del 7-12-1.967

GC.-



1 Este invento se refiere a nuevos compuestos de pirrolidinoguanidina que poseen buena actividad reductora de la presión sanguínea con escasos efectos secundarios.

5 Por consiguiente, el presente invento proporciona compuestos de pirrolidinoguanidina de fórmula (I):



10 y sus sales de adición con ácido no tóxicas, donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R<sub>2</sub> es un grupo alquilo inferior o cicloalquilo; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y uno de los radicales R<sub>4</sub> o R<sub>5</sub> puede ser también un grupo amino o nitro o bien R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman un puente etilénico -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; y n vale de 2 a 8.

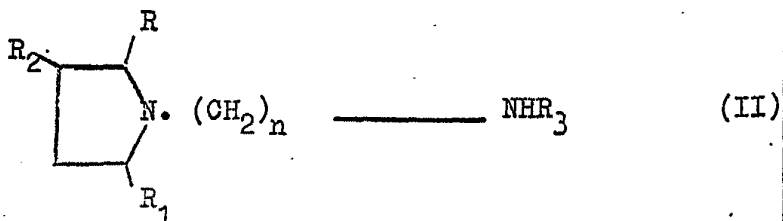
20 Los compuestos de este invento pueden existir en forma de isómeros cis y trans y estas formas también están incluidas. Como estos compuestos contienen también átomos de carbono asimétricos, pueden existir en formas ópticamente activas y de nuevo se pretende que estas formas queden incluidas en el invento.

25 En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

30 El invento también proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una pirrolidinoalquilamina de fórmula (II):



1



5

donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y n son los definidos anteriormente, o una sal de la misma, con un agente de guanilación, preferiblemente una S-alquilisotiourea o una sal de adición con ácido de la misma.

Entre los agentes de guanilación adecuados se encuentran los siguientes:

10

- (1) O-alquilisotiourea o S-alquilisotiourea o una sal de adición con ácido de las mismas,
- (2) cianamida o una cianamida sustituida o sales de metales alcalinos de las mismas;
- (3) una sal de 1-guanilpirazol o de un 1-guanilpirazol alquilado tal como 1-guanil-3,5-dimetilpirazol o 1-guanil-3,4-dimetilpirazol,
- (4) una S-alquilisotiosemicarbazida, cuando uno de los radicales R<sub>4</sub> o R<sub>5</sub> es un grupo NH<sub>2</sub>,
- (5) una N-alquil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina, cuando uno de los radicales R<sub>4</sub> o R<sub>5</sub> es un grupo NO<sub>2</sub>,
- (6) una 2-nitroaminoimidazolina cuando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman un puente etilénico.

15

20

25

Preferiblemente el agente de guanilación es una S-alquilisotiourea o sus sales de adición con ácidos y éste se calienta con la amina o sus sales en un disolvente inerte para dar el compuesto de fórmula (I).

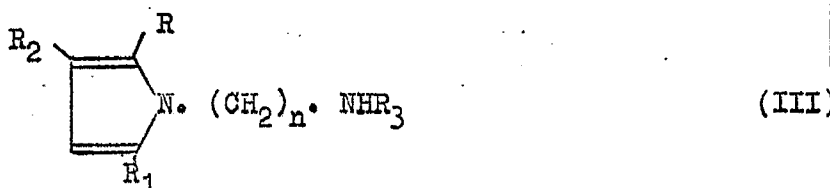
30

Las pirrolidinoalquilaminas de partida pueden ser preparadas por hidrogenación catalítica en solución del pirrol correspondiente de fórmula (III):



- 5

1



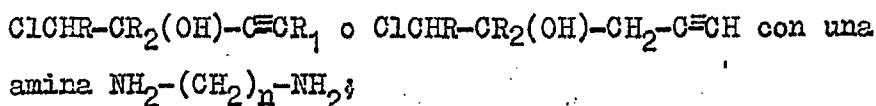
5

por ejemplo utilizando un catalizador de ródio/alúmina o de paladio al 5 o 10 % en carbono. Cuando R o R<sub>1</sub> es distinto de un átomo de hidrógeno, en esta reacción pueden producirse mezclas de isómeros cis-trans.

10

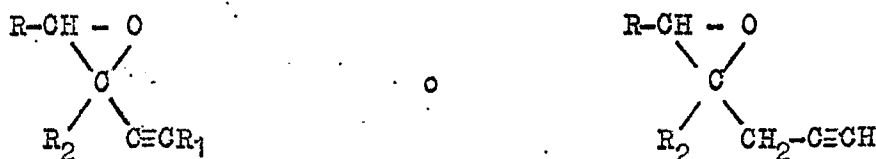
Para preparar las pirrolalquilaminas de fórmula (III) pueden utilizarse varios métodos y especialmente los siguientes:

(1) reacción de un clorocarbinol acetilénico



15

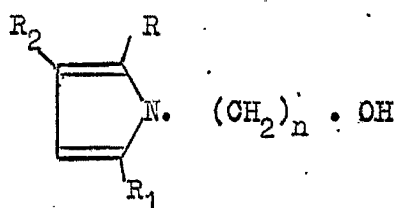
(2) reacción de un epóxido acetilénico de fórmula:



con una amina NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>;

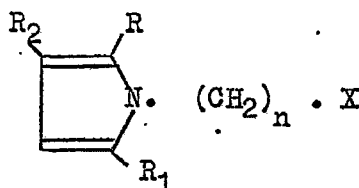
20

(3) por conversión de un pirrolalcoanol de fórmula:



25

en un derivado reactivo de fórmula:



30

donde X es un átomo de halógeno o el resto de un ácido



1 sulfónico, especialmente ácido toluen-p-sulfónico y  
reacción de este compuesto con una amina  $R_3NH_2$ .

5 Las pirrolidinoalquilaminas de fórmula (II) son  
también compuestos nuevos, como otros productos intermedios  
aquí descritos.

El invento también proporciona una composición far-  
macéutica que comprende una pirrolidinoguanidina de fórmu-  
la (I) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.  
Los vehículos adecuados son excipientes, cargas, aglutinan-  
tes y agua esterilizada para dar composiciones para adminis-  
10 tración por vía oral, parentérica y otras.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento.

EJEMPLO 1

Se calientan a reflujo durante 17 horas 11,85 g  
15 de 3-clorometilbut-1-in-3-ol, 60,8 g (63,4 ml) de hidrato  
de etilendiamina y 40 ml de etanol. El disolvente y el ex-  
ceso de etilendiamina se separan a vacío y se añaden 10 ml  
de solución acuosa al 40 % de hidróxido sódico. Después de  
separar el agua de la mezcla por destilación azeotrópica  
20 con benceno, la eliminación del disolvente da lugar a 9,67 g  
de un aceite que se destila para dar 5,82 g (47 %) de 1-( $\beta$ -  
aminoetil)-3-metilpirrol, p.e. 65,5-66°C/2 mm,  $n_D^{22,5}$  1,5115.  
(Encontrado: C, 67,75; H, 9,7; N, 22,6;  $C_7H_{12}N_2$  requiere:  
C, 68,0; H, 10,2; N, 22,9 %).

