

PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case 9504.

189273



189273

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

" PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS  
" DE BIGUANIDA ".

=====

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

===

Este invento se refiere a derivados de biguanida y, se relaciona más especialmente con la fabricación de derivados de biguanida útiles como agentes antipalúdicos.

Los derivados de biguanida dotados de actividad antipalúdica, con los que este invento se relaciona, son compuestos de la fórmula:



189273



30

40. alcohol-5-alcohilditiobiuret, o sea, los sulfo-derivados monoalcohólicos en los que el azufre alcoholado es el adyacente al átomo de nitrógeno ligado con el grupo arilo, pueden prepararse por alcoholación de los 1-aril-5-alcohilditiobiurets.

45. Como agentes desulfurantes preferentemente empleados en el procedimiento a que este invento se refiere pueden citarse, por ejemplo, los óxidos y las sales de los metales pesados, especialmente los de plomo, cobre, plata y mercurio. Resulta especialmente adecuado el óxido mercúrico.

50. Puede suponerse que la reacción se realiza por etapas, substituyéndose gradualmente los átomos de azufre. Así, en la segunda etapa, la reacción consiste en la interacción del amoniaco con una guaniltioureica o con una guaniliso-tioureica sulfo-substituida, en presencia de un agente desulfurante. Esta segunda etapa del procedimiento se describe y reivindica en la Memoria de la Patente inglesa nº 603.069.

55. El procedimiento a que este invento se refiere se aplica agitando y/o calentando los reactivos juntos. Convenientemente se desarrolla en presencia de un disolvente o un diluyente, por ejemplo metanol, etanol o  $\beta$ -etoxi-etanol.

60. Este invento se aclara, pero no se limita, por los siguientes Ejemplos en los que las partes son en peso.

EJEMPLO 1 -

65. Se agitan juntos a 30-35°C durante 20 horas, 3,15 partes de 1-p-clorofenil-5-isopropil-4-etil-isoditiobiuret, 8,68 partes de óxido mercúrico y 50 partes de alcohol etílico amoniacal, saturado a la temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se filtra luego y el filtrado se evapora

189273



30 JUL.

- a sequedad, sometido a presión reducida. El residuo se extrae o agota con ácido clorhídrico al 7%, se trata el residuo con carbón, y se filtra. El filtrado se alcaliniza ligeramente para el Amarillo Brillante, con amoniaco, para precipitar cloruro de N<sup>1</sup>-p-clorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanida, que cristaliza en agua en forma de agujas incoloras de un punto de fusión de 243 a 244°C. La base correspondiente
70. forma placas rectangulares incoloras en tolueno, con un punto de fusión de 129°C y el acetato se obtiene por adición de ácido acético a una solución de la base en acetona, hasta que la solución es ligeramente ácida para el tornasol y cristaliza en alcohol en forma de agujas incoloras de un
75. punto de fusión de 184 a 185°C.
- 80.

El material de partida, 1-p-clorofenil-5-isopropil-4-etilisoditiobiuret, se prepara del modo siguiente:

- A una solución de 5,6 partes de hidrato potásico en 50 partes de agua, se añaden 22,8 partes de bromuro de
85. N-isopropil-S-etil-isotiourea, y luego 16,8 partes de p-clorofenilisotiocianato. La mezcla se agita durante toda la noche, se filtra, y el residuo se lava con agua, se seca y se cristaliza en petróleo ligero (punto de ebullición 100 a 120°C) y tiene <sup>luego</sup> un punto de fusión de 122 a 124°C.

90. Procediendo de modo análogo se obtienen los compuestos siguientes (Ejemplos 2 a 8).

EJEMPLO 2 -

- N<sup>1</sup>-p-clorofenil-N<sup>5</sup>-etilbiguanida, punto de fusión 113 a 114°C, partiendo de 1-p-clorofenil-4:5-dietil-
95. 4-isoditiobiuret. El material de partida, que se prepara como antes se describe, por condensación de p-clorofenilisotiocianato con bromuro de N:S-dietilisotiourea, cristaliza en petróleo ligero (punto de ebullición 100 a 120°C) y tiene un punto de fusión de 110 a 112°C.



