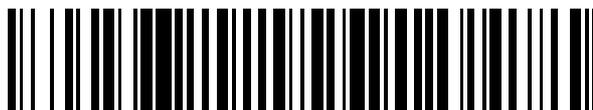


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 161**

51 Int. Cl.:

C07C 277/08 (2006.01)

C07C 279/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2007** **E 07806580 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013** **EP 2066623**

54 Título: **Procedimiento para producir 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida o una sal de la misma**

30 Prioridad:

30.08.2006 JP 2006232922

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.09.2013

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasa-machi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**OKAICHI, YOSHIHIKO;
TADA, NOBUHITO;
NOMI, DAISUKE;
FUJITA, NOBUHISA;
TSUJI, KOICHI;
YAMAGUCHI, TAIZO;
MUGURUMA, YASUAKI y
TSUJIMORI, HISAYUKI**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 422 161 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

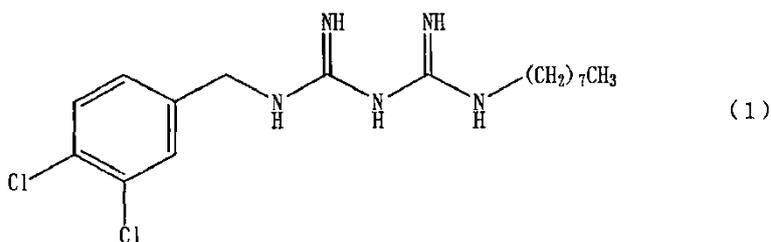
Procedimiento para producir 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida o una sal de la misma.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida o una sal de la misma.

10 **Antecedentes de la técnica**

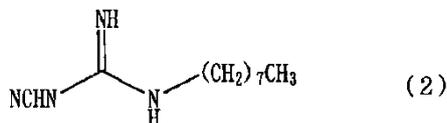
La 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida representada por la fórmula (1):



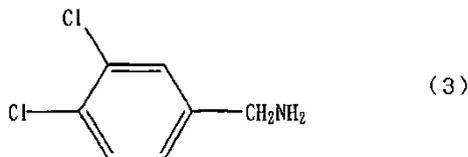
15 (en adelante en ocasiones denominada simplemente "Compuesto A") y las sales de la misma son compuestos con elevada actividad antimicrobiana. Por lo tanto, se están estudiando microbicidas que contienen estos compuestos como principios activos.

20 El Compuesto A hasta el momento se ha producido mediante el procedimiento dado a conocer en la publicación de patente japonesa no examinada nº H5-194361.

Concretamente, la publicación divulga un procedimiento en el que un compuesto representado por la fórmula (2):



25 se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (3):



30 con el fin de producir el Compuesto A.

35 En el procedimiento dado a conocer en la publicación, la reacción del Compuesto (2) con el Compuesto (3) se lleva a cabo en presencia o en ausencia de un solvente, tal como 2-etoxietanol, 2-metoxietanol, o-diclorobenceno, mesitileno o similar.

40 Sin embargo, de entre los solventes anteriormente indicados, el 2-etoxietanol, el 2-metoxietanol y el o-diclorobenceno presentan propiedades no deseables, tales como positividad en ensayos cromosómicos, mutagenicidad, teratogenicidad, etc., y no resultan adecuados como solventes para la utilización en la producción de medicinas. El o-diclorobenceno también presenta el problema de un elevado punto de ebullición. Por lo tanto, el 2-etoxietanol, el 2-metoxietanol y el o-diclorobenceno no puede utilizarse en la producción industrial de Compuesto A. De esta manera, en la publicación anteriormente indicada, de entre los solventes anteriormente indicados, sólo se utiliza específicamente el mesitileno en los ejemplos.

45 El ejemplo 1 de la publicación anteriormente indicada describe específicamente un procedimiento en el que se calientan el Compuesto (2) y un hidrocloreuro del Compuesto (3) bajo reflujo utilizando mesitileno como solvente, produciendo de esta manera un monohidrocloreuro de Compuesto A. Sin embargo, el rendimiento del procedimiento es de tan solo 53,1% basado en el Compuesto (2), y de tan solo 56,9% basado en el hidrocloreuro del Compuesto (3), y resulta poco satisfactorio. Además, debido a que la reacción se lleva a cabo en el punto de ebullición del mesitileno, es decir, a una temperatura elevada, de entre 162°C y 164°C, resulta necesario un calentador especial y

resulta muy difícil llevar a cabo la reacción a escala industrial utilizando equipos de uso general.

De esta manera, el procedimiento conocido anteriormente indicado no es capaz de producir el Compuesto A a escala industrial.

5

Exposición de la invención

Problemas que debe resolver la invención

10 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento seguro y sencillo para producir Compuesto A o una sal del mismo con un rendimiento elevado y a alta pureza, permitiendo el procedimiento llevar a cabo una reacción a una temperatura baja en un periodo corto utilizando equipos de uso general.

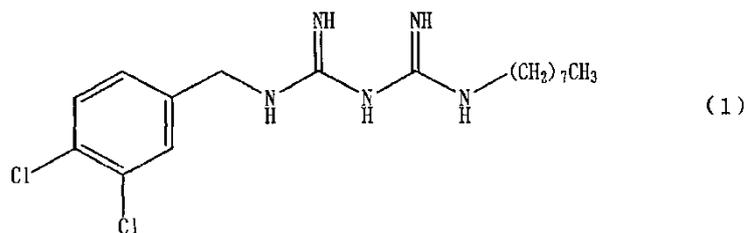
Medios para resolver los problemas

15 Para conseguir el objetivo anteriormente indicado se ha llevado a cabo una investigación exhaustiva sobre un procedimiento seguro y sencillo para producir Compuesto A o una sal del mismo. Una idea para evitar la necesidad de un calentador especial es utilizar un solvente de bajo punto de ebullición, aunque se utilizaron diversos solventes de bajo punto de ebullición y se encontró que no podían mejorar el rendimiento del Compuesto A o una sal del mismo. Se llevó a cabo una investigación adicional sobre solventes de bajo punto de ebullición y se ha descubierto que el objetivo anteriormente indicado puede conseguirse únicamente al utilizar solventes orgánicos específicos a base de ésteres. La presente invención se ha llevado a cabo basándose en estos resultados.

20 La presente invención proporciona un procedimiento para producir 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilguanida o una sal del mismo, tal como se muestra en los ítems 1 a 7 siguientes.

