

444,526

Int. Cl.: CO7C/A61K

PATENTE DE INVENCION

ICI CASE PH.23496 C.

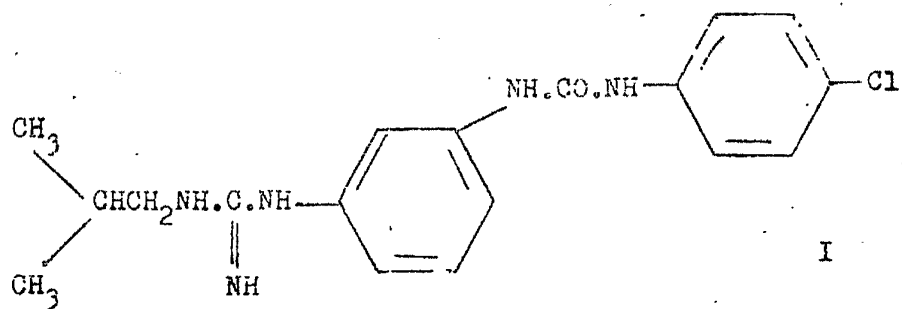
## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN DERIVADO AROMATICO DE  
GUANIDINA.

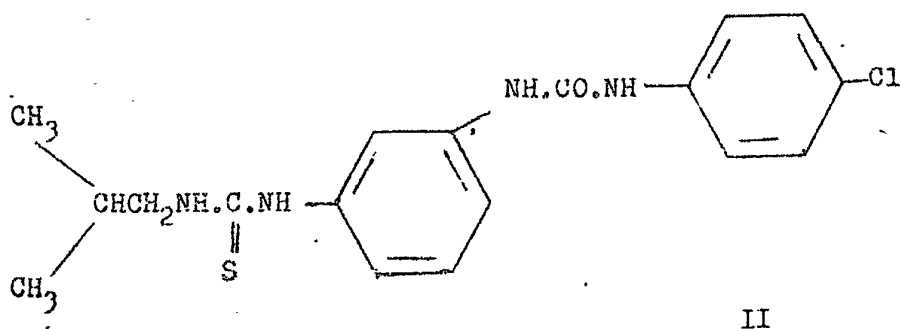
*Solicitante:* IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad  
inglesa, residente en Imperial Chemical House,  
Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra.

Esta invención se relaciona con un procedimiento  
para preparar un derivado aromático de guanidina, acti-  
vo contra rinovirus, de fórmula:



y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

5



con amoníaco, en presencia de un catalizador.

Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, del compuesto de fórmula I apropiada, es, por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico, por ejemplo un hidrocloreuro, sulfato o fosfato, o una sal con un ácido carboxílico, por ejemplo un acetato, benzoato, tartrato, adipato, lactato, citrato, gluconato, oxalato o succinato, o con un ácido

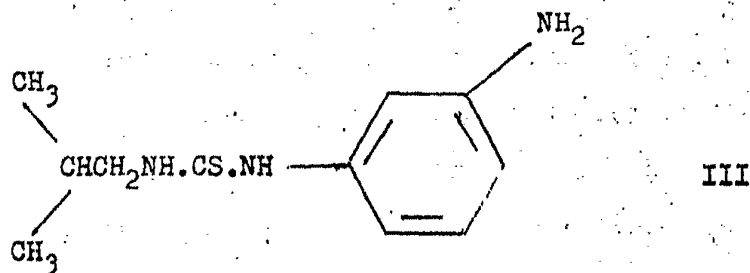
10

sulfónico, por ejemplo un metanosulfonato o tolueno-p-sulfonato.

Un catalizador adecuado que puede emplearse en el procedimiento de la invención es, por ejemplo, un óxido de un elemento del grupo IIB ó IVA de la tabla periódica, por ejemplo óxido mercuríco u óxido de plomo, PbO.

El proceso puede ser llevado a cabo en un diluyente o solvente inerte, por ejemplo etanol, y puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada comprendida entre 25°C y 100°C.

El material de partida de fórmula II puede obtenerse a partir de materias de partidas disponibles, mediante reacciones químicas bien conocidas, por ejemplo haciendo reaccionar m-fenilendiamina con un equivalente de isotiocianato de isobutilo y haciendo reaccionar entonces el producto resultante de fórmula III:



con isocianato de p-clorofenilo.

