



COYC//A61K

418987

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: WILLIAM H. RORER, INC.

RESIDENCIA: 500 Virginia Drive, FORT WASHINGTON,
Pennsylvania 19034, U.S.A.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS COMPUESTOS DE FENILAMIDINOUREA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 291.474 del 22.9.72

MGS.-



1

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención describe nuevos compuestos de fenilamidinourea sustituidos y procedimientos para su preparación. Esta invención proporciona además valiosos preparados farmacéuticos que contienen compuestos de fenilamidinourea sustituidos que presentan un grado efectivo de propiedades antihipertensoras y ejercen actividad sobre el sistema cardiovascular. También se describe un método para el tratamiento de los trastornos hipertensivos por administración de un compuesto de fenilamidinourea sustituido.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las composiciones farmacéuticas que han sido utilizadas como agentes antihipertensores han comprendido compuestos como las tiazidas, reserpina, hidralazina, α -metildopa, guanetidina y similares. Sin embargo, aunque estos compuestos son eficaces, producen efectos secundarios indeseables tales como desequilibrio electrolítico, hipertensión ortostática y secreción gástrica y presentan propiedades espasmolíticas.

15

Inesperadamente hemos encontrado que los compuestos de amidinourea presentan valiosas propiedades farmacológicas.

20

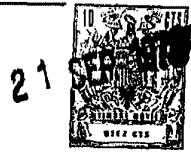
También inesperadamente hemos encontrado que las amidinoureas de esta invención son útiles agentes antihipertensores.

25

Además hemos encontrado que los compuestos de amidinourea de esta invención son nuevos y pueden ser preparados fácilmente.

30

También hemos encontrado que los compuestos de esta invención presentan un grado mínimo de los efectos secundarios que acompañan a los agentes antihipertensores.



1

Asimismo hemos encontrado un método sencillo y eficaz para el tratamiento de los trastornos cardiovasculares tales como los trastornos de hipertensión.

DESCRIPCION Y REALIZACIONES PREFERIDAS

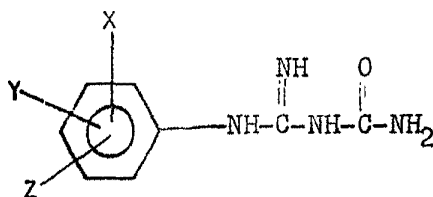
5

Esta invención describe una clase de nuevos compuestos químicos que comprende un radical fenilo sustituido que está unido además a una cadena de amidinourea. Esto da lugar a compuestos del tipo de urea con un grupo fenilamidino sustituido unido a uno de los átomos de nitrógeno. Esta invención también describe las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables y el método de preparación de estos compuestos de fenilamidinourea sustituidos.

10

Los nuevos compuestos de esta invención quedan descritos por la fórmula estructural I

15



I

donde

20

X es hidrógeno o halógeno;

Y es hidrógeno, halógeno, haloalquilo inferior,

25

nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior;

30

Z es haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior o alquil(inferior)sulfonilo;



1 Z es también halógeno,
 alcoxi inferior,
 alquilo inferior,
 nitro o
5 ciano,

con la condición de que X e Y no son ambos hidrógeno al mismo tiempo; y sus sales de adición de ácido no tóxicas.

Los compuestos preferidos de esta invención están descritos por la fórmula general I donde

10 X es hidrógeno o
 halógeno;

Y es hidrógeno,
 halógeno,
 alquilo inferior o

15 haloalquilo inferior; y

Z es halógeno o alquilo inferior (siempre que X e Y no sean ambos hidrógeno) o haloalquilo inferior.

20 Los compuestos más preferidos de esta invención son aquellos donde:

X es hidrógeno,
 cloro,
 bromo o
 flúor;

25 Y es hidrógeno,
 cloro,
 bromo,
 flúor,

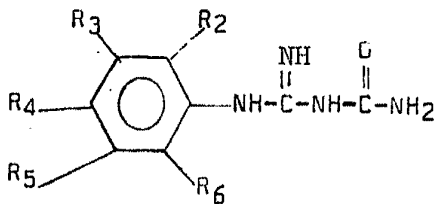
30 metilo o
 trifluormetilo y



1 Z es cloro, con la condición de que X e Y no son ambos hi-
 drógeno,
 bromo, con la condición de que X e Y no son ambos hi-
 drógeno,
 5 flúor, con la condición de que X e Y no son ambos hidro-
 geno,
 metilo, con la condición de que X e Y no son ambos hi-
 drógeno o
 trifluormetilo.

10 Esta invención describe además un nuevo método para
 el tratamiento de los trastornos cardiovasculares por adminis-
 tración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un com-
 puesto de amidinourea de fórmula II:

15



II

donde

20

R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 pueden ser iguales o diferentes y
 son hidrógeno (con la condición de que por lo menos
 uno de los grupos R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 sea distinto
 de hidrógeno),

25

halógeno,
 haloalquilo inferior,
 nitro,
 ciano,
 alquil(inferior)sulfonilo,

30

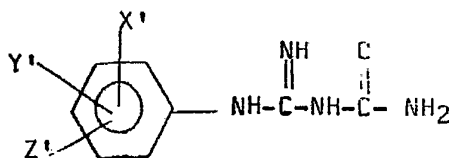
alcoxi inferior o
 alquilo inferior; y



1 las sales de adición de ácido del mismo, no tóxicas.

Los compuestos preferidos que son útiles en el tratamiento de los trastornos cardiovasculares están ilustrados por los compuestos de fórmula III

5



III

10 donde

X', Y' y Z' pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno (con la condición de que por lo menos uno de los grupos X', Y' y Z' es distinto de hidrógeno), halógeno, haloalquilo inferior, nitro, ciano, alquil(inferior)sulfonilo, alcoxi inferior o alquilo inferior.

15

20

Los compuestos más preferidos que son útiles en el tratamiento de los trastornos cardiovasculares son los de fórmula III donde

25

X', Y' y Z' son hidrógeno (con la condición de que por lo menos uno de los grupos X', Y' y Z' es distinto de hidrógeno), halógeno, haloalquilo inferior o alquilo inferior.

30



1 Los compuestos más preferidos son los descritos por la fórmula III donde:

X' es hidrógeno,

cloro,

5 bromo o

flúor;

Y' es hidrógeno,

cloro,

metilo o

10 trifluormetilo;

Z' es cloro,

bromo,

flúor,

metilo ó

15 trifluormetilo.

Es sabido en farmacología que las sales de adición de ácido, no tóxicas, de los compuestos amínicos farmacológicamente activos no difieren en actividad de su base libre. Las sales simplemente proporcionan un factor de solubilidad conveniente.

20

Las aminas de esta invención pueden ser convertidas fácilmente en sus sales de adición de ácido, no tóxicas, por los métodos habituales. Las sales no tóxicas de esta invención son las sales cuyo componente ácido es farmacológicamente aceptable a las dosis utilizadas; estas sales incluirían las preparadas a partir de ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, ácidos grasos superiores, ácidos de alto peso molecular, etc., entre los que se encuentran:

25

30



| | | |
|----|-----------------------|----------------------|
| 1 | ácido clorhídrico | ácido succínico |
| | ácido bromhídrico | ácido glicólico |
| | ácido sulfúrico | ácido láctico |
| | ácido nítrico | ácido salicílico |
| 5 | ácido fosfórico | ácido benzoico |
| | ácido metanosulfónico | ácido nicotínico |
| | ácido benzosulfónico | ácido ftálico |
| | ácido acético | ácido esteárico |
| | ácido propiónico | ácido oléico |
| 10 | ácido málico | ácido abiético, etc. |

Son compuestos representativos de esta invención, especialmente útiles, los siguientes:

- o-clorofenilamidinourea
- m-clorofenilamidinourea
- 15 p-clorofenilamidinourea
- (2,3-diclorofenilamidino)urea
- (2,4-diclorofenilamidino)urea
- (2,5-diclorofenilamidino)urea
- (2,6-diclorofenilamidino)urea
- 20 (3,4-diclorofenilamidino)urea
- (3,5-diclorofenilamidino)urea
- (2,3,4-triclorofenilamidino)urea
- (2,3,5-triclorofenilamidino)urea
- (2,3,6-triclorofenilamidino)urea
- 25 (2,4,5-triclorofenilamidino)urea
- (2,4,6-triclorofenilamidino)urea
- (3,4,5-triclorofenilamidino)urea
- o-bromofenilamidinourea
- m-bromofenilamidinourea
- 30



- 1 p-bromofenilamidinourea
- (2,3-dibromofenilamidino)urea
- (2,4-dibromofenilamidino)urea
- (2,5-dibromofenilamidino)urea
- 5 (2,6-dibromofenilamidino)urea
- (3,4-dibromofenilamidino)urea
- (3,5-dibromofenilamidino)urea
- (2-cloro-3-bromofenilamidino)urea
- (2-cloro-4-bromofenilamidino)urea
- 10 (2-cloro-5-bromofenilamidino)urea
- (2-cloro-6-bromofenilamidino)urea
- (3-cloro-2-bromofenilamidino)urea
- (3-cloro-4-bromofenilamidino)urea
- (3-cloro-5-bromofenilamidino)urea
- 15 (3-cloro-6-bromofenilamidino)urea
- (4-cloro-2-bromofenilamidino)urea
- (4-cloro-3-bromofenilamidino)urea
- (2-fluor-4-clorofenilamidino)urea
- (2-fluor-6-clorofenilamidino)urea
- 20 (2-cloro-4-fluorfenilamidino)urea
- (2-fluor-6-bromofenilamidino)urea
- (2-bromo-4-fluorfenilamidino)urea
- (2-yodo-4-clorofenilamidino)urea
- (2-yodo-6-clorofenilamidino)urea
- 25 (2-cloro-4-yodofenilamidino)urea
- (2-yodo-4-bromofenilamidino)urea
- o-fluorfenilamidinourea
- m-fluorfenilamidinourea
- p-fluorfenilamidinourea
- 30 p-yodofenilamidinourea



- 1 (2,4-difluorfenilamidino)urea
- (2,5-difluorfenilamidino)urea
- (2,6-difluorfenilamidino)urea
- (2,4-diyodofenilamidino)urea
- 5 (2-yodo-6-bromofenilamidino)urea
- (2-bromo-4-yodofenilamidino)urea
- (2-fluor-4-yodofenilamidino)urea
- (2-yodo-4-fluorfenilamidino)urea
- (2,4-dicloro-6-bromofenilamidino)urea
- 10 (2,6-dicloro-4-bromofenilamidino)urea
- (2,4-dibromo-6-clorofenilamidino)urea
- (2,6-dibromo-4-clorofenilamidino)urea
- (2,4-dicloro-6-fluorfenilamidino)urea
- (2,6-dicloro-4-fluorfenilamidino)urea
- 15 (2,5-dicloro-4-fluorfenilamidino)urea
- (2,4-dicloro-6-yodofenilamidino)urea
- (2,6-dicloro-4-yodofenilamidino)urea
- (2,4-dibromo-6-yodofenilamidino)urea
- (2,4-dibromo-6-fluorfenilamidino)urea
- 20 (2,6-dibromo-4-fluorfenilamidino)urea
- (2-cloro-4-bromo-6-fluorfenilamidino)urea
- (2-bromo-4-fluor-6-clorofenilamidino)urea
- (2-bromo-4-cloro-6-fluorfenilamidino)urea
- (2-cloro-4-yodo-6-bromofenilamidino)urea
- 25 (2,4,6-trifluorfenilamidino)urea
- o-trifluormetilfenilamidinourea
- m-trifluormetilfenilamidinourea
- p-trifluormetilfenilamidinourea
- 30 p-trifluormetoxifenilamidinourea



1973

- 1 p-metilsulfonilfenilamidinourea
(2-cloro-4-nitrofenilamidino)urea
(2-bromo-4-nitrofenilamidino)urea
(2-yodo-4-nitrofenilamidino)urea
- 5 (2-fluor-4-nitrofenilamidino)urea
(2-nitro-4-clorofenilamidino)urea
(2-nitro-4-bromofenilamidino)urea
(2-nitro-4-fluorfenilamidino)urea
(2-nitro-4-trifluormetilfenilamidino)urea
- 10 (2-nitro-4-metoxifenilamidino)urea
(2-ciano-4-clorofenilamidino)urea
(2-cloro-4-cianofenilamidino)urea
(2-metil-4-clorofenilamidino)urea
(2-metil-4-bromofenilamidino)urea
- 15 (2-metil-4-fluorfenilamidino)urea
(2-metil-4-nitrofenilamidino)urea
(2-metil-4-cianofenilamidino)urea
(2-metil-4-trifluormetilfenilamidino)urea
(2,4-dimetilfenilamidino)urea
- 20 (2,6-dimetilfenilamidino)urea
(2,6-dimetil-4-clorofenilamidino)urea
(2,6-dimetil-4-fluorfenilamidino)urea
(2,6-dimetil-4-bromofenilamidino)urea
(2,6-dimetil-4-nitrofenilamidino)urea
- 25 (2,6-dimetil-4-trifluormetilfenilamidino)urea
(2-cloro-4-metilfenilamidino)urea
(2-bromo-4-metilfenilamidino)urea
(2-fluor-4-metilfenilamidino)urea
(2-nitro-4-metilfenilamidino)urea
- 30 (2,6-dicloro-4-metilfenilamidino)urea



- 1 (2,4-dicloro-6-nitrofenilamidino)urea
- (2,6-dicloro-4-nitrofenilamidino)urea
- (2-etil-4-nitrofenilamidino)urea
- (2-etil-4-clorofenilamidino)urea
- 5 (2-etil-4-bromofenilamidino)urea
- (2-etil-4-fluorfenilamidino)urea
- (2-etil-4-trifluorfenilamidino)urea
- (2-ciano-4-metilfenilamidino)urea
- (2-trifluormetil-4-metilfenilamidino)urea
- 10 (2-trifluormetil-6-clorofenilamidino)urea
- (4-trifluormetil-2-clorofenilamidino)urea
- (4-trifluormetil-2-bromofenilamidino)urea
- (4-trifluormetil-2-fluorfenilamidino)urea
- (2,4-dicloro-6-metilfenilamidino)urea
- 15 (2,6-dicloro-6-metilfenilamidino)urea
- (3,5-ditrifluormetilfenilamidino)urea
- (2-trifluormetil-4-nitrofenilamidino)urea
- (2-metoxi-4-nitrofenilamidino)urea
- (2,4-dicloro-6-metoxifenilamidino)urea.

20 Los compuestos de esta invención pueden ser preparados mediante la siguiente síntesis general:

La condensación de la cianamida y una anilina sustituida da lugar a la correspondiente fenilguanidina sustituida.

25 La reacción se lleva a cabo preferiblemente sobre la sal de anilina ya sea en un medio polar o apolar y utilizando temperaturas elevadas. La sal empleada puede ser cualquier sal amónica de adición de ácido pero preferiblemente la sal de un ácido mineral. El medio polar puede ser acuoso,
30 parcialmente acuoso o una solución no acuosa. Es conve-



21

1 niente elegir un disolvente que se refluya a la temperatura
de reacción deseada. Los disolventes más preferidos son el
agua o un alcohol pero pueden utilizarse otros disolventes co-
mo dimetilsulfóxido, dietilenglicol, etilenglicol, tetrahidro-
5 furano, dimetilformamida, etc. El disolvente más preferido es
un disolvente débilmente ácido que no sea nucleofílico, como
fenol, cresol, xilenol, etc. La reacción también debe llevar-
se a cabo a una temperatura suficientemente alta para que la
condensación tenga lugar rápidamente pero no suficiente para
10 descomponer la guanidina formada. La temperatura de reacción
puede variar entre la ambiente y unos 250°C, aunque es prefe-
rible efectuar la reacción a temperaturas de unos 50 a 150°C.
La sal de guanidina que se forma puede ser convertida en la
base libre con una solución de un hidróxido o alcóxido metá-
lico. El aislamiento de la guanidina deseada puede realizarse
15 por cualquier método conocido en la técnica.

