

369400

P.- 42.034

Case Nº 289h

**Memoria descriptiva**



1 JUL 1969

**para solicitar PATENTE DE INVENCION, en ESPAÑA por 20 años**

**a nombre de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY**

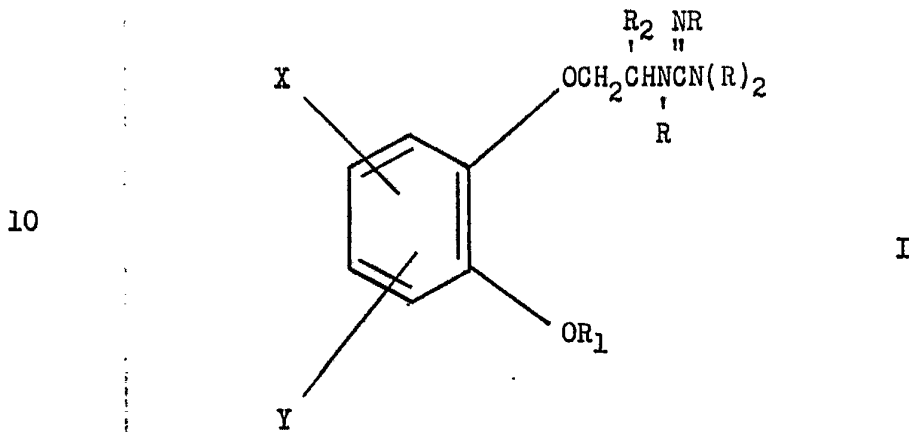
**entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana**

**con domicilio en 300 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América**

**por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVAS ARILOXIAL  
COHILGUANIDINAS"  
(Clase internacional C07d)**

La presente invención se refiere a nuevas ariloxialcoholguanidinas que son derivados de 2-metoxifenoxietilguanidina, y a métodos para preparar tales compuestos.

Los nuevos compuestos de la presente invención tienen la fórmula siguiente:



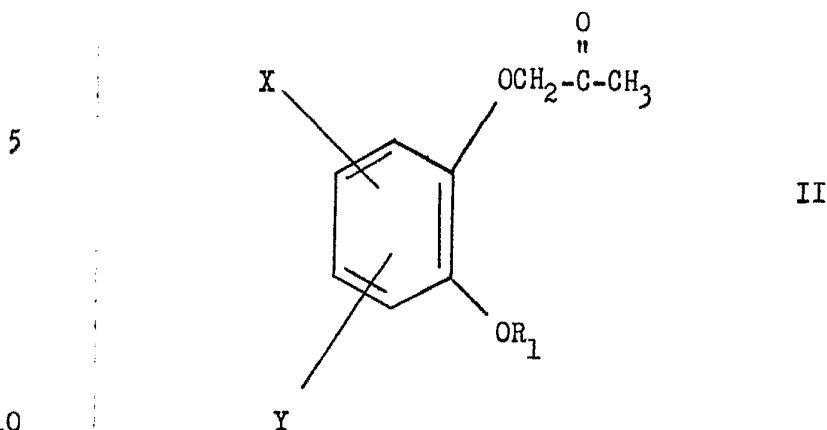
15 en la cual X e Y se seleccionan de entre hidrógeno, un halógeno tal como cloro, bromo y flúor, trifluorometilo, nitró, amino, alcohol sulfonamido inferior, hidroxilo y benciloxi, R y R<sub>2</sub> se seleccionan de entre hidrógeno, un alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo, isopropilo o butilo, fenilo, un fenilo halosustituído tal como p-clorofenilo u o-metoxifenilo, un fenil alcohol inferior de 7 a 13 átomos de carbono tal como bencilo, fenetilo y fenilisopropilo, un cicloalcohol de 3 a 7 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y un cicloalcohol-alquileo en el que las proporciones de cicloalcohol contienen 3 a 7 átomos de carbono tal como ciclohexilmetileno y ciclopentiletileno y R<sub>1</sub> es un alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo o butilo.

