

384873



PATENTE DE INVENCION

SECCION	
CLASIFICACION	
CLASE	e07 A61
SUBCLASE	e K

Ref: ICI Case PH.22279-SPAIN.

384873

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de benzamidina.

=====

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra.

=====

Este invento se refiere a un proceso para la obtención de nuevos compuestos aromáticos que poseen actividad anti-virus, y en particular a compuestos que son activos contra rinovirus, y que por lo tanto son particularmente útiles para la profilaxis o tra-

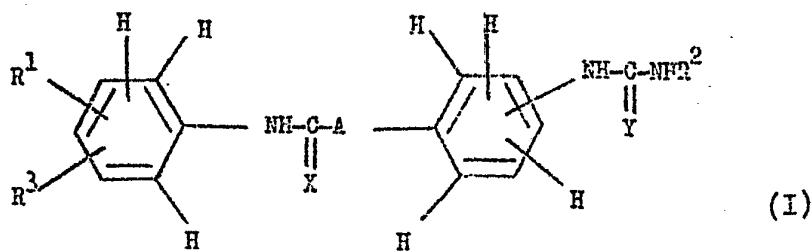
5.

POOR QUALITY



tamiento del resfrío común en el hombre.

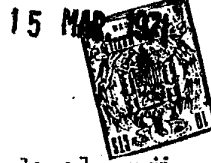
Conforme al invento se provee el procedimiento para la obtención de un compuesto de la fórmula



en la cual cuando:

5. A es una ligadura directa, X e Y son radicales imino, R¹ y R³ son cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alquilo de uno a 8 átomos de carbono, o un radical alcoxi, alcocarbonilo o acilamino de 1 a 6 átomos de carbono, y R² es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de cadena recta o ramificada y de hasta 8 átomos de carbono, un radical fenilo o un radical fenilo sustituido que lleva como sustituyente un átomo de halógeno, un radical hidroxi, un radical alcoxi o acilamino de hasta 6 átomos de carbono o un radical dialquilamino en el cual cada radical alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono; pero excluyendo la N-p-clorofenil-4-(3-isopropilguanidino)benzamidina y la N-p-clorofenil-3-(3-isopropilguanidino)benzamidina; y cuando
20. A es un radical imino, uno de los X e Y es un radical imino y el otro un átomo de azufre, y R¹, R² y R³ tienen los significados anteriormente expresados; pero excluyendo la 1-p-clorofenil-3-(p-tioureaifenil)guanidina y la 1-p-clorofenil-3-(p-guanidinofenil)tiourea; y cuando

- 3 1384873



- A, X e Y son radicales imino, y cuando el radical $\text{-NH-C}^{\text{Y}}\text{-NHR}^2$ se encuentra en la posición meta, R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados anteriormente expresados; y cuando el radical $\text{-NH-C}^{\text{Y}}\text{-NHR}^2$ se encuentra en la posición para, R^2 es tanto un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de cadena ramificada y con 4 a 8 átomos de carbono, un radical alquilo de cadena recta con 5 a 8 átomos de carbono, un radical metilo, etilo, n-propilo o fenilo, o un radical fenilo sustituido como el definido anteriormente, y R^1 y R^3 tienen los significados anteriormente expresados; cuando R^2 es un radical isopropilo o n-butilo, y R^1 tiene tanto el significado anteriormente expresado y R^3 es un átomo de halógeno, un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, un radical alcoxi, alcoxibonilo o acilamino con 1 a 6 átomos de carbono, cuando R^1 es un átomo de fluoro o iodo, un radical alquilo de 2 a 8 átomos de carbono o un radical alquilo con 2 a 6 átomos de carbono, y R^3 es un átomo de hidrógeno; pero excluyendo la 1-p-clorofenil-3-(p-guanidinofenil)guanidina y la 1-fenil-3-p-(3-fenilguanidino)fenilguanidina; y las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Un valor apropiado para R^1 o R^3 cuando son un átomo de halógeno constituye, por ejemplo, los átomos de fluoro, cloro, bromo o iodo, un valor apropiado para R^1 , R^2 o R^3 cuando son radicales alquilo lo constituye, por ejemplo, el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, isopentilo o 3-pentilo; un valor apropiado para R^1 o R^3 cuando son radicales alcoxi lo constituye, por ejemplo, el radical me-
- 25.
- 30.

POOR
QUALITY

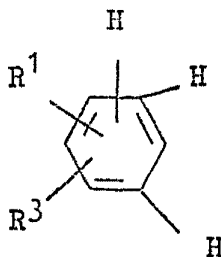
- 4 15
384873



5. tóxi, etoxi o isopropoxi; un valor apropiado para R^1 o R^3 cuando son radicales alcóxicarbonilo lo constituye, por ejemplo, el radical metóxicarbonilo; y un valor apropiado para el sustituyente halógeno en R^2 cuando es un radical fenilo sustituido lo constituye, por ejemplo, un átomo de cloro o bromo.

10. Una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, es por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico y tal como el hidrocioruro, sulfato o fosfato, o una sal con un ácido orgánico tal como un ácido carboxílico, y por ejemplo un acetato, benzoato, tartrato, adipato, lactato, citrato, gluconato, oxalato o succinato, o con un ácido sulfónico, y por ejemplo un metano-sulfonato o tolueno-p-sulfonato.

15. Un valor particular para R^1 es un átomo de hidrógeno o el radical 3- o 4-cloro, 4-bromo, 4-iodo, 4-fluoro, 4-metilo, 4-isopropilo, 4-metoxi, 4-etoxi, 4-isopropoxi, o 4-metóxicarbonilo, y un valor particular para R^3 es un átomo de hidrógeno o el radical 4-metilo o 3-cloro. Los valores particulares para el radical
- 20.



(II)

cuando R^3 es distinto a hidrógeno, son los radicales 3,4-diclorofenilo y 3-cloro-4-metil-fenilo.

Un valor particular para R^2 es el radical metilo,

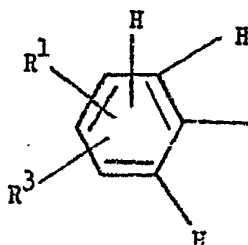


etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, isopentilo, 3-pentilo o p-clorofenilo.

5. Un grupo preferido de compuestos obtenidos mediante este invento, comprende aquellos compuestos donde R^2 es un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, o más particularmente de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, isopentilo o 3-pentilo.

10. Un grupo preferido ulterior de estos compuestos comprende aquellos donde R^3 es un átomo de hidrógeno.

15. Otro grupo preferido de compuestos obtenidos mediante el invento, comprende aquellos en donde A es una ligadura directa, X e Y son radicales imino. En este grupo de compuestos, un valor preferido para R^1 es el átomo de cloro o de fluoro, y un valor preferido para R^3 es un átomo de hidrógeno, particularmente cuando el radical



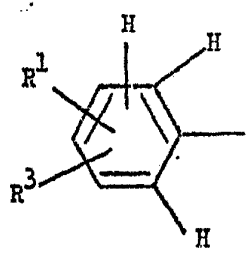
(II)

20. representa al radical 3-clorofenilo, 4-clorofenilo o 4-fluorofenilo, y un valor preferido para R^2 es el átomo de hidrógeno o el radical etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo o t-butilo.

Un grupo preferido ulterior de estos compuestos comprende aquellos donde A y X son radicales imino e Y es un radical imino o un átomo de azufre, y aquellos donde A e Y son radicales imino y X es un átomo de azufre.



En este grupo de compuestos, un valor preferido para R^1 es el átomo de hidrógeno, cloro, bromo o yodo, o el radical metilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi o metoxicarbonilo, y un valor preferido para R^3 es el átomo de hidrógeno o de cloro así como el radical metilo, de manera tal que un valor particular para el radical



(II)

es el radical fenilo, 3-cloro-, 4-cloro-, 4-bromo-, 4-yodo-, 4-metil-, 4-isopropil-, 4-metoxi-, 4-etoxi-, 4-isopropoxi-, 4-metoxicarbonil-, 3-cloro-4-metil- ó 3,4-diclorofenilo, y un valor preferido para R^2 es el átomo de hidrógeno, o el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, isopentilo, 3-pentilo o p-clorofenilo.

