

176286

PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case 8150.



176286

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

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

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

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de biguanida que se emplean como agentes químico terapéuticos o como productos intermedios para agentes químicoterapéuticos.

5. Hemos descubierto ahora que derivados de biguanida útiles como agentes químicoterapéuticos o como productos intermedios para agentes químicoterapéuticos que tienen por lo general la fórmula



10. en la que R' y R'' pueden ser cada uno hidrógeno o un radical de hidrocarburo y R y R'' puede cada uno ser un radical de hidrocarburo, siempre que de los grupos R, R', R'' y R''' (alguno o todos de los cuales pueden llevar uno o más sustituyentes no ácidos) por lo menos uno, pero no más de dos, sean
15. grupos arilo, pueden obtenerse mediante la reacción de un

176286



derivado de guanidina de la fórmula  $RR'N-C(NH)-NH_2$  con un derivado de cianamida de la fórmula  $R''R'''N-CN$ ,  $R$ ,  $R'$ ,  $R''$  y  $R'''$  teniendo esta última fórmula el mismo significado que anteriormente.

20. Como queda expresado, los derivados de biguanida obtenidos por este procedimiento, tienen utilidad como agentes químico-terapéuticos o como productos intermedios para agentes químico-terapéuticos. Muchos de ellos son agentes valiosos contra la fiebre malaria (paludismo). Los derivados
25. de biguanida que son especialmente apropiados como agentes para combatir la fiebre malaria, son aquellos que se obtienen por el procedimiento antedicho, en el que en la fórmula citada, de  $R$  y  $R'$  uno es hidrógeno y el otro un radical fenilo el cual se sustituye al menos por un átomo de halógeno
30. en las posiciones "meta" o "para" en relación con el átomo de nitrógeno contiguo y  $R''$  y  $R'''$  son radicales alquílicos que contienen juntos más de uno y menos de ocho átomos de carbono, o, alternativamente, de  $R''$  y  $R'''$ , uno es hidrógeno y el otro un radical fenílico que está sustituido por al
35. menos un átomo de halógeno en posición "meta" o "para", o en relación con el átomo de nitrógeno contiguo y  $R$  y  $R'$  son radicales alquílicos que contienen juntos mas de uno y menos de ocho átomos de carbono.

- Biguanidas que tienen empleo especial para combatir
40. la fiebre malaria, son aquellas en las que en un radical fenílico en el átomo de  $\alpha$ -nitrógeno, hay en las posiciones "para" o "meta" de las mismas, un átomo de halógeno, especialmente, cloruro, bromuro o yoduro. Tambien son útiles, aquellas en las que teniendo cloruro, bromuro o yoduro en las
45. posiciones "para" o "meta", hay tambien otros sustituyentes, por ejemplo un alquilo o un sustituyente alquílico, en las posiciones "para" o "meta", respectivamente. Tambien son muy útiles como productos para combatir la fiebre malaria, aquellos

176286



- 3 -

50. compuestos en los que hay presentes halógeno, especialmente cloruro, bromuro y yoduro en ambas posiciones "para" y "meta" ,o en ambas posiciones "meta" o tambien en ambas posiciones "meta" y en la posición "para". Así, pues, el radical fenilo puede ser un 3 : 4-diclorofenilo, 3-cloro-4-bromofenilo-, 3-cloro-4-yodofenilo, 3-bromo-4-clorofenilo, 55. 3 : 4-dibromofenilo, 3-bromo-4-yodofenilo, 3-yodo-4-clorofenilo, 3-yodo-4-bromofenilo, 3:4-diyodofenilo, 3 : 5-diclorofenilo, 3 : 5-dibromofenilo, 3:4:5-triclorofenilo, 3:5-dicloro-4-bromofenilo, 3:5-dicloro-4-yodofenilo. Con toda esta clase de sustancias, siempre que en el átomo de  $\omega$ -nitrógeno haya radicales alquilos que contengan juntos mas de uno, pero 60. menos de ocho átomos de carbono, se ha observado un elevado grado activo para combatir la fiebra malaria.

La reacción se efectúa convenientemente calentando juntos los agentes de reacción, si se quiere en presencia de un disolvente o diluyente.