189273 30

100. EJEMPLO 3 -

$N^1$ -p-clorofenil- $N^5$ -n-propilbiguanida, punto de fusión 59 a 60°C (punto de fusión del acetato 164 a 165°C) Partiendo de 1-p-clorofenil-4-etil-5-n-propil-4-isoditiobiuret. El material de partida se prepara, como antes se ha descrito, por medio de p-clorofenilisotiocianato y bromuro de N-n-propil-S-etilisotiourea.

EJEMPLO 4 -

110. Cloruro de  $N^1$ -p-clorofenil- $N^5$ -n-butilbiguanida, punto de fusión 208°C, partiendo de 1-p-clorofenil-4-etil-5-n-butil-4-isoditiobiuret, que tiene un punto de fusión de 77 a 79°C y se prepara por medio de p-clorofenilisotiocianato y bromuro de N-n-butil-S-etilisotiourea, del modo antes descrito.

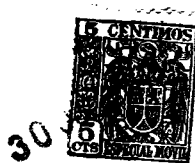
EJEMPLO 5 -

115. Cloruro de  $N^1$ -p-bromofenil- $N^5$ -isopropilbiguanida, punto de fusión 246°C, partiendo de 1-p-bromofenil-4-etil-5-isopropil-4-isoditiobiuret, preparado condensando p-bromofenilisotiocianato, con bromuro de N-isopropil-S-etilisotiourea, como antes se describe para la condensación correspondiente empleando p-clorofenilisotiocianato, y tiene un punto de fusión de 129 a 130°C.

EJEMPLO 6 -

125. Cloruro de  $N^1$ -p-iodofenil- $N^5$ -isopropilbiguanida, punto de fusión 239°C, partiendo de 1-p-iodofenil-4-etil-5-isopropil-4-isoditiobiuret que cristaliza en petróleo ligero (punto de ebullición 100 a 120°C) y tiene un punto de fusión de 124 a 125°C. Se prepara por condensación de p-iodofenilisotiocianato con bromuro de N-isopropil-S-etilisotiourea, en solución acuosa alcohólica, alcalina.

189273



130. EJEMPLO 7 -

Cloruro de N<sup>1</sup>-m-clorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanida, punto de fusión 232°C, partiendo de 1-m-clorofenil-4-etil-5-isopropil-4-isoditiobiuret. El material de partida puede prepararse por la condensación de m-clorofenilisotiocianato con bromuro de N-isopropil-S-etilisotiourea, en

135. solución acuosa alcalina y cristaliza en petróleo ligero (punto de ebullición 60 a 80°C). Tiene un punto de fusión de 80 a 81°C.

EJEMPLO 8 -

140. Cloruro de N<sup>1</sup>-3:4-diclorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanida, punto de fusión 244 a 245°C partiendo de 1-3':4'-diclorofenil-4-etil-5-isopropil-4-isoditiobiuret, que cristaliza en petróleo ligero (punto de ebullición 80 a 100°C) y tiene un punto de fusión de 104 a 105°C. Se obtiene por

145. condensación de 3:4-diclorofenilisotiocianato con bromuro de N-isopropil-S-etilisotiourea en solución acuosa alcalina.

EJEMPLO 9 -

Se agitan juntas durante la noche, a 30-35°C 2,85 partes de 1-p-clorofenil-5-isopropilditiobiuret, 8,68 partes de óxido mercurico y 100 partes de alcohol amoniacal saturado a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se evapora a sequedad, sometido a presión reducida. El residuo se disuelve en acetona y la solución se convierte en ácida para el tornasol, con ácido acético. Así se obtiene acetato de N<sup>1</sup>-p-clorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanida, que tiene un punto de fusión de 184 a 185°C.