30 Los compuestos de la presente invención pueden



1959

prepararse convenientemente empleando, como material básico de partida, un compuesto de la fórmula:



en la cual X, Y y R<sub>1</sub> son como se ha definido anteriormente y no interfieren en la reacción ni toman parte en ella, De entre los materiales de partida que pueden emplearse son representativos los siguientes:

15

1-(o-metoxifenoxi)-2-propanona,  
1-(2-metoxi-4-clorofenoxi)-2-propanona,  
1-(2-metoxi-4-trifluorometilfenoxi)-2-propanona),  
1-(2-metoxi-5-fluorofenoxi)-2-propanona,  
20 1-(2-metoxi-4-fluorofenoxi)-2-propanona, y  
1-(2-propoxi-4--trifluorometilfenoxi)-2-propanona.

25

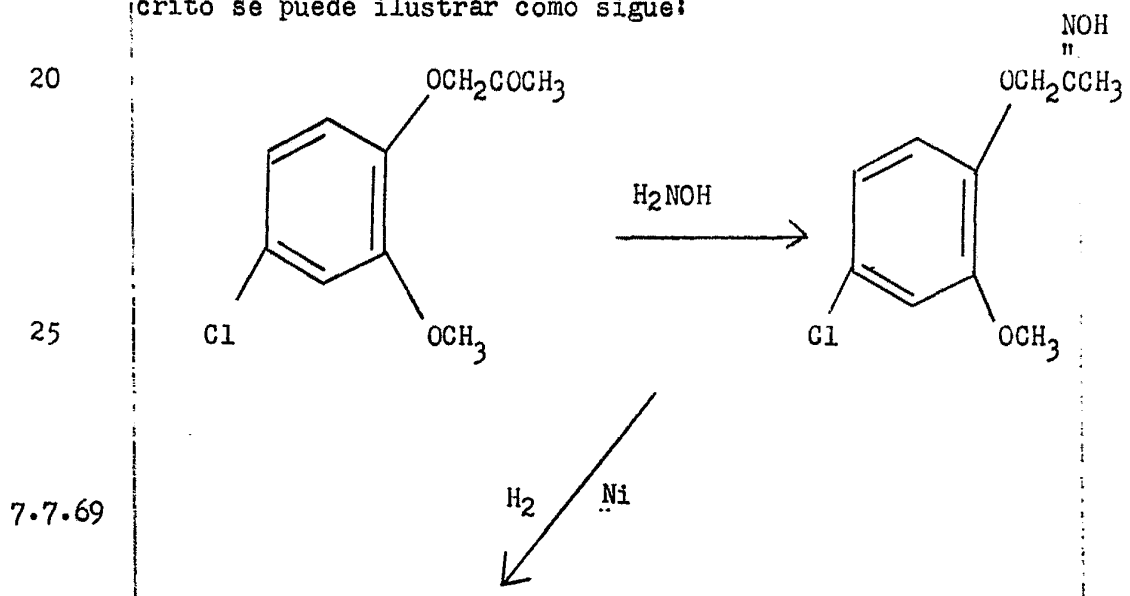
En el método preferido de preparación de los compuestos de la presente invención, el material de partida cetónico se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de un receptor de ácido a temperaturas ligeramente elevadas en un medio de etanol acuoso al 50% hasta que la reacción es completa, lo cual requiere aproximadamente 16 horas, La oxima resultante se disuelve luego en etanol y se trata con hidrógeno a presión (84 kg/cm<sup>2</sup>) en presencia de un catalizador de níquel Roney a

