

P.- 35.659



Case A 303

30 AG

342707

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad / de nacionalidad británica

con domicilio en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra

por: "METODO PARA PREPARAR UNA AMIDINOUREA" (Clase Interna
cional CO7d).

12.8.67.

Durante los últimos 40 años se ha desarrollado un cierto número de productos químicos sintéticos no peligrosos y muy eficaces para su uso contra las infecciones de malaria en seres humanos. Entre estos productos químicos se incluyen la cloroquina (7-cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)-quinolina), proguanil (1-(p-clorofenil)-5-isopropilbiguanida), primaquina (8-(4-amino-1-metilbutilamino)-6-metoxiquinolina) y pirimetamina (2,4-diamino-5-(p-clorofenil)-6-etilpirimidina). Todos son usados corrientemente para tratar diversas formas de la infección, pero ninguna droga única sintética contra la malaria es ideal para el tratamiento y profilaxis de todas las infecciones de malaria. Actualmente se ha registrado en diversas partes del mundo una resistencia de los parásitos de la malaria a estas drogas, y ello ha estimulado la investigación de nuevos tipos de drogas contra la malaria, para añadirlas a los recursos del médico.

Las 1-(N-alcoholamidino)-3-fenilureas son una clase de productos químicos sintéticos que fueron investigados en los últimos años de la década de 1940, para determinar su actividad contra la malaria, y se halló que no valía la pena seguir investigando en ellos (Curd, F.H.S., y otros, J. Chem. Soc., 1949, 1732). Otras 1-amidino-3-fenilureas fueron investigadas por Urbanski en 1960, quien indicó que, entre una clase grande de 1-amidino-3-(fenilo monosustituído)-ureas, la mayor actividad contra el parásito de malaria Plasmodium gallinaceum en pollos fue obtenida con 1-amidino-3-(4-nitrofenil)-urea (Skowronska-Serafin, B., y Urbanski, T., Tetrahedron, 10, 12-25 (1960)).

30
12.8.67.

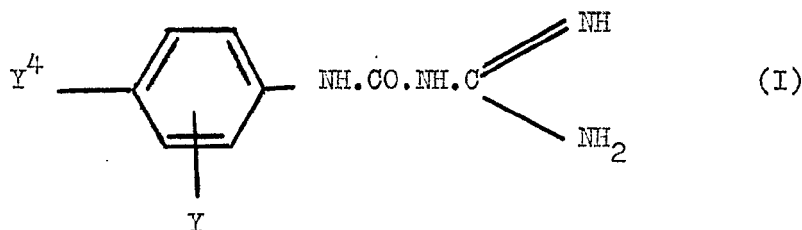
Se ha hallado ahora que las amidinoureas de

342707



fórmula (I) también tienen actividad contra diversos pa-
 rásitos de malaria, en ensayos de discriminación efectua-
 dos con infecciones normales, en animales de laboratorio.

5



10

En la fórmula (I), Y^4 es halógeno cuando Y es un sustituyente trihalometilo, nitrilo o nitro en posición 3 o un sustituyente halógeno en la posición 3 o tanto en la posición 3 como en la 6; o Y^4 es trihalometilo o nitrilo cuando Y es hidrógeno o es un sustituyente halógeno o alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en la posición 2 ó 3; o Y^4 es nitro cuando Y es un sustituyente trihalometilo o halógeno en la posición 3.

15

Los átomos de halógeno preferidos son el cloro, bromo y fluor, pero especialmente el cloro, y el grupo trihalometilo preferido es el trifluorometilo. El grupo alcoholo preferido es el metilo.

20

Las amidinoureas de fórmula (I), y sus sales de adición de ácido, son activas contra el P. gallinaceum en pollos y el P. vinckei y P. berghei en ratones. También se ha mostrado que varias son activas contra cepas de P. gallinaceum resistentes a la pirimetamina o una dihidrotriazina, y contra una cepa de P. berghei resistente a la cloroquina. Los compuestos de fórmula (I) son también más activos contra el P. gallinaceum, y en muchos casos son también más activos contra el P. vinckei, que

25

30
21.8.68.

342707



la 1-amidino-3-(4-nitrofenil)-urea conocida, como se muestra en los resultados experimentales presentados más adelante. Entre los compuestos de fórmula (I) más activos contra el P. vinckei se encuentran aquellos en los que Y⁴ es nitrilo o trifluorometilo cuando Y es hidrógeno o es un sustituyente halógeno en la posición 2 o 3; o Y⁴ es halógeno cuando Y es un sustituyente nitrilo, nitro, halógeno o trifluorometilo en la posición 3. Entre ellos se incluyen la 1-amidino-3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-urea, 1-amidino-3-(2-cloro-4-cianofenil)-urea, 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-urea, 1-amidino-3-(3,4-diclorofenil)-urea, 1-amidino-3-(4-cloro-3-cianofenil)-urea, y 1-amidino-3-(4-trifluorometilfenil)-urea, y sales de adición de ácido de las mismas. También se ha hallado que algunos de los compuestos de fórmula (I) son activos contra otras infecciones de protozoos.

Las actividades de los anteriores compuestos estriban en la base, y el ácido de las sales de adición de ácido tiene menos importancia, aunque preferiblemente es farmacológica y farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el ácido puede ser ácido clorhídrico, sulfúrico, tolueno-p-sulfónico, p-clorobencenosulfónico, maleico o tartárico. Se prefieren los ácidos etanosulfónico y metanosulfónico, ya que proporcionan sales que tienen una solubilidad mayor que la de la mayoría de las demás sales.

La actividad de los compuestos de fórmula (I) contra los parásitos de la malaria es ilustrada por los resultados que se muestran en las tablas 2 y 3, y en la tabla 1 se muestran resultados comparativos para amidinoureas conocidas. En estas tablas, los símbolos tienen los

12.8.67.



siguientes significados:

- 5
- 3+ 1% de parasitemia
 - 2+ de 1 a 30% de parasitemia
 - 1+ de 30 a 60% de parasitemia
 - + 60% de parasitemia, pero significativamente menor que en los controles
 - Sin diferencia significativa con los controles
- (T) Los animales murieron

10 Todos los tantos por ciento son estimados y registrados como tanto por ciento basado en los controles no tratados.

Estos resultados fueron obtenidos de la siguiente forma.

15 P. gallinaceum.- La sangre del corazón de un pollo previamente infectado con una cepa normal o resistente de Plasmodium gallinaceum fue introducida en una solución fisiológica salina y glucosada, que contenía la heparina suficiente para evitar la coagulación de la sangre. El volumen de esta mezcla fue ajustado para preparar un producto para inocular, en el que había 1 millón de glóbulos rojos infectados por cada 0,2 ml. Luego fueron infectados los pollos del ensayo, por introducción de 0,2 ml del producto para inocular, en la vena yugular. Se distribuyeron los pollos al azar, y luego fueron dispuestos en grupos de cinco. Se les dieron siete dosis orales de un compuesto, empezando en la tarde del día en que fueron infectados, y luego dos veces al día durante los 3 días siguientes. Al cuarto día se tomaron muestras de la sangre de todos los animales. Estas muestras fueron teñidas

20

25

30

12.8.67.



y luego examinadas. La parasitemia de los pollos del ensayo fue estimada y registrada como tanto por ciento basado en los controles no tratados. Los resultados de estos experimentos, usando compuestos de fórmula (I) contra una
5 cepa normal de laboratorio del P. gallinaceum, se muestran en la tabla 2, y por comparación con los resultados de la tabla 1 se entenderá que todos los compuestos de fórmula (I) son activos contra este parásito en dosis inferior que los compuestos conocidos. La tabla 3 muestra
10 además que, contra una cepa de P. gallinaceum resistente a la pirimetamina y una cepa resistente a la triazina (una cepa resistente a la 4,6-diamino-1-(p-clorofenil)-1,2-dihidro-2,2-dimetil-s-triazina), los compuestos de fórmula (I) también son activos en dosis menor que la del
15 análogo 4-nitro conocido.

P. vinckei.- La sangre del corazón de un ratón previamente infectado con P. vinckei fue introducida en solución fisiológica salina y glucosada, que contenía la heparina suficiente para evitar la coagulación de la sangre.
20 El volumen de esta mezcla fué ajustado para proporcionar un producto para inocular que contenía 1 millón de glóbulos rojos parasitizados por cada 0,1 ml. Se infectaron unos ratones con 0,1 ml del producto para inocular, por vía intraperitoneal, y fueron distribuídos al azar y
25 luego fueron dispuestos en grupos de cinco. Para el ensayo, se les dieron siete dosis orales de un compuesto, empezando en la tarde del día de la infección, y luego dos veces al día durante 3 días siguientes. Al cuarto día se tomaron muestras de la sangre de todos los animales. Estas
30 muestras fueron teñidas y luego examinadas. La parasi-

12.8.67.



temia de los ratones fue estimada y registrada como tanto por ciento basado en los controles no tratados.

5 Los resultados de estos experimentos, usando compuestos de fórmula (I), se muestran en la tabla 2, por la que se entenderá que tienen una actividad mayor o igual que la de los compuestos conocidos citados en la tabla 1.

