

175205



175205

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

" Procedimiento para la obtención de derivados de
"biguanida".

=====

Solicitantes: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,
domiciliados en Millbank, Londres, Inglaterra.

=====

El presente invento se refiere a la obtención de nuevos derivados de biguanida y se relaciona más especialmente con la obtención de nuevos derivados de biguanida de la fórmula

5. $RR'N-C(NX)-NH-C(NH)-NR''A$
en la que A representa un radical arílico, R representa un radical alquílico o cicloalquílico y R' representa hidrógeno o un radical alquílico o cicloalquílico, o en la que R y R' pueden, en unión del átomo de nitrógeno contíguo formar
10. un ciclo heterocíclico, en el que X represente hidrógeno o un radical alquílico o cicloalquílico siempre que bien R' o X sean hidrógeno, en la que R'' representa hidrógeno o un radical alquílico y en la que alguno o todos los radicales R, R' , R'' y X pueden, opcionalmente, llevar uno o más
15. sustituyentes neutros o básicos.



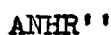
Estos nuevos derivados de biguanida, son de aplicación como agentes químico-terapéuticos o como productos intermedios para la obtención de agentes químico-terapéuticos, siendo muchos de ellos de gran utilidad para combatir la

- 20. fiebre malaria (paludismo). Los compuestos de la mencionada fórmula en la que A representa un radical arílico que está sustituido por un átomo de halógeno, por lo menos, en las posiciones meta o para al átomo de hidrógeno y en la que R, R' y X contienen juntos mas de uno y menos de 8 átomos de
- 25. carbono, son especialmente apropiados para combatir la fiebre malaria.

Segun la presente invención obtenemos los expresados derivados de biguanida mediante reacción de una diciandiamida sustituida de la fórmula

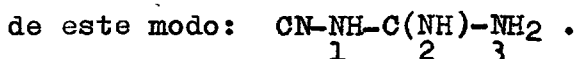


con una arilamina de la fórmula



en la que A, R, R', R'' y X tienen los significados antedichos.

- 35. En esta memoria descriptiva la nomenclatura empleada impone numerar los átomos de hidrógeno de la molécula de biguanida de este modo: $NH_1-C_2(NH_2)-NH_3-C_4(NH_5)-NH_2$ y los de la molécula de diciandiamida



- 40. Las diciandiamidas sustituidas de la antedicha fórmula que se emplean como materias primas, pueden, cuando X es hidrógeno, obtenerse por ejemplo por el procedimiento que se describe en la solicitud de patente inglesa nº 15793/46 y cuando R' es hidrógeno, por ejemplo, por el procedimiento de la solicitud nº 26157/45. Como diciandiamidas sustituidas

- 45. apropiadas pueden emplearse por ejemplo N³-isopropilodiciandiamida, N³-etilodiciandiamida, N³-metilo-N³-isopropilodiciandiamida, N³-ciclopentametenodiciandiamida, N³:N³-dietilodiciandiamida, N²:N³-diisopropilodiciandiamida, N²-etilo-N³-isopropilodiciandiamida, N²-n-propilo-N³-isopropilodi-



- 50. ciandiamida, N² : N³-dimetilodiciandiamida, N²-metilo-N³-etilodiciandiamida, N²-metilo-N³-etilodiciandiamida, N³-n-propilodiciandiamida, N³-metilo-N³-n-propilodiciandiamida, N³-etilo-N³-isopropilodiciandiamida, N³-etilo-N³-n-propilodiciandiamida, N³-metilo-N³-n-butilodiciandiamida,
- 55. N³-metilo-N³-sec-butilodiciandiamida, N³-metilo-N³-isobutilodiciandiamida, N³-sec.-butilodiciandiamida, N³-terc.butilodiciandiamida, N³-n-amilodiciandiamida, N²-metilo-N³-isopropilodiciandiamida, N²-metilo-N³-n-propilodiciandiamida, N²-metilo-N³-isobutilodiciandiamida, N²-metilo-N³-sec.-butilodiciandiamida, N²-metilo-N³-terc.-butilodiciandiamida,
- 60. N²-etilo, N³-n-propilodiciandiamida, N²-etilo-N³-n-butilodiciandiamida, N²-etilo-N³-n-butilodiciandiamida, N²-etilo-N³-n-amilodiciandiamida, N²-metilo-N³-n-butilodiciandiamida, N²-isopropilo-N³-n-butilodiciandiamida, N²-isopropilo-N³-ciclohexilodiciandiamida, N³-isobutilodiciandiamida.