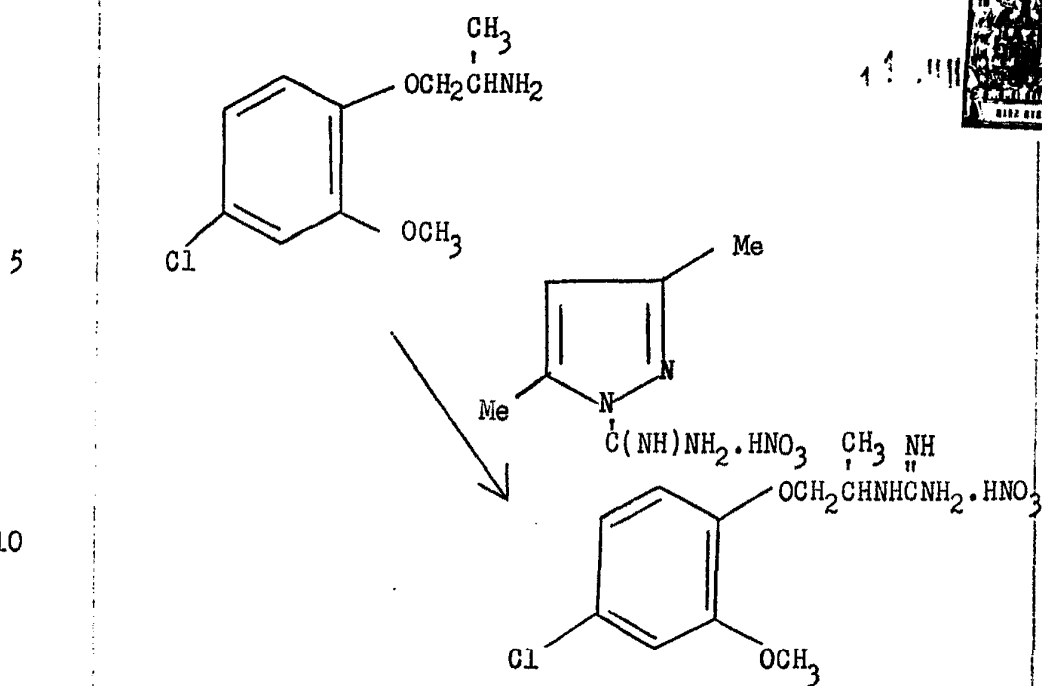
30

7.7.69



unos 25°C hasta que se ha utilizado la cantidad teórica de hidrógeno. Seguidamente se filtra la mezcla de reacción y se diluye con éter. El precipitado gomoso que se forma se trata con éter seguido de una solución concentrada de hidróxido potásico. Se separa la capa de éter, se seca y se evapora para producir el derivado de etilamina en forma de un aceite. La amina así obtenida se hace reaccionar con nitrato de 1-amidino-3,4-dimetilpirazol bajo nitrógeno a una temperatura de 100°C aproximadamente en baño de aceite hasta que se completa la reacción, lo cual requiere aproximadamente 3 horas. Si se desea, la amina se puede convertir en el derivado de guanidina empleando técnicas convencionales, utilizando cianamina ó 5-metiltiopseudo-urea en lugar de nitrato de 1-amidino-3,4-dimetilpirazol. El producto resultante se trata rápidamente con éter seco, se filtra, se seca y se recristaliza a partir de una mezcla etanol-éter para producir el derivado de etilguanidina deseado en forma purificada. El procedimiento arriba descrito se puede ilustrar como sigue:





Entre los compuestos que pueden prepararse de la manera descrita, son representativos los siguientes:

nitrate de 1-metil-2-(2-metoxi-4-clorofenoxi)-etilguanidina,

nitrate de 1-metil-2-(2-metoxifenoxi)-etilguanidina,

nitrate de 1-metil-2-(2-metoxi-5-clorofenoxi)-etilguanidina,

nitrate de 1-metil-2-(2-metoxi-5-fluorofenoxi)-etilguanidina,

nitrate de 1-metil-2-(2-metoxi-4-fluorofenoxi)-etilguanidina,

nitrate de 1-metil-2-(2-metoxi-4-trifluorometilfenoxi)-etilguanidina,

nitrate de 2-(2-metoxi-5-trifluorometilfenoxi)-etilguanidina, y

nitrate de 1-etil-2-(2-propoxi-4-bromofenoxi)-etilguanidina,

7.7.69



Los compuestos de la presente invención forman sales de adición tiociánicas, las cuales, cuando se condensan con formaldehído, producen materiales resinosos útiles como agentes decapantes, de acuerdo con las Patentes de los Estados Unidos Núms. 2.425.320 y 2.606.155. Los compuestos forman también sales de adición de ácido fluosilícico que son útiles como agentes conservadores de la madera y agentes antipolilla de acuerdo con las Patentes de los Estados Unidos Núms. 1.915.334 y 2.075.359.

En ensayos de averiguación de comportamiento en ratones, los compuestos nitrato de 1-metil-2-(2-metoxi-5-clorofenoxi)-etilguanidina y nitrato de 1-metil-2-(2-metoxi-5-fluorofenoxi)-etilguanidina exhibieron una actividad depresora del sistema nervioso central. Los ratones que recibieron dosis de 30 mg/kg ó más del compuesto intraperitonealmente en forma de suspensión al 5% en goma arábica, acusaron síntomas de depresión del sistema nervioso central. Como resultado de los ensayos de comportamiento, se encontró que ambos compuestos tenían dosis letales medias superiores a 175 mg/kg. I.P. Los estudios de comportamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el procedimiento indicado por Irwin en "Animal and Clinical Pharmacologic Techniques In Drug Evaluation" ("Técnicas Farmacológicas en Animales y Clínicas en la Evaluación de Medicamentos"), J.H. Nodine y P.E. Siegler, Eds., Year Book Publishers. Inc., 1964, págs. 36-54.