10 La tabla 3 muestra los resultados de experimentos usando una cepa de P. berghei resistente a la cloroquina, obtenidos de la misma forma que con el P. vinckei, salvo en que el producto para inocular fue ajustado de forma que contuviese 6 millones de glóbulos rojos parasitizados por cada 0,1 ml, y los ratones fueron sangrados para un segundo examen, en el día octavo, igual que en el cuarto. La tabla 3 muestra que los compuestos de fórmula
15 (I) son activos contra esta cepa, y que son más activos que el análogo 4-nitro conocido.

342707

12.8.67.



90

Tabla I

Actividades de 1-amidino- β -(fenilo monosustituído)-ureas
contra E. vinckei en ratones y E. gallinaceum en pollos

Referencia de la técnica anterior	Sustitución del fenilo	Actividad contra <u>E. vinckei</u> (dosis: mg/kg x 7)				Actividad contra <u>E. gallinaceum</u> (Dosis: mg/kg x 7)			
		100	50	25	20	100	50	25	25
Chem. Abs. <u>45</u> , 1951, 10208	4-metoxi-	1+	-						
Tetraedron, <u>10</u> , 1960, 12-25	4-Nitro-	5+	2+	1+	-	3+	±	-	
Chem. Abs. <u>45</u> , 1951, 10208	3-cloro-	1+							
Tetraedron, <u>10</u> , 1960, 12-25	4-cloro-	-						(F)	
Chem. Abs. <u>45</u> , 1951, 10208	2-cloro-	(F)		-					

342707

342707

8 Bis

Tabla 1

Actividades de 1-amidino-5-(fenilo monosustituído)-ureas
 contra P. vinckei en ratones y P. gallinaceum en pollos

Referencia de la técnica anterior	Sustitución del fenilo	Actividad con mg/kg x	
		100	50
Chem. Abs. <u>45</u> , 1951, 10208	4-metoxi-	1+	-
Tetrahedron, <u>10</u> , 1960, 12-25	4-Nitro-	3+	2+
Chem. Abs. <u>45</u> , 1951, 10208	3-cloro-	1+	
Tetrahedron, <u>10</u> , 1960, 12-25	4-cloro-	-	
Chem. Abs. <u>45</u> , 1951, 10208	2-cloro-	(T)	

342707

12.8.67.



Actividad contra <u>P. vinckei</u> (dosis: mg/kg x 7)				Actividad contra <u>P. gallina- ceum</u> (Dosis: mg/kg x 7)			
100	50	25	20	100	50	25	
1+	-						
3+	2+	1+	-	3+	±	-	
1+				-			
-				(T)			
(T)		-					

342707

8 Bis

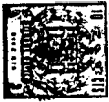


Tabla 2

Actividades de 1-amidino-3-(fenilo sustituido)-ureas de fórmula (I) contra *P. vinckei* en ratones y *P. callineceum* en pollos

Ejemplo no.	Sustitución del fenilo	Actividad contra <i>P. vinckei</i> (Dosis: mg/kg x 7)							Actividad contra <i>P. callineceum</i> (Dosis: mg/kg x 7)								
		100	50	25	15	12,5	10	7,5	5	100	50	25	15	12,5	10	7,5	5
7,9	4-ciano-	3+	2+	1+	-	-	-	-	-	-	3+	2+	1+	-	-	-	-
2,15-19,26,28-30	3-cloro-4-ciano-	-	-	-	3+	2+	1+	-	-	-	-	3+	-	-	-	-	-
5	4-ciano-3-metilo-	3+	-	-	3+	2+	1+	-	-	-	-	-	1+	2+	-	-	-
1	4-cloro-3-ciano-	-	-	-	3+	2+	1+	-	-	-	-	-	3+	2+	1+	-	-
3,24,25,27,31,32	3,4-dicloro-	-	-	-	3+	2+	1+	-	-	-	-	-	3+	2+	1+	-	-
4	2-bromo-4-ciano-	-	-	-	3+	2+	1+	-	-	-	-	-	2+	-	-	-	-
3	2-cloro-4-ciano-	-	-	-	3+	2+	2+	-	-	-	-	-	1+	-	-	-	-
6	4-ciano-2-metilo-	-	-	-	3+	1+	-	-	-	-	-	-	3+	2+	-	-	-
12	4-trifluorometilo-	-	-	-	3+	2+	1+	-	-	-	-	-	3+	1+	-	-	-
13	4-cloro-3-nitro-	-	-	-	3+	3+	-	-	-	-	-	-	3+	-	-	-	-
20	2,4,5-tricloro-	-	-	-	3+	2+	-	-	-	-	-	-	1+	-	-	-	-
14	4-cloro-3-trifluorometilo-	-	-	-	3+	3+	-	-	-	-	-	-	3+	2+	-	-	-
23	3-cloro-4-nitro-	-	-	-	3+	1+	-	-	-	-	-	-	3+	2+	-	-	-
21	4-nitro-3-trifluorometilo-	-	-	-	3+	2+	-	-	-	-	-	-	2+	-	-	-	-
22	4-ciano-3-fluoro-	-	-	-	3+	2+	-	-	-	-	-	-	3+	-	-	-	-

342707

342707

9 Bu

Tabla 2

Actividades de 1-amidino-3-(fenilo sustituido)-ureas de fórmula

Ejemplo nº.	Sustitución del fenilo	Actividad con mg/kg x 7			
		100	50	25	20
7,9	4-ciano-	3+	2+	1+	-
2,15-19,26,28-30	3-cloro-4-ciano-				
5	4-ciano-3-metilo-	3+	-		
1	4-cloro-3-ciano-				3+
8,24,25,27,31,32	3,4-dicloro-			3+	2+
4	2-bromo-4-ciano-		3+	2+	1+
3	2-cloro-4-ciano-			3+	2+
6	4-ciano-2-metilo-		3+	1+	-
12	4-trifluorometilo-			3+	2+
13	4-cloro-3-nitro-			3+	
20	2,4,5-tricloro-	3+	3+	2+	
14	4-cloro-3-trifluorometilo-	3+	3+	3+	
23	3-cloro-4-nitro-	3+		1+	
21	4-nitro-3-trifluorometilo-	3+		2+	
22	4-ciano-3-fluoro-	3+		2+	

342707

21.8.68.



ula (I) contra P. vinckei en ratones y P. gallinaceum en pollos

Contra <u>P. vinckei</u> (Dosis:						Actividad contra <u>P. gallinaceum</u> (Dosis:									
mg/kg x 7						mg/kg x 7									
15	12,5	10	7,5	6,15	5	100	50	30	25	15	12,5	10	6,25	7,5	2,5
									3+	2+	1+			1+	
			3+	2+	1+					3+				2+	1+
									3+		1+				
+	2+		1+								3+	2+		1+	
+	1+										3+	1+			
+	1+							3+	2+						
+	2+		1+					3+(T)	1+						
								3+		2+					
+	1+								3+	2+					
											1+				
								(T) 3+							
								(T)	1+						
								3+	3+	2+					
								3+	3+	2+					
								3+	3+	2+					
								(T)	2+						
								3+	3+						

342707
9 Bis

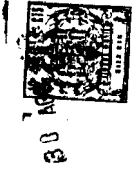


Tabla 3

Actividades de 1-amidino-2-(fenilo sustituido)-ureas contra cepas resistentes de *P. berthei* y *P. callinaceum*

Compuesto o sustitución del fenilo	Ejemplo no.	Actividad contra una cepa de <i>P. berthei</i> resistente a la cloroquina (Dosis: mg/kg x 7)				Actividad contra una cepa de <i>P. callinaceum</i> resistente a la pirimetamina (Dosis: mg/kg x 7)				Actividad contra una cepa de <i>P. callinaceum</i> resistente a la triazina (Dosis: mg/kg x 7)				
		100	50	25	12,5	20	10	5	20	10	5	20	10	5
Cloroquina	-	-												
Pirimetamina	-													
Una triazina ^x	-													
4-NO ₂	-		±	-										
4-CN	7,9		1+	1+	-									
3-Cl, 4-CN	2,15-19, 26, 28-30		2+	±	-									
2-Cl, 4-CN	3		2+	±	-									
4-CF ₃	12		1+	-										

^x La triazina es 4,6-diamino-1-(p-clorofenil)-1,2-dihidro-2,2-dimetil-s-triazina.

10 Pa

342707

342707

Tabla 3

Actividades de 1-amidino-5-(fenilo sustituido)-ureas contra cepas resistentes de P. berghei y P. gallinaceum

Compuesto o sustitución del fenilo	Ejemplo nº.	Actividad contra una cepa de <u>P. berghei</u> resistente a la cloroquina (Dosis: mg/kg x 7)				Acti gall rime
		100	50	25	12,5	
Cloroquina	-	-				2
Pirimetamina	-					1
Una triazina [Ⓜ]	-					
4-NO ₂	-		±	-		-
4-CN	7,9		1+	1+	-	2
3-Cl, 4-CN	2,15-19, 26,28-30		2+	±	-	3
2-Cl, 4-CN	3		2+	±	-	
4-CF ₃	12		1+	-		

[Ⓜ] La triazina es 4,6-diamino-1-(p-clorofenil)-1,2-dihidro-2,2-dimetil-s-triazina.