15. Los compuestos anti-virus particularmente preferidos que se obtienen por medio del invento son: N-p-clorofenil-4-(3-isobutilguanidino)benzamidina, 1-p-clorofenil-3-m-(3-isopropiltioureido)fenilguanidina, 1-p-clorofenil-3-m-(3-isobutiltioureido)fenilguanidina, 1-p-clorofenil-3-p-(3-etilguanidino)fenilguanidina, 1-p-clorofenil-3-m-(3-isobutilguanidino)fenilguanidina y 1-p-etoxifenil-3-m-(3-isobutiltioureido)fenilguanidina, y las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

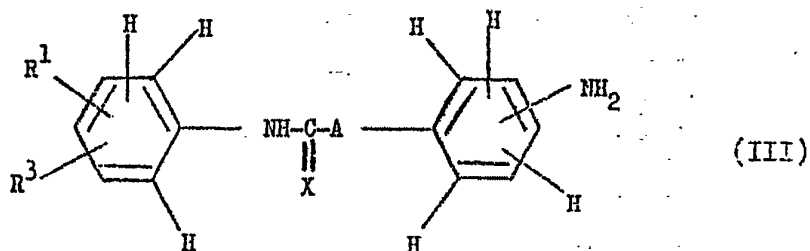
Conforme al invento, se provee entonces el proce-



dimiento para la obtención de estos compuestos y que comprende:

(a) para aquellos compuestos en los cuales Y es un átomo de azufre, la reacción de un compuesto amino de la fórmula

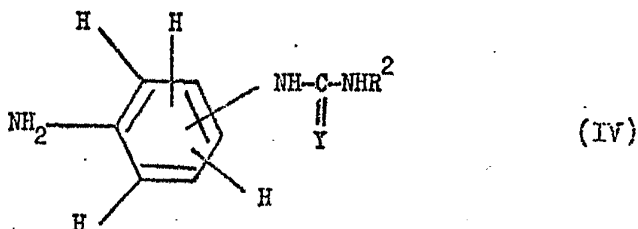
5.



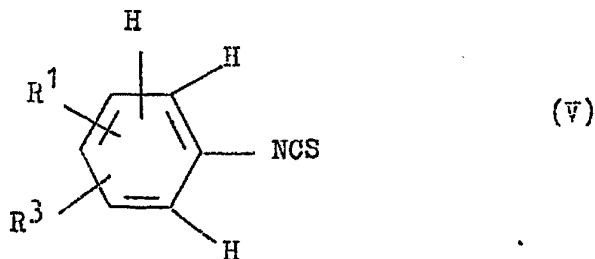
con un isotiocianato de la fórmula R^2NCS , en la cual R^1 , R^2 , R^3 y A tienen los significados anteriormente expresados y X es un radical imino;

10.

(b) para aquellos compuestos en los cuales X es un átomo de azufre, la reacción de un compuesto amino de la fórmula



con un isotiocianato de la fórmula

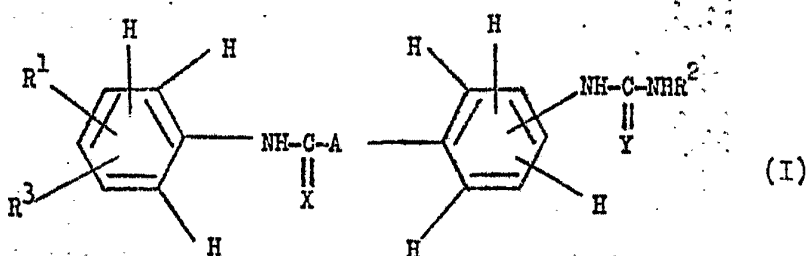




en la cual R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados anteriormente expresados e Y es un radical imino;

(c) para aquellos compuestos donde ambos X e Y son radicales imino, la reacción de una tiourea de la fórmula

5.



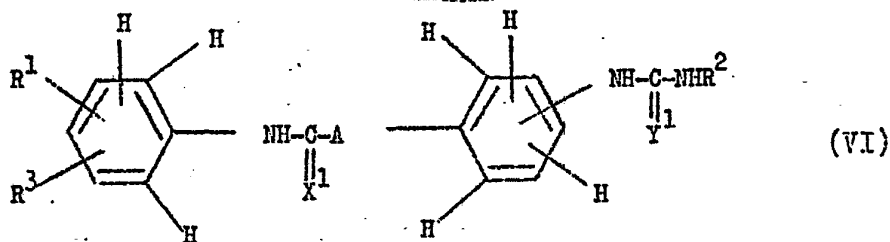
en la cual R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados anteriormente expresados, y cuando A es una ligadura directa, X es un radical imino e Y es un átomo de azufre, en tanto que cuando A es un radical imino, por lo menos uno de los X e Y es un átomo de azufre y el otro, si existe, es un radical imino, con amoniaco en presencia de un catalizador;

10.

(d) para aquellos compuestos en los cuales cuando

A es un radical imino, y al menos uno de los X e Y es un radical imino, o cuando A es una ligadura directa y X e Y son radicales imino, la reacción de amoniaco con un compuesto de la fórmula

15.





- en la cual R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados anteriormente expresados, y cuando A es un radical imino, al menos uno de los X^1 e Y^1 es un radical de la fórmula $=\oplus SR^4.Z^\ominus$, en la cual Z es un átomo de cloro, bromo o yodo, y R^4 es un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical aralquilo de hasta 10 átomos de carbono, y cuando sólo uno de los X^1 e Y^1 tienen los significados expresados, el otro es un radical imino o un átomo de azufre; y cuando A es una ligadura directa, X^1 es un radical imino e Y^1 es un radical de la fórmula $=\oplus SR^4.Z^\ominus$ tal como definida anteriormente.
- 5.
- 10.

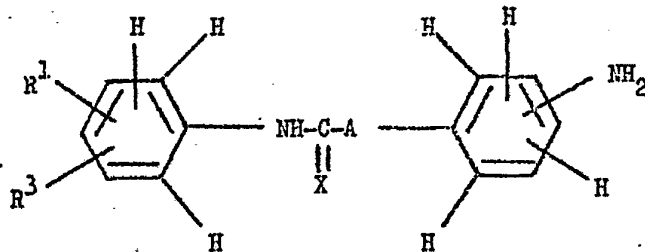
- Debe naturalmente entenderse que puede emplearse también los procesos químicamente equivalentes al proceso (a) y (b) en donde los radicales interactuantes se intercambian en los dos materiales de partida.
- 15.

- Un catalizador apropiado que puede emplearse en el proceso del invento lo constituye, por ejemplo, un óxido de un elemento perteneciente a los grupos IIB o IVA de la Tabla Periódica, por ejemplo óxido de mercurio u óxido de plomo.
- 20.

Un valor apropiado para R^4 , es por ejemplo un radical metilo, etilo o bencilo.

- El procedimiento del invento puede realizarse en presencia de un diluyente o solvente inerte, por ejemplo piridina para los procesos (a) y (b), o etanol para los procesos (c) o (d), y también puede ser llevado a cabo a temperaturas ambiente o puede acelerarse o completarse mediante la aplicación de calor.
- 25.

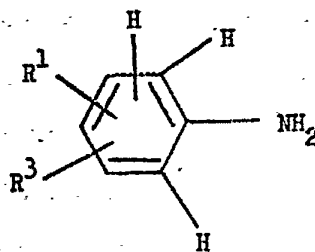
El compuesto amino de la fórmula



(III)

empleado como material de partida en el procedimiento del invento, puede ser obtenido con materiales usuales y mediante reacciones químicas bien conocidas, de la manera siguiente: Para aquellos materiales de partida donde

5. A significa una ligadura directa y X es el radical imino, haciendo reaccionar un derivado de anilina de la fórmula

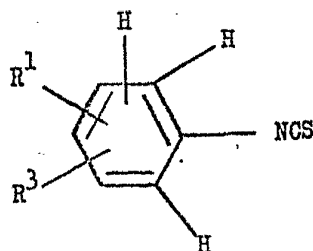


(VII)

con haluro de nitrobenzilo, convirtiendo la anilida así obtenida en un iminocloruro mediante una mezcla de pentacloruro de fósforo y oxiclóruo de fósforo, reaccionando al imino cloruro con amoníaco para dar una amidina, y finalmente reduciendo catalíticamente el grupo nitro a grupo amino; y para aquellos materiales de partida en los cuales A y X son radicales imino, haciendo reaccionar un isotiocianato de la fórmula

10.

