



PATENTE DE INVENCION

Case 385/406

254141

# Memoria Descriptiva

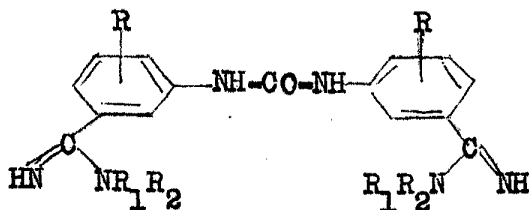
sobre:

"Procedimiento de preparación de nuevas diamidinas  
"derivadas de la difenilurea".

Solicitante: MAY AND BAKER LIMITED, entidad inglesa, domiciliada en  
DAGENHAM, Essex, Inglaterra.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevas diamidinas que tengan una actividad terapéutica.

Las nuevas diamidinas son bases que responden a la fórmula general





(en la que R en meta o para con relación al radical amidino representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical alcohol o alcoxi inferior, nitro o amino R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alcohol inferior) así como sus sales de adición con ácidos. La palabra "inferior" aplicada a los radicales alcohol o alcoxi significa que los radicales en cuestión no contienen más de 4 átomos de carbono.

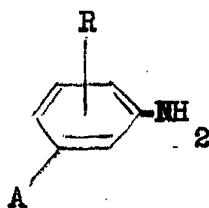
10. Las nuevas diamidinas se utilizan en el tratamiento de las enfermedades de protozoarios, especialmente la "babesiase". Ya es conocido que la diamino-4,4' difenilurea muestra una ligera actividad contra la tripanosomiasa animal (Fulton et Yorke, Ann. Trop.med.parasit, 1942, 36 131) pero que es completamente inactiva contra B rodhaini en los ratones. Se ha descubierto, de un modo completamente insospechado, que las diamidinas según el invento, tienen una actividad elevada contra B rodhaini en los ratones y B havis respecto a los terneros.

15. Los compuestos que poseen esta actividad a un grado particularmente marcado son aquellos en los que cada símbolo R representa un átomo de hidrógeno; en particular, la diamidino-3,3' difenilurea y la di (N-metilamidino)-3,3' difenilurea. Los compuestos según la presente invención, son, además, de acción rápida y de reducida toxicidad.

20. Segun un modo de ejecución del presente invento, los compuestos de la fórmula general I se preparan segun un procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula general:

25. Segun un modo de ejecución del presente invento, los compuestos de la fórmula general I se preparan segun un procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula general:

30. Segun un modo de ejecución del presente invento, los compuestos de la fórmula general I se preparan segun un procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula general:



II

(en la que R tiene la significación dada anteriormente y A es un radical ciano o amidino de fórmula  $-C(:NH)NR_1R_2$  en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son definidos como anteriormente) o una de sus sales de adición, con fosgeno o dimetil-3,5 pirazola carbonamido-1 y, cuando A representa un radical ciano, la transformación del radical ciano en un grupo amidino de fórmula  $-C(:NH)NR_1R_2$  según métodos conocidos.

5. En este procedimiento, cuando el fosgeno es uno de los reactivos y A en el reactivo de fórmula II es:

10. (a) el radical ciano, la reacción se efectúa de preferencia en presencia de un aceptador de ácido tal como la piridina y en un disolvente inerte.

15. (b) un radical amidino  $-C(:NH)NR_1R_2$  la reacción se efectúa de preferencia ya sea en el seno de un disolvente básico tal como la piridina, o ya sea en el seno de un disolvente inerte en presencia de un aceptador de ácido tal como un carbonato, bicarbonato o acetato de metal alcalino utilizando la amidina en forma de una sal, tal como el clorhidrato.

20. Cuando en el procedimiento antedicho, se



emplea la dimetil-3,5 pirazola carbonamida-1 como materia prima, la reacción se efectúa de preferencia a temperatura elevada en un disolvente hidroxilado tal como el etoxi-2 etanol.

5. La transformación del radical ciano en radical amidino  $-C(:NH)NR_1R_2$  puede efectuarse según métodos conocidos, por ejemplo, por tratamientos sucesivos con ácido clorhídrico y amoniacó o una amina que responda a la fórmula  $R_1R_2NH$  (teniendo  $R_1$  y  $R_2$  las significaciones dadas anteriormente).
- 10.