65. El derivado de guanidina, puede emplearse en forma de base libre o, si se desea, como una sal, tal como el clorhidrato, carbonato o sulfato. Cuando el derivado de cianamida es un monosustituido (y por ello de naturaleza ácida), se puede, si se desea, emplear en forma de una sal con una base , empleándose entonces el derivado de guanidina tambien en forma de sal.

75. Los derivados de guanidina empleados como materiales de partida pueden obtenerse por condensación del clorhidrato de amina apropiado con cianamida segun se describe por ejemplo por Braun (Journal of the American Chemical Society, 1933, 55, pág.1282). Estos derivados de guanidina que están libres de grupos arilo pueden obtenerse tambien por reacción de la amina adecuada con S-metilisotiourea como se describe por ejemplo por Phillips (Journal of the American Chemical Society, 1923, 45, 1755). Entre los derivados de guanidina

80.



- que pueden emplearse como materiales de partida se citan por ejemplo la p-clorofenilo guanidina, m-yodofenilloguanidina, m-clorofenilloguanidina, m-bromofenilloguanidina, p-anisilloguanidina,
85. p-tolilloguanidina, 3:4-diclorofenilloguanidina, 3-cloro-4-bromofenilloguanidina, 3-cloro-4-yodofenilloguanidina, 3-bromo-4-yodofenilloguanidina, 3:4-dibromofenilloguanidina, 3-yodo-4-clorofenilloguanidina, p-nitrofenilloguanidina, N:N-difenilloguanidina, p-bromofenilloguanidina, 3-yodo-4-bromofenilloguanidina,
90. 3:4-diyodofenilloguanidina, 4-cloro-3-metilofenilloguanidina, 3:5-diclorofenilloguanidina, 3:5-dicloro-4-bromofenilloguanidina, 3:5-dicloro-4-yodofenilloguanidina, N:N-fenilometilloguanidina, p-yodofenilloguanidina, 3-cloro-4-metilofenilloguanidina, 4-cloro-3-bromofenilloguanidina, 3:4:5-triclorofenilloguanidina, metilloguanidina, N:N-dimetilloguanidina, isopropilloguanidina, ciclohexilloguanidina, etilloguanidina, N:N-dietilloguanidina, n-propilloguanidina, N:N-metilo-n-propilloguanidina, N:N-metiloisopropilloguanidina, N:N-metilo-n-butilloguanidina, n-butilloguanidina y N-ciclo-pentametilenoguanidina.
100. Como cianamidas que pueden emplearse como materiales de partida se encuentran por ejemplo , la dimetilocianamida, dietilocianamida, ciclohexilocianamida, isopropilocianamida, N-cianopiperidina, metiloisopropilocianamida, metilo-n-propilocianamida, metilo-n-butilocianamida, n-propilocianamida,
105. di-n-butilocianamida, n-butilocianamida, etilocianamida, isobutilocianamida, fenilocianamida, fenilometillocianamida, o-tolillocianamida, m-tolillocianamida, p-tolillocianamida, p-anisillocianamida, p-fenetilocianamida, p-clorofenillocianamida, p-bromofenillocianamida,  $\alpha$ -naftillocianamida,  $\beta$ -naftillocianamida,
110. 3:4-diclorofenilo cianamida, 3-yodo-4-bromofenillocianamida, 3:4-diyodofenillocianamida, 3-cloro-4-metilocianamida, 3:5 diclorofenillocianamida, 3:5-dicloro-4-bromofenillocianamida, p-yodofenillocianamida, m-yodofenillocianamida, 3-cloro-4-yodofenillocianamida, 3-bromo-4-clorofenillocianamida, 3-bromo-4-yodo-

176286

- 5 -



115. fenilo-cianamida, 3:4-dibromofenilocianamida, 3:4-dicloro-4-cloro-fenilocianamida, defenilocianamida, 3:5-dicloro-4-yodofenilocianamida, p-hidroxifenilocianamida, m-clorofenilocianamida, 3:4:5-triclorofenilocianamida, p-nitrofenilocianamida, 3-cloro-4-bromofenilocianamida, 4-cloro-3-metilo-fenilocianamida y
120. m-bromofenilocianamida.