342707

12.8.67.

30



Actividad contra una cepa de <u>P. gallinaceum</u> resistente a la <u>pirimetamina</u> (Dosis: mg/kg x 7)			Actividad contra una cepa de <u>P. gallinaceum</u> resistente a la <u>triazina</u> (Dosis: mg/kg x 7)		
20	10	5	20	10	5
/	/	/	/	/	/
±	-		/	/	/
/	/	/	±	-	
-			-		
2+	-		2+	-	
3+	+	-	3+	+	-
2+	-		2+	-	

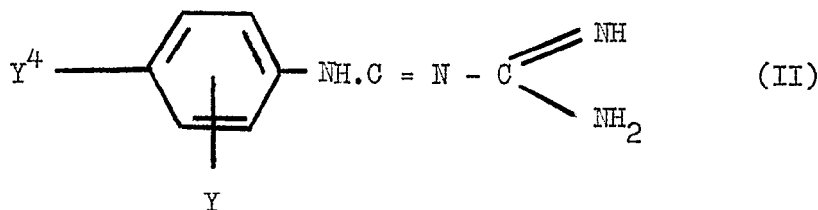
10 Bis

342707



Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por cualquier método conocido para preparar compuestos de estructura química análoga, aunque se prefieren algunos métodos por la facilidad de preparación y adaptación a escalas grandes.

Un tipo de método por el que se pueden preparar compuestos de fórmula (I) es por introducción del átomo de oxígeno del grupo carbonilo en vez de un grupo reactivo tal como un grupo imino- o tio-, o derivados reactivos de estos grupos. Los derivados reactivos preferidos son grupos S-alcohilo o S-bencilo:



Como ejemplo de este tipo de método, una biguanida de fórmula (II) (donde X es un grupo imino) puede ser convertida en un compuesto de fórmula (I) por reacción con un exceso de ácido nitroso, preferiblemente a de 0 a 20°C, o por hidrólisis con un ácido fuerte acuoso, por ejemplo ácido etanosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido clorhídrico, preferiblemente entre aproximadamente 20 y 90°C. Los materiales de partida de biguanida se pueden preparar por un cierto número de métodos bien documentados en la literatura (véase, por ejemplo, "Chemistry of Carbon Compounds", Química de los compuestos de carbono, ed. E.H. Rodd, 1ª ed., vol. III, parte A, 1954, en las

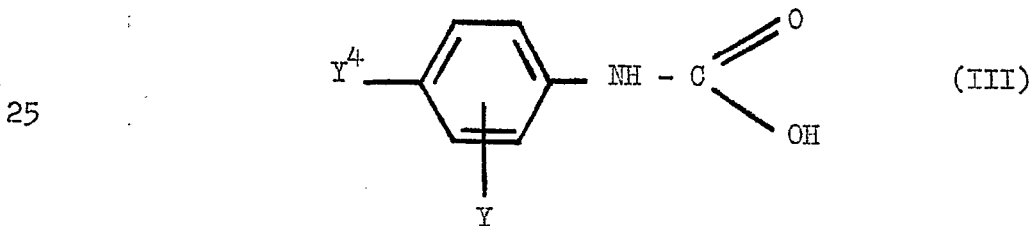
30
12.8.67.



págs. 198 y siguientes). Así, se pueden preparar por
reacción de dicianidamida con un clorhidrato de amina
primaria aromática, ya sea en un disolvente o por fusión.
también se pueden preparar por eliminación de los elemen-
5 tos de sulfuro de hidrógeno, de una guanidina sustituida
de forma adecuada e isotiourea, o de amidinotiourea sus-
tituida de forma apropiada, o de un ditiobiuret.

Como otro ejemplo de este tipo de método, una
1-amidino-(3-fenilo sustituido)-tiourea S-sustituida de
10 fórmula (II) (donde X es, por ejemplo, un grupo S-alcohi-
lo) puede ser oxidada a compuesto de fórmula (I), preferi-
blemente usando un peróxido, por ejemplo peróxido de hi-
drógeno, como agente oxidante. El material de partida de
tiourea S-sustituida se puede preparar a partir de la
15 1-amidino-3-(fenilo sustituido)-tiourea correspondiente,
la cual, a su vez, se puede preparar por reacción del iso-
tiocianato apropiado con guanidina.

Otro tipo de método para preparar amidinoureas
de fórmula (I) es por reacción de guanidina con un deriva-
do reactivo de un ácido fenilcarbámico sustituido, de fór-
20 mula (III):

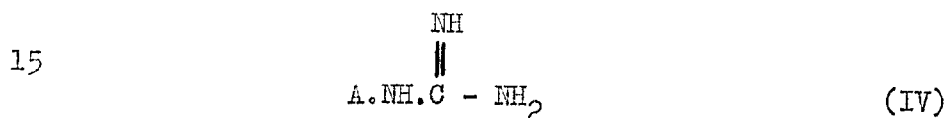


30 por ejemplo un isocianato (el anhídrido interno) o una
urea (la amida). Otros derivados reactivos que se pueden
12.8.67.



5 usar son ésteres, por ejemplo un uretano, que se hace reaccionar preferiblemente con una solución anhidra de la base guanidina. También se puede usar una amida sustituida; por ejemplo, la fusión de una N,N-dialcohol-N'-aril carbamida con la base guanidina proporcionará un compuesto de fórmula (I). Desde luego, se apreciará que se pueden usar otros derivados reactivos del ácido carbámico de fórmula (III), en vez de los específicamente citados antes.

10 Otro tipo de método para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende la reacción de una anilina sustituida de forma apropiada, o un derivado reactivo de ella, con derivados reactivos de ácido guanidinocarboxílico, de fórmula (IV):



20 por ejemplo el nitrilo, la amida o un éster. Así, la diciandiamida de fórmula (IV), anhídrido interno de la amida del ácido, donde A es -CN, se puede hacer reaccionar con la anilina sustituida de forma apropiada, en presencia de al menos el doble de la cantidad equivalente de ácido fuerte acuoso, respecto a la diciandiamida, para proporcionar la amidinourea de fórmula (I). El ácido puede ser un ácido fuerte acuoso tal como ácido clorhídrico, ácido etanosulfónico, ácido metanosulfónico o un ácido de fuerza similar. Las personas versadas en la técnica apreciarán que la amidinourea se forma a través de la biguanida correspondiente, que es convertida in situ a amidinourea, por el exceso de ácido. Desde luego, si se desea, para fines de caracterización o purificación, primero se

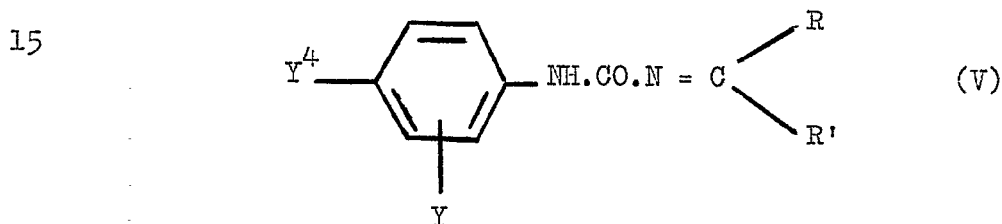
25

30



puede aislar la biguanida (usando un equivalente equimolecular de ácido, en la reacción), y luego convertir en la amidinourea, como se ha descrito antes. Otros ejemplos de este tipo de método comprenden hacer reaccionar la anilina sustituida de forma apropiada, o una sal de adición de ácido de la misma, con una nitrourea de fórmula (IV) (A es $\text{NO}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}-$) o una alcoxicarbonilguanidina (A es, por ejemplo, $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{CO}-$), o haciendo reaccionar un derivado de Grignard de la anilina con una alcoxicarbonilguanidina.

También se puede preparar una amidinourea de fórmula (I) por aminólisis de una metilénurea de fórmula (V):



20 donde R y R' son sustituyentes reactivos; por ejemplo, R y R' son grupos alcoxi o alcoholtilio, o R es un grupo amino y R' es un grupo alcoxi, alcoholtilio, o tio, ariloxi o aralcoxi, por ejemplo un grupo etoxi.

25 Las amidinoureas de fórmula (I) en las que el anillo de fenilo está sustituido con un átomo de halógeno o un grupo nitrilo, se pueden preparar también a partir del compuesto amino correspondiente, por diazotación y subsiguiente reacción con un cianuro o haluro de un metal alcalino, o una sal de cobre, según lo estipulado para las reacciones de Sandmeyer, Korner-Contardi, Gattermann

30 12.8.67.

342707



y Angeli. (Véase "Name Index of Organic Reactions", Índice de nombres de reacciones orgánicas, Gowan, J.E., y Wheeler, T.S., 1960, Longmans).

