



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	456658	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			
				- 9	MAR. 1977	

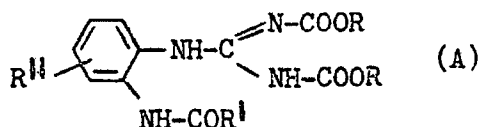
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 09 994.5	10.3.76	República Federal Alemana.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-FORMILAMINO-FENILGUANIDINA.		
24-NOV. 1977		
71 SOLICITANTE (S)		
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Hartmund Wollweber, Dr. Heinrich Kölling, Dr. Herbert Thomas.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

BAD ORIGINAL

La presente invención se refiere a nuevas 2-formilamino-fenilguanidinas, a procedimientos para su obtención, así como a su empleo como medicamentos, especialmente como antihelmínticos.

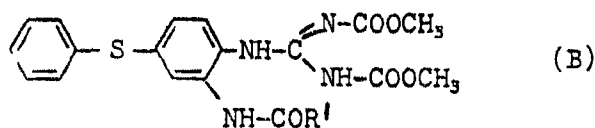
5 Ya es conocido que las fenilguanidinas de fórmula general



10 donde R significa alquilo inferior y R' significa alquilo inferior o hidrógeno, R" significa C₄H₉, COC₆H₅, tienen efectos antihelmínticos (véase a este respecto las publicaciones alemanas DOS 2 117 293, 2 250 911 y 2 304 764).

15 Las sustancias activas dadas a conocer en las publicaciones antes mencionadas presentan, sin embargo, un efecto antihelmíntico destacadamente más débil que las fenilguanidinas sustituidas según la presente invención.

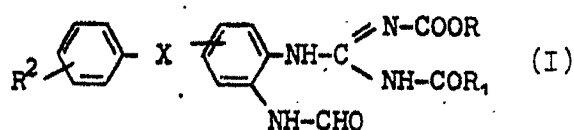
20 En la publicación alemana DOS 2 423 679 se dan a conocer compuestos, que están muy relacionados con las sustancias activas de la presente invención. De la descripción de dicha publicación alemana se desprende que, por ejemplo, en los compuestos de fórmula general



según disminuye el número de los átomos de carbono en el resto alquilo R', disminuye la eficacia antihelmíntica.

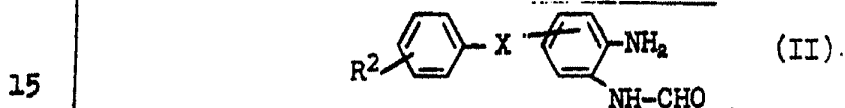
Por el contrario, los compuestos de la presente invención ($R' = H$) presentan una eficacia antihelmíntica muy fuertemente destacada, que está mejorada en el factor 5 con respecto al compuesto acetílico ($R' = CH_3$).

5 Se ha descubierto que las nuevas 2-formilamino-fenilguanidinas sustituidas de fórmula



10 donde R significa alquilo ($C_1 - C_3$), R^1 significa alcoxi ($C_1 - C_3$) o alquilo ($C_1 - C_3$), R^2 significa hidrógeno, flúor, cloro, metoxi o trifluórmtilo y X significa oxígeno, azufre, el grupo SO o el grupo SO_2 , tienen efectos antihelmínticos muy buenos.

Además se ha descubierto que las 2-formilaminofenilguanidinas sustituidas de fórmula I se obtienen si derivados de anilina sustituidos de fórmula



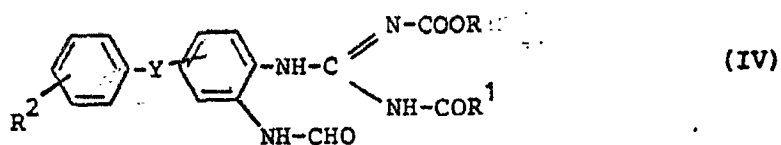
donde R^2 y X tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con isotiocúreas de fórmula



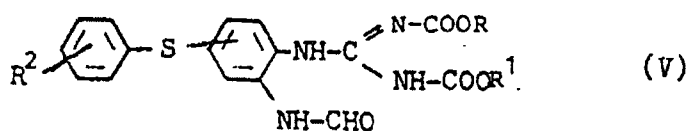
20 donde R y R' tienen el significado arriba indicado y R^3 significa alquilo ($C_1 - C_4$), en presencia de un diluyente y, en caso

dado, en presencia de un ácido.

