

386969

P.- 46.703

Case A346



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C07</u> <u>AG1</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

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: "UN METODO PARA PREPARAR UNA AMIDINOUREA"

(Clase Internacional C07c)

28.1.71.

386969

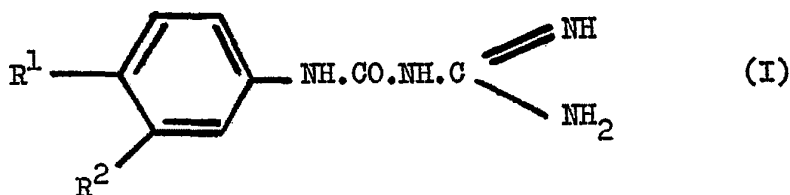
-2-



La presente invención se refiere a un procedimiento para sintetizar ciertas 1-amidino-3-(fenilo sustituido)-ureas, y sus sales por adición de ácido.

Es sabido que las amidinoureas de fórmula

5 (I):



10

y sus sales por adición de ácido, donde R^1 y R^2 son halógeno o nitrilo, y al menos uno de R^1 y R^2 es halógeno, son activas contra diversos protozoos parásitos, especialmente parásitos de la malaria tales como las infecciones de P. vinckei en ratones e infecciones de P. gallinaceum en pollos.

15

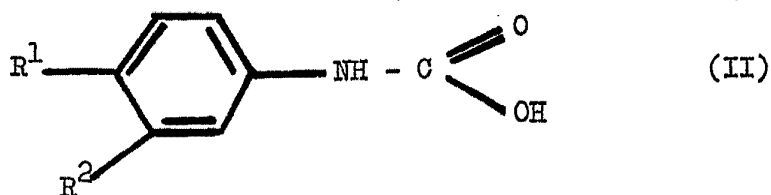
Son amidinoureas muy activas de fórmula (I) la 1-amidino-3-(3,4-diclorofenil)-urea, 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-urea y 1-amidino-3-(4-cloro-3-cianofenil)-urea, y sus sales por adición de ácido, por ejemplo las sales por adición de ácido clorhídrico, sulfúrico, p-toluensulfónico, p-clorobencenosulfónico, maleico, tartárico, etansulfónico y metansulfónico.

20

También es sabido que las amidinoureas de fórmula (I) pueden prepararse por reacción de guanidina con un derivado reactivo del ácido fenilcarbámico apropiado, de fórmula (II):

25

386969



5

Así, el derivado puede ser un isocianato (el anhídrido in
 terno), que a su vez puede ser preparado in situ a partir
 de la azida correspondiente. Otros derivados reactivos
 pueden ser una urea (la amida), un uretano, o una amida
 10 sustituida, por ejemplo una N,N-dialcohol-N'-arilcarbami-
 da.

15

20

25

La síntesis de las amidinoureas de fórmula
 (I) a partir de guanidina, por el método anterior, es in-
 conveniente por un cierto número de razones, especialmen-
 te que el rendimiento de amidinoureas no es satisfactorio.
 Por este método se han obtenido rendimientos tan bajos co
 mo 3%, y es difícil aumentar el rendimiento por encima de
 40% variando las condiciones de reacción. Esta dificultad
 es debida principalmente a la muy baja solubilidad de la
 guanidina en disolventes apróticos. Si el derivado reacti
 vo del ácido fenilcarbámico es una urea o un uretano, es
 necesario fundir este reactivo con guanidina a una tempe-
 ratura mayor de 100°C, durante un período que excede de 2
 horas, para obtener amidinoureas de fórmula (I). También
 se encuentran dificultades para aislar las amidinoureas,
 y usualmente es necesario someter a extracción el produc-
 to de reacción con ácido etanosulfónico, para separar de
 los productos secundarios de la reacción una amidinourea,
 en forma de su sal por adición de ácido.

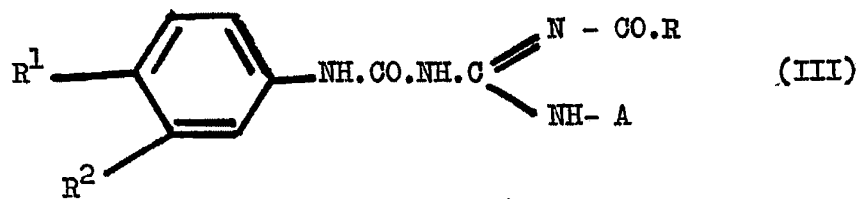
30

28.1.71.

