

P.- 50.717

F-18267

403081

23 MAR 1972



Memoria descriptiva

403081

Int. Cl. C07C/A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de WILLIAM H. RORER, INC.

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 500 Virginia Drive, Fort Washington,  
Pensilvania, Estados Unidos de America

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUES  
TO DE BIGUANIDA"

Prioridades reivindicadas: Estados Unidos de América  
14 de Octubre de 1.971 N° 189.388 y 14 de Octubre de  
1.971 N° 189.195 (parcial)

403081



P.- 50.717

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las composiciones farmacéuticas que han sido utilizadas como agentes antisecretorios y espasmolíticos gástricos han sido tales como atropina, homatropina, bromuro de propantelina, clorhidrato de dicitlomina y otros compuestos que son estructuralmente diferentes de las biguanidas de esta invención. Debido a las propiedades anticolinérgicas de estos compuestos se sabe que producen efectos secundarios indeseables tales como midriasis, xerostomía, ciclopejía, y otros efectos indeseables.

Se ha encontrado inesperadamente que las l-fenil-biguanidas de esta invención son agentes farmacológicos valiosos que poseen propiedades antisecretorias y espasmolíticas gástricas útiles.

También se ha descubierto que los compuestos de esta invención están sustancialmente desprovistos de los efectos secundarios anticolinérgicos que acompañan a los agentes antisecretorios y espasmolíticos gástricos.

Se ha descubierto, además, que los compuestos de esta invención tienen un grado de toxicidad bajo.

Aún se ha descubierto un método sencillo y eficaz para tratar trastornos y enfermedades gastrointestinales, tales como úlceras duodenales y pépticas.

Se ha descubierto que las biguanidas sustituidas con fenilo en la posición 1 de esta invención, tienen tam-

403081 23



bién un grado eficaz de actividad antihipertensora y depresora de CNS.

También se han descubierto composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los compuestos de biguanida sustituida con fenilo en la posición 1, de esta invención, como ingrediente activo y son útiles para las indicaciones terapéuticas anteriores.

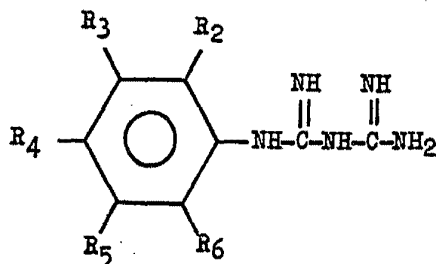
DESCRIPCION Y REALIZACION PREFERIDA

Esta invención describe una clase de compuestos químicos que son l-fenil-biguanidas. Esta invención describe también las sales farmacéuticamente aceptables atóxicas y el método de preparación y utilización de estos compuestos de l-fenil-biguanida.

Los compuestos de esta invención se describen genéricamente mediante la fórmula estructural I y son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades gastrointestinales que pueden ser controlados o aliviados mediante el empleo de un agente antisecretorio o espasmolítico gástrico activo. Los compuestos de fórmula estructural I tienen también un grado eficaz de propiedades antihipertensoras y depresoras de CNS y son útiles, además, en el alivio de la hipertensión y como tranquilizantes suaves.

403081

23 MAY 1972



- 5     donde
- $R_2, R_3, R_4, R_5$  y  $R_6$  pueden ser iguales o diferentes y son
- hidrógeno,
  - alcohilo inferior,
  - alqueno inferior,
  - 10       halo,
  - nitro,
  - amino,
  - di(alcohol inferior)-amino,
  - halo-alcohilo inferior,
  - 15       halo-alcoxi inferior,
  - halo-alcanoilo inferior,
  - hidroxi,
  - ciano,
  - tiocianato,
  - 20       carboxi,

403081 23 MAYO 1972



carboalcoxi inferior  
di(alcohol inferior)-sulfonamido,  
alcohol inferior-sulfonilo  
halo-alcohol inferior-sulfonilo,  
5 fenoxi,  
aciloxi,  
halofenoxi,  
fenilo o  
halofenilo;  
10 y sus sales por adición de ácido atóxicas.

En las partes descriptivas de esta invención se aplican las definiciones siguientes:

La expresión "alc inferior" se refiere a un grupo hidrocarbonado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono aproximadamente que puede ser de cadena recta o ramificada.  
15

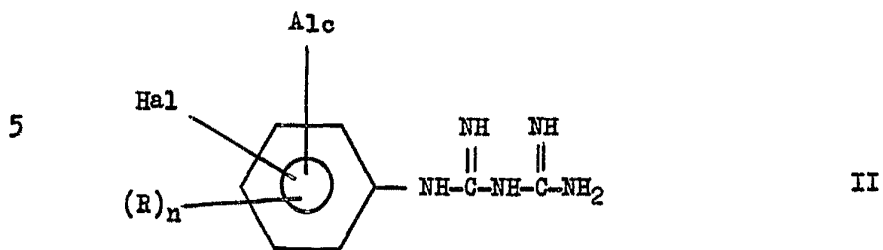
El radical "acilo" puede ser cualquier radical orgánico que proceda de un ácido orgánico por eliminación del grupo hidroxilo del mismo, tal como acetilo, propionilo, benzilo, etc.  
20

Una realización especial de esta invención describe una clase de compuestos químicos nuevos que comprenden un anillo fenílico que está sustituido con un grupo alcohol y un grupo halo, por lo menos, y que está unido además a una cadena de biguanida en la posición 1.  
25

403081



Estos compuestos se describen mediante la fórmula  
estructural II



donde:

n es 1-3;

Alc, Hal y R pueden estar en cualquier posición en  
el anillo;

10

Alc es alcoholo inferior o alqueno inferior de 1-7  
átomos de carbono, que pueden ser de cadena recta o  
ramificada.

Hal es fluoro,  
cloro,  
bromo, o  
yodo; y  
R es hidrógeno,

15

14.5.72  
FC

403081 23



fluoro,

cloro,

bromo,

yodo o

5           alcoholo inferior de 1-7 átomos de carbono, que  
          puede ser de cadena normal o ramificada;

con tal que

Alc sea distinto de 2-metilo cuando Hal es cloro o 4-  
          bromo a la vez que R es hidrógeno o cuando Hal  
10           y R son 3,5-dicloro; y

Alc sea distinto de 4-metilo o 4-butilo cuando Hal es  
          3-cloro y R es hidrógeno;

y sus sales por adición de ácido atóxicas.

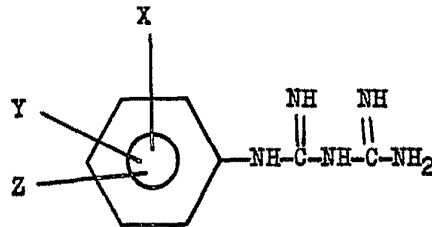
Los compuestos más preferidos de esta realización se  
15       describen mediante la fórmula estructural II  
      donde:

n es 1-2 y Alc es alcoholo inferior de 1-5 átomos de  
          carbono.

Otra realización especial de esta invención describe una  
20       clase de compuestos químicos nuevos que comprenden un anillo  
      fenilico que está sustituido con dos grupos halo, por lo me-  
      nos, y está unido además a una cadena de biguanida en la posi-  
      ción 1.

Estos compuestos se describen mediante la fórmula estruc-  
25       tural III

403081 2



III

donde:

- 5 X, Y y Z pueden estar en cualquier posición en el anillo;  
X e Y son fluoro,  
cloro,  
bromo o  
yodo; y
- 10 Z es hidrógeno.  
fluoro,  
cloro,  
bromo o  
yodo;
- 15 con tal que  
X o Y sean distintos de 2-bromo cuando el Y ó X restante es  
4-cloro o 4-bromo mientras Z es hidrógeno; y, cuando X e Y  
son ambos cloro y se encuentran en otras posiciones distin  
tas a la 2 y ala 6, Z es distinto de hidrógeno, y cuando X,  
20 Y y Z son todos cloro y X e Y están en las posiciones 3 y 4,

14.5.72  
FC

403081

23



Z está en la posición 2; y sus sales por adición de ácido atóxicas.

Los compuestos más preferidos de esta realización se describen mediante la fórmula estructural III

5 donde:

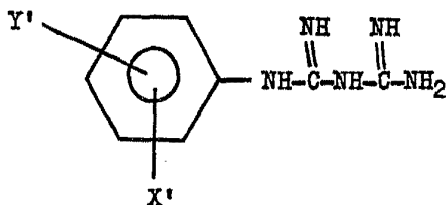
X e Y son fluoro,  
cloro o  
bromo y

10 Z es hidrógeno,  
fluoro,  
cloro o  
bromo.

Otra realización especial de esta invención describe una clase de compuestos químicos nuevos que comprenden un anillo fenílico que está sustituido por lo menos con un grupo trifluoro-  
15 metilo u otro sustituyente fluorado y que además está unido a una cadena de biguanida en la posición 1.

Estos compuestos se describen mediante la fórmula estructural IV

20



IV

403081



donde:

X' es 2-trifluorometilo cuando Y' es halo, nitro o trifluoro  
metilo,  
3-trifluorometilo cuando Y' es halo, nitro o trifluoro  
5 metilo,  
con tal que  
Y' sea distinto de 4-halo o 4-nitro,  
4-trifluorometilo cuando Y' es nitro o trifluorometi-  
lo; e hidrógeno cuando Y' es trifluorometoxi, difluoroace-  
10 tilo, trifluoracetilo o trifluorosulfonilo.