20 Cuando se hace reaccionar la fenilguanidina sustitui-
da con isocianato de terc-butilo, entonces el producto forma-
do es una fenilamidino-3-terc-butilurea 1-sustituida. Esta
reacción se efectúa preferiblemente en un medio no polar, em-
pleando disolventes como benceno, tolueno, xileno, etc. La
reacción también se lleva a cabo como antes a temperaturas
elevadas.

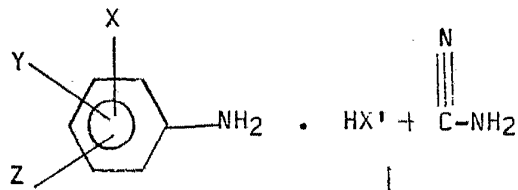
25 El tratamiento de la fenilamidino-3-terc-butilurea
1-sustituida con ácido da lugar a la fenilamidinourea 1-sus-
tituida deseada. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemen-
te como solución al 10 % en una mezcla 1:1 de ácido clorhídri-
co concentrado y ácido acético glacial, a temperatura elevada.
30 El producto resultante se aísla como sal por cualquier método

27 SEP 1973

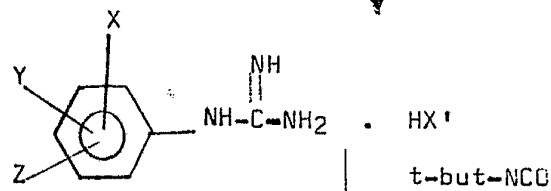
1 conocido en la técnica.

Las siguientes ecuaciones de reacción ilustran esta síntesis:

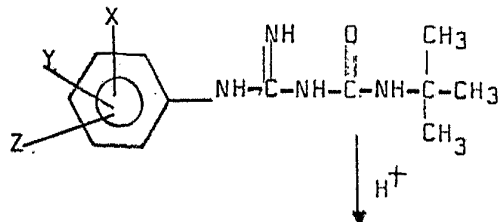
5



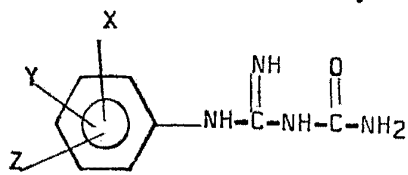
10



15



20



25

donde

HX' es un ácido mineral.

30



1 Pueden prepararse los productos finales apropiados
deseados con diversos sustituyentes X, Y y Z, en diversas
etapas de síntesis, utilizando reacciones adecuadas para con-
vertir un grupo en otro.

5 Las anilinas iniciales son conocidas, pueden ser
preparadas por técnicas conocidas o damos una referencia pa-
ra su preparación. Así, la cloración o bromación de una ace-
tanilida o anilina puede llevarse a cabo en ácido acético o
10 en presencia de una pequeña cantidad de yodo disuelto en un
disolvente inerte como tetracloruro de carbono. Entonces se
añade una solución de cloro o bromo mientras la temperatura
se mantiene próxima a 0°C. La yodación puede también efectuar-
se por métodos conocidos utilizando monocloruro de yodo
(GII).

15 La alquilación puede realizarse sobre una acetanili-
da empleando un haluro de alquilo y cloruro de aluminio en
condiciones de Friedel-Crafts para obtener la alquil-sustitu-
ción deseada.

20 La nitración puede realizarse empleando ácido nítri-
co fumante a unos 0°C.

Un compuesto nitro puede ser hidrogenado a la amina
correspondiente que entonces puede ser diazotada y calentada
en un medio alcohólico para formar el compuesto alcoxi.

25 Un compuesto amínico también puede ser diazotado al
fluoborato de diazonio que después es descompuesto térmica-
mente al compuesto fluorado. La diazotación seguida de una
reacción del tipo de Sandmeyer puede dar el compuesto broma-
do, clorado o yodado.

30 La diazotación de un compuesto amínico seguida de



1 adición de cianuro cuproso puede dar lugar al compuesto ciano deseado.

5 Cuando un compuesto amínico es diazotado y después se hace reaccionar con etilxantato potásico y luego se hidroliza, se obtiene el compuesto mercapto. Este a su vez puede ser alquilado al grupo alquiltio que a continuación es oxidado al correspondiente sustituyente alquilsulfonilo.

10 Un compuesto halogenado en el que el halógeno es cloro, bromo o yodo, puede reaccionar con cianuro cuproso en guanidina a unos 150°C para producir un compuesto ciano.

15 Un compuesto clorado, bromado o yodado también puede reaccionar con yoduro de trifluormetilo y cobre en polvo a unos 150°C, en dimetilformamida, para dar un compuesto trifluormetilado [Tetrahedron Letters:47, 4095 (1959)].

20 Un compuesto halogenado también puede reaccionar con metanosulfinato cuproso en quinoleína a unos 150°C para formar un compuesto metilsulfonílico.

25 Naturalmente, las reacciones anteriores también pueden efectuarse sobre acetofenona para producir la sustitución directa. La formación de una oxima seguida de una transposición de Beckmann da lugar a la acetamida que después es desacilada a la anilina.

30 También pueden efectuarse reacciones sobre las anilinas sustituidas que darán lugar a anilinas disustituidas y trisustituidas.

También pueden llevarse a cabo reacciones en otras fases de la síntesis, según los sustituyentes presentes y los sustituyentes deseados y el experto en la técnica podrá determinar diversas combinaciones de las reacciones anteriores para obtener el producto deseado. Así, puede halogenarse



1 o nitrarse como antes una fenilguanidina, etc.

5 Los compuestos de esta invención ejercen actividad sobre el sistema cardiovascular. Poseen efectos reductores de la presión sanguínea y son útiles como agentes antihipertensores.

10 Para estos fines, las amidinoureas de esta invención pueden ser administradas normalmente por vía oral o parenteral. Por vía oral pueden ser administradas como tabletas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires.

15 Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo formado por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, preservativos y similares, con objeto de obtener un preparado farmacéuticamente apto y aceptable al paladar.

20 El régimen de dosificación en la puesta en práctica de los métodos de esta invención es el que garantiza una respuesta terapéutica máxima hasta que se obtiene la mejoría y después el nivel efectivo mínimo que proporciona alivio. Así, en general, las dosis son las que resultan terapéuticamente efectivas en el alivio de los trastornos de hipertensión. En general, la dosis diaria puede estar comprendida aproximadamente entre 0,05 mg/kg/día y 70 mg/kg/día (preferiblemente del orden de 1 a 25 mg/kg/día), teniendo en cuenta, naturalmente, que al seleccionar la dosis apropiada en cual-

25

30



1 quier caso específico deben considerarse el peso del pacien-
te, su estado de salud general, su edad y otros factores que
pueden influir en la respuesta a la droga.

5 Se han realizado diversos experimentos en animales
para poner de manifiesto la capacidad de los compuestos de
esta invención para presentar reacciones que pueden ser rela-
cionadas con su actividad en los seres humanos.

10 Uno de estos ensayos es la capacidad del compuesto
para reducir la presión sanguínea en ratas espontáneamente
hipertensas (Ryo Tabei y colaboradores, Clin. Pharm. &
Therap. 11: 269-274, 1970). Las medidas de la presión sangui-
nea se registran por el método de la cola y por canulación
directa de una arteria carótida común. Se ha demostrado que
15 los compuestos que son antihipertensores efectivos en el hom-
bre son activos reduciendo la presión sanguínea en este modelo
animal. A la vista de los resultados de este ensayo, las ami-
dinoureas de esta invención pueden ser consideradas como
agentes antihipertensores activos.