- Como aminas de la fórmula dada anteriormente pueden emplearse en el procedimiento según la invención, por ejemplo: anilina, p-cloroanilina, p-bromoanilina, 2-amino-6-bromonaftaleno, m-cloroanilina, p-fenetidina, p-cloro-N-
- 70. metilanilina, 2:4-dicloroanilina, p-metiloticanilina, o-cloroanilina, 4-amino-3':5'-dimetilodifenilo eter, 4-aminodifenilo, 3:4-dicloroanilina, p-yodoanilina, 2-metilo-4-cloroanilina, p-nitroanilina, paminobenzonitrilo, m-aminobenzonitrilo, o-toluidina, m-toluidina, p-toluidina,
 - 75. 2:6-dicloroanilina, 3:5-dicloroanilina, 2:3-dicloroanilina, 2:5-dicloroanilina, 3:4:5-tricloroanilina, 3-cloro-4-metilanilina, m-bromoanilina, m-yodoanilina, 3-cloro-4-bromoanilina, 3-cloro-4-yodoanilina, 3:4-dibromoanilina, 3:4-diyodoanilina, 3-cloro-4-fluoroanilina, 3:5-dicloro-4-bromoanilina, 3:5-dicloro-4-yodoanilina,
 - 80. 3-yodo-4-cloroanilina, 3-bromo-4-cloroanilina, 4-cloro-3-metiloanilina, 3-cloro-4-metiloanilina, 4-cloro-3-nitroanilina y 3-cloro-4-nitroanilina.

La reacción puede llevarse a cabo de un modo



conveniente, calentando la diciandiamida sustituida.

- 85. con una sal de arilamina en presencia de un disolvente por ejemplo, agua o β -etoxietanol.

La invención vá ilustrada en los adjuntos Ejemplos, pero en modo alguno limitada. Las partes están tomadas en peso.

90. EJEMPLO 1.

Una mezcla de 12.6 partes de n³-isopropilodiciandiamida, disuelta en 25 partes de agua y 24.6 partes de clorhidrato de p-cloroanilina, disueltas en 200 partes de agua se calientan a reflujo. Despues de haber pasado

- 95. media hora aproximadamente empieza a separarse un sólido cristalino. Se continúa el reflujo durante media hora más y el conjunto se deja enfriar, cuando se obtiene una masa espesa de cristales. Estos se filtran, y lavan con un

- 100. poco de agua fria. Despues vuelven a disolverse en agua caliente y la solución se clarifica/mediante reflujo durante 15 minutos con carbón decolorante ,después se filtra dejandola enfriar y se cristaliza. De este modo se obtiene clorhidrato de N¹-p-clorofenile-N⁵-isopropilobiguanida, que funde a 244 \pm -245 \pm C.

105. EJEMPLO 2.

25 partes de p-bromoanilina se suspenden en agua y se añade ácido clorhidrico suficiente para dar una solución justamente ácida al rojo Congo. Esta solución se diluye despues a 375 partes con agua y se añaden 12.6 partes de

- 110. N³-isopropilo-diciandiamida. La mezcla se somete a reflujo durante 3 horas y después se deja enfriar. El sólido que se separa se filtra y se lava con un poco de agua. La recristalización con agua después de clarificación de la solución con carbón decolorante dá un producto que tiene un tinte

- 115. parduzco y un ligero olor a p-bromo-anilina. Se suspende en un poco de acetona seca, se agita durante 10 minutos, después se filtra y se lava con un poco de acetona. Una



nueva cristalización con agua dá clorhidrato de 6-bromo-fenilo-N⁵-isopropilo-biguanida en estado puro que funde a 120. 246° C.

