

182724

PATENTE DE INVENCION.

I.C.I. - CASE 8549/9182

182724



MEMORIA DESCRIPTIVA

SOBRE:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BIGUANIDINAS"

SOLICITANTES: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,  
residentes en: Imperial Chemical House,  
Millbank, LONDRES, S.W.1. - Inglaterra.

Este invento se refiere a la obtención de biguanidinas y, más especialmente, se relaciona con la obtención de derivados de biguanidinas dotados de propiedades antipalúdicas.

5. De acuerdo con este invento se obtienen derivados de biguanidinas, dotados de propiedades antipalúdicas, por un procedimiento que comprende el someter a la acción de agentes de halogenación una substancia de la fórmula

10.  $A - NH - C (:NX) - NH - C (:NY) - NRR'$

en la que A representa un núcleo bencénico que puede con-



82724'

- tener, a voluntad, uno o más substitutivos halógenos, alquilos inferiores o alcoxilos inferiores, en posición meta con respecto al grupo -NH-; X e Y representan hidrógeno o radicales alkilo inferiores, a condición de no ser ambos
15. radicales alquilos a la vez; R representa un radical alkilo inferior; R', hidrógeno o un radical alkilo inferior, y R y R', juntos, contienen más de uno y menos de ocho átomos de carbono.
20. Como sustancias de la fórmula indicada, pueden usarse, por ejemplo: N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 235-6°C.), N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 212°C.), N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>5</sup>;N<sup>5</sup>-dietilbiguanidina (punto de fusión, 100-101°C.), N<sup>1</sup>-m-clorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 232°C.), N<sup>1</sup>-m-clorofenil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro 194-5°C.), N<sup>1</sup>-m-clorofenil-N<sup>5</sup>-etilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 210-211°C.), N<sup>1</sup>-m-clorofenil-N<sup>5</sup>;N<sup>5</sup>-dietilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 227°C.), N<sup>1</sup>-3:5-diclorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 239-240°C.), N<sup>1</sup>-m-bromofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 225°C.), N<sup>1</sup>-m-bromofenil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 194-5°C.), N<sup>1</sup>-m-bromofenil-N<sup>5</sup>-etilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 216-7°C.), N<sup>1</sup>-m-metilfenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 216°C.), N<sup>1</sup>-m-clorofenil-N<sup>2</sup>-metil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 137-8°C.)
30. y N<sup>1</sup>-m-metoxifenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 212-13°C.).
- 40.



- Estos materiales de partida pueden obtenerse, en el caso de no haber substitutivo en  $N^2$  o  $N^4$ , ésto es, cuando X e Y son, ambos, hidrógeno, por ejemplo por el
45. procedimiento descrito en la Memoria Inglesa N° 577.843, o sea, por interacción de la alkil o dialkil-amina apropiada con una arildiciandiamida adecuadamente substituida. En el caso de que  $N^2$  o  $N^4$  contengan alkil-substitutivos, los materiales de partida pueden prepararse, por ejemplo,
50. por el procedimiento descrito en la Solicitud pendiente N° 533/46, o sea, por interacción de un amino-compuesto apropiado con una guaniltiurea o una S-alkilguanilisotio-urea adecuadas. Los compuestos en que X e Y son, ambos, hidrógeno, pueden desde luego prepararse por este procedi-
55. miento.

- Asimismo, los productos del procedimiento de este invento, cuando X e Y son, ambos hidrógeno, pueden también obtenerse, por ejemplo, por los procedimientos de la Memoria Inglesa N° 577.843 o, cuando X e Y es un radical
60. alkilo inferior, por ejemplo, por el procedimiento de la Solicitud pendiente N° 533/46. El procedimiento de este invento, proporciona un medio fácil y conveniente de preparación de las biguanidinas halógeno-substituidas en posición para, partiendo de las no-substituidas en esta posición.
65. El procedimiento de la Memoria Inglesa N° 577,843, requiere, como materia prima fundamental, una arilamina halogenada, que en muchos casos puede ser difícil de conseguir. En estos casos, puede ser más conveniente formar la molécula de biguanidina y luego, finalmente, halogenarla de
70. acuerdo con el procedimiento de este invento. La halogena-