5 El producto formado por cualquiera de las reacciones descritas será una 1-amidino-3-(fenilo sustituido)-urea, en forma de la base o de sal de adición de ácido de ella, y luego puede ser convertido, según sea apropiado, en sal de adición de ácido, sal de otro ácido, o en la base, por reacción con un ácido, una sal del mismo, o una
10 base, por ejemplo en solución o en una columna de intercambio de iones. Así, la reacción de una sal de adición de ácido con un álcali tal como hidróxido sódico, produce la 1-amidino-3-(fenilo sustituido)-urea, en forma de base.

15 Para el tratamiento o profilaxis de la malaria, los compuestos de fórmula (I) se pueden presentar con un vehículo aceptable para ellos, como composiciones farmacéuticas. Desde luego, el vehículo ha de ser "aceptable", en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la composición, y no sea perjudicial para el
20 que recibe la composición. El vehículo puede ser sólido o líquido, y preferiblemente es formulado con un compuesto de fórmula (I), como composición de dosis unitaria, por ejemplo una tableta. En las composiciones de la presente invención puede haber también presentes otras sustancias
25 farmacológicamente activas. Las amidinoureas de fórmula (I) pueden ser incorporadas en las composiciones en forma de base o de sal de adición de ácido de ella, y la composición puede ser formulada por cualquiera de las bien conocidas técnicas de farmacia, consistentes básicamente en
30

12.8.67.



mezcla de los componentes de la composición.

5 Para administración oral, los polvos finos o
gránulos de los compuestos pueden contener diluyentes y
agentes dispersantes y tensoactivos, y se pueden presen-
tar como poción en agua o como jarabe; en cápsulas o se-
llos, en estado seco, o en suspensión acuosa o no acuosa,
cuando se pueda incluir también un agente de suspensión;
10 en tabletas, preferiblemente hechas con gránulos del in-
grediente activo con un diluyente, por compresión con
aglutinantes y lubricantes; o en una suspensión en agua o
en un jarabe o un aceite, o en emulsión de agua en aceite,
cuando también se puedan incluir agentes para dar sabor,
conservadores, de suspensión, espesantes y emulsificantes.
15 Los gránulos o las tabletas pueden ser revestidos, y las
tabletas pueden ser rayadas.

Para la administración parenteral, los compues-
tos se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria
o dosis múltiple, en soluciones acuosas o no acuosas para
inyectar, que pueden contener antioxidantes, tampones,
20 bacteriostatos y solutos, que hacen que los compuestos
sean isotónicos con la sangre; o en suspensión acuosa o
no acuosa, cuando también se pueden incluir agentes de
suspensión y agentes espesantes; se pueden hacer solucio-
nes y suspensiones inyectables para ser preparadas en el
25 momento de su administración, a partir de polvos estériles,
gránulos o tabletas, que pueden contener diluyentes, dis-
persantes y agentes tensoactivos, aglutinantes y lubrican-
tes.

30 Por experimentos usando los compuestos de fórmu-
la (I) para tratar infecciones experimentales de malaria
12.8.67.

342707



en animales de laboratorio, se estima que una dosis de 1 a 100 mg/kg sería una dosis terapéutica en el hombre. Desde luego, no es posible predecir con exactitud la dosis, en vista de las diferencias de susceptibilidad entre huésped y parásito, entre los animales experimentales y el hombre.

Por tanto, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I), sus sales de adición de ácido y su preparación, y las composiciones, antes descritas, que contienen un compuesto de fórmula (I) y un vehículo aceptable para ellas, y el método para hacer tales composiciones por mezcla de los componentes. La presente invención proporciona también un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de la malaria en animales de sangre caliente, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), preferiblemente en cantidad comprendida en el intervalo de dosis de 1 a 100 mg/kg, al huésped o huésped potencial de la infección.

Los siguientes son ejemplos de la invención. Todas las temperaturas están en grados centígrados.

Ejemplo 1

Se calentaron a reflujo durante 30 min 4-cloro-3-cianoanilina (6,1 g), dicianidamida (3,7 g), agua (16 ml) y ácido clorhídrico concentrado (3,6 ml). Por enfriamiento cristalizó un clorhidrato que fue recogido por filtración y lavado con un poco de agua. Esta sal cruda fue secada y recristalizada con alcohol. Luego se separó clorhidrato de 4-cloro-3-cianofenilbiguanida, en forma de agujas blancas (6,4 g); p.f. igual a 233°C, con efervescencia. La base fue obtenida en forma de pequeñas agujas blancas,

12.8.67.



cuando se hizo alcalina la solución de esta sal, con hidróxido sódico; recristalizada con alcohol, formó prismas incoloros, de p.f. igual a 202°C, con efervescencia.

5 La base de biguanida (3,2 g) fue disuelta en ácido etanosulfónico 1N (32 ml) y mantenida a 90°C durante 2 horas, durante el cual período se separaron cristales incoloros de etanosulfonato de 1-amidino-3-(4-cloro-3-cianofenil)-urea. Esta sal fue recogida después de enfriar (2,8 g), y fue recristalizada con metanol (o agua),
10 y formó agujas blancas de p.f. igual a 219°C. La base fue obtenida tratando una solución acuosa de la sal con hidróxido sódico. Formó agujas blancas, p.f. igual a 222°C, que se podían purificar más por recristalización con alcohol. Esta sustancia era escasamente soluble en agua.

15

Ejemplo 2

De la forma descrita en el ejemplo 1, se convirtió 3-cloro-4-cianoanilina en clorhidrato de 3-cloro-4-cianofenilbiguanida, que formó, con metanol, agujas blancas entrelazadas, p.f. igual a 258°C, con efervescencia (la base correspondiente formó prismas blancos con alcohol; p.f. igual a 181°C).
20

La biguanida (5 g) fue disuelta en ácido etanosulfónico 0,5N (100 ml), y la solución fue mantenida a 90°C durante 2 horas. Con enfriamiento, cristalizó un gran rendimiento de etanosulfonato de 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-urea, en prismas blancos, p.f. igual a 224°C (la base correspondiente, cristalizada con alcohol, tenía un p.f. igual a 213°C).
25

Ejemplo 3

30
12.8.67.

Se añadió dicloramina-T (6 g) a una solución

342707



de 4-cianoanilina (5,9 g) en cloroformo (59 ml). Al cabo de 4 horas, la solución filtrada fue evaporada, y el residuo fue lixiviado con NaOH 1N. El material cristalino no disuelto (6 g) era 2-cloro-4-cianoanilina, p.f. de 99 a 100°C; después de recrystalizar con alcohol acuoso, tenía un p.f. igual a 102°C.

Se calentaron a reflujo durante 15 min 2-cloro-4-cianoanilina (4,2 g), diciandiamida (7,5 g), ácido clorhídrico concentrado (6,6 ml) y agua (15 ml). El clorhidrato crudo que cristalizó con enfriamiento fue separado, secado y calentado con alcohol. El residuo (4,1 g) de clorhidrato de 2-cloro-4-cianofenilbiguanida tenía un p.f. igual a 243°C, con efervescencia, y un p.f. igual a 244°C después de recrystalizar con agua (la base correspondiente formó agujas blancas, p.f. igual a 193°C, con efervescencia).

Cuando una solución de la biguanida (3,5 g) en ácido etanosulfónico 1N (35 ml) fue mantenida a 90°C durante 3 horas, y luego enfriada, se separó etanosulfonato de 1-amidino-3-(2-cloro-4-cianofenil)-urea (4,4 g), en forma de prismas incoloros, p.f. de 211 a 214°C; la recrystalización con metanol dio un producto, p.f. igual a 214°C (la base correspondiente formó agujas blancas, p.f. igual a 210°C, con efervescencia).

25

Ejemplo 4

Se convirtió 2-bromo-4-cianoanilina, de la forma descrita en el ejemplo 3, en clorhidrato de 2-bromo-4-cianofenilbiguanida, p.f. igual a 234°C (la base correspondiente, agujas blancas, p.f. igual a 200°C). Esta biguanida fue convertida, de la forma descrita en el ejemplo

30
12.8.67.



3, en etanosulfonato de 1-amidino-3-(2-bromo-4-cianofenil)-urea, que formó prismas blancos cuando recristalizó a partir de metanol, p.f. igual a 210°C (la base correspondiente formó agujas blancas, p.f. igual a 206°C, con efervescencia).

5

Ejemplo 5

Se convirtió 4-ciano-3-metilanilina, de la forma descrita en el ejemplo 1, en clorhidrato de 4-ciano-3-metilfenilbiguanida, p.f. igual a 232°C después de recristalizar con agua (la base correspondiente tenía un p.f. igual a 172°C, después de recristalizar con alcohol). De la forma descrita en el ejemplo 1, esta biguanida fue convertida en etanosulfonato de 1-amidino-3-(4-ciano-3-metilfenil)-urea, que formó prismas blancos por recristalización a partir de agua, p.f. igual a 232°C (la base correspondiente formó hojillas blancas, después de recristalizar con agua, p.f. igual a 200,5°C).