EJEMPLO 3=

21 partes de clorhidrato de 6-bromo-2-naftilamina suspendidas en 400 partes de agua se calientan a reflujo y se añaden 50 partes de β-etoxietanol para dar una solución clara. Después se añade una solución de 12.6 partes de N³-isopropilo-diciandiamida en 50 partes de agua y se continúa el reflujo durante 3 horas. Al enfriarse se separa un sólido. Este último se filtra, se lava con un poco de agua y se recrystaliza en ácido acético glacial dando clorhidrato de N¹-6-bromo-2-naftilo-N⁵-isopropilobiguanida, que funde a 252° C. El clorhidrato se suspende en un poco de alcohol y se calienta hasta casi la ebullición. Se añade solución de sosa cáustica cuidadosamente hasta que se obtiene una solución clara alcalina, al amarillo Clayton. Al enfriarse se depositan cristales. Estos se filtran y recrystalizan con alcohol acuoso, dando N¹-6-bromo-2-naftilo-N⁵-isopropilobiguanida que funde a 183° C.

EJEMPLO 4.

Una mezcla de 12.6 partes de N³-isopropilodiciandiamida y 25 partes de clorhidrato de m-cloroanilina disueltas en 250 partes de agua se hace hervir a reflujo durante 3 horas. La solución se refrigera y se inicia la cristalización frotando con una varilla de vidrio. Los cristales se filtran, se lavan con un poco de agua fría y después se secan. Se suspenden en 50 partes de acetona, se agitan durante 10 minutos, se filtran y se lavan con un poco de acetona. La recrystalización con agua dá clorhidrato puro de N¹-m-clorofenilo-N⁵-isopropilobiguanida que funde a 232° C.

150. EJEMPLO 5.

21.6 partes de clorhidrato de p-toluidina, disueltos



- en 150 partes de agua se añaden a 11.2 partes de N³-etilodiciandiamida y la mezcla se somete a reflujo durante 3 horas. El total se enfria despues y se filtra. Se inicia
155. la cristalización mediante frotamiento con una varilla de vidrio y los cristales se filtran, se lavan con un poco de agua y se secan. Después se agitan durante 10 minutos con un poco de acetona, se filtran y se secan con lo cual se eleva su punto de fusión de 212-217° C a 219-221° C.
160. Finalmente la recrystalización con alcohol absoluto dá clorhidrato de N¹-p-tolilo-N⁵-etilobiguanida en estado puro, que funde a 222°-3° C.

EJEMPLO 6.

- Se calientan a reflujo durante 2 horas una
165. mezcla de 12.6 partes de N³-isopropilodiciandiamida, 19 partes de clorhidrato de p-fenetidina y 150 partes de agua. Despues se enfria y los cristales precipitados se filtran y se lavan con un poco de agua. El material seco se convierte en pasta por medio de un poco de acetato etílico, se filtra despues , se lava con acetato etílico y se seca. Luego vuelve a disolverse en agua caliente,
170. la solución se clarifica sometiéndola a reflujo durante 10 minutos con carbón decolorante, se filtra y se deja enfriar y se cristaliza. De este modo se obtiene clorhidrato de
175. N¹-p-fenetilo-N⁵-isopropilobiguanida que funde a 240° C.

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 6, empleando aproximadamente una proporción molecular de N³-isopropilodiciandiamida de 1 a 1.5 proporción molecular del clorhidrato de amina aromática apropiada, se obtiene:

180. EJEMPLO 7.

Clorhidrato de N¹-p-clorofenilo-N¹-metilo-N⁵-isopropilo biguanida, punto de fusión 235-6° C.

EJEMPLO 8.

- Clorhidrato de N¹-(2:4-diclorofenilo)-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 249° C.
- 185.



175205

EJEMPLO 9.

Clorhidrato de N¹-p-metiltiolfenilo-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 244° C.

EJEMPLO 10.

190. Clorhidrato de N¹-o-clorofenilo-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 234-5° C.

EJEMPLO 11.

Clorhidrato de N¹-fenilo-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 235-6° C.

195.

EJEMPLO 12.

Clorhidrato de N¹-p-(3' : 5' -dimetilofenoxi)-fenilo N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 236-8° C.

EJEMPLO 13.

200. Clorhidrato de N¹-(difenilo-4-)-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 253-4° C.

EJEMPLO 14.