- 4-82724



- ción, según el procedimiento de este invento, de fenilbiguanidinas no-sustituídas o meta-sustituídas, da por resultado la para-sustitución y muy poca o ninguna en la posición orto. Además, las fenilbiguanidinas que contienen substitutivos halógenos en posición orto, son relativamente poco activas como antipalúdicos. En algunos casos, en los que se forma simultáneamente una pequeña proporción del producto de sustitución en posición orto, menos activo, puede ser difícil de separar del producto para-sustituido, altamente activo. Sin embargo, la presencia de una pequeña proporción de una sustancia inactiva, inofensiva, no constituye un perjuicio serio para el uso del producto como agente antipalúdico.
- 75.
- 80.
- Es sorprendente que el proceso de halogenación de este invento, puede realizarse fácilmente y conduce al producto de sustitución para-halogenado, con buen rendimiento. Podía haberse esperado que el tratamiento con agentes de halogenación causara una degradación apreciable de la estructura biguanidínica, altamente reactiva.
- 85.
- 90.
- Como agentes de halogenación pueden usarse los mismos halógenos, por ejemplo, el cloro o el bromo, o pueden emplearse otros agentes de halogenación, tal como el monoclóruo de iodo.
- El procedimiento puede aplicarse en un medio líquido, desde luego en uno que constituya un disolvente para los reactivos. Como medios líquidos adecuados que pueden emplearse cabe citar, por ejemplo, el ácido acético, el nitrobenzono, el ácido sulfúrico concentrado, etc.
- 95.
- Este invento se aclara, pero no se limita, por los Ejemplos siguientes, en los que las partes son en peso.
- 100.



- EJEMPLO 1.- Se disuelven en agua 2,56 partes de cloruro de  $N^1$ -fenil- $N^5$ -isopropilbiguanidina; la solución se alcaliniza por adición de hidrato sódico, y luego se rectifica o extrae con benceno. El extracto bencénico se seca con
105. carbonato potásico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. La  $N^1$ -fenil- $N^5$ -isopropilbiguanidina así obtenida, se disuelve en 10 partes de ácido acético glacial y se hace circular cloro gaseoso por la solución de 0 a 10°C. hasta haber absorbido 0,71 parte de cloro. La mezcla de reac-
110. ción se deja luego reposar, a la temperatura ambiente, durante una hora y se diluye con 40 partes de agua, se clarifica con carbón decolorante y se vierte en un exceso de una solución acuosa de hidrato sódico al 20%. El precipitado sólido se separa, y se disuelve en 30 partes de ácido
115. clorhídrico al 7%. La solución se alcaliniza ligeramente para el Amarillo Brillante, y el sólido cristalino que se separa se filtra y recristaliza en agua. Así se obtiene cloruro de  $N^1$ -*p*-clorofenil- $N^5$ -isopropilbiguanidina, punto de fusión 236°C. Se obtiene acetato de  $N^1$ -*p*-clorofenil- $N^5$ -
120. -isopropilbiguanidina, punto de fusión 183-185°C. cuando el cloruro se convierte en la base que luego se disuelve en acetato de etilo y se trata con ácido acético glacial.

- Por el procedimiento descrito en este Ejemplo y empleando un material de partida adecuado, pueden obtenerse también:
125.  $N^1$ -*p*-clorofenil- $N^5$ -etilbiguanidina (punto de fusión, 113-114°C.; punto de fusión del acetato, 160-161°C.), y  $N^1$ -*p*-clorofenil- $N^5$ -*n*-propilbiguanidina (punto de fusión, 58,5-50°C.; punto de fusión del acetato, 164-165°C.).

130. EJEMPLO 2.- La base obtenida de 2,56 partes de cloruro de

-182724



- $N^1$ -fenil- $N^5$ -isopropilbiguanidina, se disuelve en 36 partes de ácido sulfúrico al 98% y la solución se agita durante 16 horas, a la temperatura ambiente, con 1,6 partes de bromo. El producto se vierte en 100 partes de agua y la mezcla
135. se clarifica con carbón decolorante y se vierte en un exceso de solución acuosa de hidrato sódico al 40%. El sólido que se separa, se extrae por filtración, se lava con agua, se disuelve en 50 partes de ácido clorhídrico al 7% y se filtra. El filtrado se alcaliniza ligeramente para el
140. amarillo Brillante, por adición de amoníaco acuoso. El sólido que se separa se extrae por filtración, se lava con agua, se seca y se cristaliza en una mezcla de etanol y acetato de etilo. Los cristales así formados, están constituidos por cloruro de  $N^1$ -*p*-bromofenil- $N^5$ -isopropilbiguanidina y
145. tienen un punto de fusión de 241°C.

