

PATENTE DE INVENCION



=====  
Ref: Case 5815/142.

333466

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la preparación de  
derivados di-guanilhidrazónicos".

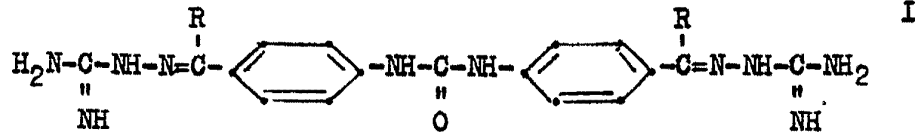
=====

*Solicitante:*

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente  
en Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la invención es la prepara-  
ción de derivados di-guanilhidrazónicos de fór-  
mula

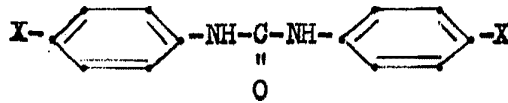


en la que R significa un resto de alquilo inferior, preferentemente un resto de metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo.

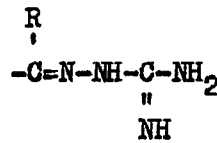
5. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto inhibitor de los tumores, tal y como demuestra el ensayo en animales, por ejemplo en el ratón. Además actúan contra los protozoos y amibas, especialmente contra los tripanosomas, tal como por ejemplo contra el *Trypanosoma gambiense* o *Trypanosoma congolense*. Por lo tanto, se puede emplear como quimico-terapéuticos contra los tumores, como agentes tripanocidas y amibocida. Asimismo se pueden utilizar como productos intermedios por ejemplo para la preparación de compuestos farmacológicamente eficaces.

15. Especialmente valioso es aquí la p,p'-diacetil-difenilúrea-bis-guanilhidrazona que, por ejemplo en forma de su dihidrato del dihidrocloruro o especialmente de su di-metanosulfonato, en los ratones afectados de leucemia (L 1210), bajo administración intraperitoneal en dosis de 10 hasta 30 mg/kg, muestra un destacado efecto prolongador de la vida.

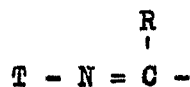
20. Los nuevos compuestos se preparan según métodos en si conocidos. Convenientemente se procede transformando en un compuesto de fórmula



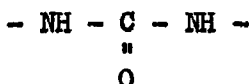
en la que los restos X son restos transformables en radicales de fórmula



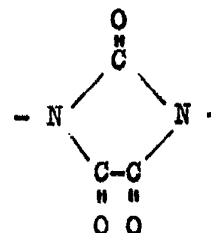
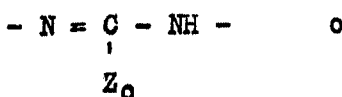
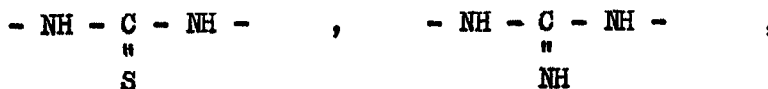
- X en tales radicales. Como restos X son de mencionar los radicales de alcancilo inferior con 2 átomos de carbono como mínimo, tales como por ejemplo el radical acetilo, propionilo, butirilo o enantoilo, que mediante reacción con una guanilhidracina se pueden transformar en una agrupación guanilhidrazónica. Los mencionados radicales de alcancilo inferior se pueden presentar también en forma de sus oxoderivados funcionales capaces de reacción, tal como por ejemplo en forma de acetales, hidratos, o sus ésteres, oximas, iminas, compuestos de adición de bisulfito, etc. La guanilhidracina se emplea preferentemente en forma de sus sales.
5. Otros restos adecuados para la transformación son por ejemplo los restos transformables con amoníaco en una agrupación guanilhidrazónica, tales como las agrupaciones tiosemi- ó semi-carbazónicas, en caso dado eterizadas, por ejemplo las agrupaciones de fórmula,







Como radicales A entran ante todo en consideración los radicales de fórmulas,



en la cual  $Z_0$  es un resto transformable, bajo supresión del doble enlace CN, mediante hidrólisis en el radical oxo.

5.

Un resto A transformable en una agrupación úrea es por lo tanto, ante todo, una agrupación uréica o tiouréica eterada por ejemplo con alcanoles o aralcangoles, o la agrupación ácido parabáico.

10.