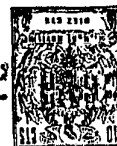
Se ha hallado ahora que se pueden obtener



fácilmente las amidinoureas de fórmula (I), en forma de producto más puro, en rendimientos sustancialmente mayores y bajo condiciones de reacción suaves, formando inicialmente una amidinourea 1-N-sustituída, de fórmula (III):



o una sal por adición de ácido de ella, e hidrolizándola subsiguientemente a amidinourea de fórmula (I), que puede ser aislada en forma de base o de su sal de adición de ácido. En la fórmula (III), R^1 y R^2 son según se han definido antes; y R es un átomo de hidrógeno o un grupo arilo o alcoholo, y A es un átomo de hidrógeno o el grupo CO.B, donde B es un grupo arilo. Estas amidinoureas N-sustituídas de fórmula (III) pueden ser preparadas por reacción de la guanidina N-sustituída apropiada con 3- R^2 ,4- R^1 -fenilisocianato que, a su vez, si se desea, puede prepararse in situ a partir de la azida correspondiente. La preparación de estas amidinoureas 1-N-sustituídas de fórmula (III) es facilitada por la solubilidad de los derivados de guanidina sustituida en disolventes apróticos, en contraste con la muy baja solubilidad de la propia guanidina. La formación de compuestos de fórmula (III), por tanto, se efectúa preferiblemente por reacción en un medio sin protones, por ejemplo un hidrocarburo aromático tal como benceno, o un hidrocarburo alifático polihalogenado tal como cloroformo.



Entre los derivados de acilamidino de fórmula (III) que se pueden usar están los derivados de formilo, acetilo, propionilo y butirilo (es decir, aquellos compuestos en los que R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o propilo); entre los derivados de aroílo adecuados están aquellos compuestos en los que R y/o B (cuando A es el grupo CO.B) es un grupo fenilo, o un grupo fenilo sustituido tal como un grupo toliilo. Los derivados de 1-N,N'-dibenzoílamidino (donde R es fenilo y A es el grupo CO.B, donde B también es fenilo) son especialmente valiosos para obtener las amidinoureas de fórmula (I).

La hidrólisis de las amidinoureas 1-N-sustituídas, de fórmula (III), a amidinoureas de fórmula (I) se efectúa fácilmente a temperaturas bajas, preferiblemente menores de 100°C, en presencia de una base acuosa. También se puede emplear hidrólisis ácida para eliminar un grupo acilo, y para tal fin es reactivo conveniente un ácido mineral diluido, por ejemplo ácido clorhídrico acuoso. De todas formas, se prefiere usar una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico, opcionalmente en presencia de un disolvente polar que no sea agua. Este segundo disolvente puede ser un alcohol inferior, por ejemplo etanol o metanol, acetona, o una mezcla de estos disolventes. Se ha hallado que un agente de hidrólisis conveniente es el hidróxido sódico acuoso, preferiblemente en mezcla con etanol. Las amidinoureas de fórmula (I) pueden ser aisladas como base, diluyendo la mezcla de reacción con agua y precipitando así la base amidinourea. Alternativamente, una amidinourea de fórmula (I) puede ser aislada como sal por adición de

30
28.1.71.

386969



ácido por tratamiento de la mezcla de reacción con exceso de un ácido.

Por tanto, la invención proporciona el método antes descrito para preparar las amidinoureas de fórmula (I); las amidinoureas, cuando son preparadas por este método; y nuevas amidinoureas 1-N-sustituídas de fórmula (III), y su síntesis, según se ha descrito antes.

Los siguientes son ejemplos de la invención, donde todas las temperaturas están en grados Celsius.

Ejemplo 1

Una solución de 3-cloro-4-cianofenilisocianato (1,78 g) en benceno seco (25 ml) fue añadida a una solución de N,N'-dibenzoilguanidina (2,67 g) en benceno seco caliente (25 ml). Tuvo lugar una reacción inmediata con separación de sólido. Tras 1 hora a reflujo, la mezcla de reacción fue enfriada, y se recogió el producto sólido (2,8 g), 1-(N,N'-dibenzoilamidino)-3-(3-cloro-4-cianofenil)-urea. El sólido fue lavado con alcohol caliente, y luego tenía un punto de fusión de 190-191°C, con efervescencia.

Este compuesto de dibenzoilo (0,89 g), una solución de hidróxido sódico (0,24 g) en agua (1 ml) y etanol (20 ml) fueron calentados a reflujo durante 30 min, al cabo de los cuales se había disuelto todo. La solución fue diluida con varios volúmenes de agua, lo que causó la precipitación de 1-amidino-3-(3-cloro-4-cianofenil)-urea, p.f. 207-208°C, que fue elevado por recristalización con alcohol, hasta 213°C.