Los compuestos más preferidos de esta realización se describen mediante la fórmula estructural IV

donde:

Y' es fluoro,  
15 cloro o  
bromo.

Esta invención describe además un nuevo método de tratamiento de trastornos y enfermedades gastrointestinales que comprende la administración de los compuestos de l-fenil-biguanida  
20 de fórmula estructural I.

Esta invención describe también un nuevo método para el tratamiento de trastornos de hipertensión mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de l-fenil-biguanida de fórmula estructural I.

25 Es bien sabido en las técnicas farmacológicas que

403081

23



Las sales por adición de ácido atóxicas de compuestos aminados farmacológicamente activos no se diferencian en cuanto a la actividad de sus bases libres. Las sales proporcionan simplemente un factor de solubilidad conveniente.

5 Las aminas de esta invención pueden convertirse fácilmente en sus sales por adición de ácido atóxicas mediante los métodos habituales seguidos en la técnica. Las sales atóxicas de esta invención son aquellas sales cuyo componente ácido es farmacológicamente aceptable en las dosis pretendidas; tales sales incluirán las preparadas a partir de  
10 ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, ácidos grasos superiores, ácidos de peso molecular alto, etc, e incluyen ácidos tales como:

15	ácido clorhídrico,	ácido succínico,
	ácido bromhídrico,	ácido glicólico,
	ácido sulfúrico,	ácido láctico,
	ácido nítrico,	ácido salicílico
	ácido fosfórico,	ácido benzoico,
	ácido metano-sulfónico,	ácido nicotínico,
20	ácido benceno-sulfónico,	ácido ftálico,
	ácido acético,	ácido esteárico,
	ácido propiónico,	ácido oléico,
	ácido málico,	ácido abiético, etc.

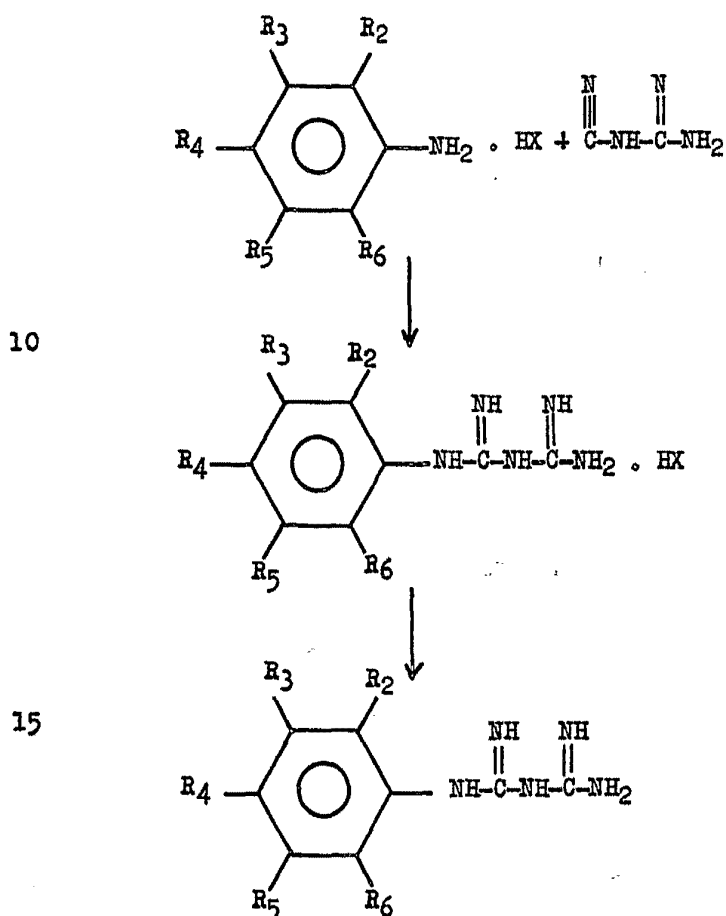
25 Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los procedimientos generales siguientes

tes:

Condensación de cianoguanidina y una anilina sustituida en presencia de una cantidad equimolar de un ácido mineral da por resultado la fenilbiguanida sustituida correspondiente.

5

La reacción siguiente ilustra esta síntesis:



403081



donde:

HX es un ácido tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácidos alcohol-sulfónicos, ácidos aril-sulfónicos, o compuestos ácidos tales como monohidrógeno-sulfatos, monoalcohol-sulfatos, dihidrógeno-fosfatos, hidrógeno-alcohol-fosfatos, y los compuestos fuertemente ácidos semejantes.

En lugar de añadir tales compuestos ácidos a la mezcla de reacción, pueden emplearse también las correspondientes sales por adición de ácido de las anilinas sustituidas.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente sobre la sal de anilina, o bien en un medio polar o puro y utilizando temperaturas aumentadas. La sal utilizada puede ser cualquier sal por adición de ácido de amina, pero preferiblemente la sal de un ácido mineral. El medio polar puede ser una solución acuosa, parcialmente acuosa o no acuosa. Es conveniente escoger un disolvente que refluya la temperatura de reacción deseada. Los disolventes más preferidos son agua o alcohol, pero pueden utilizarse otros disolventes tales como DMSO, dietilenglicol, etilenglicol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, etc. La reacción debe llevarse a cabo también a una temperatura que sea lo suficientemente elevada para que la condensación tenga lugar fácilmente, pero no lo suficiente para

403081



descomponer la biguanida formada.

La temperatura de reacción puede variar desde la temperatura ambiente hasta unos 250°C, aun cuando es preferible llevar a cabo la reacción a temperaturas comprendidas entre 50°C y 150°C aproximadamente. La sal de biguanida que se forma puede transformarse en la base libre con una solución de hidróxido o alcóxido metálico. El aislamiento de la biguanida deseada puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica.

10 Una realización especial de esta invención describe un nuevo procedimiento para preparar los presentes compuestos de biguanidina. Se ha encontrado inesperadamente que cuando la reacción de la anilina sustituida con cianoguanidina tiene lugar en un disolvente moderadamente ácido que no es nucleófilo, entonces la condensación tiene lugar con rendimiento elevado. Se ha encontrado, además, que esta reacción actúa sobre anilinas con fuerte impedimento así como sobre anilinas fuertemente no reactivas. Es preferible utilizar un disolvente fenólico tal como fenol, cresol, xilenol, etc. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y unos 150°C; sin embargo, es preferible emplear temperaturas comprendidas entre 60-100°C. El aislamiento del producto de reacción puede llevarse a cabo mediante técnicas químicas o físicas; sin embargo, es conveniente precipitar la sal del producto desde la mezcla de reacción con un disol-

15

20

25

403081 23



vente no polar tal como éter o alcalinizando la mezcla de reacción y extrayendo con éter.

Las anilinas de partida o son conocidas o pueden prepararse mediante técnicas conocidas. Así pues, la alcoholilación puede llevarse a cabo sobre una acetanilida utilizando un haluro de alcoholo y cloruro de aluminio en condiciones de Friedel-Crafts para obtener la sustitución deseada en las posiciones orto y para. La cloración o bromación de una acetanilida o anilina pueden llevarse a cabo en ácido acético, o en presencia de una pequeña cantidad de yodo disuelto en un disolvente inerte tal como tetracloruro de carbono. Se añade después una solución de cloro o bromo, mientras que mantiene la temperatura próxima a 0°C. Esto produce halogenación en las posiciones orto y/o para. La alcoholilación o halogenación seguida de halogenación o alcoholilación dan por resultado la alcoholilación o halogenación adicional dan por resultado las anilidas polisustituidas deseadas. La desalación con ácido sulfúrico al 50% o hidróxido potásico alcohólico da por resultado la anilina.

La yodación puede llevarse a cabo también mediante métodos conocidos en la técnica utilizando monoclóruo de yodo (ClI).

Una acetanilida puede ser alcoholilada y/o halogenada como anteriormente para obtener la orto- y/o para- halo- y/o alcoholil-acetanilida. Una reacción de Friedel-Crafts

403081



de esta última con cloruro de acetilo da por resultado la introducción del grupo acetilo en la posición para con respecto a la acetanilida. El grupo acetamido puede entonces ser desacilado seguido de desaminación mediante un compuesto de diazonio para obtener la sustitución deseada en posición meta, por alcoholo y/o halo. La acetofenona puede ser convertida después en la oxima y mediante la transposición de Beckmann puede dar por resultado la acetamida. La desacilación da por resultado la anilina. Otra alcoholación y/o halogenación da por resultado la sustitución en orto/para.

La nitración de las anilinas anteriores seguida de reducción para formar la amina que después se diazota para formar el fluoroborato de diazonio y se descompone térmicamente, da por resultado la fluoroanilida. La diazotación seguida de una reacción de tipo Sandmeyer con cloruro cuproso, bromuro cuproso o yoduro cuproso da por resultado la haloanilida.

La cloración, bromación o yodación sobre una acetanilida o anilina puede llevarse a cabo en ácido acético, o en presencia de una pequeña cantidad de yodo disuelto en un disolvente inerte tal como tetracloruro de carbono. Se añade después una solución de cloro, bromo o monocloruro de yodo mientras se mantiene la temperatura próxima a 0°C. Esto da por resultado la sustitución en las posiciones orto y para. La halogenación seguida de una segunda halogenación da por

403081

23



resultado las halo-anilidas mixtas deseadas. Otra halogenación ulterior da por resultados las anilidas polisustituidas deseadas. La desacilación con ácido sulfúrico de 50% o hidróxido potásico alcohólico da por resultado la anilina.