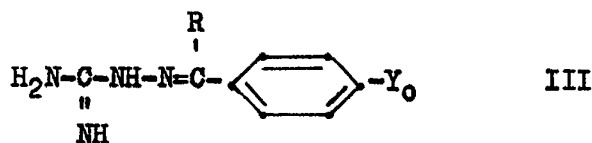
La transformación del radical A en una agrupación de úrea se puede realizar por ejemplo mediante hidrólisis, tal como mediante tratamiento con agua.

La hidrólisis se efectúa en la forma usual, en caso dado en presencia de agentes de oxidación tales como agua oxigenada o ácido nitroso, o de agentes aceptores de azufre, tales como óxido de plomo o de mercurio.

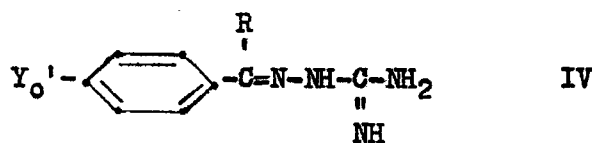
15.



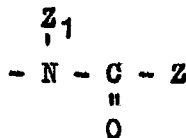
Otro procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula,



5. preferentemente en forma de su monosal, con un compuesto de fórmula,



10. preferentemente en forma de su monosal, teniendo aquí el símbolo  $\text{R}$  el significado antes indicado y significando  $\text{Y}_0$  e  $\text{Y}_0'$  restos que reaccionan entre sí bajo formación de un puente de úrea.  $\text{Y}_0$  significa por ejemplo un radical amino libre e  $\text{Y}_0'$  un radical de fórmula,



en la cual significan  $\text{Z}_1$  hidrógeno y  $\text{Z}$  un resto intercambiable, ó  $\text{Z}_1$  y  $\text{Z}$  significan juntos un ulterior enlace.

15. Un resto  $\text{Z}$  intercambiable es por ejemplo un radical hidroxil esterificado, capaz de reacción, tal como



especialmente un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, bromo o yodo, un radical hidroxilo, tal como por ejemplo un radical alcoxi, o un radical amino, tal como el radical amino libre.

5. Preferentemente significa  $Y'$  un radical isocianato.

La reacción se efectúa en forma en sí conocida, bajo presencia o ausencia de disolventes y/o agentes de condensación, a temperatura normal, más bajo o preferentemente más elevada.

10.

Según las condiciones del procedimiento y los materiales de partida se obtienen los compuestos finales en forma libre o en forma, asimismo incluida dentro del alcance de la presente invención, de sus sales

15.

o en caso dado de sus hidratos. Las sales de los compuestos finales se pueden transformar en las bases libres en forma en sí conocida, por ejemplo con álcalis o intercambiadores de iones. De estas últimas se pueden obtener las sales mediante reacción con ácidos or

20.

gánicos o inorgánicos, especialmente con aquellos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica.

25.

Como tales ácidos sean mencionados por ejemplo los hidrácidos de halógeno, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nitroso; los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alifáticos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico o

30.

pirúvico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminoben-

17 NOV. 1960

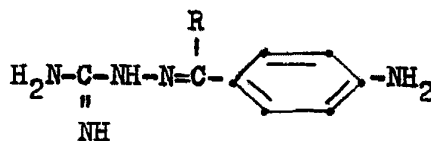
5. zoico, antranílico, p-hidroxi-benzoico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido emboico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halógeno-benceno-sulfónico- toluenosulfónico, los ácidos naftalinsulfónicos o el ácido sulfanílico; la metionina o el triptofano.

10. Estas y otras sales de los nuevos compuestos pueden servir también para la purificación de las bases libres obtenidas, transformando las bases libres sales, separando éstas y de las sales liberando nuevamente las bases. Debido a la estrecha relación existente entre los nuevos compuestos en su forma libre y en su forma de sus sales se han de entender en lo anterior y a continuación bajo las bases libres según sentido y finalidad en caso dado también las sales correspondientes.

15.

20. La invención se refiere también a aquellas formas modificadas del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o en las cuales un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal.

25. Así se pueden reaccionar por ejemplo un compuesto de fórmula,



en la cual R tiene el significado antes indicado, pre-







- inorgánico, farmacéutico, que sea adecuado para aplicación enteral, topical o parenteral. Para la formación de los mismos, entran aquéllos materiales en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes benéficos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colessterina u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, unguentos, crema o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, agentes facilitadores de la solución o sales para regular la presión osmótica o tampones. Los preparados farmacéuticos pueden contener asimismo otras sustancias terapéuticamente valiosas. Se obtienen según los métodos usuales. Estos contienen preferentemente 10 - 50 mg de sustancia activa por unidad de dosificación.