205. Se calienta a reflujo durante 3 horas, una mezcla de 12.6 partes de N³-isopropilodiciandiamida, 22 partes de clorhidrato de 3:4 dicloroanilina y 100 partes de β-etoxietanol. Después se deja enfriar y los cristales que se separan se filtran y se lavan con un poco de β-etoxietanol. Se obtienen nuevas cantidades de cristales añadiendo 3 volúmenes de acetato etílico al líquido madre. El material total así obtenido se disuelve en alcohol

210. caliente, la solución se clarifica sometiendo a reflujo durante 15 minutos con carbón decolorante, después se filtra y se deja enfriar y cristaliza. De este modo se obtiene clorhidrato de N¹-3:4-diclorofenilo-N⁵-isopropilobiguanida, que funde a 244-5° C.

215.

De un modo correspondiente se obtuvieron de 3-cloro-4-bromoanilina y 3-cloro-4-yodoanilina respectivamente, clorhidrato de N¹-(3-cloro-4-bromofenilo)-N⁵-isopropilobiguanida, con punto de fusión 226° C, y clorhidrato de N¹-(3-cloro-4-yodofenilo)-N⁵-isopropilobiguanida, punto



220. de fusión 219° C.

EJEMPLO 15.

175205

- Se calentaron a reflujo durante 3 horas una mezcla de 12.6 partes de N³-isopropilodiciandiamida, 26 partes de clorhidrato de p-yodopanilina y 100 partes de β-etoxietanol. Después se enfriaron, se añaden 200 partes de acetato etílico y se deja reposar la mezcla durante 1 hora. Los cristales que se separan se filtran y se lavan con una mezcla de β-etoxietanol y acetato etílico. Después se disuelven en agua caliente, la solución se clarifica sometiéndola a reflujo durante 10 minutos con carbón decolorante, después se filtra y se deja enfriar. Los cristales que se separan se filtran, se lavan y se secan. De este modo se obtuvo clorhidrato de N¹-p-yodofenilo-N⁵-isopropilobiguanida, que funde a 239° C.

235. De análoga manera a la que se describe en los Ejemplos 13 y 14, empleando aproximadamente una proporción molecular de N³-isopropilodiciandiamida de 1 a 1.5 proporciones moleculares del clorhidrato de amina aromática adecuada, se obtuvieron:

240. EJEMPLO 16.

Clorhidrato de N¹-(4-cloro-2-metilo-fenilo)N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 239-240° C.

EJEMPLO 17.

245. Clorhidrato de N¹-p-nitrofenilo-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 254° C.

EJEMPLO 18.

Clorhidrato de N¹-p-cianofenilo-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión, 239-241° C.

EJEMPLO 19.

250. Clorhidrato de N¹-m-cianofenilo-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 220-21° C.

EJEMPLO 20.

Clorhidrato de N¹-o-tolilo-N⁵-isopropilobiguanida



punto de fusión 237º C.

255. EJEMPLO 21.

175205

Clorhidrato de N¹-p-tolilo-N⁵-isopropilobiguanida,
punto de fusión 240º C.

EJEMPLO 22.

260. Clorhidrato de N¹-m-tolilo-N⁵-isopropilobiguanida,
punto de fusión 216-17º C.

EJEMPLO 23.

Clorhidrato de N¹-(2:6-diclorofenilo)N⁵-isopropilo-
biguanida, punto de fusión 245-6º C.

EJEMPLO 24.

265. Clorhidrato de N¹-(3:5-diclorofenilo)N⁵-isopropilo-
biguanida, punto de fusión 239º-40º C.

EJEMPLO 25.

Clorhidrato de N¹-(2:3-diclorofenilo)N⁵-isopropilo-
biguanida, punto de fusión 245-246º C.

270 EJEMPLO 26.

Clorhidrato de N¹-(2:5-diclorofenilo)N⁵-isopropilo-
biguanida, punto de fusión 234-5º C.

EJEMPLO 27.

275. Se calentaron hasta la ebullición a reflujo una
mezcla de 12.6 partes de N³-isopropilodiciandiamida, 25.6
partes de clorhidrato de 3:4:5-tricloroanilina y 100 partes
de agua. Se añade la cantidad suficiente de etanol para
llevar a cabo la solución completa y se hace hervir la
mezcla durante 3 horas. Después se la deja enfriar y se

280. separa una cantidad de cristales. Después de filtra y se
lava con β -etoxietanol acuoso. Después se disuelve en
alcohol caliente, la solución se clarifica a reflujo durante
15 minutos con carbón decolorante, se filtra y se deja
enfriar. / De este modo se obtuvo clorhidrato de N¹-(3:4:5-

285. triclorofenilo)-N⁵-isopropilobiguanida, que funde a 254-5º C.