5 Cuando la halogenación se lleva a cabo como anteriormente sobre acetofenona o una acetofenona sustituida con halógeno en posición orto o para en lugar de anilida, entonces la sustitución tiene lugar en la posición meta. La formación de una oxima seguida de transposición de Beckmann da por resultado la acetamida que después es desacilada para formar la anilina.

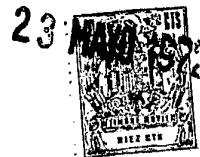
10 La nitración de las anilidas anteriores seguida de reducción para formar la amina que se diazota después para formar el fluoroborato de diazonio y se descompone

15 térmicamente, da por resultado la fluoroanilida. La diazotación seguida de una reacción de tipo Sandmeyer con cloruro cuproso, bromuro cuproso o yoduro cuproso da por resultado la haloanilida.

20 Un compuesto halogenado en el que el halógeno es cloro, bromo o yodo puede hacerse reaccionar con cianuro cuproso en quinoleina a unos 150°C para obtener un compuesto cianico, o hacerse reaccionar con yoduro de trifluorometilo y polvo de cobre a unos 150°C en dimetilformamida para obtener un compuesto trifluorometílico como se describe en Tetrahedron

25 Letters : 47, 4095 (1959)

403081



Un grupo halógeno puede tratarse bajo las condiciones de Rosenmund Von Brown para formar el compuesto nitrílico que a su vez puede hidrolizarse para formar un grupo carboxi. Un grupo nitro puede reducirse para formar un grupo amino que puede alcoholarse para formar el sustituyente dialcoholamino. Puede prepararse un compuesto hidroxilado por desmetilación de un sustituyente metoxi. Puede llevarse a cabo una reacción del tipo Sandmeyer sobre un compuesto amínico para introducir un grupo cloro, bromo, xantato, hidroxilo o alcoxilo. El xantato puede conducir después al grupo mercapto por hidrólisis, éste a su vez puede ser alcoholado para formar un grupo alcoholítico que puede ser oxidado para formar grupos alcoholisulfínico y alcoholisulfonilo. Un grupo tiocianato puede reducirse para formar un grupo mercapto. Un grupo yodo puede ser eliminado mediante hidrogenación catalítica,

Pueden llevarse a cabo también reacciones sobre compuesto de l-fenilbiguanida que dan por resultado productos sustituidos adicionalmente. A este respecto, se ha encontrado que pueden alcoholarse, halogenarse, nitrarse o tiocianarse l-fenilbiguanidas para obtener productos sustituidos.

Los compuestos de esta invención tienen un grado útil de actividad antisecretoria gástrica y son eficaces para hacer disminuir el volumen y la acidez del jugo gástrico en seres humanos y en mamíferos. Además, estos compuestos producen una acción espasmolítica considerable sobre la musculatu-

14.5.72  
FC

403081

23



ra gastrointestinal, es decir, reducen la acción peristáltica de la musculatura gastrointestinal que se manifiesta por un retardo en el tiempo de vaciado gástrico. Ha de hacerse observar además que estos compuestos se caracterizan también por su  
5 baja toxicidad aguda por vía oral.

En particular, las biguanidas sustituidas con fenilo en la posición 1 como se describen en la presente Memoria son útiles para el tratamiento de trastornos y enfermedades gastrointestinales tales como úlcera duodenal y úlcera  
10 péptica.

Los presentes compuestos pueden usarse solos o en combinación con otros antiácidos conocidos tales como hidróxido de aluminio, hidróxido magnésico, trisilicato magnésico, glicinato de aluminio, carbonato cálcico y semejantes.  
15 tes.

Los compuestos de esta invención poseen actividades de disminución de la presión sanguínea y también son útiles como agentes antihipertensores.

Para todos estos propósitos, las biguanidas de esta invención pueden administrarse, normalmente, por  
20 vía oral o por vía parenteral. Por vía oral, pueden administrarse en forma de tabletas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. La expresión parenteral, como  
25 se emplea en esta Memoria, incluye técnicas de inyección subcu-



403081

tánea, intravenosa, intramuscular o intrasternal o técnicas de infusión.

Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse según cualquiera de los métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéu-  
5 ticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes de conservación, con objeto de proporcionar un preparado farmacéuti-  
10 camente elegante y sabroso. Para la fabricación de tabletas son adecuadas tabletas que contienen el ingrediente activo de l-aril- y l-aralcohol-biguanida en mezcla con excipientes atóxicos farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, por ejemplo carbona-  
15 to cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, ácido esteá-  
20 rico o talco. Las tabletas pueden estar sin recubrir o pueden ser recubiertas mediante técnicas conocidas para conseguir disgregación y absorción retardadas en el tracto gastrointestinal y proporcionar con ello una acción prolongada durante un periodo de tiempo más largo.

25 Las formulaciones para uso oral pueden

403081



presentarse también en forma de cápsulas duras de gelatina en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas blandas de gelatina en las que el ingrediente activo se mezcla con un medio oleoso por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las soluciones acuosas que contienen las l-aril- y l-aralcohol biguanidas activas constituyen otra realización de esta invención. Si se desea pueden emplearse excipientes adecuados para suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina; o productos de condensación de un óxido de alcoholeno con ácidos grasos, por ejemplo, un polioxietilén estearato; o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxi-cetanol; o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales que se derivan de ácidos grasos y un hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilén-sorbitol; o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales que se derivan de ácidos grasos y anhídridos de hexitales, por ejemplo monooleato de polioxietilén sorbitán. Dichas suspensiones acuosas pue-

403081



den contener también uno o más agentes de conservación, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos, y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa.

5 Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un  
10 agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los indicados anteriormente y agentes saporíferos para proporcionar un preparado oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden ser conservadas mediante la adición  
15 de un anti-oxidante tal como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparar una suspensión acuosa mediante la adición de agua, proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante; los agentes humectantes y de suspensión  
20 se ilustran mediante los anteriormente mencionados. También pueden encontrarse presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

Los compuestos de esta invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase  
25 oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva

403081

23



o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales que se derivan de ácidos grasos y anhídridos de hexitales por ejemplo, mono-oleato de sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y saporíferos.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerina, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un emoliente, un agente de conservación y agentes saporíferos y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar también en forma de preparados inyectables estériles, por ejemplo, en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Estas suspensiones pueden formularse según la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes adecuados que han sido mencionados anteriormente. El preparado inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de solución acuosa tamponada a un pH de 4,0 a 7,0 y hecha isotónica con cloruro sódico.

Además, estos compuestos pueden ser comprimidos en forma de tabletas o formulados de otra manera

403081

para que en cada 100 partes en peso de composición, se encuen-  
tren presentes entre 5 y 95 partes en peso del ingrediente acti-  
vo. La forma de dosificación unitaria contiene, en general, entre  
1 mg y 500 mg, aproximadamente, de los ingredientes activos de es-  
5 ta invención. La dosis unitaria preferida está comprendida entre  
10 mg y 100 mg, aproximadamente.

El régimen de dosificación, al llevar a  
cabo los métodos de esta invención, es el que asegura la máxima  
respuesta terapéutica hasta que se obtiene la mejora y después  
10 de ésto el nivel eficaz mínimo que proporciona alivio. Así pues,  
en general, las dosis son aquellas que son terapéuticamente efi-  
caces en el tratamiento de estados o síntomas de enfermedades gas-  
trointestinales, tales como úlcera duodenal y péptica, y en el  
alivio de trastornos de hipertensión. En general, la dosis dia-  
15 ria puede estar comprendida entre unos 0,5 mg/kg y 70 mg/kg  
(preferiblemente en el intervalo de 2-25 mg/kg/día), teniendo  
presente, como es lógico, que al llevar a cabo la selección de  
la dosis apropiada en cualquier caso específico, debe tomarse  
en cuenta el peso del paciente, su estado general de salud, la  
20 edad y otros factores que pueden tener influencia en la respuesta  
al medicamento.

Se han llevado a cabo diversos ensayos en  
animales para mostrar la capacidad de los compuestos de esta in-  
vención para exhibir reacciones que pueden correlacionarse con  
25 la actividad en seres humanos. Estos ensayos llevan consigo fac-  
tores tales como el efecto de las biguanidas sustituidas con

403081



fenilo en la posición 1 sobre la secreción gástrica, su efecto  
espasmolítico, su efecto midriático y la determinación de su  
toxicidad. Se ha encontrado que los compuestos de esta invención,  
cuando se ensayan en la anterior diversidad de situaciones,  
5 muestran una marcada actividad.

Uno de tales ensayos es el ensayo de secreción gástrica. Este ensayo se lleva a cabo de la siguiente manera: Se tienen en ayunas durante 4-8 horas ratas Shay, y se administra agua ad libitum. Las ratas se seleccionan al  
10 azar y se separan en grupos de 10. Los animales se tratan por vía intraduodenal (I.D) con el compuesto en ensayo o el excipiente inmediatamente después del ligado del estómago con el esfínter pilórico. Los animales son sacrificados con cloroformo a las 4 horas después de la administración del medicamento,  
15 se retira el estómago y su contenido se valora para determinar el volumen, el pH y los ácidos totales.

Se lleva a cabo un segundo ensayo de secreción gástrica en el perro. Este se describe en el Handbook of Physiology, Sección 6: Alimentary Canal, Volumen II :  
20 Secretion. American Physiology Society, Washington, D.C., 1967.