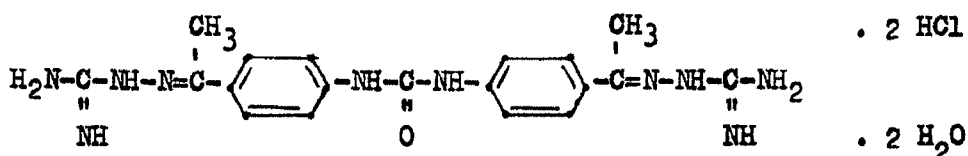
La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas aquí en grados centígrados.

25. Ejemplo 1

- 39,2 g de bicarbonato de aminoguanidina en 60 ml de agua se mezclan con 61,5 ml de ácido clorhídrico 6,17 N. A la solución de hidrocloreuro de aminoguanidina así obtenida se le agregan 29,63 g de p,p'-diacetildifenilúrea y a continuación 200 ml de dimetilformamida y



- la mezcla se calienta agitando durante 10 horas en el baño de aceite de 80°. Se filtra, se evapora en vacío a la mitad y se agregan 150 ml de agua. Cristaliza así el contenido del matraz. Se recristaliza primeramente
5. en 100 ml de dimetilformamida bajo adición de 200 ml de agua, después en 100 ml de dimetilformamida bajo adición de 200 ml de etanol. Los cristales obtenidos funden a 238 - 242° (descomposición) y representan el dihidrato del dihidrocloruro de la p,p'-diacetil-difenilúrea-bis-guanilhidrazona de fórmula,
- 10.



- 25 g de este dihidrocloruro se introducen en 1,5 litros de agua hirviendo y se agita hasta que la solución esté clara. Se filtra, en el baño de agua de hielo se enfría rápidamente a 30° y antes de que vuelva a cristalizar el dihidrocloruro se agregan en una sola vez 150 ml de sosa cáustica 2N. El precipitado, al principio amorfo, se vuelve pronto cristalino al enfriar. Se filtra en vacío y el precipitado se lava en el filtro de vacío con agua y con etanol. Se obtiene la p,p'-diacetildifenilúrea-bis-guanilhidrazona del p.f. 221-223° (descomposición).
- 15.
- 20.

20,42 g (0,05 moles) de este compuesto se suspenden en 250 ml de etanol absoluto y se mezcla con 52 ml



5. de ácido metanosulfónico etanólico 2N. A esta suspensión se agregan bajo calentamiento en el baño María sucesivamente 60 ml de agua hasta que se forma una solución clara. Se filtra, se agregan 300 ml de etanol absoluto y se deja terminar de cristalizar. Después de aspirar y secar se obtiene el p,p'-diacetildifenilúrea-bis-guanilhidrazon-bis-metanosulfonato dihidrato del p.f. 179-183°. Después de secar en alto vacío funde el producto a 190-195°.

10. Ejemplo 2

39,2 g de bicarbonato de aminoguanidina en 60 ml de agua se mezclan con 60 ml de ácido clorhídrico 6,43 N. A la solución de hidrocloreuro de aminoguanidina así obtenida se agregan 29,63 g de p,p'-diacetil-difenilúrea y a continuación 200 ml de dimetilformamida y la mezcla se calienta agitando durante 5 horas en el baño de aceite de 150°. Se filtra, se evapora el vacío a la mitad y se agregan 300 ml de etanol absoluto. Cristaliza así el contenido del matraz. Se le suspende en 200 ml de agua, se aspira y se recristaliza en una mezcla de etanol-agua 2:3 (500 ml) retirando una vez efectuada la solución una parte del disolvente en vacío y reponiéndose con etanol absoluto hasta que se presenta la cristalización. Los cristales obtenidos representan el dihidrato del dihidrocloreuro de la p,p'-diacetildifenilúrea-bis-guanilhidrazona que es idéntico al producto descrito en el ejemplo 1.