10

15

Ejemplo 6

Se convirtió 4-ciano-2-metilanilina, de la forma descrita en el ejemplo 1, en clorhidrato de 4-ciano-2-metilfenilbiguanida, que se separó de agua en forma de agujas blancas, p.f. igual a 256°C (la base correspondiente: prismas blancos, después de separar de alcohol, p.f. igual a 183°C, con efervescencia). La biguanida fue convertida luego, de la forma descrita en el ejemplo 1, en etanosulfonato de 1-amidino-3-(4-ciano-2-metilfenil)-urea, que cristalizó con metanol en forma de agujas blancas, p.f. igual a 204°C (la base correspondiente: agujas blancas, después de separar con agua, p.f. igual a 171°C).

20

25

Ejemplo 7

Se añadió carbonato sódico anhidro (5,3 g) y cloroformato de etilo (5,5 g) a una solución de 4-cianoani-

30

21.8.68.



lina (5,9 g) en acetona (60 ml). La mezcla fue calentada a reflujo durante 3 horas, y luego filtrada. El filtrado fue evaporado a sequedad, y el residuo fue cristalizado con alcohol acuoso. El producto, p-cianofeniluretano, for
5 mó prismas de color amarillo claro (7,4 g), p.f. igual a 115,5°C.

Se añadió clorhidrato de guanidina (2,9 g) a una solución de sodio (0,7 g) en etanol (60 ml). Luego se añadió p-cianofeniluretano (4,9 g), y la mezcla se calen
10 tó a reflujo durante 4 horas, y se filtró en caliente. El residuo que quedó después de evaporar el filtrado fue lixiviado con alcohol acuoso (20 ml de alcohol, 10 ml de agua). El residuo cristalino no disuelto, de l-amidino-3-p-cianofenilurea cruda (1,5 g), p.f. aproximadamente
15 igual a 199°C, fue purificado por recristalización con ácido etanosulfónico 1N, en forma de etanosulfonato, p.f. de 219 a 220°C, idéntico al producto descrito en el ejemplo 9.

Ejemplo 8

20 De la forma descrita en el ejemplo 1, se convirtió 3,4-dicloroanilina en clorhidrato de 3,4-diclorofenilbiguanida, que formó agujas blancas, p.f. igual a 230°C, con agua (la base correspondiente: hojillas blancas, después de separar con alcohol; p.f. igual a 154°C). Esta bi
25 guanida fue convertida, de la forma del ejemplo 1, en etanosulfonato de l-amidino-3-(3,4-diclorofenil)-urea, que dió prismas blancos con agua, p.f. igual a 224°C (la base correspondiente: agujas blancas hidratadas, después de se
parar con agua, p.f. de 95 a 98°C).

342707

12.8.67.



Ejemplo 9

5 Se disolvió p-cianoanilina (11,8 g) en ácido clorhídrico 2N (50 ml) a 90°C, y la solución fue agitada mientras se añadía diciandiamida (8,4 g). La mezcla fue calentada a reflujo durante 30 min, separándose entretanto el producto, clorhidrato de p-cianofenilbiguanida. Después de enfriar, esta sal (20 g) fue recogida y lavada con agua, p.f. igual a 277°C con descomposición.

10 La metátesis de esta sal con etanosulfonato de plata, en agua, proporcionó una solución de etanosulfonato de p-cianofenilbiguanida, cuya evaporación dio la sal cristalina. La recristalización con alcohol dio hojillas blancas, p.f. de 209 a 211°C.

15 Una solución de etanosulfonato de p-cianofenilbiguanida (13,5 g) en ácido etanosulfónico (120 ml), a temperatura ambiente, depositó lentamente prismas incoloros de etanosulfonato de 1-amidino-3-(4-cianofenil)-urea, p.f. de 218 a 219°C con efervescencia. Se obtuvo en 7 días un rendimiento del 50%, pero un reposo más largo dio un 80%.

20 Una solución de la sal etanosulfonato de urea en agua caliente fue alcalinizada con hidróxido sódico 10N, y la base cristalizó en agujas blancas prismáticas, p.f. igual a 205°C, con efervescencia.

25 Una solución de etanosulfonato de p-cianofenilbiguanida (10 g) en ácido etanosulfónico (500 ml) fue tratada, gota a gota, con una solución acuosa concentrada de nitrito sódico (20 g). El precipitado flocculento que se formó primero se volvió a disolver, y después hubo una efervescencia seguida por precipitación. Al cabo de 2 horas, el producto fue recogido y lavado con agua fría. Fue

30
12.8.67.



disuelto en agua caliente, y se añadió hidróxido sódico 10N. La 1-amidino-3-(4-cianofenil)-urea se separó en forma de agujas prismáticas bastante descoloradas, p.f. igual a 205°C, con efervescencia.

5

Ejemplos 10 y 11

Se prepararon tabletas de etanosulfonato de 1-amidino-3-(2-cloro-4-cianofenil)-urea, con los siguientes ingredientes:

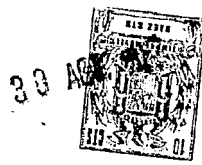
	<u>Ejemplo 11</u>	<u>Ejemplo 12</u>
10 Etanosulfonato de amidinourea	100 mg	200 mg
Lactosa B.P.	125 mg	100 mg
Almidón B.P.	60 mg	75 mg
Estearato de magnesio B.P.	5 mg	10 mg

15 Las tabletas del ejemplo 10 fueron preparadas por granulación en húmedo y compresión, usando una solución de gelatina al 10%, como agente de granulación; y las del ejemplo 11 usando una solución alcohólica de polivinilpirrolidina.

Ejemplo 12

20 Se calentaron a reflujo durante 15 min clorhidrato de p-aminobenzotri fluoruro (7,92 g), diciandiamida (10,08 g), ácido clorhídrico concentrado (7,04 ml) y agua (20 ml), y la solución resultante fue enfriada y hecha al calina. La base se separó en forma de aceite, que solidificó lentamente y fue extraído con éter. El extracto fue
25 secado con sulfato sódico anhidro y evaporado, y el residuo fue calentado a 90°C, en solución en ácido etanosulfónico 1N (100 ml). Al cabo de 2 horas, la mezcla de reacción fue enfriada y el producto cristalino fue recogido
30 (6,5 g). La recristalización con metanol proporcionó eta-

12.8.67.



nosulfonato de 1-amidino-3-p-trifluorometilfenilurea, p. f. igual a 222°C, en forma de prismas blancos (la base cristalizó con agua, en forma de hojillas blancas, p.f. igual a 173°C).

5

Ejemplo 13

Se calentaron a reflujo durante 15 min 4-cloro-3-nitroanilina (6,8 g), diciandiamida (5,04 g) y HCl 4N (15 ml), y la mezcla de reacción fue filtrada en caliente, separando un pequeño residuo. El filtrado fue hecho alcalino, y el material básico crudo que se separó fue recogido y lixiviado con ácido acético 0,2N frío (un total de 300 ml). El residuo no disuelto (2,3 g) fue cristalizado con alcohol, y dió prismas de color canela, del acetato de 1-amidino-3-(4-cloro-3-nitrofenil)-urea, escasamente soluble, p.f. igual a 175,5°C, con efervescencia. El extracto en ácido acético fue hecho alcalino, y la base precipitada fue cristalizada con alcohol acuoso, proporcionando prismas pardos (6,5 g) de 1-(4-cloro-3-nitro)-fenilbiguanida, p.f. igual a 164°C. Esta biguanida fue convertida, de la forma descrita en el ejemplo 1, en etanosulfonato de 1-amidino-3-(4-cloro-3-nitrofenil)-urea, que cristalizó con metanol en forma de prismas de color amarillo claro, p.f. de 214 a 215°C. La base cristalizó con alcohol en forma de agujas amarillas, p.f. igual a 213°C, con efervescencia.

10

15

20

25

Ejemplo 14

Se añadió 2-cloro-5-nitrobenzotrifluoruro (J. Org. Chem., 1957, 22, 300) (22,5 g), gota a gota, con agitación, a una solución de cloruro estannoso dihidratado (67,8 g) en etanol (325 ml) y ácido clorhídrico concentra

30

12.8.67.

342707



do (60 ml). Después de la adición, la solución fue calen-
tada en el baño de vapor de agua durante 30 min. Se sepa-
ró el alcohol por destilación, y el residuo fue vertido
en exceso de NaOH 10N. El aceite básico así liberado fue
5 recogido en éter, secado con sulfato sódico anhidro y des-
tilado. Se obtuvo 4-cloro-3-trifluorometilánilina, p.f.
de 118 a 120°C/17 mm Hg; índice de refracción, $n_D^{17} =$
1,5150. El producto cristalizó y tenía un p.f. de 38 a
39°C.

10 Esta anilina (5,9 g), dicianidamida (5,5 g) y
HCl 4N (15 ml) fueron calentados a reflujo durante 15 min.
Con enfriamiento, se separó un clorhidrato cristalino (6
g) que, por recristalización con agua, dió hojillas blan-
cas de clorhidrato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilbigua-
15 nida, p.f. de 210 a 211°C. Una solución de la base de es-
ta biguanida (3,5 g) en ácido metanosulfónico normal fue
calentada a 95°C, y al cabo de 25 min empezaron a separar
se cristales. Al cabo de 2,5 horas se enfrió la mezcla de
reacción, y el producto crudo fue recogido y recristaliza-
do con metanol. El metanosulfonato de 1-amidino-3-(4-clo-
20 ro-3-trifluorometil)-fenilurea cristalizó en forma de agu-
jas blancas, p. f. de 239 a 240°C, con descomposición.