Además se ha descubierto que las 2-formilamino-fenil-guanidinas sustituidas de fórmula

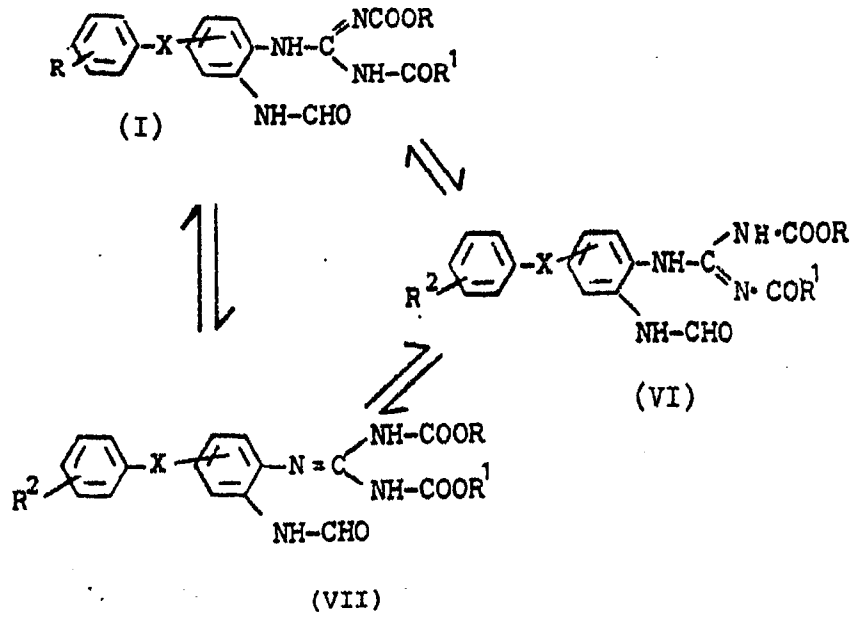


5 donde R, R¹ y R² tienen los significados arriba indicados e Y significa un grupo SO o un grupo SO₂, se pueden también obtener si compuestos de fórmula



10 donde R, R¹ y R² tienen los significados arriba indicados, se oxidan con la cantidad correspondiente de un agente de oxidación adecuado a compuestos de fórmula (IV).

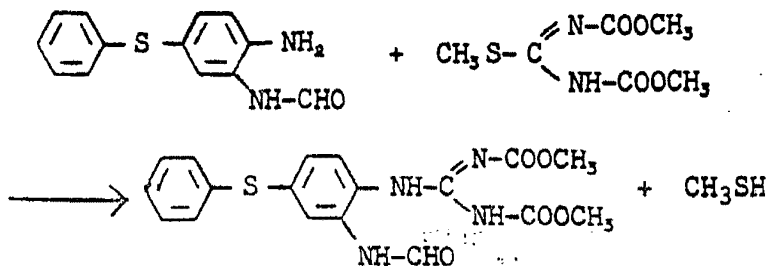
Los compuestos de la presente invención se pueden presentar, como se aprecia por las fórmulas a continuación, en formas tautómeras.



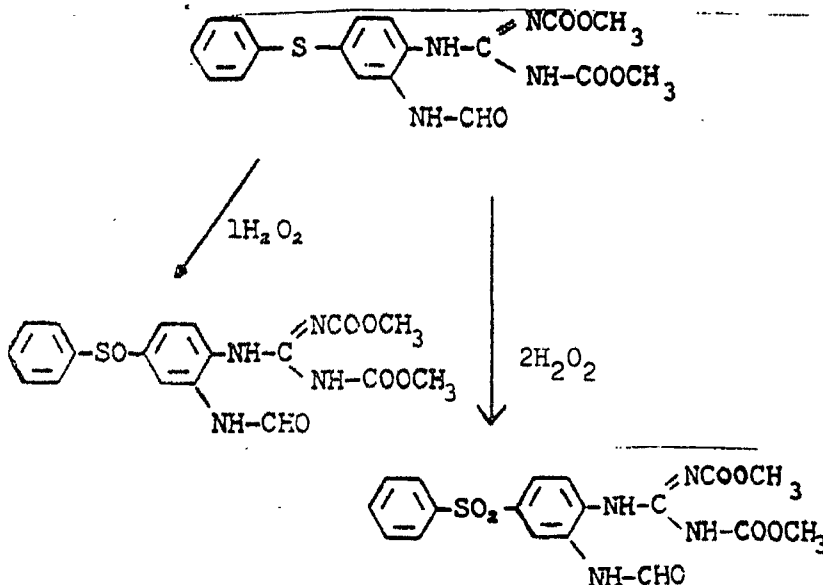
En el texto de la solicitud se formulan las correspondientes fórmulas estructurales por razones de uniformidad en todos los casos en igual forma.

