



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
(12)	457010	
(22) FECHA DE PRESENTACION		
	18-3-77	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
668.386 752.588	19-3-76 20-12-76	Estados Unidos Estados Unidos.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD/A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO HETEROCICLICO DE GUANIDINA

(71) SOLICITANTE (S)

MCNEIL LABORATORIES, INCORPORATED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Camp Hill Road, Fort Washington, Pennsylvania, Estados Unidos.

(72) INVENTOR (ES)

Chris Royce Rasmussen, de nacionalidad estadounidense.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILÍCESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUN 1978

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Derivados 1-azacarbociclo-2-ilidénicos de guanidina totalmente saturados, de 5, 6 o 7 miembros, con actividad antisecretora e hipoglicémica:

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

En la patente británica n° 1.409.768, se describen varios derivados heterocíclicos de guanidina en los que el radical heterocíclico es un 1,3-diazacarbociclo-2-ilideno saturado de 5 o 6 miembros. Estos derivados no están sustituidos en el nitrógeno imínico del radical guanidino. Por el contrario, los compuestos de esta invención se diferencian por ser un derivado mono-aza-heterocíclico saturado de guanidina y, además, contener un sustituyente voluminoso sobre el nitrógeno imínico del radical guanidino. Otra técnica anterior, pero más relacionada, puede ser la representada por la patente alemana publicada n° 2.321.330 y la patente alemana publicada n° 2.502.397.

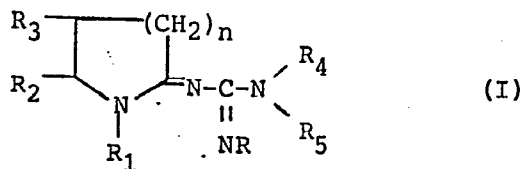
15

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

20

Esta invención se refiere a nuevos derivados heterocíclicos de guanidina con interesantes propiedades farmacológicas y, más especialmente, a los derivados de fórmula:

25



donde

n es el número entero 1, 2 o 3;

30

R₁ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciclo-

1

alquilo de 3 a 6 átomos de carbono (preferiblemente ciclopentilo y ciclohexilo), alquen-2-ilo de 3 a 5 átomos de carbono, hidroxialquilo inferior (preferiblemente hidroxietilo), aralquilo (preferiblemente bencilo) y arilo (preferiblemente fenilo);

5

R_2 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y arilo (preferiblemente fenilo);

10

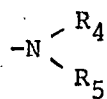
R_3 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y arilo (preferiblemente fenilo);

R_4 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, metilo y etilo;

15

R_5 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (preferiblemente ciclopentilo y ciclohexilo), aralquilo (preferiblemente bencilo) y arilo (preferiblemente fenilo y fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionados entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior);

20



25

unidos representan un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros; con la condición de que cuando $-NR_4R_5$ representa un anillo de 6 miembros, (i) dicho anillo, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre o por un átomo de nitrógeno adicional, cuyo nitrógeno adicional puede estar sustituido con alquilo inferior, fenilo o bencilo o (ii) dicho anillo puede estar sustituido con alquilo

30

1

5

10

15

20

25

30

inferior en un átomo de carbono distinto del inmediatamente adyacente al átomo de nitrógeno que está unido a la función carboximidamida, como, por ejemplo, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidino, 2,3,4,5,6,7-hexahidroazepínilo, morfolino, tiamorfolino, tiamorfolino-1-óxido, tiamorfolino-1,1-dióxido, 2,6-dialquil(inferior)morfolino (preferiblemente 2,6-dimetilmorfolino), 4-alkuil(inferior)piperazinilo (preferiblemente 4-metilpiperazinilo), 4-fenilpiperazinilo, 4-bencilpiperazinilo, 2,6-dialquil(inferior)piperazinilo (preferiblemente 2,6-dimetilpiperazinilo) y similares y

R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo de 4 a 10 átomos de carbono (preferiblemente ramificado), como, por ejemplo, t-butilo, neopentilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo y similares; cicloalquilo de 5 a 8 átomos de carbono (preferiblemente ciclopentilo y ciclohexilo); bicicloalquilo de 7 a 10 átomos de carbono como, por ejemplo, exo- y endo-2-norbornilo, 2-biciclo{2.2.2}octilo, endo-2-biciclo{3.2.1}octilo y similares; bicicloalqueno de 7 a 10 átomos de carbono como, por ejemplo, anti-7-norborneilo y similares; tricicloalquilo de 9 a 10 átomos de carbono como, por ejemplo, nor-adamantilo, 1- y 2-adamantilo, 1- y 2-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-4,7-metanoindanilo) y similares; 1-adamantilmetilo; tricicloalqueno de 9 a 10 átomos de carbono como, por ejemplo, 3-(2,3,6,6a-tetrahidro-1H-1,3a-etanopentalenilo), 5-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4,7-metanoindenilo) y similares; arilalquilo donde la función arilo es un miembro seleccio-

1 nado entre el grupo formado por fenilo y naftilo y la
función alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono
como, por ejemplo, bencilo, d o l- α -fenetilo, α , α -di-
metilbencilo, α , α -dimetil- β -fenetilo, d- o l-(α -naftil)
5 etilo y similares; α , α -tetrametilen-fenetilo; difenil-
alquilo donde la función alquilo contiene uno o dos
átomos de carbono como, por ejemplo, difenilmetilo,
2,2-difeniletilo y similares; naftilo, incluido α - y
 β -naftilo; diarilcicloalqueno fusionado como, por
10 ejemplo, 9-fluorenilo, 5-acenaftilo y similares; aril-
cicloalquilo fusionado como, por ejemplo, 4-(2,3-dihid-
dro-1H-indenilo), 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo), 7-
(biciclo{4.2.0}octa-1,3,5-trienilo) y similares;
fenilcicloalquilo donde la función cicloalquilo con-
15 tiene de 5 a 7 átomos de carbono como, por ejemplo, cis- o
trans-2-fenilciclopentilo, cis- o trans-2-fenilciclohexilo,
cis- o trans-2-fenilcicloheptilo y similares;
cicloalquilocicloalquilo donde cada función cicloalqui-
lo contiene de 5 a 7 átomos de carbono como, por ejemplo,
20 cis- o trans-2-ciclohexilciclopentilo, cis- o trans-2-ciclo-
pentilciclopentilo y similares;
fenilo; metilendioxfenilo; fenilo sustituido con uno
a tres sustituyentes seleccionados cada uno de ellos entre
el grupo formado por halógeno, alquilo inferior y alcoxi in-
25 ferior; y fenilo sustituido con un miembro seleccionado entre
el grupo formado por amino, dimetilamino, metiletilamino,
dietilamino, alcanoil(inferior)amino, tioalquilo inferior,
sulfinilalquilo inferior, sulfonilalquilo inferior, trifluor
30 metilo, hidroxil, benciloxil, alcanoiloxil inferior, alcanoil
inferior y nitro;

1 3-piridilo y 3-piridilo sustituido con uno o dos sus-
tituyentes seleccionados cada uno de ellos entre el grupo
formado por halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior,
como, por ejemplo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-cloro-3-piridi-
5 lo, 2,6-dimetil-3-piridilo, 2,6-dicloro-3-piridilo, 2,6-
dimetoxi-3-piridilo y similares y

heterociclos de 5 miembros como, por ejemplo, 2-furi-
lo y 2-tienilo.

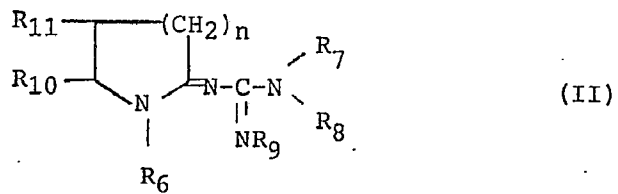
10 En el sentido utilizado aquí, el adjetivo "inferior"
indica que el grupo relevante contiene de 1 a 4 átomos de
carbono y el término "halo" representa los halógenos de pe-
so atómico inferior a 127, es decir, cloro, bromo, flúor y
yodo. Preferiblemente, cuando cualquiera de los grupos R_2 o
15 R_3 antes mencionados es alquilo o arilo, el otro es hidró-
geno y cuando n es un número entero 2 o 3, entonces R_2 y R_3
son hidrógeno.

20 Debido a la presencia de nitrógeno terciario en los
compuestos de fórmula (I), las sales de adición de ácido y
las sales cuaternarias de los mismos se obtienen fácilmente
y estas sales farmacéuticamente aceptables están incluidas
dentro de esta invención. Los compuestos (I) pueden ser con-
vertidos en sus sales de adición de ácidos no tóxicas y te-
rapéuticamente activas, por tratamiento con un ácido apropia-
do como, por ejemplo, un ácido inorgánico como un ácido halo-
25 hídrico, v.g. clorhídrico, bromhídrico y similares y ácido
sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares o con un ácido
orgánico como, por ejemplo, ácido acético, propiónico, gli-
cólico, pamoico, pirúvico, malónico, succínico, maleico,
30 fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico,
mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfóni-

1 co, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico,
p-aminosalicílico y ácidos similares. Inversamente, la forma salina puede convertirse en la forma de base libre por tratamiento con un álcali.

5 Las sales de amonio cuaternario terapéuticamente activas pueden prepararse por reacción del compuesto de fórmula (I) con agentes alquilantes, es decir, haluros y ésteres sulfúricos o sulfónicos de alquilo, alquenilo o aralquilo como, por ejemplo, yoduro de metilo, bromuro de etilo, bromuro de propilo; cloruro de alilo; cloruro de bencilo; o sulfatos de dialquilo inferior: sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo; arilsulfonatos de alquilo inferior: p-toluensulfonato de metilo; fluosulfonato de metilo; y similares. La reacción de cuaternización puede ser llevada a cabo en presencia o ausencia de un disolvente, dependiendo de si el agente cuaternizante es o no capaz de actuar también como disolvente, a la temperatura ambiente o enfriando, a la presión atmosférica o en una vasija cerrada bajo presión. Los disolventes orgánicos inertes adecuados para la reacción son éteres como éter dietílico y tetrahidrofurano, hidrocarburos como benceno y heptano, cetonas como acetona y butanona, alcoholes inferiores como etanol, propanol y butanol o amidas orgánicas como formamida o dimetilformamida. La función del anión de la sal cuaternaria es fácilmente intercambiable por técnicas convencionales de intercambio de ion.

25 Los compuestos más preferidos de esta invención, debido a su excepcional actividad hipoglicémica, pueden ser ilustrados por la siguiente fórmula:



y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales cuaternarias, donde:

n es 1 o 2;

10 R_6 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, alilo, hidroxialquilo inferior y bencilo;

R_7 es metilo o etilo;

R_8 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, ciclopentilo y ciclohexilo;

15 $-NR_7R_8$ unidos son un miembro seleccionado entre el grupo formado por pirrolidino, piperidino, morfolino y tiamorfolino;

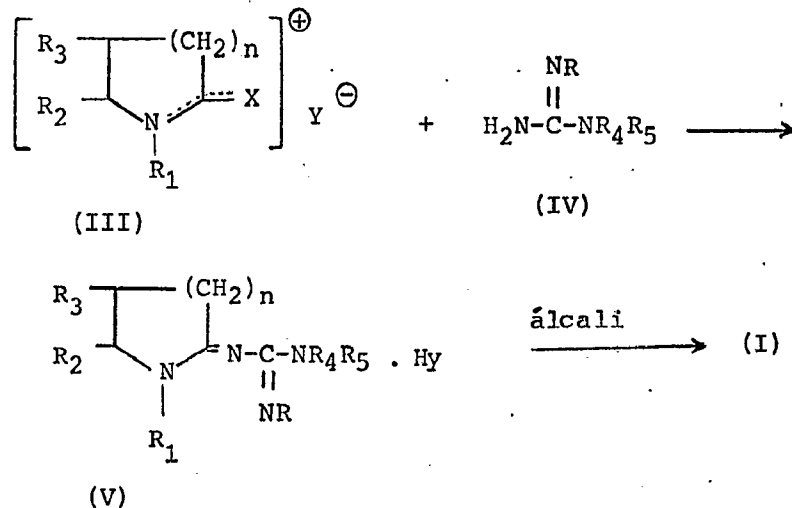
20 R_9 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo, los fenilos sustituidos anteriormente descritos distintos del sulfonilalquil(inferior)fenilo, 1-adamantilo y 1,1,3,3-tetrametilbutilo, ciclohexilo, difenilmetilo, naftilo y 9-fluorenilo;

R_{10} es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

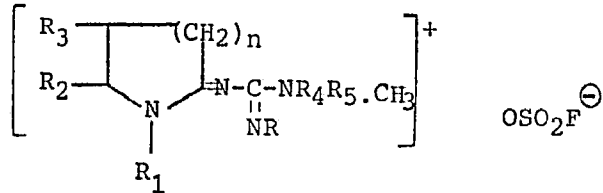
25 R_{11} es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, con la condición de que por lo menos uno de los grupos R_{10} y R_{11} es hidrógeno.

30 Los compuestos de fórmula (I) se preparan convenientemente por reacción de una sal de lactama de fórmula (III), donde de n, R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anteriormente, X es metó-

1 xi o etoxi e Y^{\ominus} es BF_4^{\ominus} u OSO_2F^{\ominus} , con un derivado de
guanidina de fórmula (IV) donde R, R_4 , R_5 y NR_4R_5 son los
definidos anteriormente, empleándose preferiblemente cantida-
des estequiométricas de las sustancias reaccionantes. Los di-
5 solventes orgánicos anhidros adecuados para efectuar la reac-
ción son los alcoholes alifáticos inferiores como, por ejem-
plo, metanol, etanol, 2-propanol, t-butanol y similares; éte-
res como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dio-
xano y similares; hidrocarburos halogenados inferiores como,
10 por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroeta-
no y similares; e hidrocarburos aromáticos como, por ejemplo,
benceno, tolueno, xileno y similares. Generalmente pueden em-
plearse temperaturas comprendidas entre $0^{\circ}C$ y la ambiente.
El producto (V), en forma de la correspondiente sal HY , se
15 convierte en la base correspondiente (I) por medios conven-
cionales, por ejemplo por tratamiento con un álcali adecuado
tales como hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos y
alcalino-térreos y similares. La reacción puede ser ilustrada
como sigue:



1 Se ha encontrado que, en las condiciones antes menciona-
das de reacción de los fluosulfonatos de lactama de fórmula
(IIIb) con las guanidinas de fórmula (IV), puede producirse
una reacción secundaria que da lugar al siguiente tipo de
5 subproductos:

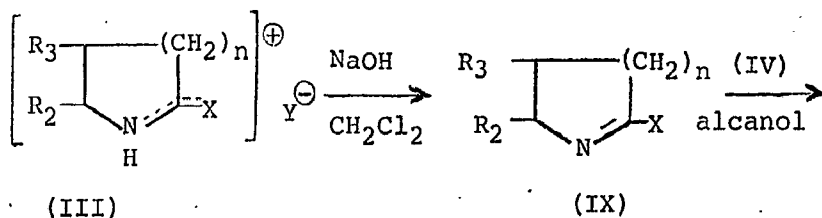


10 que pueden ser aislados por técnicas de recuperación conven-
cionales. Estas sales son derivados cuaternarios de fórmula
(I) con actividad antisecretora e hipoglicémica.

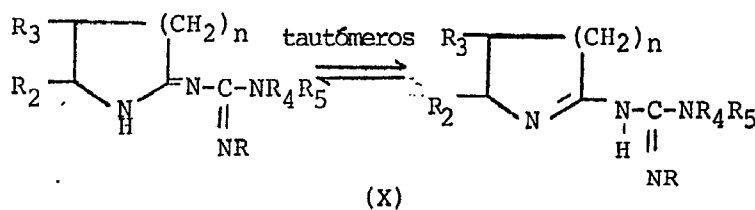
15 El método preferido de preparación de los compuestos
de fórmula (I), cuando R₁ es hidrógeno, es por reacción de la
forma básica libre de (III), mejor que el fluoborato o el
fluosulfonato, con el derivado de guanidina (IV) antes des-
crito. Mediante el tratamiento habitual de dichas sales de
20 fórmula (III) con un álcali, preferiblemente en un hidrocar-
buro halogenado como disolvente, tal como dicloruro de meti-
leno, cloroformo y similares, se obtiene fácilmente la base
libre (IX) que después se hace reaccionar con el derivado de
guanidina (IV) deseado, preferiblemente en un disolvente alca-
nólico inferior anhidro como, por ejemplo, metanol, isopropa-
25 nol, t-butanol y similares, para formar los correspondientes
compuestos de fórmula (I) que pueden existir en forma tautomé-
rica (X). Pueden emplearse ventajosamente durante esta última
etapa temperaturas elevadas, hasta la de reflujo, así como un
exceso estequiométrico de la base libre (IX).