20 A continuación incluimos ejemplos detallados que
muestran la preparación de los compuestos de esta invención.
Deben considerarse ilustrativos de dichos compuestos y no li-
mitativos de los mismos.

EJEMPLO 1

2,6-Diclorofenilguanidina

25 A 51 g (0,315 moles) de 2,6-dicloroanilina se aña-
den 0,4 moles de HCl etéreo y 200 ml de m-cresol. Después la
mezcla se agita y calienta en un baño de vapor para expulsar
el éter y el exceso de cloruro de hidrógeno. A la mezcla re-
sultante se añaden entonces 13,3 g (0,315 moles) de cianami-
30 da y después se calienta durante 2 horas en un baño de vapor.

21



1 A continuación se enfría la mezcla de reacción, se agrega so-
 bre 150 ml de solución concentrada de hidróxido sódico, se
 enfría y se extrae con 2 litros de éter. La capa etérea se
 5 lava dos veces con 1 litro de agua, se seca sobre sulfato só-
 dico, se trata con carbón activo y se evapora. El residuo se
 tritura con hexano y el precipitado se filtra, se lava con
 éter y se seca para obtener 2,6-diclorofenilguanidina.

La base libre se prepara disolviendo hidrocioruro
 de 2,6-diclorofenilguanidina en solución de hidróxido sódico
 10 al 10 % y extrayendo con éter. El éter se seca y evapora a
 sequedad para obtener 2,6-diclorofenilguanidina.

Quando se siguen los procedimientos anteriores uti-
 lizando las aminas de la Tabla I, se obtienen los correspon-
 dientes productos de la Tabla II, dadas a continuación.

| 15 | <u>TABLA I</u> | <u>TABLA II</u> |
|----|-----------------------|------------------------------|
| | o-cloroanilina | o-clorofenilguanidina |
| | m-cloroanilina | m-clorofenilguanidina |
| | p-cloroanilina | p-clorofenilguanidina |
| 20 | 2,3-dicloroanilina | 2,3-diclorofenilguanidina |
| | 2,4-dicloroanilina | 2,4-diclorofenilguanidina |
| | 2,5-dicloroanilina | 2,5-diclorofenilguanidina |
| | 3,4-dicloroanilina | 3,4-diclorofenilguanidina |
| | 3,5-dicloroanilina | 3,5-diclorofenilguanidina |
| 25 | 2,3,4-tricloroanilina | 2,3,4-triclorofenilguanidina |
| | 2,3,5-tricloroanilina | 2,3,5-triclorofenilguanidina |
| | 2,3,6-tricloroanilina | 2,3,6-triclorofenilguanidina |
| | 2,4,5-tricloroanilina | 2,4,5-triclorofenilguanidina |
| | 2,4,6-tricloroanilina | 2,4,6-triclorofenilguanidina |
| 30 | 3,4,5-tricloroanilina | 3,4,5-triclorofenilguanidina |



| | | |
|----|------------------------|-------------------------------|
| 1 | o-bromoanilina | o-bromofenilguanidina |
| | m-bromoanilina | m-bromofenilguanidina |
| | p-bromoanilina | p-bromofenilguanidina |
| | 2,3-dibromoanilina | 2,3-dibromofenilguanidina |
| 5 | 2,4-dibromoanilina | 2,4-dibromofenilguanidina |
| | 2,5-dibromoanilina | 2,5-dibromofenilguanidina |
| | 2,6-dibromoanilina | 2,6-dibromofenilguanidina |
| | 3,4-dibromoanilina | 3,4-dibromofenilguanidina |
| | 3,5-dibromoanilina | 3,5-dibromofenilguanidina |
| 10 | 2-cloro-3-bromoanilina | 2-cloro-3-bromofenilguanidina |
| | 2-cloro-4-bromoanilina | 2-cloro-4-bromofenilguanidina |
| | 2-cloro-5-bromoanilina | 2-cloro-5-bromofenilguanidina |
| | 2-cloro-6-bromoanilina | 2-cloro-6-bromofenilguanidina |
| | 3-cloro-2-bromoanilina | 3-cloro-2-bromofenilguanidina |
| 15 | 3-cloro-4-bromoanilina | 3-cloro-4-bromofenilguanidina |
| | 3-cloro-5-bromoanilina | 3-cloro-5-bromofenilguanidina |
| | 3-cloro-6-bromoanilina | 3-cloro-6-bromofenilguanidina |
| | 4-cloro-2-bromoanilina | 4-cloro-2-bromofenilguanidina |
| | 4-cloro-3-bromoanilina | 4-cloro-3-bromofenilguanidina |
| 20 | 2-fluor-4-cloroanilina | 2-fluor-4-clorofenilguanidina |
| | 2-fluor-6-cloroanilina | 2-fluor-6-clorofenilguanidina |
| | 2-cloro-4-fluoranilina | 2-cloro-4-fluorfenilguanidina |
| | 2-fluor-6-bromoanilina | 2-fluor-6-bromofenilguanidina |
| | 2-bromo-4-fluoranilina | 2-bromo-4-fluorfenilguanidina |
| 25 | 2-yodo-4-cloroanilina | 2-yodo-4-clorofenilguanidina |
| | 2-yodo-6-cloroanilina | 2-yodo-6-clorofenilguanidina |
| | 2-cloro-4-yodoanilina | 2-cloro-4-yodofenilguanidina |
| | 2-yodo-4-bromoanilina | 2-yodo-4-bromofenilguanidina |
| | o-fluoranilina | o-fluorfenilguanidina |
| 30 | m-fluoranilina | m-fluorfenilguanidina |



SEP 1978

| | | |
|----|------------------------------------|--|
| 1 | p-fluoranilina | p-fluorfenilguanidina |
| | p-yodoanilina | p-yodofenilguanidina |
| | 2,4-difluoranilina | 2,4-difluorfenilguanidina |
| | 2,5-difluoranilina | 2,5-difluorfenilguanidina |
| 5 | 2,6-difluoranilina | 2,6-difluorfenilguanidina |
| | 2,4-diyodoanilina | 2,4-diyodofenilguanidina |
| | 2-yodo-6-bromoanilina | 2-yodo-6-bromofenilguanidina |
| | 2-bromo-4-yodoanilina | 2-bromo-4-yodofenilguanidina |
| | 2-fluor-4-yodoanilina | 2-fluor-4-yodofenilguanidina |
| 10 | 2-yodo-4-fluoranilina | 2-yodo-4-fluorfenilguanidina |
| | o-trifluormetilanilina | 2-trifluormetilfenilguanidina |
| | m-trifluormetilanilina | m-trifluormetilfenilguanidina |
| | p-trifluormetilanilina | p-trifluormetilfenilguanidina |
| | p-trifluormetoxianilina | p-trifluormetoxifenilguanidina |
| 15 | p-metilsulfonilanilina | p-metilsulfonilfenilguanidina |
| | o-nitroanilina | o-nitrofenilguanidina |
| | m-nitroanilina | m-nitrofenilguanidina |
| | p-nitroanilina | p-nitrofenilguanidina |
| | 2-cloro-4-nitroanilina | 2-cloro-4-nitrofenilguanidina |
| 20 | 2-bromo-4-nitroanilina | 2-bromo-4-nitrofenilguanidina |
| | 2-yodo-4-nitroanilina | 2-yodo-4-nitrofenilguanidina |
| | 2-fluor-4-nitroanilina | 2-fluor-4-nitrofenilguanidina |
| | 2-nitro-4-cloroanilina | 2-nitro-4-clorofenilguanidina |
| | 2-nitro-4-bromoanilina | 2-nitro-4-bromofenilguanidina |
| 25 | 2-nitro-4-fluoranilina | 2-nitro-4-fluorfenilguanidina |
| | 2-nitro-4-trifluormetil anilina | 2-nitro-4-trifluormetilfenilgua- nidina |
| | 2-nitro-4-metoxianilina | 2-nitro-4-metoxifenilguanidina |
| | 2-ciano-4-cloroanilina | 2-ciano-4-clorofenilguanidina |
| 30 | 2-cloro-4-cianoanilina | 2-cloro-4-cianofenilguanidina |