Se ha encontrado que los compuestos de esta invención cuando se someten a los ensayos de secreción gástrica anteriores despliegan una capacidad marcada para disminuir el volumen gástrico y la acidez gástrica. Se sabe que estos  
25 ensayos se correlacionan bien con la actividad gástrica en

403081



seres humanos y son ensayos normales para determinar las propiedades anti-secretorias.

Para determinar la eficacia anti-úlceras se emplea el siguiente ensayo: Ratas macho Wistar (130-150 gramos) se tienen en ayunas durante 24 horas y después se les administra reserpina en cantidad de 5 mg/kg por vía i.p. Veinticuatro horas más tarde se retiran los estómagos y se examinan para determinar la ulceración. Las úlceras se clasifican en una escala de 0 a 4 y se registra el número de úlceras. El tratamiento previo con los compuestos de biguanida produce una disminución en el grado de las úlceras y en el número de úlceras en comparación con las ratas testigo tratadas con reserpina.

La determinación de las propiedades anti-espasmolíticas puede llevarse a cabo mediante el procedimiento descrito por D.A. Brodie y S.K. Kumdrats en su artículo titulado "Efecto de Medicamentos en el vaciado gástrico en Ratas", Fed. Proc. 24:714 (1965)

La midriasis se detecta mediante el procedimiento de R.A. Turner, Métodos de Selección en Farmacología, Academic Press, Nueva York y Londres, páginas 174-5, 1965. La toxicidad aguda se calcula según el procedimiento normal de Litchfield-Wilcoxon.

A la vista de los resultados de estos ensayos, los datos farmacológicos indican con claridad que las

14.5.72  
FC



403081

23



de esta invención. Han de interpretarse como ilustraciones de dichos compuestos y no como limitaciones de los mismos.

Ejemplo 1

Diclorhidrato de 1-(p-trifluorometoxifenil)biguanida

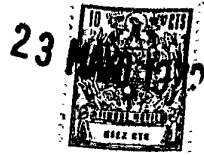
5 Se sumerge en un baño de aceite a 210°C durante quince minutos, una mezcla agitada de 6,3 g (0,0296 moles) de clorhidrato de éster p-aminofeniltrifluorometílico y 2,49 g (0,0296 moles) de cianoguanidina. El producto de reacción vítreo, de color ámbar que resulta se disuelve en 100 ml de agua, se alcaliniza con solución de hidróxido sódico al 40% y se extrae con 250 ml de éster. La capa etérea se lava dos veces con 10 ml de agua, se seca sobre carbonato sódico, se filtra, y la solución etérea se acidifica fuertemente con una solución etérea saturada de ácido clorhídrico. El precipitado 15 se recoge sobre un filtro, se lava dos veces con 50 ml de éster anhidro y se seca a 25°C/125 mm. La recristalización en una mezcla de isopropanol y ciclohexano (1:1) proporciona diclorhidrato de 1-(p-trifluorometoxifenil)biguanida.

Ejemplo 2

20 Diclorhidrato de 1-(p-tolil)biguanida

Se sumerge en un baño de aceite a 210°C durante quince minutos, una mezcla agitada de 4,3 g (0,03 moles) de clorhidrato de p-toluidina y 2,5 g (0,03 moles) de cianoguanidina. El producto de reacción vítreo, de color ámbar que resulta se disuelve en 100 ml de agua, se alcaliniza con solución 25

403081



de hidróxido sódico al 40% y se extrae con 250 ml de éter. La capa etérea se lava dos veces con 10 ml de agua, se seca sobre carbonato sódico, se filtra, y la solución etérea se acidifica fuertemente con una solución etérea saturada de ácido clorhídrico. El precipitado se recoge sobre un filtro, se lava dos veces con 50 ml de éter anhidro y se seca en vacío a 25°C obteniendo el diclorhidrato de 1-(p-tolil)biguanida.

Ejemplo 3

10 Clorhidrato de 1-(2-cloro-4-metilfenil)biguanida

A 0,05 moles de 1-(p-tolil)biguanida disueltos en 75 ml de ácido acético se añaden 9 ml de ácido clorhídrico concentrado seguidos de 1,74 g (0,0164 moles) de clorato sódico en 4 ml de agua. La temperatura se mantiene por debajo de 25°C con agitación, durante 10 horas, y después se enfría en un baño de hielo. A la mezcla de reacción se añade solución de hidróxido sódico al 40% y se extrae con éter. El éter se trata con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. La sal de clorhidrato se prepara después con ácido clorhídrico etanólico obteniendo el clorhidrato de 1-(2-cloro-4-metilfenil)biguanida.

Ejemplo 4

1-(p-N,N-dimetilsulfamilfenil)biguanida

25 A 11 g (0,055 moles) de p-N,N-dimetilsulfamilanilina se añaden 17,68 ml (0,055 moles) de ácido

403081

23



clorhídrico 3,1 N. Esto se calienta sobre un baño de vapor de agua con 15 ml de isopropanol y 4,62 g (0,055 moles) de cianoguanidina. La mezcla de reacción se calienta durante 18 horas. Se evapora el alcohol y se diluye con 250 ml de ácido clorhídrico al 7,4%. Se filtra la mezcla, se enfría y se alcaliniza con hidróxido sódico al 10%. El precipitado se filtra, se tritura con 100 ml de isopropanol hirviendo, y se filtra obteniéndose la 1-(p-N,N,-dimetilsulfamildifenil)-biguanida.

10

Ejemplo 5

1- $\int$  3,5-di(trifluorometil)fenil  $\int$  biguanida

A 22,9 g (0,1 moles) de 3,5-di(trifluorometil)anilina y 8,4 g (0,1 moles) de cianoguanidina se añaden 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y 20 ml de agua. La solución se calienta sobre un baño de vapor de agua durante 1 hora en cuyo tiempo precipita un sólido. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se alcaliniza fuertemente con NaOH al 40% y se extrae con éter. La capa etérea se seca sobre carbonato potásico y se evapora en vacío obteniéndose un aceite. El residuo se tritura con 500 ml de heptano y el sólido que se forma se recrystaliza en cloruro de metileno obteniendo 1- $\int$  3,5-di(trifluorometil)fenil  $\int$  biguanida.

14.5.72  
FC

403081



Ejemplo 6

1-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)biguanida

Se calienta en fusión durante 1-1/2 horas una mezcla de 7,0 g (0,035 moles) de clorhidrato de 2,3,4,6-tetrafluoroanilina y 2,9 g (0,035 moles) de cianoguanidina. La mezcla se enfría después, se calienta con 25 ml de agua hasta disolución y luego se alcaliniza con hidróxido sódico al 40%. La solución se extrae con éter, se seca sobre carbonato potásico y se evapora a sequedad. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice utilizando isopropanol: NH<sub>4</sub>OH obteniendo 1-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)biguanida.

Ejemplo 7

1-(2,6-diclorofenil)biguanida

Una mezcla agitada de 300 g (1,85 moles) de 2,6-dicloroanilina, 155 g (1,85 moles) de cianoguanidina y 712 ml de ácido clorhídrico 2,6 N (1,85 moles) se calienta a 60°C durante varias horas. La mezcla de reacción se enfría después, se alcaliniza con hidróxido sódico al 40% y se extrae con éter-etanol 1:1. El extracto se lava con una solución salina saturada y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el disolvente y se reemplaza con benceno, que al concentrar da como resultado el producto bruto. El residuo se disuelve en 100 ml de metanol caliente y se añaden 200 ml de agua. Se retira el precipitado, se lava con agua y se seca. La sal de clorhidrato se prepara después en alcohol obteniendo 1-(2,6-dicloro-

403081



fenil)biguanida.

Ejemplo 8

Clorhidrato de 1-(2,5-dicloro-4-fluorofenil)biguanida

Se calienta en un baño de vapor de agua duran-  
5 te 1 hora una mezcla de 47,9 g (0,22 moles) de clorhidrato de 2,5-  
dicloro-4-fluoroanilina y 19,4 (0,23 moles) de cianoguanidina en  
300 ml de m-cresol. La mezcla de reacción se enfría después y  
se añade éter obteniendo un precipitado. Este se filtra y se  
disuelve en agua caliente, se trata con carbón y se filtra y  
10 enfría en un baño de hielo. Se añade después solución de hidró-  
xido sódico al 10% para alcalinizar fuertemente la mezcla. Lue-  
go se filtra la mezcla y se lava con agua. Después se disuel-  
ve ésta en metanol, se ajusta el pH a 7 con ácido clorhídrico  
metanólico y la mezcla se evapora a sequedad, se tritura con  
15 éter y se filtra, obteniendo el clorhidrato de 1-(2,5-dicloro-  
4-fluorofenil)biguanida.

Ejemplo 9

Clorhidrato de 1-(2-cloro-6-etilfenil)biguanida

Se calienta en un baño de vapor de agua du-  
20 rante 1 hora una mezcla de 3 g (0,0156 moles) de clorhidrato  
de 2-cloro-6-etilanilina y 1,35 g (0,016 moles) de cianoguan-  
idina en 25 ml de m-cresol. La mezcla de reacción se enfría des-  
pués y se añaden 250 ml de éter. Se filtra el precipitado y  
se disuelve en 100 ml de agua caliente, se trata con carbón  
25 y se filtra y enfría en un baño de hielo. Se añade entonces

403081

23



solución de hidróxido sódico al 10% para alcalinizar fuertemen-  
te la mezcla. Después se filtra la mezcla y se lava con agua.  
Se disuelve a continuación ésta en metanol, se ajusta el pH a 7  
con ácido clorhídrico metanólico y la mezcla se evapora a seque-  
5 dad, se tritura con éter y se filtra obteniendo el clorhidrato  
de 1-(2-cloro-6-etilfenil)biguanida.