EJEMPLO 28.

Se calienta a reflujo durante 90 minutos una



- mezcla de 14 partes de N³-metilo-N⁵-isopropilodiciandiamida, 18 partes de clorhidrato de p-clorocanilina y 150 partes de
290. agua. Despues se deja enfriar y los cristales que se depositan se filtran, se lavan con agua y se secan. Se amasan con un poco de acetato etílico, después se filtran y se lavan con acetato etílico. Luego se disuelven en agua caliente, la solución se clarifica sometiéndola a reflujo durante 10
295. minutos con carbón decolorante, se filtra y se deja enfriar. Los cristales que se separan se filtran, se lavan y se secan. De este modo se obtiene clorhidrato de N¹-p-clorofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopropilobiguanida, que funde a 245-6° C.
De modo análogo al descrito en el Ejemplo 28 se obtuvieron:
300. EJEMPLO 29.
Clorhidrato de N¹-o-clorofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 227° C.
EJEMPLO 30.
Clorhidrato de N¹-m-clorofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 234° C.
305. EJEMPLO 31.
Clorhidrato de N¹-p-nitrofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 249° C.
EJEMPLO 32.
310. Clorhidrato de N¹-p-cianofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 252-3° C.
EJEMPLO 33.
Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 14 partes de N³-metilo-N³-isopropilodiciandiamida, 28
315. partes de clorhidrato de p-yodoanilina y 200 partes de β-etoxietanol. La mezcla se deja enfriar y los cristales que se separan se filtran y se lavan con un poco de β-etoxietanol. Después se disuelven en agua caliente y la solución se clarifica haciendola hervir durante 10 minutos
320. con carbón decolorante, despues se filtra y se deja enfriar. Los cristales que se separan se filtran, se lavan



y se secan. De este modo se obtuvo clorhidrato de N^1 -p-yodofenilo- N^5 -metilo- N^5 -isopropilobiguanida, que funde a 243-42 C.

325. EJEMPLO 34.

Se calienta a reflujo durante 30 minutos una mezcla de 15.2 partes de N^3 -ciclopentametilenodiciandiamida, 18 partes de clorhidrato de p-cloroanilina y 100 partes de agua. Después se deja enfriar y los cristales que se separan

330. se filtran y se lavan con un poco de agua. El material seco se amasa con un poco de acetato etílico, se filtran y se lavan con acetato etílico. Después se disuelven en agua

caliente y la solución se clarifica haciéndola hervir durante 10 minutos con carbon decolorante, después se filtra y

335. se deja enfriar y cristalizar. De este modo se obtiene clorhidrato de N^1 -p-clorofenilo- N^5 -ciclopentametilenobiguanida que funde a 252-32 C.

EJEMPLO 35. Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de 14 partes de N^3 : N^3 -dietilodiciandiamida, 18 partes de

340. clorhidrato de p-cloroanilina y 100 partes de agua. Después se deja enfriar, los cristales que se separan se filtran y recrystalizan con agua. Estos se disuelven en alcohol

acuoso y la solución se hace básica con solución de sosa cáustica. La base liberada se filtra, se lava con agua y se

345. recrystaliza con alcohol acuoso. De este modo se obtiene N^1 -p-clorofenilo- N^5 : N^5 -dietilobiguanida, que funde a 1372 C.

EJEMPLO 36.

hata la ebullición

Se calentó a reflujo/una mezcla de 16.8 partes de

350. N^2 : N^3 -diisopropilodiciandiamida, 24.6 partes de clorhidrato de p-cloroanilina y 150 partes de agua. Se añade un poco de

β -etoxietanol para dar una solución completa y la mezcla se hierve durante 3 horas. Después se deja enfriar y los cristales que se separan se filtran y se lavan con agua. Después se

355. disuelven en ácido clorhídrico/^{frio} dos veces normal, la solución se



360. filtra y el filtrado se trata con hidróxido de amonio hasta que es justamente ácida al Rojo Congo. El precipitado se filtra, se lava con agua y recristaliza con agua. De este modo se obtiene clorhidrato de N¹-p-clorofenilo-N⁴:N⁵-diisopropilobiguanida, que funde a 254° C.