| | | |
|----|---------------------------------|--|
| 1 | 2-metil-4-cloroanilina | 2-metil-4-clorofenilguanidina |
| | 2-metil-4-bromoanilina | 2-metil-4-bromofenilguanidina |
| | 2-metil-4-fluoranilina | 2-metil-4-fluorfenilguanidina |
| | 2-cloro-4-metilanilina | 2-cloro-4-metilfenilguanidina |
| 5 | 2-bromo-4-metilanilina | 2-bromo-4-metilfenilguanidina |
| | 2-fluor-4-metilanilina | 2-fluor-4-metilfenilguanidina |
| | 2-ciano-4-metilanilina | 2-ciano-4-metilfenilguanidina |
| | 2-trifluormetil-4-metil-anilina | 2-trifluormetil-4-metilfenil-guanidina |
| 10 | 2-metil-4-nitroanilina | 2-metil-4-nitrofenilguanidina |
| | 2-metil-4-cianoanilina | 2-metil-4-cianofenilguanidina |
| | 2-metil-4-trifluormetil-anilina | 2-metil-4-trifluormetilfenil-guanidina |
| | 2-cloro-6-nitroanilina | 2-cloro-6-nitrofenilguanidina |
| | 2-bromo-6-nitroanilina | 2-bromo-6-nitrofenilguanidina |
| 15 | 2-yodo-6-nitroanilina | 2-yodo-6-nitrofenilguanidina |
| | 2-fluor-6-nitroanilina | 2-fluor-6-nitrofenilguanidina |
| | 2-nitro-6-trifluormetil-anilina | 2-nitro-6-trifluormetilfenil-guanidina |
| | 2-nitro-6-metoxianilina | 2-nitro-6-metoxifenilguanidina |
| 20 | 2-ciano-6-cloroanilina | 2-ciano-6-clorofenilguanidina |
| | 2-metil-6-cloroanilina | 2-metil-6-clorofenilguanidina |
| | 2-metil-6-bromoanilina | 2-metil-6-bromofenilguanidina |
| | 2-metil-6-fluoranilina | 2-metil-6-fluorfenilguanidina |
| | 2-metil-6-nitroanilina | 2-metil-6-nitrofenilguanidina |
| 25 | 2-metil-6-trifluormetil-anilina | 2-metil-6-trifluormetilfenil-guanidina |
| | 2-metil-6-cianoanilina | 2-metil-6-cianofenilguanidina |
| | 2-metil-6-metilsulfonil-anilina | 2-metil-6-metilsulfonilfenil-guanidina |
| | 2,4-dimetilanilina | 2,4-dimetilfenilguanidina |
| 30 | 2,6-dimetilanilina | 2,6-dimetilfenilguanidina |



| | | |
|----|-------------------------------------|--|
| 1 | 2-trifluormetil-6-cloro anilina | 2-trifluormetil-6-clorofenil- guanidina |
| | 2-trifluormetil-6-bromo anilina | 2-trifluormetil-6-bromofenil- guanidina |
| 5 | 2-trifluormetil-6-fluor- anilina | 2-trifluormetil-6-fluorfenil- guanidina |
| | 2-trifluormetil-6-nitro anilina | 2-trifluormetil-6-nitrofenil- guanidina |
| | 2-trifluormetil-4-cloro- anilina | 2-trifluormetil-4-clorofenil- guanidina |
| | 2-trifluormetil-4-bromo anilina | 2-trifluormetil-4-bromofenil- guanidina |
| 10 | 2-trifluormetil-4-fluor- anilina | 2-trifluormetil-4-fluorfenil- guanidina |
| | 4-trifluormetil-2-cloro- anilina | 4-trifluormetil-2-clorofenil- guanidina |
| | 4-trifluormetil-2-bromo- anilina | 4-trifluormetil-2-bromofenil- guanidina |
| 15 | 4-trifluormetil-2-fluor- anilina | 4-trifluormetil-2-bromofenil- guanidina |
| | 2,4-dicloro-6-metilanili na | 2,4-dicloro-6-metilfenilgua- nidina |
| | 2,6-dicloro-4-metilanili na | 2,6-dicloro-4-metilfenilguani- dina |
| 20 | 3,5-ditrifluormetilanili na | 3,5-ditrifluormetilfenilgua- nidina |
| | 2-metoxi-4-nitroanilina | 2-metoxi-4-nitrofenilguanidina |
| | 2-trifluormetil-4-nitro anilina | 2-trifluormetil-4-nitrofenil- guanidina |
| | 2,4-dicloro-6-metoxiani- lina | 2,4-dicloro-6-metoxifenilgua- nidina |
| 25 | 2,6-dimetil-4-cloroanili na | 2,6-dimetil-4-clorofenilguani- dina |
| | 2,6-dimetil-4-fluoranili na | 2,6-dimetil-4-fluorfenilguani- dina |
| | 2,6-dimetil-4-bromoanili na | 2,6-dimetil-4-bromofenilguanidi na |
| 30 | 2,6-dimetil-4-nitroanili na | 2,6-dimetil-4-nitrofenilguani- dina |



| | | |
|----|--|---|
| 1 | 2,6-dimetil-4-trifluor metilanilina | 2,6-dimetil-4-trifluormetilfenil guanidina |
| | 2-etil-4-nitroanilina | 2-etil-4-nitrofenilguanidina |
| | 2-etil-4-cloroanilina | 2-etil-4-clorofenilguanidina |
| 5 | 2-etil-4-bromoanilina | 2-etil-4-bromofenilguanidina |
| | 2-etil-4-fluoranilina | 2-etil-4-fluorfenilguanidina |
| | 2-etil-4-trifluormetil anilina | 2-etil-4-trifluormetilfenilgua- nidina |
| | 2-etil-4-cianoanilina | 2-etil-4-cianofenilguanidina |
| | 2-etil-4-metilsulfonil anilina | 2-etil-4-metilsulfonilfenilgua- nidina |
| 10 | 2,4-dicloro-6-bromoani- lina | 2,4-dicloro-6-bromofenilguanidi- na |
| | 2,6-dicloro-4-bromoani- lina | 2,6-dicloro-4-bromofenilguanidi- na |
| | 2,4-dibromo-6-cloroani- lina | 2,4-dibromo-6-clorofenilguanidi- na |
| 15 | 2,6-dibromo-4-cloroani- lina | 2,6-dibromo-4-clorofenilguanidi- na |
| | 2,4-dicloro-6-fluorani- lina | 2,4-dicloro-6-fluorfenilguanidi- na |
| | 2,6-dicloro-4-fluorani- lina | 2,6-dicloro-4-fluorfenilguanidi- na |
| 20 | 2,5-dicloro-4-fluorani- lina | 2,5-dicloro-4-fluorfenilguanidi- na |
| | 2,4-dicloro-6-yodoani- lina | 2,4-dicloro-6-yodofenilguanidina |
| | 2,6-dicloro-4-yodoani- lina | 2,6-dicloro-4-yodofenilguanidina |
| 25 | 2,4-dibromo-6-yodoani- lina | 2,4-dibromo-6-yodofenilguanidina |
| | 2,4-dibromo-6-fluorani- lina | 2,4-dibromo-6-fluorfenilguanidi- na |
| | 2,6-dibromo-4-fluorani- lina | 2,6-dibromo-4-fluorfenilguanidi- na |
| 30 | 2-cloro-4-bromo-6-fluor anilina | 2-cloro-4-bromo-6-fluorfenilgua- nidina |



1

2-bromo-4-fluor-6-cloro
anilina

2-bromo-4-fluor-6-clorofenil-
guanidina

2-bromo-4-cloro-6-fluor
anilina

2-bromo-4-cloro-6-fluorfenil-
guanidina

5

2-cloro-4-yodo-6-bromo-
anilina

2-cloro-4-yodo-6-bromofenilgua-
nidina

2,4,6-tribromoanilina

2,4,6-tribromofenilguanidina

2,4,6-trifluoranilina

2,4,6-trifluorfenilguanidina

EJEMPLO 2

1-(2,6-Diclorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea

10

A una mezcla de 10 g (0,05 moles) de 2,6-diclorofenil-
guanida y 10 ml de xileno se añaden 5 g (0,05 moles) de 5-iso-
cianato de butilò y la mezcla se calienta a reflujo durante
2 horas. Se enfría el producto de reacción, se tritura con
heptano y se filtra. Por recristalización de alcohol isopro-
pílico/agua 1:1 se obtiene 1-(2,6-diclorofenilamidino)-3-(terc-
butil)urea.

