



417065

nº 417.065

P A T E N T E D E I N V E N C I O N
=====

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI
TERMÉKEK GYÁRA RT.

entidad húngara, domiciliada en 1-5 Tó u.,
Budapest IV., Hungría, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
NUEVOS DERIVADOS DE N-(TRIARIL-METIL)-
AMIDINA"

=====

Inventores: Lajos Guczoghy, Tódor Pfliegel, Mária
Puklics, László Institoris y Jenő
Seres

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría nº
2251/GI-1250 de fecha 5 julio 1972.

417065



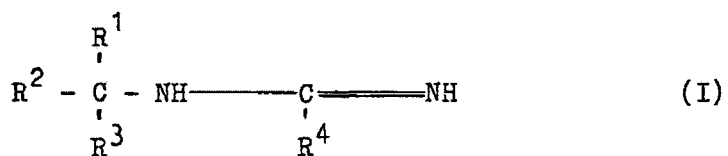
Int. Cl.: CO7C

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de N-(triaril-metil)-amidina. -----

- 5. En la literatura se conocen varios compuestos biológicamente activos, que contienen un radical N-(triaril-metil). (La expresión "grupo arilo" se utiliza en el sentido amplio y se refiere tanto a grupos arilo como a grupos heteroarilo). Tales compuestos conocidos son el (bis-fenil)-
- 10. (2-cloro-fenil)-1-imidazolil-metano (Bay b 5097, Subs. Med. 21 (4) 121, 1969., solicitud húngara de patente Nº de Serie Ba-2105) y la N-tritil-morfolina (Frescon, patente belga Nº 625.441), que es un agente moluscicida. El compuesto Bay b 5097 puede utilizarse en la terapéutica humana y, además,
- 15. como fungicida sistémico, siendo la dosis oral diaria de la misma aproximadamente de 40 mg/kg. No obstante la preparación de este compuesto es costosa. -----

La presente invención se refiere a la preparación de nuevas amidinas de la fórmula (I). -----



417065



las sales de adición de ácido fitotóxicamente aceptables y los semihidratos y monohidratos de las mismas, (donde R¹, R² y R³ representan grupos arilo o heteroarilo idénticos o diferentes, que pueden estar substituídos facultativamente; y R⁴ es un grupo alquilo, aralquilo, arilo o heteroarilo).-

El grupo arilo se refiere preferentemente a un grupo fenilo que puede estar substituído facultativamente por uno o más substituyentes. Los substituyentes preferidos del grupo fenilo son los átomos de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo y flúor), un grupo alcoxi (por ejemplo, un alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metoxi o etoxi) y un grupo alquilo (por ejemplo, un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como un grupo metilo o etilo). - - - - -

Representantes particularmente preferibles de los compuestos de la fórmula (I) son los siguientes derivados: -

N-bis-fenil-(2-metoxi-5-cloro-fenil)-metil7-acetamidina;

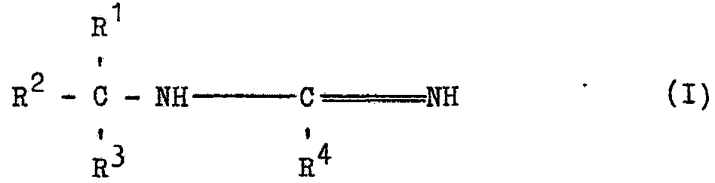
N-tritil-acetamidina;

N-bis-fenil-(2-cloro-fenil)-metil7-acetamidina;

y sus sales, semihidratos e hidratos. - - - - -

Según otra característica de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) - - - - -

417065



sus sales, hidratos y semihidratos (donde R¹, R², R³ y R⁴ tienen el mismo significado que se indica anteriormente), que comprende -----

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



5. con un compuesto de la fórmula (III) -----

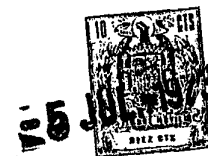


(donde R¹, R² y R³ tienen el mismo significado que se indica anteriormente; X representa un átomo de halógeno y R⁴ representa un grupo alquilo, aralquilo, arilo o heteroarilo); este es el aspecto de la invención reivindicado en la presente; o -----

10.