Estas cianamidas que contienen tan solo grupos alquilo pueden obtenerse por ejemplo mediante el procedimiento descrito por McKee (American Chemical Journal, 1906, 36, pag.208), es decir mediante reacción de la amina apropiada con un

125. halogenuro cianógeno. Estas cianamidas que contienen grupos arilo pueden obtenerse mediante el procedimiento descrito por Steiglitz and McKee (Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft, 1900, 33, 808) o sea mediante reacción de acetato de plomo con la correspondiente tiourea. Las monoalquilocianamidas son líquidos insuficientemente estables para
130. permitir la purificación mediante destilación pero el producto de reacción sin purificación puede emplearse satisfactoriamente en el procedimiento de la presente invención.

- Las di-tri o tetra biguanidas sustituidas, obtenidas
135. según esta invención son bases fuertes; forman sales estables con ácidos orgánicos e inorgánicos, que en muchos casos son libremente solubles en agua. Las sales pueden obtenerse disolviendo las biguanidas en soluciones acuosas del ácido y evaporando después el agua, pero es mas conveniente obtenerlas en forma seca mezclando juntos los componentes en un
140. disolvente orgánico tal como por ejemplo acetona, o un alcohol, en el que las sales son escasamente solubles. De este modo, pueden formarse rápidamente, por ejemplo, las sales con el ácido acético, ácido láctico, ácido metano
145. sulfónico, ácido metileno-disalicílico, ácido metileno-bis-2:3-hidroxinaftoico y ácido clorhídrico.

La invención se ilustra pero no se limita en

176286

-6 -



los Ejemplos siguientes en los que las partes ~~se van~~ calculadas en peso.

150. EJEMPLO 1.

Se mezclan y se calientan juntas durante 2 1/2 horas a 85-90° C., 4,25 partes de p-clorofenilguanidina y 1.75 partes de dimetilocianamida. La masa cristalina así obtenida se disuelve en 40 partes de ácido clorhídrico acuoso al 7% y

155. la solución neutraliza después con amoníaco acuoso con lo cual el escasamente soluble ácido clorhídrico de N $\alpha$ -p-clorofenilo-N $\omega$ -dimetilobiguanida se separa. Este se filtra y vuelve a disolverse en ácido clorhídrico acuoso al 7% y la solución se alcaliniza con solución de hidróxido sódico acuoso, con lo cual se precipita N $\alpha$ -p-clorofenilo-N $\omega$ -dimetilobiguanida en forma de pequeñas planchas incoloras. Estas se filtran y se secan; tienen entonces un punto de fusión de 169° C.

EJEMPLO 2.

165. Elaborando de modo similar al que queda descrito en el Ejemplo 1, pero empleando dietilocianamida en lugar de dimetilocianamida se obtuvo N $\alpha$ -p-clorofenilo-N $\omega$ dietilobiguanida. Esta cuando cristaliza en éter de petróleo forma agujas incoloras de punto de fusión 133-134° C.

170. También se obtuvo empleando metiloisopropilocianamida, N $\alpha$ -p-clorofenilo-N $\omega$ -metilo-N $\omega$ -isopropilobiguanida que cristaliza en tolueno en agujas incoloras con punto de fusión 175-176° C.

EJEMPLO 3.

175. Se mezclan 8.5 partes de p-clorofenilguanidina, 6.6 partes de fenilometilocianamida y 10 partes de n-butanol y la mezcla se hace hervir a reflujo durante 2 horas. Se enfria después la mezcla mediante lo cual se separan cristales. Se añaden 50 partes de éter y después se extrae la mezcla con 200 partes de ácido clorhídrico al 7%. El extracto acuoso se neutraliza después con amoníaco con lo cual se separa clorhidrato de biguanida bruta. Los cristales se filtran y

180.

176286

-7 -



se disuelven de nuevo en 100 partes de ácido clorhídrico al 7%. La solución se hace fuertemente alcalina con sosa cáustica y la biguanida libre que se precipita se filtra, se seca y se cristaliza en tolueno. Así se obtiene N $\alpha$ -p-clorofenilo-N $\omega$ -fenilo-N $\omega$ -metilobiguanida en forma de cristales incoloros de punto de fusión 179-180 $^{\circ}$  C.

Elaborando de modo similar, empleando los productos intermedios adecuados pueden obtenerse también los siguientes productos:

190. EJEMPLO 4.

N $\alpha$ -p-yodofenilo-N $\omega$ -isopropilobiguanida. Su clorhidrato tiene punto de fusión 239 $^{\circ}$  C.

EJEMPLO 5.