Por el procedimiento descrito en este Ejemplo, empleando un material de partida adecuado, pueden obtenerse también:  $N^1$ -*p*-bromofenil- $N^5$ -*n*-propilbiguanidina (punto de fusión del monoclóruo, 221-222°C.), y  $N^1$ -*p*-bromofenil-

150. - $N^5$ -etilbiguanidina (punto de fusión del monoclóruo, 233-234°C.).

EJEMPLO 3.- Se transforma en la base, 1,28 partes de cloruro de  $N^1$ -fenil- $N^5$ -isopropilbiguanidina, y se disuelve aquélla en 8 partes de ácido acético glacial. Se añade una

155. solución de 0,89 partes de monoclóruo de iodo en 2,6 partes de ácido acético glacial y la mezcla se calienta durante 8 horas a 100°C. La mezcla de reacción se vierte en 50 partes de agua, y la mezcla se extrae con benceno. La capa acuosa, después de la extracción, se vierte en un exceso

160. de solución de hidrato sódico al 40%, y el aceite que se

182724



- separa, se extrae con benceno. La solución bencénica se agita con 25 partes de ácido clorhídrico al 7%, en tres partes, y las partes acuosas se combinan, se clarifican y se alcalinizan ligeramente para el Amarillo Brillante, por adición de amoníaco acuoso. El precipitado sólido se separa por filtración, se lava con agua y se cristaliza en agua, dando pequeñas agujas incoloras, constituidas por cloruro de N<sup>1</sup>-p-iodofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina, que tienen un punto de fusión de 236°C.
- 165.
170. Por el procedimiento descrito en este Ejemplo y empleando un material de partida adecuado, pueden prepararse también: N<sup>1</sup>-p-iodofenil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 222-224°C.), y N<sup>1</sup>-p-iodofenil-N<sup>5</sup>-etilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 239-240°C).
175. EJEMPLO 4.- La base obtenida de 2,5 partes de cloruro de N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina, se disuelve en 10 partes de ácido acético glacial y por la solución se hace pasar cloro gaseoso a 20°C. hasta consumirse 0,65 partes de cloro. La mezcla se deja reposar a 20°C. durante una hora y luego se diluye con 30 partes de agua, se clarifica y se vierte en un exceso de hidrato sódico al 40%, a la temperatura del hielo. El sólido que se precipita, se separa por filtración, se lava con agua y se seca en vacío con hidrato sódico. La base seca se trata con 0,55 partes de ácido acético glacial y la mezcla se diluye con acetato de etilo. El sólido se separa por filtración y se cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo, para dar acetato de N<sup>1</sup>-p-clorofenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina, de un punto de fusión de 215°C.
- 180.
- 185.
190. Por el procedimiento descrito en este ejemplo

- 82724



y empleando un material de partida adecuado, pueden también prepararse:  $N^1$ -*p*-clorofenil- $N^5$ -metil- $N^5$ -*n*-propilbiguanidina (punto de fusión, 125-126°C.), y  $N^1$ -*p*-clorofenil- $N^5$ : $N^5$ -dietilbiguanidina (punto de fusión, 133-134°C.).

195. EJEMPLO 5.- La base obtenida de 1,35 partes de cloruro de  $N^1$ -fenil- $N^5$ -metil- $N^5$ -isopropilbiguanidina, se disuelve en 5 partes de ácido acético glacial y se trata con 0,8 parte de bromo disuelto en 4 partes de ácido acético glacial. La mezcla se deja reposar, a temperatura ambiente, durante una
200. hora y luego se diluye con 20 partes de agua y se alcaliniza fuertemente por adición de hidrato sódico. El producto sólido se separa por filtración, se lava con un poco de agua y se disuelve en 10 partes de ácido clorhídrico al 7%. La solución se clarifica y se alcaliniza ligeramente para
205. el Amarillo Brillante, por adición de amoníaco acuoso, El sólido que se separa, se retira por filtración, se lava con agua y se cristaliza en agua. Así se obtienen agujas incoloras de cloruro de  $N^1$ -*p*-bromofenil- $N^5$ -metil- $N^5$ -isopropilbiguanidina, con un punto de fusión de 243°C.
210. Por el procedimiento descrito en este invento y empleando un material de partida adecuado, pueden también prepararse:  $N^1$ -*p*-bromofenil- $N^5$ -metil- $N^5$ -*n*-propilbiguanidina (punto de fusión del monoclóruo, 237°C.) y  $N^1$ -*p*-bromofenil- $N^5$ : $N^5$ -dietilbiguanidina (punto de fusión, 140-141°C.)
215. EJEMPLO 6.- Se transforman en la base 1,35 partes de cloruro de  $N^1$ -fenil- $N^5$ -metil- $N^5$ -isopropilbiguanidina, y se disuelve aquélla en 7 partes de ácido acético glacial y se añade una solución de 0,8 partes de monoclóruo de iodo en 2,3 partes de ácido acético glacial. La mezcla se calienta
220. a 100°C. durante 8 horas. Luego se trata exactamente del