25 Este pirrol (12,4 g) se hidrogena a la temperatura  
ambiente y 500 psi (35 kg/cm<sup>2</sup>) de presión en 250 ml de eta-  
nol y 40 ml de ácido clorhídrico 5 N, en presencia de 5,0 g  
de rodio al 5 % en alúmina como catalizador. Al cabo de 60  
horas se filtra el catalizador y se separa el disolvente a  
30 vacío. El residuo se disuelve en agua, se alcaliniza con so



1 lución diluida de hidróxido sódico y la solución se extrae  
continuamente con éter dando 11,6 g. de un aceite. Por desti-  
lación se obtienen 8,72 g (68 %) de 1-(β-aminoetil)-3-metil-  
pirrolidina, p.e. 66°C/14 mm,  $n_D^{16}$  1,4631. (Encontrado: C,  
5 65,8; H, 12,6; N, 22,1;  $C_7H_{16}N_2$  requiere: C, 65,5; H, 12,5;  
N, 21,9 %).

La pirrolidina (3,84 g) se calienta a reflujo duran-  
te 3½ horas con 4,17 g de sulfato de S-metilisotiuronio,  
30 ml de etanol y 20 ml de agua. Después de enfriar, se fil-  
10 tra la solución, se neutraliza con 6,0 ml de ácido sulfúri-  
co 5 N y se evapora a vacío para dar un líquido muy vis-  
coso que, por ebullición con etanol, forma 7,31 g (91 %) de  
un sólido incoloro, p.f. 233-237°C (desc.). Por cristaliza-  
ción en etanol/agua se obtienen 5,4 g (68 %) de sulfato de  
15 1-(β-guanidinoetil)-3-metilpirrolidina, p.f. 243,5-245,5°C  
(desc.) en forma de placas incoloras. (Encontrado: C, 35,4;  
H, 7,9; N, 21,2; S, 12,2;  $C_8H_{20}N_4SO_4$  requiere: C, 35,8; H,  
7,5; N, 20,9; S, 11,9 %).

#### EJEMPLO 2

20 Se calientan a reflujo durante 20 horas 48,15 g de  
3-clorometilhept-1-in-3-ol, 182,4 g (190,2 ml) de hidrato  
de etilendiamina y 120 ml de etanol. Siguiendo el procedi-  
miento descrito en el Ejemplo 1 se obtienen 24,1 g (49 %)  
de 1-(β-aminoetil)-3-n-butylpirrol, p.e. 106-107°C/3 mm,  
25  $n_D^{21}$  1,4982. (Encontrado: C, 72,2; H, 11,1; N, 17,1;  $C_{10}H_{18}N_2$   
requiere: C, 72,3; H, 10,8; N, 16,9 %).

Por hidrogenación de este pirrol (12,4 g) durante  
48 horas a la temperatura ambiente y 700 psi (49 kg/cm<sup>2</sup>) de  
presión en 250 ml de etanol y 30 ml de ácido clorhídrico  
30 5 N, en presencia de 4,0 g de rodio al 5 % en alúmina como



1 catalizador, se obtienen 7,91 g (62 %) de 1-(β-aminoetil)-  
3-n-butilpirrolidina, p.e. 90-92°C/1 mm,  $n_D^{20}$  1,4650.

5 Se calientan a reflujo durante 3½ horas 7,66 g de la  
pirrolidina, 6,28 g de sulfato de S-metilisotiuronio, 50 ml  
de etanol y 30 ml de agua. Trabajando como antes se obtie-  
nen 10,4 g (73 %) de sulfato de 1-(β-guanidinoetil)-3-n-bu-  
tilpirrolidina, p.f. 194-197°C (desc.), en forma de placas  
incoloras. (Encontrado: C, 42,2; H, 8,5; N, 18,15; S, 10,6;  
10  $C_{11}H_{26}N_4SO_4$  requiere: C, 42,5; H, 8,4; N, 18,0; S, 10,3 %).

EJEMPLO 3

Se calientan a reflujo durante 17 horas 57 g de 4-  
clorometilpent-1-in-4-ol, 150 g (166 ml) de etilendiamina  
anhídra y 150 ml de etanol. Trabajando en la forma descri-  
ta en el Ejemplo 1, se obtienen 26,9 g (45 %) de 1-(β-ami-  
15 noetil)-2,4-dimetilpirrol, p.e. 72°C/0,9 mm,  $n_D^{17,5}$  1,5140.  
(Encontrado: C, 69,6; H, 10,15; N, 20,2;  $C_8H_{14}N_2$  requiere:  
C, 69,6; H, 10,15; N, 20,3 %).

Por hidrogenación de 13,96 g de pirrol en las con-  
diciones descritas en el Ejemplo 1, se obtienen 6,98 g  
20 (48 %) de 1-(β-aminoetil)-2,4-dimetilpirrolidina, p.e. 71°C/  
14 mm,  $n_D^{17}$  1,4578. (Encontrado: C, 67,2; H, 13,2; N, 19,7;  
 $C_8H_{18}N_2$  requiere: C, 67,6; H, 12,7; N, 19,7 %).

Alternativamente, la hidrogenación puede realizarse  
empleando ácido acético glacial o solución acuosa de ácido  
25 acético como disolvente en lugar de etanol/ácido clorhídri-  
co 5 N. También puede cambiarse el catalizador de rodio al  
5 % en alúmina por paladio al 5 % o al 10 % en carbón. Los  
rendimientos de la hidrogenación varían entre 40 y 60 %.

Tratando 6,59 g de la pirrolidina con 6,45 g de sul-  
30 fato de S-metilisotiuronio en etanol acuoso, bajo reflujo



1 durante 3½ horas, seguido de tratamiento en la forma descri-  
ta en el Ejemplo 1, se obtienen 6,46 g (50 %) de hidrato de  
sulfato de 1-(β-guanidinoetil)-2,4-dimetilpirrolidina, p.f.  
291-292°C (desc.), cristalizando en acetona/agua. (Encontra-  
5 do: C, 36,1; H, 8,3; N, 18,9; S, 10,8; C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O re-  
quiere: C, 36,0; H, 8,0; N, 18,7; S, 10,7 %).

EJEMPLO 4

Se calientan a reflujo durante 21 horas 15,8 g de  
3-clorometilhex-1-in-3-ol, 39 g (43,5 ml) de etilendiamina  
10 anhidra y 50 ml de etanol. Siguiendo el procedimiento del  
Ejemplo 1 se obtienen 10,8 g (66 %) de 1-(β-aminoetil)-3-  
n-propilpirrol, p.e. 58-60°C/0,1 mm, n<sub>D</sub><sup>18,5</sup> 1,4990. (Encon-  
trado: C, 71,0; H, 10,7; N, 18,3; C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> requiere: C, 71,1;  
H, 10,5; N, 18,4 %).