Segun otro modo de ejecución del invento, las diamidinas de la fórmula general I en las que  $R_1$  y/o  $R_2$  representan radicales alcohilos inferiores, se preparan por alcoholilación del compuesto correspondiente en el que

15.  $R_1$  y  $R_2$  representan átomos de hidrógeno, segun métodos conocidos para la alcoholilación de las amidinas, por ejemplo, por reacción con halogenuros, sulfatos ó p-toluenosulfonatos de alcohilos.

20. Para el uso terapéutico, las bases de la presente invención se administrarán normalmente en forma de sus sales de adición con ácidos, sobrentendiéndose que solo se pueden utilizar sales que contengan aniones relativamente sin acción sobre el organismo animal cuando se utilizan a dosis terapéuticas, de modo que las propiedades fisiológicas inherentes al compuesto de base no sean

25. alteradas por efectos secundarios debidos a estos aniones. Entre otras sales son convenientes los halohidratos, por ejemplo, clorhidratos, los cloro-8 teofillinatos, los fosfatos, los nitratos, los sulfatos, los maleatos, 30 los fumaratos, los citratos, los tartratos, los metanosulfona-



tos, los etanodisulfonatos y los isetionatos. Las sales preferentes son los halohidratos y los isetionatos.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO 1 -

5. 50 g. de m-aminobenzonitrilo en 200 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra se tratan con una solución de 15 cm<sup>3</sup> de fosgeno en 100 cm<sup>3</sup> de tolueno anhidro en 10 minutos con agitación mecánica. La solución roja se calienta durante una media hora al baño de vapor, se enfria y se añade a 2 litros de agua. El precipitado gris pálido se filtra, se lava con agua y se cristaliza en 250 cm<sup>3</sup> de etanol. Se obtiene la N,N'-di(m-cianofenil)-urea en forma de prismas grises, que funden a 205-206°.

15. Una suspensión de 42 g. de N,N'-di(m-cianofenil)-urea en 420 cm<sup>3</sup> de etanol que contenga 70 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro, se satura con gas clorhídrico anhidro a 0-5°. Después de reposo de 2 horas, se obtiene una solución clara que empieza a cristalizar. Después de una semana se filtran los cristales, se los lava con éter anhidro y se les seca en cloruro de calcio. Se obtienen 72 g. de clorhidrato de iminoéter que se añade a 720 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de amonio en etanol anhidro; se calienta la suspensión a 55-60° durante 6 horas. Se obtiene una solución al cabo de una hora, después se cristaliza el producto. Después de enfriamiento a 20°, los cristales se filtran y se recristalizan en 300 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N. Se obtiene la diamidino-3,3'-difenilurea en forma de diclorhidratos monohidratos, prismas blancos que funden a 286° (descomposición).

30. EJEMPLO 2 - Se hace pasar gas clorhídrico anhidro

2541412



- a una suspensión de 55 g. de N,N'-di(m-cianofenil)-urea (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1), en 550 cm<sup>3</sup> de cloroformo anhidro y 91,5 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro a 0-5°. La solución saturada se abandona a la temperatura ordinaria y comienza a cristalizar después de algunas horas. Al cabo de 5 días, se filtra el clorhidrato de iminoeter que se ha formado, se lava el éter anhidro y se le seca sobre cloruro de calcio. Los 90 g. de cristales obtenidos se disuelven en 900 cm<sup>3</sup> de agua helada y la solución se alcaliniza a 0-10° con sosa 2N en presencia de 500 cm<sup>3</sup> de cloroformo. El extracto clorofórmico se separa, mezclado con cloroformo de lavado del licor alcalino, lavado con salmuera saturada y seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración del agente de desecación, la solución se concentra a 15-25 mm. a 35-40° (temperatura del baño), los 79,2 g. de goma residual obtenidos se disuelven en 792 cm<sup>3</sup> de etanol. Se añaden 60 g. de isetionato de amonio en 120 cm<sup>3</sup> de agua y se calienta al baño María a 60° durante 3 horas. La cristalización se produce durante los últimos tiempos del calentamiento. La mezcla reaccional se enfría a 5°, los cristales se filtran, se lavan con acetona y se secan a 90°. Por recristalización en una mezcla metanol-acetona, se obtiene el di-isetionato de diamidino-3,3'-difenilurea, en forma de agujas blancas que funden a 209°, descomponiéndose el producto fundido a 256°.