28.1.71.

Ejemplo 2

5 La reacción de 1-N,N'-dibenzoilguanidina (2,67 g) y 3,4-diclorofenilisocianato (1,88 g) en benceno caliente, como en el Ejemplo 1, dio análogamente 1-(N,N'-dibenzoilamidino)-3-(3,4-diclorofenil)-urea en forma de agujas blancas (4 g), p.f. 190-191°C, con efervescencia.

10 Esta sustancia (0,91 g), una solución de hidróxido sódico (0,24 g) en agua (1 ml) y etanol (20 ml) fueron calentados a reflujo durante 2 horas. Luego se diluyó la solución con agua, y por enfriamiento se separó una masa de cristales sedosos. Estos consistían en la forma hidratada de 1-amidino-3-(3,4-diclorofenil)-urea, que fundió indistintamente a 92-95°C. El etansulfonato cristalizó con agua en prismas aciculares blancos, p.f. 223-224°C.

15

Ejemplo 3

20 Una solución de 3,4-diclorofenilisocianato (1,31 g) en cloroformo (30 ml) fue añadida a una suspensión caliente de N-benzoilguanidina (1,63 g) en cloroformo (50 ml). Tras 1 hora de calentamiento a reflujo, la mezcla de reacción fue filtrada. El filtrado fue evaporado a sequedad, y el residuo sólido fue cristalizado con alcohol. El producto, 1-(1-benzoilamidino-2)-3-(3,4-diclorofenil)-urea, se separó como agujas blancas (1,3 g), p.f. 174-175°C, con efervescencia.

25

30 Esta sustancia (0,72 g), una solución de hidróxido sódico (0,16 g) en agua (1 ml) y alcohol (10 ml) fueron calentados a reflujo durante 5 min. La solución resultante fue diluida con agua, de manera que se separó 1-amidino-3-(3,4-diclorofenil)-urea, en agujas blancas se

28.1.71.

386969



dosas características, p.f. aprox. 95°C.

Ejemplo 4

5 Una solución de 3,4-diclorofenilisocianato (1,88 g) en cloroformo (10 ml) fue añadida a una suspensión de N-acetilguanidina (1,01 g) en cloroformo. La mezcla fue calentada a reflujo durante 1,5 horas, y luego se filtró un residuo pequeño. El filtrado fue evaporado a sequedad, y el residuo fue cristalizado con benceno caliente, formando agujas blancas blandas (1,9 g) de
10 1-(1-acetilamidino-2)-3-(3,4-diclorofenil)-urea, p.f. 129°C.

15 Este compuesto de acetoilo (0,58 g), una solución de hidróxido sódico (0,16 g) en agua (0,5 ml) y alcohol (5 ml) fueron calentados a reflujo durante 15 min. La solución fue enfriada y diluida con agua, haciendo así que se separase 1-amidino-3-(3,4-diclorofenil)-urea (0,45 g) como agujas sedosas hidratadas características, p.f. aprox. 95°C.

Ejemplo 5

20 Una solución de cloruro de 3,4-diclorobenzóilo (2,1 g) en acetona (4 ml) fue tratada gota a gota con agitación, a 2-3°C, con una solución de azida sódica (0,75 g) en agua (3 ml). Se separó un sólido, y tras 30 min se añadió hielo, y el sólido fue separado con benceno.
25 El extracto en benceno fue secado con cloruro cálcico, y fue añadido gota a gota a una solución caliente de N,N'-dibenzóilguanidina (2,67 g) en benceno (40 ml). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 2 horas, y luego fue enfriada. Se separó 1-(N,N'-dibenzóilamido)-3-(3,4-diclorofenil)-urea (2,4 g), en forma de agu
30

28.1.71.



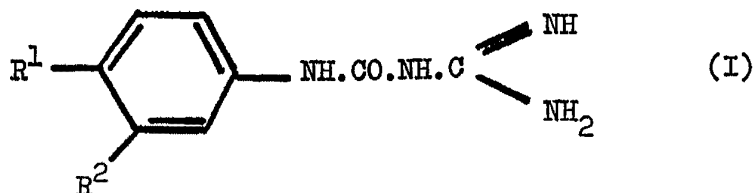
jas blancas que tras ser lavadas con alcohol caliente te-
nían un p.f. de 190-191°C, con efervescencia.