15 Por hidrogenación de 9,4 g del pirrol en las condi-  
ciones descritas en el Ejemplo 1 se obtienen 7,2 g (74 %) de  
1-(β-aminoetil)-3-n-propilpirrolidina, p.e. 59,5-60°C/  
0,7 mm, n<sub>D</sub><sup>17,5</sup> 1,4641. (Encontrado: C, 69,3; H, 13,0; N,  
16,9; C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> requiere: C, 69,25; H, 12,8; N, 17,9 %).

20 Por tratamiento a reflujo durante 3½ horas de 4,0 g  
de pirrolidina con 3,6 g de sulfato de S-metilisotiouronio  
en etanol acuoso, seguido de las operaciones descritas en  
el Ejemplo 1, se obtienen 2,4 g (32 %) de hemihidrato de sul-  
fato de 1-(β-guanidinoetil)-3-n-propilpirrolidina, p. f.  
25 >300°C cristalizado de etanol/agua. (Encontrado: C, 39,2;  
H, 8,0; N, 18,2; S, 11,1; C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>·½H<sub>2</sub>O requiere: C,  
39,4; H, 8,2; N, 18,3; S, 10,5 %).

EJEMPLO 5

30 Se calientan a reflujo durante 24 horas 60,2 g de  
4-cloro-3-fenilbut-1-in-3-ol, 108,0 g (120 ml) de etilen-



1 diamina anhidra y 200 ml de etanol. Trabajando en la forma  
descrita en el Ejemplo 1 se obtienen 33,1 g (54 %) de  
1-( $\beta$ -aminoetil)-3-fenilpirrol, p.e. 116-122°C/0,06 mm,  
n<sub>D</sub><sup>19</sup> 1,6195, caracterizado como hidrocloruro, p.f. 204-207°C  
5 (desc.). (Encontrado: C, 64,7; H, 7,0; N, 12,5; Cl, 16,3;  
C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>·HCl requiere: C, 64,7; H, 6,7; N, 12,6; Cl, 16,0 %).

Por hidrogenación de 10 g del pirrol en las condicio-  
nes descritas en el Ejemplo 1 se obtienen 4,2 g (41 %) de  
1-( $\beta$ -aminoetil)-3-ciclohexilpirrolidina, p.e. 90-91°C/0,4 mm,  
10 n<sub>D</sub><sup>18</sup> 1,4938. (Encontrado: C, 73,75; H, 12,5; N, 13,85;  
C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub> requiere: C, 73,5; H, 12,2; N, 14,3 %).

Por tratamiento a reflujo durante 3½ horas de 9,8 g  
de la pirrolidina con 6,7 g de sulfato de S-metilisotiouro-  
nio en etanol acuoso, seguido de las operaciones del Ejem-  
15 plo 1, se obtienen 14,4 g (81 %) de sesquihidrato de sulfa-  
to de 1-( $\beta$ -guanidinoetil)-3-ciclohexilpirrolidina, p.f.  
208-211°C (desc.) cristalizado de etanol/agua. (Encontrado:  
C, 43,1; H, 8,25; N, 15,2; S, 9,2; C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>·3/2H<sub>2</sub>O re-  
quiere: C, 43,0; H, 8,55; N, 15,4; S, 8,8 %).

#### EJEMPLO 6

20 Se calientan a reflujo durante 24 horas 22,4 g de  
3-clorometilpent-1-in-3-ol, 60,1 g (67 ml) de etilendiamina  
anhidra y 100 ml de etanol. Trabajando en la forma descrita  
en el Ejemplo 1 se obtienen 14,4 g (62 %) de 1-( $\beta$ -aminoetil)-  
25 -3-etilpirrol, p.e. 64,5-65°C/9 mm, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5067. (Encontrado:  
C, 69,2; H, 10,3; N, 20,1; C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> requiere: C, 69,6; H,  
10,1; N, 20,3 %).

Por hidrogenación de 12,3 g del pirrol en las condi-  
ciones descritas en el Ejemplo 1 se obtienen 7,3 g (57 %)  
30 de 1-( $\beta$ -aminoetil)-3-etilpirrolidina, p.e. 79-81°C/14 mm,



1  $n_D^{18,5}$  1,4633. (Encontrado: C, 67,3; H, 12,7; N, 19,65;  
 $C_8H_{18}N_2$  requiere: C, 67,6; H, 12,7; N, 19,7 %).

5 Por tratamiento a reflujo durante  $3\frac{1}{2}$  horas de 5,0 g de la pirrolidina con 4,9 g de sulfato de S-metilisotiocuro-  
nio en etanol acuoso, seguido de las operaciones descritas en el Ejemplo 1, se obtienen 7,5 g (74 %) de sulfato de 1-( $\beta$ -guanidinoetil)-3-etilpirrolidina, p.f. 259-261°C (desc.), cristalizado de etanol/agua. (Encontrado: C, 38,0; H, 7,9; N, 19,4; S, 11,3;  $C_9H_{22}N_4SO_4$  requiere: C, 38,3; H, 7,8; N, 19,85; S, 11,35 %).

10

EJEMPLO 7

15 Se calientan a reflujo durante 30 horas 52,2 g de 4-clorometilhex-1-in-4-ol, 122,0 g (136 ml) de etilendiami-  
na anhidra y 200 ml de etanol. Trabajando en la forma des-  
crita en el Ejemplo 1 se obtienen 36,7 g (68 %) de 1-( $\beta$ -aminoetil)-4-etil-2-metilpirrol, p.e. 82-87°C/1,3-1,8 mm,  $n_D^{20}$  1,5087. (Encontrado: C, 71,0; H, 10,5; N, 18,3;  $C_{19}H_{16}N_2$  requiere: C, 71,1; H, 10,5; N, 18,4 %).

15

20 Por hidrogenación de 33,1 g del pirrol en las con-  
diciones descritas en el Ejemplo 1 se obtienen 12,2 g (36%)  
de 1-( $\beta$ -aminoetil)-4-etil-2-metilpirrolidina, p.e. 88-89,5°C/  
15 mm,  $n_D^{16,5}$  1,4598, caracterizado como di-toluen-p-sulfo-  
nato, p.f. 157-158°C. (Encontrado: C, 54,4; H, 7,2; N, 5,6;  
S, 13,2;  $C_{23}H_{36}N_2S_2O_6$  requiere: C, 55,2; H, 7,2; N, 5,6;  
S, 12,8 %).