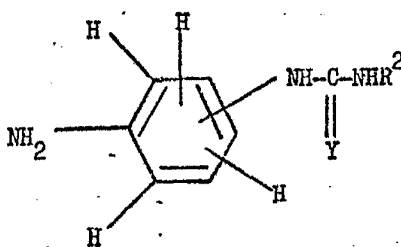
15.



(V)

con una nitroanilina, convirtiendo la tiourea así obtenida en guanidina mediante amoniaco en presencia de óxido de mercurio y reduciendo el grupo nitro al grupo amino.

5. El compuesto amino de la fórmula

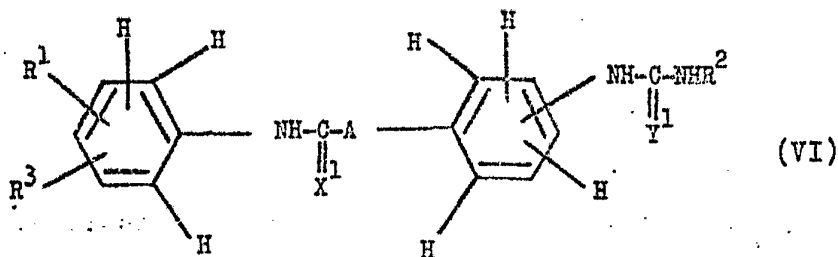


(IV)

empleado como material de partida en el procedimiento del invento, puede obtenerse a partir de materiales comunes y mediante reacciones químicas bien conocidas, tanto por reacción de una tioureido-anilina con amoniaco.

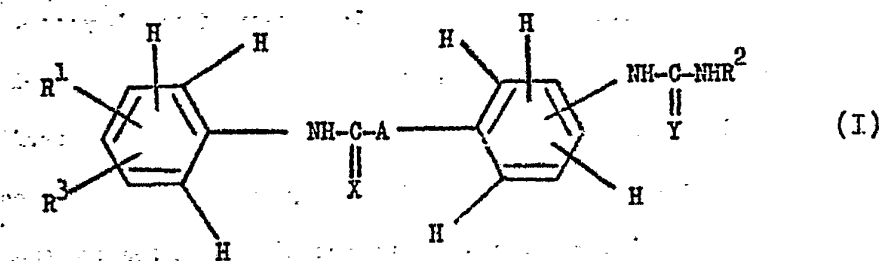
10. en la presencia de óxido de mercurio, cuanto por reacción de un isotiocianato de la fórmula R^2NCS con una nitroanilina, convirtiendo la tiourea así obtenida en una guanidina por medio de amoniaco en presencia de óxido de mercurio, y reduciendo el grupo nitro al grupo amino.

15. El compuesto de la fórmula



5. empleado como material de partida en el procedimiento del invento, puede obtenerse mediante reacción de un haluro de la fórmula R⁴Z con un compuesto de la fórmula anterior en el cual cuando A es una ligadura directa, X¹ es un radical imino e Y es un átomo de azufre, y cuando A es un radical imino, al menos uno de los X¹ e Y¹ es un átomo de azufre.

Los compuestos de la fórmula



10. empleados como materiales de partida para el procedimiento del invento, y en donde A es tanto una ligadura directa e Y es un átomo de azufre, cuanto A es un radical imino e Y es un átomo de azufre, puede ser preparada mediante los procesos descritos anteriormente para compuestos correspondientes en donde Y es un radical imino, pero

15. omitiendo en cada caso la etapa que implica convertir un radical tioureido en un radical guanidino mediante reacción con amoníaco en presencia de un óxido de mercurio.

Tal como se ha explicado anteriormente, los nuevos



384873

- compuestos poseen actividad anti-virus, y en particular resultan activos contra los rinovirus, que se encuentran entre aquellos virus causantes del resfrío común en el hombre. Esta actividad se demuestra por un ensayo de
5. cultura de tejido en células pulmonares de embriones humanos, mediante el cual puede mostrarse que los compuestos del invento inhiben el crecimiento de por lo menos 24 diferentes rinovirus a una concentración inferior a 12,5 $\mu\text{g.}/\text{ml.}$ sin producir al mismo tiempo ningún
10. efecto tóxico detectable en las células del cultivo de tejido. También como se ha expresado anteriormente, los nuevos compuestos son útiles para la profilaxis o tratamiento del resfrío común en el hombre, y a estos propósitos se los incorpora como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas.
15. De tal manera, puede proveerse una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto juntamente con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
20. La composición farmacéutica puede hallarse bajo la forma de una tableta convencional, pastilla, cápsula, solución o suspensión acuosa o aceitosa, emulsión, gotas nasales, aspersiones, aerosoles, y puede ser fabricada mediante técnicas convencionales e incorporar excipientes también convencionales.
25. Las composiciones preferidas son aquellas que permiten al compuesto anti-virus producir un nivel virucida de dicho compuesto en aquellas partes del cuerpo donde normalmente se desarrollan los rinovirus, por ejemplo
30. la mucosa de la boca, nasal, garganta y bronquios, tanto



por aplicación directa de la composición a dichas partes, cuanto indirectamente produciendo un nivel sanguíneo suficiente del compuesto anti-virus luego de una dosificación oral.

5. Dichas composiciones preferidas para aplicación directa son, por ejemplo, pastillas que pueden disolverse lentamente en la boca, a fin de bañar a ésta y pasajes asociados con una solución del ingrediente activo, y aspersiones nasales bajo la forma de una solución del compuesto anti-virus en un líquido inerte farmacéuticamente aceptable, que puede ser inhalado y depositado en los pasajes nasales y bronquiales, constituyendo composiciones preferidas para el dosaje oral, por ejemplo, las tabletas.
10. Una tableta o pastillas apropiada contiene entre 25 y 250 mg de un compuesto anti-virus, o 25 a 50 mg de un compuesto preferido, y el régimen normal para la profilaxis o tratamiento del resfrío común es una tableta de 50 mg 2 a 4 veces por día, proporcionando una dosis diaria entre 100 y 200 mg por persona adulta.
15. Una aspersión nasal apropiada contiene entre 10 mg y 50 mg de un compuesto anti-virus por ml de solución y para la profilaxis o tratamiento del resfrío común, el paciente inhala aproximadamente 0,1 ml de dicha solución bajo la forma de una aspersión, de 3 a 6 veces por día de manera que en cada ocasión se administra una dosis de compuesto anti-virus comprendida entre 1 mg y 5 mg, o una dosis de 1 a 2 mg de uno de los compuestos preferidos, en cada ocasión proporcionando una dosis diaria comprendida entre 3 y 30 mg por persona adulta.
20. Una aspersión nasal apropiada contiene entre 10 mg y 50 mg de un compuesto anti-virus por ml de solución y para la profilaxis o tratamiento del resfrío común, el paciente inhala aproximadamente 0,1 ml de dicha solución bajo la forma de una aspersión, de 3 a 6 veces por día de manera que en cada ocasión se administra una dosis de compuesto anti-virus comprendida entre 1 mg y 5 mg, o una dosis de 1 a 2 mg de uno de los compuestos preferidos, en cada ocasión proporcionando una dosis diaria comprendida entre 3 y 30 mg por persona adulta.
25. Una aspersión nasal apropiada contiene entre 10 mg y 50 mg de un compuesto anti-virus por ml de solución y para la profilaxis o tratamiento del resfrío común, el paciente inhala aproximadamente 0,1 ml de dicha solución bajo la forma de una aspersión, de 3 a 6 veces por día de manera que en cada ocasión se administra una dosis de compuesto anti-virus comprendida entre 1 mg y 5 mg, o una dosis de 1 a 2 mg de uno de los compuestos preferidos, en cada ocasión proporcionando una dosis diaria comprendida entre 3 y 30 mg por persona adulta.
30. Una aspersión nasal apropiada contiene entre 10 mg y 50 mg de un compuesto anti-virus por ml de solución y para la profilaxis o tratamiento del resfrío común, el paciente inhala aproximadamente 0,1 ml de dicha solución bajo la forma de una aspersión, de 3 a 6 veces por día de manera que en cada ocasión se administra una dosis de compuesto anti-virus comprendida entre 1 mg y 5 mg, o una dosis de 1 a 2 mg de uno de los compuestos preferidos, en cada ocasión proporcionando una dosis diaria comprendida entre 3 y 30 mg por persona adulta.