Se encontró también que los compuestos antes mencionados son efectivos para reducir la tensión sanguínea cuando se administran en dosis intravenosas de 1,0, 3,0 y 10,0 mg/kg a la preparación del perro anestesiado y vagotomizado, que es una preparación normalizada de un

7.7.69



animal para el ensayo de la actividad antihipertensiva. Cuando se destinan a uso farmacéutico, los compuestos de la presente invención se combinan preferiblemente con uno o más diluyentes farmacéuticos adecuados y se disponen en formas unitarias de dosificación adecuadas para administración oral o parenteral. Los diluyentes farmacéuticos que se pueden emplear pueden ser líquidos o sólidos, pero el diluyente líquido preferido es el agua para inyecciones de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos. En el supuesto de que el compuesto no sea soluble en agua, puede emplearse un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable tal como propilenglicol.

Los compuestos de la invención se emplean preferiblemente en productos farmacéuticos en forma de sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, p. ej., las sales de nitrato, sulfato o clorhidrato.

Generalmente, las formas de dosificación de los compuestos contendrán de 5 a 100 mg. de los ingredientes activos. Una o más de tales formas de dosificación pueden administrarse diariamente al paciente dependiendo de la condición que se trate y del peso y la edad del paciente.

Los ejemplos que siguen se presentan para ilustrar la invención:

Ejemplo 1

1-(2-Metoxifenoxi)-2-propanona oxima.

Una solución de 1-(o-metoxifenoxi)-2-propanona (18 g., 0,1 mol), clorhidrato de hidroxilamina (7,6 g., 0,11 moles), y acetato sódico trihidratado (15 g., 0,11 moles) se calienta en 250 ml. de etanol acuoso al 50% a



40° durante 16 horas, evaporándose luego casi hasta sequedad bajo vacío. Se añade agua al residuo, y la capa orgánica se recoge en éter, el cual se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evapora para producir un sólido blanco. La recristalización a partir de ciclohexanona produce 1-(2-metoxifenoxi)-2-propanona oxima en forma de agujas blancas, p.f. 77-79°.

### Ejemplo 2

#### 1-Metil-2-(2-metoxifenoxi)-etilamina

Una solución de 1-(o-metoxifenoxi)-2-propanona oxima (24,4 g., 0,125 moles) en 150 ml. de etanol se trata con hidrógeno a  $84 \text{ kg/cm}^2$  y a 25° en presencia de un catalizador de níquel Raney. Pasadas 20 horas se filtra la mezcla, y el filtrado se concentra, se diluye con éter, se trata con HCl seco, y se refrigera. Al cabo de unos días, se decanta el éter del precipitado gomoso, y se añade éter fresco seguido de 100 ml. de solución concentrada de KOH. Se separa la capa de éter, se seca ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), y se evapora hasta que se produce un aceite de color ambarino. La destilación produce 1-metil-2-(2-metoxifenoxi)-etilamina en forma de un líquido incoloro p.eb. 93-95° (a 0,15 mm.).

Anál. Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : C, 66,27; H, 8,34;  
N, 7,73

Encontrado: C, 66,84; H, 8,41; N, 7,50.

25

### Ejemplo 3

#### Nitrato de 1-metil-2-(2-metoxifenoxi)-etilguanidina

Una mezcla íntima de la amina del Ejemplo 2 (3 g., 0,0165 moles) y nitrato de 1-amidino-3,4-dimetilpirazol (3 g., 0,015 moles) se calienta bajo nitrógeno a una temperatura de 100°, en baño de aceite, durante

7.7.69



3 horas. La masa fundida enfriada se mezcla íntimamente repetidas veces con porciones de éter seco hasta que sólo queda un polvo blanco. Este se filtra, se seca, y recrystaliza a partir de etanol-éter para dar nitrato de 1-metil-2-(2-metoxifenoxi)-etilguanidina en forma de copos pequeños, blancos y no-hidroscópicos, p.f. 109-110° .

Anál. Calculado para  $C_{11}H_{18}N_4O_5$ : C, 46,14; H, 6,34; N, 19,57.