EJEMPLO 3 -

- Una suspensión de 3,65 g. de monoclorhidrato de m-aminobenzamidina en 15 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra se trata a 5-10° con una solución de 0,75 cm<sup>3</sup> de fosgeno en



- 5 cm<sup>3</sup> de tolueno anhidro. La mezcla reaccional se calienta al baño de vapor durante una media hora, enfriado a 25° y el licor se decanta. Por tratamiento de la goma residual con etanol y éter, se obtiene un sólido pastoso. Por
5. dos cristalizaciones en ácido clorhídrico 2 N, se obtiene el diclorhidrato sesquihidratado de diamidino-3,3'-difenilurea, descomponiéndose a 286°.

EJEMPLO 4 -

- Una solución de 3,45 g. de monoclóridato de
10. m-aminobenzamidina y de 1,4 g. de dimetil-3,5 pirazola carbonamida-1 (Scot, O'Donovan, Kennedy et Reilly, J.Org. Chem., 1957, 22, 821) en 7 cm<sup>3</sup> de  $\beta$ -etoxietanol se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de enfriamiento a 25°, el sólido que se separa durante la reacción se
15. filtra, se lava con acetona y se seca a 50°. Por cristalización en ácido clorhídrico 2N, se obtiene el mismo producto que en el Ejemplo 3.

EJEMPLO 5 -

- Operando como en el Ejemplo 1, por reacción
20. entre el amino-3 metoxi-4 benzonitrilo (Blenksma et Petri, Rec.trav.chim, 1947, 66, 365) con fosgeno, se obtiene la N,N'-di(ciano-3-metoxi-6 fenil)-urea en forma de agujas amarillas pálidas que funden a 315-316° que se transforman por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 en diclorhidrato
25. monohidratado de diamidino-3,3'-dimetoxi-6,6'-difenilurea que se presenta en forma de agujas blancas descomponiéndose a 285-286°.

EJEMPLO 6 -

- Operando como en el ejemplo 1, por reacción
30. entre la amino-3 cloro-4 benzonitrilo y el fosgeno, se

- 8 - 254141



5. obtiene la N,N'-di(cloro-6 ciano-3 fenil)-urea en forma de agujas blancas, descomponiéndose a 350°, que se transforma por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 en diclorhidrato monohidratado de diamidino-3,3'dicloro-6,6'difenilurea, prismas blancos que se descomponen a 280-282°.

El amino-3 cloro-4 benzonitrilo utilizado como materia prima se prepara del modo siguiente:

- Se añaden lentamente 25 g. de hierro reducido a una solución hirviendo de 25 g. de cloro-4 nitro-3 benzonitrilo (Le Fevre et Turner J.Chem.Soc. 1927 1118) en 380 cm<sup>3</sup> de ácido acético a 50% en volumen. Después que cesa la reacción violenta, la mezcla reaccional se calienta al baño de vapor durante 15 minutos y se filtra en caliente. El residuo se extrae con 2 veces 100 cm<sup>3</sup> de ácido acético a 50% en volumen hirviendo y la mezcla del filtrado y de los extractos se añade a 200 cm<sup>3</sup> de agua. Después de enfriamiento a 5°, el precipitado se filtra, después se lava con ácido acético 2N después con agua. Por recristalización en etanol acuoso, se obtiene el amino-3 cloro-4 benzonitrilo en forma de agujas blancas que funden a 93-94°.

EJEMPLO 7 -

25. 50 g. de m-aminobenzonitrilo en 200 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra se tratan con una solución de 15 cm<sup>3</sup> de fosgeno en 100 cm<sup>3</sup> de tolueno anhidro en 10 minutos con agitación mecánica. La solución roja se calienta durante una media hora al baño de vapor, se enfría y se añade a 2 litros de agua. El precipitado gris pálido se filtra, se lava con agua y se cristaliza en 250 cm<sup>3</sup> de etanol.
30. Se obtiene la N,N'-di(m-cianofenil)-urea en forma de prismas



grises que funden a 205-206°.