20

25

30 Por tratamiento a reflujo durante 3 horas de 6,0 g de la pirrolidina con 5,4 g de sulfato de S-metilisotiocuro-  
nio, seguido de las operaciones descritas en el Ejemplo 1,  
se obtienen 8,0 g (70 %) de sulfato de 1-( $\beta$ -guanidinoetil)-4-etil-2-metilpirrolidina, p.f. 248-250,5°C (desc.) cris-

30



1 talizado de etanol/agua. (Encontrado: C, 40,7; H, 8,2;  
N, 18,8; S, 11,2;  $C_{10}H_{24}N_4SO_4$  requiere: C, 40,6; H, 8,1;  
N, 18,9; S, 10,8 %).

EJEMPLO 8

5 Se disuelven en 200 ml de éter, 71,5 g (45 ml) de  
3-bromopropino y una porción de 10 ml de la solución se  
añade sobre 14,65 g de torneaduras de magnesio cubiertas  
con 200 ml de éter. Cuando se inicia la reacción, se enfría  
la mezcla a  $-10^{\circ}C$  y se agrega gota a gota el resto de la so-  
lución de 3-bromopropino a  $-10^{\circ}C$ . A continuación se añaden  
10 gota a gota 55,7 g de 1-cloro-3,3-dimetilbutan-2-ona en  
200 ml de benceno y la mezcla se agita durante 4 horas más  
a  $-10^{\circ}C$ . Después se añaden 250 ml de ácido sulfúrico 5 N  
seguidos de 250 ml de agua. Después de filtrar, el produc-  
to se extrae en éter y la porción etérea se lava con agua,  
15 con solución saturada de bicarbonato sódico y finalmente  
con agua. Después de secar sobre sulfato magnésico, se sepa-  
ra el éter a presión reducida. Por cuidadoso fraccionamien-  
to del aceite crudo (65,3 g) se efectúa la separación en  
20 4,2 g (6 %) de 4-clorometil-5,5-dimetilhex-1-in-4-ol, p.e.  
 $65-68^{\circ}C/3,6$  mm,  $n_D^{14,5}$  1,4828 y 7,9 g (14 %) de 4-terc-butil-  
4,5-epoxipent-1-ino, p.e.  $36-38,5^{\circ}C/3,5$  mm,  $n_D^{17}$  1,4482.

Se calientan a reflujo durante 24 horas 3,0 g de  
4-clorometil-5,5-dimetilhex-1-in-4-ol, 6,2 g (6,7 ml) de  
25 etilendiamina anhidra y 100 ml de etanol. Trabajando en la  
forma descrita en el Ejemplo 1 se obtienen 2,2 g (71 %) de  
1-( $\beta$ -aminoetil)-4-terc-butil-2-metilpirrol, p.e.  $60-62^{\circ}C/$   
 $0,05$  mm,  $n_D^{17}$  1,5007. (Encontrado: C, 73,1; H, 11,3; N, 15,1;  
 $C_{11}H_{20}N_2$  requiere: C, 73,3; H, 11,1; N, 15,6 %).

30 Alternativamente, se calientan a reflujo durante 24



1 horas 6,85 g de 4-terc-butil-4,5-epoxipent-1-ino, 17,75 g  
(19,4 ml) de etilendiamina anhidra y 100 ml de etanol. El di-  
solvente y el exceso de etilendiamina se separan a vacío y  
5 el agua se elimina por destilación azeotrópica con benceno.  
Por eliminación del disolvente y destilación se obtienen  
6,4 g (72 %) de 1-(β-aminoetil)-4-terc-butil-2-metilpirrol.

Por hidrogenación de 7,0 g del pirrol en las condi-  
ciones descritas en el Ejemplo 1 se obtienen 4,3 g (60 %) de  
1-(β-aminoetil)-4-terc-butil-2-metilpirrolidina, p.e. 105-  
10 109°C/14 mm,  $n_D^{21}$  1,4618. (Encontrado: N, 14,8;  $C_{11}H_{24}N_2$  re-  
quiere: N, 15,2 %).

Por tratamiento a reflujo durante 3½ horas de 3,3 g  
de la pirrolidina con 2,5 g de sulfato de S-metilisotiouro-  
nio en etanol acuoso, seguido de las operaciones descritas  
15 en el Ejemplo 1, se obtienen 4,2 g (70 %) de hemihidrato de  
sulfato de 1-(β-guanidinoetil)-4-terc-butil-2-metilpirrolidi-  
na, p.f. 246-249°C (desc.), cristalizado de etanol/agua. (En-  
contrado: C, 43,4; H, 8,7; N, 16,5; S, 9,8;  $C_{12}H_{28}N_4SO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$   
requiere: C, 43,2; H, 8,7; N, 16,8; S, 9,6 %).

20 EJEMPLO 9

Se calientan a reflujo durante 6 días 143,3 g de  
4-cloro-3-metilpent-1-in-3-ol y 450 g (500 ml) de etilendiami-  
na anhidra. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejem-  
plo 1 se obtienen 60,0 g (43 %) de 1-(β-aminoetil)-2,3-dime-  
25 tilpirrol, p.e. 72°C/0,9 mm,  $n_D^{19}$  1,5162. (Encontrado: C,  
69,75; H, 10,3; N, 20,5;  $C_8H_{14}N_2$  requiere: C, 69,6; H, 10,15;  
N, 20,3 %).

Por hidrogenación de 27,6 g del pirrol en las condi-  
ciones descritas en el Ejemplo 1, se obtienen 16,0 g (56,5 %)  
30 de 1-(β-aminoetil)-2,3-dimetilpirrolidina, p.e. 81-83°C/18 mm



1  $n_D^{20}$  1,4640, caracterizado como dipicrato, p.f. 320-321°C.  
(Encontrado: C, 40,0; H, 4,1; N, 18,5;  $C_{20}H_{24}N_8O_{14}$  requiere: C, 40,0; H, 4,0; N, 18,7 %).

5 Por tratamiento a reflujo durante 5 horas de 8,0 g  
de pirrolidina con 7,8 g de sulfato de S-metilisotiouronio  
en etanol acuoso, seguido de las operaciones descritas en  
el Ejemplo 1, se obtienen 13,6 g (86 %) de hemihidrato de  
sulfato de 1-(β-guanidinoetil)-2,3-dimetilpirrolidina, p.f.  
272-274°C (desc.). (Encontrado: C, 37,35; H, 7,8; N, 19,6;  
10 S, 11,2;  $C_9H_{22}N_4SO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  requiere: C, 37,15; H, 7,9; N,  
19,2; S, 11,0 %).

La 1-(β-aminoetil)-2,3-dimetilpirrolidina prepara-  
da en la forma antes descrita se obtiene como una mezcla de  
isómeros cis y trans en la relación 65:35 respectivamente.  
15 Estos isómeros pueden ser separados por cromatografía prepa-  
rativa de gas-líquido escalada, empleando una columna de  
aceite de silicona DC 550 al 20 % en celite y nitrógeno co-  
mo gas de arrastre.