195. N $\alpha$ -m-clorofenilo-N $\omega$ -isopropilobiguanida. Su monoclорhidrato cristaliza con agua y funde a 232 $^{\circ}$  C.

EJEMPLO 6.

N $\alpha$ -(3 : 4-diclorofenilo)-N $\omega$ -isopropilobiguanida. Su clorhidrato funde a 244-245 $^{\circ}$  C.

EJEMPLO 7.

200. N $\alpha$ -3-cloro-4-bromofenilo-N $\omega$ -isopropilobiguanida. Su clorhidrato funde a 226 $^{\circ}$  C.

EJEMPLO 8.

N $\alpha$ -3-cloro-4-yodofenilo-N $\omega$ -isopropilobiguanida. Su monoclорhidrato tiene punto de fusión 219 $^{\circ}$  C.

205. EJEMPLO 9.

N $\alpha$ -3 : 5-diclorofenilo-N $\omega$ -isopropilobiguanida. Su monoclорhidrato funde a 239-240 $^{\circ}$  C.

EJEMPLO 10.

210. N $\alpha$ -3 : 4 : 5-triclorofenilo-N $\omega$ -isopropilobiguanida. Su clorhidrato tiene punto de fusión 254-255 $^{\circ}$  C.

EJEMPLO 11.

N $\alpha$ -3-cloro-4-metilofenilo-N $\omega$ -isopropilobiguanida. Su clorhidrato tiene punto de fusión 256 $^{\circ}$  C.

176286 - 8 -



EJEMPLO 12.

215.

$N\alpha$ -4-cloro-3-metilofenilo- $N\omega$ -isopropilbiguanida.

Su clorhidrato tiene punto de fusión 243-245° C.

EJEMPLO 13.

$N\alpha$ -m-bromofenilo- $N\omega$ -isopropilobiguanida. Su clorhidrato tiene punto de fusión 226° C.

220.

EJEMPLO 14.

$N\alpha$ -p-yodofenilo- $N\omega$ -metiloisopropilobiguanida. Su clorhidrato tiene punto de fusión 236-237° C.

EJEMPLO 15.

225.  $N\alpha$ -p-clorofenilo- $N\omega$ -isopropilobiguagina; su acetato cristaliza en acetona en prismas incoloros, punto de fusión 188-9° C.

EJEMPLO 16.

230.  $N\alpha$ -p-metoxifenilo- $N\omega$ -dimetilobiguanida que cristaliza en prismas incoloros en n-butanol, punto de fusión 169-170° C.

EJEMPLO 17.

$N\alpha$ -p-clorofenilo- $N\omega$ -ciclohexilobiguanida; prismas incoloros con etanol, punto de fusión 172-173° C.

EJEMPLO 18.

235.  $N\alpha$ -p-metoxifenilo- $N\omega$ -ciclohexilobiguanida; su clorhidrato cristaliza en etanol como prismas incoloros, punto de fusión 245° C.

EJEMPLO 19.

240.  $N\alpha$ -p-clorofenilo- $N\omega$ -p-tolilobiguanida; cristaliza en planchas rectangulares incoloras, con etanol, punto de fusión 175-176° C.

EJEMPLO 20.

245.  $N\alpha$ -p-tolilo- $N\omega$ -dietilobiguanida, cristaliza en éter de petróleo (punto de ebullición 80-100° C.) en prismas incoloros, punto de fusión 98-99° C.

EJEMPLO 21.

$N\alpha$ -p-tolilo- $N\omega$ -ciclohexilobiguanida; cristaliza

176286

- 9 -



en etanol en prismas incoloros, punto de fusión 176-177° C.

EJEMPLO 22.

250. N $\alpha$ -p-bromofenilo-N $\omega$ -n-propilobiguanida; su clorhidrato cristaliza con agua en planchas incoloras, punto de fusión 221-222° C.

EJEMPLO 23.

255. N $\alpha$ -difenilo-N $\omega$ -pentametilenobiguanida: cristaliza con butanol en prismas incoloros, punto de fusión 127° C.

EJEMPLO 24.

N $\alpha$ -difenilo-N $\omega$ -isopropilobiguanida; cristaliza con éter de petroleo, punto de ebullición 100-120° C., en prismas incoloros, punto de fusión 143° C.