182724

mismo modo que la mezcla de reacción del Ejemplo 3 y se obtienen, en agua, agujas incoloras de cloruro de N<sup>1</sup>-p-iodofenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina; punto de fusión, 236 a 237°C.

225. Por el procedimiento de este Ejemplo y empleando un material de partida apropiado, puede también obtenerse: N<sup>1</sup>-p-iodofenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 238°C.)

EJEMPLO 7.- Se disuelven en 10 partes de ácido acético glacial 1,27 partes de cloruro de N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina y se hace pasar por la solución cloro gaseoso, hasta consumir 0,37 partes del mismo. La mezcla se deja reposar a la temperatura ambiente durante una hora. Luego se trata como se describe en el Ejemplo 3, y se obtienen,

235. en agua, cristales incoloros de cloruro de N<sup>1</sup>-p-clorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina; punto de fusión, 236°C.

EJEMPLO 8.- En 110 partes de ácido acético glacial se disuelven, 17,73 partes de N<sup>1</sup>-m-clorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina. A esta solución, enfriada y agitada, se añaden

240. 58 partes de ácido acético glacial, que contengan 5 partes de cloro. La mezcla se deja calentar a la temperatura atmosférica y luego se deja reposar durante 17 horas. A continuación se trata como se describe en el Ejemplo 3, y después de repetidas cristalizaciones en agua, se obtienen

245. cristales incoloros de cloruro de N<sup>1</sup>-3:4-diclorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina; punto de fusión, 239°C.

Por el procedimiento de este Ejemplo y empleando el material de partida adecuado, pueden obtenerse también: N<sup>1</sup>-3:4-diclorofenil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 237-8°C.), N<sup>1</sup>-3:4-diclorofenil-N<sup>5</sup>-

250.

- 10  
182724



metil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 251-2°C.), N<sup>1</sup>-3:4-diclorofenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 236°C.), N<sup>1</sup>-3:4-diclorofenil-N<sup>5</sup>-etil-biguanidina (punto de fusión del monocloruro, 216°C.), N<sup>1</sup>-3:4-diclorofenil-N<sup>5</sup>:N<sup>5</sup>-diethylbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 231°C.), N<sup>1</sup>-3:4:5-triclorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 254-5°C.), N<sup>1</sup>-3:4:5-triclorofenil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 228-9°C.) y N<sup>1</sup>-3:4:5-triclorofenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 234 a 235°C.)

EJEMPLO 9.- Como se describe en el Ejemplo 8, pero empleando 10,6 partes de bromo en lugar del cloro de dicho Ejemplo, se obtiene un producto cristalino incoloro constituido substancialmente por cloruro de N<sup>1</sup>-3-cloro-4-bromofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina.

Por un procedimiento análogo, empleando un material de partida apropiado, pueden obtenerse también: N<sup>1</sup>-3-cloro-4-bromofenil-N<sup>5</sup>-etilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 217°C.), N<sup>1</sup>-3-cloro-4-bromofenil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 217°C.), N<sup>1</sup>-3-cloro-4-bromofenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 244°C.), y N<sup>1</sup>-3-cloro-4-bromofenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 234°C.).

EJEMPLO 10.- Se transforman en la base libre, 5,88 partes de cloruro de N<sup>1</sup>-m-clorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina, y esta base se disuelve en 30 partes de ácido acético glacial. Se añade una solución de 3,6 partes de monocloruro de iodo en 14 partes de ácido acético glacial, y la mezcla



se calienta a 100°C. durante 17 horas. Luego se trata como se describe en el Ejemplo 3. Así se obtienen, en agua, cristales incoloros de cloruro de N<sup>1</sup>-3-cloro-4-iodofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina; punto de fusión, 221-222°C.