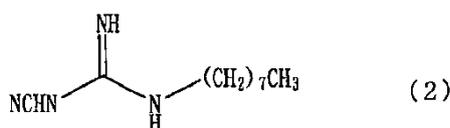
25

Ítem 1. Procedimiento para producir 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilguanida representada por la fórmula (1):



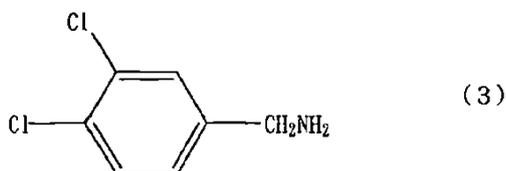
30

o una sal de la misma, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar 1-ciano-3-octilguanidina representada por la fórmula (2):



35

o una sal del mismo, con 3,4-diclorobencilamina representada por la fórmula (3):



40

o una sal de la misma, en un solvente orgánico basado en éster.

Ítem 2. Procedimiento según el ítem 1, en el que el solvente orgánico basado en éster es por lo menos un solvente seleccionado de entre el grupo que consiste en acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo, acetato de terc-butilo, acetato de n-pentilo, acetato de isopentilo y propionato de n-propilo.

45

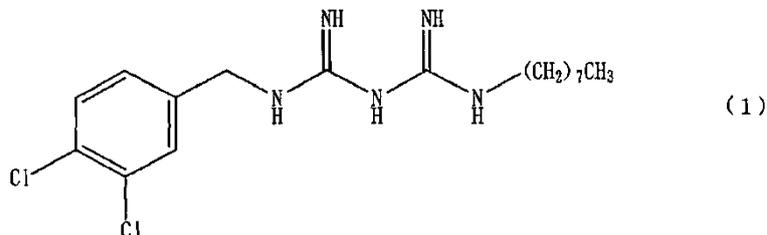
Ítem 3. Procedimiento según el ítem 2, en el que el solvente orgánico basado en éster es acetato de n-butilo.

Ítem 4. Procedimiento según cualquiera de los ítems 1 a 3, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido.

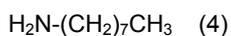
50

Ítem 5. Procedimiento según el ítem 4, en el que el ácido es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico.

Ítem 6. Procedimiento para producir 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilguanida representada por la fórmula (1):



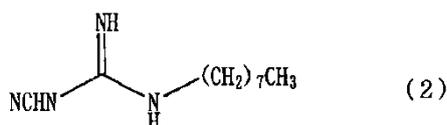
o una sal de la misma, comprendiendo el procedimiento las etapas de hacer reaccionar n-octilamina representada por la fórmula (4):



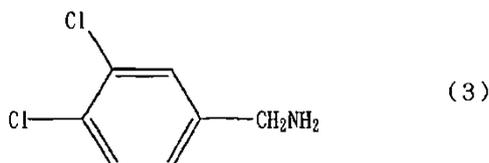
o una sal de la misma, con un compuesto representado por la fórmula (5):



en la que M es un metal alcalino, o una sal del mismo, en un solvente orgánico basado en éster, con el fin de obtener 1-ciano-3-octilguanidina representada por la fórmula (2):

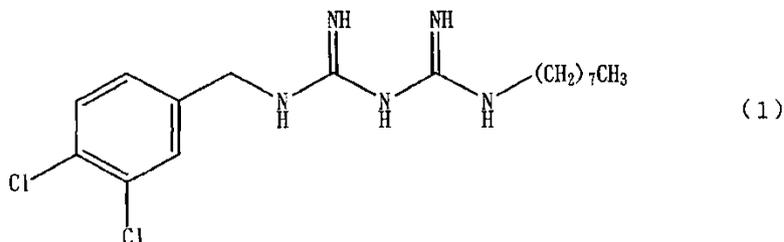


o una sal de la misma, y hacer reaccionar la 1-ciano-3-octilguanidina o sal de la misma obtenida en la etapa anteriormente indicada con 3,4-diclorobencilamina representada por la fórmula (3):

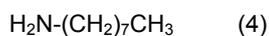


o una sal de la misma, en un solvente orgánico basado en éster.

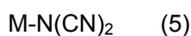
Ítem 7. Procedimiento para la producción de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida representada por la fórmula (1):



o una sal de la misma, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar la n-octilamina representada por la fórmula (4):

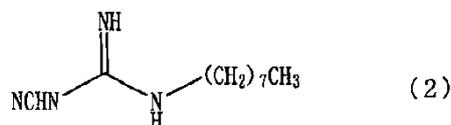


o una sal de la misma, con un compuesto representado por la fórmula (5):

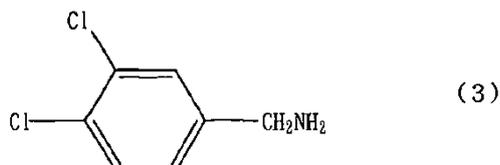


en la que M es un metal alcalino, o una sal del mismo, en un solvente orgánico basado en éster para formar 1-ciano-

3-octilguanidina representada por la fórmula (2):



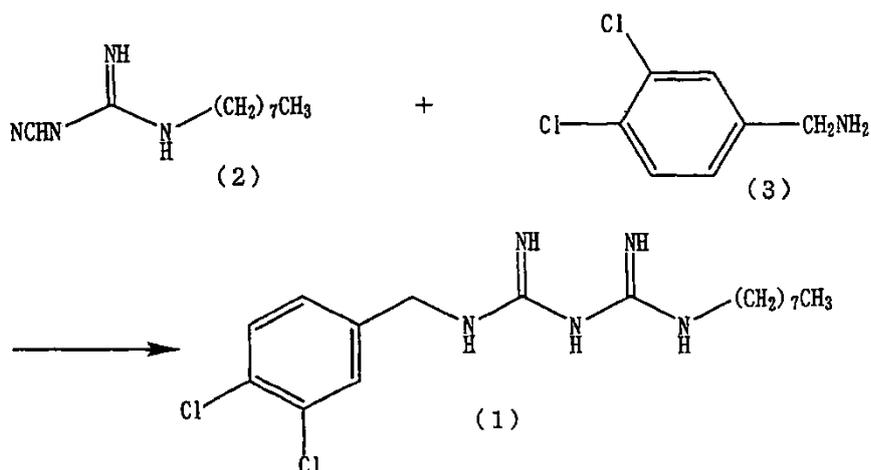
5 o una sal de la misma, y posteriormente, sin aislamiento de la 1-ciano-3-octilguanidina o sal de la misma, añadiendo 3,4-diclorobencilamina representada por la fórmula (3):



10 o una sal de la misma, a la mezcla de reacción para hacer reaccionar de esta manera la 1-ciano-3-octilguanidina o sal de la misma con la 3,4-diclorobencilamina o sal de la misma.

Se describe a continuación el procedimiento para producir 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida o una sal de la misma según la presente invención.