El material de partida, 1-p-clorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilditiobiuret, se prepara como sigue:

160. En 25 partes de alcohol etílico se disuelve

- 7 -  
180273



0,92 partes de sodio y se hace pasar hidrógeno sulfurado hasta que el aumento en peso es de 1,36 partes. Esta solución se añade a una suspensión de 6,3 partes de 1-p-clorofenil-4-etil-5-isopropil-4-isoditiobiuret en 50 partes de alcohol, y la mezcla se hierve, sometida a reflujo, durante una hora haciendo pasar continuamente hidrógeno sulfurado a través de dicha mezcla. La solución resultante se trata con carbón, se filtra y se acidula con ácido acético. Al enfriarse, se separa 1-p-clorofenil-5-isopropilditiobiuret que se recoge y cristaliza en petróleo ligero. Tiene un punto de fusión de 148°C.

Procediendo del modo correspondiente, se preparan los compuestos siguientes: (Ejemplos 10 a 16).

EJEMPLO 10 -

175. N<sup>1</sup>-p-clorofenil-N<sup>5</sup>-etilbiguanida, punto de fusión 113 a 114°C, partiendo de 1-p-clorofenil-5-etilditiobiuret, que se prepara por tiorhidrolisis, como antes se describió, del 1-p-clorofenil-4:5-dietil-4-isoditiobiuret, y tiene un punto de fusión de 158 a 160°C.

180. EJEMPLO 11 -

N<sup>1</sup>-p-clorofenil-N<sup>5</sup>-n-propilbiguanida, punto de fusión 59 a 60°C, partiendo de 1-p-clorofenil-5-n-propilditiobiuret, que se prepara por tiorhidrolisis del 1-p-clorofenil-4-etil-5-n-propil-4-isoditiobiuret y tiene un punto de fusión de 140 a 141°C.

EJEMPLO 12 -

Cloruro de N<sup>1</sup>-p-clorofenil-N<sup>5</sup>-n-butilbiguanida, punto de fusión 208°C partiendo de 1-p-clorofenil-5-n-butilditiobiuret, que se prepara por tiorhidrolisis de 1-p-clorofenil-4-etil-5-n-butil-4-isoditiobiuret, y tiene un punto de fusión de 132 a 133°C.

189272



EJEMPLO 13 -

Cloruro de N<sup>1</sup>-m-clorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanida, punto de fusión 232°C, partiendo de 1-m-clorofenil-5-isopropilditiobiuret que se prepara por tihidrolisis de 1-m-clorofenil-4-etil-5-isopropil-4-isoditiobiuret y tiene un punto de fusión de 128 a 129°C.

EJEMPLO 14 -

Cloruro de N<sup>1</sup>-p-iodofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanida, punto de fusión 239°C, partiendo de 1-p-iodofenil-5-isopropilditiobiuret, punto de fusión 136 a 138°C, que se prepara partiendo del 1-p-iodofenil-4-etil-5-isopropil-4-isoditiobiuret, por tihidrolisis con hidrosulfuro sódico en solución alcohólica saturada con hidrógeno sulfurado.

205. EJEMPLO 15 -

Cloruro de N<sup>1</sup>-p-bromofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanida, punto de fusión 246°C partiendo de 1-p-bromofenil-5-isopropilditiobiuret. Este se prepara por tihidrolisis del 1-p-bromofenil-4-etil-5-isopropil-4-isoditiobiuret y tiene un punto de fusión de 150 a 152°C.

EJEMPLO 16 -

Cloruro de N<sup>1</sup>-3:4-diclorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanida, punto de fusión 244-245°C, partiendo de 1-3':4'-diclorofenil-5-isopropilditiobiuret que tiene un punto de fusión de 158°C y se prepara por tihidrolisis de 1-3':4'-diclorofenil-4-etil-5-isopropil-4-isoditiobiuret.