- Una suspensión de 11,6 g. de N,N'-di(m-ciano-fenil)-urea en 116 cm<sup>3</sup> de cloroformo anhidro, que contiene 19,4 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro se satura por medio de ácido clorhídrico a 0-5°. Después de reposo en dos horas, se obtiene una solución límpida que comienza a cristalizar. Al cabo de una semana se filtran los cristales, se les lava a fondo con éter anhidro y se les seca sobre cloruro de calcio. Se obtienen así 20 g. de clorhidrato de iminoéter que se disuelven en 200 cm<sup>3</sup> de agua; la solución se alcaliniza a 0-10° con sosa 2N. La base que se separa se extrae con cloroformo y los extractos clorofórmicos se mezclan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el cloroformo se destila en un baño a 30-35° a presión reducida. Los 16,9 g. de goma residual obtenidos se disuelven en 200 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro y se añaden 6,6 g. de clorhidrato de metilamina. La solución se calienta a 55-60° durante 8 horas, después se concentra a presión reducida. Se añaden 300 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 3N a la goma residual y se calienta la mezcla hasta disolución. Por enfriamiento, se separa diclorhidrato sesquihidratado de di(N-metilamidino)-3,3'-difenil urea, agujas blancas que se descomponen a partir de 210° y que funden finalmente a 273-274°.
25. Se prepara de modo análogo:  
el dibromhidrato monohidratado de di(N-etilamidino)-3,3'-difenilurea, que se descompone a 302-305°;  
el dibromhidrato hidrato de di-(N,N-dimetilamidino)-3,3'-difenilurea, que se descompone a 300-302°.
30. Se sobrentiende que la presente invención se



relaciona con los nuevos compuestos descritos como productos industriales nuevos, pero que éstos, en cuanto se refieran a composiciones farmacéuticas, o remedios, no forman parte de la presente invención.

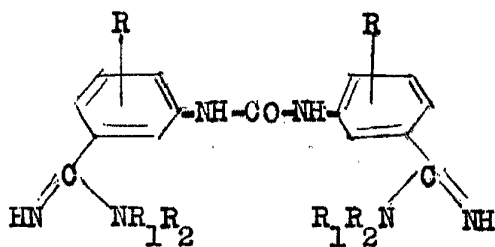
5.

N O T A

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 alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patente presentadas en Inglaterra : N° 40.428/58 de fecha 15 de Diciembre de 1958 y N° 28.934/59 de fecha 24 de Agosto de 1959; acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los 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 de preparación de nuevas diamidinas derivadas de la difenilurea"; caracterizándose por lo siguiente:

20.

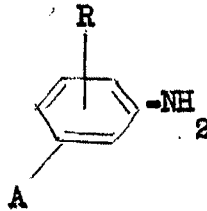
1°.- Procedimiento de preparación de nuevas diamidinas derivadas de la difenilurea, de la fórmula general



I



en la que R en meta o para con relación al radical amidino,  
 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un  
 radical alcohol o alcoxi inferior, nitro o amino,  
 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> idénticos o diferentes, representan cada uno un  
 átomo de hidrógeno o un radical alcohol inferior,  
 caracterizado por la reacción entre un compuesto de la  
 fórmula general



II

(A = CN ó -C(:NH) N R<sub>1</sub> R<sub>2</sub>) y fosgeno o dimetil-3,5 pirazola  
 carbonamida-1 y transformación eventual de -CN en  
 -C(:NH) N R<sub>1</sub> R<sub>2</sub>.

10.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según lo especificado  
 en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizándose por la alcoholila-  
 ción de los compuestos de fórmula I en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>  
 representan uno o varios átomos de hidrógeno.

15.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento de preparación de nuevas  
 diamidinas derivadas de la difenilurea; tal y como queda  
 substancialmente descrito en la presente memoria, que  
 consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

12 DIC. 1959

MAY AND BAKER LIMITED.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET

P.F.