Encontrado: C, 45,82; H, 6,41; N, 19,70.

Ejemplo 4

1-(2-Metoxi-4-clorofenoxi)-2-propanona oxima

Una solución de 1-(2-metoxi-4-clorofenoxi)-2-propanona se hace reaccionar con hidroxilamina como se describe en el Ejemplo 1. El producto se recrystaliza a partir de etanol-agua para dar 1-(2-metoxi-4-clorofenoxi)-2-propanona-oxima en forma de cristales blanquecinos, p.f. 58,6-60°.

Anál.- Calculado para  $C_{10}H_{12}ClNO_3$ : C, 52,30; H, 5,27; Cl, 15,44; N, 6,10

Encontrado: C, 52,54; H, 5,25; Cl, 15,25; N, 6,18

Ejemplo 5

Clorhidrato de 1-metil-2-(2-metoxi-4-clorofenoxi)-etilamina

La oxima del Ejemplo 4 se trata como se describe en el Ejemplo 2. La reducción se lleva a cabo en presencia de níquel Raney a 45° con una presión inicial de hidrógeno de 70 kg/cm<sup>2</sup>. y el consumo teórico de hidrógeno tiene lugar en un espacio de 10 horas. La destilación del producto bruto produce 1-metil-2-(2-metoxi-4-clorofenoxi)-etilamina en forma de un aceite incoloro, p.eb.



JUL

120-122° (a 0,3 mm.).

Anál.- Calculado para  $C_{10}H_{14}ClNO_2$ : C, 55,70; H, 6,54;  
N, 6,50.

Encontrado: C, 55,40; H, 6,11; N, 6,42.

5

La sal de clorhidrato funde a 138,5-140° después de su recristalización a partir de alcohol isopropílico-éter en forma de agujas blancas.

Anál.- Calculado para  $C_{10}H_{15}Cl_2NO_2$ : C, 47,63; H, 6,00;  
N, 5,56.

10

Encontrado C, 47,76; H, 5,47; N, 5,57.

Ejemplo 6

Nitrato de 1-metil-2-(2-metoxi-4-clorofenoxi)-etilguanidina

15

La amina del Ejemplo 5 se trata como se ha descrito en el Ejemplo 3. La cristalización a partir de etanol-éter produce el nitrato de 1-metil-2-(2-metoxi-4-clorofenoxi)-etilguanidina en forma de agujas blancas, p.f. 165-166,5°.

Anál.- Calculado para  $C_{11}H_{17}ClN_4O_5$ : C, 41,19; H, 5,34;  
N, 17,47.

20

Encontrado: C, 41,21; H, 5,31; N, 17,46.

Ejemplo 7

1-(2-Metoxi-5-clorofenoxi)-2-propanona oxima

25

Una solución de 1-(2-metoxi-5-clorofenoxi)-2-propanona se trata con hidroxilamina como se ha descrito en el Ejemplo 1. El producto se recristaliza a partir de ciclohexanona para dar 1-(2-metoxi-5-clorofenoxi)-2-propanona oxima en forma de copos blancos, p.f. 83,84,5°.

Anál. Calculado para  $C_{10}H_{12}ClNO_3$ : C, 52,31; H, 5,27;  
N, 6,10.

30

Encontrado: C, 52,66; H, 5,39; N, 5,98.

7.7.69



Ejemplo 8

Clorhidrato de 1-metil-2-(2-metoxi-5-clorofenoxi)-etilamina

5 Una solución de la oxima del Ejemplo 7 se trata como se ha descrito en el Ejemplo 2. La base destilada se obtiene como un aceite incoloro, p.eb. 85-87° (a 0,1 mm.). La conversión de una parte en la sal clorhidrato produce clorhidrato de 1-metil-2-(2-metoxi-5-clorofenoxi)-etilamina en forma de un polvo blanco, p.f. 157-158°, cristalizado a partir de etanol-éter.

Anál.- Calculado para  $C_{10}H_{15}ClNO_2$ : C, 47,63; H, 6,00; N, 5,56.

Encontrado: C, 47,83; H, 6,38; N, 5,86.

15

Ejemplo 9

Nitrato de 1-metil-2-(2-metoxi-5-clorofenoxi)-etilguanidina

La amina del Ejemplo 8 se trata como se ha descrito en el Ejemplo 3. La recristalización a partir de metanol acuoso produce nitrato de 1-metil-2-(2-metoxi-5-clorofenoxi)-etilguanidina en forma de copos blancos de tamaño pequeño, p. f. 184-186°.