25. Ejemplo 3

30. Mediante hidrólisis, especialmente hidrólisis alcalina, de bis-guanilhidrazona del ácido N,N'-(p,p'-



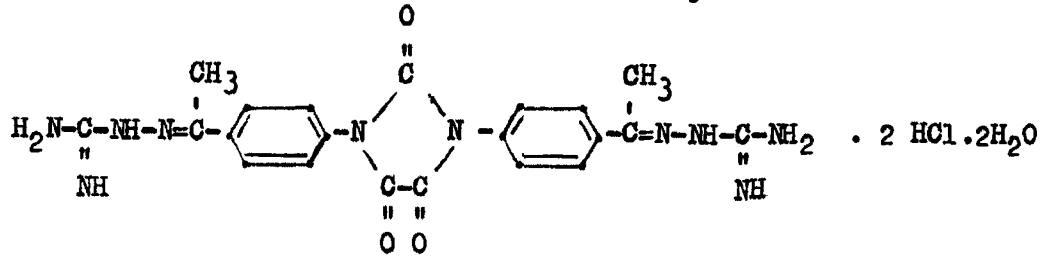
17 NOV 1960

diacetil-difenil)-parabaico se obtiene la p,p'-diacetil-difenilúrea-bis-guanilhidrazona.

5. La bis-guanilhidrazona del ácido N,N'-(p,p'-diacetil-difenil)-parabaico empleada como material de partida se puede preparar de la manera siguiente:

10. 29,6 g de p,p'-diacetil-difenilúrea se suspenden en 300 ml de cloroformo, se mezcla gota a gota con 14,0 g de cloruro oxalílico en 50 ml de cloroformo y se mantiene durante 6 horas, agitando, en el baño de aceite de 70°. Se aspira en caliente y se lava ulteriormente con cloroformo, se recristaliza en 100 ml de dimetilformamida. El primer cristalizado se encuentra bastante impurificado con material de partida. Al agregar 100 ml de etanol a la lejía madre se obtiene el ácido N,N-(p,p'-diacetildifenil)-parabaico, p.f. 259-262°.

15. 3,50 g de ácido N,N'-(p,p'-diacetil-difenil)-parabaico se suspenden en 20 ml de dimetilformamida. La suspensión se introduce en una solución de 3,92 g de bicarbonato aminoguanidínico en 6 ml de agua y 6,15 ml de ácido clorhídrico (6,15 N). Se agita durante 10 horas en un baño de 80°, se deja enfriar y se filtra. Se agregan 100 ml de etanol absoluto y después de algún tiempo se aspira. La lejía madre se evapora en vacío y el residuo se recoge en 50 ml de etanol. Se presenta de nuevo cristalización. Este tercer cristalizado funde a 225-231° y representa el dihidrato del dihidrocloruro de bis-guanilhidrazona del ácido N,N'-(p,p'-diacetil-difenil)-parabaico de fórmula,



Ejemplo 4

Tabletas conteniendo 10 mg de bis-hidrocloruro de la p,p'-diacetil-difenilúrea-bis-guanilhidrazona se pueden preparar por ejemplo con la

5. composición siguiente:

Composición por tableta

Bis-hidrocloruro de la p,p'-diacetil-difenilúrea-bis-guanilhidrazona	10,0 mg
Lactosa	45,0 mg
Fécula de Trigo	20,0 mg
Acido silícico coloidal	5,0 mg
Talco	5,0 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	<hr/>
	100,0 mg

Preparación

10. El bis-hidrocloruro de la p,p'-diacetil-difenilúrea-bis-guanilhidrazona se mezcla con la lactosa, con una parte de la fécula de trigo y el ácido silícico coloidal y a continuación se pasa por un tamiz. La fécula de trigo restante se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño de vapor. Con este engrudo se amasa la mezcla en polvo, eventualmente después de agregar más agua, hasta que se haya formado una masa gradulable.



5. Esta masa se pasa entonces a través de un tamiz con un ancho de mallas de aproximadamente 3 mm, se seca a 45°C y se impulsa a través de un tamiz de 0,8 mm: Al granulado secado se agregan finalmente la fécula de maranta, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla obtenida se comprime a tabletas de 100 mg de peso en bruto.

#### Ejemplo 5

10. Una solución inyectable que contiene 10 mg de bis-metanosulfonato de la p,p'-diacetil-difenilúrea-bis-guanilhidrazona se puede preparar por ejemplo de la manera siguiente:

#### Composición:

Bis-metanosulfonato de p,p'-diacetil-difenilúrea-bis-guanilhidrazona	10,0 mg
Manita	85,0 mg
Agua destilada	hasta 1,0 ml

#### Preparación

15. El bis-metanosulfonato de la p,p'-diacetil-difenilúrea-bis-guanilhidrazona y la manita se disuelven en agua destilada de manera que en 1 ml de solución estén contenidos 10,0 mg de bis-metanosulfonato de la p,p'-diacetil-difenilúrea-bis-guanilhidrazona y
20. 85,0 mg de manita. La solución se pasa a través de un filtro de membrana del nº 1 y gasificando con nitrógeno se llena en ampollas. Las ampollas cerradas por fusión se tratan en el autoclave a 120° durante 20 minutos.