5 Sorprendentemente presentan las fenilguanidinas sustituidas según la presente invención un efecto antihelmíntico considerablemente superior que las fenilguanidinas mencionadas en las publicaciones alemanas DOS 2 117 293, 2 250 911 y 2 304 764, que son las sustancias activas químicamente más próximas y de igual clase de eficacia. Las sustancias activas de la
10 presente invención representan, por lo tanto, un valioso enriquecimiento de la farmacia.

15 Empleando para la reacción de los compuestos de fórmula (II) con sustancias de fórmula (III) N,N'-bis-metoxicarbonil-S-metilisotiúrea y 2-amino-5-feniltio-formanilida como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



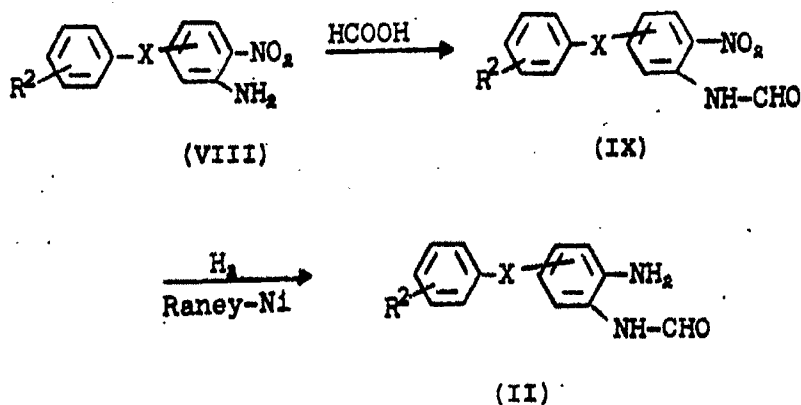
5 Empleado para la reacción de los compuestos de fórmula (V) con agentes de oxidación N-(2-formilamino-4-feniltiofenil)-N',N"-bis-metoxicarbonilguanidina y peróxido de hidrógeno como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



Como ejemplos de las isotiúreas de fórmula (III) a emplear según la presente invención sean mencionadas:

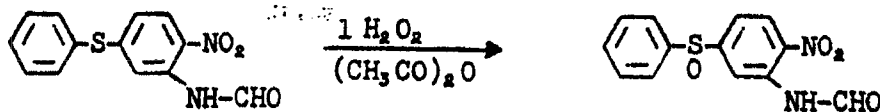
- 10 N,N'-bis-metoxicarbonil-S-metil-isotiúrea (p.f. 99 - 100°C),
 N,N'-bis-etoxicarbonil-S-metil-isotiúrea (p.f. 50 - 51°C),
 N-metoxicarbonil-N'-propionil-S-metil-isotiúrea (p.f. 97 - 99°C)
 N-etoxicarbonil-N'-metoxicarbonil-S-metil-isotiúrea (p.f. 69°C).

Las 2-formilaminoanilinas de fórmula (II) empleadas como productos de partida son nuevas. Se pueden obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo, de la manera siguiente: Se hacen reaccionar 2-nitroanilina de fórmula (VIII) con ácido fórmico a 2-nitroformanilidas de fórmula (IX) y a continuación se reduce su grupo nitro:

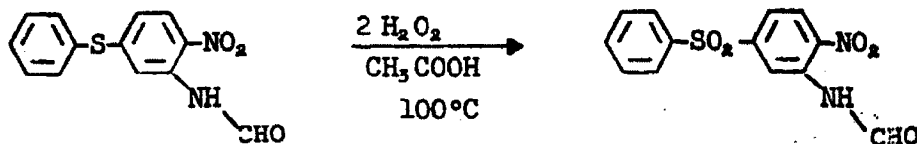


El sustituyente R² tiene aquí el significado ya indicado.

Las fenilsulfinilanilidas se pueden obtener según método en sí conocido por oxidación de las feniltio-formanilidas con H₂O₂ en anhídrido acético o con perácido benzóico en dioxano o cloroformo, por ejemplo



Por oxidación con H₂O₂ en ácido acético glacial a temperatura más elevada se obtienen las fenilsulfonil-anilidas, por ejemplo



Como ejemplos de las 2-aminoanilidas de fórmula (II) empleadas como productos de partida sean mencionadas:

- 2-amino-5-feniltio-formanilida
- 5 2-amino-5-fenilsulfinil-formanilida
- 2-amino-5-fenilsulfonil-formanilida
- 2-amino-5-fenoxi-formanilida
- 2-amino-5-(4-flúorfeniltio)-formanilida
- 2-amino-5-(3-metoxifeniltio)-formanilida
- 10 2-amino-5-(3-trifluórmetilfeniltio)-formanilida
- 2-amino-5-(3-clorofeniltio)-formanilida
- 2-amino-5-(4-flúorfenilsulfinil)-formanilida
- 2-amino-4-feniltioformanilida
- 2-amino-4-fenilsulfinil-formanilida
- 15 2-amino-4-fenilsulfonil-formanilida.