Estas composiciones pueden también llevar otros compuestos farmacéuticamente útiles conocidos, por ejemplo, descongestivos nasales, antipiréticos o antisépticos.

5. Las composiciones o compuestos pueden ser empleadas profilácticamente de manera tanto general o en particular por personas que se encuentran, o pueden encontrarse, en contacto directo con otra persona que tiene una infección de rinovirus.

10. La administración de un compuesto o composición para el tratamiento de una persona que tiene una infección de rinovirus no aliviará en muchos casos los síntomas asociados, dado que para el momento en que estos síntomas aparecen la infección de rinovirus se encuentra

15. totalmente desarrollada, pero dicho tratamiento es útil para prevenir el contagio de la infección a otras personas.

El invento queda ilustrado pero no limitado por los siguientes ejemplos:

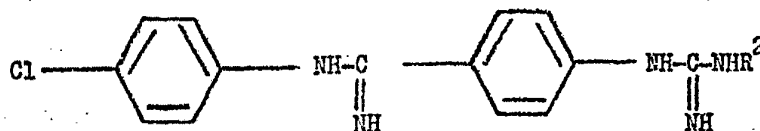
20. Ejemplo 1

Se agregan 0,56 g de óxido de mercurio amarillo y 0,9 g de N-p-clorofenil-4-(3-etiltioureido)benzamidina a una solución saturada de amoníaco en 25 ml de etanol. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas, se calienta a ebullición y se filtra en caliente, el filtrado se evapora a sequedad para dar N-p-clorofenil-4-(3-etilguanidino)benzamidina, p.f. 217-218°C, con descomposición, cristalizada desde etanol/acetato de etilo.

25. De manera similar, pero empleando la alquiltioureido-benzamidina adecuada como material de partida, se prepara

30.

ran los análogos que se muestran en la siguiente tabla.



R ²	P.f. (°C)	Solvente de cristalización
n-propilo	223-224	etanol/acetato de etilo
n-butilo	222-223	lavado con acetato de etilo
isobutilo	236-237	metanol
s-butilo	235-235,5	metanol
t-butilo	226-227	etanol

La N-p-clorofenil-4-(3-etiltioureido)benzamidina empleada como material de partida, puede obtenerse de la siguiente manera.

5. Se agregan 228 g de N-p-nitrobenzoil-p-cloroanilina a una mezcla agitada de 192 g de pentacloruro de fósforo y 220 g de oxicloriguro de fósforo, y la mezcla se calienta durante 4 horas en un baño de vapor. Se agregan 15 g de pentacloruro de fósforo y 20 g de oxicloriguro de fósforo, la mezcla se calienta a 105-110°C durante 2 horas, se filtra caliente y se deja enfriar.
10. El producto que cristaliza es filtrado, lavado con una fracción liviana de petróleo (p.e. 60-80°C) y secado para dar 199 g del iminocloruro.
15. Estos se agregan a una solución saturada de amoníaco en 2 litros de etanol. Se hace pasar más gas amoníaco durante 2 horas con agitación, y la mezcla es luego



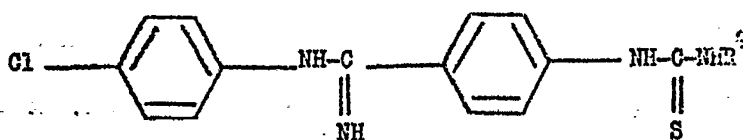
- agitada a temperatura ambiente durante 12 horas, y vertida en 3 litros de agua fría. Se recoge el precipitado, se lava con agua y cristaliza desde etanol acuoso para dar 147 g de N-p-clorofenil-4-nitrobenzamidina, p.f. 172-173,5°C.
- 5.
- Se disuelven 10 g del compuesto nitro anterior en 300 ml de etanol y se agita la solución con hidrógeno en presencia de 0,5 g de paladio sobre carbón al 5 %, hasta que termina la absorción de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora a sequedad, y el residuo se cristaliza desde etanol, para dar 7,6 g de 4-amino-N-p-clorofenilbenzamidina, p.f. 183-184,5°C. La reducción puede también, alternativamente, ser llevada a cabo empleando níquel Raney o hierro y ácido clorhídrico en vez del paladio sobre carbón.
- 10.
- Se agrega 1,07 g de isotiocianato de etilo a una solución de 1,7 g de 4-amino-N-p-clorofenilbenzamidina en 10 ml de piridina, se agita la mezcla durante 27 horas a una temperatura comprendida entre 35°C y 50°C, y luego se la vierte en 70 ml de agua fría. Se separa un aceite, el líquido es decantado y el aceite extraído varias veces con tolueno en ebullición. Los extractos de tolueno se vierten en un gran volumen de éter de petróleo con p.e. 40-60°C, y el sólido que precipita es inmediatamente filtrado, lavado con éter de petróleo y seco.
- 15.
- La cristalización desde etanol da 1,7 g de N-p-clorofenil-4-(3-etiltioureido)benzamidina, R_p 0,71 en el sistema de solvente descrito a continuación.
- 20.
- De manera similar, pero empleando el alquil-isotiocianato adecuado en vez del etil-isotiocianato, los
- 25.
- 30.

384873



- análogos que se indican en la tabla siguiente se obtienen sustancialmente puros, y quedan identificados por su punto de ebullición o valores R_F sobre cromatografía de capa delgada en placas de gel de sílice empleando una mezcla de 8 volúmenes de benceno, 1 volumen de metanol y 1 volumen de trietilamina como solvente de revelado.

Estos compuestos pueden emplearse como materiales de partida sin purificación ulterior.



R^2	R_F	P.F. ($^{\circ}C$)
etilo	0,71	168-169
n-propilo	0,67	
isopropilo		
n-butilo	0,73	
isobutilo	0,78	
s-butilo	0,72	
t-butilo	0,77	

10. Ejemplo 2

Se agregan 0,78 g de isotiocianato de isopropilo a una solución de 2,0 g de dihidrocloruro de 3-p-amino-fenil-1-p-clorofenilguanidina en 20 ml de piridina, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas.

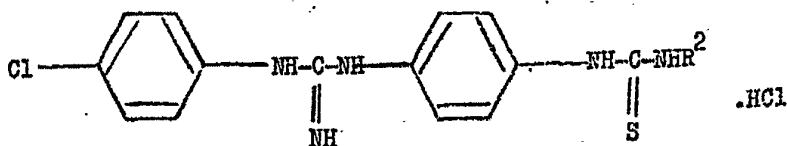
15. Se evapora la piridina bajo presión reducida, y el resi-



5. duo se agita con una mezcla de 10 ml de solución de hidróxido de sodio acuosa al 1 % y 40 ml de éter, dejándose reposar durante 24 horas. El producto que cristaliza es filtrado, lavado con agua, luego éter y es secado y cristalizado desde etanol disopropanol para dar hidrocloreuro de 1-p-clorofenil-3-p-(3-isopropiltioureido)fenilguanidina, p.f. 205-206°C.

10. De manera similar, pero empleando el isotiocianato apropiado en lugar de isopropil-isotiocianato, los análogos de la tabla siguiente fueron obtenidos, y quedan identificados por el punto de fusión o los valores R_F en cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice empleando una mezcla de 8 volúmenes de benceno, 1 volumen de metanol y 1 volumen de trietilamina como agente de revelado.

15.



