

42546

Int. No.	C07F
----------	------

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ESTER FOSFORICO DE N-METIL-N-HIDROXIETILGUANIDINA", a favor de D. ELIO ALLEVI, residente en CANTU' (Como) Italia, Via G. Macchi 6.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación del éster fosfórico de N-metil-N-hidroxi-etilguanidina.

5. El éster fosfórico de N-metil-N-hidroxi-etilguanidina (creatinol) es un compuesto que se conoce ya desde hace varios años en el campo farmacéutico en donde ha encontrado un gran empleo como tónico, agente energético y agente miotrópico.

10. El único método conocido hasta ahora para su preparación (Patente belga Nº 666.891) provee la acción del oxiclورو de fósforo suspendido en agua sobre brom-

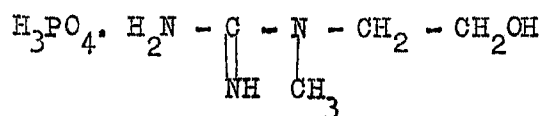
hidrato de N-metil-N-hidroxiethylguanidina.

5. Este método no es del todo satisfactorio desde el punto de vista industrial ya sea por la bien conocida peligrosidad inherente del empleo del oxocloruro de fósforo en presencia de agua, ya sea por el fuerte desarrollo de ácido clorhídrico y bromhídrico que se forma en la reacción y por la dificultad de eliminarlos.

Por otra parte es una reacción que para completarse requiere cuatro días de tratamiento.

10. Ahora se ha descubierto un método extremadamente sencillo para la producción a escala industrial, con altos rendimientos de O-fosfato de N-metil-N-hidroxiethylguanidina de alta pureza, método que elimina en particular todos los inconvenientes antes citados.

15. El procedimiento del presente invento consiste esencialmente en hacer reaccionar el fosfato de creatinina de la fórmula

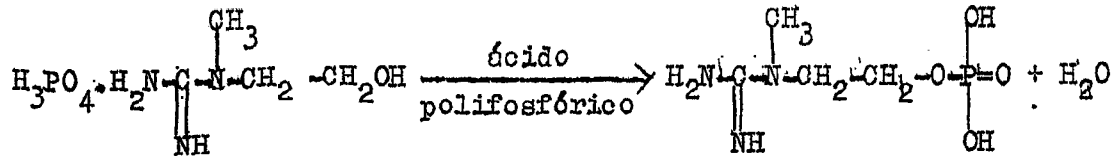


20. con ácido polifosfórico.

Los reactivos se mezclan directamente en ausencia de cualquier medio diluyente o disolvente y se llevan a fusión.

25. El calentamiento de la masa fundida se lleva a cabo, preferentemente, bajo vacío, para eliminar el agua que se va formando y acortar el procedimiento.

La reacción sobre la que se basa el nuevo procedimiento se puede indicar esquemáticamente como sigue:



5. o sea, se obtiene del todo inesperadamente una transformación de la sal de creatinol en el éster correspondiente con eliminación de agua.

10. El éster obtenido se separa por precipitación del correspondiente disolvente orgánico en que el éster es prácticamente insoluble mientras que todos los subproductos de la reacción y el eventual producto de partida residual se disuelven completamente. Los disolventos particularmente aptos son el etanol y cellosolve.

15. Para obtener un producto purísimo, con contenido de fósforo de superior al 0,5%, es preferible realizar una ulterior purificación disolviendo el producto precipitado con disolvente orgánico en agua y mezclar luego la solución acuosa con un disolvente orgánico que, además de poseer la anterior característica, sea miscible en agua. Los disolventos orgánicos antes indicados son también aptos para este procedimiento de purificación.

20. El rendimiento puede llegar al 90% de producto purísimo.

25. Se ofrece ahora un ejemplo ilustrativo, pero no limitativo, del nuevo procedimiento, quedando bien entendido que cualquier variante que pueda aportar el técnico en la materia queda comprendida dentro del alcance de la invención.

EJEMPLO

Se carga un reactor con 80 kg de ácido polifosfórico de la composición siguiente: $H_5P_3O_{10}$ - 60%; $(HPO_3)_6$ - 10%; $H_4P_2O_7$ - 15%; $(HPO_3)_x$ - 10%; contenido total en P_2O_5 cerca del 83%, y se calienta hasta una temperatura alrededor de 160°C.

Se adicionan luego al ácido polifosfórico 360 kg de fosfato de creatinol y se prosigue el calentamiento durante unas 2 horas bajo vacío, hasta una completa eliminación del agua de reacción.

10. Se vierte la masa fundida en etanol a 95°, se enfría la solución a 10° C y se separa el producto precipitado por centrifugación. Este producto se disuelve en la cantidad mínima de agua caliente y se vierte la solución en etanol.

15. Se obtienen 297 kg de óxido fosfórico de creatinol con las características siguientes:

- P.F. 240-243°C
- Índice de acidez comprendido entre 97 y 103%
- fósforo libre inferior al 0,5%
- contenido en hierro inferior a 50 partes por millón.

20.

-.-

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención la siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 29.373 A/74 del 13 de Noviembre 1974.

1. Procedimiento para la preparación del éster fosfórico de N-metil-N-hidroxi-etilguanidina, caracterizado porque se hace reaccionar el fosfato de N-metil-N-hidroxi-etilguanidina con ácido polifosfórico.

5. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se verifica en estado fundido.

10. 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo bajo vacío para eliminar el agua de reacción.

15. 4. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el éster fosfórico de N-metil-N-hidroxi-etil-guanidina se separa de la masa de reacción vertiendo la masa en un disolvente orgánico en el que el éster es prácticamente insoluble, mientras que el resto de la masa de reacción es soluble prácticamente por completo.

20. 5. Procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado porque el éster fosfórico de N-metil-N-hidroxi-etilguanidina se purifica disolviéndolo en agua y tratando la solución acuosa con un disolvente orgánico miscible en agua en donde el éster es prácticamente insoluble.

6. Procedimiento, según la reivindicación 4 o 5 caracterizado porque el disolvente orgánico se elige del grupo constituido por etanol y cellesolve.

25. 7. Procedimiento para la preparación de éster fosfórico de N-metil-N-hidroxi-etilguanidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 6 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 11-2 NOV 1975
p.a.

JAIME ISERN
p. p.

~~Elmado: JOSE F. NIETO~~