30

1



5



10

15

20

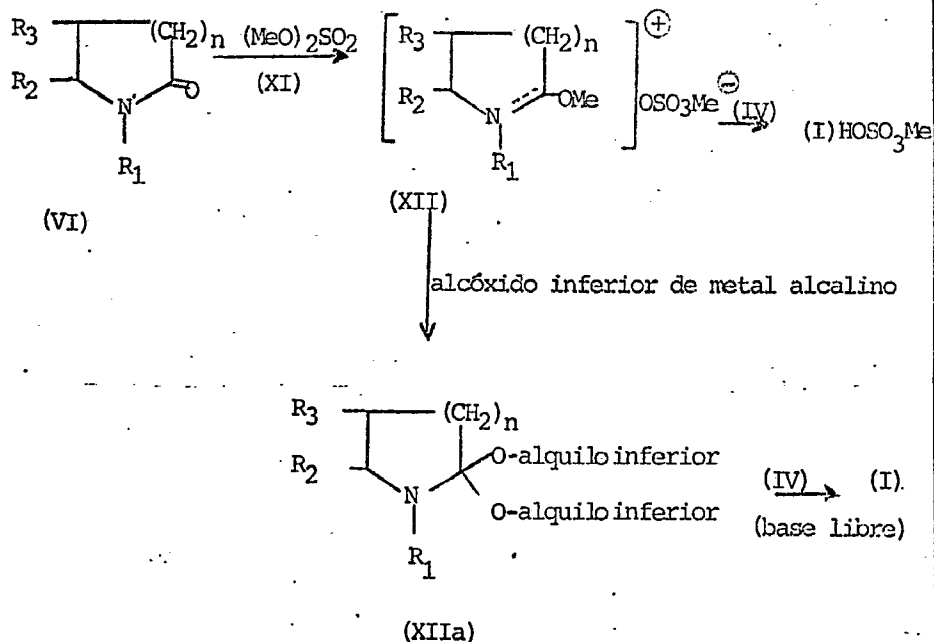
25

30

Otro método de preparación de los compuestos de fórmula (I) es la interacción de la lactama (VI) con sulfato de dimetilo (XI) para dar la correspondiente sal metosulfato de (III) de acuerdo con las condiciones de reacción descritas por Bredereck y colaboradores, Chem. Ber. 96, 1350 (1963). La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico inerte anhidro como, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, v.g. benceno, tolueno, xileno y similares; un éter, v.g. tetrahydrofurano, dioxano y similares o un halocarburo, v.g. 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares. La sal metosulfato (XII) así obtenida se hace reaccionar después con el derivado de guanidina (IV) deseado como antes, preferiblemente a 25-100°C, para dar las correspondientes sales de metilsulfato de fórmula (I) que a su vez pueden transformarse en las correspondientes bases libres de fórmula (I) por tratamiento con un álcali.

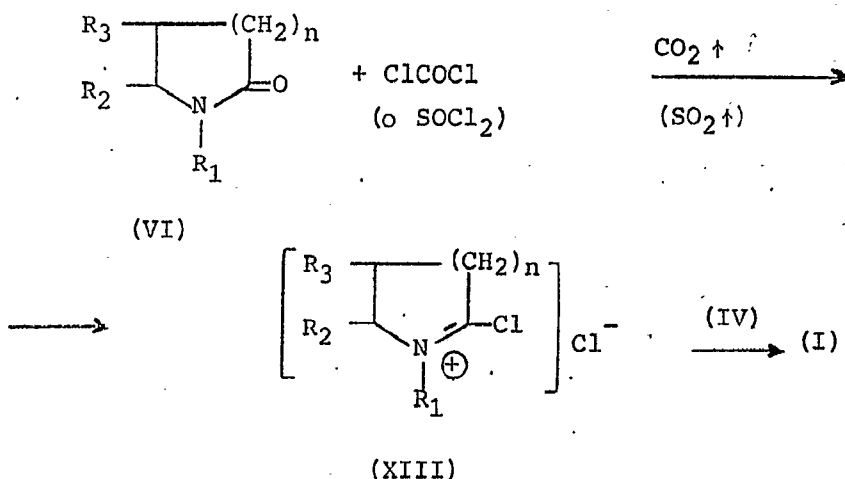
Las bases libres de fórmula (I) también pueden obtenerse a partir de la sal metosulfato (XII) por reacción de esta última con un alcóxido inferior de metal alcalino, preferiblemente

1 metóxido sódico o etóxido sódico en el correspondiente disol-
 5 vente alcohólico inferior, de acuerdo con las condiciones de
 reacción descritas por H. Brederick y colaboradores, Chem.
 Ber., 97, 3081-3087 (1964), para dar el correspondiente ace-
 10 tal de lactama de fórmula (XIIa). El acetal de lactama, a su
 vez, puede reaccionar con una guanidina apropiada de fórmula
 (IV) para dar la base libre de fórmula (I). Los esquemas de
 reacción anteriores pueden ser ilustrados como sigue:



Otro método de preparación de los compuestos de fórmula
 (I) es la interacción del precursor de guanidina (IV) con una
 25 sal cloruro de fórmula (XIII), en un disolvente aprótico anhi-
 dro como, por ejemplo, un éter, v.g. éter dietílico, dioxano,
 tetrahidrofurano y similares; un halohidrocarburo, v.g. cloro-
 formo, dicloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y similares y,
 preferiblemente, un hidrocarburo aromático, v.g. benceno, to-
 30 lueno, xileno y similares. Los cloruros (XIII) se obtienen

fácilmente por activación de la lactama (VI) con fosgeno (ClCOCl) o cloruro de tionilo (SOCl₂) de acuerdo con las directrices de W. Jentzsch y M. Seefelder, Chem. Ber., 98, 274 (1965), con desprendimiento de CO₂ o SO₂, respectivamente. El esquema de reacción anterior puede ser ilustrado como sigue:



20

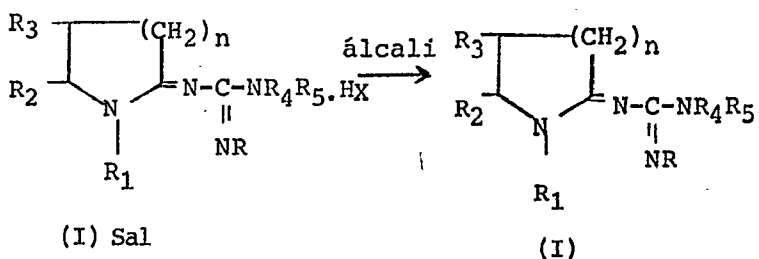
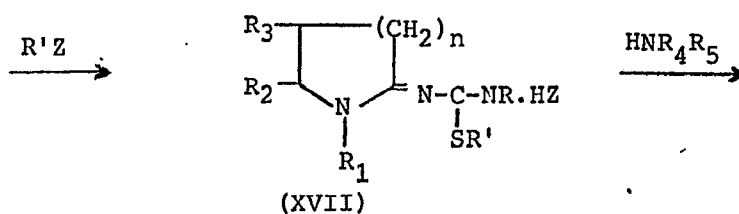
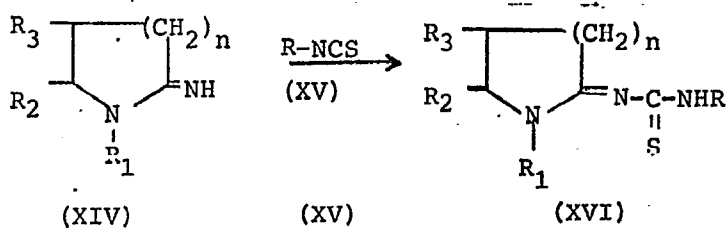
25

30

En lugar de las lactamas (VI) antes mencionadas de partida, muchos de los compuestos de fórmula (I) también pueden ser preparados a partir de los compuestos 2-imino de fórmula (XIV), donde n, R₁, R₂ y R₃ son los descritos anteriormente. Estos compuestos 2-imino (XIV) están descritos en su mayor parte en la bibliografía. Cuando no están descritos, pueden ser obtenidos por el método de la patente canadiense 950.464 (v.g. véase el Ejemplo 14 de la misma). Estos precursores 2-imino pueden reaccionar con un isotiocianato de fórmula (XV), donde R es el descrito anteriormente y, preferiblemente distinto de 9-fluorenilo, en un disolvente orgánico inerte a la reacción, v.g. benceno, CH₂Cl₂, cloroformo y similares, a temperaturas comprendidas entre 0°C y la temperatura ambiente,

1 durante unas 2 a 24 horas, en cantidades aproximadamente equi
moleculares. La función tio (=S) en las tioureas (XVI) así
obtenidas, varias de las cuales están descritas en la patente
estadounidense 3.717.648, se transforma después en una fun-
5 ción alquiltio (-SR') por reacción de (XVI) con un agente al-
quilante de fórmula R'X, donde R' es etilo o preferiblemente
metilo y X es yoduro (preferiblemente), tosilato, metosulfa-
to, mesilato, fluosulfonato y similares. Los disolventes tí-
picos para estas alquilaciones son los éteres, preferiblemen-
10 te éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano; las cetonas
inferiores, v.g. acetona, 2-butanona y similares; los halo-
hidrocarburos y alcoholes inferiores, preferiblemente diclo-
ruro de metileno y metanol, respectivamente. El yoduro de me-
tilo como agente alquilante en etanol es especialmente ade-
15 cuado. En general, se utilizan cantidades desde equimolecu-
lares hasta un gran exceso estequiométrico del agente alqui-
lante, dependiendo la cantidad de la reactividad de la tiou-
rea (XVI) o de su solubilidad en el disolvente empleado. La
reacción de alquilación puede llevarse a cabo a temperaturas
20 que van desde la ambiente a la de reflujo o en vasijas apropiadas
hermeticamente cerradas a temperaturas más altas. Los compuestos
alquiltio de fórmula (XVII), en forma de sal de adición de áci-
do (HX), se hacen reaccionar entonces a temperaturas compren-
didas entre la ambiente y la de reflujo o en vasijas apropia-
25 das herméticamente cerradas a temperaturas más altas. Los
compuestos alquiltio de fórmula (XVII), en forma de sal de
adición de ácido (HX), se hacen reaccionar después con una
amina apropiada de fórmula HNR_4R_5 , donde R_4 y R_5 son los de-
finidos anteriormente a excepción de que R_5 es fenilo o fe-
30 nilo sustituido, preferiblemente en un disolvente alcanólico
inferior, como isopropanol y t-butanol y generalmente a las

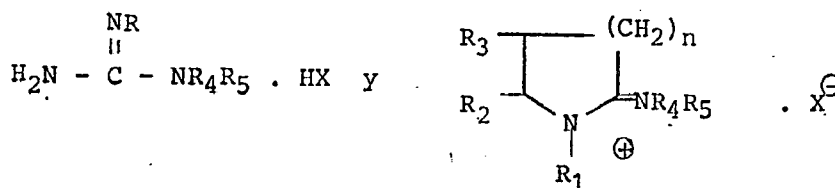
1 temperaturas de reflujo, para dar los derivados de guanidina
 de fórmula (I), en forma de sal de adición de ácido similar,
 que se obtienen fácilmente en la forma básica correspondien-
 te por tratamiento convencional con un álcali adecuado. Las
 5 reacciones anteriores pueden ser ilustradas como sigue:



25 Los isotiocianatos de fórmula (XV), muchos de los cua-
 les son conocidos, pueden prepararse de acuerdo con extensos
 procedimientos registrados en la bibliografía para la prepa-
 ración de isotiocianatos. Por ejemplo, pueden obtenerse por
 los métodos descritos por M. Bögemann y colaboradores en
 Methoden der Organische Chemie Houben-Weyl", Eugen Müller
 (Ed.), Georg Thieme Verlag (publ.) Stuttgart, Alemania, vol.
 9, págs. 867-884 (1955); "Preparation des Isothiocyanates
 30 Aromatiques" por A. Rasschaert y colaboradores, Ind.Chim.,
 Bélgica, 32, 106 (1967); patente alemana n° 1.300.559; J.Org.

1 Chem. 36, 1549 (1971); patentes estadounidenses 2.395.455 y
3.304.167; patente francesa n° 1.528.249; "A New Synthesis
of Aliphatic Isothiocyanates", Angew. Chem. internat. Ed.,
5 6, 174 (1967); Bull. Chem. Soc. Japan, 48, 2981 (1975); Te-
trahedron, 29, 691 (1973); Chem. Ber., 101, 1746 (1968) y J.
Indian Chem. Soc., 52, 148 (1975).

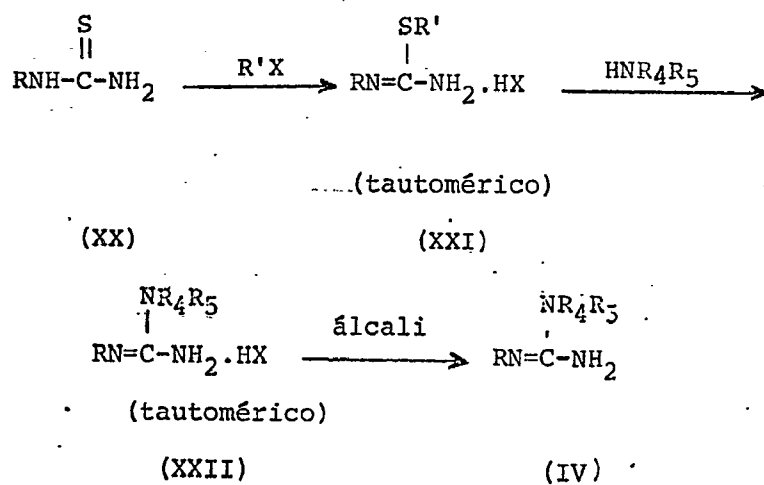
En la reacción anterior de (XVII) con la amina, HNR_4R_5 ,
se prefiere utilizar un exceso estequiométrico de esta últi-
ma, por ejemplo en relaciones molares de 1:1,05 a 1:2,0. Si
10 solamente se utiliza un ligero exceso de la amina HNR_4R_5 , pue-
de ser conveniente agregar un equivalente estequiométrico
de una alquilamina terciaria, v.g. Et_3N , para aumentar la
velocidad de reacción. En el transcurso de la reacción pueden
formarse subproductos como:



20 Mediante técnicas habituales conocidas en este campo como,
por ejemplo, solubilización fraccionada, estos subproductos
pueden separarse del producto de fórmula (I) deseado.

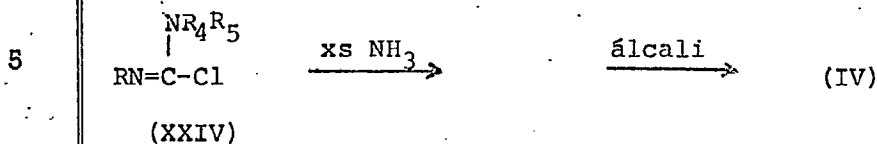
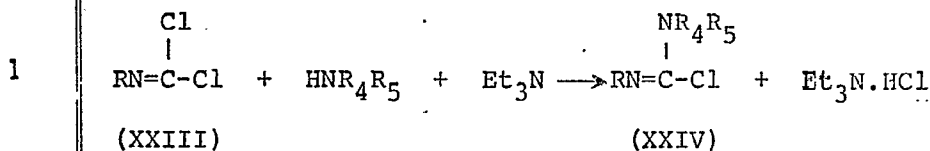
Otro método de preparación de los compuestos de fórmula
(I) a partir de los precursores 2-imino de fórmula (XIV) es
25 la reacción de dos equivalentes molares de la base libre
(XIV) con un compuesto de fórmula (XVIII), donde R_4 , R_5 y R
son los descritos anteriormente. En el transcurso de la reac-
ción se forma un equivalente del precursor 2-imino en forma
de sal (XIX). Por esta razón, la reacción se efectúa preferi-
30 blemente en un disolvente aprótico que disuelve preferentemen

1 R.L. Frank y P.V. Smith, Org. Syn. Coll. Vol. III, pág. 735
(1955); A. Rasschaert y colaboradores, Ind. Chim. Bélgica,
32,106 (1967); G. Barnikow y J. Bödeker, J. für prakt. Che-
5 mie, 313, 1148 (1971); R.G. Neville y J.J. McGee, Org. Syn.
45, 69 (1965); C.P. Joshua y K.N. Rajasekharan, Chem. & Ind.
pág. 750 (1964); y J.Chem.Soc. Transactions, pág.1702 (1924)},
se convierte en un compuesto alquiltio de fórmula (XXI) por
alquilación del primero con el agente alquilante R'X anterior-
mente descrito. El compuesto alquiltio (XXI) así obtenido se
10 hace reaccionar después con una amina apropiada de fórmula
HNR₄R₅, excepto cuando R₅ es fenilo o fenilo sustituido, pa-
ra dar el derivado de guanidina (XXII) en forma de sal de
adición de ácido (HX) que después puede convertirse en la
correspondiente forma básica (IV) por tratamiento convencio-
15 nal con un álcali. Para aumentar la velocidad de reacción,
puede emplearse ventajosamente una alquilamina terciaria,
v.g. Et₃N. Las condiciones para la reacción son iguales a las
descritas anteriormente para convertir la tiourea (XVI) en
el compuesto alquiltio (XVII) y en el producto final (I).
20 {Véase L.A. Kiselev y colaboradores, C.A., 82, 86179t (1975)}.