R^2	R_F	P.F. (°C)
metilo	0,22	217,5-218
etilo	0,29	214 -215
n-propilo	0,32	206 - 207
n-butilo	0,42	202 - 202,5
isobutilo	0,37	205 - 205,5
s-butilo	0,38	194 - 194,5
t-butilo	0,39	-
p-clorofenilo	0,31	189 - 190

384873



El dihidrocloruro de 3-p-aminofenil-1-p-clorofenilguanidina empleado como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

5. Se agrega 17,0 g de una solución de p-clorofenilisotiocianato en 20 ml de piridina a una solución de 13,8 g de p-nitroanilina en 50 ml de piridina, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y luego se la vierte en 300 ml de agua, para precipitar un aceite que solidifica rápidamente. El sólido se filtra,

10. se lava con agua, seca y cristaliza desde acetato de etilo para dar 20,5 g de 1-p-clorofenil-3-p-nitrofeniltiourea, p.f. 176-177°C.

15. La nitrofeniltiourea se convierte en 1-p-clorofenil-3-p-nitrofenilguanidina (cristalizada desde etanol, p.f. 148-149°C) mediante el proceso descrito en el Ejemplo 1.

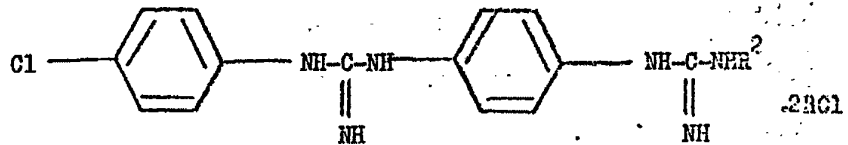
20. Se hidrogena 39,35 g de nitrofenilguanidina en paladio sobre carbón mediante el proceso descrito en la última parte del Ejemplo 1. La mezcla de reacción se filtra bajo nitrógeno, el filtrado se evapora a sequedad, y el residuo se trata con una solución de cloruro de hidrógeno en éter para dar un producto oleoso que solidifica al ser agitado con acetato de etilo. El sólido se filtra, se lava con isopropanol para eliminar las impurezas coloreadas, se cristaliza disolviendo en la cantidad mínima de metanol y agregando un exceso de isopropanol, para dar 29,1 g de dihidrocloruro de 3-p-aminofenil-1-p-clorofenilguanidina, p.f. superior a 250°C.

Ejemplo 3

30. Empleado el proceso descrito en el Ejemplo 1, ex-



cepto que se utiliza la 3-p-(3-alkiltioureido)fenil-1-p-clorofenilguanidina en vez de la N-p-clorofenil-4-(3-etiltioureido)benzamidina, se obtienen 3-p-(3-alkilguanidino)fenil-1-p-clorofenilguanidinas que son purificadas disolviendo en una pequeña cantidad de etanol, y agregando una solución etérica de cloruro de hidrógeno seguido de un exceso de éter. Los dihidrocloruros precipitados se filtran y recristalizan desde etanol. Se obtienen los productos que muestra la siguiente tabla.



R ²	P.f. (°C)
etilo	205-207
n-propilo	223-224
isobutilo	240-241
s-butilo	245 (descomposición)
t-butilo	250 (descomposición)

10. Ejemplo 4

Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 2, pero empleando dihidrocloruro de 3-m-aminofenil-1-p-clorofenilguanidina en vez del dihidrocloruro de 3-p-aminofenil-1-p-clorofenilguanidina, e isobutil-isotiocianato en vez del isopropil-isotiocianato. Luego de evaporación de la piridina desde la mezcla de reacción se agita el residuo con éter y solución acuosa de hidróxido de so

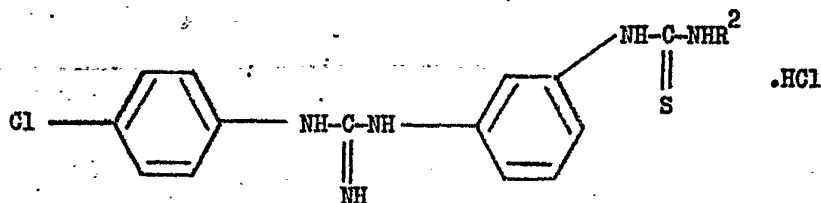
15.

384873



5. dic al 1 %. El residuo gomoso comienza a cristalizar, y se deja reposar en contacto con éter nuevo durante 16 horas. El residuo ahora sólido es filtrado, lavado sucesivamente con agua e isopropanol, secado y cristalizado desde etanol para dar hidrocloreto de 1-p-clorofenil-3-m-(3-isobutiltioureido)fenilguanidina, p.f. 192-193°C.

10. De manera similar, pero empleando el alquil-iso-tiocianato apropiado, se obtuvieron los siguientes análogos, los cuales quedan identificados por su punto de fusión o por sus valores R_F en cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice empleando una mezcla de 8 volúmenes de benceno, 1 volumen de metanol y 1 volumen de trimetilamina como solvente de revelado.



R^2	R_F	P.f. (°C)
etilo	0,44	190-191
n-propilo	0,49	188-189
isopropilo	0,51	185-186
n-butilo	0,53	186-187
s-butilo	0,53	181
t-butilo	0,48	-

15. El dihidrocloreto de 3-m-aminofenil-1-p-clorofenilguanidina, p.f. 236-238°C empleado como material de



- partida, se obtiene de manera similar a la descrita en la última parte del Ejemplo 3 para la preparación del para-isómero, pero a partir de m-nitroanilina y procediendo via 1-p-clorofenil-3-m-nitrofeniltioureá, p.f. 162-162,5°C y 1-p-clorofenil-3-m-nitrofenilguanidina, p.f. 183-184°C.

Ejemplo 5

- De manera similar a la descrita en el Ejemplo 3, pero empleando 1-p-clorofenil-3-m-(3-isobutiltioureído)-fenilguanidina en vez de una 3-p-(3-alquiltioureído)fenil-1-p-clorofenilguanidina, se obtiene 1-p-clorofenil-3-m-(3-isobutilguanidino)fenilguanidina, cuyo dihidrocloruro funde a 195-197 °C.

Ejemplo 6

- Se mezclan 88 g de sacarosa, 1 g de estearato de magnesio, 3 g de goma acacia, 3 g de agua y 5 g de hidrocloreuro de 3-m-(3-isobutiltioureído)fenil-1-p-clorofenilguanidina y luego se comprime para formar pastillas duras, de manera tal que cada una de ellas pese 1 gramo. Dicha pastilla contiene 50 mg de hidrocloreuro de 3-m-(3-isobutiltioureído)fenil-1-p-clorofenilguanidina y es apropiada para administrarse al hombre con fines terapéuticos.

- El hidrocloreuro de 3-m-(3-isobutiltioureído)fenil-1-p-clorofenilguanidina puede ser reemplazado por una cantidad equivalente de N-p-clorofenil-4-(3-isobutilguanidino)benzamidina o dihidrocloreuro de 3-p-(3-etilguanidino)fenil-1-p-clorofenilguanidina para dar pastillas adecuadas para ser administradas al hombre con fines terapéuticos.

- Ejemplo 7 - Una solución de 1 g de gluconato de 3-m-(3-iso



butiltioureido)fenil-1-p-clorofenilguanidino en 99 g de agua destilada estéril conteniendo 0,5 % en peso de clorobutol como preservativo se llena en recipientes plásticos exprimibles que están cerrados con un pico o tobera apropiada para producir un rocío grueso cuando el recipiente se aprieta. Se obtiene así una composición aspersora apropiada para administrarse al hombre con fines terapéuticos.

10. El gluconato de 3-m-(3-isobutiltioureido)fenil-1-p-clorofenilguanidino puede ser reemplazado por una cantidad igual del gluconato de N-p-clorofenil-4-(3-isobutylguanidino)benzamidina o el dihidrocloruro de 3-p-(3-etilguanidino)fenil-1-p-clorofenilguanidina para dar formulaciones aspersoras adecuadas para su administración al hombre con fines terapéuticos.