Por tratamiento de cada uno de los isómeros puros  
20 por separado con sulfato de S-metilisotiouronio en la for-  
ma acostumbrada seguido de las operaciones descritas en el  
Ejemplo 1, se obtiene sulfato de cis-2,3-dimetil-1-(β-guani-  
dinoetil)pirrolidina, p.f. 292-295°C (desc.). (Encontrado:  
C, 38,6; H, 8,0; N, 20,0; S, 11,4;  $C_9H_{22}N_4SO_4$  requiere:  
25 C, 38,3; H, 7,8; N, 19,9; S, 11,35 %). y hemihidrato de sul-  
fato de trans-2,3-dimetil-1-(β-guanidinoetil)pirrolidina,  
p.f. 294-295°C (desc.). (Encontrado: C, 37,4; H, 7,8;  
N, 18,7; S, 11,0;  $C_9H_{22}N_4SO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  requiere: C, 37,15; H, 7,9;  
N, 19,2; S, 11,0 %).



EJEMPLO 10

1 Sobre una solución agitada de bromuro de propargil  
magnesio (preparado a partir de 357 g (225 ml) de 3-bromopro-  
pino y 72 g de torneaduras de magnesio como se describe en  
5 el Ejemplo 8) en éter a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se agregan gota a gota 210 g  
de 3-clorobutan-2-ona en 500 ml de benceno. Tratando en la  
forma descrita en el Ejemplo 8 se obtienen 230,9 g (80 %) de  
de 5-cloro-4-metilhex-1-in-4-ol, p.e.  $35-40^{\circ}\text{C}/0,7-1,0$  mm,  
 $n_{\text{D}}^{19}$  1,4702. (Encontrado: Cl, 23,5;  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClO}$  requiere: Cl,  
10 24,2 %).

Se calientan a reflujo durante 3 días 146,5 g de  
5-cloro-4-metilhex-1-in-4-ol y 360 g (400 ml) de etilendiami-  
na. Por tratamiento en la forma descrita en el Ejemplo 1 se  
obtienen 115,1 g (76 %) de 1-( $\beta$ -aminoetil)-2,3,5-trimetilpi-  
15 rrrol, p.e.  $60-65^{\circ}\text{C}/0,01$  mm,  $n_{\text{D}}^{21,5}$  1,5171. (Encontrado: C,  
70,3; H, 10,6; N, 18,1;  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2$  requiere: C, 71,1; H, 10,5;  
N, 18,4 %).

Por hidrogenación de 20 g del pirrol en las condi-  
ciones descritas en el Ejemplo 1 se obtienen 15,6 g (77 %) de  
20 de 1-( $\beta$ -aminoetil)-2,3,5-trimetilpirrolidina, p.e.  $78,5-$   
 $80^{\circ}\text{C}/11$  mm,  $n_{\text{D}}^{20}$  1,4995, caracterizado como dipicrato, p.f.  
 $227-228^{\circ}\text{C}$ . (Encontrado: C, 41,0; H, 4,3; N, 18,4;  
 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_{14}$  requiere: C, 41,05; H, 4,2; N, 18,25 %).

Por tratamiento a reflujo durante 4 horas de 7,1 g  
25 de la pirrolidina con 6,3 g de sulfato de S-metilisotiouro-  
nio en etanol acuoso, seguido de las operaciones descritas  
en el Ejemplo 1, se obtienen 9,7 g (72 %) de sulfato de  
1-( $\beta$ -guanidinoetil)-2,3,5-trimetilpirrolidina, p.f.  $275-$   
 $278^{\circ}\text{C}$  (desc.), cristalizado de etanol agua. (Encontrado:



1 C, 40,3; H, 8,2; N, 18,7; S, 10,9;  $C_{10}H_{24}N_4SO_4$  requiere:  
C, 40,6; H, 8,1; N, 18,9; S, 10,8 %).

EJEMPLO 11

5 A lo largo de un periodo de 1 hora se añade bromuro de etilmagnesio (preparado a partir de 164,0 g (113 ml) de bromuro de etilo y 36,0 g de torneaduras de magnesio en éter) sobre 700 ml de éter saturado de 1-butino. Durante la adición, la temperatura interna se mantiene por debajo de 10°C y se hace burbujear por la mezcla de reacción una corriente permanente de 1-butino. A continuación se enfría  
10 la mezcla a 5°C y se añaden gota a gota 93 g de cloroacetona. Después de agitar durante toda la noche a la temperatura ambiente, se añaden con precaución 250 ml de solución saturada de cloruro amónico y el precipitado inorgánico resultante se separa por filtración y se lava con éter. El filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar 136 g de un aceite. Por cuidadoso fraccionamiento se obtienen 57,5 g (39 %) de 5-clorometilhex-3-in-5-ol, p.e. 81°C/11 mm,  $n_D^{21}$  1,4710. (Encontrado:  
15 C, 57,2; H, 7,6; Cl, 24,5;  $C_7H_{11}ClO$  requiere: C, 57,3; H, 7,5; Cl, 24,2 %). También se aislan 24,0 g (20 %) de 2-clorometilbutan-2-ol debido a la reacción entre el bromuro de etilmagnesio sin transformar y la cloroacetona.

25 Se calientan a reflujo durante 24 horas 48,8 g de 5-clorometilhex-3-in-5-ol, 108,0 g (120,0 ml) de etilendiamina anhidra y 150 ml de etanol. Trabajando en la forma descrita en el Ejemplo 1 se obtienen 36,8 g (73 %) de 1-(β-aminoetil)-2-etil-4-metilpirrol, p.e. 79-80°C/0,12 mm,  $n_D^{21}$  1,5085 (Encontrado: C, 70,4; H, 10,8; N, 18,0;  $C_9H_{16}N_2$  requiere:  
30 C, 71,1; H, 10,5; N, 18,4 %).



1 Por hidrogenación de 20 g del pirrol en las condi-  
ciones descritas en el Ejemplo 1, se obtienen 18,1 g (88 %)   
de 1-(β-aminoetil)-2-etil-4-metilpirrolidina, p.e. 82°C/  
12 mm,  $n_D^{21}$  1,4610, caracterizado como dipicrato, p.f. 180-  
5 181°C. (Encontrado: C, 41,3; H, 4,3; N, 18,1;  $C_{21}H_{26}N_8O_{14}$   
requiere: C, 41,05; H, 4,2; N, 18,25 %).

Por tratamiento de 7,6 g de la pirrolidina con  
6,95 g de sulfato de S-metilisotiocuronio en etanol acuoso  
a reflujo durante 4½ horas, seguido de las operaciones des-  
10 critas en el Ejemplo 1, se obtienen 10,6 g (71 %) de sulfa-  
to de 1-(β-guanidinoetil)-2-etil-4-metilpirrolidina, p.f.  
272-274°C (desc.), cristalizado de etanol/agua. (Encontrado:  
C, 40,05; H, 8,2; N, 18,6; S, 11,4;  $C_{10}H_{24}N_4SO_4$  requiere:  
C, 40,6; H, 8,1; N, 18,9; S, 10,8 %).