260. EJEMPLO 25.

N $\alpha$ -p-bromofenilo-N $\omega$ -dietilobiguanida; cristaliza con éter de petroleo en planchas incoloras, punto de fusión 140-141° C.

EJEMPLO 26.

265. N- $\alpha$ -p-bromofenilo-N $\omega$ -etilobiguanida; su clorhidrato cristaliza con agua como un monohidrato en largos prismas delgados incoloros, punto de fusión 233-234° C.

EJEMPLO 27.

270. N $\alpha$ -p-bromofenilo-N $\omega$ -pentametilenobiguanida; cristaliza con butanol en planchas incoloras, punto de fusión 205-206° C. Su monoclorhidrato cristaliza con agua en agujas incoloras, punto de fusión 257° C.

EJEMPLO 28.

275. N $\alpha$ -p-bromofenilo-N $\omega$ -metilo-N $\omega$ -isopropilobiguanida su monoclorhidrato cristaliza con agua en agujas incoloras, punto de fusión 251° C.

EJEMPLO 29.

280. Se mezclan 10.3 partes de clorhidrato de p-clorofenilloguanidina, 3.5 partes de dimetilocianamida y 10 partes de n-butanol y la mezcla se hierve a reflujo durante 16 horas.

176286

- 10 -



Al refrigerarse se separan cristales incoloros. Se añaden 40 partes de éter de petróleo, la mezcla se agita bien y se filtran los cristales. A los cristales se añaden 40 partes de ácido clorhídrico al 7%, se filtra la solución y el  
285: filtrado se neutraliza con amoniaco acuoso. El clorhidrato de biguanida bruta que se ha precipitado se filtra y se convierte a la base libre del modo descrito en el Ejemplo 3. De este modo se obtiene  $N\alpha$ -p-clorofenilo- $N\omega$ -dimetilobiguanida, que después de cristalización con tolueno forma chapas incoloras  
290. de punto de fusión 169° C.

EJEMPLO 30.

Se mezclan 8.3 partes de carbonato de fenilloguanidina, 7.6 partes de p-clorofenilocianamida y 15 partes de n-butanol y la mezcla se hace hervir a reflujo durante 3 horas. A medida  
295. que prosigue la reacción la masa pastosa inicial se convierte gradualmente en una solución clara. Después de refrigeración se diluye esta solución mediante la adición de 40 partes de éter y la mezcla se extrae después con 150 partes de ácido clorhídrico al 7%. El extracto acuoso se neutraliza después  
300. con amoniaco acuoso y el precipitado de clorhidrato de biguanida bruto se filtra y se convierte a la base libre por el método descrito en el ejemplo 3. De este modo se obtiene  $N\alpha$ -p-clorofenilo- $N\omega$ -fenilo biguanida la cual después de cristalización con etanol forma chapas incoloras de punto  
305. de fusión 148-149° C.

EJEMPLO 31.

Se mezclan 8.5 partes de p-clorofenilloguanidina, 17.3 partes de clorhidrato de p-clorofenilloguanidina, 4.9 partes de dietilocianamida y 20 partes de tolueno y la mezcla se hierve  
310. a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se refrigera, se añaden 120 partes de éter y la mezcla se extrae con 50 partes al 7% de ácido clorhídrico. El extracto acuoso se neutraliza con amoniaco y el precipitado de clorhidrato de

176286

- 11 -



315. biguanida bruta se filtra y se convierte a la base libre por el método descrito en el ejemplo 3. De este modo se obtuvo  $N\alpha$ -*p*-clorofenilo- $N\omega$ -dietilobiguanida que, después de cristalización con éter de petróleo tenía punto de fusión 133-134° C.

EJEMPLO 32.

320. Se mezclan 10.3 partes de clorhidrato de *p*-clorofenilo guanidina, 8.5 partes de *p*-clorofenilguanidina, 4.9 partes de dietilocianamida y 20 partes de *n*-butanol y la mezcla se hierve a reflujo durante 1 1/2 horas. La mezcla de reacción se refrigera después, se añaden 50 partes de éter y la mezcla se filtra. La solución de éter-butanol así obtenida se

325. extrae con 50 partes de ácido clorhídrico acuoso al 7%. El extracto ácido se neutraliza con amoníaco y el clorhidrato de biguanida bruta que se precipita se filtra. Se purifica como sigue. El clorhidrato bruto se disuelve en agua, la solución se trata con un exceso de sulfato cúprico amoniacal