Ejemplo 6

- 39,2 g de bicarbonato de aminoguanidina se suspenden en 60 ml de dimetilformamida. A esto se agregan 34,6 g de ácido metanosulfónico en 30 ml de dimetilformamida enfriada con hielo, se agita hasta que se haya formado una solución clara y a ésta se agregan 29,63 g de 4,4'-diacetilcarbaniluro disueltos en 250 ml de dimetilformamida. Se calienta, continuando la agitación, durante 8 horas a 80°. La mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío a 1/3 de su volumen, se mezcla con etanol absoluto y se frota, con lo que se obtienen cristales cuyo p.f. es de 240 - 243°. Estos se recristalizan en 250 ml de dimetilformamida y 500 ml de etanol absoluto y se aísla el metanosulfonato cuyo p.f. es de 249-252°.
- 5.
- 10.
- 15.

Este es el producto libre de agua correspondiente al dihidrato del ejemplo 1 y mediante cristalización en dimetilformamida-agua se puede transformar en el dihidrato del ejemplo 1.

20.

NOTA

- 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 unas solicitudes de patentes presentadas en Suiza con fechas 19 de noviembre de 1965, 29 de septiembre de 1966 y 19 de octubre de 1966, bajo los números 15988/65, 14092/66 y 15121/66, acogiéndose por tanto a los beneficios que
- 25.
- 30.







en los compuestos obtenidos, dentro del margen de los compuestos finales, los radicales se transforman entre sí según métodos conocidos y/o las bases libres obtenidas se transforman en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.

5.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como materiales de partida se emplean aquellos compuestos en los cuales los restos X son radicales de alcancilo inferior con dos átomos de carbono como mínimo.

10.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque los mencionados radicales de alcancilo inferior se transforman mediante reacción con guanilhidracina en las agrupaciones guanilhidrazónicas indicadas en la reivindicación 1ª.

15.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como materiales de partida se emplean aquellos compuestos en los cuales los restos X son aquellos que mediante reacción con amoníaco se pueden transformar en las agrupaciones guanilhidrazónicas mencionadas en la reivindicación 1ª.

20.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se parte de compuestos que como restos transformables por reacción con amoníaco en las agrupaciones guanilhidrazónicas muestran agrupaciones de tiosemi- o semi-carbazona, en caso dado eteradas, y éstas se hacen reaccionar con amoníaco.

25.

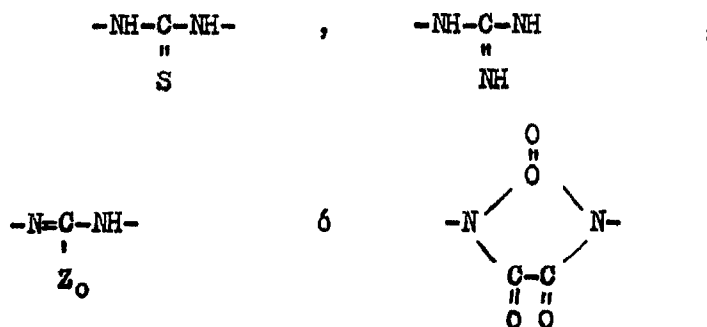
6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como materiales de partida se emplean aquellos compuestos en los cuales A significa un

30.



17 NOV. 1966

radical de fórmula,



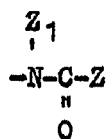
en la cual  $Z_0$  significa un resto transformable por hidrólisis en el radical oxo bajo supresión del doble enlace y A se transforma por hidrólisis en la agrupación área.

5.

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales  $Z_0$  significa un radical oxi o mercapto eterado.

10.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales  $Y_0$  significa un radical amino libre e  $Y'_0$  un radical de fórmula



en la que  $Z_1$  significa hidrógeno y Z un resto intercambiable o  $Z_1$  y Z juntos un ulterior enlace.

15.