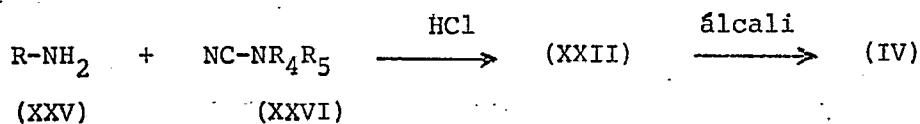


1 Un método de preparación de las guanidinas de fórmula
(IV), donde R es fenilo o fenilo sustituido, R₄ es hidróge-
no y R₅ es fenilo o fenilo sustituido, consiste en partir de
5 la N,N'-diariltiourea apropiada de fórmula ArNHC(=S)NHAr'
donde cada uno de los radicales Ar y Ar' es fenilo o fenilo
sustituido, que se hace reaccionar con amoniaco de acuerdo
con el método descrito en J.Org.Chem. (U.R.S.S.), 2 (12) 2144
(1966) (traducción inglesa).

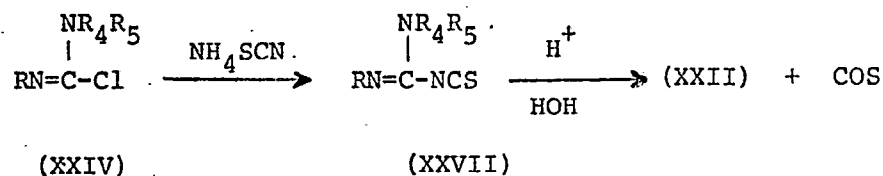
10 Otro método de preparación de las guanidinas de fórmula
(IV), donde preferiblemente R es el radical alquilo, ciclo-
alquilo, aralquilo, difenilalquilo, fenilo y fenilo sustituf-
do con alquilo inferior, alcoxi inferior, halo y nitro ante-
rior, es el método descrito por E. Kuhle, Angew.Chem. inter-
nat. Ed., 8, 24, 26 (1969) y referencias allí citadas, que
15 implica el desplazamiento consecutivo del cloruro de un diha-
luro-isocianuro apropiado (XXIII). Este último, cuya prepara-
ción ha sido descrita por E. Kuhle y colaboradores en Angew.
Chem. internat. Ed., 6, 649 (1967), se hace reaccionar con
20 la amina, HNR₄R₅, donde R₅ es distinto de fenilo o fenilo sus-
tituido, en presencia de una trialquilamina, v.g. trietilami-
na, en un disolvente anhidro aprótico adecuado, inerte a la
reacción, como éter dietílico, un halohidrocarburo, un hidro-
carburo aromático y similares, para formar el compuesto mono-
haluro (XXIV). Por tratamiento de la mezcla de reacción con
25 un exceso de amoniaco anhidro, seguido de tratamiento con un
álcali diluido, v.g. un hidróxido o carbonato de metal alcal-
lino, se obtiene el correspondiente derivado de guanidina
(IV).



Otro método de preparación de las guanidinas de fórmula (IV), donde R es fenilo o fenilo sustituido, es la reacción de una anilina apropiada (XXV) con una cianamida de fórmula (XXVI) para dar la sal de guanidina (XXII) de acuerdo con el procedimiento descrito por N.M. Golyshin y colaboradores en la patente británica n° 1.341.245 y en Chem. Abs. 79, 66052f (1973), 80, 95571a (1974), 82, 86179t (1975) y 68, 86760g (1968). Véase también J. Diamond y colaboradores, patente estadounidense n° 3.976.643, 24 de Agosto de 1976.

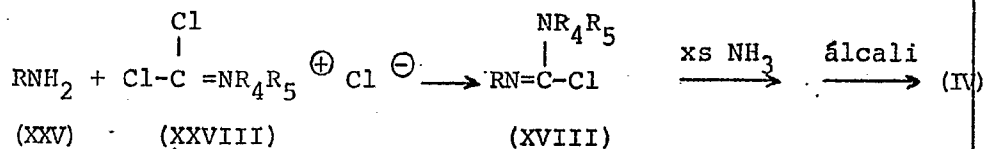


Otro método de preparación de las guanidinas de fórmula (IV), donde R es fenilo o fenilo sustituido, es el método de W. Abraham y G. Barnikow, Tetrahedron, 29, 691, 699 (1973), que describe la hidrólisis ácida de una 2-isotiocianatoamidina apropiada de fórmula (XXVII), siendo obtenida esta última por interacción del monohaluro (XXIV) con tiocianato amónico.



Todavía otro método de preparación de las guanidinas

1 de fórmula (IV), donde R es el descrito anteriormente, es el
de H.G. Viehe y Z. Janousek, *Angew. Chem. internat. Ed.*, 12
(10), 806 (1973) mediante la interacción de una sal de di-
5 clorometilenamonio apropiada de fórmula (XXVIII), excepto
cuando NR_4R_5 es tiamorfolino-1-óxido, con una amina apropiada
(XXV) para dar el correspondiente compuesto monohaluro
de fórmula (XVIII) que después se trata con un exceso de
amoníaco, seguido de álcali, como antes, para dar el deriva-
do de guanidina deseado (IV).



15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales cuaternarias
y de adición de ácido poseen valiosas propiedades farmacoló-
gicas, especialmente como agentes antisecretores e hipoglucé-
micos. Por ejemplo, se ha hallado que los compuestos de fór-
mula (I) y sus sales poseen actividad antisecretora mediante
el siguiente ensayo en ratas con fístula gástrica aguda. La
20 actividad antisecretora del compuesto a ensayar fué estudia-
da en ratas hembras Sprague-Dawley, después de una inyección
intraduodenal (i.d.) del compuesto a dosis que generalmente
oscilan entre 2,5 y 40 mg/kg de peso corporal. Las ratas se
mantienen en ayunas durante 24 horas antes del ensayo y to-
man agua a placer mientras se mantienen en jaulas individua-
25 les. El día del ensayo, se pesan las ratas y se seleccionan
de manera que las ratas de cada ensayo tengan unos pesos com-
prendidos dentro de un intervalo de ± 20 g.

30 La cirugía se realiza bajo ligera anestesia con éter.
Tan pronto como la rata está anestesiada se extraen sus dien-
tes, utilizando unos pequeños alicates. Se realiza una inci-

1

sión en la línea central del abdomen de aproximadamente 1,5 cm de longitud y se dejan expuestos el estómago y el duodeno. Si en este momento el estómago está lleno de alimento o de material fecal, esa rata no se utiliza. Utilizando una sutura 4-0, se realiza un cosido del tipo de cordón de bolsa sobre la porción fúndica del estómago, teniendo cuidado de no pinchar ningún vaso sanguíneo de esa zona. Se realiza una pequeña incisión en el estómago, en el centro del cordón de bolsa, se introduce una cánula en el estómago, constituida por un pequeño tubo vinílico con un reborde en un extremo y se aprieta fuertemente la costura de cordón de bolsa alrededor del reborde. Inmediatamente después, se administra el compuesto de ensayo i.d. en un volumen de 0,5 ml por 100 g de rata. Generalmente se utilizan 3 ratas para cada dosis de droga ensayada. Las ratas de control reciben el vehículo de ensayo, habitualmente metilcelulosa acuosa al 0,5 %.

5

10

15

20

25

30

Después de administrar el compuesto de ensayo, la pared y la piel abdominal se cierran simultáneamente con 3 o 4 grapas quirúrgicas de 18 mm y se coloca sobre la cánula un tubo colector. A continuación cada rata se introduce en una caja en la que se ha realizado una ranura longitudinal para permitir que la cánula cuelgue libremente y que la rata se mueva sin estorbos. Después de dejar que la rata se estabilice durante 30 minutos, se tira el tubo colector situado en la cánula y se sustituye por un tubo limpio para recibir los jugos gástricos. La recogida se realiza al cabo de 1 hora. Al final del estudio, se retira la cánula y se sacrifica la rata. La muestra de jugos gástricos recogida se vuelca en un tubo de centrífuga y se centrifuga para compactar el sedimento. Se leen los volúmenes y una parte alícuota de 1 ml del

1 líquido que sobrenada se introduce en un vaso de precipita-
dos que contiene 10 ml de agua destilada y se valora hasta
pH 7 empleando NaOH 0,01N. Se determinan los valores del
Volumen, Acido Valorable y Producción Total de Acido, donde
5 el Volumen = ml totales de jugos gástricos menos sedimento;
Acido Valorable (miliequivalentes/l) = cantidad de NaOH 0,01N
necesaria para valorar el ácido a pH 7 y Producción Total de
Acido = Acido Valorable x Volumen. Los resultados se dan en
forma de porcentaje de inhibición frente al control y una
10 inhibición mínima del 5 % indica que se ha producido activi-
dad antisecretora.

Además, se ha hallado que los compuestos de fórmula (I)
y sus sales presentan actividad reductora del azúcar en san-
gre (es decir, propiedades hipoglicémicas), como se demues-
15 tra en el siguiente ensayo de tolerancia de la glucosa en
ratas, especialmente en los compuestos de fórmula (II).

El ensayo de tolerancia de la glucosa en ratas es un
procedimiento normalizado y extraordinariamente sensible,
utilizado en la diagnosis de la diabetes y de los estados
20 de enfermedades hipoglicémicas.

Unas ratas machos Sprague-Dawley (Charles River 184-
250 g) reciben agua a placer y se mantienen en ayunas duran-
te 24 horas antes del experimento. Se obtienen muestras de
sangre seriadas (0,1 ml) de la cola de la rata, sin aneste-
25 sia, al cabo de 0, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos después
de la administración oral de 1 g de glucosa/kg de peso corpo-
ral en 1 ml de agua. Las muestras de sangre son inmediata-
mente desproteneizadas con soluciones acuosas de $Ba(OH)_2$ y $ZnSO_4$
y se determinan los niveles de glucosa utilizando el ensayo
30 de glucosa-oxidasa descrito por L.P. Cawley y colaboradores,

1 "Ultra Micro Chemical Analysis of Blood Glucose with Glucose
Oxidase", Amer. J. Clin. Path., 32, 195 (1959).

5 Se utilizan de 2 a 5 ratas para cada ensayo y para el
grupo de control. Los compuestos de ensayo (1-200 mg/kg s.c.
o i.p.) se administran en suspensión en 0,5 o 1,0 ml, pero
preferiblemente la primera cantidad, de metilcelulosa al
0,5-1,0 %. Los controles reciben una cantidad igual de vehí-
culo por vía subcutánea. Los valores de la glucosa en san-
gre en cada momento están expresados como mg por ciento (mg
10 de glucosa/100 ml de sangre). Los valores medios de glucosa
de los controles se comparan estadísticamente por el ensayo
T de Student con las medias del grupo experimental a cada uno
de los tiempos correspondientes. Si el compuesto reduce la
glucosa en sangre significativamente en cualquier momento
15 con un límite de confianza del 95 %, se considera que este
compuesto posee actividad hipoglicémica.

EJEMPLO 1

A. N-(1-Metil-2-pirrolidiniliden)-N'-feniltiourea

20 A 6,73 g (0,05 moles) de hidrocioruro de 2-imino-1-metil-
pirrolidina, como suspensión agitada en benceno, se añaden
5 ml de solución acuosa de NaOH al 50 %. Después de agitar
durante unos 2 minutos, se decanta la capa orgánica sobre car-
bonato potásico anhidro y la extracción se repite dos veces
25 con benceno limpio. Los extractos combinados, después de se-
cos, se filtran rápidamente con succión (capa de tierra de
diatomeas), reduciendo al mínimo el contacto con el aire pa-
ra evitar la formación de carbonato y se añaden de una sola
vez 6,76 g (0,05 moles) de isotiocianato de fenilo. Después
30 de agitar durante 3 horas, se recoge el sólido resultante. Se
obtienen una segunda cosecha de las aguas madres. Por recris

1 talización del acetato de etilo se obtiene el producto puro,
N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-feniltiourea, p.f. 142-
143,5°C.

5 B. Hidroyoduro de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenilcar-
bamimidotioato de metilo

10 A una solución de 34,86 g (0,15 moles) de N-(1-metil-2-
pirrolidiniliden)-N'-feniltiourea en 500 ml de acetona se
añaden 21,3 g (0,15 moles) de yodometano en acetona. La solu-
ción se calienta a reflujo durante media hora y se deja en
reposo a la temperatura ambiente durante una hora más. Cris-
taliza un sólido al enfriar (baño de hielo). Después de la
recristalización de metanol-isopropanol, se obtiene hidroyo-
duro de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenilcarbamimido-
tioato de metilo, p.f. 145-147°C.

15 C. Por tratamiento del compuesto del Ejemplo 1-A en di-
solventes alcanólicos inferiores, acetona o halohidrocarbu-
ros inferiores con p-toluensulfonato de metilo, sulfato de
dimetilo, fluorsulfonato de metilo, fluoborato de trimetil-
oxonio o metanosulfonato de metilo, se obtiene el compuesto
20 metiltio del Ejemplo 1-B en forma de la correspondiente sal.

D. Hidroyoduro de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenil-1-
pirrolidincarboximidamida

25 Se calienta a reflujo durante 24 horas una solución de
15,02 (0,04 moles) del compuesto del Ejemplo 1-B y 4,31 g
(0,06 moles) de pirrolidina al 99 % en 100 ml de isopropanol.
Al enfriar cristaliza un sólido (hielo). Los cristales se re-
cogen por filtración y las aguas madres se dejan a un lado
(véase el Ejemplo 26). Después de recristalizar los cristales
30 en isopropanol y metanol-éter, se obtiene hidroyoduro de N-
(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenil-1-pirrolidincarboximi-

1 damida puro, p.f. 206-208°C.

EJEMPLO 2

5 De acuerdo con la patente canadiense n° 950.464, se obtienen las siguientes sales de adición de ácido de los com-
puestos 2-imino de fórmula (XIV):

a. fluoborato de 2-imino-1-metil-5-fenilpirrolidina, p.f. 128-31°C

b. fluoborato de 2-imino-1-metil-pirrolidina, p.f. 109-11°C

c. hidrocioruro de 2-imino-1-etil-pirrolidina, p.f. 181-85°C

10 d. ciclohexanosulfamato de 2-imino-2-n-butyl-pirrolidina, p.f. 110-114,5°C

e. fluoborato de 2-imino-1-bencil-pirrolidina, p.f. 112-114°C

f. fluoborato de 2-imino-1,5-dimetil-pirrolidina, p.f. 100-102°C

15 g. hidrocioruro de 2-imino-1-metil-piperidina,

h. ciclohexanosulfamato de hexahidro-2-imino-1-metil-1H-azepina, p.f. 143-45°C y

i. ciclohexanosulfamato de 1-hidroxietil-2-iminopirrolidina, p.f. 105-108°C.

20 Cada una de las sales anteriores se convierte en la base libre por tratamiento con NaOH al 50 % como se indica en el Ejemplo 1-A.