15 Fórmula de reacción 1



20 Un compuesto (1) o una sal del mismo pueden obtenerse permitiendo que un compuesto (2) o una sal del mismo reaccione con un compuesto (3) o una sal del mismo en un solvente orgánico a base de éster.

25 Por ejemplo, pueden indicarse acetato de propilo, n-butilo, acetato, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo, acetato de terc-butilo, acetato de n-pentilo, acetato de isopentilo, propionato de n-propilo, carbonato de dietilo, como solvente orgánico a base de éster utilizado en dicha reacción.

Entre los anteriormente indicados, resultan preferidos los solventes orgánicos a base de ésteres que presentan un punto de ebullición de entre 100°C y 140°C.

30 Además, resulta preferido el éster de carboxilato como tipo de solvente orgánico a base de éster.

Se mencionan como ejemplos preferidos de ésteres de carboxilato para el método de la presente invención los ésteres de carboxilato representados por la fórmula (6):



40 en la que R¹ representa grupos alquilo C₁₋₃ y R² representa grupos alquilo C₄₋₆. Entre los ejemplos específicos de los ésteres de carboxilato representados por la fórmula (6) se incluyen acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo, acetato de terc-butilo, acetato de n-pentilo, acetato de isopentilo, propionato de n-propilo y acetato de n-butilo. Mediante la utilización de los ésteres de carboxilato, puede prepararse el compuesto (1) con un rendimiento considerablemente más elevado.

En la reacción anteriormente indicada, el compuesto (3) se utiliza en una cantidad de habitualmente 0,5 a 1,5 moles, preferentemente de 0,8 a 1,1 moles, y más preferentemente de 0,9 a 1,0 moles, por cada mol del compuesto (2).

5 La cantidad del solvente orgánico a base de éster habitualmente es de 2 a 20 ml, preferentemente de 3 a 10 ml, y más preferentemente de 5 a 8 ml por cada g del compuesto (2).

En el caso de que el compuesto (3) se encuentre en forma de una sal (una sal de ácido), resulta preferido no permitir la presencia de un ácido en el sistema de reacción.

10 En el caso de que el compuesto (3) se encuentre en una forma libre, preferentemente se permite la presencia de un ácido en el sistema de reacción.

La cantidad de ácido es de entre 0,5 y 1,5 equivalentes, y preferentemente de entre 0,8 y 1 equivalente por cada equivalente del compuesto (3).

15 Entre los ejemplos de ácidos se incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido glutámico, o una mezcla de los ácidos orgánicos anteriormente indicados y ácido inorgánicos anteriormente indicados. Resultan preferidos entre los anteriormente indicados los ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y resulta más preferente el ácido clorhídrico.

25 Dicha reacción se lleva a cabo bajo calentamiento y habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre 50°C y 150°C, y preferentemente de entre 100°C y 140°C. La reacción habitualmente se completa en 0,5 a 15 horas.

30 El compuesto que se pretende obtener según la fórmula de reacción (1), anteriormente, puede separarse y purificarse mediante, por ejemplo, enfriamiento de la mezcla de reacción y separación de un producto de reacción en bruto mediante un procedimiento de separación, tal como filtración, concentración, extracción y purificación del producto separado mediante un procedimiento de purificación común, tal como la cromatografía de columna o la recrystalización.

35 En el caso de que la sal del compuesto (1) se forme como cristal, resulta preferido purificar la sal del compuesto mediante el procedimiento de recrystalización siguiente, incrementando de esta manera la pureza del producto deseado. El procedimiento de recrystalización se lleva a cabo utilizando un solvente de recrystalización. Por ejemplo, puede utilizarse a modo de solvente de recrystalización, agua, un solvente orgánico, o una mezcla de agua y un solvente orgánico. Resultan adecuados los solventes orgánicos compatibles con el agua. A título de ejemplos específicos de dichos solventes orgánicos, pueden indicarse acetona, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF) además de alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol e isobutanol).

45 Concretamente, el procedimiento de recrystalización se lleva a cabo mediante la adición de la sal del compuesto (1) a un solvente, calentando la mezcla resultante bajo agitación para alcanzar el punto de ebullición del solvente de recrystalización, para disolver de esta manera la sal del compuesto (1), y enfriar la solución obtenida hasta una temperatura predeterminada para depositar los cristales.

50 Los cristales depositados de esta manera se separaron mediante filtración, separación centrífuga y, según se requiera, el resultado se lavó con una cantidad reducida de solvente frío, seguido de secado, rindiendo el compuesto deseado en una condición purificada.

55 En el procedimiento de recrystalización anteriormente indicado, la temperatura prefijada para depositar cristales durante el procedimiento de enfriamiento no se encuentra limitada. Utilizando etanol al 15% como ejemplo, preferentemente se enfrió una solución de etanol al 15% de la sal del compuesto (1) hasta 40°C o una temperatura inferior, más preferentemente entre 0°C y 35°C, y todavía más preferentemente entre 10°C y 30°C. Mediante el enfriamiento hasta una temperatura en el intervalo anteriormente indicado, puede obtenerse el compuesto deseado a alta pureza.

60 Además, en el caso de que la sal del compuesto (1) sea el hidrocioruro, el procedimiento de recrystalización anteriormente indicado preferentemente se lleva a cabo utilizando, a modo de solvente de recrystalización, un solvente mixto de agua y alcohol, tal como etanol o isopropanol.

65 Además, en el caso de que la sal del compuesto (1) obtenida según el método de fórmula de reacción 1 se forme en forma de cristales dihidrocioruro, los cristales se convierten fácilmente en monohidrocioruro mediante tratamiento, tal como agitación, de los cristales en agua o en un solvente mixto de agua y un solvente orgánico.

Más concretamente, el dihidrocloruro del compuesto (1) en el solvente se calentó bajo agitación para alcanzar el punto de ebullición del solvente para la disolución. A continuación, la solución obtenida se enfrió para depositar cristales, y estos se separaron mediante filtración, separación centrífuga, seguido de secado, proporcionando el monohidrocloruro del compuesto (1).

No existe limitación respecto a la temperatura del enfriamiento del procedimiento anteriormente indicado y, por ejemplo para la solución de dihidrocloruro del compuesto (1) resultante del tratamiento de calentamiento anteriormente indicado preferentemente se enfría a 40°C, más preferentemente a una temperatura de entre 0°C y 35°C, y todavía más preferentemente de entre 10°C y 30°C.

Además, el monohidrocloruro del compuesto (1) puede obtenerse además mediante tratamiento, tal como agitación, del dihidrocloruro del compuesto (1) en el solvente en un estado suspendido sin provocar que el dihidrocloruro del compuesto (1) se disuelva mediante calentamiento, y separar los cristales mediante filtración, separación centrífuga, seguido de secado.