Ejemplo 8

20. Se agregan 3,75 g de 1-p-clorofenil-3-m-(3-isobutiltioureidofenil)guanidina en 10 ml de acetato de etilo a 3,7 g de una solución de ácido glucónico al 50 % en peso, y la mezcla se agita hasta que se deposite una goma. El líquido se decanta y la goma se disuelve en 20 ml de agua. La solución se filtra y el filtrado es secado por congelación para dar gluconato de 1-p-clorofenil-3-m-(3-isobutiltioureidofenil)guanidina como un polvo blanco.

25. Ejemplo 9

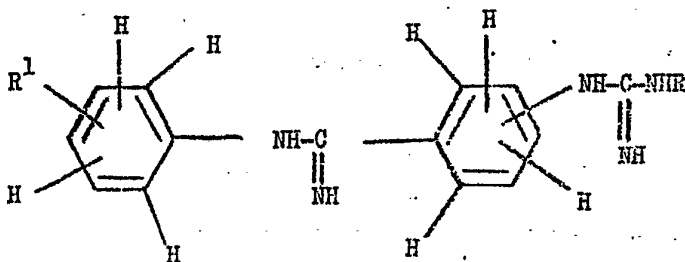
30. Una mezcla íntima de 33 partes en peso de dihidrocloruro de 3-p-(3-etilguanidino)fenil-1-p-clorofenilguanidina, 22,5 partes en peso de almidón de maíz, 44 % en peso de fosfato de calcio y 0,5 % partes en peso de estearato de magnesio se comprime, y la mezcla comprimida se roc



- pe en gránulos haciéndola pasar a través de un tamiz de malla 16. Los gránulos resultantes son entonces comprimidos para formar tabletas que contiene cada una 50 mg del ingrediente activo. Se obtienen así tabletas apropiadas para usos orales en fines terapéuticos.
- 5.

Ejemplo 10

- Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 1, excepto que se emplea la N-(sustituida-fenil)tioureidobenzamidina en lugar de la N-p-clorofenil-4-(3-etiltioureido)benzamidina, y se obtienen los siguientes productos:
- 10.



R ¹	R ²	Posición del -NH-C(=NH)-NHR ²	Solvente de cristalización	P.f. (°C)
3-cloro	isobutilo	4	etanol	214-216
4-fluoro	etilo	4	etanol	222-223
4-cloro	etilo	3	etanol/agua	176-177
4-cloro	isobutilo	3	etanol/agua	160-161
4-cloro	isopentilo	3	etanol/agua	172-173

Las N-(sustituidas-fenil)tioureidobenzamidinas empleadas como materiales de partida se preparan mediante el proceso descrito en la última parte del Ejemplo 1, pero



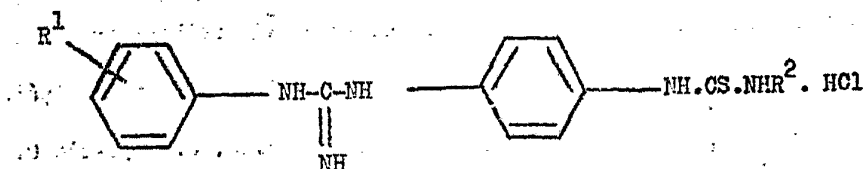
- 26 - 384873

a partir de la anilina apropiadamente sustituida en lugar de la p-clorocanilina y empleando el alquil-isotiocianato adecuado en vez de isopropil-isotiocianato.

5. El óxido de mercurio puede ser reemplazado por una cantidad igual de óxido de plomo, obteniéndose los mismos productos.

Ejemplo 11

10. Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 2, excepto que se emplea un dihidrocloruro de 3-p-aminofenil-1-(sustituido-fenil)guanidina adecuado en vez del dihidrocloruro de 3-p-aminofenil-1-(p-clorofenil)guanidina, asi como también se emplea un isotiocianato apropiado en vez de isopropil-isotiocianato, para dar los siguientes compuestos:



R ¹	R ²	Solvente de cristalización	P.f. (°C)
4-cloro	isopentilo	éter/isopropanol	211-212
4-cloro	3-pentilo	acetato de etilo/ éter de petroleo	180
3-cloro	n-propilo	etanol	178-180
3-cloro	isopropilo	etanol	179-181
3-cloro	isobutilo	etanol	206-207
4-iodo	etilo	etanol	232
4-iodo	isopropilo	etanol	223
4-iodo	isobutilo	etanol	205-207
4-metilo	etilo	lavado con acetona	220-221
4-metilo	isopropilo	lavado con acetona	200-201
4-metilo	isobutilo	lavado con acetona	201-203

384873



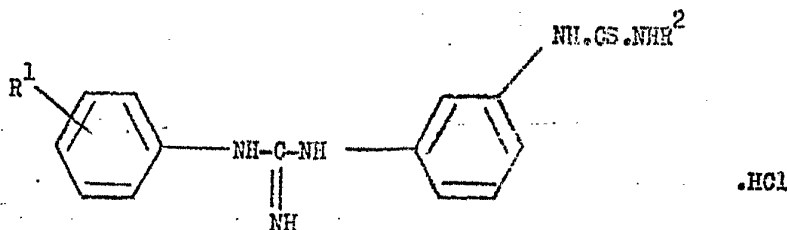
- Los dihidrocloruros de 3-p-aminofenil-1-(sustituida-fenil)guanidina empleados como materiales de partida pueden ser obtenidos mediante el proceso descrito en la última parte del Ejemplo 2, excepto que se emplea un fenilisotiocianato apropiadamente sustituido en vez del p-clorofenil-isotiocianato, para dar dihidrocloruro de 3-p-aminofenil-1-m-clorofenilguanidina, p.f. 194-196°C; dihidrocloruro de 3-p-aminofenil-1-p-iodofenilguanidina, p.f. 236-238°C y dihidrocloruro de 3-p-aminofenil-1-p-tolilguanidina, p.f. 180-181°C.

Ejemplo 12

- Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 3 empleando 1-p-clorofenil-3-p-(3-isopentiltioureido)fenilguanidina como material de partida, preparado según lo descrito en el Ejemplo 10, para dar 1-p-clorofenil-3-p-(3-isopentilguanidino)fenilguanidina, p.f. 154-156°C.

Ejemplo 13

- Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 4 empleando un dihidrocloruro de 3-m-aminofenil-1-(sustituidafenil)guanidina apropiada en vez del dihidrocloruro de 3-m-aminofenil-1-p-clorofenilguanidina, y un isotiocianato apropiado en lugar del isobutil-isotiocianato, para dar los siguientes compuestos:



384873



R ¹	R ²	Solvente de cristalización	P.f. (°C)
4-cloro	metilo	metanol	217-218
4-cloro	isopentilo	etanol/acetato de etilo	168-191
4-cloro	3-pentilo	benceno/éter de petroleo	115
H	n-propilo	lavado con isopropanol	180-182
H	isopropilo	lavado con isopropanol	171-172
H	isobutilo	lavado con isopropanol	185-187
3-cloro	n-propilo	etanol acuoso	201-202
3-cloro	isopropilo	etanol acuoso	196
3-cloro	isobutilo	etanol acuoso	188-190
4-bromo	n-propilo	lavado con isopropanol	189-191
4-bromo	isopropilo	lavado con isopropanol	187-190
4-bromo	isobutilo	lavado con isopropanol	190-191
4-iodo	n-propilo	lavado con isopropanol	192-195
4-iodo	isopropilo	lavado con isopropanol	181-183
4-iodo	isobutilo	lavado con isopropanol	196-197
4-metilo	n-propilo	lavado con isopropanol	192-195
4-metilo	isopropilo	lavado con isopropanol	190-193
4-metilo	isobutilo	lavado con isopropanol	193-194
3-cloro-4-metilo	n-propilo	lavado con isopropanol	205-207
3-cloro-4-metilo	isopropilo	lavado con isopropanol	179-180
3-cloro-4-metilo	isobutilo	lavado con isopropanol	205-206
4-metoxi	n-propilo	etanol	177-179
4-etoxi	n-propilo	etanol	182-182,5
4-etoxi	isobutilo	etanol	173-174
4-isopropilo	n-propilo	agua/isopropanol	189-190