EJEMPLO 3

25 Siguiendo el procedimiento descrito por J.C. Jochims y A. Seeliger, Angew. Chem. internat. Ed., 6 (2), 174 (1967) para la preparación de isotiocianato, se obtienen los siguientes compuestos:

a. isotiocianato de 1- y 2-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-4,7-metanoindanilo)

30 b. isotiocianato de 1,1-dimetilfenetilo,

- 1 c. isotiocianato de 1- α -fenetilo,
d. isotiocianato de d- α -fenetilo,
i. isotiocianato de 1-bencilciclopentilo
5 f. isotiocianato de 7-(biciclo{4.2.0}octa-1,3,5-trienilo)
g. isotiocianato de 1-adamantilmetilo
h. isotiocianato de 2-adamantilo
i. isotiocianato de trans-2-fenilciclopentilo
j. isotiocianato de cis-2-fenilciclopentilo
k. isotiocianato de trans-2-ciclohexilciclopentilo
10 l. isotiocianato de cis-2-ciclohexilciclopentilo y
m. isotiocianato de cis-2-fenilcicloheptilo.

EJEMPLO 4

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1-A, a excepción de que se utiliza como material de partida una cantidad equivalente de un compuesto 2-imino apropiado, obtenido en el Ejemplo 2, en reacción con una cantidad equivalente de un isotiocianato apropiado, se obtienen, como productos respectivos, las siguientes tioureas de fórmula (XVI):

- 20 a. N-2-(hexahidro-1H-1-metil-azapiniliden)-N'-feniltiourea,
p.f. 157-59°C
b. N-1-metil-2-pirrolidiniliden-N'-difenilmetiltiourea, p.f.
112-114°C, (polimorfo), 119-120°C
c. N-1-metil-2-pirrolidiniliden-N'-p-nitrofeniltiourea, p.f.
25 179-180,5°C (desc.).
d. N-1-metil-5-fenil-2-pirrolidiniliden-N'-feniltiourea, p.f.
135-140°C
e. N-1-metil-2-pirrolidinidilen-N'-p-fluorfeniltiourea, p.f.
152-54°C
30 f. N-1-metil-2-pirrolidiniliden-N'-benciltiourea, p.f. (71)
74-81°C

- 1 g. N-1-metil-2-pirrolidiniliden-N'-2-naftiltiourea, p.f.
159-162°C (desc.)
- h. N-1-metil-2-pirrolidiniliden-N'-ciclohexiltiourea, p.f.
88-93°C
- 5 i. N-1-metil-2-pirrolidiniliden-N'-p-metoxifeniltiourea,
p.f. (149)150-152°C (desc.)
- j. N-1-metil-2-pirrolidiniliden-N'-p-clorofeniltiourea, p.f.
154-156,5°C (desc.)
- k. N-1-metil-2-pirrolidiniliden-N'-2,6-dimetilfeniltiourea,
10 p.f. (164)165-68°C
- l. N-1-metil-2-pirrolidiniliden-N'-1,1,3,3-tetrametilbutil-
tiourea, p.f. 115-116,5°C
- m. N-1-metil-2-pirrolidiniliden-N'-1-adamantiltiourea, p.f.
150-52°C
- 15 n. N-1-etil-2-pirrolidiniliden-N'-feniltiourea, p.f. 158°C
- o. N-1-etil-2-pirrolidiniliden-N'-p-metoxifeniltiourea, p.f.
128-30°C y
- p. N-1-metil-2-piperidiniliden-N'-feniltiourea, p.f. 132-34°C.

EJEMPLO 5

20 Se sigue el procedimiento de S-metilación del Ejemplo 1-B, utilizando el disolvente indicado con el precursor de tiourea del Ejemplo 4 como material de partida que ha de ser metilado, para obtener las siguientes sales metiltio-hidroyo-
duro de fórmula (XVII):

25

<u>Precursor del</u> <u>Ejemplo IV</u>	<u>Disolvente</u>	<u>S-Me. HI</u> <u>(p.f.)</u>
a	CH ₂ Cl ₂	157-59°C
b	acetona	122-23°C
c	MeOH	-
30 d	MeOH	150-52°C

	<u>Precursor del Ejemplo IV</u>	<u>Disolvente</u>	<u>S-Me. III (p.f.)</u>
1	e	MeOH/acetona	104-105°C
	f	acetona	123-25°C
5	g	CH ₂ Cl ₂	vidrio
	h	CH ₂ Cl ₂	(aceite)
	i	CH ₂ Cl ₂	124-25°C
	j	CH ₂ Cl ₂	165-68°C
	k	CH ₂ Cl ₂	189-92°C (desc.)
10	l	MeOH	(aceite)
	m	MeOH	145-48°C
	n	CH ₂ Cl ₂	117-19°C
	o	acetona	(aceite)
	p	acetona	164-65°C

EJEMPLO 6

15 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1-D en la preparación de los derivados de guanidina de fórmula (I) como base libre o como sal de adición de ácido, a excepción de que se utilizan como materiales de partida el precursor metiltio-hi-


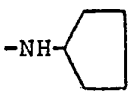
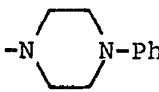
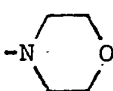
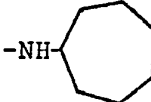
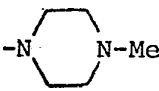
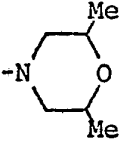
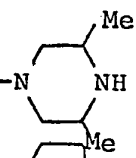

20 droyoduro apropiado obtenido en los Ejemplos 1-B y 5 y una amina apropiada de fórmula HNR₄R₅, en una relación molar de 1:1,5 a 1:3, respectivamente, en isopropanol a reflujo o preferiblemente en t-butanol, para formar los respectivos productos de fórmula (I) en forma de sus correspondientes sales

25 hidroyoduros, que después se aíslan como tales o se convierten en la forma básica correspondiente por tratamiento convencional con un álcali acuoso o se reconvierten en otra sal de adición de ácido por reacción de la forma básica con el ácido indicado. Además, pueden formarse como subproductos las

30 guanidinas de fórmula (IV) que pueden ser aisladas de la mez-

1
 5
 10
 15
 20
 25
 30

cla de reacción, por ejemplo, por técnicas de solubilización selectiva o cristalización fraccionada, ya sea como base libre o como sal de adición de ácido.

Precursor S-Me.HI	$-NR_4R_5$	Forma del pro- ducto de fórmula(I)	P.f. (°C)
Ejemplo 1-B		HI	198-200
" "		"	186-188,5
" "		base	131-33
" "		HI	(163-4) 171-73
" "		base	84-84
" "	$-N(Me)CH_2Ph$	HI	180-82
" "		HI	161-161,5
" "		HI	(193)197- 199 (desc.)
" "		2 HI	269-270 (desc.)
Ejemplo 5-a		HI	192-93
" 5-b	"	"	218-20
" 5-d	"	"	201-03
" 5-e	"	"	190-92

	Precursor S-Me.HI	$-NR_4R_5$	Forma del producto de fórmula (I)	P.f. (°C)
1	Ejemplo 5-f	-N	HI	(165) 167-71
	" 5-g	"	"	187-89
5	" 5-h	"	"	203-04
	" 5-i	"	"	142-44
	" 5-j	"	"	183-85
	" 5-l	"	HClO ₄	154-55
	" 5-m	"	HI	171-73
10	" 5-n	"	"	142-43
	" 5-o	"	"	164-166
	" 5-p	"	"	151-53

EJEMPLO 7

A. Este ejemplo ilustra la preparación de N-benzoiltiourea de acuerdo con los métodos de R.L. Frank y P.V. Smith, Org. Synth. Coll. Vol. III, pág. 735 (1955) { véase también G. Barnikow y J.B. Bödeker, J. prakt. Chemie, 313, 1148 (1961)}. De acuerdo con esto, se preparan las siguientes benzoiltioureas:

- a. N-benzoil-N'-3,4-dimetoxifeniltiourea, p.f. 133-34°C
- b. N-benzoil-N'-p-benciloxifeniltiourea, p.f. (120) 132-37°C
- c. N-benzoil-N'-(4-metiltiofenil)tiourea, p.f. 160-161°C.

B. Empleando carbetoxi-isotiocianato en lugar de benzoil-isotiocianato, se obtiene N-carbetoxi-N'-(3,4-metilendioxifenil)tiourea, p.f. (137) 146-148°C.

EJEMPLO 8

Este ejemplo ilustra la hidrólisis de benzoiltioureas y carbetoxitioureas apropiadas para formar las tioureas de fórmula (XX) de acuerdo con los métodos descritos por R.L. Frank y P.V. Smith, Org. Syn. Coll. vol. III, pág. 735 (1955).

1 A. 3,4-Dimetoxifeniltiourea

5 A. un vaso de precipitados de 1 litro que contiene 95,85 g (0,302 moles) de N-bencil-N'-3,4-dimetoxifeniltiourea se agregan 230 ml de solución de NaOH al 10-12 % y 60 ml de agua. La mezcla se calienta a temperaturas de unos 60-80° durante 5-10 minutos hasta que la hidrólisis es completa. Filtrando el sólido caliente, seguido de lavado con agua hasta que el filtrado se vuelve neutro y después lavado con metanol y secado, se obtiene el producto, 3,4-dimetoxifeniltiourea, p.f. 234-242°C (desc.).

10 B. p-Benciloxifeniltiourea

15 Se repite el procedimiento del Ejemplo 8-A, a excepción de que se utiliza una cantidad equivalente de N-benzoil-N'-p-benciloxifeniltiourea como material que ha de ser hidrolizado para dar como producto p-benciloxifeniltiourea, p.f. 193-95°C.

20 C. 4-Metiltiofeniltiourea

Se obtiene de forma similar, p.f. (187) 190-191°C

25 D. 3,4-Metilendioxifeniltiourea

30 Por hidrólisis alcalina de N-carbetoxi-N'-(3,4-metilendioxifenil)tiourea en las condiciones descritas anteriormente, seguido de neutralización con un ácido mineral (precaución: intenso desprendimiento de CO₂), se obtiene 3,4-metilendioxifeniltiourea, p.f. 207-209°C.

35 EJEMPLO 9

Este ejemplo ilustra la preparación de tioureas de fórmula (XX) de acuerdo con el método de C.P. Joshua y K.N. Rajasekharan, Chem. & Ind., pág. 750 (1974).

40 A. 4-n-Butilfeniltiourea

A 100 ml de HCl caliente (18 %) se añaden 90,2 g (0,605

1 moles) de p-n-butylanilina (97 %) seguido de 46,1 g (0,605
moles) de NH_4SCN . La mezcla resultante se calienta a reflujo
durante una hora aproximadamente y después se vierte sobre
5 hielo machacado para formar cristales que se recrystalizan
en acetato de etilo para dar el producto puro, 4-n-butilfenil-
niltiourea, p.f. 123-25°C.

B. 3,4-Metilendioxifeniltiourea, p.f. 208-210°C (desc.).

C. 4-Metoxifeniltiourea, p.f. 207-210°C.

EJEMPLO 10

10 Este ejemplo, que ilustra otro método de preparación de
las tioureas de fórmula (XX), implica la interacción del ex-
ceso de amoníaco con un isotiocianato apropiado, generalmen-
te en un disolvente de tipo etéreo.

A. 1-(Exo-2-norbornil)tiourea

15 Se tratan 27,17 g (0,178 moles) de isotiocianato de exo-
2-norbornilo {preparado por el método de Diveley y colabora-
dores, J.Org.Chem., 34, 616 (1969)} en 200 ml de monoglina
seca con amoníaco gaseoso, durante 5 horas. La mezcla se de-
ja en reposo durante la noche. El producto se separa por fil-
20 tración y se lava con éter para dar un sólido, 1-(exo-2-nor-
bornil)tiourea, p.f. 181-183°C.

B. N-(9-Fluorenil)tiourea

25 A 16,52 g (0,074 moles) de isotiocianato de 9-fluorenilo
en éter se añade un exceso de amoníaco anhidro, con refrige-
ración. Se apaga la mezcla de reacción y se deja en reposo
durante la noche a 0°C. Por filtración se obtiene el produc-
to, N-(9-fluorenil)tiourea, p.f. (158°) 182-189°C.

30 -C. Siguiendo los procedimientos anteriores de este ejem-
plo, a excepción de que se hace reaccionar una cantidad equi-
valente de un isotiocianato apropiado con un exceso de amonia-

- 1 co, se obtienen respectivamente los siguientes productos:
- 2-(biciclo{2.2.2}octil)tiourea
- endo-2-(biciclo{3.2.1}octil)tiourea
- anti-7-norborneniltiourea
- 5 1- y 2-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-4,7-metanoindanil)tiourea
- 3-(2,3,6,6a-tetrahidro-1H-1,3a-etanopentalenil)tiourea
- 5-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4,7-metanoindenil)tiourea
- 1,1-dimetilfenetiltiourea
- d- α -fenetiltiourea
- 10 1- α -fenetiltiourea
- 1-bencilciclopentiltiourea
- 1-biciclo{4.2.0}octa-1,3,5-trieniltiourea
- 1-adamantilmetiltiltiourea
- 2-adamantiltiourea
- 15 cis-2-fenilciclopentiltiourea
- cis-2-fenilcicloheptiltiourea y
- cis-2-ciclohexilciclopentiltiourea.

EJEMPLO 11

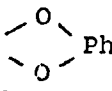
A. Hidroyoduro de N-(9-fluorenil)carbamimidotioato de metilo

20 A 7,85 g (0,033 moles) de N-(9-fluorenil)tiourea en 200 ml de acetona se añaden 4,68 g (0,033 moles) de yoduro de metilo. La mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante unas 4 horas. Se añaden 400 ml de éter y la mezcla se deja en reposo durante la noche, dando el producto

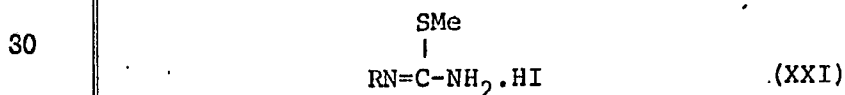
25 cristalino hidroyoduro de N-(9-fluorenil)carbamimidotioato de metilo que se separa por filtración, p.f. (208) 212-14°C.

30 B. Se sigue el procedimiento anterior de S-metilación del Ejemplo 11-A, a excepción de que se hace reaccionar una cantidad equivalente de una tiourea apropiada con yoduro de metilo en las relaciones molares indicadas, respectivamente,

1 y utilizando el medio de reacción disolvente indicado para formar los siguientes productos de fórmula (XXI) en forma de su sal hidroyoduro.

5	<u>R</u>	<u>Disolvente</u>	<u>Relación de reactivos</u>	<u>P.f. (°C)</u>
	exo-2-norbornilo	acetona	1:1,1	(aceite)
	p-n-Bu-Ph	acetona	1:1	77-79
	9-fluorenilo	acetona	1:1	(201) 212-14
	1-naftilo	CH ₂ Cl ₂ -MeOH (4:1)	1:1	191-192
10	m-CF ₃ -Ph	acetona	1:1	120-22
	m-Me-Ph	acetona	1:1,5	145-50
	3,4-di-OMe-Ph	MeOH	1:4	186-193
	p-PhCH ₂ O-Ph	acetona	1:2,2	(195) 198-202
15	3,4-CH ₂  Ph	MeOH	1:1	138-138,5
	3-OMe-Ph	acetona	1:1,5	119-123
	3-Cl-Ph	MeOH	1:1,1	(120) 125-129
	4-NO ₂ -Ph	MeOH	1:2	190-197 (desc.)
	4-OMePh	acetona	1:1,1	161-164
20	4-SMePh	acetona	1:1	158-160
	4-NMe ₂ -Ph	MeOH	1:1	166-168
	3-Piridilo	acetona	1:1	98-100 (base libre)
	4-MePh	MeOH	1:1	129-130,5

25 C. Repitiendo el procedimiento anterior de S-metilación del Ejemplo 11-A, pero empleando una cantidad equivalente de cada una de las tioureas obtenidas en el Ejemplo 10-C en metanol como disolvente de la reacción y con un ligero exceso estequiométrico de yoduro de metilo, se obtienen los correspondientes hidroyoduros de carbamimidotioato de fórmula (XXI).



EJEMPLO 12

A. Hidroyoduro de N-(4-tolil)-1-pirrolidincarboximidamida

Se calientan a reflujo durante 3 horas 33,2 g (0,2 moles) de 4-toliltiourea en 200 ml de acetona con 31,4 g (0,221 moles) de yoduro de metilo. Se separa el disolvente a vacío y el hidroyoduro de 2-metil-1-(4-tolil)-2-tiopseudo-urea resultante se disuelve en 200 ml de t-butanol. Se añaden 28,4 g (0,4 moles) de pirrolidina y la mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se diluye con éter y se separa el fluido resultante. Por recristalización en acetona-éter se obtiene el hidroyoduro de N-(4-tolil)-1-pirrolidincarboximidamida, p.f. 166-168°C. Por tratamiento convencional de la sal en CH₂Cl₂ en NaOH acuoso (10-20 %), se obtiene la correspondiente base libre.