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) -----

417065



con un compuesto de la fórmula (V) - - - - -



(donde R¹, R², R³ y R⁴ y X tienen el mismo significado que se indica anteriormente; R representa un grupo alquilo, aralquilo o arilo substituído facultativamente) y si se de sea, convertir un compuesto de la fórmula (I) así obtenido en una sal fitotóxicamente aceptable o hidrato o semihidra to del mismo. - - - - -

- 5.
10. Los triaril-metanoles utilizados como material de partida pueden ser preparados por uno de los procedimientos de síntesis corrientes (por ejemplo Org. Synth. Coll. Vol. III. 389) y a continuación hacerlos reaccionar con una can tidad molar doble de haluro de acetilo con calentamiento has ta ebullición para dar el haluro correspondiente de la fór mula (II); es necesario proteger estos compuestos cuidadosa mente de la humedad dado que se descomponen rápidamente. - -
- 15.

Los haluros así obtenidos se hacen reaccionar con amidinas de la fórmula (III). Las amidinas pueden liberarse de las sales de haluro correspondientes de las mismas median

417065



te calentamiento hasta ebullición en un disolvente inerte con un alcoholato y la base así obtenida se introduce en una reacción posterior sin aislamiento. - - - - -

- Según el método a) (que es el aspecto reivindicado) del procedimiento de la presente invención, se calientan los compuestos de las fórmulas (II) y (III) en presencia de un disolvente orgánico inerte, preferentemente benceno. Terminada la reacción, se enfría la mezcla y se añade el haluro de hidrógeno (preferentemente en una solución alcohólica), después de lo cual la mezcla de reacción es evaporada o -si el producto obtenido es soluble en el disolvente utilizado- se elimina el disolvente por destilación. - -
- 5.
 - 10.

- Según el método b) del procedimiento se añade a una solución de una sal de iminoéter de la fórmula (V) en un disolvente orgánico inerte frío (preferentemente tolueno) una amina primaria de la fórmula (IV), se calienta ligeramente la mezcla de reacción al principio y más adelante se eleva su temperatura a la de ebullición y se aíslan las amidinas. - - - - -
- 15.

- Puede prepararse el semihidrato o monohidrato correspondiente por recristalización en agua. - - - - -
- 20.

- La formación de las sales de adición de ácido fitotóxicamente aceptables a partir de las bases se realiza por métodos conocidos haciéndolas reaccionar con el ácido correspondiente. - - - - -
- 25.

417065

-5 JUL 1970



Según otra característica de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas para uso en la terapéutica humana y composiciones para su uso en la agricultura que contienen como ingrediente activo un compuesto de la fórmula (I) o una sal, hidrato o semihidrato del mismo, en mezcla con vehículos o diluyentes sólidos o líquidos inertes apropiados. Así, N-bis-fenil-(2-metoxi-5-cloro-fenil)-metil-acetamidina y sus sales poseen destacadas propiedades fungicidas y herbicidas y también exhiben un efecto antivírico y anticancerígeno. Son activas contra bacterias gram positivas, hongos patógenos y microbacterias patógenas. - - - - -

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos pueden utilizarse en la terapéutica en la forma de composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo en mezcla con vehículos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables atóxicos e inertes. Las composiciones pueden quedar acabadas, por ejemplo, en forma sólida (por ejemplo, pastillas, pastillas revestidas de película, grageas, cápsulas) o líquida (por ejemplo, suspensión, solución o emulsión). Como disolvente se puede utilizar talco, almidón, gelatina, glicoles y las otras sustancias corrientes. Las composiciones pueden contener facultativamente otros agentes auxiliares (por ejemplo, agentes emulsionantes o de suspensión) y/o otras sustancias terapéuticamente activas. - - - - -

Las composiciones protectoras de plantas que con-

417065



- tienen un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo pueden prepararse por medio de varios métodos conocidos y pueden quedar acabadas en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones o polvos. El ingrediente activo suele diluirse con vehículos y/u otros agentes auxiliares. Como vehículo, pueden utilizarse caolín, serrín, ácido silícico sintético, silicato cálcico y otros materiales inertes sólidos. Como vehículo líquido, pueden utilizarse xileno, benceno, parafinas, (por ejemplo fracciones de aceite mineral) y alcoholes. - - - - -
- 5.
- 10.