EJEMPLO 17 -

Se agitan juntas a 30-35°C durante 20 horas, 2,55 partes de 1-p-clorofenil-2-etil-5-isopropil-2-isoditiobiuret, 7,1 partes de óxido mercurico y 50 partes de alcohol amoniacal saturado a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se evapora a

- 9 -  
189273



- sequedad sometido a presión reducida. El residuo se apura con ácido clorhídrico 2N, caliente, y se filtra el extracto.
225. El fintrado se alcaliniza ligeramente para el Amarillo Brillante, con amoniaco, y se añade un poco de sal común. El producto precipitado se separa por filtración y se cristaliza en agua para obtener cloruro de N<sup>1</sup>-p-clorofenil-N<sup>5</sup>-isopropilbiguanida, punto de fusión 243-244°C.
230. El material de partida, 1-p-clorofenil-2-etil-5-isopropil-2-isoditiobiuret se prepara mezclando 8,61 partes de 1-p-clorofenil-5-isopropilditiobiuret, 5,15 partes de ioduro de etilo, 150 partes de alcohol etílico y 3 partes de amoniaco (d=0,88) y dejando reposar la mezcla durante tres días. La solución resultante se evapora a presión reducida y el residuo se cristaliza en petróleo ligero (punto de ebullición 60 a 80°C) para obtener 1-p-clorofenil-2-etil-5-isopropil-2-isoditiobiuret que tiene un punto de fusión de 82 a 84°C.
- 235.

240.

N O T A

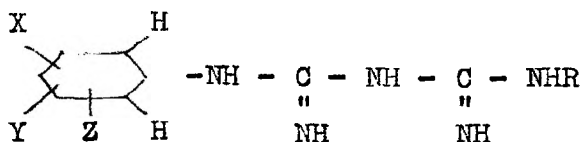
- Habiendo ya descrito ampliamente la naturaleza del invento, así como la manera de llevarlo a cabo en la práctica, se hace constar que el procedimiento anteriormente descrito es susceptible de ligeras modificaciones de detalle, sin que por ello se altere el principio fundamental del invento. También se hace constar que dicho invento se refiere a una Patente presentada en Inglaterra con fecha 20 de agosto de 1948 bajo el nº 21.999/48, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del invento y por lo que se solicita Patente de invención por veinte años en España: "Procedimiento para la fabricación de derivados de biguanida"; caracterizándose por lo siguiente:
- 245.
- 250.

189273



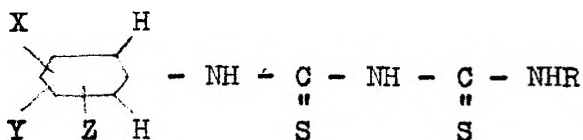
30 JUL

255. 1º.= Procedimiento para la fabricación de derivados de biguanida de la fórmula:



260. en la que de X, Y y Z, uno es cloro, bromo o iodo, y los demás pueden ser hidrógeno, cloro, bromo, iodo o radicales alcohólicos inferiores de 1 a 4 átomos de carbono, y R es un radical alcohólico inferior que contiene más de uno y menos de ocho átomos de carbono, caracterizado por la inte-

265. racción de una substancia de la fórmula:



en la que los símbolos tienen la significación antes indicada, o su sulfo-derivado monoalcohólico, con amoniaco, preferiblemente en presencia de un agente desulfurante.

270. 2º.= Procedimiento, según lo especificado en el punto 1, caracterizado porque el agente desulfurante es el óxido o sal de un metal pesado, por ejemplo, cobre, plomo,

275. plata o mercurio. 3º.= Procedimiento para la fabricación de derivados de biguanida caracterizado por aplicarse tal como anteriormente se describe y expone, especialmente con referencia a los Ejemplos anteriores.

280. 4º.=Procedimiento para la fabricación de derivados de biguanida, caracterizado por obtenerse éstos por el método especificado en cualquiera de los puntos anteriores, o por cualquier proceso que, químicamente sea análogo a los mismos.

285. 5º.= Procedimiento para la fabricación de deri-

- 11 -  
189273



vados de biguanida; tal y como queda <sup>30</sup> substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 de julio de 1949.

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

Per Peder de J. GOMEZ ACEBO