285. Por el procedimiento descrito en este Ejemplo y empleando un material de partida apropiado, pueden también obtenerse: N<sup>1</sup>-3-cloro-4-iodofenil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 225°C.), N<sup>1</sup>-3-cloro-4-iodofenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 231°C.), N<sup>1</sup>-3-cloro-4-iodofenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 229-230°C.), y N<sup>1</sup>-3-cloro-4-iodofenil-N<sup>5</sup>-etilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 200-201°C.).

- EJEMPLO 11.- En 70 partes de ácido acético glac<sup>PL</sup>, se disuelven 6,69 partes de cloruro de N<sup>1</sup>-m-bromofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina. Por la mezcla, a la temperatura ambiente, se hace pasar cloro gaseoso, hasta haber absorbido 1,42 partes del gas. La mezcla se deja reposar durante 20 horas a la temperatura ambiente, y se trata luego como se describe en el Ejemplo 5. Así se obtiene un producto cristalino incoloro, constituido esencialmente por N<sup>1</sup>-4-cloro-3-bromofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina.

- Por el procedimiento descrito en este Ejemplo y empleando un material de partida adecuado, pueden también obtenerse: N<sup>1</sup>-4-cloro-3-bromofenil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 197-8°C.), N<sup>1</sup>-4-cloro-3-bromofenil-N<sup>5</sup>-etilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 215-6°C.), N<sup>1</sup>-4-cloro-3-bromofenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-iso-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 240-241°C.), y N<sup>1</sup>-4-cloro-3-bromofenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-n-propil-

7 82724



biguanidina (punto de fusión del monocloruro, 232-232,5°C.).

EJEMPLO 12.- En 33 partes de ácido acético glacial, se disuelven 4,33 partes de N<sup>1</sup>-m-bromofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina y se añade, con enfriamiento, una solución de 2,32 partes de bromo en 13,8 partes de ácido acético glacial. La mezcla se deja reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas. Luego se trata como se describe en el Ejemplo 3. Así se obtienen prismas incoloros constituidos, esencialmente, por cloruro de N<sup>1</sup>-3:4-dibromofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina.

Por el procedimiento descrito en este Ejemplo y empleando un material de partida adecuado, pueden también obtenerse: N<sup>1</sup>-3:4-dibromofenil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 217,5-219°C.), N<sup>1</sup>-3:4-dibromofenil-N<sup>5</sup>-etilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 213-214°C.), N<sup>1</sup>-3:4-dibromofenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 254-255°C.), y N<sup>1</sup>-3:4-dibromofenil-N<sup>5</sup>-metil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 234-235°C.).

EJEMPLO 13.- La base obtenida de 3,34 partes de cloruro de N<sup>1</sup>-m-bromofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina, se disuelve en 13 partes de ácido acético glacial y se añade una solución de 1,62 partes de monocloruro de iodo en 5 partes de ácido acético glacial. La mezcla se calienta a 100°C. durante 46 horas, y luego se trata como se describe en el Ejemplo 3. Así se obtienen cristales incoloros constituidos, esencialmente, por cloruro de N<sup>1</sup>-3-bromo-4-iodofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina.

Por el procedimiento descrito en este Ejemplo y empleando un material de partida adecuado, pueden también



- obtenerse:  $N^1$ -3-bromo-4-iodofenil- $N^5$ -metil- $N^5$ -isopropilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 232-233°C.),  $N^1$ -3-bromo-4-iodofenil- $N^5$ -metil- $N^5$ -n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 228-9°C.),  $N^1$ -3-bromo-4-iodofenil- $N^5$ -n-propilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro, 227-8°C.), y  $N^1$ -3-bromo-4-iodofenil- $N^5$ -etilbiguanidina (punto de fusión del monocloruro 220-1°C.).
345. EJEMPLO 14.- En 40 partes de ácido acético glacial, se disuelven 6,49 partes de cloruro  $N^1$ -3:5-diclorofenil- $N^5$ -isopropilbiguanidina, y se añade una solución de 3,36 partes de bromo en 15 partes de ácido acético glacial. La mezcla se calienta a 60°C. durante 5 horas y luego se deja reposar a la temperatura atmosférica durante 16 horas. A continuación se trata como se describe en el Ejemplo 5.
350. Así se obtienen, en agua, agujas incoloras de cloruro de  $N^1$ -3:5-dicloro-4-bromofenil- $N^5$ -isopropilbiguanidina, con un punto de fusión de 244-5°C.
355. EJEMPLO 15.- Se enfría a 10°C. una solución de 10 partes de cloruro de  $N^1$ -m-tolil- $N^5$ -isopropilbiguanidina en 75 partes de ácido acético glacial y, a través de ella, se hace pasar una corriente de cloro gaseoso, hasta absorberse 2,79 partes del gas. La mezcla se deja calentar a la temperatura atmosférica durante 2 horas y luego se vierte en una mezcla de 150 partes de solución acuosa de hidrato sódico al 40% y 1.000 partes de agua. El precipitado sólido, se retira por filtración, se lava con agua y se seca. La cristalización, primero en una mezcla de benceno y éter de petróleo (punto de ebullición 80-100°C.) y luego la cristalización repetida en éter de petróleo, (punto de ebullición 80-100°C.), da  $N^1$ -4-cloro-3-metilfenil- $N^5$ -isopropil-
360.  $N^1$ -4-cloro-3-metilfenil- $N^5$ -isopropil-
- 365.
- 370.