B. Hidrocloruro de N-2,6-diclorofenil-1-pirrolidincarboximidamida

Se calienta a reflujo durante 3 días una mezcla de 14,52 g (0,04 moles) de hidroyoduro de N-2,6-diclorofenil-carbamimidotioato de metilo y 5,69 g (0,08 moles) de pirrolidina seca en 30 ml de t-butanol. Se separa el disolvente a vacío y el hidroyoduro no cristalino resultante se convierte en la base libre en CH₂Cl₂ con NaOH al 20 %, frío, seguido de secado sobre carbonato potásico, separación del disolvente y conversión de la base en la sal HCl en isopropanol, empleando HCl anhidro. Por recristalización en isopropanol, utilizando suficiente metanol para producir la disolución, se obtiene el producto puro, hidrocloruro de N-2,6-diclorofenil-1-pirrolidincarboximidamida, p.f. 292-295°C.

C. Se siguen los procedimientos anteriores de los Ejem

1 plos 12-A y B, a excepción de que se hace reaccionar una cantidad equivalente de un metiltio-hidroyoduro apropiado de fórmula (XXI) con una amina apropiada (HNR_4R_5) en la relación molar indicada, respectivamente, con o sin un equivalente adicional de Et_3N , tal como se indica, en t-butanol a reflujo para dar las siguientes guanidinas, aisladas en forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido indicada:

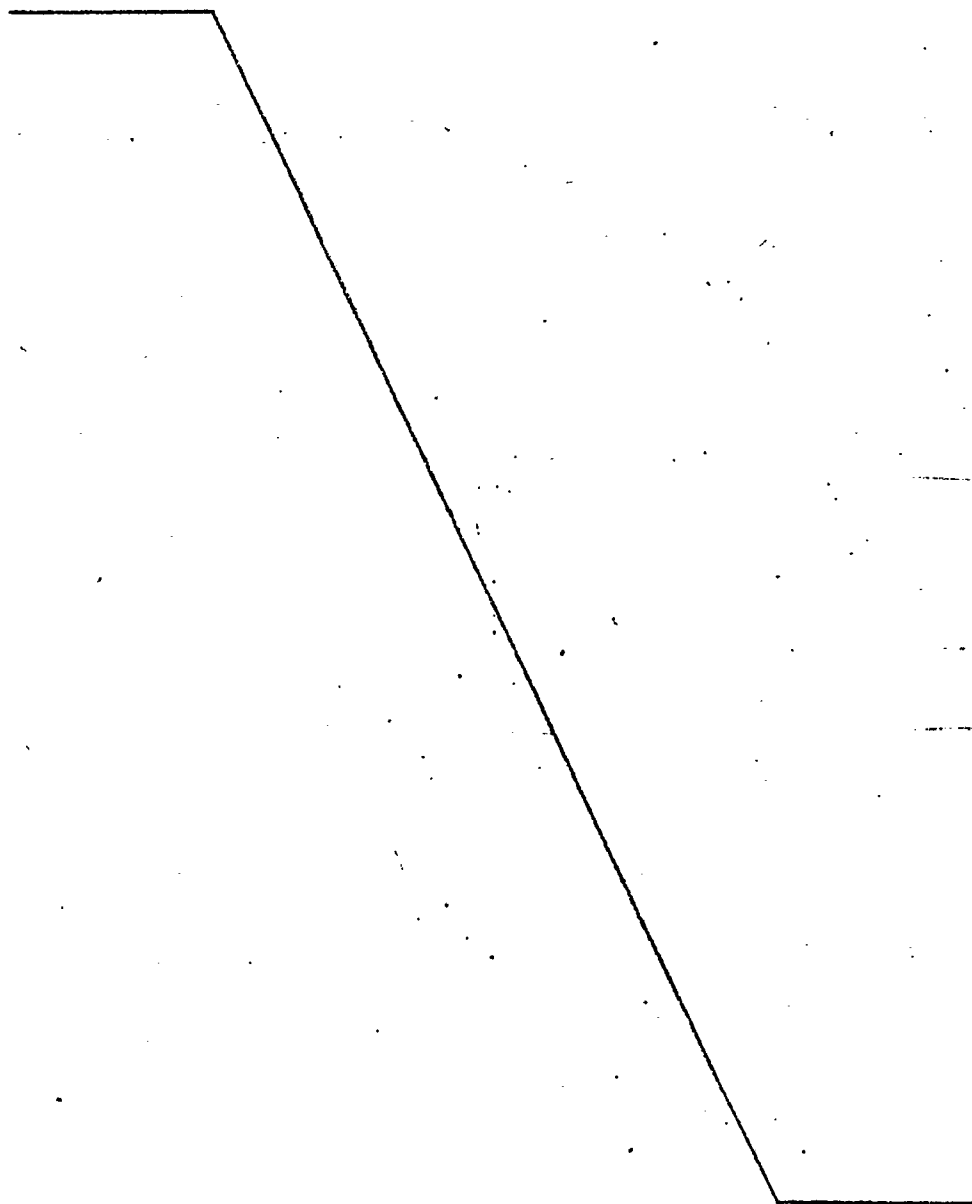
5
10

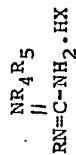
15





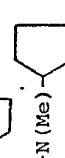







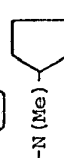



20

25

30





R	-NR ₄ R ₅	HX	Relación molar	Base agredada	P.f. (°C)
Ph		HBr	1:1,1	Et ₃ N	203-205
3,4-CH ₂ 		HI	1:2	-	171-172,5
p-n-C ₄ H ₉ Ph	-NEt ₂	fumarato	1:2	-	96-98
p-OH-Ph		HI	1:2	-	216-218
m-Me.Ph		ciclamato	1:1,06	Et ₃ N	170-172
p-Me-Ph		HI	1:2	-	166-168
m-Cl-Ph		base	1:2	-	143,5-145,5
2,6-di-Cl-Ph		HCl	1:2	-	292-295
Ph		HI	1:2	-	175-177
Ph		HNO ₃	1:2	-	139-141
p-NO ₂ -Ph		HI	1:2	-	240-242 (desc.)
(Ph) ₂ CH		base	1:2	-	122-124
Ph		HI	1:1,3	Et ₃ N	149-152
p-m-Ph		HI	1:2	-	166-168
(Ph) ₂ CH		HI	1:2	-	205-206
exo-2-norbornilo		HI	1:2	-	160-163

1

5

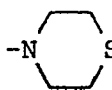
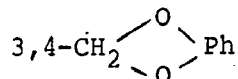
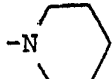
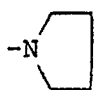
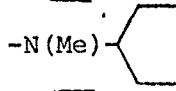
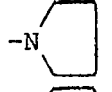
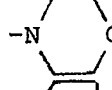
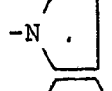
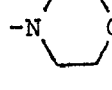
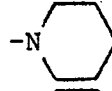
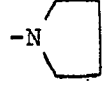
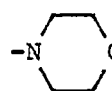
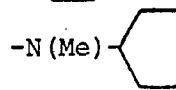
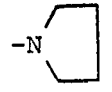
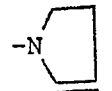
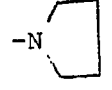
10

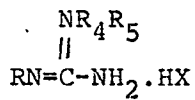
15
















20

25

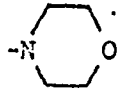


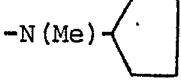
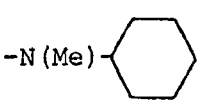





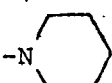
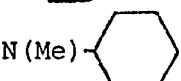
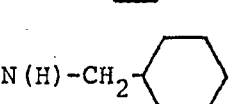
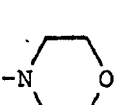
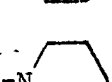
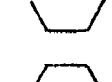
30

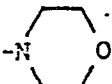








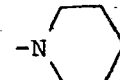


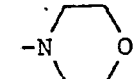
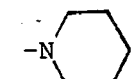
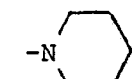
		$\begin{array}{c} \text{NR}_4\text{R}_5 \\ \\ \text{RN}=\text{C}-\text{NH}_2 \cdot \text{HX} \end{array}$		
	R	-NR ₄ R ₅	HX	
			Relación molar	
1				
5	Ph		HBr	1:1,1
			HI	1:2
	p-n-C ₄ H ₉ Ph	-NEt ₂	fumarato	1:2
10	p-OH-Ph		HI	1:2
	m-Me-Ph		ciclamato	1:1,06
	p-Me-Ph		HI	1:2
15	m-Cl-Ph		base	1:2
	2,6-di-Cl-Ph		HCl	1:2
	Ph		HI	1:2
20	Ph		HNO ₃	1:2
	p-NO ₂ -Ph		HI	1:2
	(Ph) ₂ CH		base	1:2
25	Ph		HI	1:1,3
	p-m-Ph		HI	1:2
	(Ph) ₂ CH		HI	1:2
30	exo-2-norbornilo		HI	1:2

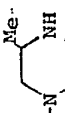
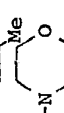
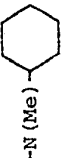
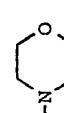
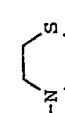
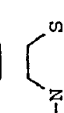
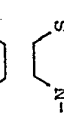
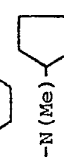
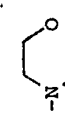
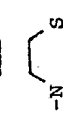


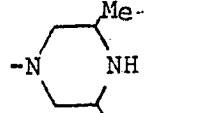
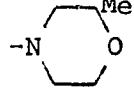
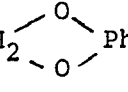
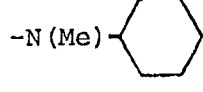
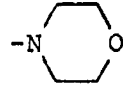
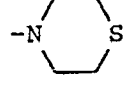
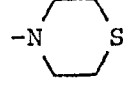
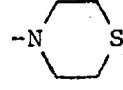
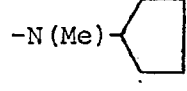
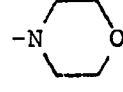
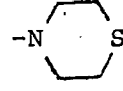
$-\text{NR}_4\text{R}_5$	HX	Relación molar	Base agregada	P.f. (°C)
	HBr	1:1,1	Et ₃ N	203-205
	HI	1:2	-	171-172,5
Et ₂	fumarato	1:2	-	96-98
	HI	1:2	-	216-218
(Me)- 	ciclamato	1:1,06	Et ₃ N	170-172
	HI	1:2	-	166-168
	base	1:2	-	143,5-145,5
	HCl	1:2	-	292-295
	HI	1:2	-	175-177
	HNO ₃	1:2	-	139-141
	HI	1:2	-	240-242 (desc.)
	base	1:2	-	122-124
(Me)- 	HI	1:1,3	Et ₃ N	149-152
	HI	1:2	-	166-168
	HI	1:2	-	205-206
	HI	1:2	-	160-163

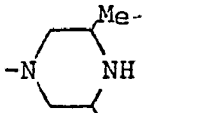
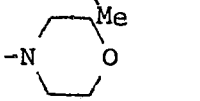
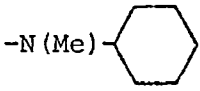
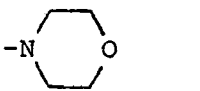
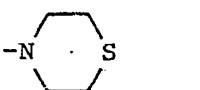
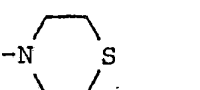
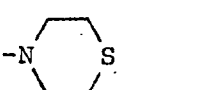
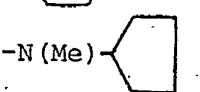
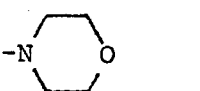
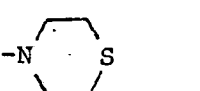
	R	-NHR ₄ R ₅	HX	Relación molar	Base agredada	P.f. (°C)
1	exo-2-norbornilo		HI	1:2	-	198-199,5
5	Ph		HCl	1:2	-	181-184
	3,4-di-MeO-Ph		HI	1:2	-	221-222
	m-CF ₃ -Ph		fumarato	1:1,3	Et ₃ N	150-153
10	1-naftilo		base	1:2	-	132-133
	"		fumarato	1:4	-	208-210 (desc.)
15	9-fluorenilo		HI	1:2	-	247-249 (desc.)
	1-naftilo		HI	1:2	-	209-211
	2,6-di-Me-Ph		HI	1:2	-	191-192
	4-PhCH ₂ O-Ph		tosilato	1:2,1	-	187-190
20	3-OMe-Ph		fumarato	1:2	-	187-189
	4-OMe-Ph		base	1:2	-	120-122
	4-OMe-Ph		base	1:2	-	134-135
25	4-SMe-Ph		HI	1:1,1	Et ₃ N (1)	174-175,5
	4-NMe ₂ Ph		base	1:2	-	(111) 117-119
	4-NMe ₂ Ph		HCl	-	-	206-207 (desc.)

	R	$-NHR_4R_5$	HX	Relac mol
1	exo-2-ncrbornilo		HI	1:2
5	Ph		HCl	1:2
	3,4-di-MeO-Ph		HI	1:2
	m-CF ₃ -Ph		fumarato	1:1
10	1-naftilo		base	1:2
	"		fumarato	1:4
	9-fluorenilo		HI	1:2
	1-naftilo		HI	1:2
15	2,6-di-Me-Ph		HI	1:2
	4-PhCH ₂ O-Ph		tosilato	1:2,
	3-OMe-Ph		fumarato	1:2
20	4-OMe-Ph		base	1:2
	4-OMe-Ph		base	1:2
25	4-SMe-Ph		HI	1:1,
	4-NMe ₂ Ph		base	1:2
	4-NMe ₂ Ph		HCl	-
30				

$-NHR_4R_5$	HX	Relación molar	Base agregada	P.f. (°C)
	HI	1:2	-	198-199,5
	HCl	1:2	-	181-184
	HI	1:2	-	221-222
-N(Me)- 	fumarato	1:1,3	Et ₃ N	150-153
-N(Me)- 	base	1:2	-	132-133
-NEt ₂	fumarato	1:4	-	208-210 (desc.)
	HI	1:2	-	247-249 (desc.)
	HI	1:2	-	209-211
	HI	1:2	-	191-192
	tosilato	1:2,1	-	187-190
	fumarato	1:2	-	187-189
N(Me)- 	base	1:2	-	120-122
N(H)-CH ₂ - 	base	1:2	-	134-135
	HI	1:1,1	Et ₃ N (1)	174-175,5
	base	1:2	-	(111) 117-119
	HCl	-	-	206-207 (desc.)

	R	-NHR ₄ R ₅	HX	Relación molar	Base agregada	P.f. (°C)
1	Ph		2 HI	1:2,4	-	266 (desc.)
5	3-piridilo		base	1:2,1	-	188-190
	3,4-CH ₂ -O-Ph		base	1:2	-	121,5-123
10	4-Me-Ph		HI	1:2	-	197-204
	4-Me-Ph		base	1:1,2	Et ₃ N (1)	119-120
	4-Me-Ph		HOAc	-	-	119-123 polimorfo (133) 134-137
15	3-Me-Ph		base	1:1	Et ₃ N (1)	105
	3-OMe-Ph		base	1:2,6	Et ₃ N (2,6)	93-95
20	3-Me-Ph		HI	1:2	-	(160) 168-191
	3-OMe-Ph		HI	1:1,2	Et ₃ N (1)	(188) 189-192

	R	-NHR ₄ R ₅	HX	Relación molar
1	Ph		2 HI	1:2,4
5	3-piridilo		base	1:2,1
	3,4-CH ₂  Ph		base	1:2
	4-Me-Ph		HI	1:2
10	4-Me-Ph		base	1:1,2
	4-Me-Ph		HOAc	-
15	3-Me-Ph		base	1:1
	3-OMe-Ph		base	1:2,6
	3-Me-Ph		HI	1:2
20	3-OMe-Ph		HI	1:1,2
25				
30				

$-NHR_4R_5$	HX	Relación molar	Base agregada	P.f. (°C)
	2 HI	1:2,4	-	266 (desc.)
	base	1:2,1	-	188-190
	base	1:2	-	121,5-123
	HI	1:2	-	197-204
	base	1:1,2	Et ₃ N (1)	119-120
	HOAc	-	-	119-123 polimorfo (133) 134-137
	base	1:1	Et ₃ N (1)	105
	base	1:2,6	Et ₃ N (2,6)	93-95
	HI	1:2	-	(160) 168-191
	HI	1:1,2	Et ₃ N (1)	(188) 189-192

1 D. Cada una de las sales de adición de ácido anteriores obtenidas en el Ejemplo 12-C se convierte en la correspondiente base libre por tratamiento convencional con un álcali.