Como diluyentes entran para la reacción de los compuestos de fórmula (II) con sustancias de fórmula (III) en consideración todos los disolventes orgánicos polares. Entre éstos se encuentran, preferentemente, los alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, así como sus mezclas con agua, cetonas, tales como acetona (también mezclada con agua), pero también los éteres, tales como dioxano o tetrahidrofurano.

Los ácidos agregados en la reacción de los compuestos de fórmula (II) con las sustancias de fórmula (III) en caso dado como catalizadores fomentadores de la reacción se pueden seleccionar, en principio, arbitrariamente de la serie de los ácidos orgánicos o inorgánicos conocidos. Ventajosamente se emplean,

sin embargo, los representantes de estas clases de fácil obtención, técnicamente importantes. Como ejemplos sean mencionados: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico.

5 Las temperaturas de reacción pueden variar en un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 0° y 120°C, preferentemente entre 10° y 30°C. La reacción se efectúa por lo general a presión normal.

10 En la realización de los compuestos de fórmula (II) con las sustancias de fórmula (III) se emplea por 1 mol de derivado de anilina de fórmula (II) 1 mol de derivado de isotiocúrea de fórmula (III).

15 Son posibles excesos o bien defectos hasta un 20 % sin disminución esencial del rendimiento. La reacción se realiza preferentemente a temperatura ambiente, formándose como producto secundario alquilmercaptano. Los productos finales se precipitan al enfriar la mezcla de reacción en la mayoría de los casos en forma cristalina y se pueden separar por succión y, en caso dado, purificar por disolución y precipitación o bien recristalización.
20 ción.

Como agentes de oxidación, que entran en consideración en la oxidación de las formilamino-fenilguanidinas de fórmula (V) sean mencionados, además del peróxido de hidrógeno, por ejemplo, los siguientes:

25 Perácidos orgánicos, tales como ácido peracético, ácido perfórmico, ácido perbenzóico, ácido m-cloroperbenzóico, ácido monoperftálico, los peróxidos inorgánicos, tales como peróxido de hidrógeno, disuelto en agua o en ácidos orgánicos diluidos, los agentes de oxidación inorgánicos, tales como ácido
30 crómico, ácido nítrico, permanganato potásico, cloro, bromo,

5 oxiacidos halogenados, tales como ácido subclórico, ácido cloro-
so, ácido clórico o ácido subclórico, hipoclorito terc.butílico,
hipoclorito metílico, cromato terc.butílico, los compuestos N-
halógeno orgánicos, tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuc-
cinimida, así como las amidas del ácido N-halogenosulfónico o
amidas del ácido N-halogenocarboxílico.

10 La oxidación de los compuestos de fórmula (V) a las
sustancias de fórmula (IV) se efectúa por lo general en diluyen-
tes inertes para la reacción, tales como, por ejemplo, anhídrido
acético o ácido acético a temperaturas de 0 - 100°C, preferente-
mente a 20 hasta 60°C.

15 Mediante correspondiente selección conocida por la
literatura de los agentes de oxidación y las condiciones de
reacción, se puede graduar en cada caso en forma correspondiente
el potencial de oxidación, de manera que se puede regular la
reacción de oxidación para la obtención de los sulfóxidos (com-
puestos de fórmula general (IV)), donde Y significa SO, o bien
de las sulfonas (compuestos de fórmula general IV, donde Y sig-
nifica SO₂).