EJEMPLO 37.

365. Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 15.4 partes de N²-etilo-N³-isopropilodiciandiamida, 1.8 partes de clorhidrato de p-cloroanilina y 100 partes de agua. Después se deja enfriar y los cristales que se separan se filtran, se lavan con agua y se secan. Después se amasan con un poco de acetato etílico, se filtran y se lavan con acetato etílico; después se disuelven en agua caliente y la solución se clarifica sometiéndola a reflujo durante 10 minutos con carbón decolorante, se filtra después y se deja enfriar. Los cristales que se separan se filtran, se lavan y se secan. De este modo se obtiene clorhidrato de N¹-p-clorofenilo-N⁴-etilo-N⁵-isopropilobiguanida, que funde a 254-5° C.

375. De análoga manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 37, empleando aproximadamente una proporción molecular de la adecuada N²:N³-dialquilodiciandiamida y 1.1 a 1.5 proporciones moleculares de clorhidrato de p-cloroanilina, se obtuvieron

380. EJEMPLO 38.

Clorhidrato de N¹-p-clorofenilo-N⁴-n-propilo-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 235-6° C.

EJEMPLO 39.

385. Clorhidrato de N¹-p-clorofenilo-N⁴:N⁵-dimetilobiguanida, punto de fusión 250° C.

EJEMPLO 40.

Clorhidrato de N¹-p-clorofenilo-N⁴-metilo-N⁵-etilobiguanida, punto de fusión 215° C.

EJEMPLO 41.

390. Clorhidrato de N¹-p-clorofenilo-N⁴-metilo-N⁵-n-



butilobiguanida, punto de fusión 175-6° C.

EJEMPLO 42.

395. Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de 18.2 partes de N²-isopropilo -N³-n-butilodiciandiamida, 19.1 partes de clorhidrato de p-fenetidina y 150 partes de agua. Después se refrigera y se añaden 60 partes de ácido clorhídrico dos veces normal y se agita la mezcla durante 15 minutos. La solución se filtra y el filtrado se trata con amoníaco acuoso concentrado hasta que es tan solo justamente ácido al Rojo Congo. El clorhidrato N¹-p-fenetilo-N⁴-isopropilo-N⁵-n-butilobiguanida se filtra, se lava con agua y recristaliza con agua. Después funde a 199° C.

EJEMPLO 43.

405. Se calientan a reflujo durante 3 horas una mezcla de 19.4 partes de N²-isopropilo-N³-ciclohexilodiciandiamida, 24.6 partes de clorhidrato de p-cloroanilina, 200 partes de agua y 100 partes de β-etoxietanol. Después se dejan enfriar y los cristales que se depositan se filtran y se lavan con agua. Después se disuelven en β-etoxietanol caliente, la solución se clarifica haciéndola hervir durante 15 minutos con carbón decolorante, después se filtra y se deja enfriar. Los cristales que se separan se filtran, se lavan y se secan. De este modo se obtiene clorhidrato de N¹-p-clorofenilo-N⁴-isopropilo-N⁵-ciclohexilobiguanida, que funde a 238-9° C.

EJEMPLO 44.

420. Se calienta a reflujo durante 90 minutos una mezcla de 14 partes de N³-isobutilodiciandiamida, 18 partes de clorhidrato de p-cloroanilina y 150 partes de agua. Después se enfría y los cristales que se separan se filtran, se lavan con agua y se secan. Después se amasan con un poco de acetato etílico, se filtran, se lavan con acetato etílico y finalmente se recristalizan con agua. De este modo se obtiene clorhidrato de N¹-p-clorofenilo-N⁵-isobutilobiguanida que

-14 175205



425. funde a 236° C.

EJEMPLO 45.

Se hierve a reflujo durante 30 minutos, una mezcla de 4.0 partes de N³:N³-dietilodiciandiamida, 4.7 partes de clorhidrato de m-cloroanilina y 10 partes de β-etoxietanol. La mezcla se enfria, se diluye con acetato etílico y el sólido cristalino se filtra, y se lava con acetato etílico. Después se seca y se purifica mediante cristalización con agua dando clorhidrato de N¹-m-clorofenilo-N⁵-diethylbiguanida, punto de fusión 226-227° C.

430.

435.

EJEMPLO 46.