15 EJEMPLO 12

Se calientan a reflujo durante 23 horas 25 g de  
4-clorometilpent-1-in-4-ol, 84,5 g (95 ml) de 1,3-diaminopro-  
pano y 200 ml de etanol. Se separa el disolvente a vacío, se  
añaden 18,9 ml de solución acuosa al 40 % de hidróxido só-  
20 dico y la mezcla se extrae con cloroformo. Los extractos en  
cloroformo se concentran a vacío hasta volumen reducido y  
después la solución concentrada se extrae con petróleo-éter  
(60-80°C). Después de secar sobre sulfato magnésico, se eva-  
pora a vacío el petróleo-éter para dar 17,1 g de un aceite  
25 crudo. Por destilación se obtienen 14,1 g (50 %) de 1-(γ-ami-  
nopropil)-2,4-dimetilpirrol, p.e. 78-80°C/1 mm,  $n_D^{20}$  1,5081.  
(Encontrado: C, 71,55; H, 10,6; N, 18,4;  $C_9H_{16}N_2$  requiere:  
C, 71,1; H, 10,5; N, 18,4 %).

Por hidrogenación de 11,6 g del pirrol en las condi-  
30 ciones descritas en el Ejemplo 1 se obtienen 8,0 g (66 %) de



1 1-(γ-aminopropil)-2,4-dimetilpirrolidina, p.e. 82-86°C/13 mm  
 $n_D^{21}$  1,4595 caracterizado como dipicrato, p.f. 195-198°C.  
(Encontrado: C, 41,0; H, 4,4; N, 18,2;  $C_{21}H_{26}N_8O_{14}$  requiere:  
C, 41,05; H, 4,2; N, 18,25 %).

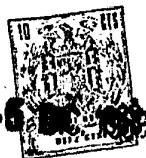
5 Por tratamiento a reflujo durante  $3\frac{1}{2}$  horas de 1,32 g  
de la pirrolidina con 1,18 g de sulfato de S-metilisotiouro  
nio en etanol acuoso, seguido de las operaciones descritas  
en el Ejemplo 1, se obtienen 1,4 g (56 %) de hemihidrato de  
sulfato de 1-(γ-guanidinopropil)-2,4-dimetilpirrolidina,  
10 p.f. 292-294°C (desc.), cristalizado de etanol/agua. (Encon-  
trado: C, 39,8; H, 8,2; N, 18,3; S, 10,6;  $C_{10}H_{24}N_4SO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$   
requiere: C, 39,4; H, 8,2; N, 18,3; S, 10,5 %).

#### EJEMPLO 13

15 Se calientan a reflujo durante 24 horas 17 g de  
4-clorometilpent-1-in-4-ol, 60 g de 1,8-diamino-n-octano y  
150 ml de etanol. Por tratamiento en la forma descrita en  
el Ejemplo 12 se obtienen 17,2 g (60 %) de 1-(ω-amino-n-oc-  
til)-2,4-dimetilpirrol, p.e. 112-114°C/0,02 mm,  $n_D^{20}$  1,4919.  
(Encontrado: C, 75,7; H, 12,0; N, 12,4;  $C_{14}H_{26}N_2$  requiere:  
20 C, 75,8; H, 11,7; N, 12,6 %).

Por hidrogenación de 14,7 g del pirrol en las con-  
diciones descritas en el Ejemplo 1 se obtienen 10,0 g  
(50 %) de 1-(ω-amino-n-octil)-2,4-dimetilpirrolidina, p.e.  
96°C/0,35 mm,  $n_D^{23}$  1,4620. (Encontrado: C, 73,8; H, 13,5;  
25 N, 12,2;  $C_{14}H_{30}N_2$  requiere: C, 74,3; H, 13,3; N, 12,4 %).

Por tratamiento a reflujo durante  $3\frac{1}{2}$  horas de  
4,0 g de la pirrolidina con 2,5 g de sulfato de S-metiliso-  
tiouronio en etanol acuoso, seguido de las operaciones des-  
critas en el Ejemplo 1, se obtienen 6,5 g (95 %) de hidra-  
30 to de sulfato de 1-(ω-guanidino-n-octil)-2,4-dimetilpirroli-



1 dina, en forma de una goma higroscópica. (Encontrado: C, 47,1; H, 9,75; N, 14,5; S, 8,7;  $C_{15}H_{32}N_4SO_4 \cdot H_2O$  requiere: C, 46,9; H, 9,4; N, 14,6; S, 8,3 %).

EJEMPLO 14

5 A una solución agitada de 14,2 g de 1-( $\beta$ -aminoetil)-2,4-dimetilpirrolidina (preparada en la forma descrita en el Ejemplo 3) en 100 ml de etanol acuoso al 50 %, se añaden en pequeñas porciones 10,1 g de N-metil-N<sup>1</sup>-nitro-N-nitrosoguanidina, manteniendo la temperatura de la mezcla por  
10 debajo de 20°C. Después de agitar durante toda la noche, se separa por filtración el producto cristalino, se lava con etanol acuoso al 50 % y se seca sobre pentóxido de fósforo. Por recristalización en acetato de etilo se obtienen  
15 7,45 g (46 %) de N- $\beta$ -(2,4-dimetil-1-pirrolidinil)-etil-N<sup>1</sup>-nitroguanidina, p.f. 121°C, en forma de placas incoloras. (Encontrado: C, 47,3; H, 8,4; N, 30,9;  $C_9H_{19}N_5O_2$  requiere: C, 47,2; H, 8,3; N, 30,6 %).

20 Se disuelven en butanona 6,9 g de la guanidina y se hace pasar a través de la solución una corriente de cloruro de hidrógeno anhidro provocando la precipitación del monohidrocloreuro (7,95 g, 99 %), p.f. 158°C. Por recristalización en etanol se obtienen unas placas incoloras, p.f. 158°C. (Encontrado: C, 40,6; H, 7,55; N, 26,45; Cl, 13,5;  $C_9H_{20}N_5ClO_2$  requiere: C, 40,7; H, 7,5; N, 26,4; Cl, 13,4 %).