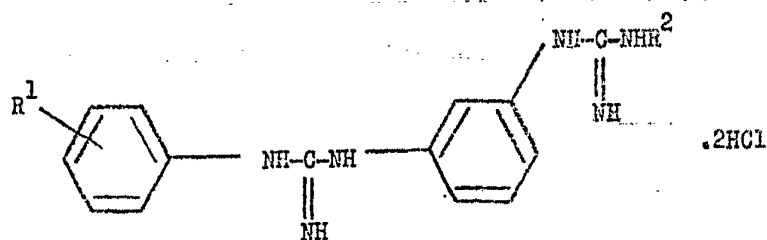
R ¹	R ²	Solvente de cristalización	P.f. (°C)
4-isopropilo	isopropilo	agua/isopropanol	188-190
4-isopropilo	isobutilo	etanol	198-199
4-metoxicarbonilo	n-propilo	lavado con isopropanol	167-169
3,4-dicloro	n-propilo	lavado con etanol	203-205
3,4-dicloro	isobutilo	lavado con etanol	206-208
4-cloro	p-clorofenilo	metanol	181-182

^{2E} Base libre

- Las 3-m-aminofenil-1-p-clorofenilguanidinas empleadas como materiales de partida pueden ser obtenidas mediante el proceso descrito en la última parte del Ejemplo 2 pero empleando un fenil-isotiocianato apropiadamente sustituido en vez del p-clorofenil-isotiocianato, y m-nitroanilina en vez de p-nitroanilina.
- 5.

Ejemplo 14

- Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 3, empleando una m-tioureidofenilguanidina apropiada, preparada de acuerdo a lo descrito en el Ejemplo 12, en lugar de una 3-p-(3-alquiltioureido)fenil-1-p-clorofenilguanidina, para dar los siguientes compuestos:
- 10.



384873



R ¹	R ²	Solvente de cristalización	P.f. (°C)
4-cloro	isopropilo	etanol/éter	157-167
4-cloro	n-butilo	etanol/éter	133-142
4-cloro	s-butilo	etanol	255-259
4-cloro	p-clorofenilo	etanol	212-213 d. [‡]
H	isopropilo	éter/isopropanol	168-169
H	isobutilo	éter/isopropanol	158-160
3-cloro	n-propilo	éter/isopropanol	180 d.
3-cloro	isopropilo	éter/isopropanol	180 d.
3-cloro	isobutilo	éter/isopropanol	180-184 d.
4-bromo	n-propilo	éter/isopropanol	185-186
4-bromo	isopropilo	éter/isopropanol	168-170 d.
4-bromo	isobutilo	éter/isopropanol	167-169 d.
4-iodo	n-propilo	éter/isopropanol	170-171
4-iodo	isopropilo	éter/isopropanol	184-186
4-iodo	isobutilo	éter/isopropanol	180-185
3-cloro-4-metilo	n-propilo	éter/isopropanol	168-170
3-cloro-4-metilo	isopropilo	éter/isopropanol	197-200
3-cloro-4-metilo	isobutilo	éter/isopropanol	186-189

d. indica descomposición al punto de fusión

[‡] Base libre.



Ejemplo 15

- Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 2, empleando p-clorofenil-isotiocianato en lugar de isopropilisotiocianato, y dihidrocloruro de 1-m-aminofenil-3-isobutilguanidina en lugar de dihidrocloruro de 3-aminofenil-1-p-clorofenilguanidina, para dar hidrocloreto de 1-[3-(p-clorofeniltioureido)fenil]-3-isobutilguanidina, p.f. 154-158°C.
- 5.

Ejemplo 16

- Se disuelven 5 g de mono-(tolueno-p-sulfonato) de 4-amino-N-p-fluorofenilbenzamidina en una mezcla de 10 ml de etanol a 74° y 10 ml de agua, a temperatura de reflujo, y se agrega a la solución 1,1 g de isotiocianato de etilo. La mezcla se agita y calienta bajo reflujo durante 45 horas y luego se deja enfriar. El sólido que separa es filtrado, lavado con acetato de etilo, y suspendido en una mezcla de 75 ml de acetato de etilo y 10 ml de etanol. La suspensión se enfría y se agita, se agregan 50 ml de hidróxido de sodio 5N, y luego se agita la mezcla durante 30 minutos. La capa orgánica se separa, lavada con agua y secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente es evaporado y el residuo se cristaliza desde isopropanol para dar 4-(3-etiltioureido)-N-p-fluorofenilbenzamidina, p.f. 192-194°C.
- 10.
- 15.
- 20.

- El mono-(tolueno-p-sulfonato) de 4-amino-N-p-fluorofenilbenzamidina empleado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:
- 25.

- Se disuelven 9,0 g de 4-amino-N-p-fluorofenilbenzamidina, preparada conforme al proceso descrito en el Ejemplo 1 para el correspondiente compuesto clorado, en
- 30.



15

- 32 **384873**

una mezcla caliente de 35 ml de etanol absoluto y 20 ml de acetato de etilo, y se agrega una solución de 7,5 g de ácido tolueno-p-sulfónico en acetato de etilo caliente, lentamente y con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de los 30°C. Se continúa la agitación durante 2 horas y la sal de tolueno-p-sulfonato precipitada se filtra, lava con acetato de etilo y se seca, p. f. 228-229°C.

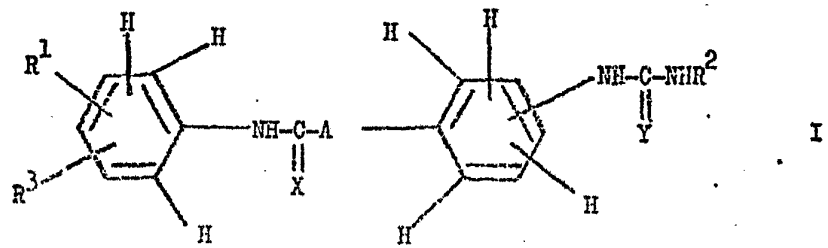
- NOTA -

10. 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

15. se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Inglaterra, con fecha 24 de octubre de 1969, bajo el número 52262/69, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la

20. esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE BENZAMIDINA; caracterizándose por lo siguiente:

25. 1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de benzamidina de fórmula





384873

en la cual cuando:

- A es una ligadura directa, X e Y son radicales imino, R¹ y R² están elegidos entre hidrógeno y halógeno, un radical alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, así como radicales alcoxi, alcoxicarbonilo y acilamino con 1 a 6 átomos de carbono, y R² está elegido entre hidrógeno, radicales alquilo de cadena recta o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, radicales fenilo y radicales fenilo sustituidos que llevan como sustituyentes halógeno, radicales hidroxilo, alcoxi y acilamino, éstos de hasta 6 átomos de carbono, así como radicales dialquilamino en los cuales cada radical alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, excluyendo la N-p-clorofenil-4-(3-isopropilguanidino)benzamidina y N-p-clorofenil-3-(3-isopropilguanidino)benzamidina; y cuando
- 5.
 - 10.
 - 15.

- A, es un radical imino, uno de los X e Y es un radical imino y el otro un átomo de azufre, y R¹, R² y R³ tienen los significados anteriormente expresados; excluyendo la 1-p-clorofenil-3-(p-tioureidofenil)guanidina y 1-p-clorofenil-3-(p-guanidinofenil)tiourea; y cuando
- 20.

- A, X e Y son radicales imino, y cuando el radical $\text{-NH-}\underset{\text{Y}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-NHR}^2$ se encuentra en la posición meta, R¹, R² y R³ tienen los significados anteriormente expresados; y cuando el radical $\text{-NH-}\underset{\text{Y}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-NHR}^2$ se encuentra en la posición para, y R² está elegido entre hidrógeno, radicales alquilo de cadena ramificada con 4 hasta 8 átomos de carbono, radicales alquilo de cadena recta con 5 hasta 8 átomos de carbono, radicales etilo, metilo, n-propilo y fenilo, así como radicales fenilo sustituido como anteriormente definido, y R¹ y R³ tienen los significados anteriormente expresados;
- 25.
 - 30.