5 EJEMPLO 13

Hidrocioruro de N-fenil-1-pirrolidincarboximidamida

A 1,74 g (0,01 moles) de dicloruro de isocianato de fenilo se añaden 0,71 g (0,01 moles) de pirrolidina y 1,01 g (0,01 moles) de trietilamina bajo nitrógeno en éter seco, 10 agitando y enfriando. La mezcla resultante se continúa agitando durante media hora y después se filtra el Et₃N.HCl resultante. El filtrado se agrega a una solución saturada de amoniacó anhidro en isopropanol. Se filtra el cloruro amónico resultante y el filtrado se concentra a vacío para separar 15 el exceso de amoniacó, seguido de la adición de HCl seco que da lugar a la formación de un producto cristalino, hidrocioruro de N-fenil-1-pirrolidincarboximidamida, p.f. 181-84°C, después de cristalizar en metanol-isopropanol.

EJEMPLO 14

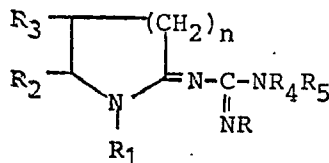
20 L-(+)-Tartrato de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenil-1-pirrolidincarboximidamida










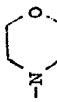

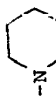
A 1,84 g (0,013 moles) de éterato de trifluoruro de boro en éter dietílico anhidro bajo nitrógeno se añaden 1,02 g (0,011 moles) de epiclorhidrina, con rápida agitación durante 25 3 horas. El fluoborato de trietiloxonio cristalino resultante se lava con éter anhidro limpio por decantación bajo nitrógeno. Los cristales se disuelven en cloruro de metileno seco. A la solución se añaden 1,09 g (0,011 moles) de 1-metil-2-pirrolidinona y la mezcla se agita durante 2 horas. A la solución 30 resultante se añaden 0,01 moles de N-fenil-1-pirrolidin-

1 carboximidamida con refrigeración en un baño de agua de hie-
lo. La mezcla de reacción se agita durante la noche (alrede-
dor de 16 horas). Se lleva la mezcla a sequedad a vacío y
después se diluye con éter dando la sal HBF_4 cristalina cru-
5 da de la N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenil-1-pirrolidin
carboximidamida. Los cristales se recrystalizan en acetona
para dar la sal fluoborato pura, p.f. 164-166°C. El fluobora-
to se convierte en la base libre en cloruro de metileno con
NaOH (20 %) en hielo. Se seca la capa orgánica sobre carbona-
10 to potásico anhidro, después se filtra y se lleva a sequedad
a vacío dando la base libre. A la base libre en metanol se
añade una cantidad equimolecular de ácido L-(+)-tartárico.
Se concentra la solución resultante mientras se agrega iso-
propanol hasta que se ha evaporado prácticamente todo el me-
15 tanol, formándose el tartrato al enfriar. Por recrystaliza-
ción en isopropanol con una pequeña cantidad de metanol se
obtiene el producto puro, L-(+)-tartrato de N-(1-metil-2-pi-
rrolidiniliden)-N'-fenil-1-pirrolidincarboximidamida, p.f.
153,5-156°C.






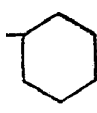






EJEMPLO 15













20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, a excepción
de que se hace reaccionar un fluoborato de lactama apropiado
de fórmula (IIIa) con una guanidina apropiada de fórmula (IV)
en las relaciones molares indicadas, respectivamente, se ob-
25 tienen los siguientes compuestos de fórmula (I) que se aislan
en forma de base libre o en forma de la sal de adición de áci-
do indicada:



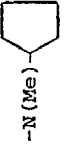

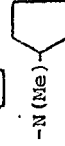




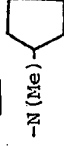



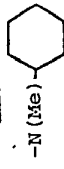
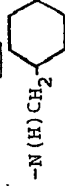


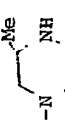


Compues to n.º	n	R	R ₁	R ₂	R ₃	NR ₄ R ₅	Relación molar(III: (IV)	Forma del producto	P.f. (°C)
1	1	-CHPh ₂	Me	H	H	-N 	1,1:1	HI	218-220
5	1	Ph	Me	H	H	NHPh	1,2:1	base	180-183
	1	Ph	Me	H	H	-N 	1:1	HI	158-160
	1	Ph	Me	H	Ph	-N 	1:1	HI	215-217
10	1	1-naftilo	Me	H	H	-N 	1,2:1	HI	185-187
	1	Ph	Ph	H	H	-N 	1,1:1	HI	193,5-194,5
15	1	Ph	Me	H	H	-NEt ₂	1,2:1	HI	155-157
	1	Ph		H	H	-N 	1,1:1	sacarinato	165-166,5
20	1	Ph	-CH ₂ Ph	H	H	-N 	1,2:1	fumarato	208-210
	1	Ph	-CH ₂ CH ₂ OH	H	H	-N 	1,2:1	base	128-130
	1	p-ClPh	Me	Ph	H	-NHPh	1,1:1	HCl	204-207
25	1	Ph	Me	Ph	H	-N 	1,08:1	fumarato	(220) 224-226
	1	1-naftilo	Me	H	H	-NEt ₂	1,05:1	fumarato	187-189
	1	9-fluorenilo	Me	H	H	-N 	1,1:1	HI	230-232 (desc.)
30	1	Ph	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	-N 	1,2:1	HClO ₄	105,5-107

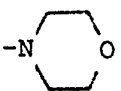
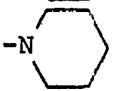

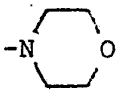

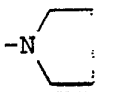

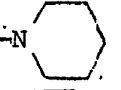
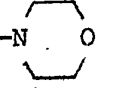

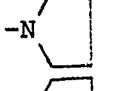
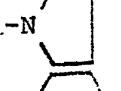
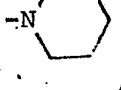


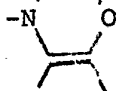
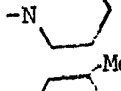
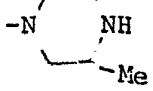
1
5
10
15
20
25
30

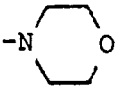
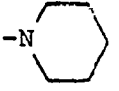

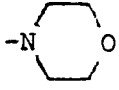

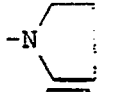
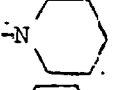
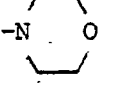

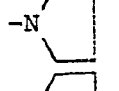
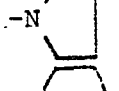
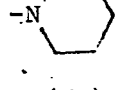


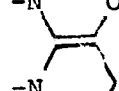
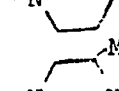
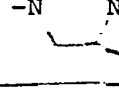
Compues to n ^o	n	R	R ₁	R ₂	R ₃	NR ₄ R ₅
1	1	-CHPh ₂	Me	H	H	-N 
2	1	Ph	Me	H	H	NHPh
3	1	Ph	Me	Me	H	-N 
4	1	Ph	Me	H	Ph	-N 
5	1	1-naftilo	Me	H	H	-N 
6	1	Ph	Ph	H	H	-N 
7	1	Ph	Me	H	H	-NEt ₂
8	1	Ph		H	H	-N 
9	1	Ph	-CH ₂ Ph	H	H	-N 
10	1	Ph	-CH ₂ CH ₂ OH	H	H	-N 
11	1	p-ClPh	Me	Ph	H	-NHPh
12	1	pH	Me	Ph	H	-N 
13	1	1-naftilo	Me	H	H	-NEt ₂
14	1	9-fluorenilo	Me	H	H	-N 
15	1	Ph	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	-N 




R_1	R_2	R_3	NR_4R_5	Relación molar (III: (IV))	Forma del producto	P.f. (°C)
	H	H	-N 	1,1:1	HI	218-220
	H	H	NHPh	1,2:1	base	180-183
	Me	H	-N 	1:1	HI	158-160
	H	Ph	-N 	1:1	HI	215-217
	H	H	-N 	1,2:1	HI	185-187
	H	H	-N 	1,1:1	HI	193,5-194,5
	H	H	-NEt ₂	1,2:1	HI	155-157
	H	H	-N 	1,1:1	sacarinato	165-166,5
Ph	H	H	-N 	1,2:1	fumarato	208-210
CH ₂ OH	H	H	-N 	1,2:1	base	128-130
	Ph	H	-NHPh	1,1:1	HCl	204-207
	Ph	H	-N 	1,08:1	fumarato	(220) 224-226
	H	H	-NEt ₂	1,05:1	fumarato	187-189
	H	H	-N 	1,1:1	HI	230-232 (desc.)
CH=CH ₂	H	H	-N 	1,2:1	HClO ₄	105,5-107

Compuesto n°	n	R	R ₁	R ₂	R ₃	-NR ₄ R ₅	Relación molar (III):(IV)	Forma del producto	P. f. (°C)
1	16	Ph	Me	H	nC ₈ H ₁₇		1:1	tosilato	(130) 133-135
5	17	Ph	Me	n-C ₄ H ₉	H		1:1	HI	130-131
10	18	p-n-C ₄ H ₉ Ph	Me	H	H	-NEt ₂	1,08:1	fumarato	163-165
	19	m-CF ₃ Ph	Me	H	H		1,08:1	fumarato	(135-137) 139-141
	20	-CHPh ₂	Me	H	H		1:1	L-(+)-tartrato	146-148,5
	21	Ph	Me	H	H		1,08:1	HI	(120) 128,5-130
15	22	p-MePh	Me	H	H		1,2:1	fumarato	176-178
	23	3,4-CH ₂ O-  -Ph	Me	H	H		1,17:1	HI	144-146
	24	m-ClPh	Me	H	H		2:1	fumarato	177,5-179,5
	25	m-MePh	Me	H	H		1,2:1	fumarato	133-136
20	26	3,4-(OMe) ₂ Ph	Me	H	H		1,1:1	fosfato	201-204 (desc.)
	27	4-PhCH ₂ O-Ph	Me	H	H		2,5:1	HClO ₄	(151) 152-154
	28	3-OMePh	Me	H	H		1,1:1	HNO ₃	104-109
25	29	4-OMePh	Me	H	H		2:1	fumarato	179-180,5
	30	4-OMePh	Me	H	H		2:1	0,5 fumarato	208-209 (desc.)
	31	4-SMePh	Me	H	H		1,08:1	HI	142-144
	32	4-NMe ₂ Ph	Me	H	H		1,08:1	HI	171-172
30	33	Ph	Me	H	H		1:1	2 HI	269-270 (desc.)

1
5
10
15
20
25
30

Compues to n°	n	R	R ₁	R ₂	R ₃	-NR ₄ R ₅
16	1	Ph	Me	H	nC ₈ H ₁₇	-N 
17	1	Ph	Me	n-C ₄ H ₉	H	-N 
18	1	p-n-C ₄ H ₉ Ph	Me	H	H	-NEt ₂
19	1	m-CF ₃ Ph	Me	H	H	-N(Me) 
20	1	-CHPh ₂	Me	H	H	-N 
21	1	Ph	Me	H	H	-N(Me) 
22	1	p-MePh	Me	H	H	-N 
23	1	3,4-  Ph	Me	H	H	-N 
24	1	m-ClPh	Me	H	H	-N 
25	1	m-MePh	Me	H	H	-N(Me) 
26	1	3,4-(OMe) ₂ Ph	Me	H	H	-N 
27	1	4-PhCH ₂ O-Ph	Me	H	H	-N 
28	1	3-OMePh	Me	H	H	-N 
29	1	4-OMePh	Me	H	H	-N(Me) 
30	1	4-OMePh	Me	H	H	-N(H)CH ₂ 
31	1	4-SMePh	Me	H	H	-N 
32	1	4-NMe ₂ Ph	Me	H	H	-N 
33	1	Ph	Me	H	H	-N 

R_1	R_2	R_3	$-NR_4R_5$	Relación molar (III):(IV)	Forma del producto	P.f. (°C)
Me	H	nC_8H_{17}		1:1	tosilato	(130) 133-135
Me	$n-C_4H_9$	H		1:1	HI	130-131
Me	H	H	$-NEt_2$	1,08:1	fumarato	163-165
Me	H	H	$-N(Me)$ 	1,08:1	fumarato	(135-137) 139-141
Me	H	H		1:1	L-(+)-tartrato	146-148,5
Me	H	H	$-N(Me)$ 	1,08:1	HI	(120) 128,5- 130
Me	H	H		1,2:1	fumarato	176-178
Me	H	H		1,17:1	HI	144-146
Me	H	H		2:1	fumarato	177,5-179,5
Me	H	H	$-N(Me)$ 	1,2:1	fumarato	133-136
Me	H	H		1,1:1	fosfato	201-204 (desc.)
Me	H	H		2,5:1	$HClO_4$	(151) 152-154
Me	H	H		1,1:1	HNO_3	104-109
Me	H	H	$-N(Me)$ 	2:1	fumarato	179-180,5
Me	H	H	$-N(H)CH_2$ 	2:1	0,5 fumarato	208-209 (desc.)
Me	H	H		1,08:1	HI	142-144
Me	H	H		1,08:1	HI	171-172
Me	H	H		1:1	2 HI	269-270 (desc.)

Compues to n°	n	R	R ₁	R ₂	R ₃	NR ₄ R ₅	Relación molar (III):(IV)	Forma del producto	P.f. (°C)
34	1	3-piridilo (adición inversa)	Me	H	H		1:1,1	1,5 fumarato	138-139,5
35	1	PH	n-C ₈ H ₁₇	H	H		1:1,1	tartrato	aceite
36	1	3-C(O)CH ₃ Ph	Me	H	H		1:1,1	pamoato	158-164 (desc.)

1

5

10

15

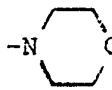
20

25


80


1

Compues to n°	n	R	R ₁	R ₂	R ₃	NR ₄ R ₅
------------------	---	---	----------------	----------------	----------------	--------------------------------

34	1	3-piridilo (adición inversa)	Me	H	H	
----	---	------------------------------	----	---	---	---

5

35	1	pH	n-C ₈ H ₁₇	H	H	
----	---	----	----------------------------------	---	---	---

36	1	3-C(O)CH ₃ Ph	Me	H	H	
----	---	--------------------------	----	---	---	---

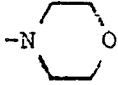


10

15

20

25

30

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>NR₄R₅</u>	<u>Relación molar (III):(IV)</u>	<u>Forma del producto</u>	<u>P.f. (°C)</u>
Me	H	H		1:1,1	1,5 fumarato	138-139,5
n-C ₈ H ₁₇	H	H		1:1,1	tartrato	aceite
Me	H	H		1:1,1	pamoato	158-164 (desc.)

EJEMPLO 16

Fumarato de N-(2,6-dimetilfenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-1-pirrolidincarboximidamida

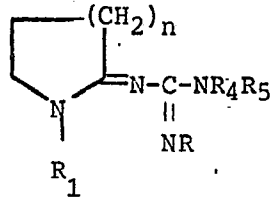
A una solución de 3,47 g (0,035 moles) de 1-metil-2-pirrolidinona seca en cloruro de metileno seco, bajo nitrógeno seco, se añaden 3,99 g (0,035 moles) de fluosulfonato de metilo. Al cabo de 2 horas, se añade a la temperatura ambiente de una sola vez, con agitación, una solución de 6,52 g (0,03 moles) de N-(2,6-dimetilfenil)-1-pirrolidincarboximidamida en forma de base libre en cloruro de metileno seco. Después de agitar durante la noche a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se basifica con un exceso de NaOH frío (20 %). Se separa la capa orgánica y la fase acuosa se extrae dos veces con 50 ml de cloruro de metileno limpio. Después de secar sobre carbonato potásico anhidro, se filtran los extractos orgánicos combinados y el disolvente se separa a vacío. El aceite residual se disuelve en éter y la solución se filtra a través de tierra de diatomeas. Por tratamiento del filtrado con una solución caliente de ácido fumárico en isopropanol hasta neutralidad se obtiene el producto en forma de sal fumarato. Por recristalizaciones en isopropanol (filtrando en caliente) se obtiene el producto puro, fumarato de N-(2,6-dimetilfenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-1-pirrolidincarboximidamida, p.f. 182-84°C (ligera descomposición).