Como se ha indicado anteriormente, el nuevo compuesto obtenido por el procedimiento de la invención es activo contra rinovirus, los cuales se encuentran entre los virus causantes del resfriado común en el hombre. Esta actividad se

demuestra mediante un ensayo de cultivos de tejido en células pulmonares de embriones humanos, donde puede demostrarse que el compuesto de fórmula I inhibe el crecimiento de por lo menos 24 rinovirus distintos a una concentración inferior a 12,5  $\mu\text{g.}/\text{ml.}$  sin producir al mismo tiempo ningún efecto tóxico detectable sobre las células del cultivo de tejidos.

De este modo, el compuesto de fórmula I puede ser incorporado en composiciones farmacéuticas que comprenden al menos el compuesto de fórmula I juntamente con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede encontrarse bajo la forma convencional de una tableta, pastilla, cápsula, solución o suspensión acuosa u oleosa, emulsión, gotas nasales, nebulización, aerosol o polvo, y puede ser fabricada mediante técnicas convencionales e incorporar excipientes comunes.

Las composiciones preferidas son aquellas que permiten al compuesto antiviral producir un nivel virucida del compuesto antiviral en aquellas partes del cuerpo donde normalmente crecen los rinovirus, por ejemplo la mucosa de la nariz, boca, garganta y bronquios, tanto por aplicación directa de la composición en aquellas partes, como indirectamente mediante producción de un nivel sanguíneo suficiente del compuesto antiviral después de la dosificación oral.

Las composiciones preferidas para aplicación directa son, por ejemplo, pastillas que pueden ser disueltas lentamente en la boca, a fin de bañar a ésta y conductos asociados con una solución del ingrediente activo, y nebulizaciones o gotas nasales bajo la forma de una solución del compuesto antiviral en un líquido inerte farmacéuticamente acep

table, que puede ser inhalado y depositado en los conductos nasales y bronquiales, siendo las composiciones preferidas para la dosificación oral, por ejemplo, tabletas.

5 Una tableta o pastilla adecuada contiene entre 25 y 50 mg. del compuesto de fórmula I, y el régimen normal para la profilaxis o tratamiento en el resfriado común es de una tableta de 50 mg. tomada 2 a 4 veces por día, proporcionando una dosis diaria de 100 a 200 mg. por persona adulta.

10 Una nebulización nasal adecuada contiene entre 10 y 50 mg. del compuesto antiviral de fórmula I por ml. de solución de nebulización y para la profilaxis o tratamiento del resfriado común, debe inhalarse aproximadamente 0,1 ml. de tal solución, en forma de una nebulización, por el sujeto, de 3 a 6 veces por día, de manera que en cada ocasión se  
15 administre una dosis del compuesto antiviral comprendida entre 1 mg. y 2 mg., proporcionando una dosis diaria de 3 a 12 mg. por persona adulta.

20 La composición puede también contener otros compuestos farmacéuticos conocidos y útiles, por ejemplo descongestivos nasales, antipiréticos y antisépticos.

Las composiciones pueden ser empleadas profilácticamente tanto de manera general como en particular por personas que están; o han de estar, en contacto directo con otra persona que tiene una infección de rinovirus.

25 La administración del compuesto de fórmula I o composición del mismo para el tratamiento de una persona que tiene una infección de rinovirus puede no aliviar en muchos casos los síntomas asociados, puesto que para el momento que éstos aparecen la infección de rinovirus se encuentra total-  
30 mente desarrollada, pero este tratamiento es útil para impe-

dir la propagación de la infección a otras personas;

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

5 Se agregan 0,8 g. de óxido de plomo (PbO) a una solución de 1,13 g de 1-(3-isobutiltioureido)-3-(3-p-clorofenilureido)benceno (1,13 g) en etanol que ha sido saturado con 50 ml de gas amoníaco. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 7 días, los sólidos se filtran, se lavan totalmente con etanol hirviente y los filtrados combinados se  
10 evaporan hasta sequedad. La goma residual se disuelve en 5 ml de etanol y se añaden 3 ml de ácido clorhídrico étereo saturado, seguido de 150 ml. de éter seco. El sólido blanco precipitado es filtrado, lavado con éter seco seguido por isopropanol frío, y secado bajo presión reducida, para dar  
15 hidrocloruro de 1-(3-isobutilguanidino)-3-(3-p-clorofenilureido)benceno, p.f. 212°C.

El mismo producto puede obtenerse también usando óxido mercuríco amarillo como catalizador.

20 El 1-(3-isobutiltioureido)-3-(3-p-clorofenilureido)benceno usado como material de partida, se puede obtener como sigue:

Se añaden, gota a gota, con agitación, 16 g de isotiocianato de isobutilo a una solución de 17 g de m-fenilendiamina en 500 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la solución se concentra hasta que  
25 comienza la cristalización. La mezcla se diluye con benceno y el producto se filtra, se lava con benceno y se seca para dar 1-isobutil-3-(m-aminofenil)tiourea que se usa sin purificación ulterior.