En este caso, se somete a agitación una suspensión del dihidrocloruro del compuesto (1), habitualmente a 40°C o menos, preferentemente a una temperatura de entre 0°C y 35°C, y todavía más preferentemente de entre 10°C y 35°C, aunque la temperatura no se encuentra limitada.

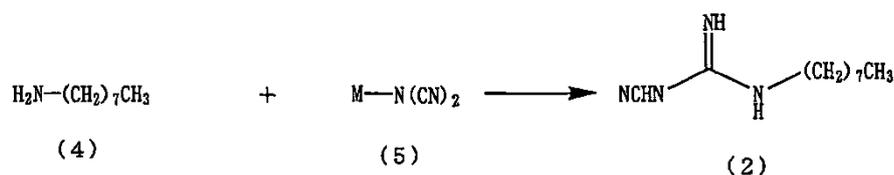
Un método preferido para obtener el monohidrocloruro del compuesto (1) a partir del dihidrocloruro del compuesto (1) es agitar el dihidrocloruro del compuesto (1) en agua a una temperatura de entre 10°C y 35°C sin provocar que el dihidrocloruro del compuesto (1) se disuelva mediante calentamiento.

En dicho procedimiento preferentemente se utilizan solventes orgánicos compatibles con agua. Entre los ejemplos específicos de dichos solventes orgánicos se incluyen acetona, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), además de alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol o isobutanol).

Al añadir un hidrato al monohidrocloruro del compuesto (1) obtenido mediante el procedimiento anteriormente descrito, el resultado fácilmente se convierte en anhidrato mediante tratamiento, tal como agitación, a una temperatura de entre 0°C y 60°C, y preferentemente de entre 30°C y 50°C, durante 0,5 a 4 horas, y preferentemente de entre 1 y 2 horas, en una solución acuosa de alcohol, tal como etanol, isopropanol, en una proporción de 15% o superior, y preferentemente de 30% o superior. Más concretamente, 1/2 hidrato de monohidrocloruro del compuesto (1) se somete a tratamiento, tal como la agitación, a una temperatura de entre 30°C y 50°C en una solución acuosa de etanol que comprende 30% o más de etanol durante aproximadamente 2 horas, proporcionando un monohidrocloruro-anhidrato del compuesto (1). En el caso de una solución acuosa de etanol que comprende 15% de etanol, un monohidrocloruro-anhidrato del compuesto (1) puede obtenerse mediante tratamiento, tal como la agitación, a una temperatura de entre 40°C y 60°C o superior durante aproximadamente 2 horas.

En la presente invención, un compuesto representado por la fórmula (2) para la utilización como materia de partida se preparó mediante el método mostrado a continuación, a título de ejemplo.

Fórmula de reacción 2



en la que M es un metal alcalino.

El compuesto (2) o sal del mismo puede obtenerse permitiendo que un compuesto representado por la fórmula (4) (en adelante denominado en ocasiones simplemente "Compuesto (4)") o una sal del mismo reaccione con un compuesto representado por la fórmula (5) (en adelante en ocasiones denominado simplemente "Compuesto (5)") o una sal del mismo.

A modo de metal alcalino adecuado del Compuesto (5) puede indicarse litio, sodio o potasio.

Dicha reacción se lleva a cabo en un solvente inactivo o sin un solvente. Entre los ejemplos de un solvente inactivo para la utilización en dicha reacción se incluyen agua, solventes orgánicos hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno; solventes orgánicos éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglisma, diglisma; solventes orgánicos hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; solventes orgánicos alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol,

- 5 terc-butanol y etilenglicol; solventes orgánicos de ácidos grasos, tales como ácido acético; solventes orgánicos a base de ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo, acetato de terc-butilo, acetato de n-pentilo, acetato de isopentilo, propionato de n-propilo y carbonato de dietilo; solventes orgánicos cetonas, tales como acetona, metiletilcetona; acetonitrilo, piridina, DMF, DMSO, triamida hexametilfosfórica o un solvente mixto de los mismos.
- 10 En el caso de que el Compuesto (4) se encuentre en forma de una sal (una sal de ácido), resulte preferido no permitir la presencia de un ácido en el sistema de reacción.
- 15 En el caso de que el Compuesto (4) se encuentre en forma libre, resulta preferido permitir la presencia de un ácido en el sistema de reacción.
- La cantidad de ácido es de entre 0,5 y 1,5 equivalentes, y preferentemente de entre 0,8 y 1 equivalente por cada equivalente de Compuesto (4).
- 20 Entre los ejemplos de ácidos se incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido citrático, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido glutámico, o una mezcla de los ácidos inorgánicos anteriormente indicados y los ácidos orgánicos anteriormente indicados. Resultan preferidos de entre los anteriormente indicados ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y resulta más preferido el ácido clorhídrico.
- 25 Durante la utilización del solvente anteriormente indicado, la cantidad del mismo habitualmente es de entre 5 y 20 ml, preferentemente de entre 8 y 12 ml, y más preferentemente de entre 9 y 11 ml por cada equivalente de 1 g de Compuesto (4).
- 30 Dicha reacción habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre 50°C y 150°C, y preferentemente de entre 70°C y 130°C. La reacción habitualmente se completa en 0,5 a 40 horas.
- 35 Mediante la realización de la reacción del Compuesto (4) anteriormente indicado o una sal del mismo con Compuesto (5) o una sal del mismo en un solvente orgánico a base de éster, puede llevarse a cabo continuamente la reacción sintética del Compuesto (2) representado por la fórmula de reacción 2 anteriormente indicada y la reacción de la fórmula de reacción 1 anteriormente indicada utilizando el Compuesto (2) como material de partida. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, puede llevarse a cabo una serie de dichos procedimientos de reacción sin aislar el Compuesto (2) o una sal del mismo a modo de producto intermedio, resultando de esta manera en una mejora significativa del rendimiento.
- 40 Los compuestos de material de partida utilizados en las fórmulas de reacción anteriormente indicadas pueden ser sales adecuadas, y los compuestos deseados obtenidos mediante las reacciones anteriormente indicadas puede encontrarse en forma de sales adecuadas.
- 45 Son sales adecuadas las sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, sales de metales, tales como sales de metal alcalino (por ejemplo sal sódica y sal potásica), sales de metal alcalino-térreo (por ejemplo sal de calcio y sal de magnesio), sales de amonio, carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio), hidrogenocarbonatos de metal alcalino (por ejemplo hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio), hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio) y otras sales de bases inorgánicas; aminas de trialquilo (inferior) (por ejemplo trimetilamina, trietilamina y N-etildisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilnilina, morfollinas de N-alquilo (inferior) (por ejemplo N-metilmorfollina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonén-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecén-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y otras sales de bases orgánicas; hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, sulfatos, nitratos, fosfatos, y otras sales de ácidos inorgánicos; ácido fórmico, acetatos, propionatos, oxalatos, malonatos, succinatos, fumaratos, maleatos, lactatos, malatos, citratos, tartratos, carbonatos, picratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, p-toluenosulfonatos, glutamatos y otras sales de ácidos orgánicos.
- 55 Entre los materiales de partida y el compuesto deseado mostrado en cada fórmula de reacción se incluyen solvatos de los mismos (por ejemplo hidratos y etanolatos). Entre los solvatos preferentes se incluyen hidratos. El compuesto deseado obtenido según la fórmula de reacción (2) anteriormente indicada puede separarse y purificarse a partir de la mezcla de reacción mediante, por ejemplo, enfriamiento de la mezcla de reacción, separando el producto de reacción en bruto de la mezcla de reacción mediante un procedimiento de separación, tal como filtración, concentración, extracción y/o otros procedimientos de separación, concentración, extracción y/o otros procedimientos de separación, y después purificando el producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna, recristalización y/o otro procedimiento de purificación convencional.
- 60
- 65