Ejemplo 15

Se calentaron a reflujo 3-cloro-4-cianoanilina
25 (15,2 g), dicianidamida (16,8 g) y ácido clorhídrico 4N
(50 ml), hasta que empezó a separarse un sólido. La mez-
cla de reacción fue mantenida entonces a 100°C durante 30
min, enfriada y filtrada. El sólido fue secado y calenta-
do con alcohol (200 ml). Después de enfriar, el sólido re-
sidual (23 g) fue recogido, lavado con alcohol y secado.

30
12.8.67.



Esta sustancia, clorhidrato de 3-cloro-4-cianofenilbiguanida, p.f. de 257 a 258°C con descomposición, fue disuelta en agua hirviendo (300 ml), y la solución se hizo alcalina con hidróxido sódico 10N. Después de enfriar, la base de biguanida fue recogida y lavada con agua, p.f. de 174 a 175°C con efervescencia, lo suficientemente puro para la operación siguiente.

La base (16,4 g) fue disuelta en ácido etanosulfónico 1N (164 ml), y la solución fue mantenida a 100°C durante 2 horas, y luego fue enfriada. El etanosulfonato de 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-urea cristalino así obtenido tenía un p.f. de 223 a 224°C con efervescencia. La recristalización con agua o metanol dio prismas incoloros de propiedades similares de fusión-descomposición. Esta sal fue disuelta en agua caliente, y la solución se hizo alcalina (hidróxido sódico 10N). La base se separó en forma de hojillas blancas, p.f. de 212 a 213°C con efervescencia, poco cambiado por recristalización con alcohol.

Ejemplo 16

Se calentaron a 100°C durante 2 horas 3-cloro-4-cianoanilina (1,52 g), diciandiamida (0,84 g) y ácido etanosulfónico 1N (20 ml). Después de enfriar, el producto sólido fue recogido por filtración, secado, y luego calentado con alcohol. Después de enfriar, el sólido no disuelto fue recogido y lavado con alcohol. El residuo cristalino, p.f. igual a 223°C, con descomposición, era idéntico al etanosulfonato del ejemplo 2.

Cuando se reemplazó el ácido etanosulfónico 1N por ácido metanosulfónico 1N, se produjo el correspondiente metanosulfonato, p.f. de 249 a 250°C, con descomposi-

12.8.67.



ción.

Ejemplo 17

5 Se calentaron a reflujo durante 15 min 3-cloro-4-cianoanilina (1,52 g), diciandiamida (1,68 g) y ácido clorhídrico 1N (30 ml). Se añadió algo de carbón orgánico descoloreador, seguido por filtración al punto de ebullición. El filtrado depositó agujas blancas de clorhidrato de 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-urea, que se descompuso a aproximadamente 250°C.

10 Se obtuvo el mismo producto cuando se calentó 3-cloro-4-cianofenilbiguanida durante un breve período, a reflujo, con ácido clorhídrico diluido.

Ejemplo 18

15 Se disolvió en metanol hirviendo (150 ml) etanosulfonato de 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-urea (1,74 g), y la solución fue tratada con una solución de embonato sódico seco (1,08 g) en metanol (50 ml) y agua (50 ml). La solución fue calentada a reflujo, y en unos pocos momentos cristalizó en embonato de 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-urea. Fue recogido por filtración y lavado con
20 agua, p.f. igual a 195°C con efervescencia.

Ejemplo 19

25 El uretano, carbamato de metil 3-cloro-4-cianofenilo, p.f. igual a 136°C, fue preparado a partir de 3-cloro-4-cianoanilina, por el método del ejemplo 7. Esta sustancia (4,5 g) fue calentada a reflujo durante 4 horas, con una solución de guanidina (de 2,5 g del clorhidrato) en etanol. Con enfriamiento, se separó un sólido cristalino (0,5 g), obteniéndose por evaporación una segunda recolección (0,9 g). Esta base cruda fue purificada
30

12.8.67.



por disolución en la cantidad calculada de ácido etanosulfónico acuoso caliente. Con enfriamiento, se separó etanosulfonato de 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-urea, p.f. de 223 a 224°C, con descomposición, del cual se obtuvo la base, p.f. igual a 211,5°C con descomposición. Estos productos eran idénticos a los del ejemplo 15.

Ejemplo 20

Se calentaron 2,4,5-tricloroanilina (9,8 g), diciandiamida (8,4 g) y ácido clorhídrico 4N (50 ml), en un baño a 100°C, durante 2 horas, y luego fueron destilados con vapor de agua, para eliminar la tricloroanilina no modificada. El líquido del alambique fue tratado con carbón orgánico, y luego fue hecho alcalino (hidróxido sódico 10N). Así precipitó 1-amidino-3-(2,4,5-triclorofenil)-urea. Fue purificada como metanosulfonato por cristalización con la cantidad calculada de ácido metanosulfónico acuoso diluido, formando esta sal agujas sedosas blancas que empezaron a descomponerse a aproximadamente 236°C. La base fue cristalizada con alcohol acuoso y formó agujas sedosas blancas de un monohidrato, p.f. igual a 180,5°C, con efervescencia.

Ejemplo 21

Se calentaron a reflujo durante 10 min 4-nitro-3-trifluorometilanilina (6,18 g), diciandiamida (7,54 g) y ácido clorhídrico 4N (22,5 ml), proporcionando una solución transparente. La solución se hizo alcalina (hidróxido sódico 10N), y el precipitado que se formó fue recogido y lavado con agua. La base cruda fue extraída con ácido acético 2N caliente (50 ml), y el extracto se hizo alcalino (hidróxido sódico 10N), precipitando así 4-nitro-3-tri-

30
21.8.68.



17
fluorometilfenilbiguanida, que dio prismas de color naranja, con alcohol, p.f. de 149 a 150°C.

5 La reacción de esta biguanida (4,8 g) con ácido metanosulfónico 1N, por el método del ejemplo 14, dio metanosulfonato de 1-amidino-3-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-urea, en forma de agujas amarillas, p.f. igual a 245°C, con descomposición; la base, por cristalización con alcohol acuoso, formó agujas sedosas de color amarillo claro, p.f. igual a 202°C con efervescencia.

10

Ejemplo 22

Se aplicó el método del ejemplo 15 a la 4-ciano-3-fluoroanilina (Solicitud de patente EE.UU. nº 522.817). El clorhidrato de biguanida se separó de la mezcla de reacción, y tenía un p.f. igual a 274°C con descomposición; la base formó placas blancas, p.f. igual a 169,5°C con efervescencia.

15

El metanosulfonato de 1-amidino-3-(4-ciano-3-fluorofenil)-urea cristalizó con agua en forma de prismas blancos, p.f. de 241 a 242°C, con efervescencia; la base tenía un p.f. de 205 a 206°C, con efervescencia.

20

Ejemplo 23

Se aplicó el método del ejemplo 21 a la 3-cloro-4-nitroanilina. La biguanida cristalizó con alcohol formando hojillas amarillas, p.f. igual a 178°C, y el metanosulfonato de 1-amidino-3-(3-cloro-4-nitrofenil)-urea con agua, formando prismas amarillos, p.f. igual a 241°C con descomposición.

25

Ejemplo 24

Se obtuvo una solución de guanidina por reacción de una solución de etóxido sódico en etanol (15 ml)

30
21.8.68.

342707



con un equivalente de clorhidrato de guanidina (2,1 g). Después de separar el cloruro sódico por filtración, se añadió 1-(3,4-diclorofenil)-urea (4,1 g), y la solución fue evaporada a sequedad. El residuo fue calentado en un baño a 130°C durante 3 horas, durante el cual tiempo se desprendió amoníaco. Luego se extrajo el residuo con ácido etanosulfónico 0,1N caliente. El extracto se hizo alcalino, con lo cual se separaron cristales blancos lanosos de 1-amidino-3-(3,4-diclorofenil)-urea. La recristalización con alcohol acuoso dio el hidrato, p.f. de 95 a 98°C, solo o en mezcla con el producto del ejemplo 8. La identidad fue confirmada por cromatografía en capa delgada, usando gel de sílice.

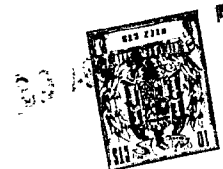
Ejemplo 25

Se obtuvo una solución de guanidina por reacción de una solución de etóxido sódico en etanol (15 ml) con un equivalente de clorhidrato de guanidina (2,1 g). Después de separar el cloruro sódico por filtración, se añadió 1-(3,4-diclorofenil)-3,3-dietilurea (5,2 g), y la solución fue evaporada a sequedad. El residuo fue calentado en un baño a 120°C durante 2,5 horas, desprendiéndose libremente dietilamina. La masa fundida fue sometida a extracción con ácido etanosulfónico 0,1N (200 ml), en el cual se disolvió la mayor parte, y con enfriamiento se separaron agujas blancas de etanosulfonato de 1-amidino-3-(3,4-diclorofenil)-urea, cuya recristalización con etanol dio prismas blancos, p.f. igual a 222°C, no reducido por mezcla con el producto correspondiente del ejemplo 8.