82724



biguanidina, de un punto de fusión de 133-134°C.

- EJEMPLO 16.- En 30 partes de ácido acético glacial, se disuelven 1,52 partes de cloruro de N<sup>1</sup>-m-clorofenil-N<sup>2</sup>-metil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina. Por la solución se hacen pasar 3,55
375. partes de cloro gaseoso, y luego se deja reposar aquélla, a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se vierte luego en una mezcla de 50 partes de solución acuosa de hidrato sódico al 40% y 100 partes de agua a 5°C. El precipitado sólido se extrae por filtración, se lava con agua y
380. luego se disuelve en ácido clorhídrico acuoso al 3%. La solución se filtra y se alcaliniza débilmente para el Amarillo Brillante, por adición de solución acuosa de amoníaco. El precipitado sólido, se separa y se seca. Luego se
385. recristaliza en una mezcla de etanol y acetato de etilo, para dar cloruro de N<sup>1</sup>-3:4-diclorofenil-N<sup>2</sup>-metil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina; punto de fusión, 165-166°C.
- EJEMPLO 17.- Se disuelven en 50 partes de ácido acético glacial, 2,59 partes de cloruro de N<sup>1</sup>-m-metoxifenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidina. La solución se enfría a 10-15°C. y se
390. hace pasar por ella 0,71 partes de cloro. La solución se deja reposar a la temperatura ambiente durante 4 horas y luego se vierte en una mezcla enfriada de 80 partes de solución acuosa de hidrato sódico al 40% y 100 partes de agua. El precipitado sólido se retira por filtración, se lava con
395. agua y se disuelve en 20 partes de ácido clorhídrico acuoso al 7%. La solución se filtra y se alcaliniza débilmente para el Amarillo Brillante, con solución acuosa de amoníaco. El sólido se separa por filtración, se lava con agua, y se cristaliza en agua. Se obtienen agujas incoloras de
400. cloruro de N<sup>1</sup>-4-cloro-3-metoxifenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanidi-



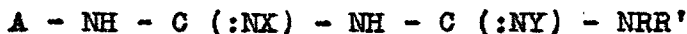
na; punto de fusión, 232-233°C.

- NOTA -

182724

Habiendo ya descrito ampliamente la naturaleza del invento, así como la manera de llevarlo a cabo en la práctica, se hace constar que los procedimientos anteriormente descritos son susceptibles de ligeras variaciones de detalle, sin que por ello, se altere el principio fundamental del invento, siendo lo que constituye la esencia del mismo y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España: "Procedimiento de obtención de biguanidinas"; caracterizándose por lo siguiente:

1º - Procedimiento de obtención de biguanidinas, que comprende el someter una substancia de la fórmula:



- en la que A representa un núcleo bencénico que puede contener, opcionalmente, uno o más substitutivos halógenos, alquilo inferiores o alcoxilo inferiores, en posición meta con respecto al grupo -NH-; X e Y representan hidrógeno o radicales alquilo inferiores, a condición de que no sean, ambos, radicales alquilo a la vez; R representa un radical alquilo inferior; R' hidrógeno o un radical alquilo inferior; y R y R' juntos contienen más de uno y menos de ocho átomos de carbono - a la acción de agentes de halogenación.

2º - Procedimiento de obtención de biguanidinas, tal como anteriormente se ha descrito detalladamente e indicado de modo especial con referencia a los



430. Ejemplos anteriores.

**1 82 724**

3º - Procedimiento de obtención de biguanidinas; tal y como substancialmente queda descrito en la presente Memoria, que consta de diez y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 de Marzo de 1948,  
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

Per Peder de J. GÓMEZ ACEBO