EJEMPLO 15

25 Se tratan 7,1 g de 1-( $\beta$ -aminoetil)-2,4-dimetilpirrolidina (preparada en la forma descrita en el Ejemplo 3) con 8,2 g de hidroyoduro de S-metilisotiosemicarbazida en etanol, a la temperatura ambiente durante 30 horas. A continuación se evapora la mezcla a vacío y el residuo oleoso  
30



1 se disuelve en la cantidad mínima de etanol. Por adición  
de éter se produce la precipitación de 9,1 g (79 %) de un  
sólido incoloro, p.f. 110-111°C, que, por cristalización en  
etanol/éter, da 7,75 g (67 %) de hidroyoduro de N-amino-N<sup>1</sup>-  
5 β-(2,4-dimetil-1-pirrolidinil)etilguanidina, p.f. 113-114°C,  
en forma de placas incoloras. (Encontrado: C, 32,8; H, 6,6;  
N, 21,4; I, 38,4; C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>I requiere: C, 33,0; H, 6,7; N,  
21,4; I, 38,8 %).

EJEMPLO 16

10 En un matraz Vigreux se mezclan 21,9 g de 1-(β-ami-  
noetil)-2,4-dimetilpirrolidina (preparada en la forma des-  
crita en el Ejemplo 3) y 4,4 g de 2-nitroaminoimidazolina y  
se calienta en baño de aceite a 130°C. Se espera a que se  
mitigue la intensa reacción inicial y después el contenido  
15 del matraz se calienta lentamente hasta 200°C y se mantiene  
a esta temperatura durante 10 minutos. Se deja enfriar la  
mezcla y el exceso de β-pirrolidiniletilamina se separa a  
vacío (trampa de agua). Por destilación se obtienen 6,35 g  
(88 %) de 1-(β-2<sup>1</sup>-imidazoliniletil)-2,4-dimetilpirrolidina,  
20 p.e. 147-149°C/0,01 mm, en forma de líquido incoloro que so-  
lidifica dejándolo en reposo para dar unos cristales incolo-  
ros higroscópicos, p.f. 72-73°C.

Se disuelven 6,3 g de la imidazolina en etanol y  
se añaden 12,1 ml de ácido sulfúrico 5 N. Por evaporación  
25 de la solución neutra a sequedad a presión reducida y crista-  
lización del residuo sólido en etanol/acetato de etilo se  
obtienen 8,7 g (88 %) del hidrato de sulfato, p.f. 219-221°C,  
en forma de placas incoloras. (Encontrado: C, 40,5; H, 8,15;  
N, 17,2; S, 10,3; C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O requiere: C, 40,5; H, 8,0;  
30 N, 17,35; S, 10,4 %).



EJEMPLO 17

1 Se calientan a reflujo durante 24 horas 132,5 g  
de 4-clorometilpent-1-in-4-ol, 366 g (360 ml) de etanolami-  
no y 200 ml de etanol. Por tratamiento en la forma descrita  
5 en el Ejemplo 1 se obtienen 68,6 g (50 %) de 2,4-dimetil-  
1-(β-hidroxi-etil)-pirrol, p.e. 76-78°C/0,4 mm,  $n_D^{20}$  1,5094.  
(Encontrado: C, 69,4; H, 9,6; N, 10,2;  $C_8H_{13}NO$  requiere:  
C, 69,1; H, 9,35; N, 10,1 %).

10 Se agregan 30 g de cloruro de toluen-p-sulfonilo a  
una solución de 20 g de β-pirroliletanol en 100 ml de piridi-  
na a 0°C. Después de 4 días a 0°C, la mezcla se vierte so-  
bre 400 g de agua de hielo con intensa agitación. El preci-  
pitado resultante se separa por filtración, se lava con agua  
de hielo y se seca a vacío a la temperatura ambiente. Por  
15 cristalización en un gran volumen de petróleo-éter (40-60°C)  
se obtienen 32,7 g (76 %) del tosilato, p. f. 93-94°C (desc.)  
en forma de placas de color gris. (Encontrado: C, 60,8;  
H, 6,6; N, 4,5; S, 10,8;  $C_{15}H_{19}NSO_3$  requiere: C, 61,4;  
H, 6,5; N, 4,8; S, 10,9 %).

20 Se añaden 28,2 g del tosilato a 210 ml de una solu-  
ción etanólica al 33 % de metilamina y la mezcla se deja en  
reposo durante 7 días a la temperatura ambiente. Se separan  
a vacío el disolvente y el exceso de metilamina, se añaden  
10 ml de solución acuosa al 40 % de hidróxido sódico y la  
25 solución se extrae por completo con éter. Después de secar  
sobre sulfato magnésico, por evaporación del éter y destila-  
ción se obtienen 6,7 g (46 %) de 2,4-dimetil-1-(β-metilamine-  
etil)pirrol, p.e. 67-69°C/1,0 mm,  $n_D^{20}$  1,4995, caracterizado  
como pícrato, p.f. 158°C. (Encontrado: C, 47,4; H, 5,1;  
30 N, 18,3;  $C_{15}H_{19}N_5O_7$  requiere: C, 47,25; H, 5,0; N, 18,35 %).



1 Por hidrogenación de 5,9 g de este pirrol en las  
condiciones descritas en el Ejemplo 1, se obtienen 4,0 g  
(66 %) de 2,4-dimetil-1-(β-metilamino)-etilpirrolidina, p.e.  
89-90°C/25 mm,  $n_D^{21}$  1,4490, caracterizada como dipicrato,  
5 p.f.: 141-142°C (desc.). (Encontrado: C, 41,0; H, 4,4; N, 18,2;  
 $C_{21}H_{26}N_8O_{14}$  requiere: C, 41,05; H, 4,2; N, 18,25 %).

Por tratamiento a reflujo durante 16 horas de 3,2 g  
de la pirrolidina con 2,9 g de sulfato de S-metilisotiouro-  
nio en etanol acuoso, seguido de las operaciones descritas  
10 en el Ejemplo 1, se obtienen 2,6 g (40 %) de sesquihidrato  
de sulfato de N-metil-N-β-(2,4-dimetil-1-pirrolidinil)-etil-  
guanidina, p.f.: 254-258°C (desc.) cristalizado de etanol/  
agua. (Encontrado: C, 37,4; H, 7,5; N, 17,2; S, 9,4;  
 $C_{10}H_{24}N_4SO_4 \cdot 3/2H_2O$  requiere: C, 37,2; H, 7,45; N, 17,35;  
15 S, 10,2 %).

#### EJEMPLO 18

Se calientan a reflujo durante 19 horas 50 g de  
4-clorometilpent-1-in-4-ol, 165 g (190 ml) de 1,2-diaminopro-  
pano y 100 ml de etanol. Por tratamiento en la forma descri-  
20 ta en el Ejemplo 1 se obtienen 26,9 g (47 %) de un aceite  
incoloro, p.e. 60-65°C/0,05 mm,  $n_D^{21}$  1,5048, que se demuestra  
que es una mezcla 65:35 de 1-(β-aminopropil)-2,4-dimetilpi-  
rrol y β-(2,4-dimetil-1-pirrolil)-propilamina respectivamen-  
te. (Encontrado: C, 69,75; H, 10,8; N, 18,0;  $C_9H_{16}N_2$  requie-  
25 re: C, 71,4; H, 10,5; N, 18,4 %).