EJEMPLO 17

Se repite el procedimiento del Ejemplo 16, a excepción de que se emplea una guanidina apropiada de fórmula (IV) en lugar de la N-(2,6-dimetilfenil)-1-pirrolidincarboximidamida utilizada allí para reaccionar con el compuesto apropiado de

1 fórmula (IIIb) en la relación molar indicada, para formar
los siguientes productos respectivos de fórmula (I), que se
obtienen y aislan en forma de base libre o de la sal de adi-
ción de ácido indicada:

5



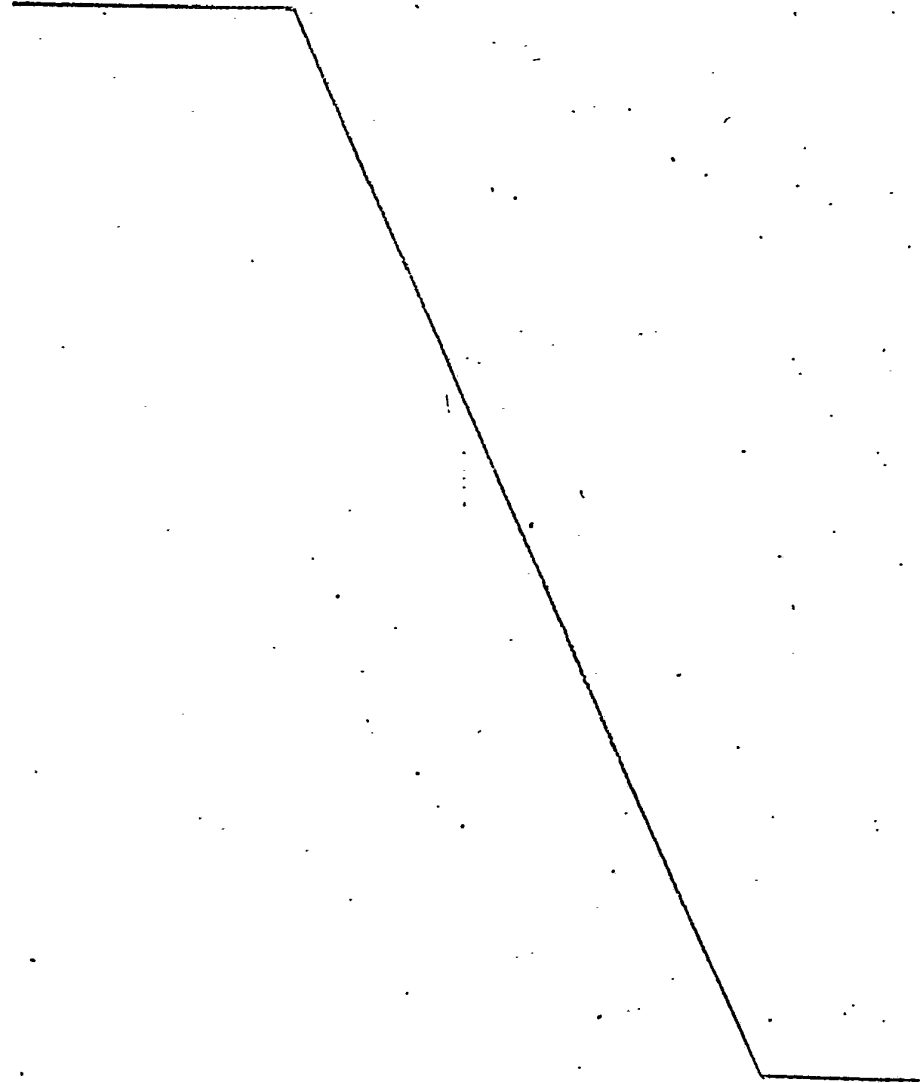
10

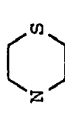
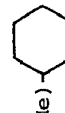

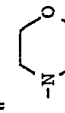
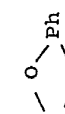
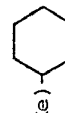
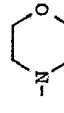
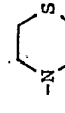
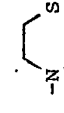
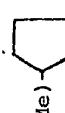
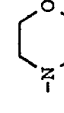
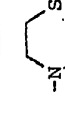
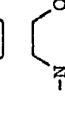
15

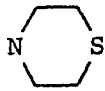


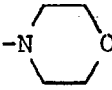

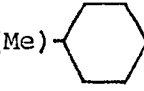
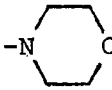
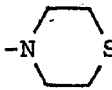
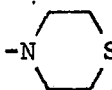

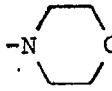
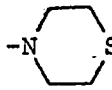
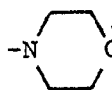
20





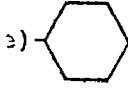



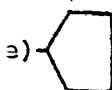



25

30



Compuesto n°	R	NR ₄ R ₅	n	R ₁	Relación molar (IIIb):(IV)	Forma del producto	P.f. (°C)
1	Ph		1	Me	1,09:1	HI	188-190
2	Ph	NHCH ₂ Ph	1	Me	1,2:1	fumarato	130-132
3	1-naftilo	N(Me)- 	1	Me	1,2:1	HI	225-226
4	p-NO ₂ -Ph		1	Me	1:1	base	113-114,5
5	2,6-di-Cl-Ph	"	1	Me	1,14:1	base	139-141,5
6	Ph	"	1	Me	1:1	L(+)-tartrato	153-155
7	exo-2-norborneno	-N- 	1	Me	1:1	fumarato	180-182
8	3,4-CH ₂ - 	N(Me)- 	2	Me	1,2:1	fumarato	(161-4) 174 (desc.)
9	4-MePh	-N- 	1	Me	1,2:1	HI	190-191 (desc.)
10	4-MePh	-N- 	1	Me	1,2:1	HI	166-168 (desc.)
11	3-MePh	-N- 	1	-CH ₂ CH=CH ₂	1,17:1	HI	158-160 (desc.)
12	3-OMePh	-N(Me)- 	1	-CH ₂ CH=CH ₂	1,17:1	fumarato.1/8 H ₂ O	120-122
13	3-MePh	-N- 	2	Me	1,2:1	fumarato	(142-144) 148-151
14	3-MePh	-N- 	1	Me	1,2:1	HI	185-186
15	3-MePh	-N- 	1	Me	1,2:1	fumarato	161-164 (desc.)

	Compues to n°	R	NR ₄ R ₅	n	R ₁	Relac. (IIIB)
1		Ph		1	Me	1,
5	2	Ph	NHCH ₂ Ph	1	Me	1,
	3	1-naftilo	N(Me)- 	1	Me	1,
	4	p-NO ₂ -Ph		1	Me	1:
10	5	2,6-di-Cl-Ph	"	1	Me	1,
	6	Ph	"	1	Me	1:
	7	exo-2-norborneno	-N  O	1	Me	1:
	8	3,4-CH ₂  Ph	N(Me)- 	2	Me	1,
15	9	4-MePh	-N  O	1	Me	1,
	10	4-MePh	-N  S	1	Me	1,
20	11	3-MePh	-N  S	1	-CH ₂ CH=CH ₂	1,
	12	3-OMePh	-N(Me)- 	1	-CH ₂ CH=CH ₂	1,
	13	3-MePh	-N  O	2	Me	1,
25	14	3-MePh	-N  S	1	Me	1,
	15	3-MePh	-N  O	1	Me	1,

R_5	n	R_1	Relación molar (IIIb):(IV)	Forma del producto	P.f. (°C)
	1	Me	1,09:1	HI	188-190
	1	Me	1,2:1	fumarato	130-132
	1	Me	1,2:1	HI	225-226
	1	Me	1:1	base	113-114,5
	1	Me	1,14:1	base	139-141,5
	1	Me	1:1	L(+)-tartrato	153-155
	1	Me	1:1	fumarato	180-182
	2	Me	1,2:1	fumarato	(161-4) 174 (desc.)
	1	Me	1,2:1	HI	190-191 (desc.)
	1	Me	1,2:1	HI	166-168 (desc.)
	1	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	1,17:1	HI	158-160 (desc.)
	1	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	1,17:1	fumarato.1/8 H_2O	120-122
	2	Me	1,2:1	fumarato	(142-144) 148-151
	1	Me	1,2:1	HI	185-186
	1	Me	1,2:1	fumarato	161-164 (desc.)

EJEMPLO 18

Este ejemplo ilustra métodos de preparación de las sales cuaternarias de los compuestos de fórmula (I).

A. Metofluosulfonato de N-(2,6-diclorofenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-1-pirrolidincarboximidamidio

A 6,83 g (0,02 moles) de N-(2,6-diclorofenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-1-pirrolidincarboximidamida en cloruro de metileno seco se añaden 2,70 g (0,023 moles) de fluosulfonato de metilo, agitando bajo nitrógeno. La mezcla se agita durante la noche y después se lleva a sequedad a vacío dejando un residuo oleoso que se tritura con éter para formar cristales. Por recristalización en acetona y después en acetato de etilo se obtiene el producto puro, metofluosulfonato de N-(2,6-diclorofenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-1-pirrolidincarboximidamidio, p.f. 148-150°C.

B. Metoyoduro de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenil-1-pirrolidincarboximidamidio

Una solución de 0,05 moles de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenil-1-pirrolidincarboximidamida (Ejemplo 1D) en forma de base libre en 30 ml de acetona se trata con 0,05 moles de yoduro de metilo. Al cabo de 2 días se recogen los cristales y se recristalizan en acetona dando metoyoduro de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenil-1-pirrolidincarboximidamidio, p.f. (156) 162-164°C.

Análisis para $C_{17}H_{25}N_4I$:

Calculado : C, 49,52; H, 6,11; N, 13,59

Encontrado : C, 49,58; H, 6,11; N, 13,59

C. Análogamente, tratando rápidamente 0,05 moles del producto del Ejemplo 1-D en forma de base libre en éter seco con 0,05 moles de fluosulfonato de metilo, se obtiene un

1 precipitado oleoso que cristaliza. Por recristalización en
t-butanol se obtiene el producto del Ejemplo 18-B en forma
del metofluosulfonato correspondiente, p.f. 135,5-137°C.

EJEMPLO 19

5 Hidroyoduro de N-fenil-N'-(2-pirrolidiniliden)-1-pirrolidin-
carboximidamida

10 Se prepara una solución de 0,07 moles de fluoborato
de trietiloxonio en cloruro de metileno seco en la forma ha-
bitual. A esta solución se añaden 6,08 g (0,060 moles) de
2-pirrolidinona. Después de agitar durante 2 horas y media,
15 la mezcla se basifica con NaOH (50 %) con refrigeración
(baño de agua de hielo). Se separa la capa orgánica y se se-
ca sobre carbonato potásico, después se filtra y se trata
con 12,28 g (0,065 moles) de N-fenil-1-pirrolidincarboximi-
damida. Se evapora el cloruro de metileno disolvente mientras
se sustituye por t-butanol y la solución resultante se calien-
ta a reflujo durante 22 horas. La mezcla de reacción se deja
enfriar a la temperatura ambiente y después se neutraliza
20 con HI (47 %), dando cristales de la sal HI cruda. Por re-
cristalización en t-butanol se obtiene la sal pura, hidro-
yoduro de N-fenil-N'-(2-pirrolidiniliden)-1-pirrolidincarbo-
ximidamida, p.f. 223-225°C (desc.).

EJEMPLO 20

25 L-(+)-Tartrato de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenil-1-
pirrolidincarboximidamida

30 A 1,74 g (0,01 moles) de dicloruro de isocianato de
fenilo en éter seco, se añaden bajo nitrógeno y enfriando
0,71 g (0,01 moles) de pirrolidina seguidos de 1,01 g (0,01
moles) de Et₃N, con agitación. La mezcla se continúa agitan-
do durante hora y media y después se filtra para separar el

1 Et₃N.HCl precipitado. Al filtrado se añaden 1,96 g (0,02 mo-
les) de 1-metil-2-iminopirrolidina en un baño de agua de
hielo. La mezcla resultante se agita durante la noche bajo
nitrógeno y después se filtra para separar el hidrocioruro
5 de N-metil-2-iminopirrolidina, p.f. 182-188°C. El filtrado
se evapora a sequedad a vacío dando un aceite que se disuel-
ve en metanol (10 ml) y se trata con una cantidad equimole-
cular de ácido L(+)-tartárico. La solución resultante se
concentra mientras se añade isopropanol para formar crista-
10 les. Por recristalización en isopropanol-acetonitrilo se ob-
tiene la sal L-(+)-tartrato de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-
N'-fenil-1-pirrolidincarboximidamida, p.f. 153-56°C.

EJEMPLO 21

15 L-(+)-Tartrato de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenil-1-
pirrolidincarboximidamida

A 0,99 g (0,01 moles) de 1-metil-2-pirrolidona en ben-
ceno seco se añaden lentamente, con agitación, a la tempera-
tura de reflujo, 1,26 g (0,01 moles) de sulfato de dimetilo.
La mezcla de reacción se continúa agitando durante 5 horas.
20 A la mezcla se añaden lentamente 1,89 g (0,01 moles) de N-fe-
nil-1-pirrolidincarboximidamida. La mezcla resultante se con-
tinúa agitando durante la noche a la temperatura ambiente.
La mezcla se lleva a sequedad a vacío y después se disuelve
en cloruro de metileno, seguido de conversión en la base libre
25 con NaOH (50 %) en hielo. La capa orgánica se seca sobre car-
bonato potásico, se filtra y evapora a sequedad a vacío dan-
do 2,7 g de un aceite. El aceite se disuelve en metanol, se-
guido de la adición de 1,5 g (0,01 moles) de ácido L-(+)-tar-
tárico. Por recristalización en metanol-isopropanol se obtie-
30 ne el producto, L-(+)-tartrato de N-(1-metil-2-pirrolidinili-

1 den)-N'-fenil-1-pirrolidincarboximidamida, p.f. 153-156°C.

EJEMPLO 22

L-(+)-Tartrato de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenil-1-
pirrolidincarboximidamida

5 A una solución enfriada de 1,98 g (0,02 moles) de 1-
metil-2-pirrolidona en tolueno seco se añaden 3,95 g (0,04 mo-
les) de fosgeno. La mezcla resultante se agita bajo nitrógeno
a la temperatura ambiente durante 45 minutos para formar cris-
tales blancos. Se separan el exceso de fosgeno y de disolven-
te con ayuda de un auxiliar de filtración (bajo nitrógeno).
10 Se añade tolueno limpio y después se separa a vacío para eli-
minar el fosgeno residual. Los cristales se lavan de esta for-
ma con tolueno limpio dos veces más y después se disuelven en
cloruro de metileno seco, seguido de la adición de 1,89 g
15 (0,01 moles) de N-fenil-1-pirrolidincarboximidamida y 1,01 g
(0,01 moles) de trietilamina. La mezcla resultante se agita
durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se lleva a seque-
dad a vacío, se disuelve el residuo en cloruro de metileno y
esta última solución se trata con NaOH (50 %) en hielo. La
20 capa orgánica, que contiene la forma básica libre del produc-
to, se separa, se seca sobre carbonato potásico anhidro, se
filtra y se lleva a sequedad a vacío dando un residuo oleoso.
El aceite se disuelve en isopropanol, seguido de la adición
de ácido L-(+)-tartárico hasta pH 6-7 aproximadamente. Los
25 cristales resultantes se recrystalizan en isopropanol para dar
el producto puro, L-(+)-tartrato de N-(1-metil-2-pirrolidini-
liden)-N'-fenil-1-pirrolidincarboximidamida, p.f. 155-156°C.

EJEMPLO 23

30 Hidroyoduro de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenil-1-pi-
rrolidincarboximidamida

1 A 2,57 g (0,01 moles) de yoduro de 1-metil-2-metil-
tio-1-pirrolinio en t-butanol se añaden 1,89 g (0,01 moles)
de N-fenil-1-pirrolidincarboximidamida. La mezcla resultan-
te se calienta a reflujo durante la noche. El MeSH que se
5 desprende se recoge en solución concentrada de NaOH. Enfrian-
do y rascando las paredes se obtienen 3,65 g (92 %) de pro-
ducto crudo que, por recristalización en t-butanol, da hidro-
yoduro de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenil-1-pirroli-
dincarboximidamida, p.f. 206-207°C, idéntico en todos los
10 aspectos al producto del Ejemplo 1-D.