Ejemplo 10

Clorhidrato de 1-(2,6-dicloro-4-metilfenil)biguanida

A 0,2 moles de 1-(2-cloro-4-metilfenil)-  
10 biguanida disueltos en 250 ml de ácido acético se añaden 35 ml  
de ácido clorhídrico concentrado seguidos, gota a gota, de  
6,95 g (0,0653 moles) de clorato sódico en 15 ml de agua.  
La temperatura se mantiene por debajo de 25°C, con agitación,  
durante 15 horas. A la mezcla se añade solución de hidróxido  
15 sódico al 40%, hielo y éter y se extrae. La capa etérea se lava  
con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a se-  
quedad. El residuo se añade a 75 ml de MeOH y 75 ml de agua,  
se agita en un baño de hielo y se filtra. El residuo se añaa-  
de a ácido clorhídrico etanólico obteniendo el clorhidrato  
20 de 1-(2,6-dicloro-4-metilfenil)biguanida.

Ejemplo 11

1(2,6-dibromo-4-trifluorometilfenil)biguanida

A una suspensión de 15 g (0,06 moles)  
de p-trifluorometilfenilbiguanida en 200 ml de agua, se añaden  
25 gota a gota 19,2 g (0,12 moles) de bromo durante un periodo de

403081

tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción se enfría y el bromo sin reaccionar se elimina con bisulfito sódico. La mezcla se alcaliniza fuertemente y se extrae con éter. La capa etérea se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se trata con carbón, se filtra y se evapora. El residuo sólido se recristaliza en dioxano/agua obteniendo 1-(2,6-dibromo-4-trifluorometilfenil)biguanida.

Ejemplo 12

1-(2-bromo-4-metilfenil)biguanida

10 A una suspensión de 10 g (0,0523 moles) de 1-(p-tolil)biguanida en 175 ml de agua se añaden, gota a gota, 8,4 g (0,053 moles) de bromo durante un periodo de 3 horas. La mezcla de reacción se enfría y el bromo sin reaccionar se elimina con bisulfito sódico. La mezcla se alcaliniza fuertemente y se extrae con éter. La capa etérea se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se trata con carbon, se filtra y se evapora obteniendo 1-(2-bromo-4-metilfenil)biguanida.

20 Cuando se emplean dos moles de bromo en el ejemplo anterior, el producto obtenido es 1-(2,6-dibromo-4-metilfenil)biguanida.

Ejemplo 13

1-(2,6-dicloro-4-tiocianatofenil)biguanida

25 Una solución de 1-(2,6-diclorofenil)biguanida (28,0 g) (0,1 moles) en metanol (60 ml) previamente

403081

23



saturada con bromuro sódico se enfría a 5°C con agitación. Se añade tiocianato sódico y se continúa agitando durante diez minutos. A esta mezcla se añade, gota a gota, con agitación, una solución de bromo (17,6 g) en metanol (20 ml) previamente saturada con bromuro sódico. Cuando la reacción está completa, se añade agua (300 ml) y se alcaliniza la mezcla (a pH 12) con hidróxido sódico al 40%. La base orgánica se extrae con éter y la solución etérea se lava con salmuera o solución salina saturada, se seca (con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza en metanol acuoso obteniendo 1-(2,6-dicloro-4-tiocianatofenil)biguanida.

Ejemplo 14

1-(4-nitro-2,6-diclorofenil)biguanida

Se añade clorhidrato de 1-(2,6-diclorofenil)biguanida (14 g) a ácido sulfúrico concentrado (18 ml) y se agita durante 5 minutos. Se añade gota a gota ácido nítrico concentrado (densidad 1,51) (2,5 ml) manteniendo la temperatura entre 30 y 40° mediante refrigeración con agua si es necesario. Una vez completada la adición de ácido nítrico, se agita la mezcla durante diez minutos y después se vierte en agua. Se alcaliniza la mezcla con hidróxido sódico y luego se extrae con éter. El extracto etéreo se lava, se seca (con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se evapora y el residuo se cristaliza en metanol acuoso proporcionando 1-(4-nitro-2,6-diclorofenil)biguanida.

403081

23 MAY 1972



Ejemplo 15

Yodhidrato de 1-(2,6-dibromofenil)biguanida

Se agita en atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio al 5% sobre carbón (1 g) una solución de 1-(2,6-dibromo-4-yodofenil)biguanida (47 g) (0,1 moles). Cuando se mide que la absorción de hidrógeno es de 2,41 a la temperatura y la presión ambientes, se detiene la agitación y la mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evapora a sequedad y el residuo sólido se disuelve en metanol (100 ml). Por adición de éter (150 ml) con agitación, se obtiene yodhidrato de 1-(2,6-dibromofenil)biguanida.

Ejemplo 16

Quando se siguen los procedimientos anteriores utilizando la sal de clorhidrato de

15

4-vinil-2-cloroanilina

4-alil-2-cloroanilina

4-metil-2-cloroanilina

4-(4-pentenil)-2-cloroanilina y

4-propargil-2-cloroanilina

20 los productos preparados son

1-(4-vinil-2-clorofenil)biguanida

1-(4-alil-2-clorofenil)biguanida

1-(4-metil-2-clorofenil)biguanida

1- $\int$  4-(4-pentenil)-2-clorofenil  $\int$  biguanida

25

1-(4-propargil-2-clorofenil)biguanida

14.5.72  
FC

403081

23 MAY 1966

Ejemplo 17

Cuando se siguen los procedimientos de los Ejemplos 1 a 16 utilizando los compuestos de partida que se indican seguidamente, se obtienen los productos correspondientes.

	<u>COMPUESTO DE PARTIDA</u>	<u>PRODUCTO</u>
5	2,3-dicloroanilina	1-(2,3-diclorofenil)biguanida
	2,4-dicloroanilina	1-(2,4-diclorofenil)biguanida
	2,4-difluoroanilina	1-(2,4-difluorofenil)biguanida
	2,5-dicloroanilina	1-(2,5-diclorofenil)biguanida
10	2,5-difluoroanilina	1-(2,5-difluorofenil)biguanida
	2,6-dicloroanilina	1-(2,6-diclorofenil)biguanida
	2,6-difluoroanilina	1-(2,6-difluorofenil)biguanida
	3,4-dicloroanilina	1-(3,4-diclorofenil)biguanida
	3,5-dicloroanilina	1-(3,5-diclorofenil)biguanida
15	2,4-diiodoanilina	1-(2,4-diiodofenil)biguanida
	2,3,4-tricloroanilina	1-(2,3,4-triclorofenil)biguanida
	2,3,5-tricloroanilina	1-(2,3,5-triclorofenil)biguanida
20	2,3,6-tricloroanilina	1-(2,3,6-triclorofenil)biguanida
	2,4,5-tricloroanilina	1-(2,4,5-triclorofenil)biguanida
25	2,4,6-tricloroanilina	1-(2,4,6-triclorofenil)biguanida

23 MAR 1972

403081

	3,4,5-tricloroanilina	1-(3,4,5-triclorofenil)biguanida
	2,3-dibromoanilina	1-(2,3-dibromofenil)biguanida
	2,4-dibromoanilina	1-(2,4-dibromofenil)biguanida
	2,5-dibromoanilina	1-(2,5-dibromofenil)biguanida
5	2,6-dibromoanilina	1-(2,6-dibromofenil)biguanida
	3,4-dibromoanilina	1-(3,4-dibromofenil)biguanida
	3,5-dibromoanilina	1-(3,5-dibromofenil)biguanida
	2,4,6-tribromoanilina	1-(2,4,6-tribromofenil)biguanida
	2-cloro-3-bromoanilina	1-(2-cloro-3-bromofenil)biguanida
10	2-cloro-4-bromoanilina	1-(2-cloro-4-bromofenil)biguanida
	2-cloro-5-bromoanilina	1-(2-cloro-5-bromofenil)biguanida
	2-cloro-6-bromoanilina	1-(2-cloro-6-bromofenil)biguanida
	3-cloro-4-bromoanilina	1-(3-cloro-4-bromofenil)biguanida
	3-cloro-5-bromoanilina	1-(3-cloro-5-bromofenil)biguanida
15	3-cloro-6-bromoanilina	1-(3-cloro-6-bromofenil)biguanida
	4-cloro-2-bromoanilina	1-(4-cloro-2-bromofenil)biguanida
	4-cloro-3-bromoanilina	1-(4-cloro-3-bromofenil)biguanida
	2-cloro-4-yodoanilina	1-(2-cloro-4-yodofenil)biguanida
	4-cloro-2-yodoanilina	1-(4-cloro-2-yodofenil)biguanida
20	2-cloro-4-fluoroanilina	1-(2-cloro-4-fluorofenil)biguanida
	2-cloro-5-fluoroanilina	1-(2-cloro-5-fluorofenil)biguanida
	3-cloro-2-fluoroanilina	1-(3-cloro-2-fluorofenil)biguanida
	4-cloro-2-fluoroanilina	1-(4-cloro-2-fluorofenil)biguanida
	2,4-dicloro-3-bromoanilina	1-(2,4-dicloro-3-bromofenil)biguanida
25		