Se encuentran otros detalles de la invención en los ejemplos sin limitar el alcance de la presente invención a los ejemplos. - - - - -

Ejemplo 1

15. Se introducen 18 ml de metanol anhidro en un aparato dotado de un agitador bajo nitrógeno anhidro, después de lo cual se añaden 1,03 g (45 milimoles) de sodio. Después de disuelto el sodio, se añaden 4,25 g (45 milimoles) de hidrocloreuro de acetamidina a la solución y después de la adición gota a gota de 20 ml de benceno se calienta ligeramente la mezcla. El disolvente destilado es substituído por benceno anhidro hasta que la temperatura interna alcanza 80°C. Se enfría la mezcla a 65°C, después de lo cual se añade una solución de bis-fenil-(2-metoxi-5-cloro)-fenil-metilcloruro y 20 ml de benceno. Se calienta la mezcla de reacción a ebullición durante media hora, luego se enfría a 40°C
- 20.
- 25.

417065



y se acidifica con 6,6 ml (24 milimoles) de 3,65 n ácido clorhídrico etanólico hasta un valor de pH de 3. - - - - -

5. Se destila el metanol con la ayuda de benceno, después de lo cual se enfría la mezcla a 55°C, se filtra bajo vacío, se lava tres veces el filtrado con porciones de 10 ml cada una de benceno anhidro y se seca bajo vacío (10,7 g). Se calienta el producto tres veces con porciones de 40 ml de dicloroetano y se filtra bajo vacío. El peso seco del cloruro sódico y del hidrocioruro de acetamidina residuales es de 4,7 g. Se puede recuperar el hidrocioruro de acetamidina por medio de extracción con alcohol. Se enfría el filtrado y se coloca en una nevera durante la noche. Se filtran los cristales precipitados de N-[bis-fenil-(2-metoxi-5-cloro-fenil)-metil]-acetamidinio-cloruro, se lavan tres veces con porciones de 5 ml de dicloroetano y se secan bajo vacío. Rendimiento 79%, 5,68 g (14,2 milimoles), punto de fusión = 224-230°C. Según un análisis elemental el producto está contaminado con una cantidad muy pequeña de agua y de dicloroetano. - - - - -
- 10.
- 15.

20. Ejemplo 2

- Se disuelven en 120 ml de agua, 5,68 g del producto obtenido según el Ejemplo 1, se clarifica la solución con 0,5 g de carbón activado y se evapora bajo vacío a un volumen de aproximadamente 15 ml. Los cristales precipitados al enfriar son filtrados y secados bajo vacío. Así se obtienen 3,91 g (9,32 milimoles) de monohidrato de N-[bis-fenil-(2-
- 25.

417065



metoxi-5-cloro-fenil)-metil-7-acetamidinio-cloruro. Punto de fusión = 155-165°C. Rendimiento 52%. El producto es muy sensible al contenido en humedad del aire. - - - - -

Análisis elemental:

5.	Calculado % :	C 63	H 5,08	Cl 8,4	εCl 16,9	N 6,68
	Hallado % :	C 62,2	H 5,95	Cl 8,44	εCl 16,71	N 6,16.

Ejemplo 3

Se prepara el monohidrato de N-7bis-fenil-(2-me toxi-5-cloro-fenil)-metil-7-3,4-dimetoxibencilamidinio-cloruro de una manera parecida al procedimiento descrito en el Ejemplo 1. No obstante la substancia es insoluble en benceno, por lo tanto después de la filtración del cloruro sódico y el 3,4-dimetoxi-bencilamidina-hidrocloruro, se obtiene la molécula anhidra evaporando el extracto de benceno. Al producirse la cristalización del producto en agua tal como se describe en el Ejemplo 2, se obtiene una substancia que se funde a 142-148°C y que contiene 1 mol de agua de cristalización. - - - - -