EJEMPLO 24

L-(+)-Tartrato de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenil-1-
pirrolidincarboximidamida

15 A 1,29 g (0,0075 moles) de 2,2-dietoxi-1-metilpirroli-
dina en benceno seco se añaden 1,42 g (0,0075 moles) de N-
fenil-1-pirrolidincarboximidamida. Después de calentar a re-
flujo durante la noche, la mezcla se lleva a sequedad a va-
cío. El residuo se trata con ácido clorhídrico diluido (10 %
después se basifica con NaOH frío (20 %) y el producto libre
20 se extrae con éter. Los extractos secos sobre carbonato po-
tásico se llevan a sequedad a vacío y el aceite residual se
recoge en isopropanol y se trata con un equivalente de ácido
L-(+)-tartárico. Después de recristalizar en metanol-isopro-
panol, se obtiene el L-(+)-tartrato de N-1-metil-2-pirrolidi-
25 niliden-N'-fenil-1-pirrolidincarboximidamida puro, p.f. 153-
156°C.

EJEMPLO 25

30 La N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-fenil-1-pirroli-
dincarboximidamida se convierte en las siguientes sales de
adición de ácidos orgánicos e inorgánicos, farmacéuticamente

1 aceptables, por tratamiento convencional con cada uno de los ácidos indicados a continuación:

fumarato, p.f. 156-57°C

fosfato, p.f. 200-01°C (desc.)

5 hidrobromuro, p.f. (206) 207-09°C

oxalato, p.f. 129-31°C

pamoato, p.f. 253-56°C (desc.)

nitrate, p.f. 170-71°C (ligera descomposición)

maleato, p.f. 115-17°C y

10 p-hidroxibenzoato, p.f. 179-80°C.

EJEMPLO 26

A. Hidrocloreuro de N-fenil-1-pirrolidincarcboximidamida y

B. Hidrato de yoduro de 1-(1-metil-2-pirrolidiniliden)pirro-
lidinio

15 A. Las aguas madres dejadas aparte en el Ejemplo 1-D se llevan a sequedad a vacío y el residuo se recoge en cloruro de metileno y se basifica con NaOH diluido frío. La extracción con 200 ml de cloruro de metileno se repite tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre
20 carbonato potásico anhidro, se filtran y se llevan a sequedad a vacío, dando un jarabe pardo denso. Por extracción del jarabe por trituración con hexano (2 x 200 ml) y con éter (3 x 200 ml) se obtiene un residuo oscuro que se reser-
25 va. Se combinan las capas orgánicas y se tratan con carbón activo, se filtran y se llevan a sequedad a vacío dando un jarabe pardo que se convierte en la sal HCl y se recristaliza en isopropanol-éter para dar hidrocloreuro de N-fenil-1-pirrolidincarcboximidamida, p.f. 181-84°C.

30 Análisis para $C_{11}H_{15}N_3 \cdot HCl$:

Calculado : C, 58,53; H, 7,15

Encontrado: C, 58,59; H, 7,08

1 B. El residuo oscuro reservado anteriormente se re-
coge en isopropanol y se trata con una gran cantidad de car-
bón activo. Por filtración seguida de separación del disol-
vente a vacío se obtiene un material vítreo pardo oscuro
5 que, por trituración con acetona y tratamiento simultáneo
con carbón activo, da cristales blancos de yoduro de 1-(1-me-
til-2-pirrolidiniliden)pirrolidinio, que forma un hidrato
con alrededor de 0,25 moles de agua, p.f. (98) 108-110°C. En
un día húmedo los cristales absorben el exceso de agua y se
10 funden pero solidifican de nuevo cuando desciende la humedad.

Análisis para $C_{19}H_{17}N^+ \cdot I^- \cdot 1/4H_2O$:

Calculado : C, 37,98; H, 6,02; I, 44,58; H_2O 1,58

Encontrado: C, 38,15; H, 6,11; I, 45,25; H_2O 1,13

EJEMPLO 27

15 Hidrobromuro de N-(4-aminofenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidini-
liden)-1-pirrolidincarboximidamida

En un aparato Parr se hidrogenan sobre catalizador de
níquel Raney (a 3 atmósferas aproximadamente) 2,46 g (0,0078
moles) de N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-(4-nitrofenil)-
20 1-pirrolidincarboximidamida (producto 4 del Ejemplo XVII) en
50 ml de etanol absoluto. La absorción de hidrógeno es comple-
ta al cabo de una media hora. Se separa el catalizador por
filtración y se lava con etanol. Los filtrados combinados se
evaporan a vacío. El residuo se disuelve en etanol y se neu-
25 traliza con un equivalente de solución acuosa de HBr (48 %).
El sólido resultante se recrystaliza en etanol-éter para dar
hidrobromuro de N-(4-aminofenil)N'-(1-metil-2-pirrolidinili-
den)-1-pirrolidincarboximidamida, p.f. 241-241,5°C.

Análisis para $C_{16}H_{23}N_5 \cdot HBr$:

Calculado : C, 52,46; H, 6,60; N, 19,12

Encontrado: C, 52,44; H, 6,60; N, 19,09.

30

EJEMPLO 28

Hidrobromuro de N-(4-acetilaminofenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-1-pirrolidincarboximidamida

Se calienta en un baño de vapor 3,4 g (0,0119 moles) de N-(4-aminofenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-1-pirrolidincarboximidamida (el producto del Ejemplo 27) en forma de base libre con 25 ml de anhídrido acético, durante una hora aproximadamente. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con etanol y se calienta durante otra hora. Los componentes volátiles se separan a vacío y el residuo se trata con NaOH acuoso diluido y se extrae en cloruro de metileno. Después de secar los extractos sobre carbonato potásico, filtrar y separar el disolvente, se obtiene un aceite residual que se convierte en su correspondiente sal de adición de HBr en éter-etanol. Por recristalización en etanol-éter se obtiene el producto puro, N-(4-acetilaminofenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-1-pirrolidincarboximidamida, p.f. 246-247°C .

EJEMPLO 29

N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-(4-metilsulfonilfenil)-4-morfolinocarboximidamida

A 1,98 g (0,0006 moles) de N-(4-metiltiofenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-4-morfolinocarboximidamida (compuesto 31 del Ejemplo 15) en forma de base libre en cloruro de metileno seco, enfriado a 0°, se añaden con agitación 3,6 g (0,018 moles) de ácido m-cloroperoxibenzoico de manera que la temperatura no pase de 5°C. La mezcla se continúa agitando a estas temperaturas durante media hora y después se lava respectivamente tres veces con 40 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y tres veces con 35 ml de solución saturada

1 de cloruro sódico. La capa orgánica se seca sobre carbonato
potásico y después se filtra (auxiliar de filtración) segui-
do de evaporación hasta casi sequedad a vacío. Por dilución
5 con metanol se obtiene algo de material insoluble que se se-
para por filtración y se desprecia. El filtrado se evapora
hasta casi sequedad en un baño de vapor. Por dilución con
éter se obtienen cristales, p.f. 160-166°C. Por recristaliza-
ción en éter se obtiene N-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-N'-(4-
metilsulfonilfenil)-4-morfolin carboximidamida pura, p.f.
10 (165) 167-170°C.

Análisis para $C_{17}H_{24}N_4O_3S$:

Calculado : C, 56,03; H, 6,64;

Encontrado: C, 56,05; H, 6,69

EJEMPLO 30

15 N-(1-Metil-2-pirrolidiniliden)-N'-(4-metilsulfinilfenil)-4-
morfolincarboximidamida

A una solución agitada de 1,98 g (0,006 moles) de N-(4-
metiltiofenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-4-morfolincar-
boximidamida (compuesto 31 del Ejemplo 15) en forma de base
20 libre y cloruro de metileno a 5° se añaden 1,22 g (0,006 mo-
les) de ácido m-cloroperoxibenzoico de manera que la tempera-
tura se mantiene a 5°. Después la mezcla de reacción se deja
calentar a la temperatura ambiente y se agita durante 2 ho-
ras más. La capa orgánica se lava respectivamente tres veces
25 con 30 ml cada vez de solución saturada de bicarbonato sódico
y dos veces con 30 ml cada vez de solución saturada de clo-
ruro sódico y después se seca sobre carbonato potásico anhi-
dro. Por filtración, separación del disolvente a vacío y tra-
tamiento del residuo con éter-hexano, se obtiene el producto
30 crudo que se recristaliza en éter-hexano para dar N-(1-metil-

1 2-pirrolidiniliden)-N'-(4-metilsulfinilfenil)-4-morfolincarboximidamida pura, p.f. (115) 117-120°C.

Análisis para $C_{17}H_{24}N_4O_2S$:

Calculado : C, 58,60; H, 6,94

5 Encontrado: C, 58,58; H, 6,91

EJEMPLO 31

Hidroyoduro de N-(4-hidroxifenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-1-pirrolidincarboximidamida

10 Una solución de 26,6 g (0,071 moles) de N-(1-metil-3-pirrolidiniliden)-N'-(4-benciloxifenil)-1-pirrolidincarboximidamida (producto 27 del Ejemplo 15) en forma de su correspondiente base libre en 50 ml de ácido acético se introduce en un aparato Parr y se hidrogena a unas tres atmósferas sobre paladio al 10 % en carbón durante 2 horas aproximadamente o hasta que la absorción de hidrógeno es completa, a la temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y el disolvente se separa a vacío dando un aceite viscoso que se
15 recoge en acetona y se trata con un equivalente de HI (concentrado acuoso). Los cristales crudos se recristalizan en metanol-acetona-éter para dar hidroyoduro de N-(4-hidroxifenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-1-pirrolidincarboximidamida puro, p.f. 174-178°C.

Análisis para $C_{16}H_{22}N_4O.HI$:

Calculado : C, 46,39; H, 5,60; N, 13,52

25 Encontrado: C, 46,62; H, 5,59; N, 13,63

EJEMPLO 32

Hidroyoduro de N-(4-acetoxifenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-1-pirrolidincarboximidamida

30 Se muelen lentamente 12 g (0,20 moles) de ácido acético glacial a una solución de 5,15 g (0,0124 moles) de hidro-

1 yoduro de N-(4-hidroxifenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-
1-pirrolidincarboximidamida (el compuesto del Ejemplo 31) y
41,2 g (0,20 moles) de N,N-diciclohexilcarbodiimida en 400 ml
de acetona. La mezcla de reacción se agita a la temperatura
5 ambiente bajo nitrógeno durante 3 días. La N,N'-diciclohexil-
urea se separa por filtración y el filtrado se concentra a
sequedad a vacío para dar un aceite ambarino. Mediante diver-
sas trituraciones con éter se obtiene un sólido amarillo. Por
10 recristalización en acetona-éter se obtiene un sólido blanco,
p.f. (188) 195-197°C. Mediante una nueva recristalización en
metanol-acetona-éter se obtiene el hidroyoduro de N-(4-aceto-
xifenil)-N'-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-1-pirrolidincarboxi-
midamida puro en forma de sólido blanco, p.f. 196-199°C.

15 Análisis para $C_{18}H_{24}N_4O_2 \cdot HI$:

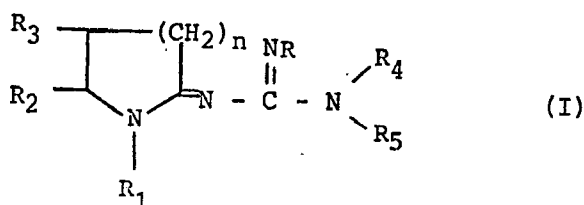
Calculado : C, 47,38; H, 5,52; N, 12,28

Encontrado: C, 47,31; H, 5,57; N, 12,26

En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

20 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un deri-
vado heterocíclico de guanidina seleccionado entre el grupo
formado por un compuesto de fórmula:



y sus sales cuaternarias y de adición de ácidos farmacéutica-
mente aceptables,

30 donde

n es el número entero 1, 2 o 3;

1 R₁ es un miembro seleccionado entre el grupo formado
por hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquen-2-
5 ilo de 3 a 5 átomos de carbono, hidroxialquilo infe-
rior, aralquilo y arilo;

R₂ es un miembro seleccionado entre el grupo formado
por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y
arilo;

10 R₃ es un miembro seleccionado entre el grupo formado
por hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y
arilo;

R₄ es un miembro seleccionado entre el grupo formado
por hidrógeno, metilo y etilo;

15 R₅ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de
3 a 7 átomos de carbono, aralquilo y arilo;

20
$$-N \begin{cases} R_4 \\ R_5 \end{cases}$$
 unidos representan un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros, que puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre o por un átomo de nitrógeno adicional (que, a su vez, puede estar sustituido con alquilo inferior, fenilo o bencilo) o que puede estar sustituido con alquilo inferior, fenilo o bencilo y

25 R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por:

alquilo de 4 a 10 átomos de carbono;

cicloalquilo de 5 a 8 átomos de carbono;

bicicloalquilo de 7 a 10 átomos de carbono;

bicicloalquenilo de 7 a 10 átomos de carbono;

 30

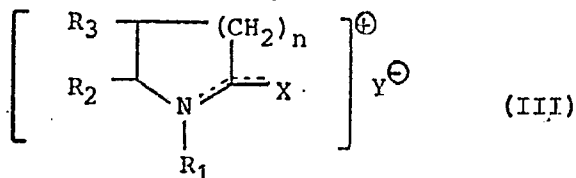
- 1 tricicloalquilo de 9 a 10 átomos de carbono;
1-adamantimetilo;
- 5 tricicloalqueno de 9 a 10 átomos de carbono;
arilalquilo donde la función arilo es un miembro
seleccionado entre el grupo formado por fenilo y
naftilo y la función alquilo contiene de 1 a 4 áto-
mos de carbono;
- 10 α ,A-tetrametilen-fenetilo;
difenilalquilo donde la función alquilo contiene
uno o dos átomos de carbono;
naftilo
diarilcicloalqueno fusionado;
aricicloalquilo fusionado;
fenilcicloalquilo donde la función cicloalquilo con-
tiene de 5 a 7 átomos de carbono;
- 15 cicloalquilocicloalquilo donde cada función cicloal-
quilo contiene de 5 a 7 átomos de carbono;
fenilo;
metilendioxifenilo;
- 20 fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccio-
nados cada uno de ellos entre el grupo formado por
halo, alquilo inferior y alcoxi inferior y fenilo sus-
tituido con un miembro seleccionado entre el grupo
formado por amino, dimetilamino, metiletilamino, die-
tilamino, alcanoil(inferior)amino, tioalquilo infe-
rior, sulfinilalquilo inferior, sulfonilalquilo infe-
rior, trifluormetilo, hidroxilo, benciloxi, alcanoiloxi
inferior, alcanoil inferior y nitro y
- 25 heteroarilos en seis miembros (donde dos heteroátomos
son átomos de nitrógeno en número de uno a tres) sus-
30

1 tituidos en los carbonos del anillo con uno o dos
 miembros seleccionados del grupo formado por haló-
 geno, alquilo inferior, alcoxi inferior y metilmer-
 capto;

5 cuyo procedimiento comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

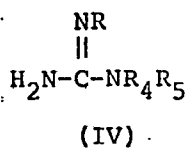
10



15

donde X es cloro, metoxi o etoxi e Y^{\ominus} es BF_4 , Cl, CH_3OSO_3
o OSO_2F con la condición de que Y es únicamente Cl cuando
X es Cl, con un compuesto de fórmula:

20



25

en un disolvente orgánico anhidro adecuado a una temperatu-
ra comprendida entre 0°C y 100°C, preferiblemente a tempe-
ratura ambiente, para obtener un compuesto de fórmula:

~~30~~ 30

1 (1-metil-2-pirrolidiniliden)-4-morfolincarboximidamida y
sus sales cuaternarias y de adición de ácidos farmacéutica-
mente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar el
producto de la reacción de fluoborato de trietiloxonio con
5 1-metil-2-pirrolidinona con N-(3-clorofenil)-4-morfolincar-
boximidamida y si se desea, convertir el producto en la ba-
se libre.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de X es metoxi o etoxi e Y^{\ominus} es BF_4 , CH_3CO_3 o OSO_2F^{\ominus} .

10 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 UN DERIVADO HETE-
ROCICLICO DE GUANIDINA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva, que consta de sesenta y seis
páginas mecanografiadas.

Madrid, 18 de marzo de 1977

BERNARDO UNGRIA

p.p.



20

25

 30