A una solución de 8.9 partes de clorhidrato de 3-cloro-4-metil-anilina en 50 partes de β-etoxietanol mantenida en ebullición en un condensador a reflujo, se añadieron 6.3 partes de N³-isopropilodiciandiamida.

440.

Después de unos pocos minutos se enfria la mezcla, se diluye con 100 partes de acetato etílico y el precipitado cristalizado se filtra, se lava con acetato etílico y se seca a 65° C: Después se recristaliza con agua y se obtiene clorhidrato de N¹-(3-cloro-4-metilfenilo)-N⁵-isopropilobiguanida. Tiene punto de fusión 256° C.

445.

EJEMPLO 47.

Se hierve a reflujo durante 105 minutos una mezcla de 4.1 partes de N³-etilodiciandiamida, 8.0 partes de clorhidrato de p-bromoanilina y 20 partes de β-etoxietanol.

450.

Después se refrigera y el sólido cristalino se filtra y se disuelve en ácido clorhídrico. La solución se filtra, se neutraliza con amoníaco y se sala con sal común. El clorhidrato de N¹-p-bromofenilo-N⁵-etilobiguanida que con ello se precipita se filtra y purifica mediante cristalización

455. con agua. Tiene punto de fusión 233-34° C.

EJEMPLO 48.

Se disuelven 6.7 partes de clorhidrato de p-fluoroanilina en 30 partes de β-etoxietanol a la



460. ebullición y se añaden 6.3 partes de N³-isopropilodiciandiamida. La mezcla de reacción se refrigera, se añaden 30 partes de acetato etílico y el precipitado cristalino se filtra. Se lava con acetato etílico y se seca a 65° C. y cristaliza con agua. De este modo se obtiene clorhidrato de N¹-p-fluorofenilo-N⁵-isopropilobiguanida, con punto de fusión 250-251° C.

EJEMPLO 49.

470. A una solución hirviendo de clorhidrato de 3-cloro-4-metilo-anilina (de 7.1 partes de 3-cloro-4-metil-anilina) en 50 partes de p-etoxietanol se añaden 8 partes de N³-isopropilodiciandiamida. Después de someterla a reflujo durante 5 minutos, la mezcla se deja enfriar, se añaden 100 partes de acetato etílico y el sólido se filtra, se lava y se seca. Después se cristaliza con agua y se obtiene clorhidrato N¹-3-cloro-4-metilofenilo-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 256° C.

EJEMPLO 50.

480. De un modo similar, empleando en lugar de 3-cloro-4-metil-anilina, 4-cloro-3-metil-anilina, se obtiene clorhidrato de N¹-4-cloro-3-metilofenilo-N⁵-isopropilobiguanida, punto de fusión 243-245° C.

N O T A

485. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no altere su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de derivados de biguanida"; caracterizándose por lo siguiente:

1º. = Procedimiento para la obtención de derivados de biguanida, de la fórmula

175205

-16 -



495. en la que A representa un radical arílico, en la que R representa un radical alquílico o cicloalquílico y R' representa hidrógeno o un radical alquílico o cicloalquílico o en la que R y R' pueden en unión del átomo de nitrógeno contíguo formar un ciclo heterocíclico, en el que X representa hidrógeno o un radical alquílico o cicloalquílico, siempre que

500. bien R' o X sean siempre hidrógeno, en la que R'' representa hidrógeno o un radical alquílico, y en la que alguno o todos los radicales R, R', R'' y X pueden, opcionalmente, llevar uno o más sustituyentes neutros o básicos, que comprende la reacción de una dicianidamida sustituida de la fórmula



con una arilamina de la fórmula



en la que A, R, R', R'' y X tienen el mismo significado que anteriormente.

510. 2ª.= Procedimiento para la obtención de derivados de biguanida, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque A representa un radical arílico que está sustituido por lo menos por un átomo de halógeno en las posiciones meta o para al átomo de nitrógeno y en la que R, R' y X contienen juntos más de uno, pero menos de 8 átomos de carbono.

515. 3ª.= Procedimiento para la obtención de derivados de biguanida, según queda detallado en los ejemplos anteriores.

4ª.= Procedimiento para la obtención de derivados de biguanida; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de dieciseis hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 7 de octubre de 1946.

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

por poder de J. GÓMEZ ACEBO