Anál. Calculado para  $C_{11}H_{17}ClN_4O_5$ : C, 41,19; H, 5,34; N, 17,47.

25

Encontrado: C, 40,99; H, 5,18; N, 17,23.

Ejemplo 10

1-(2-Metoxi-5-fluorofenoxi)-2-propanona-oxima

El procedimiento del Ejemplo 1 se repitió empleando 45,0 g. (0,23 moles) de 1-(2-metoxi-5-fluorofenoxi)-2-propanona como cetona. Se obtuvo la 1-(2-metoxi-5-

30



11

fluorofenoxi)-2-propanona como cetona. Se obtuvo la 1-(2-metoxi-5-fluorofenoxi)-2-propanona oxima por recristalización a partir de benceno-éter de petróleo en forma de copos blanquecinos que fundían a 81,5-83°.

5

Ejemplo 11

Clorhidrato de 1-metil-2-(2-metoxi-5-fluorofenoxi)-etilamina

10

Una solución de la oxima del Ejemplo 10 (27,6 g., 0,13 moles) se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 2. La amina deseada se obtuvo por destilación en forma de un aceite, p. eb. 83-86° (a 0,1 mm.). La sal de clorhidrato, el clorhidrato de 1-metil-2-(2-metoxi-5-fluorofenoxi)-etilamina se preparó por medios convencionales y tenía un punto de fusión de 134-136°C.

15

Anál.- Calculado para  $C_{10}H_{15}ClFNO_2$ : C, 50,96; H, 6,42; N, 5,95.

Encontrado: C, 51,39; H, 6,91; N, 5,89.

Ejemplo 12

Nitrato de 1-metil-2-(2-metoxi-5-fluorofenoxi)-etilguanidina

20

La amina del Ejemplo 11 (6,6 g.) se trató como se ha descrito en el Ejemplo 3. Por recristalización a partir de etanol, se obtuvo el nitrato de 1-metil-2-(2-metoxi-5-fluorofenoxi)-etilguanidina en forma de copos blancos de pequeño tamaño, p.f. 143-145,5°, fundiendo una muestra analítica purificada a 145-146,5°

25

Anál. Calculado para  $C_{11}H_{17}FN_4O_5$ : C, 43,43; H, 5,64;

F, 6,52; N, 18,41.

Encontrado: C, 43,63; H, 5,71; F, 5,94; N, 18,20.

7.7.69



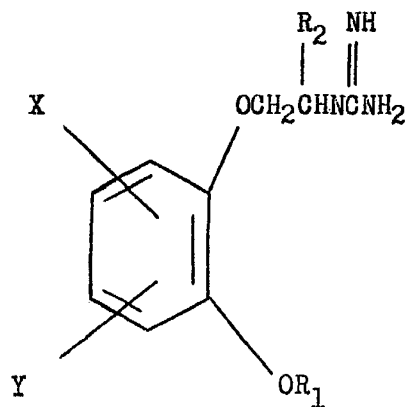
5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el día 27 de agosto de 1.968, bajo el Nº 755.744, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

10 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:

15 1.- Un procedimiento para la producción de nuevas ariloxialcoholguanidinas de la fórmula

15



I

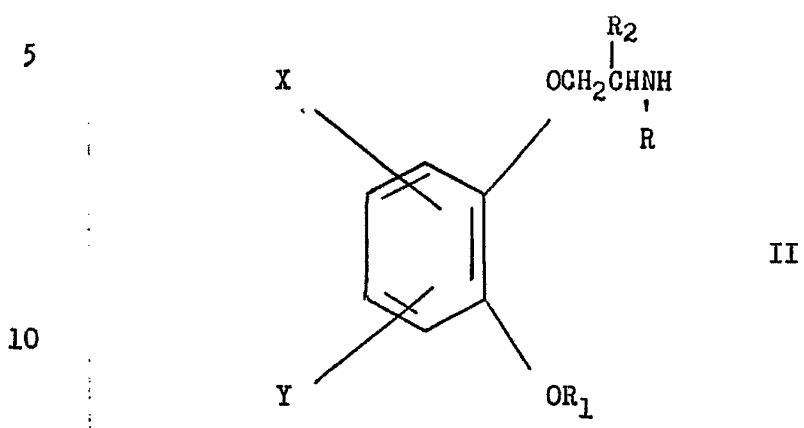
20

25 en la cual X e Y se seleccionan de entre hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluorometilo, nitro, amino, alcohol sulfonamido inferior, hidroxilo y benciloxi, R y R<sub>2</sub> se seleccionan de entre hidrógeno, alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, clorofenilo, metoxifenilo, fenilalcohol inferior de 7 a 13 átomos de carbono, cicloalcohol de 3 a 7 átomos de carbono y un cicloalcohol-alquideno inferior, en el cual la porción de cicloalcohol contiene