14.5.72  
FC

23



403081

	2,4-dibromo-3-cloroanilina	1-(2,4-dibromo-3-clorofenil)- biguanida
	2,5-dicloro-4-fluoroanilina	1-(2,5-dicloro-4-fluorofenil)- biguanida
5	2,6-dicloro-4-fluoroanilina	1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)- biguanida
	2,4-dicloro-3-fluoroanilina	1-(2,4-dicloro-3-fluorofenil)- biguanida
	3,4-dicloro-2-fluoroanilina	1-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)- biguanida
10	2,6-dicloro-4-metilanilina	1-(2,6-dicloro-4-metilfenil)- biguanida
	2,6-dicloro-4-etilanilina	1-(2,6-dicloro-4-etilfenil)- biguanida
15	2,6-dicloro-4-propilanilina	1-(2,6-dicloro-4-propilfenil)- biguanida
	2,6-dicloro-4-i-propilanilina	1-(2,6-dicloro-4-i-propilfe- nil)biguanida
	2,4-difluoro-3-bromoanilina	1-(2,4-difluoro-3-bromofenil)- biguanida
20	2,6-dicloro-4-t-butilanilina	1-(2,6-dicloro-4-t-butilfenil)- biguanida
	2,4-difluoro-3-yodoanilina	1-(2,4-difluoro-3-yodofenil)- biguanida
25	2-bromo-4-cloro-6-metilanilina	1-(2-bromo-4-cloro-6-metilfe- nil)biguanida

403081



	2-bromo-4-fluoro-6-cloroanilina	1-(2-bromo-4-fluoro-6-clorofe- nil)biguanida
	2-cloro-3-bromo-4-fluoroanilina	1-(2-cloro-3-bromo-4-fluorofe- nil)biguanida
5	2-cloro-4-metil-6-bromoanilina	1-(2-cloro-4-metil-6-bromofe- nil)biguanida
	2-bromo-4-metilanilina	1-(2-bromo-4-metilfenil)biguanida
	2-fluoro-4-metilanilina	1-(2-fluoro-4-metilfenil)biguanida
10	2-cloro-4-metilanilina	1-(2-cloro-4-metilfenil)biguanida
	2-cloro-4-bromo-6-metilanilina	1-(2-cloro-4-bromo-6-metilfenil)- biguanida
	2-cloro-5-trifluorometilanilina	1-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)- biguanida
15	4-bromo-2-trifluorometilanilina	1-(4-bromo-2-trifluorometilfenil)- biguanida
	4-fluoro-2-trifluorometilanilina	1-(4-fluoro-2-trifluorometilfenil)- biguanida
20	2-yodo-4-metilanilina	1-(2-yodo-4-metilfenil)biguanida
	3,5-dicloro-2-fluoroanilina	1-(3,5-dicloro-2-fluorofenil)biguanida
	3,5-dicloro-2-yodoanilina	1-(3,5-dicloro-2-yodofenil)biguanida

403081

23



72

- 2,5-difluoro-3-bromoanilina 1-(2,5-difluoro-3-bromofenil)biguanida
- 3,5-dibromo-2-yodoanilina 1-(3,5-dibromo-2-yodofenil)biguanida
- 5 2-cloro-3-bromo-5-fluoroanilina 1-(2-cloro-3-bromo-5-fluorofenil)-biguanida
- 2-bromo-3-fluoro-5-cloroanilina 1-(2-bromo-3-fluoro-5-clorofenil)-biguanida
- 2-fluoro-5-trifluorometilanilina 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-biguanida
- 10 2-fluoro-3-bromo-5-cloroanilina 1-(2-fluoro-3-bromo-5-clorofenil)-biguanida
- 15 2-cloro-3-fluoro-5-yodoanilina 1-(2-cloro-3-fluoro-5-yodofenil)-biguanida
- 3,6-dibromo-2-cloroanilina 1-(3,6-dibromo-2-clorofenil)biguanida
- 2,6-dicloro-3-yodoanilina 1-(2,6-dicloro-3-yodofenil)biguanida
- 20 2-trifluorometil-4-cloroanilina 1-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-biguanida
- 2-cloro-3-bromo-6-fluoroanilina 1-(2-cloro-3-bromo-6-fluorofenil)-biguanida
- 25

403081

	2,4-dicloro-6-bromoanilina	1-(2,4-dicloro-6-bromofenil)-biguanida
	2,6-dicloro-4-bromoanilina	1-(2,6-dicloro-4-bromofenil)biguanida
5	2,4-dicloro-6-yodoanilina	1-(2,4-dicloro-6-yodofenil)biguanida
	2,6-dicloro-4-yodoanilina	1-(2,6-dicloro-4-yodofenil)biguanida
	2,4-dicloro-6-fluoroanilina	1-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)biguanida
	2-cloro-4-fluoro-6-yodoanilina	1-(2-cloro-4-fluoro-6-yodofenil)biguanida
10	na	
	2,4-dibromo-6-cloroanilina	1-(2,4-dibromo-6-clorofenil)biguanida
	2,5-dibromo-4-cloroanilina	1-(2,5-dibromo-4-clorofenil)biguanida
	2,4-dibromo-6-fluoroanilina	1-(2,4-dibromo-6-fluorofenil)biguanida
15	2,4-di-yodo-6-bromoanilina	1-(2,4-di-yodo-6-bromofenil)biguanida
	2,4-di-fluoro-6-cloroanilina	1-(2,4-di-fluoro-6-clorofenil)biguanida
	2-cloro-4-bromo-6-yodoanilina	1-(2-cloro-4-bromo-6-yodofenil)biguanida
	2-cloro-4-yodo-6-bromoanilina	1-(2-cloro-4-yodo-6-bromofenil)biguanida
20		
	2-cloro-4-bromo-6-fluoroanilina	1-(2-cloro-4-bromo-6-fluorofenil)biguanida
	2-cloro-4-fluoro-6-bromoanilina	1-(2-cloro-4-fluoro-6-bromofenil)biguanida
25	lina	

403081

23



	2-bromo-4-cloro-6-fluoroanilina	1-(2-bromo-4-cloro-6-fluorofenil)- biguanida
	3,4-dicloro-5-bromoanilina	1-(3,4-dicloro-5-bromofenil)bigua- nida
5	3,4-dicloro-5-fluoroanilina	1-(3,4-dicloro-5-fluorofenil)bigua- nida
	3,4-difluoro-5-cloroanilina	1-(3,4-difluoro-5-clorofenil)bigua- nida
	3,5-difluoro-4-cloroanilina	1-(3,5-difluoro-4-clorofenil)bigua- nida
10	3-cloro-4-bromo-5-fluoroanilina	1-(3-cloro-4-bromo-5-fluorofenil)- biguanida
	3-cloro-4-fluoro-5-bromoanilina	1-(3-cloro-4-fluoro-5-bromofenil)- biguanida
15	2-etil-4-yodoanilina	1-(2-etil-4-yodofenil)biguanida
	3-metil-2,4,6-tricloroanilina	1-(3-metil-2,4,6-triclorofenil)- biguanida
	2-metil-3-cloroanilina	1-(2-metil-3-clorofenil)biguanida
	2-metil-4-cloroanilina	1-(2-metil-4-clorofenil)biguanida
20	2-metil-5-cloroanilina	1-(2-metil-5-clorofenil)biguanida
	2-metil-6-cloroanilina	1-(2-metil-6-clorofenil)biguanida
	3-metil-2-cloroanilina	1-(3-metil-2-clorofenil)biguanida
	3-metil-4-cloroanilina	1-(3-metil-4-clorofenil)biguanida
	4-metil-2-cloroanilina	1-(4-metil-2-clorofenil)biguanida
25	4-metil-3-cloroanilina	1-(4-metil-3-clorofenil)biguanida

403081



	2-metil-6-bromoanilina	1-(2-metil-6-bromofenil)biguanida
	4-metil-2-bromoanilina	1-(4-metil-2-bromofenil)biguanida
	2-metil-3-fluoroanilina	1-(2-metil-3-fluorofenil)biguanida
	2-metil-4-fluoroanilina	1-(2-metil-4-fluorofenil)biguanida
5	2-metil-5-fluoroanilina	1-(2-metil-5-fluorofenil)biguanida
	2-metil-6-fluoroanilina	1-(2-metil-6-fluorofenil)biguanida
	3-metil-2-fluoroanilina	1-(3-metil-2-fluorofenil)biguanida
	3-metil-4-fluoroanilina	1-(3-metil-4-fluorofenil)biguanida
	3-metil-5-fluoroanilina	1-(3-metil-5-fluorofenil)biguanida
10	3-metil-6-fluoroanilina	1-(3-metil-6-fluorofenil)biguanida
	2-etil-4-cloroanilina	1-(2-etil-4-clorofenil)biguanida
	2-propil-4-cloroanilina	1-(2-propil-4-clorofenil)biguanida
	2-butil-4-cloroanilina	1-(2-butil-4-clorofenil)biguanida
	4-etil-2-cloroanilina	1-(4-etil-2-clorofenil)biguanida
15	4-propil-2-cloroanilina	1-(4-propil-2-clorofenil)biguanida
	4-butil-2-cloroanilina	1-(4-butil-2-clorofenil)biguanida
	4-etil-2-bromoanilina	1-(4-etil-2-bromofenil)biguanida
	4-sec-butil-2-bromoanilina	1-(4-sec-butil-2-bromofenil)biguanida
20	4-metil-2-fluoroanilina	1-(4-metil-2-fluorofenil)biguanida
	2-metil-4-yodoanilina	1-(2-metil-4-yodofenil)biguanida
	2-metil-5-yodoanilina	1-(2-metil-5-yodofenil)biguanida
25	3-metil-2-yodoanilina	1-(3-metil-2-yodofenil)biguanida