330. acuoso y el complejo de cobre rojo que se precipita se extrae con benzol. La solución de benzol se extrae con ácido clorhídrico acuoso al 7% y el sulfuro de hidrógeno pasa a través del extracto ácido para precipitar el cobre. El sulfuro de cobre se filtra y el filtrado se neutraliza con amoníaco con

335. lo cual se precipita clorhidrato de biguanida. Este se filtra y se disuelve en ácido clorhídrico acuoso al 7% y la solución se hace fuertemente alcalina con sosa cáustica. Se precipita  $N\alpha$ -*p*-clorofenilo- $N\omega$ -dietilobiguanida. Esta se filtra y cristaliza en éter de petróleo con lo que tiene un punto de

340. fusión 133-134° C.

EJEMPLO 33.

345. Elaborando de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 32, pero empleando isopropilocianamida en lugar de dietilocianamida se obtiene  $N\alpha$ -*p*-clorofenilo- $N\omega$ -isopropilo biguanida. Este está caracterizado preferentemente como el acetato. Para obtener éste, la base libre se

176286

- 12 -



disuelve en acetona y la solución se neutraliza añadiendo ácido acético glacial. Se separa el acetato y se filtra.

350. Después de recristalización con acetona tiene punto de fusión 188-189° C.

La isopropillocianamida empleada como material de partida en este ejemplo se obtiene, convenientemente,

añadiendo 7 partes de bromuro de cianógeno a una solución de 8 partes de isopropilamina en 20 partes de éter de petroleo refrigerado entre -5° C. y 0° C. Se separa algo de bromuro de isopropilamina y se filtra. La solución de éter de petroleo que queda contiene isopropillocianamida y puede emplearse en el acto para reaccionar con el clorhidrato de p-clorofenilo guanidina.

360. EJEMPLO 34.

Se disuelven 0.55 partes de sodio en 20 partes de n-butanol, se añaden 7.5 partes de sulfato de isopropilguanidina y se agitan durante 15 minutos. Se añaden después 3.8 partes de p-clorofenilocianamida y la mezcla se hierve a

365. reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se refrigera después, se añaden 60 partes de éter, se filtra la mezcla y el filtrado se extrae con 50 partes de ácido clorhídrico al 7%.

El extracto acuoso se neutraliza con amoníaco y el clorhidrato de biguanida bruto que se precipita se filtra. Se convierte

370. a la base libre, disolviéndole en ácido clorhídrico al 7% y añadiendo un exceso de solución de sosa cáustica. Se precipita la base libre y se filtra. Después se convierte

el acetato disolviéndole en acetona y neutralizando la solución con ácido acético glacial. Se separa <sup>acetato</sup> N $\alpha$ -p-clorofenilo-N $\omega$ -isopropilo-biguanida en forma de cristales incoloros de punto de fusión 188-189° C.

Elaborando de modo similar y empleando otras sales de alquilguanidina apropiadas como materiales de partida, pueden obtenerse las siguientes biguanidas.



380. EJEMPLO 35.

$N\alpha$ -*p*-clorofenilo- $N\omega$ -dimetilo biguanida; chapas incoloras con tolueno, punto de fusión 169° C.

EJEMPLO 36.

385.  $N\alpha$ -*p*-clorofenilo- $N\omega$ -metilo biguanida; agujas incoloras con tolueno, punto de fusión 85-86° C. El clorhidrato forma agujas incoloras de punto de fusión 232-233° C.

EJEMPLO 37.

390. Se disuelven 1.15 partes de sodio en 20 partes de *n*-butanol, se añaden 7.0 partes de sulfato de dimetilguanidina y la mezcla se hierve a reflujo durante 20 minutos. Se refrigera la mezcla, se filtra y el sulfato de sodio residual se lava con 10 partes de *n*-butanol. Se añaden después 6.6 partes de fenilometillocianamida a la solución de *n*-butanol de dimetilguanidina y la mezcla hierve a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se refrigera después, se añaden 60 partes de benzol y el total se extrae con 60 partes de ácido clorhídrico al 7%. El extracto ácido acuoso se alcaliniza con solución de hidróxido sódico acuoso y la biguanida que se separa se filtra y recristaliza con éter de petróleo. Se obtiene  $N\alpha$ -fenilo- $N\alpha$ -metilo- $N\omega$ -dimetilobiguanida como prismas incoloros, punto de fusión 103-104° C.