15

Cuando se sigue el procedimiento anterior empleando
las guanidinas de la Tabla II del Ejemplo 1, se preparan los
productos indicados en la siguiente Tabla I.

20

TABLA I

1-(o-clorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea

1-(m-clorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea

1-(p-clorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea

25

1-(2,3-diclorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea

1-(2,4-diclorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea

1-(2,5-diclorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea

1-(3,4-diclorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea

1-(3,5-diclorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea

1-(2,3,4-triclorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea

30

1-(2,3,5-triclorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea



- 1 1-(2,3,6-triclorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2,4,5-triclorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2,4,6-triclorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(3,4,5-triclorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 5 1-(o-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(m-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(p-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2,3-dibromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2,4-dibromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 10 1-(2,5-dibromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2,6-dibromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(3,4-dibromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(3,5-dibromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2-cloro-3-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 15 1-(2-cloro-4-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2-cloro-5-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2-cloro-6-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(3-cloro-2-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(3-cloro-4-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 20 1-(3-cloro-5-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(3-cloro-6-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(4-cloro-2-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(4-cloro-3-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2-fluor-4-clorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 25 1-(2-fluor-6-clorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2-cloro-4-fluorfenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2-fluor-6-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2-bromo-4-fluorfenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 30 1-(2-yodo-4-clorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea



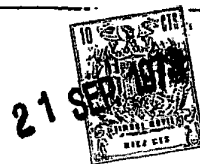
- 1 1-(2-yodo-6-clorofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2-cloro-4-yodofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2-yodo-4-bromofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(o-fluorfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 5 1-(m-fluorfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(p-fluorfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(p-yodofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2,4-difluorfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2,5-difluorfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 10 1-(2,6-difluorfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2,4-diyodofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2-yodo-6-bromofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2-bromo-4-yodofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2-fluor-4-yodofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 15 1-(2-yodo-4-fluorfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2-trifluormetilfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(m-trifluormetilfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(p-trifluormetilfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(p-trifluormetoxifenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 20 1-(p-metilsulfonilfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(o-nitrofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(m-nitrofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(p-nitrofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2-cloro-4-nitrofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 25 1-(2-bromo-4-nitrofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2-yodo-4-nitrofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2-fluor-4-nitrofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2-nitro-4-clorofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2-nitro-4-bromofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 30



- 1 1-(2-nitro-4-fluorfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-nitro-4-ttrifluormetilfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 5 1-(2-nitro-4-metoxifenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-ciano-4-clorofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-cloro-4-cianofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-metil-4-clorofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-metil-4-bromofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-metil-4-fluorfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 10 1-(2-cloro-4-metilfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-bromo-4-metilfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-fluor-4-metilfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-ciano-4-metilfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-trifluormetil-4-metilfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 15 urea
1-(2-metil-4-nitrofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-metil-4-cianofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-metil-4-trifluormetilfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 20 urea
1-(2-cloro-6-nitrofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-bromo-6-nitrofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-yodo-6-nitrofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-fluor-6-nitrofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-nitro-6-trifluormetilfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 25 urea
1-(2-nitro-6-metoxifenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-ciano-6-clorofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-metil-6-clorofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
1-(2-metil-6-bromofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 30



- 1 1-(2-metil-6-fluorfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2-metil-6-nitrofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2-metil-6-trifluormetilfenilamidino)-3-(terc-butil)-
urea
- 5 1-(2-metil-6-cianofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2-metil-6-metilsulfonilfenilamidino)-3-(terc-
butil)urea
- 1-(2,4-dimetilfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2,6-dimetilfenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 10 1-(2-trifluormetil-6-clorofenilamidino)-3-(terc-butil)-
urea
- 1-(2-trifluormetil-6-bromofenilamidino)-3-(terc-bu-
til)urea
- 1-(2-trifluormetil-6-fluorfenilamidino)-3-(terc-butil)-
urea
- 15 1-(2-trifluormetil-6-nitrofenilamidino)-3-(terc-butil)-
urea
- 1-(2-trifluormetil-4-clorofenilamidino)-3-(terc-bu-
til)urea
- 20 1-(2-trifluormetil-4-bromofenilamidino)-3-(terc-butil)-
urea
- 1-(2-trifluormetil)-4-fluorfenilamidino)-3-(terc-
butil)urea
- 25 1-(4-trifluormetil-2-clorofenilamidino)-3-(terc-bu-
til)urea
- 1-(4-trifluormetil-2-bromofenilamidino)-3-(terc-bu-
til)urea
- 1-(4-trifluormetil-2-bromofenilamidino)-3-(terc-bu-
til)urea
- 30



- 1 1-(2,4-dicloro-6-metilfenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 1-(2,6-dicloro-4-metilfenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 5 1-(3,5-ditrifluormetilfenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 1-(2-metoxi-4-nitrofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2-trifluormetil-4-nitrofenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 10 1-(2,4-dicloro-6-metoxifenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 1-(2,6-dimetil-4-clorofenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 1-(2,6-dimetil-4-fluorfenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 15 1-(2,6-dimetil-4-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 1-(2,6-dimetil-4-nitrofenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 20 1-(2,6-dimetil-4-trifluormetilfenilamidino)-3-(terc-
butyl)urea
- 1-(2-etil-4-nitrofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2-etil-4-clorofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2-etil-4-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 25 1-(2-etil-4-fluorfenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 1-(2-etil-4-trifluormetilfenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 1-(2-etil-4-cianofenilamidino)-3-(terc-butyl)urea
- 30 1-(2-etil-4-metilsulfonilfenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea



- 1 1-(2,4-dicloro-6-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 1-(2,6-dicloro-4-bromofenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 5 1-(2,4-dibromo-6-clorofenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 1-(2,6-dibromo-4-clorofenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 10 1-(2,4-dicloro-6-fluorfenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 1-(2,6-dicloro-4-fluorfenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 1-(2,5-dicloro-4-fluorfenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 15 1-(2,4-dicloro-6-yodofenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 1-(2,6-dicloro-4-yodofenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 20 1-(2,4-dibromo-6-yodofenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 1-(2,4-dibromo-6-fluorfenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 1-(2,6-dibromo-4-fluorfenilamidino)-3-(terc-butyl)-
urea
- 25 1-(2-cloro-4-bromo-6-fluorfenilamidino)-3-(terc-
butil)urea
- 1-(2-bromo-4-fluor-6-clorofenilamidino)-3-(terc-bu-
til)urea
- 30 1-(2-bromo-4-cloro-6-fluorfenilamidino)-3-(terc-
butil)urea



- 1 1-(2-cloro-4-yodo-6-bromofenilamidino)-3-(terc-butil)-
urea
- 1-(2,4,6-tribromofenilamidino)-3-(terc-butil)urea
- 1-(2,4,6-trifluorfenilamidino)-3-(terc-butil)urea.

5 EJEMPLO 3

Hidrocloruro de (2,6-diclorofenilamidino)urea

Una mezcla de 32,1 g (0,106 moles) de 1-(2,6-dicloro-
fenilamidino)-3-(terc-butil)urea y 200 ml de ácido clorhídri-
co concentrado se calienta a reflujo durante media hora. Se
10 enfría la mezcla de reacción, se filtra y se lava con 10 ml
de una mezcla 1:1 de HCl y agua y se seca. Después el producto
se recristaliza de etanol-éter para obtener hidrocloruro de
(2,6-diclorofenilamidino)urea.