Efectos de la invención

Según la presente invención, aunque se lleva a cabo una reacción a una temperatura reducida utilizando equipos de uso general sin necesidad de un calentador especial, el compuesto deseado, 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida o una sal de la misma, puede producirse en un tiempo de reacción corto, mediante un procedimiento seguro y sencillo y con un rendimiento elevado. La presente invención resulta ventajosa además en el aspecto de que la utilización de un solvente orgánico a base de éster permite llevar a cabo la reacción del Compuesto (4) con el Compuesto (5) para sintetizar el Compuesto (2), y la reacción del Compuesto (2) con el Compuesto (3) para sintetizar el Compuesto (1), en el mismo solvente y en el mismo reactor. Además, debido a que el procedimiento de la presente invención no produce sustancialmente productos secundarios, puede obtenerse 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida o una sal de la misma con una pureza elevada llevando a cabo un procedimiento de purificación sencillo.

Mejor modo de poner en práctica la invención

A continuación se proporcionan ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos comparativos a fin de ilustrar la presente invención con mayor detalle.

Ejemplo de referencia 1: 1-ciano-3-n-octilguanidina

Se disolvieron 7,00 kg de Compuesto (4) (54,16 moles) en 105 litros de acetato de etilo y la mezcla resultante se enfrió a 5°C o a una temperatura inferior. Se añadieron 2,66 kg de ácido sulfúrico concentrado (27,12 moles) gota a gota a una temperatura de 40°C o a una temperatura inferior bajo agitación. A la suspensión obtenida de esta manera de 1/2 sulfato del Compuesto (4) se le añadieron 5,06 kg de dicianamida sódica (56,83 moles) y la suspensión resultante se calentó bajo reflujo durante 7 horas. La solución de reacción se enfrió a 40°C o a una temperatura inferior y se añadieron 70 litros de agua a la misma. A continuación, la solución resultante se calentó a una temperatura de entre 80°C y 90°C (temperatura interna) para eliminar mediante destilación el acetato de etilo. El líquido restante se enfrió a 40°C o a una temperatura inferior y a continuación se añadieron 70 litros de tolueno al mismo, seguido de la extracción de la 1-ciano-3-n-octilguanidina a aproximadamente 50°C. La capa de tolueno extraída se lavó con 35 litros de agua a aproximadamente 50°C y se enfrió a 10°C o a una temperatura inferior, seguido de agitación durante aproximadamente 30 minutos. Los cristales precipitados resultantes se separaron y se lavaron con 7 litros de tolueno. Los cristales resultantes se secaron a 40°C durante 7,5 horas, rindiendo 1-ciano-3-n-octilguanidina.

Rendimiento: 9,11 kg (el rendimiento era de 85,7% basado en el Compuesto (4)).

Cristales blancos con un punto de fusión de entre 69°C y 74°C (no se observó un punto de fusión claro).

Espectro de IR (KBr): 3439, 3296, 2916, 2164, 1659, 1556, 1160, 718 y 572 cm⁻¹.

Medición termogravimétrica/análisis térmico diferencial: 73,5°C (débil) y pico endotérmico a 77,5°C.

Espectro RMN-¹H (CDCl₃): 0,88 ppm (t, J=6,6 Hz, 3H), 1,20-1,38 ppm (m, 10H), 1,43-1,62 ppm (m, 2H), 3,17 ppm (dd, J=6,9 Hz, J=6,0 Hz, 2H), 5,60-5,70 ppm (bs, 2H), 5,80-5,95 ppm (bs, 1H).

Ejemplo de referencia 2: acidólisis de dihidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida

Se disolvió 1 g de dihidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida en 15 ml de etanol al 10%, seguido de reflujo durante 5 horas. El análisis de HPLC se llevó a cabo bajo las condiciones que se indican posteriormente.

El rendimiento de 1-[N-(3,4-diclorobencil)carbamoil-3-octil]guanidina (tiempo de retención: 9,84 minutos) fue de 0,91% y el rendimiento de 1-(N-octil-carbamoil)-3-(3,4-diclorobencil)guanidina (tiempo de retención: 10,54 minutos) fue de 0,22%.

Condiciones del análisis de HPLC:

Columna: YMC AM302 4,6 mm de D.I. x 150 mm.
Eluido: MeCN/solución acuosa 0,05 M de 1-octanosulfonato sódico/ácido acético=700/300/1.
Detector: UV 254 nm.

Los valores de las propiedades físicas de la 1-[N-(3,4-diclorobencil)carbamoil-3-octil]guanidina fueron los siguientes:

RMN (DMSO-d₆) δ: 0,86 (3H, t, J=6,0 Hz), 1,07-1,35 (10H, m), 1,35-1,49 (2H, m), 2,95-3,15 (2H, m), 4,12 (2H, d, J=6,3 Hz), 6,78-7,40 (4H, m), 7,23 (1H, dd, J=2,1 Hz, J=8,4 Hz), 7,46 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,4 Hz).

Los valores de las propiedades físicas de la 1-(N-octil-carbamoil)-3-(3,4-diclorobencil)guanidina resultante fueron los siguientes:

RMN (DMSO- d_6) δ : 0,85 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,02-1,40 (12H, m), 2,89-2,95 (2H, m), 4,33 (2H, bs), 5,76-7,00 (4H, m), 7,28 (1H, dd, J=2,1 Hz, J=8,1 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,1 Hz).