Ejemplo 26

Se preparó isocianato de 3-cloro-4-cianofenilo,

12.8.67.



p.f. de 84 a 86°C. a partir de 3-cloro-4-cianoanilina, por un método descrito en J. Amer. Chem. Soc., 1938, 60, 2675. Una solución del isocianato (7 g) en dioxano seco (50 ml) fue tratada, gota a gota, con agitación, con una solución de dietilamina (2,75 g) en dioxano seco (25 ml). La solución fue agitada durante 30 min, después de la adición, y luego fue evaporada a sequedad, El residuo fue cristalizado con alcohol acuoso, formando hojillas de color ante (8,4 g), p.f. de 110 a 111°C, de 1-(3-cloro-4-cianofenil)-3,3-dietilurea.

Esta urea (5,3 g) fue hecha reaccionar con guanidina base, por el método del ejemplo 24, y así se obtuvo etanosulfonato de 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-urea. La recristalización con metanol dio cristales característicos de esta sal, p.f. de 223 a 224°C, no reducido por mezcla con el producto correspondiente del ejemplo 15.

Ejemplo 27

Se añadió sodio en rebanadas (0,75 g) a acetona (40 ml), y la suspensión caliente que resultó fue tratada con tiocianato de guanidina (4,43 g). Se añadió isotiocianato de 3,4-diclorofenilo (5,1 g), y la mezcla fue calentada a reflujo durante 5 min, y luego vertida sobre hielo. El producto precipitado fue recogido y cristalizado con metanol, formando placas incoloras (2,8 g), p.f. igual a 168,5°C, con enérgica efervescencia. Esta sustancia, 1-amidino-3-(3,4-diclorofenil)-tiourea (1 g) fue calentada a reflujo en solución metanólica (20 ml), con yoduro de metilo (1 ml) durante 30 min. Por evaporación de la solución y adición de álcali, precipitó 1-amidino-3-(3,4-diclorofenil)-S-metilisotiourea, la cual, por crist

30
12.8.67.



lización con metanol, formó rombos incoloros, p.f. de
165 a 166°C con efervescencia. Esta sustancia (600 mg)
fue añadida por porciones a peróxido de hidrógeno de 100
volúmenes. Cuando hubo cesado la reacción enérgica, el
5 producto fue recogido y disuelto en agua hirviendo, que-
dando un pequeño residuo. Por adición de álcali a la solu-
ción precipitó 1-amidino-3-(3,4-diclorofenil)-urea, que
fue caracterizada en forma del etanosulfonato, p.f. de
223 a 224°C con efervescencia, y era idéntica al producto
10 del ejemplo 8.

Ejemplo 28

La reacción entre 3-cloro-4-cianoanilina y tio-
fosgeno proporcionó buen rendimiento de isotiocianato de
3-cloro-4-cianofenilo, que cristalizó con ciclohexano en
15 forma de prismas de color ante, p.f. igual a 77,5°C, y
que fue convertido, por los métodos del ejemplo 27, suce-
sivamente en 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-tiourea,
prismas blancos de p.f. igual a 199,5°C con efervescencia,
y 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-S-metilisotiourea,
20 agujas blancas de p.f. igual a 165°C con efervescencia.
La última citada fue oxidada de forma análoga con peróxi-
do de hidrógeno, proporcionando 1-amidino-3-(3-cloro-4-
cianofenil)-urea, p.f. igual a 212°C con efervescencia,
idéntica al producto del ejemplo 15.

25

Ejemplo 29

Se calentaron a reflujo piridina (10 ml), HCl
4N (2,5 ml) y benceno (10 ml), en un aparato Dean-Stark,
hasta que ya no se recogió más agua. Luego se separó ben-
ceno por destilación, y se añadió al residuo 3-cloro-4-
30 cianoanilina (1,52 g) y diciandiamida (0,92 g). La mezcla
12.8.67.



fue calentada a reflujo durante 2,5 horas, y durante este tiempo se separó un sólido. Después de enfriar, el sólido fue recogido por filtración y lavado con alcohol. Tenía un p.f. igual a 258°C, y era el clorhidrato de 3-cloro-4-cianofenilbiguanida, cuya base fue convertida en etanosulfonato de 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-urea por el método del ejemplo 15.

Ejemplo 30

Se calentaron metanosulfonato de 1-amidino-3-(3-cloro-4-nitrofenil)-urea (6,2 g, ejemplo 23), cloruro estannoso cristalino (13,6 g) y HCl 1N (54 ml), hasta conseguir una solución. Con enfriamiento, se separó diclorhidrato de 1-amidino-3-(4-amino-3-clorofenil)-urea crudo, que fue recristalizado con agua, formando hojillas blancas (2,7 g) que empezaron a descomponerse a aproximadamente 200°C, y se hicieron negras a 220°C. Una solución de esta sal (0,45 g) en agua (12,5 ml) fue diazotada con nitrato sódico (0,11 g), y la solución resultante fue añadida a una solución, a 95°C, preparada con sulfato cuproso cristalino (0,4 g), cianuro potásico (0,5 g) y agua (5 ml). Cuando hubo cesado la efervescencia (30 min), la mezcla de reacción fue enfriada y filtrada. El sólido fue extraído con agua caliente, y el extracto fue hecho alcalino. La base parduzca que precipitó de esta forma se comportó como 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-urea, en un cromatograma en capa delgada, que mostraba una mancha que tenía la característica fluorescencia azul a la luz ultravioleta, y que no dio color con los reactivos de Ehrlich. Fue purificada en forma de etanosulfonato, p.f. igual a 224°C.

30
21.8.68.

342707



Ejemplo 31

5 Se mezclaron isocianato de 3,4-diclorofenilo (3,7 g) y tiourea (1,5 g), y fueron calentados a 100°C durante 3 horas. El producto sólido fue cristalizado con metanol, y formó agujas blancas (2,5 g), p.f. igual a 219°C con efervescencia, de 1-(3,4-diclorofenil)-4-tiobiuret.

10 Esta sustancia (1 g) fue calentada a reflujo con metanol (25 ml) y yoduro de metilo (1 ml), hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución fue concentrada hasta la mitad de su volumen, y añadida a una solución saturada (10 ml) de amoníaco en metanol. Al cabo de 48 horas, la solución fue evaporada y la goma residual fue extraída con ácido etanosulfónico 0,1N. El extracto fue concentrado y abandonado para que cristalizase. La primera

15 recolección, que fundió a de 217 a 219°C con efervescencia, fue recristalizada con etanol. Se separaron unas placas incoloras, p.f. de 223 a 224°C con efervescencia, de etanosulfonato de 1-amidino-3-(3,4-diclorofenil)-urea.

Ejemplo 32

20 Se disolvió sodio (0,7 g) en acetona (40 ml), y se añadió a la suspensión resultante tiocianato de guanidina (3,5 g). Se añadió isocianato de 3,4-diclorofenilo (3,75 g), con agitación, a la solución transparente que se formó. Al cabo de 1 hora, la solución fue vertida en

25 agua. Se formó un precipitado amorfo que fue separado y extraído con ácido etanosulfónico 0,1N (200 ml), pero que do mucho sin disolver. El extracto fue concentrado hasta pequeño volumen, hasta que se separó un producto crudo cristalino. La recristalización de este material con etanol proporcionó placas incoloras de etanosulfonato de

30

12.8.67.



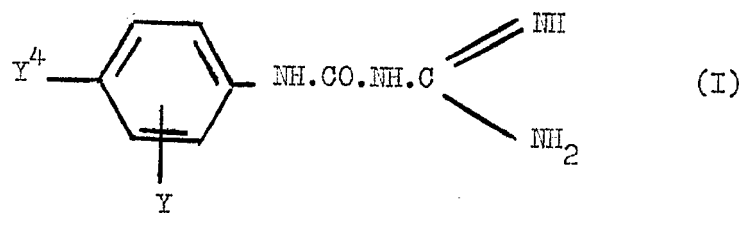
1-amidino-3-(3,4-diclorofenil)-urea, p.f. de 223 a 224°C.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 7 de Julio de 1966, bajo el número 30479/66; 16 de Diciembre de 1966, número 56546/66; 3 de Febrero de 1967, número 5391/67 y 25 de Abril de 1967, número 19028/67 provisionales, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Método para preparar una amidinourca de fórmula (I):



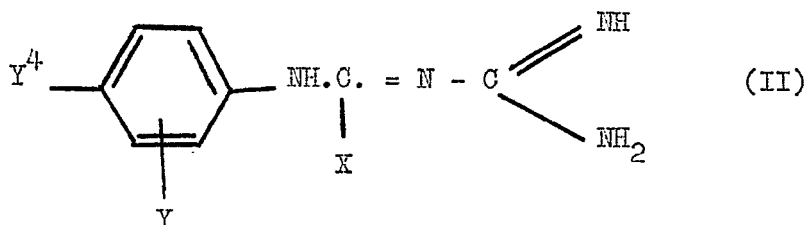
o una sal de adición de ácido de la misma, donde Y⁴ es halógeno cuando Y es un sustituyente trihalometilo, nitrilo o nitro en la posición 3, o un sustituyente halógeno en