14.5.72  
FC

403081

23



	4-metil-2-yodoanilina	1-(4-metil-2-yodofenil)biguanida
	2,6-dicloro-4-nitroanilina	1-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)biguanida
	2,6-dimetoxianilina	1-(2,6-dimetoxifenil)biguanida
5	2,6-dicloro-4-(p-clorofenil)anilina	1-(2,6-dicloro-4-(p-clorofenil)fenil)biguanida
	2,6-difluoroanilina	1-(2,6-difluorofenil)biguanida
	2,6-dinitroanilina	1-(2,6-dinitrofenil)biguanida
10	3,4,5-trimetoxianilina	1-(3,4,5-trimetoxifenil)biguanida
	3,5-dicloro-4-metoxianilina	1-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)biguanida
	p-dimetilsulfamilanilina	1-(p-dimetilsulfamilfenil)biguanida
15	4-fenilanilina	1-(4-bifenilil)biguanida
	2,6-dicloro-4-carboetoxianilina	1-(2,6-dicloro-4-carboetoxifenil)biguanida
	2,6-dicarboetoxianilina	1-(2,6-dicarboetoxifenil)biguanida
	4-(p-clorofenoxi)anilina	1-(4-(p-clorofenoxi)fenil)biguanida
20	2,6-dicloro-4-dimetilaminoanilina	1-(2,6-dicloro-4-dimetilaminofenil)biguanida
	2,6-di(trifluorometil)anilina	1-(2,6-di(trifluorometil)fenil)biguanida
25		

23 MAY 1972

403081



- |    |   |   |
|----|---|---|
|    | 2,4-dicloroanilina  | 1-(2,4-diclorofenil)biguanida                   |
|    | 2,4-dibromoanilina  | 1-(2,4-dibromofenil)biguanida                   |
|    | 2,4-difluoroanilina   | 1-(2,4-difluorofenil)biguanida                  |
|    | 2,3-difluoroanilina   | 1-(2,3-difluorofenil)biguanida                  |
| 5  | 2,5-difluoroanilina   | 1-(2,5-difluorofenil)biguanida                  |
|    | p-amino- $\alpha, \alpha, \alpha$ -tri<br>fluoroacetofenona       | 1-(p-trifluoroacetilfenil)biguani-<br>da        |
|    | p-aminofenil- $\alpha, \alpha, \alpha$ -<br>trifluorometilsulfona | 1-(p-trifluorosulfonilfenil)bigua-<br>nida      |
| 10 | di-3,5-trifluorometilanili-<br>na                                 | 1-(di-3,5-trifluorometilfenil)bi-<br>guanida    |
| 15 | 5-amino-2-bromobenzotrifluo-<br>ruro                              | 1-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)bi-<br>guanida |
|    | 3-amino-4-clorobenzotrifluo-<br>ruro                              | 1-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)bi-<br>guanida |
| 20 | p-amino- $\alpha, \alpha$ -difluoroace-<br>tofenona               | 1-(p-difluoroacetilfenil)biguanida              |
|    | 2-amino-5-bromobenzotri-<br>fluoruro                              | 1-(4-bromo-2-trifluorometilfenil)bi-<br>guanida |
| 25 |   |   |

14.5.72  
FC

23



403081

	2-amino-5-nitrobenzotrifluoruro	1-(4-nitro-2-trifluorometilfenil)bi- guanida
	4-amino-3-nitrobenzotrifluoruro	1-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)bi- guanida
5	2-amino-5-fluorobenzotrifluoruro	1-(4-fluoro-2-trifluorometilfenil)- biguanida
	5-amino-2-fluorobenzotrifluoruro	1-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)- biguanida
	3-amino-4-fluorobenzotrifluoruro	1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)- biguanida
10	3-amino-4-bromobenzotrifluoruro	1-(2-bromo-5-trifluorometilfenil)- biguanida
	2-amino-5-clorobenzotrifluoruro	1-(4-cloro-2-trifluorometilfenil)- biguanida
15	5-amino-2-clorobenzotrifluoruro	1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)- biguanida
	1-(o-tolil)biguanida	1-(2-metil-6-clorofenil)biguanida
	1-(m-tolil)biguanida	1-(2-cloro-3-metilfenil)biguanida
	1-(2,4-xilil)biguanida	1-(2,4-dimetil-6-clorofenil)bi- guanida
20	1-(2,6-xilil)biguanida	1-(2,6-dimetil-4-clorofenil)bigua- nida
	1-(o-etilfenil)biguanida	1-(2-etil-6-clorofenil)biguanida
	1-(p-etilfenil)biguanida	1-(2-cloro-4-etilfenil)biguanida
25	1-(m-butilfenil)biguanida	1-(2-cloro-3-i-propilfenil)biguanida

403081<sup>23</sup> MAY 67

	1-(p-propilfenil)biguanida	1-(2-cloro-4-propilfenil)biguanida
	1-(p-i-propilfenil)biguanida	1-(2-cloro-4-i-propilfenil)biguanida
	1-(p-i-butilfenil)biguanida	1-(2-cloro-4-i-butilfenil)biguanida
5	1-(p-t-butilfenil)biguanida	1-(2-cloro-4-t-butilfenil)biguanida
	1-(2,4-dietilfenil)biguanida	1-(2,4-dietil-6-clorofenil)biguanida
	1-(2-metil-4-clorofenil)biguanida	1-(2-metil-4,6-diclorofenil)biguanida
10	1-(2-metil-5-bromofenil)biguanida	1-(2-metil-4-cloro-5-bromofenil)biguanida
	1-(2-metil-4-bromofenil)biguanida	1-(2-metil-4-bromo-6-clorofenil)biguanida
15	1-(2-metil-6-fluorofenil)biguanida	1-(2-metil-4-cloro-6-fluorofenil)biguanida
	1-(2-metil-4-fluorofenil)biguanida	1-(2-metil-4-fluoro-6-clorofenil)biguanida
20	1-(3-metil-4-clorofenil)biguanida	1-(3-metil-2,4-diclorofenil)biguanida

14.5.72  
FC

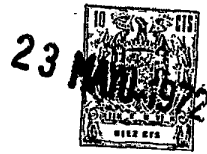
403081

23



- |    |                                       |  |
|----|---------------------------------------|--|
|    | 1-(4-metil-2-clorofenil)biguanida     | 1-(4-metil-2,6-diclorofenil)biguanida          |
|    | 1-(2-metil-3-bromofenil)biguanida     | 1-(2-metil-3-bromo-6-clorofenil)biguanida      |
| 5  | 1-(2,6-dimetilfenil)biguanida         | 1-(2,6-dimetil-4-clorofenil)biguanida          |
|    | 1-(3,5-dimetil-4-clorofenil)biguanida | 1-(3,5-dimetil-2,4,6-triclorofenil)biguanida   |
| 10 | 1-(2-metil-3-clorofenil)biguanida     | 1-(2-metil-3-cloro-6-bromofenil)biguanida      |
|    | 1-(2-metil-6-clorofenil)biguanida     | 1-(2-metil-4-bromo-6-clorofenil)biguanida      |
|    | 1-(2-metil-4-fluorofenil)biguanida    | 1-(2-metil-4-fluoro-6-bromofenil)biguanida     |
| 15 | 1-(2-metil-4-yodofenil)biguanida      | 1-(2-metil-4-yodo-6-bromofenil)biguanida       |
|    | 1-(2,4-dimetilfenil)biguanida         | 1-(2,4-dimetil-6-bromofenil)biguanida          |
| 20 | 1-(2,6-dimetilfenil)biguanida         | 1-(2,6-dimetil-4-bromofenil)biguanida          |
|    | 1-(4-trifluorometilfenil)biguanida    | 1-(2,6-dibromo-4-trifluorometilfenil)biguanida |
| 25 | 1-(4-fluorofenil)biguanida            | 1-(2,6-dibromo-4-fluorofenil)biguanida         |

403081



- |    |                                    |  |
|----|------------------------------------|--|
|    | 1-(2,6-diclorofenil)biguanida      | 1-(2,6-dicloro-4-bromofenil)biguanida            |
|    | 1-(4-nitrofenil)biguanida          | 1-(2,6-dibromo-4-nitrofenil)biguanida            |
| 5  | 1-(4'-cloro-4-bifenil)biguanida    | 1-(2,6-dibromo-4'-cloro-4-bifenil)biguanida      |
|    | 1-(4-fenoxifenil)biguanida         | 1-(2,6-dibromo-4-fenoxifenil)biguanida           |
|    | 1-[4-(4'-clorofenoxi)fenil]        |  |
| 10 | biguanida                          | 1-[2,6-dibromo-4-(4'-clorofenoxi)fenil]biguanida |
|    | 1-(2,4-diclorofenil)biguanida      | 1-(2,4-dicloro-6-bromofenil)biguanida            |
|    | 1-(2,4-diclorofenil)biguanida      | 1-(2,4-dicloro-6-tiocianatofenil)biguanida       |
| 15 |                                    |  |
|    | 1-(4-trifluorometilfenil)biguanida | 1-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)biguanida       |
|    |                                    |  |
|    | 1-(4-clorofenil)biguanida          | 1-(2-nitro-4-clorofenil)biguanida                |
| 20 | 1-(2,4-diclorofenil)biguanida      | 1-(2,4-dicloro-6-nitrofenil)biguanida            |

Ejemplo 18

Se preparan diez mil tabletas para uso oral, cada una de las cuales contiene 50 mg de clorhidrato de 1-(2,6-diclorofenil)biguanida, a partir de los tipos y cantidades de sustancias



403081

siguientes:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Gramos</u>
	Clorhidrato de 1-(2,6-diclorofenil)biguanida	500
	Lactosa U.S.P.	350
5	Fécula de patata U.S.P.	346

Se humedece la mezcla con una solución alcohólica de 20 gramos de ácido esteárico y se gramula a través de un tamiz. Después de secar, se añaden los ingredientes que siguen:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Gramos</u>
10	Fécula de patata U.S.P.	320
	Talco	400
	Estearato magnésico	500
	Dióxido de silicio coloidal	64

La mezcla se amasa a fondo y se comprime para formar tabletas.