Se hidrogena a la temperatura ambiente y presión  
atmosférica 15,2 g de esta mezcla de pirroles en 100 ml de  
etanol y 40 ml de ácido clorhídrico 5 N, en presencia de  
4,0 g de rodio al 5 % en alúmina, como catalizador. Al cabo  
30 de 24 horas, por tratamiento como el descrito en el Ejemplo



1 1, se obtienen 10,5 g (67 %) de un aceite incoloro, p.e.  
78-82°C/14 mm,  $n_D^{19}$  1,4526, que resulta ser una mezcla 63:37  
de 1-( $\beta$ -aminopropil)-2,4-dimetilpirrolidina y  $\beta$ -(2,4-dime-  
5 til-1-pirrolidinil)-propilamina respectivamente. (Encontra-  
do: C, 69,0; H, 13,1; N, 17,9;  $C_9H_{20}N_2$  requiere: C, 69,25;  
H, 12,8; N, 17,95 %).

Por tratamiento a reflujo durante 3 horas de 5,0 g  
de esta mezcla de pirrolidinas con 4,4 g de sulfato de S-  
metilisotiouronio en etanol acuoso, seguido de las operacio-  
10 nes descritas en el Ejemplo 1, se obtienen 9,5 g (100 %)   
de una mezcla cristalina incolora de sulfato de 1-( $\beta$ -guanid-  
inopropil)-2,4-dimetilpirrolidina y sulfato de  $\beta$ -(2,4-dime-  
til-1-pirrolidinil)-propilguanidina. Por recristalización  
en etanol se obtienen 2,25 g de placas incoloras, p.f.  
15 304-305°C (desc.). (Encontrado: C, 39,4; H, 8,15; N, 18,35;  
S, 10,65;  $C_{10}H_{24}N_4SO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  requiere: C, 39,4; H, 8,2;  
N, 18,3; S, 10,5 %).

#### EJEMPLO 19

Se calienta durante 2½ horas, con agitación, una  
20 mezcla de nitrato de 1-guanil-3,5-dimetilpirazol y 1-( $\beta$ -ami-  
noetil)-2,4-dimetilpirrolidina (preparada en la forma des-  
crita en el Ejemplo 3). El exceso de amina se separa a va-  
ció y el residuo se disuelve en agua y se convierte en el  
hidrato de sulfato de 1-( $\beta$ -guanidinoetil)-2,4-dimetilpirro-  
25 lidina deseado por tratamiento con una resina cambiadora  
de anion fuerte (sulfato). La solución resultante se evapora  
a presión reducida y el residuo se recristaliza en etanol  
acuoso; el producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 3.

#### EJEMPLO 20

30 Una solución de 1-( $\beta$ -aminoetanol)-2,4-dimetilpirro-



1 lidina (preparada en la forma descrita en el Ejemplo 3) en  
etanol se neutraliza con ácido sulfúrico 5 N, se añade  
cianamida y la mezcla se calienta a reflujo durante 6 horas.  
Por eliminación del disolvente a vacío y recristalización  
5 del residuo en etanol acuoso se obtiene hidrato de sulfato  
de 1-( $\beta$ -guanidinoetil)-2,4-dimetilpirrolidina, idéntico al  
compuesto obtenido en el Ejemplo 3.

EJEMPLO 21

10 Una solución de 1-( $\beta$ -aminoetil)-2,4-dimetilpirro-  
lidina (preparada en la forma descrita en el Ejemplo 3) en  
agua se neutraliza con ácido sulfúrico 5 N, a continuación  
se añade una cantidad equivalente de cianamida monosódica  
y la mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas. Después  
se trata la mezcla con una cantidad equivalente de ácido  
15 sulfúrico 5 N y se evapora a vacío. Por recristalización  
del residuo en etanol/agua se obtiene el hidrato de sulfa-  
to de 1-( $\beta$ -guanidinometil)-2,4-dimetilpirrolidina deseado;  
el producto es idéntico al compuesto obtenido en el Ejem-  
plo 3.

EJEMPLO 22

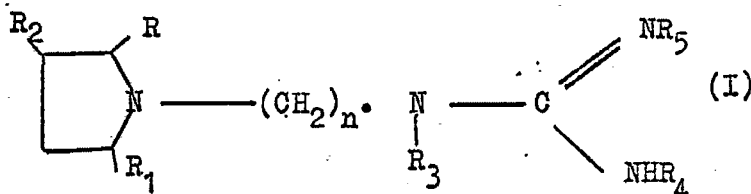
20 Se disuelven en etanol acuoso 1-( $\beta$ -aminoetil)-  
2,4-dimetilpirrolidina (preparada en la forma descrita en  
el Ejemplo 3) y sulfato de o-metilisouronio y se calienta  
a reflujo durante 4 horas. Después de neutralizar con áci-  
do sulfúrico 5 N, la mezcla se evapora a vacío y por cris-  
25 talización del residuo en etanol/agua se obtiene el hidra-  
to de sulfato de 1-( $\beta$ -guanidinoetil)-2,4-dimetilpirrolidi-  
na deseado; el producto es idéntico al compuesto obtenido  
en el Ejemplo 3.

30 En resumen, la Patente de Invención que se soli-  
cita recaerá sobre las siguientes:



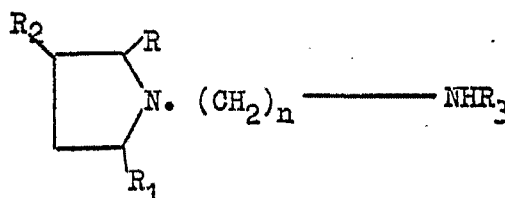
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de pirrolidinoguanidina de fórmula (I):



10 y sus sales de adición con ácido no tóxicas, donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R<sub>2</sub> es un grupo alquilo inferior o cicloalquilo; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y uno de los radicales R<sub>4</sub> o R<sub>5</sub> puede ser también un grupo amino o nitro o bien R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman un puente etilénico -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; y n tiene un valor comprendido

15 entre 2 y 8; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una pirrolidinoalquilamina de fórmula (II):



donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y n son los definidos anteriormente, o una sal de la misma, con un agente de guanilación.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el agente de guanilación es una O-alquilisotiourea o una S-alquilisotiourea o una sal de adición con ácidos de las mismas.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el agente de guanilación es cianamida o una cianamida sustituida o sales de metales alcalinos de las mismas.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en

1

5

10

15

20

25

30



1 el que el agente de guanilación es una sal de 1-guanilpirazol o un 1-guanilpirazol alquilado.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que el agente de guanilación es 1-guanil-3,5-dimetilpirazol.

6. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE PIRROLIDINOGUANIDINA".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria, que consta de veinticinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 5 de diciembre de 1.968

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15

20

25

30