La presente solicitud que corresponde a
la presentada en Gran Bretaña, el 2 de Enero de 1970, ba-
5 jo el Nº 323/70, se acoge a los beneficios del artículo
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
10 guientes:

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

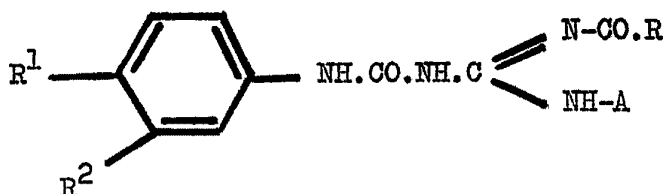


o una sal de adición de ácido de ella, donde R¹ y R² son
15 halógeno o nitrilo, y al menos uno de R¹ y R² es halógeno,
caracterizado porque se hidroliza una amidinourea l-N-sus-
tituída, de fórmula:

28.1.71.

386969

-2 FEB 1969



o una sal por adición de ácido de ella, donde R^1 y R^2 son según se han definido antes; R es un átomo de hidrógeno, un grupo arilo o un grupo alcoholo; y A es un átomo de hidrógeno o el grupo CO.B, donde B es un grupo arilo.

5

2.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque, en la amidinourea l-N-sustituída o sal por adición de ácido de ella, R es un grupo arilo.

10

3.- Método según la reivindicación 2, caracterizado porque R es un grupo fenilo, o es un grupo fenilo sustituido tal como un grupo toliilo.

4.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque, en la amidinourea l-N-sustituída o sal por adición de ácido de ella, A es el grupo CO.B, donde B es un grupo arilo.

15

5.- Método según la reivindicación 4, caracterizado porque, en la amidinourea l-N-sustituída o sal por adición de ácido de ella, R es un grupo fenilo y A es el grupo CO.B, donde B también es un grupo fenilo.

20

6.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque, en la amidinourea l-N-sustituída o sal por adición de ácido de ella, R es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo.

25

7.- Método según la reivindicación 6, caracterizado porque R es un grupo metilo, etilo o propilo.

28.1.71.

8.- Método según cualquiera de las reivin-



dicaciones 6 y 7, caracterizado porque, en la amidinourea 1-N-sustituída o sal por adición de ácido de ella, A es un átomo de hidrógeno.

5 9.- Método según la reivindicación 8, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un ácido.

10.- Método según la reivindicación 9, caracterizado porque el ácido es un ácido mineral tal como ácido clorhídrico.

10 11.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de una base.

12.- Método según la reivindicación 11, caracterizado porque la base es acuosa.

15 13.- Método según la reivindicación 12, caracterizado porque la base es el hidróxido de un metal alcalino tal como sodio.

20 14.- Método según la reivindicación 13, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia adicional de un disolvente polar que no sea agua.

25 15.- Método según la reivindicación 14, caracterizado porque el disolvente polar adicional es un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, acetona, o una mezcla de uno o más alcoholes inferiores y acetona.

30 16.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura menor de 100°C.

30 17.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque la amidinourea de fórmula (I) es aislada como base.

28.1.71.

ref.

386969

22



18.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque la amidinourea de fórmula (I) es aislada como sal por adición de ácido de ella.

5 19.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque la amidinourea 1-N-sustituída, o sal por adición de ácido de ella, se forma por reacción de la guanidina N-sustituída apropiada con 3-R²,4-R¹-fenilisocianato.

10 20.- Método según la reivindicación 19, caracterizado porque la reacción entre la guanidina N-sustituída y el 3-R²,4-R¹-fenilisocianato se efectúa en un medio aprótico.

15 21.- Método según la reivindicación 20, caracterizado porque el medio sin protones es un hidrocarburo aromático tal como benceno, o es un hidrocarburo alifático polihalogenado tal como cloroformo.

20 22.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque la amidinourea 1-N-sustituída o su sal por adición de ácido es 1-(N-amidino sustituido)-3-(3-cloro-4-cianofenil)urea o una de sus sales por adición de ácido.

25 23.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque la amidinourea 1-N-sustituída o su sal por adición de ácido es 1-(N-amidino sustituido)-3-(3-cloro-4-cianofenil)urea o una de sus sales por adición de ácido.

Ref.

386969

20



dino sustituido)-3-(3,4-diclorofenil)urea o una de sus sales por adición de ácido.

24.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque la amidinourea
5 1-N-sustituída o su sal por adición de ácido es 1-(N-amidino sustituido)-3-(4-cloro-3-cianofenil)urea o una de sus sales por adición de ácido.

25.- Un método para preparar una amidinourea.

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

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

Madrid, 22 ENE. 1973
P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder.

17-1-73
MOM

- 13 -

Hy