Ejemplo 19

Se preparan quinientas ampollas cada una de las cuales tiene dos ml de solución que contienen 15 mg de clorhidrato de 1-(2,4,6-triclorofenil)biguanida, a partir de los tipos y cantidades de sustancias siguientes:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Gramos</u>
	Clorhidrato de 1-(2,4,6-triclorofenil)biguanida	7,5
	Acido ascórbico	1
	Bisulfito sódico	0,5
25	Sulfito sódico	1



# 403081

Se añaden los ingredientes anteriores a agua destilada, se diluye a 1 litro de solución y se mezcla a fondo. La solución se emplea para llenar ampollas que se esterilizan por calor del modo habitual.

5

Ejemplo 20

Se prepara un elixir en el que cada 5 ml contienen 50 mg de clorhidrato de l-(p-trifluorometilfenil)biguanida diluyendo 750 ml de azúcar invertido con 100 ml de agua y añadiendo a esto 0,3 g de ácido benzoico y 10 g de clorhidrato de l-(p-trifluorometilfenil)biguanida. Se añaden 100 ml de alcohol (U.S.P.) que contienen 0,2 g de sustancias saporíferas y se añade agua hasta un volumen total de 1 litro. La solución se mezcla a fondo, se filtra y se embotella.

10

Ejemplo 21

15

Se preparan cápsulas de la siguiente manera:

150 g de clorhidrato de l-(2,4-diclorofenil)biguanida

3 g de estearato magnésico,

2 g de sílice finamente dividida, que se vende

20

bajo la marca registrada CAB-O-SIL por Godfrey

L. Cabot, Inc., Boston, Mass., y

234 g de lactosa.

25

Los ingredientes se mezclan a fondo unos con otros y la mezcla se llena en cápsulas de gelatina. Cada cápsula contiene 500 mg de la composición y por lo tanto 150 mg de clorhidrato de

23  
403081



1-(2,4-diclorofenil)biguanida.

Ejemplo 22

Se preparan tabletas de la manera siguien-

tes:

- 5 100 g de clorhidrato de 1-(2,6-dibromofe-  
nil)biguanida  
20 g de fécula de maiz,  
14 g de carbonato cálcico, y  
1 g de estearato magnésico.

- 10 El compuesto activo y el almidón o fé-  
cula se mezclan a fondo, se humedece con una solución de gelati-  
na al 10% y se granula comprimiéndole a través de un tamiz de  
0,84 mm de abertura de malla. Los gránulos se secan, se mezclan  
a fondo con carbonato cálcico y estearato megnésico y se com-  
15 prime en forma de tabletas, cada una de las cuales pesa unos  
125 mg y contiene 100 mg de clorhidrato de 1-(2,6-dibromofenil)bi-  
guanida.

Ejemplo 23

Composición:

- 20 75 g de clorhidrato de 1-(2,5-dicloro-4-  
fluorofenil)biguanida,  
50 g de celulosa microcristalina,  
10 g de polivinilpirrolidona,  
5 g de estearato magnésico, y  
25 85 g de almidón.

23 MAYO 1972



403081

El compuesto activo y la celulosa se mezclan íntimamente, se humedecen con una solución de polivinilpirrolidona en agua, y se granula comprimiéndola a través de un tamiz de 2,0 mm de abertura. Los gránulos secos se mezclan con almidón y

5 estearato magnésico y se comprimen para obtener núcleos de grageas, cada uno de los cuales tiene 225 mg de peso. Los núcleos se provén ahora de una capa interna elástica de una solución acuosa de azúcar que contiene 60 g de goma arábiga pulverizada, 60 g de gelatina pulverizada y 600 g de azúcar, por litro de

10 solución. Después de esto se aplica a los núcleos de las grageas una mezcla de polvo para espolvorear de 180 g de azúcar pulverizada, 60 g de almidón pulverizado, 1 g de talco pulverizado y 1 g de goma arábiga pulverizada. El recubrimiento con la capa interna de gelatina y el espolvoreado se repiten unas cinco

15 veces. Los núcleos así tratados se recubren de azúcar en la bandeja de gragear con una solución de azúcar al 60%. El recubrimiento con azúcar se repite hasta que cada gragea pesa unos 400 mg.

Ejemplo 24

20 Composición:

50 g de clorhidrato de 1-(2-bromo-4-metilfenil)biguanida,

200 g de gel de hidróxido de magnesio,

200 g de gel de hidróxido de aluminio,

25

240 g de sorbitol,

14.5.72  
FC



403081

Composición: (continuación)

10 g de p-hidroxibenzoato de metilo, y  
agua destilada c.s. para 5000 cm<sup>3</sup>.

Los ingredientes se disuelven y suspenden in-  
5 timamente en el agua destilada. Si se desea pueden añadirse agen-  
tes saporíferos. 5 cm<sup>3</sup> de la suspensión resultante contienen 50  
mg de clorhidrato de 1-(2-bromo-4-metilfenil)biguanida, 200 mg  
de hidróxido magnésico y 200 mg de hidróxido de aluminio.

Ejemplo 25

10 50 g de acetato de 1-(3-trifluorometil-4-  
clorofenil)biguanida

5 g de p-hidroxibenzoato de propilo  
se disuelven y diluyen a 5000 cm<sup>3</sup> con el doble de agua destilada  
después de la adición de solución tampón modificada de Sørensen,  
15 en cantidad suficiente para ajustar el valor del pH a un pH de  
6,0. Se disuelve en la mezcla cloruro sódico en una cantidad  
suficiente para hacer isotónica la solución que resulta. La so-  
lución final se hace pasar a través de un filtro bacteriológico  
y el filtrado se calienta en autoclave a 120°C durante 15 minu-  
20 tos obteniendo una solución aplicable por vía parenteral que  
contiene 50 mg de acetato de 1-(3-trifluorometil-4-clorofenil)bi-  
guanida, en 5 cm<sup>3</sup>.

403081

16 SET. 1974



- REIVINDICACIONES -

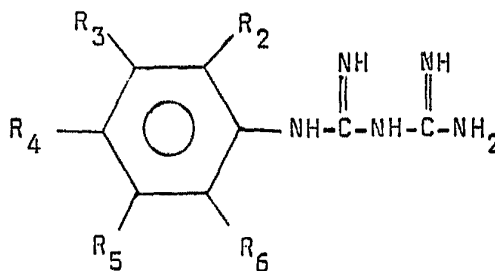
5

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 que se recogen en las reivindicaciones siguiente:

15

1ª.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de biguanida de fórmula

20



25

donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno inferior

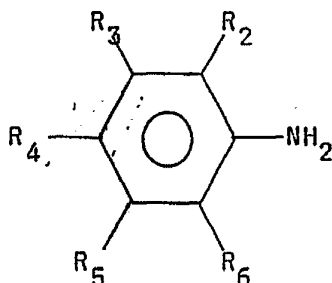
13.9.74

403081<sup>16</sup>



rior, halo, nitro, amino, di(alcohol inferior)amino, halo-alcohol inferior, halo-alcoxi inferior, halo-alcohol inferior, hidroxi, ciano, tiacianato, carboxi, carbo-alcoxi inferior, di(alcohol inferior)sulfonamido, alcohol inferior-sulfonilo, halo-alcohol inferior-sulfonilo, fenoxi, aciloxi, halofenoxi, fenilo o halofenilo; y sus sales por adición de ácido atóxicas, el cual procedimiento comprende poner en contacto íntimo una sal por adición de ácido de una anilina de fórmula

5



15

donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son como se ha indicado anteriormente, con cianoguanidina, en presencia de un disolvente moderadamente ácido, no nucleófilo, a una temperatura comprendida entre 25 y 150°C, y aislar la fenil-biguani-

20

da que resulta.

25

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el disolvente moderadamente ácido, no nucleófilo, se selecciona entre un fenol, un cre-

16 SET 1974

403081

sol o un xilenol.

3a.- Un procedimiento según la reivindicación 2a, en el que la temperatura se mantiene entre 60 y 100º C.

4a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, que comprende además introducir subsiguientemente en un compuesto de biguanida de la fórmula anterior dada, que carece de halógeno o del grupo nitro, un sustituyente escogido del grupo que consta de halógeno y del grupo nitro.

10

5a.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de biguanida.

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

15

Esta Memoria consta de cincuenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.


Madrid,  
P.A.

16 SET. 1974

20

Alberto de Etxebarria  
Per Ferrer

25

13.9.74 

EAS.-