5 **Ejemplo 1: 1/2 hidrato de monohidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida**

Se añadieron 9,82 g de Compuesto (2) (0,05 moles) y 10,63 g de 3,4-diclorobencilamina (0,05 moles) a 49 ml de acetato de butilo, seguido de reflujo durante 6 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y se añadió una mezcla de 12 ml de agua y 47 ml de alcohol isopropílico y se disolvió en el resto. A la solución obtenida de esta manera se le añadieron, gota a gota, 10,13 g de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se agitó a una temperatura de entre 28°C y 30°C durante 30 minutos y a continuación se separaron los cristales precipitados mediante filtración. Los cristales obtenidos de esta manera se lavaron con una cantidad reducida de alcohol isopropílico, rindiendo 23,42 g de dihidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida (no seca). Los cristales resultantes se suspendieron en 167 ml de agua sin secado, la suspensión se agitó a continuación a una temperatura de entre 25°C y 27°C durante 2 horas, seguido de la separación de los cristales mediante filtración. Los cristales obtenidos de esta manera se lavaron con una cantidad reducida de agua y se secaron a 40°C durante 20 horas, rindiendo 17,05 g de 1/2 hidrato de monohidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida que presentaba una pureza de 99,9% con un rendimiento de 81,6%.

20 **Ejemplo 2: dihidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida**

Se disolvieron 100 g de Compuesto (4) (0,774 moles) en 1 litro de acetato de n-butilo y se añadieron al mismo 37,6 g de ácido sulfúrico concentrado (0,383 moles) bajo agitación. A la suspensión obtenida de esta manera de 1/2 sulfato de Compuesto (4) se le añadieron 68,9 g de dicianamida sódica (0,774 moles), y la suspensión resultante se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a aproximadamente 20°C y la capa orgánica de la misma se lavó secuencialmente con aproximadamente 500 ml de cada uno de: (i) ácido clorhídrico al 5%, (ii) solución acuosa al 5% de sosa cáustica, (iii) solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico e (iv) agua.

A la solución en acetato de n-butilo de Compuesto (2) obtenida de esta manera se le añadieron 118,5 g de Compuesto (3) (0,673 moles) y después 58,4 ml de ácido clorhídrico concentrado bajo agitación. Se calentó la solución de reacción y se eliminaron mediante destilación aproximadamente 800 ml de acetato de n-butilo bajo presión atmosférica (presión ordinaria), seguido de calentamiento de la solución de reacción bajo reflujo durante 3,5 horas. A continuación, la solución de reacción se enfrió a aproximadamente 40°C y se añadieron a la misma 900 ml de isopropanol, 100 ml de agua y 134 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agitó a una temperatura de entre 60°C y 70°C durante 1 hora y se enfrió a 10°C o temperatura inferior y a continuación se separaron los cristales precipitados. Los cristales resultantes se lavaron con 200 ml de isopropanol y se secaron a 60°C, proporcionando dihidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida.

Rendimiento: 243,8 g (el rendimiento fue de 81,3% basado en el Compuesto (3)).

Punto de fusión: 228,9°C.

Espectro de IR (KBr): 2920, 1682, 1634, 1337, 1035, 820 y 640 cm^{-1} .

45 **Ejemplo 3: 1/2 H₂O de monohidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida**

Se añadieron 100 g de dihidrocloruro de Compuesto A (0,225 moles) a 1 litro de solución acuosa al 15% de isopropanol, y la mezcla resultante se calentó hasta disolver el Compuesto A. La solución obtenida de esta manera se enfrió a aproximadamente 35°C y se añadieron a la misma 0,2 g de cristales de nucleación, seguido de agitación a una temperatura de entre 25°C y 35°C durante 1 hora. La solución tras la agitación se enfrió a 10°C o a una temperatura inferior y los cristales precipitados se separaron a continuación. Los cristales precipitados se lavaron con 200 ml de agua, proporcionando cristales húmedos.

Tras recrystalizar los cristales húmedos a partir de 1 litro de solución acuosa al 15% de isopropanol, se secaron los cristales resultantes a 40°C, proporcionando cristales en bruto de 1/2 H₂O de monohidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida.

Rendimiento: 90,54 g (el rendimiento fue de 96,5% basado en el dihidrocloruro del Compuesto A)

60 Pureza (HPLC) de 99,9% o superior

Tamaño de partícula: el objetivo puede conseguirse con la condición de que los cristales puedan pasar a través de un tamiz de 870 μm .

65 Punto de fusión: 173°C a 174°C.

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆): 0,85 ppm (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,10-1,50 ppm (m, 12H), 2,92-3,08 ppm (m, 2H), 4,33 ppm (d, J=6,3 Hz, 2H), 6,80-7,20 ppm (bs, 3H), 7,30 ppm (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,48-7,62 ppm (m, 3H), 7,70-7,90 ppm (bs, 0,5 H).

5 Espectro de IR (KBr): 3316, 3190, 2928, 1584, 1549, 1152, 1032 y 723 cm⁻¹.

Medición termogravimétrica/análisis térmico diferencial:

10 Se observaron tres picos endotérmicos en aproximadamente 40±10°C, 90±10°C y 170±5°C. Las temperaturas de los picos endotérmicos diferían ligeramente entre lotes; sin embargo, se observaron tres picos claros.

Espectro de difracción de rayos X de los polvos (2θ): 3,6°, 7,2°, 10,9°, 18,1° y 25,5°.

15 **Ejemplo 4: 1/2 H₂O de monohidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida**

Se añadieron 8,92 kg de los cristales en bruto de dihidrocloruro del Compuesto A a una solución acuosa al 15% de etanol (una mezcla de 114 litros de agua purificada y 20 litros de etanol), y la mezcla resultante se calentó hasta disolver los cristales en bruto. La solución obtenida de esta manera se enfrió hasta aproximadamente 40°C y se añadieron a la misma 90 g de cristales de nucleación, seguido de agitación a una temperatura de entre 30°C y 40°C durante aproximadamente 2 horas. La solución tras la agitación se enfrió a aproximadamente 10°C y los cristales precipitados se sometieron a separación centrífuga. Los cristales resultantes se secaron a 40°C, proporcionando 1/2 H₂O de monohidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida.

25 Rendimiento: 8,15 kg (el rendimiento fue de 97,4% basado en los cristales brutos de dihidrocloruro del Compuesto A).

Pureza (HPLC) de 99,6% o superior.

Punto de fusión: 173°C a 174°C.

30 Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆): 0,85 ppm (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,10-1,50 ppm (m, 12H), 2,92-3,08 ppm (m, 2H), 4,33 ppm (d, J=6,3 Hz, 2H), 6,80-7,20 ppm (bs, 3H), 7,30 ppm (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,48-7,62 ppm (m, 3H), 7,70-7,90 ppm (bs, 0,5H).