395. Elaborando de modo similar y empleando otras sales apropiadas de arillocianamidas y alquilguanidina como materiales de partida, pueden obtenerse además las siguientes

400. biguanidas.

EJEMPLO 38.

405.  $N\alpha$ -trifenilo- $N\omega$ -dimetilobiguanida; dá cristales con etanol, punto de fusión 139-140° C. Forma un monoclóridato que cristaliza con agua en prismas incoloros, con punto de fusión 215-216° C.

EJEMPLO 39.

$N\alpha$ -fenilo- $N\alpha$ -metilo- $N\omega$ -metilobiguanida; crista-

76286

- 14 -



liza con éter de petróleo en prismas incoloros, punto de fusión 110-111° C.

415. EJEMPLO 40.

$N\alpha$ -fenilo- $N\alpha$ -metilo- $N\omega$ -isopropilobiguanida; cristaliza con éter de petróleo en prismas incoloros punto de fusión 69-70° C.; forma un monoclórhidrato que cristaliza en agua en prismas incoloros, punto de fusión

420. 208-209° C.

EJEMPLO 41.

$N\alpha$ -difenilo- $N\omega$ -isopropilobiguanidina; cristaliza en éter de petróleo en prismas incoloros, punto de fusión 143° C.

EJEMPLO 42.

425.  $N\alpha$ -p-bromofenilo- $N\omega$ -metilobiguanida; su monoclórhidrato cristaliza con agua en agujas incoloras, punto de fusión 241-242° C.

EJEMPLO 43.

430.  $N\alpha$ -p-bromofenilo- $N\omega$ -ciclohexilobiguanida; cristaliza con benzol en planchas incoloras, punto de fusión 181-182° C.; su monoclórhidrato cristaliza con agua en agujas incoloras, punto de fusión 252-253° C.

EJEMPLO 44.

435 . 1.15 partes de sodio se disuelven en 20 partes de n-butanol, se añaden 9.2 partes de clorhidrato de N : N-fenilometilobiguanidina y la mezcla se hierve a reflujo durante 45 minutos. Se refrigera, se filtra y el cloruro sódico residual se lava con 10 partes de n-butanol. Se añaden 6.6 partes de fenilometilocianamida a la solución de n-butanol y la

440. mezcla se hierve a reflujo durante una hora. Después de refrigeración se diluye la solución en 50 partes de benzol y después se extracta con 120 partes de ácido clorhídrico al 7%. El extracto ácido acuoso se alcaliniza después con solución de hidróxido sódico acuoso y se filtra. El residuo

445. sólido se cristaliza con n-butanol. Se obtiene  $N\alpha$ - $N\omega$ -difenilo-

476286

- 15 -



$N\alpha$ - $N\omega$ -dimetilobiguanida como prismas incoloros, punto de fusión 103° C.

Elaborando de un modo similar y empleando otras sales adecuadas de arilguanidina y cianamidas sustituidas como  
450. materiales de partida, pueden obtenerse además las siguientes biguanidas:

EJEMPLO 45.

$N\alpha$ - $p$ -bromofenilo- $N\omega$ -dimetilobiguanida; cristaliza con etanol en agujas incoloras de punto de fusión 175-176° C.

455. EJEMPLO 46.

$N\alpha$ - $p$ -bromofenilo- $N\omega$ -fenilo- $N\omega$ -metilobiguanida; cristaliza con etanol en prismas incoloros, punto de fusión 179-180° C.

EJEMPLO 47.

460.  $N\alpha$ - $p$ -bromofenilo- $N\omega$ -isopropilobiguanida; cristaliza con éter de petroleo en prismas incoloros, punto de fusión 136-137° C.

EJEMPLO 48.

465.  $N\alpha$ - $p$ -bromofenilo- $N\omega$ -isobutilobiguanida; su monoclórhidrato cristaliza con agua en chapas incoloras, punto de fusión 237-238° C.

EJEMPLO 49.

470.  $N\alpha$ - $p$ -bromofenilo- $N\omega$ -metilo- $n\omega$ - $n$ -butilobiguanida; cristaliza con éter de petroleo en chapas incoloras, punto de fusión 123-124° C.

EJEMPLO 50.