Análisis elemental:

20.	Calculado % :	C 64,86	H 5,8	Cl 12,76	N 5,04
	Hallado % :	C 64,6	H 6,1	Cl 12,67	N 4,76

Ejemplo 4

Se prepara el semihidrato de N-tritil-acetamidinio-

417065



cloruro de manera análoga al procedimiento descrito en los Ejemplos 1 y 3 a partir de tritilcloruro y acetamidina. Punto de fusión = 138-145°C. - - - - -

Análisis elemental:

5.	Calculado % :	C 72,9	H 6,4	Cl 10,25	N 8,09
	Hallado % :	C 72,8	H 5,99	Cl 10,82	N 7,98

Ejemplo 5

De manera análoga al procedimiento descrito en los Ejemplos anteriores se obtiene el monohidrato de N- \int bis-fenil-(2-cloro-fenil)-metil \int -acetamidinio-cloruro a partir de bis-fenil-(2-cloro-fenil)-metilcloruro y acetamidina. Punto de fusión = 150-155°C. - - - - -

Análisis elemental:

	Calculado % :	C 66,32	H 5,56	Cl 9,32	ϵ Cl 18,64	N 7,36
15.	Hallado % :	C 66,11	H 5,5	Cl 9,85	ϵ Cl 18,78	N 7,29

Ejemplo 6

Se disuelven 3,3 g de N- \int bis-fenil-(2-metoxi-5-cloro-fenil)-metil \int -acetamidinio-hidrocloruro crudo en 100 ml de agua y se hace alcalina la solución con hidróxido amónico. El producto precipitado es filtrado y lavado con agua para eliminar el cloruro. El peso en húmedo del producto es de 3,12 g. Después de secado bajo vacío se obtienen 2,12 g

417065

5 JUL 1973



de N-[bis-fenil-(2-metoxi-5-clorofenil)-metil]-acetamidi-
na seca. Punto de fusión = 143-145°C. - - - - -

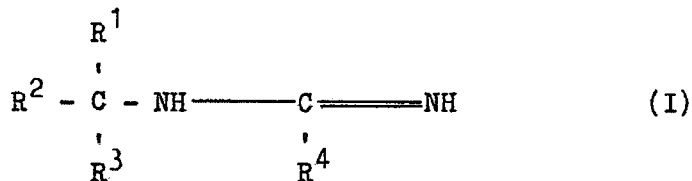
5.	Microanálisis:	C _{72,5} :	71,99
		H _{5,76} :	5,65
		N _{7,7} :	7,43
		Cl _{9,75} :	9,89

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España,
sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

10. 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de N-(triaril-metil)-amidina de la fórmula (I) -



15. y sus sales, semihidratos e hidratos (donde R¹, R² y R³ re-
presentan grupos arilo o heteroarilo idénticos o diferentes,
que pueden estar substituídos facultativamente; y R⁴ es un
grupo alquilo, aralquilo, arilo o heteroarilo), caracteriza
do porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fór-
mula (II) - - - - -



417065



con un compuesto de la fórmula (III) - - - - -



(donde R¹, R² y R³ tienen el mismo significado que se indica anteriormente, X representa un átomo de halógeno y R⁴ representa un grupo alquilo, aralquilo, arilo o heteroarilo)

5. y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I) así obtenido en su sal de adición de ácido fitotóxicamente aceptable, semihidrato o hidrato o liberar un compuesto de la fórmula (I) de su sal, hidrato o semihidrato. - - - - -

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la reacción en presencia de un disolvente orgánico inerte. - - - - -

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el uso de compuestos de la fórmula (III) en una solución alcohólica. - - - - -

15. 4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE N-(TRIARIL-METIL)-AMIDINA". - - - - -



417065



Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de catorce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 5 JUL. 1973

P.A. M. CURELL SUÑOL