35 Espectro de IR (KBr): 3316, 3190, 2928, 1584, 1549, 1152, 1032 y 723 cm⁻¹.

Medición termogravimétrica/análisis térmico diferencial:

40 Se observaron tres picos endotérmicos, aproximadamente en 40±10°C, 90±10°C y 170±5°C. Las temperaturas de los picos endotérmicos diferían ligeramente entre lotes; sin embargo, se observaron tres picos claros.

Espectro de difracción de rayos X de los polvos (2θ): 3,6°, 7,2°, 10,9°, 18,1° y 25,5°.

45 **Ejemplo 5: 1/2 H₂O de monohidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida**

Se disolvieron 9 kg de Compuesto (4) (69,64 moles) en 90 litros de acetato de n-butilo y después se enfriaron a 10°C o a una temperatura inferior. A la solución resultante se le añadieron 3,35 kg de ácido sulfúrico concentrado (34,16 moles) bajo agitación a una temperatura no superior a 40°C (aproximadamente 4 minutos).

50 A la suspensión obtenida de esta manera de 1/2 sulfato de Compuesto (4) se le añadieron 6,2 kg (69,64 moles) de dicianamida sódica, seguido de calentamiento bajo reflujo durante aproximadamente 3 horas. La solución de reacción resultante se enfrió a una temperatura de entre 20°C y 40°C y la capa orgánica de la misma se lavó secuencialmente con aproximadamente 45 litros de cada uno de: (i) solución acuosa al 5% de sosa cáustica, (ii) ácido clorhídrico al 5%, (iii) solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico, y (iv) solución acuosa salina al 5%.

55 La solución de acetato de n-butilo de Compuesto (2) obtenida de esta manera se enfrió hasta aproximadamente 15°C y se añadieron secuencialmente a la misma 11,6 kg de Compuesto (3) (65,89 moles) y 6,7 kg de ácido clorhídrico concentrado bajo agitación a una temperatura no superior a 35°C. Al calentar la solución bajo reflujo se eliminaron mediante destilación aproximadamente 72 litros durante aproximadamente 6,5 horas. La solución de reacción se enfrió a aproximadamente 80°C y se añadieron a la misma 72 litros de isopropanol y 18 kg de agua purificada. A continuación, la solución de reacción se calentó bajo agitación a aproximadamente 60°C hasta la redisolución de los cristales depositados una vez. Se añadieron 14,1 kg de ácido clorhídrico concentrado a una temperatura de entre 44°C y 55°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora sin calentamiento. La mezcla resultante se enfrió a 10°C o a una temperatura inferior, y se separaron a continuación los cristales precipitados. Los cristales resultantes se suspendieron en 54 litros de isopropanol y la suspensión resultante se agitó a 10°C o a una temperatura inferior durante aproximadamente 1 hora, seguido de la separación de los cristales. Los cristales

obtenidos de esta manera (dihidrocloruro) se añadieron a 225 litros de agua purificada sin secado, y la mezcla se agitó a una temperatura de entre 25°C y 35°C durante aproximadamente 2 horas, seguido de la separación de los cristales. Los cristales resultantes se lavaron con 45 litros de agua purificada y se sometieron a secado al vacío (15 mmHg) a aproximadamente 40°C utilizando un secador cónico, proporcionando cristales brutos de 1/2 H₂O de monohidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida.

Rendimiento: 21,26 kg (el rendimiento era de 77,2% basado en el Compuesto (3)).

Ejemplo 6 (método de purificación)

Se añadieron 19,0 kg de los cristales brutos de 1/2 H₂O de monohidrocloruro de Compuesto A a una solución acuosa al 15% de etanol (una mezcla de 179 litros de agua purificada y 32 litros de etanol) y la mezcla resultante se calentó (a una temperatura de 80°C o inferior) hasta la disolución de los cristales brutos, seguido de la filtración bajo calentamiento. El filtrado se sometió a reflujo nuevamente para confirmar la disolución completa de los cristales brutos y después se enfrió a aproximadamente 35°C. A continuación, se añadieron al mismo 76 g de cristales de nucleación y la mezcla se enfrió a 20°C durante 1 hora y después se enfrió a 10°C durante 30 minutos. Los cristales precipitados se sometieron a separación centrífuga y se lavaron con 42 litros de agua purificada en un separador. Los cristales resultantes se secaron a 40°C durante 22 horas, rindiendo 1/2 H₂O de monohidrocloruro de Compuesto A.

Rendimiento: 18,34 kg (el rendimiento fue de 96,5% basado en los cristales brutos de 1/2 H₂O de monohidrocloruro de Compuesto A).

Pureza (HPLC): 99,9% o superior.

Tamaño de partícula: el objetivo puede cumplirse con la condición de que los cristales puedan pasar a través de un tamiz de 870 µm.

Punto de fusión: 173°C a 174°C.

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆): 0,85 ppm (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,10-1,50 ppm (m, 12H), 2,92-3,08 ppm (m, 2H), 4,33 ppm (d, J=6,3 Hz, 2H), 6,80-7,20 ppm (bs, 3H), 7,30 ppm (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,48-7,62 ppm (m, 3H), 7,70-7,90 ppm (bs, 0,5H).

Espectro de IR (KBr): 3316, 3190, 2928, 1584, 1549, 1152, 1032 y 723 cm⁻¹.

Medición termogravimétrica/análisis térmico diferencial:

Se observaron tres picos endotérmicos en aproximadamente 40±10°C, 90±10°C y 170±5°C. Las temperaturas de los picos endotérmicos diferían ligeramente entre lotes; sin embargo, se observaron tres picos claros.

Espectro de difracción de rayos X de los polvos (2θ): 3,6°, 7,2°, 10,9°, 18,1° y 25,5°.

Ejemplo 7: monohidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida

Se llevó a cabo un examen para determinar cómo la concentración y la temperatura de una solución acuosa de etanol afecta a la transferencia de 1/2 H₂O de monohidrocloruro de Compuesto A en un anhidrato (cristal de Forma I). Se suspendió 1/2 H₂O de monohidrocloruro de Compuesto A en una solución acuosa de etanol que presenta una concentración de 30% o superior y se completó su transformación en un cristal de Forma I en 2 horas desde el inicio de la reacción a 30°C. A 25°C, la formación de un cristal de Forma I se observó a partir de las 2 horas del inicio de la reacción y la transformación en un cristal de Forma I se completó 4 horas después. A 20°C, se observó la formación de un cristal de Forma I a partir de las 2 horas del inicio de la reacción, aunque la transformación en un cristal de Forma I no se había completado ni siquiera tras 6 horas.