30

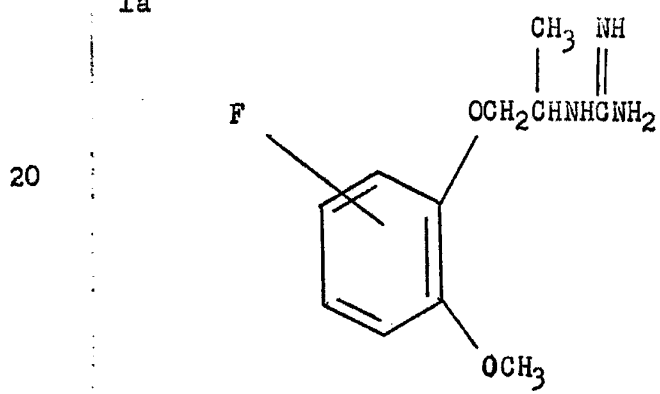


de 3 a 7 átomos de carbono y  $R_1$  es un alconilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con cianamida, 5-metiltiopseudourea o 1-amidino-3,4-dimetilpirazol para formar el compuesto de la Fórmula I.

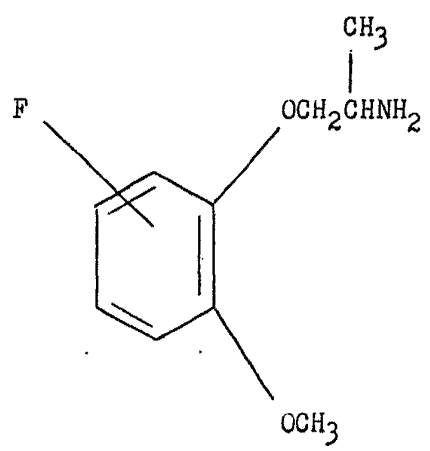
15 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la producción de un compuesto de la fórmula



que comprende hacer reaccionar



5

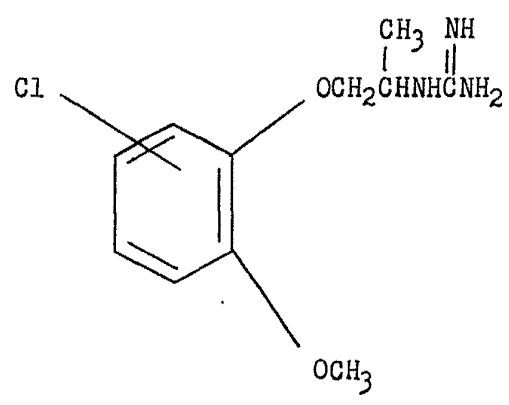


10

con 1-amidino-3,4-dimetilpirazol.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la producción de un compuesto de la fórmula

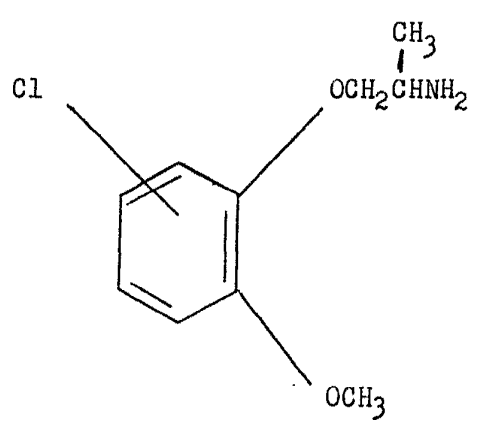
15



20

que comprende hacer reaccionar

25



30

con 1-amidino-3,4-dimetilpirazol.

4.- Un procedimiento para la producción de



de nuevas ariloxialcoholguanidinas.

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

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

Madrid,

1 JUL 1969

P.A.

de Laboro  
*[Handwritten signature]*

7.7.69

f.b.