15 MAR 1971

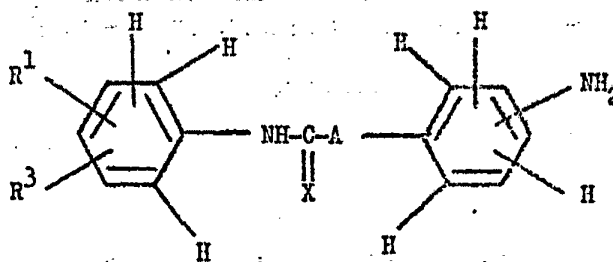
384873



presados; y cuando R^2 está elegido entre radical

propilo y n-butilo, tanto R^1 tiene los significados anteriormente expresados y R^3 está elegido entre halógenos, radicales alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, radicales alcoxi, alcoxycarbonilo y acilamino con 1 a 6 átomos de carbono; cuando R^1 está elegido entre átomos de fluro y iodo, radicales alquilo con 2 a 8 átomos de carbono y radicales alcoxi con 2 a 6 átomos de carbono y R^3 es un átomo de hidrógeno; excluyendo la 1-p-clorofenil-3-(p-guanidino)guanidina y 1-fenil-3-p-(3-fenilguanidino)fenilguanidina; y las sales de adición de los farmacéuticamente aceptables de los mismos; caracterizado porque comprende: cuando (a) para aquellos compuestos en los cuales Y es un átomo de azufre la reacción de un compuesto de la fórmula

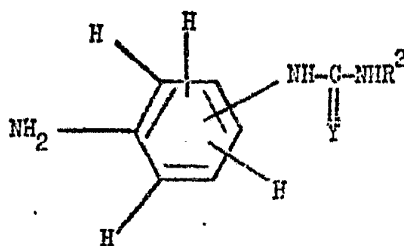
- 5.
- 10.
- 15.



III

con un isocianato de la fórmula R^2NCS , en donde R^1 , R^2 , R^3 y A tienen los significados anteriormente expresados, y X es un radical imino; y cuando (b) para los compuestos donde X es un átomo de azufre, la reacción de un compuesto amino de la fórmula

20.

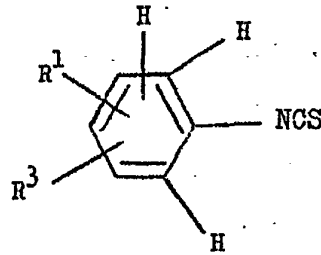


IV

384873



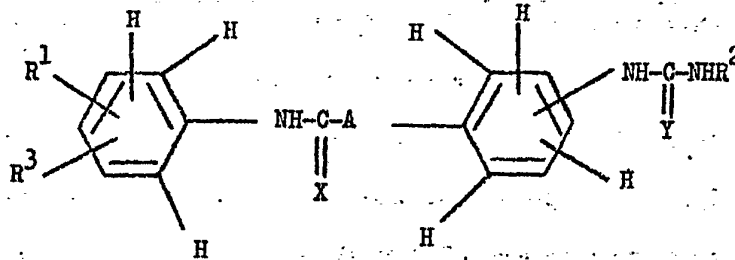
con un isotiocianato de la fórmula



(V)

en donde R¹, R² y R³ tienen los significados arriba expresados, e Y es un radical imino; y cuando (c) para aquellos compuestos donde X e Y son radicales imino,

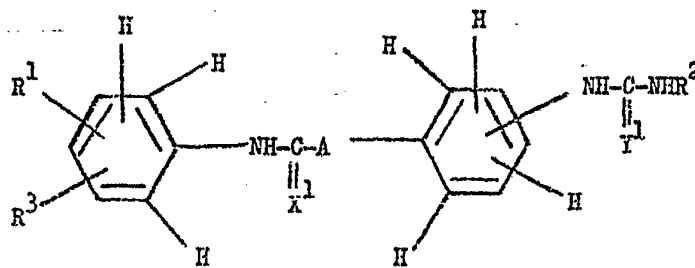
5. la reacción de una tiourea de la fórmula



donde R¹, R² y R³ tienen los significados expresados, y donde cuando A es una ligadura directa, X es un radical imino e Y es un átomo de azufre, mientras que cuando A es un radical imino, por lo menos uno de los X e Y es un átomo de azufre y el otro, si existe, es un radical imino,

10. cuando (d) para aquellos compuestos en donde cuando A es un radical imino y por lo menos uno de los X e Y es un radical imino, así como cuando A es una ligadura directa y X e Y son radicales imino, la reacción de amoniaco con un compuesto de la fórmula

15.



VI

384873



donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados expresados, y en la cual cuando A es un radical imino, al menos uno de los X^1 e Y^1 es un radical de la fórmula $=^{\ominus}SR^4.Z^{\ominus}$, en la cual Z está elegida entre cloro, bromo o iodo, y R^4

5. es un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; así como un radical aralquilo de hasta 10 átomos de carbono; y cuando solamente uno de los X^1 e Y^1 tienen los significados expresados, el otro está elegido entre un radical imino y un átomo de azufre; mientras que cuando A es una ligadura directa, X^1 es un radical imino e Y^1 es un radical de la fórmula $=^{\ominus}SR^4.Z^{\ominus}$ tal como definida anteriormente.
- 10.

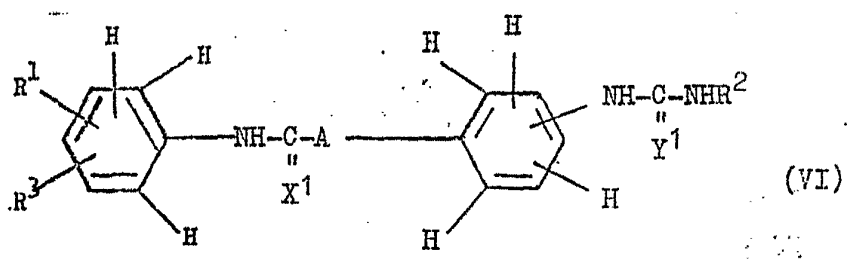
- 2^a.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador es un óxido de un elemento perteneciente a los grupos IIB y IVA de la Tabla Periódica.
- 15.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el catalizador está elegido entre óxidos de mercurio y de plomo.

20. 4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se realiza tanto en un solvente cuanto en un diluyente inerte.

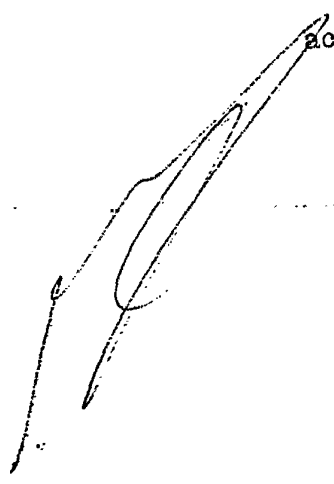
25. 5^a.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la temperatura de reacción está elegida entre la ambiente o superior a él de manera a tanto acelerarlo cuanto completarlo mediante esta última.

30. 6^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se obtienen compuestos de fórmula



en la que R¹ y R² significan cada uno un átomo de hidrógeno, fluor, cloro, bromo o yodo, o un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutano, s-butilo, t-butilo, isopentilo, 3-pentilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, metoxicarbonilo o fenilo, y R² es un átomo de hidrógeno, o un radical de 1 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido por un átomo de cloro o bromo.

- 5.
- 7^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se obtiene uno de los compuestos
10. N-p-clorofenil-4-(3-isobutilguanidino)benzamidina, 1-p-clorofenil-3-m-(3-isopropiltioureido)fenilguanidina, 1-p-clorofenil-3-m-(3-isobutiltioureido)fenilguanidina, 1-p-clorofenil-3-p-(3-etilguanidino)fenilguanidina, 1-p-clorofenil-3-m-(3-isobutilguanidino)fenil guanidina y
15. 1-p-etoxifenil-3-m-(3-isobutiltioureido)fenilguanidina y sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables.



384873



8ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de benzamidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 38 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

15 MAR. 1971

Madrid

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

GOMEZ ACEBO Y MODEY
C. de Elcano: F. Hernández Ruiz