342707



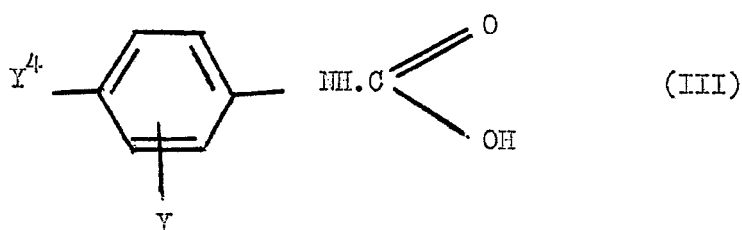
la posición 3 o tanto en la posición 3 como en la 6; o Y^4 es trihalometilo o nitrilo cuando Y es hidrógeno o es un sustituyente halógeno o alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en la posición 2 ó 3; o Y^4 es nitro cuando Y es un sustituyente trihalometilo o halógeno en la posición 3; caracterizado porque: (a) el átomo de oxígeno del grupo carbonilo es introducido en un compuesto de fórmula (II), donde Y^4 e Y son según se han definido antes:

5



10

en vez del grupo reactivo X; (b) se hace reaccionar guanidina con un derivado reactivo de un ácido fenilcarbámico sustituido de fórmula (III):



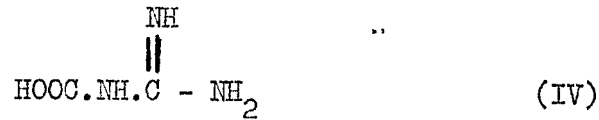
donde Y^4 e Y son según se han definido antes; (c) se hace reaccionar una anilina $Y, Y^4\text{-C}_6\text{H}_3\text{NH}_2$, o un derivado reactivo de la misma, donde Y^4 e Y son según se han definido antes, con un derivado reactivo de ácido guanidinocarboxíli-

16

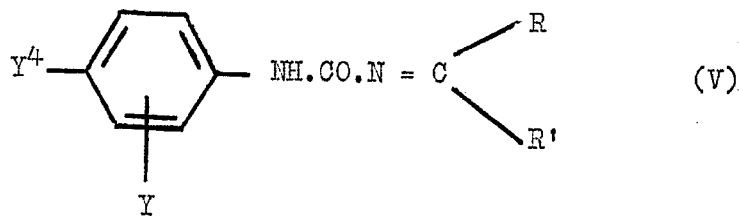
21.8.68.



co, de fórmula (IV):



(d) se somete a aminólisis una metilénurea de fórmula (V):



donde R y R' son sustituyentes reactivos, e Y e Y⁴ son según se han definido antes; (e) se hace reaccionar una 1-amidino-3-(aminofenil)-urea diazotada con una sal cianuro o haluro de un metal alcalino, o una sal de cobre, para proporcionar una amidinourea de fórmula (I), donde al menos una de la Y⁴ e Y es halógeno o nitrilo, según sea apropiado.

2.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque Y⁴ es nitrilo o trifluorometilo cuando Y es hidrógeno o es un sustituyente halógeno en la posición 2 ó 3; o Y⁴ es halógeno cuando Y es un sustituyente nitrilo, nitro, halógeno o trifluorometilo en la posición 3.

3.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque Y⁴ es nitrilo e Y es hidrógeno o es un sustituyente halógeno en la posición 2 ó 3.

4.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque Y⁴ es halógeno e Y es un sustituyente halógeno, nitrilo o nitro en la posición 3.

20
12.8.67.

342707



5.- Método según la reivindicación 1(a), caracterizado porque la introducción comprende la reacción de una biguanida de fórmula (II), donde X es un grupo imino, con un agente de hidrólisis, por ejemplo un ácido.

5 6.- Método según la reivindicación 1(a), caracterizado porque se hace reaccionar una biguanida de fórmula (II), donde X es un grupo imino, con ácido nitroso.

10 7.- Método según la reivindicación 5, caracterizado porque el agente de hidrólisis es un ácido acuoso fuerte.

8.- Método según la reivindicación 5, caracterizado porque el ácido es ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o ácido clorhídrico.

15 9.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1(a) y 5 a 8, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) es 3-cloro-4-cianofenilbiguanida.

20 10.- Método según la reivindicación 1(a), caracterizado porque la introducción comprende oxidar el compuesto de fórmula (II), donde X es un grupo tio o tio sustituido.

11.- Método según la reivindicación 10, donde el grupo tio sustituido es un grupo alcoholtio, ariltio o aralcoholtio.

25 12.- Método según la reivindicación 10 u 11, caracterizado porque el agente de oxidación es un peróxido.

30 13.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) es una 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-tiourea S-sustituída.

30
12.8.67.

342707



14.- Método según la reivindicación 1(b), caracterizado porque se hace reaccionar con guanidina un derivado de isocianato del ácido fenilcarbámico de fórmula (III).

5 15.- Método según la reivindicación 1(b), caracterizado porque se hace reaccionar con guanidina una amida del ácido fenilcarbámico de fórmula (III).

10 16.- Método según la reivindicación 1(b), caracterizado porque se hace reaccionar con guanidina una amida N-sustituída del ácido fenilcarbámico de fórmula (III).

17.- Método según la reivindicación 16, caracterizado porque el derivado de amida N-sustituída es un derivado de N,N-dialcoholamida.

15 18.- Método según la reivindicación 1(b), caracterizado porque se hace reaccionar con guanidina un éster del ácido fenilcarbámico.

19.- Método según la reivindicación 18, caracterizado porque el éster es un éster alcohólico.

20 20.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1(b) y 14 a 19, caracterizado porque la guanidina está en forma de base de guanidina.

25 21.- Método según la reivindicación 1(b) y 14 a 20, caracterizado porque el derivado fenilcarbámico de fórmula (III) es un derivado reactivo del ácido 3-cloro-4-cianofenilcarbámico.

22.- Método según la reivindicación 1(c), caracterizado porque el derivado de ácido guanidinocarboxílico es dicianidamida, y la reacción con la anilina se efectúa en presencia de al menos el doble del equivalente de un

30
12.8.67.



ácido fuerte acuoso, respecto a la ditiocarbamida.

23.- Método según la reivindicación 22, donde la anilina es 3-cloro-4-cianoanilina.

5 24.- Método según la reivindicación 1(b), caracterizado porque la metilénurea es un 1-(Y⁴, Y-fenil)-4-tiobiuret S-sustituído.

25.- Método según la reivindicación 24, caracterizado porque el tiobiuret es un S-alcohol-1-(Y⁴, Y-fenil)-4-tiobiuret.

10 26.- Método según la reivindicación 25, caracterizado porque el tiobiuret es un S-alcohol-1-(3-cloro-4-cianofenil)-4-tiobiuret.

15 27.- Método según la reivindicación 26, caracterizado porque la metilénurea de fórmula (IV) es S-metil-1-(3-cloro-4-cianofenil)-4-tiobiuret.

28.- Método según la reivindicación 27, caracterizado porque el tiobiuret es tratado con una solución alcohólica de amoníaco.

20 29.- Método según la reivindicación 1(d), caracterizado porque, en la metilénurea, R y R' son grupos alcoxi.

30.- Método según la reivindicación 1(d), caracterizado porque, en la metilénurea, R' es un grupo amino y R es un grupo ariloxi.

25 31.- Método según la reivindicación 1(d), caracterizado porque, en la metilénurea, R' es un grupo amino y R es un grupo aralcoxi.

32.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1(d) y 28 a 31, caracterizado porque, en la metilénurea de fórmula (IV), Y⁴ es nitrilo e Y es cloro en la

30
12.8.67.



30 A

posición 3.

5 33.- Método para preparar una composición farmacéutica de 1-amidino-3-(fenilo sustituido)-urea, según la reivindicación 1, o una sal de adición de ácido de la misma, caracterizado porque se mezcla la amidinourea, o su sal de adición de ácido, con un vehículo aceptable para la misma.

10 34.- Método según la reivindicación 33, caracterizado porque se mezcla un vehículo sólido con la amidinourea, o con una sal de adición de ácido de la misma.

35.- Método según la reivindicación 34, caracterizado porque la operación de mezcla comprende también la granulación con el vehículo sólido.

15 36.- Método según la reivindicación 33, caracterizado porque los gránulos de la amidinourea, o sal de adición de ácido de la misma, son comprimidos para formar tabletas.

20 37.- Método según la reivindicación 33, caracterizado porque la amidinourea es disuelta o suspendida en un vehículo líquido.

38.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37, caracterizado porque la amidinourea es 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-urea, o una sal de adición de ácido de la misma.

25 39.- Método para preparar una amidinourea.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

12.8.67.

342707



Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas es
critas a máquina por una sola cara.

30 AGO. 1967

Madrid,

P. A.

Alberto de Elzabur
Por Poder

342707

G.D.S.

12.8.67.