9ª.- Procedimiento según las reivindicaciones

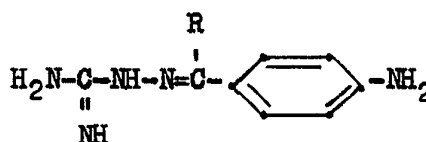


1 y 8, caracterizado porque se parte de un compuesto en el cual Z significa un radical hidróxi eterado o esterado capaz de reacción ó un radical amino.

5. 10a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 8, caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales Y' significa un radical isocianato.

10. 11a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 12, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o en caso dado se emplea en forma de su sal.

15. 12a.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque un compuesto de fórmula



en la que R tiene el significado señalado en la reivindicación 1a, se hace reaccionar con un dihaluro de ácido carbónico.

20. 13a.- Procedimiento según la reivindicación 12 caracterizado porque se parte de una mono-sal del compuesto de anilina.



14a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 12 y 13, caracterizado porque se hace reaccionar un fosgeno.

5. 15a.- "Procedimiento para la preparación de derivados di-guanilhidrazónicos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid

17 NOV. 1938

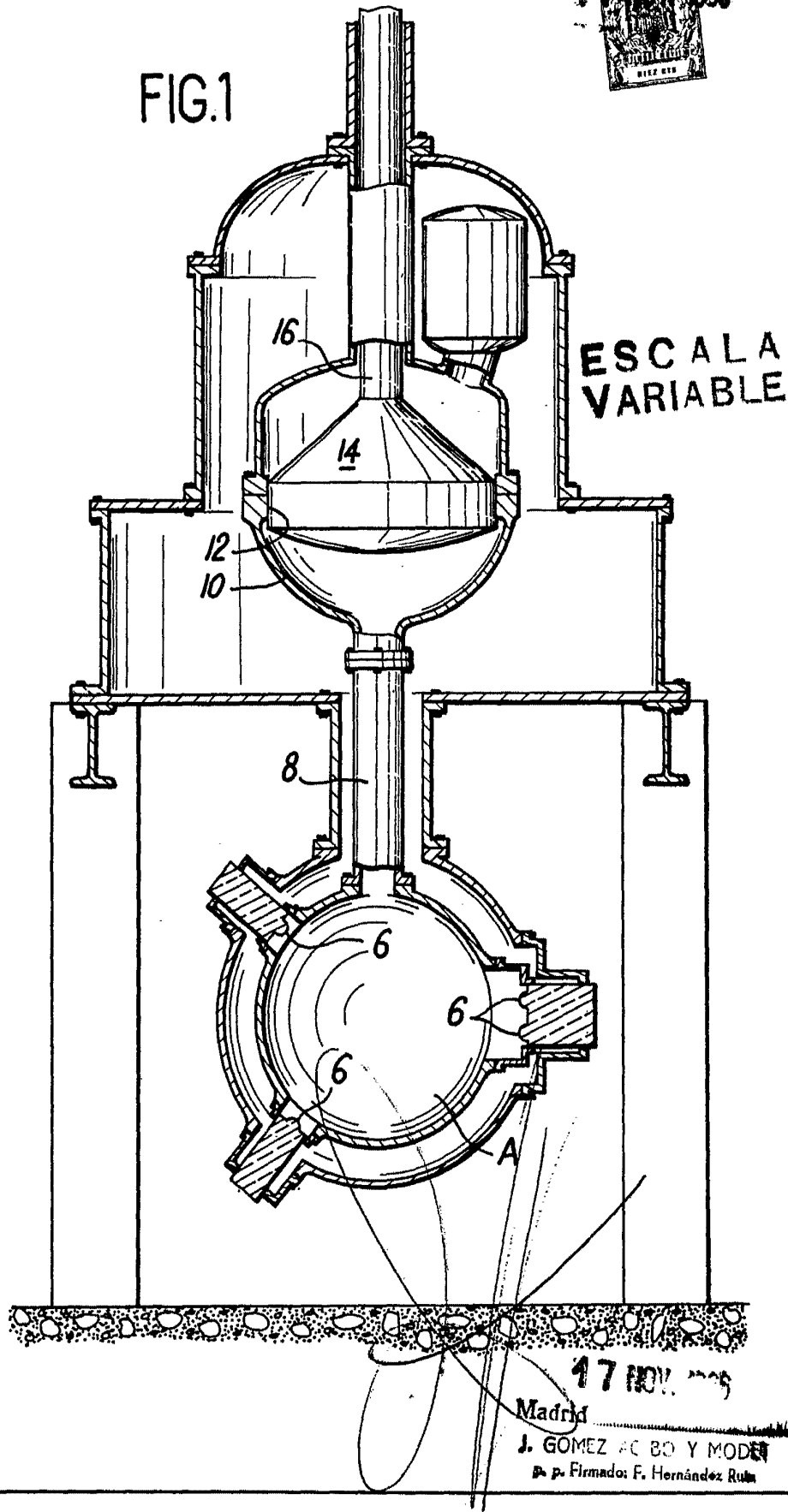
CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI

P. P. Firmado: F. Hernández Rula



FIG.1



ESCALA  
VARIABLE

17 NOV. 1956

Madrid  
J. GOMEZ AC BO Y MODER  
p. p. Firmado: F. Hernández Rubin

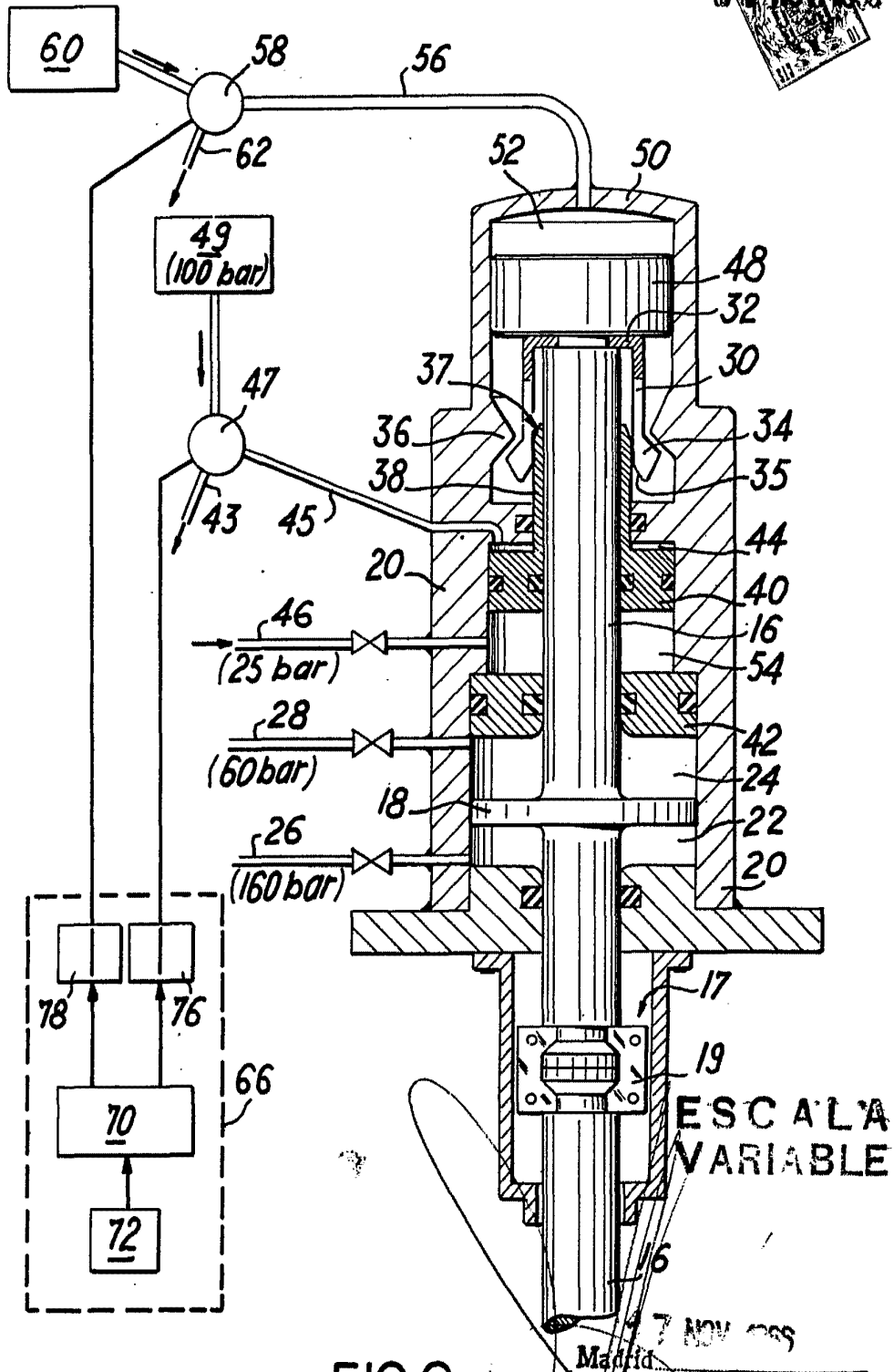


FIG.2

J. GOMEZ BOYO Y MODET  