30 Una solución de 1,38 g de isocianato de p-clorofenilo

recientemente destilado, en 10 ml de cloroformo, se añade a temperatura ambiente, de una sola porción, a una solución de 2 g de 1-isobutil-3-(m-aminofenil)tiourea en 30 ml de cloroformo. El producto precipita rápidamente y se filtra después de varias horas. La torta del filtro se lava con cloroformo y se seca para dar 1-(3-clorofenilureido)-3-(3-isobutiltioureido)benceno, p.f. 195-196°C.

#### Ejemplo 2

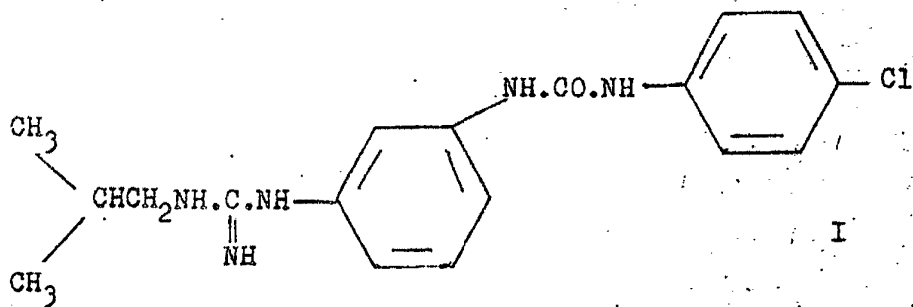
Se suspenden 33,2 g de hidrocloreuro de 1-(3-isobutilguanidino)-3-(3-p-clorofenilureido)benceno en acetato de etilo y se agita vigorosamente con una solución de 4 g de sosa cáustica en 200 ml de agua destilada a temperatura ambiente, hasta que se ha disuelto la totalidad del sólido. La fase orgánica se separa cuidadosamente y se agita con una solución de 11,9 g de gluconolactona en 250 ml de agua destilada durante 16 horas. La fase acuosa se separa y se liofiliza para dar gluconato de 1-(3-isobutilguanidino)-3-(3-p-clorofenilureido)benceno, cristalizado en un pequeño volumen de etanol absoluto, p.f. 144-146°C.

#### NOTA

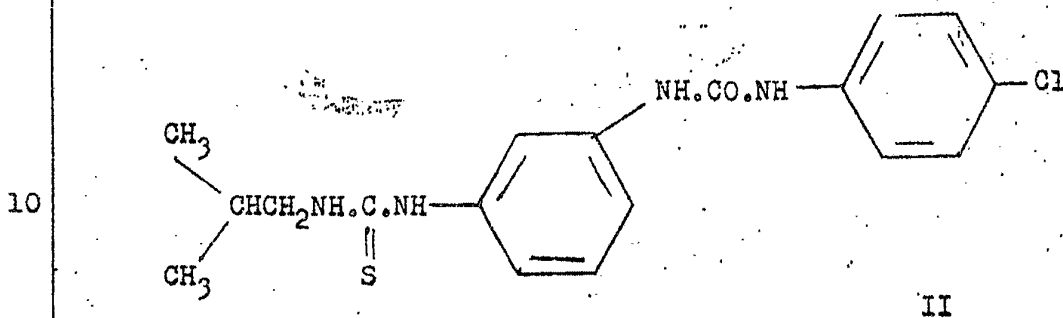
Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Inglaterra con el número 777/71 de 7 de enero de 1971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se

solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:  
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN DERIVADO AROMATICO DE GUANI-  
DINA; caracterizándose por lo siguiente:

5 1.- Procedimiento para preparar un derivado aromático  
de guanidina, de fórmula:



y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,  
caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compues-  
to de fórmula:



con amoníaco, en presencia de un catalizador y, a continuación, si se desea, hacer reaccionar el producto resultante con un ácido para formar una sal.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador es un óxido de un elemento del grupo IIB o IVA de la tabla periódica.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador es óxido de plomo, PbO.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador es óxido mercuríco.

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se lleva a cabo en un diluyente o disolvente tal como etanol, a temperatura ambiente o a una temperatura comprendida entre 25 y 100°C.

15 6.- Procedimiento para preparar un derivado aromático de guanidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 ENE. 1976

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES

LIMITED.

J. GOMEZ ACEBS Y MODEY

p. Firmador L. Gasta Fernández