Se llevó a cabo el mismo examen utilizando una solución acuosa al 15% de etanol. A 35°C, se observó la formación de un cristal de Forma I desde las 4 horas del inicio de la reacción a 35°C, y a 40°C, se completó la transformación en cristal de Forma I dentro de un periodo de 2 horas. Al utilizar una solución acuosa al 10% de etanol, la transformación en un cristal de Forma I no se había completado ni siquiera tras 6 horas, aunque la temperatura se elevó a 57°C.

A partir del examen anteriormente proporcionado, resultó evidente que el 1/2 H₂O de monohidrocloruro de Compuesto A puede transformarse completamente en un cristal de Forma I en el caso de que se suspenda en una solución acuosa de etanol que presenta una concentración de 30% o superior y la suspensión resultante se agitó a una temperatura en el intervalo de entre 30°C y 45°C durante 2 horas o más. También se puso de manifiesto que, al suspender 1/2 H₂O de monohidrocloruro de Compuesto A en una solución acuosa al 15% de etanol, la transformación en un cristal de Forma I puede completarse mediante agitación de la suspensión resultante a 40°C

durante 2 horas o más.

(Cristal de Forma I):

5 punto de fusión: 177°C a 179°C.

Espectro de la difracción de rayos X de los polvos (2θ): 3,9°, 17,5°, 21,9° y 22,5°.

Ejemplo comparativo 1: monohidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida

10 Se añadieron 200 ml de mesitileno a 20 g de Compuesto (2) y 20,2 g de hidrocloruro de Compuesto (3), seguido de calentamiento durante 1,5 horas bajo reflujo. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se devolvió a la temperatura ambiente y después se eliminó el mesitileno de la misma. Se añadieron 200 ml de solución acuosa al 10% de etanol al residuo. La mezcla resultante se calentó y se lavó secuencialmente con solución de etanol al 10%,
15 agua y éter isopropílico, proporcionando 28,1 g de producto bruto. El producto bruto resultante se sometió a recristalización utilizando acetato de etilo, rindiendo 22,1 g de monohidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida en forma de un cristal prismático blanco.

20 Los rendimientos fueron de 53,1%, basado en el Compuesto (2), y 56,9% basado en el Compuesto (3).

Ejemplo comparativo 2: monohidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida

25 El producto crudo (4 g) obtenido en el Ejemplo comparativo 1 se disolvió en 60 ml de EtOH al 15% bajo calentamiento y después se enfrió a 40°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 4 horas. Se separaron los cristales depositados mediante filtración, rindiendo 3,6 g de monohidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida.

El rendimiento fue de 90% basado en el producto bruto.

30 Punto de fusión: cristales blancos, punto de fusión de 169°C a 170°C.

Espectro de IR (KBr): 3314, 3176, 2920, 1595, 1545, 1146, 1027 y 723 cm⁻¹.

35 Medición termogravimétrica/análisis térmico diferencial: se observaron dos picos endotérmicos fuertes aproximadamente en 110±5°C y 170±5°C. Las temperaturas de los picos endotérmicos diferían ligeramente entre lotes; sin embargo, se observaron dos picos diferentes.

Ejemplo comparativo 3: tolueno utilizado como solvente de reacción

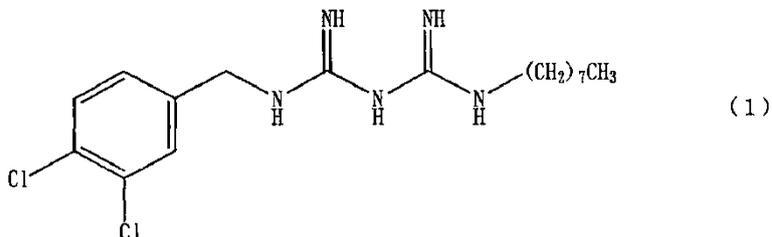
40 A 15 ml de tolueno se le añadieron 1 g de hidrocloruro de octilamina (6,0 mmoles) y 0,56 g de NaN(CN)₂ (6,3 mmoles), seguido de reflujo durante 2 horas. A la mezcla resultante se le añadieron 1,2 g de 3,4-diclorobencil-amina (5,7 moles), seguido del reflujo adicional durante 2,5 horas. La mezcla de reacción resultante se sometió a análisis de HPLC. La mezcla resultante contenía, además de monohidrocloruro de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida (5,85 minutos, 55%), 1,5-dioctilbiguanida (11,40 minutos, 9%), 1,5-bis(3,4-diclorobencil)biguanida (3,46 minutos, 6%), 1-(3,4-diclorobencil)-3-cianoguanidina (2,1 minutos, 4%) y 1-octil-3-cianoguanidina (2,60 minutos, 11%).

Condiciones para el análisis de HPLC:

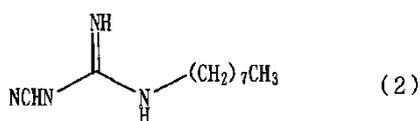
50 columna YMCAM302 4,6 mm de D.I. x 150 mm n° 188.
Eluido: MeCN/solución acuosa 0,05 M de 1-octanosulfonato sódico/ácido acético=700/300/1.
Detector: UV 254 nm.

REIVINDICACIONES

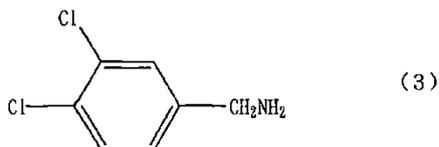
1. Procedimiento para producir 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida representada por la fórmula (1):



o una sal de la misma, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar 1-ciano-3-octilguanidina representada por la fórmula (2):



o una sal de la misma, con 3,4-diclorobencilamina representada por la fórmula (3):



o una sal de la misma, en un solvente orgánico a base de éster.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el solvente orgánico a base de éster es por lo menos un solvente seleccionado de entre el grupo que consiste en acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo, acetato de terc-butilo, acetato de n-pentilo, acetato de isopentilo y propionato de n-propilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el solvente orgánico a base de éster es el acetato de n-butilo.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción se realiza en presencia de un ácido.

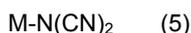
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el ácido es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la 1-ciano-3-octilguanidina o una sal de la misma se obtiene haciendo reaccionar:

n-octilamina representada por la fórmula (4),



o una sal de la misma, con un compuesto representado por la fórmula (5):



en la que M es un metal alcalino, o una sal del mismo, en un solvente orgánico a base de éster.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la 3,4-diclorobencilamina o sal de la misma es añadida a la mezcla de reacción sin aislamiento de la 1-ciano-3-octilguanidina o sal de la misma con el fin de hacer reaccionar así la 1-ciano-3-octilguanidina o sal de la misma con la 3,4-diclorobencilamina o sal de la misma.