Firmador P. Hernández Ruiz

17 NOV 1958

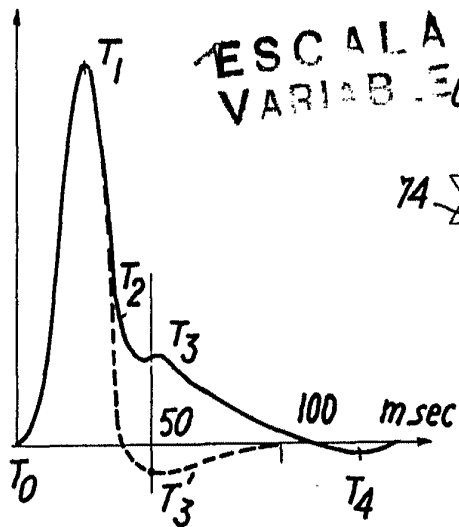


FIG.4

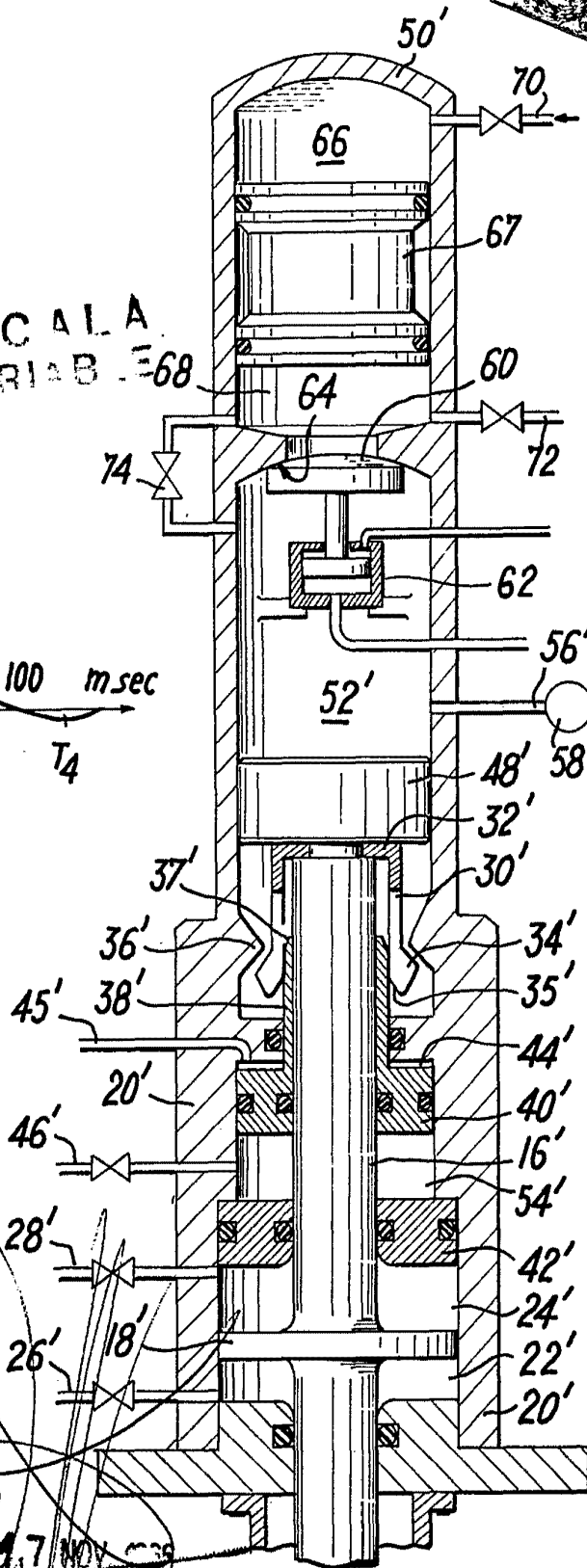


FIG.3

Madrid 17 NOV 1958

GOMEZ ACEBO Y MODEX

n. p. Firmador: E. Hernández Ruiz