475. Se mezclan 10.6 partes de hidrato de  $p$ -bromofenilobiguanidina y 25 partes de pentanol se calientan hasta la ebullición y 15 partes de pentanol se destilan de la mezcla. Se añaden después 3.9 partes de dietilocianamida a la solución de pentanol seco de la guanidina y la mezcla se hierve a reflujo durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se refrigera y diluye con 50 partes de benzol y el total se extrae con 10 partes de ácido clorhídrico al 7%. El extracto ácido se

176285



480. hacea alcalino con exceso de solución de hidróxido sódico y se filtra. El sólido se cristaliza con éter de petróleo y se obtiene  $N\alpha$ -p-bromofenilo- $N\omega$ -dietilobiguanida como chapas incoloras, punto de fusión 140-141° C.

EJEMPLO 51.

485. Elaborando de modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 50 pero empleando n-butilcianamida en lugar de dietilo cianamida se obtuvo  $N\alpha$ -p-bromofenilo- $N\omega$ -n-butilobiguanida. Esta substancia forma un monoclórhidrato que cristaliza con agua como agujas incoloras, punto de fusión 210° C.

490.

EJEMPLO 52.

Se hicieron hervir a reflujo durante 2 horas, 8.3 partes de p-clorofenilocianamida sódica (obtenida mediante tratamiento de la p-clorofenilocianamida en solución de éter con un exceso de una solución de metóxido sódico en metanol) 8.5 partes de clórhidrato de ciclohexiloganidina y 20 partes de n-butanol. La mezcla de reacción se refrigeró y diluyó con 60 partes de benzol y el total se extrajo con 150 partes de ácido clorhídrico al 7%. El extracto ácido se hace alcalino mediante adición de solución de hidróxido sódico y el precipitado se filtra. Este se cristaliza con etanol y da  $N\alpha$ -p-clorofenilo- $N\omega$ -ciclohexilobiguanida como prismas incoloros, punto de fusión 173-174° C.

495.

500.

N O T A

505.

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. También se hace constar que dicho invento corresponde a una patente presentada en Inglaterra con fecha 31 de diciembre de 1945, nº 35238/45, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los

510.

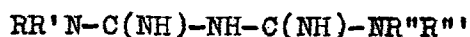
176288

- 17 -



515. Convenios Internacionales en vigor y 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:

520. 1ª. = Procedimiento para la obtención de derivados de biguanida, que se emplean como agentes quimioterapéuticos, o como productos intermedios para agentes quimioterapéuticos y que tienen la fórmula general



525. en la que R' y R''' pueden ser, cada uno, hidrógeno o un radical de hidrocarburo y R y R'' pueden, cada uno, ser un radical de hidrocarburo, siempre que de los grupos R, R', R'' y R''' (algunos o todos ellos pueden llevar uno o más sustituyentes no ácidos) por lo menos uno, pero no más de dos sean grupos arilo, que comprenden la reacción de un derivado de guanidina de la fórmula  $RR'N-C(NH)-NH_2$  con un derivado de cianamida de la fórmula  $R''R'''N-CN$ , R, R', R'' y R''' teniendo esta última fórmula el mismo significado que anteriormente.

535. 2ª. = Procedimiento para la obtención de derivados de biguanida, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque de los R y R', uno es hidrógeno y el otro un radical de arilo que está sustituido al menos por un átomo de halógeno en posiciones "meta" o "para" en relación con el átomo de nitrógeno contiguo, y R'' y R''' son radicales alquílicos que contienen juntos más de uno, pero menos de ocho átomos de carbono.

540. 3ª. = Procedimiento para la obtención de derivados de biguanida, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque de los R'' y R''', uno es hidrógeno y el otro un radical de arilo el cual está sustituido por, al menos un átomo de halógeno en posiciones "meta" o "para" en relación con el átomo de nitrógeno contiguo y R y R' son

545.

176286

- 18 -



radicales alquílicos que juntos contienen mas de uno, pero menos de ocho átomos de carbono.

550. 4º.= Procedimiento para la obtención de derivados de biguanida segun lo especificado en las reivindicaciones precedentes y descrito en los anteriores ejemplos.

5º.= Procedimiento para la obtención de derivados de biguanida; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de dieciocho hojas escritas por una sola cara.

Madrid 31 de diciembre de 1946

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

Per Poder de J. GOMEZ ACEDO