15 De forma similar pueden prepararse otras sales
empleando el ácido apropiado.

La base libre se prepara de acuerdo con el Ejemplo 1.

20 Cuando se sigue el procedimiento anterior empleando
las amidinoureas de la Tabla I del Ejemplo 2, entonces se ob-
tienen las correspondientes amidinoureas de la Tabla I si-
guiente.

TABLA I

- (o-clorofenilamidino)urea
- (m-clorofenilamidino)urea
- (p-clorofenilamidino)urea
- 25 (2,3-diclorofenilamidino)urea
- (2,4-diclorofenilamidino)urea
- (2,5-diclorofenilamidino)urea
- (3,4-diclorofenilamidino)urea
- (3,5-diclorofenilamidino)urea
- 30 (2,3,4-triclorofenilamidino)urea



| | |
|----|-----------------------------------|
| 1 | (2,3,5-triclorofenilamidino)urea |
| | (2,3,6-triclorofenilamidino)urea |
| | (2,4,5-triclorofenilamidino)urea |
| | (2,4,6-triclorofenilamidino)urea |
| 5 | (3,4,5-triclorofenilamidino)urea |
| | (o-bromofenilamidino)urea |
| | (m-bromofenilamidino)urea |
| | (p-bromofenilamidino)urea |
| | (2,3-dibromofenilamidino)urea |
| 10 | (2,4-dibromofenilamidino)urea |
| | (2,5-dibromofenilamidino)urea |
| | (2,6-dibromofenilamidino)urea |
| | (3,4-dibromofenilamidino)urea |
| | (3,5-dibromofenilamidino)urea |
| 15 | (2-cloro-3-bromofenilamidino)urea |
| | (2-cloro-4-bromofenilamidino)urea |
| | (2-cloro-5-bromofenilamidino)urea |
| | (2-cloro-6-bromofenilamidino)urea |
| | (3-cloro-2-bromofenilamidino)urea |
| 20 | (3-cloro-4-bromofenilamidino)urea |
| | (3-cloro-5-bromofenilamidino)urea |
| | (3-cloro-6-bromofenilamidino)urea |
| | (4-cloro-2-bromofenilamidino)urea |
| | (4-cloro-3-bromofenilamidino)urea |
| 25 | (2-fluor-4-clorofenilamidino)urea |
| | (2-fluor-6-clorofenilamidino)urea |
| | (2-cloro-4-fluorfenilamidino)urea |
| | (2-fluor-6-bromofenilamidino)urea |
| | (2-bromo-4-fluorfenilamidino)urea |
| 30 | (2-yodo-4-clorofenilamidino)urea |



- 1 (2-yodo-6-clorofenilamidino)urea
- (2-cloro-4-yodofenilamidino)urea
- (2-yodo-4-bromofenilamidino)urea
- (o-fluorfenilamidino)urea
- 5 (m-fluorfenilamidino)urea
- (p-fluorfenilamidino)urea
- (p-yodofenilamidino)urea
- (2,4-difluorfenilamidino)urea
- (2,5-difluorfenilamidino)urea
- 10 (2,6-difluorfenilamidino)urea
- (2,4-diyodofenilamidino)urea
- (2-yodo-6-bromofenilamidino)urea
- (2-bromo-4-yodofenilamidino)urea
- (2-fluor-4-yodofenilamidino)urea
- 15 (2-yodo-4-fluorfenilamidino)urea
- (2-trifluormetilfenilamidino)urea
- (m-trifluormetilfenilamidino)urea
- (p-trifluormetilfenilamidino)urea
- (p-trifluormetoxifenilamidino)urea
- 20 (p-metilsulfonilfenilamidino)urea
- (o-nitrofenilamidino)urea
- (m-nitrofenilamidino)urea
- (p-nitrofenilamidino)urea
- (2-cloro-4-nitrofenilamidino)urea
- 25 (2-bromo-4-nitrofenilamidino)urea
- (2-yodo-4-nitrofenilamidino)urea
- (2-fluor-4-nitrofenilamidino)urea
- (2-nitro-4-clorofenilamidino)urea
- 30 (2-nitro-4-bromofenilamidino)urea



1979

- 1 (2-nitro-4-fluorfenilamidino)urea
- (2-nitro-4-trifluormetilfenilamidino)urea
- (2-nitro-4-metoxifenilamidino)urea
- (2-ciano-4-clorofenilamidino)urea
- 5 (2-cloro-4-cianofenilamidino)urea
- (2-metil-4-clorofenilamidino)urea
- (2-metil-4-bromofenilamidino)urea
- (2-metil-4-fluorfenilamidino)urea
- (2-cloro-4-metilfenilamidino)urea
- 10 (2-bromo-4-metilfenilamidino)urea
- (2-fluor-4-metilfenilamidino)urea
- (2-ciano-4-metilfenilamidino)urea
- (2-trifluormetil-4-metilfenilamidino)urea
- (2-metil-4-nitrofenilamidino)urea
- 15 (2-metil-4-cianofenilamidino)urea
- (2-metil-4-trifluormetilfenilamidino)urea
- (2-cloro-6-nitrofenilamidino)urea
- (2-bromo-6-nitrofenilamidino)urea
- (2-yodo-6-nitrofenilamidino)urea
- 20 (2-fluor-6-nitrofenilamidino)urea
- (2-nitro-6-trifluormetilfenilamidino)urea
- (2-nitro-6-metoxifenilamidino)urea
- (2-ciano-6-clorofenilamidino)urea
- (2-metil-6-clorofenilamidino)urea
- 25 (2-metil-6-bromofenilamidino)urea
- (2-metil-6-fluorfenilamidino)urea
- (2-metil-6-nitrofenilamidino)urea
- (2-metil-6-trifluormetilfenilamidino)urea
- 30 (2-metil-6-cianofenilamidino)urea



- 1 (2-metil-6-metilsulfonilfenilamidino)urea
- (2,4-dimetilfenilamidino)urea
- (2,6-dimetilfenilamidino)urea
- (2-trifluormetil-6-clorofenilamidino)urea
- 5 (2-trifluormetil-6-bromofenilamidino)urea
- (2-trifluormetil-6-fluorfenilamidino)urea
- (2-trifluormetil-6-nitrofenilamidino)urea
- (2-trifluormetil-4-clorofenilamidino)urea
- (2-trifluormetil-4-bromofenilamidino)urea
- 10 (2-trifluormetil-4-fluorfenilamidino)urea
- (4-trifluormetil-2-clorofenilamidino)urea
- (4-trifluormetil-2-bromofenilamidino)urea
- (4-trifluormetil-2-bromofenilamidino)urea
- (2,4-dicloro-6-metilfenilamidino)urea
- 15 (2,6-dicloro-4-metilfenilamidino)urea
- (3,5-ditrifluormetilfenilamidino)urea
- (2-metoxi-4-nitrofenilamidino)urea
- (2-trifluormetil-4-nitrofenilamidino)urea
- (2,4-dicloro-6-metoxifenilamidino)urea
- 20 (2,6-dimetil-4-clorofenilamidino)urea
- (2,6-dimetil-4-fluorfenilamidino)urea
- (2,6-dimetil-4-bromofenilamidino)urea
- (2,6-dimetil-4-nitrofenilamidino)urea
- (2,6-dimetil-4-trifluormetilfenilamidino)urea
- 25 (2-etil-4-nitrofenilamidino)urea
- (2-etil-4-clorofenilamidino)urea
- (2-etil-4-bromofenilamidino)urea
- (2-etil-4-fluorfenilamidino)urea
- (2-etil-4-trifluormetilfenilamidino)urea
- 30 (2-etil-4-cianofenilamidino)urea

11

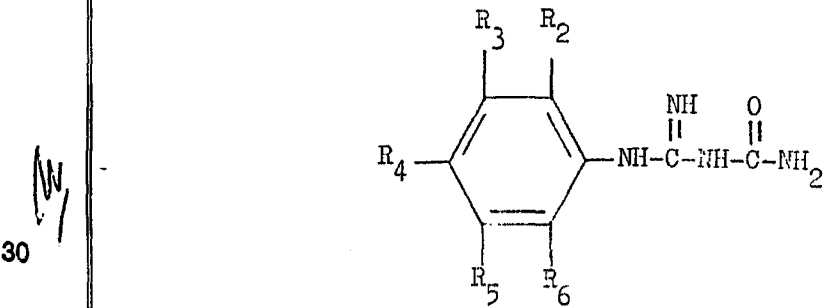


- 1 (2-etil-4-metilsulfonilfenilamidino)urea
- (2,4-dicloro-6-bromofenilamidino)urea
- (2,6-dicloro-4-bromofenilamidino)urea
- (2,4-dibromo-6-clorofenilamidino)urea
- 5 (2,6-dibromo-4-clorofenilamidino)urea
- (2,4-dicloro-6-fluorfenilamidino)urea
- (2,6-dicloro-4-fluorfenilamidino)urea
- (2,5-dicloro-4-fluorfenilamidino)urea
- (2,4-dicloro-6-yodofenilamidino)urea
- 10 (2,6-dicloro-4-yodofenilamidino)urea
- (2,4-dibromo-6-yodofenilamidino)urea
- (2,4-dibromo-6-fluorfenilamidino)urea
- (2,6-dibromo-4-fluorfenilamidino)urea
- (2-cloro-4-bromo-6-fluorfenilamidino)urea
- 15 (2-bromo-4-fluor-6-clorofenilamidino)urea
- (2-bromo-4-cloro-6-fluorfenilamidino)urea
- (2-cloro-4-yodo-6-bromofenilamidino)urea
- (2,4,6-tribromofenilamidino)urea
- (2,4,6-trifluorfenilamidino)urea.

20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de fenilamidinourea sustituidos de fórmula:



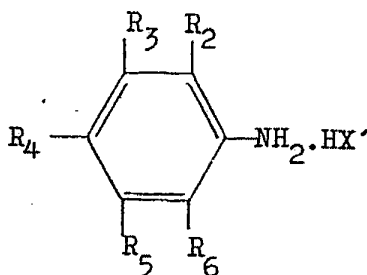


1 donde

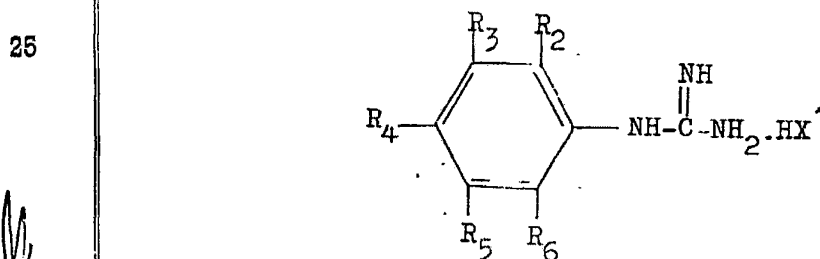
5 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno (con la condición de que por lo menos uno de los grupos R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 sea distinto de hidrógeno),

- halógeno
haloalquilo inferior,
nitro,
ciano,
10 alquil(inferior)sulfonilo,
alcoxi inferior
alquilo inferior; o
haloalcoxi inferior,

15 y las sales de adición de ácido del mismo; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



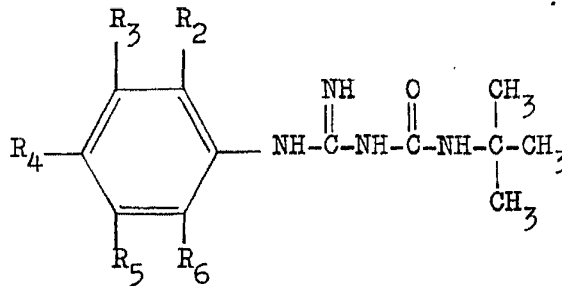
(siendo HX' un ácido mineral) en un disolvente no nucleofílico, débilmente ácido, con cianamida para formar una guanidina de fórmula:



30 hacer reaccionar dicha guanidina con isocianato de terc-butilo para formar la correspondiente terc-butilurea de fórmula:



1



5

y tratar dicho compuesto de terc-butilurea con un ácido mine-
ral u orgánico farmacéuticamente aceptable para formar la
correspondiente sal de ácido del compuesto deseado I y, si
se desea, tratar la sal de ácido con una base para formar
la correspondiente base libre.

10

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de R₂ y R₃ son cloro y R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno y el com-
puesto obtenido es la (2,3-diclorofenilamidino)urea.

15

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de R₂ y R₄ son cloro y R₃, R₅ y R₆ son hidrógeno y el pro-
ducto obtenido es la (2,4-diclorofenilamidino)urea.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de R₃ y R₅ son cloro y R₂, R₄ y R₆ son hidrógeno y el pro-
ducto obtenido es la (3,5-diclorofenilamidino)urea.

20

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de R₂ es trifluormetilo, R₄ es bromo y R₃, R₅ y R₆ son hi-
drógeno y el producto obtenido es la (2-trifluormetil-4-bro-
mofenilamidino)urea.

25

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de R₃ es cloro, R₄ es flúor y R₂, R₅ y R₆ son hidrógeno y el
producto obtenido es la (3-cloro-4-fluorfenilamidino)urea.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de R₃ y R₄ son cloro y R₂, R₅ y R₆ son hidrógeno y el produc-
to obtenido es la (3,4-diclorofenilamidino)urea.

30

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, -



1 donde R_2 es cloro, R_4 es bromo y R_3 , R_5 y R_6 son hidrógeno y el compuesto obtenido es la (2-cloro-4-bromofenilamidino) urea.

5 9. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_2 es bromo, R_4 es metilo y R_3 , R_5 y R_6 son hidrógeno y el producto obtenido es la (2-bromo-4-metilfenilamidino)urea.

10 10. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_2 es etilo, R_4 es cloro y R_3 , R_5 y R_6 son hidrógeno y el producto obtenido es la (2-etil-4-clorofenilamidino) urea.

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_2 es metilo, R_4 es bromo, R_3 , R_5 y R_6 son hidrógeno y el producto obtenido es la (2-metil-4-bromofenilamidino)urea.

15 12. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_2 es etilo, R_4 es bromo, R_3 , R_5 y R_6 son hidrógeno y el producto obtenido es la (2-etil-4-bromofenilamidino)urea.

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_2 y R_6 son metilo, R_3 , R_4 y R_5 son hidrógeno y el producto obtenido es la (2,6-dimetilfenilamidino)urea.

20 14. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_2 y R_4 son dimetoxi, R_3 , R_5 y R_6 son hidrógeno y el producto obtenido es la (2,4-dimetoxifenilamidino)urea.

25 15. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_2 y R_6 son cloro, R_3 , R_4 y R_5 son hidrógeno y el producto obtenido es la (2,6-diclorofenilamidino)urea.

16. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_4 es flúor, R_2 , R_3 , R_5 y R_6 son hidrógeno y el producto obtenido es la (p-fluorfenilamidino)urea.

30 17. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde tres cualquiera de los radicales R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 repre-

89 DIC



1 sentan hidrógeno, uno cualquiera de dichos radicales repre-
senta hidrógeno o halógeno; otro de dichos radicales repre-
senta hidrógeno, halógeno, haloalquilo inferior, nitro, al-
quilo inferior o alcoxi inferior; y otro de los radicales
5 representa haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, alquil
(inferior)sulfonilo, halógeno, alcoxi inferior, alquilo infe-
rior, nitro o ciano.

18. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
10 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE
FENILAMIDINOUREA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y una
página mecanografiadas.

15

Madrid, 21 septiembre 1.973
BERNARDO UNGRIA

p.p.
[Handwritten signature]

20

25

[Handwritten mark]

30