20 Como sustancias activas de fórmula I según la presen-
te invención sean mencionadas en detalle, por ejemplo:

N-(2-formilamino-4-feniltiofenil)-N',N"-bis-metoxicarbonilguani-
dina

25 N-(2-formilamino-4-feniltiofenil)-N,N"-bis-metoxi-carbonilguani-
dina

N-(2-formilamino-4-feniltiofenil)-N'-metoxicarbonil-N"-propionil-
guanidina

N-(2-formilamino-4-fenilsulfinil-fenil)-N',N"-bis-metoxicarbo-
nilguanidina

30 N-(2-formilamino-4-fenilsulfinil-fenil)-N',N"-bis-etoxicarbonil-

- guanidina
- N-(2-formilamino-4-fenilsulfonil-fenil)-N',N"-bis-metoxicarbonilguanidina
- 5 N-(2-formilamino-4-fenilsulfonil-fenil)-N',N"-bis-etoxicarbonil-N"-metoxicarbonilguanidina
- N-(2-formilamino-4-fenoxi-fenil)-N',N"-bis-metoxicarbonilguanidina
- N-(2-formilamino-4-fenoxi-fenil)-N',N"-bis-etoxicarbonilguanidina
- 10 N-(2-formilamino-5-fenilsulfonil-fenil)-N',N"-bis-metoxicarbonilguanidina
- N-(2-formilamino-5-feniltio-fenil)-N',N"-bis-metoxicarbonilguanidina
- N-(2-formilamino-5-fenilsulfonil-fenil)-N',N"-bis-metoxicarbonilguanidina.
- 15

Los compuestos obtenidos según la presente invención presentan un efecto sorprendentemente bueno y amplio contra los siguientes nematodos y cestodos:

1. Anquilostomas (por ejemplo, *Uncinaria stenocephala*, *Ancylostoma caninum*, *Bunostomum trigonocephalum*)
2. Tricostrogílidos (por ejemplo, *Nippostrongylus muris*, *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Ostertagia circumcincta*)
3. Estrongílidos (por ejemplo, *Oesophagostomum columbianum*)
- 25 4. Rabditidos (por ejemplo, *Strongyloides ratti*)
5. Ascáridos (por ejemplo, *Ascaris suum*, *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*)
6. Oxiuros (por ejemplo, *Aspicularis tetraptera*)

7. Heteráquidos (por ejemplo, *Heterakis spumosa*).
8. Tricocéfalos (por ejemplo, *Trichuris muris*)
9. Filarios (por ejemplo, *Litomosoides carinii*, *Dipetalonema witei*)
- 5 10. Céstodos (por ejemplo, *Hymenolepis nana*, *Taenia pisiformis*, *Echinococcus multilocularis*).

El efecto se comprobó en ensayo con animales después de administración oral y parenteral en ensayos con animales fuertemente atacados por parásitos. Las dosificaciones empleadas fueron muy bien aceptadas por los animales de ensayo.

Las nuevas sustancias activas se pueden emplear como antihelmínticos tanto en la medicina humana como también en la medicina veterinaria.

Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales.

Los nuevos compuestos se pueden emplear bien como tales o también en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con distintos excipientes inertes entran en consideración las tabletas, cápsulas, granulados, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, emulsiones y suspensiones, elixires, jarabes, pastas y similares. Tales excipientes comprenden diluyentes sólidos o materiales de carga, un medio acuoso estéril, así como distintos disolventes orgánicos no tóxicos y similares. Naturalmente se pueden dotar las tabletas, que entran en consideración para una administración oral, y similares con aditivos edulcorantes y similares. El compuesto terapéuticamente eficaz deberá estar presente en el caso antes mencionado en una concentración de aproxi

madamente un 0,5 hasta 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba mencionado.

5 Las formulaciones se preparan en forma conocida, por ejemplo, alargando las sustancias activas con disolventes y/o sustancias de carga, en caso dado empleando emulsionantes y/o agentes de dispersión, donde en el caso de emplearse, por ejemplo, agua como diluyente se pueden utilizar, en caso dado, disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

10 Como sustancias auxiliares sean mencionadas como ejemplo: agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete y de sésamo), alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol) y agua; sustancias de carga
15 sólidas, tales como, por ejemplo, los minerales naturales molidos (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), los minerales sintéticos molidos (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcar (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa); agentes de emulsión, tales como emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, ésteres polioxietilénicos del ácido graso, éteres polioxietilénicos del alcohol graso, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión
20 (por ejemplo, lignina, lejías sulfíticas de desecho, celulosa metilica, fécula y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

30 En el caso de la aplicación oral pueden contener las tabletas naturalmente, además de las sustancias excipiente arriba mencionadas, también aditivos, tales como citrato sódico,

5 carbonato cálcico y fosfato dicálcico, junto con distintos aditi-
vos, tales como fécula, preferentemente fécula de patata, gela-
tina y similares. Además, para la formación de tabletas se pue-
den emplear lubricantes, tales como estearato de magnesio, lau-
rilsulfato sódico y talco.

10 En el caso de las suspensiones acuosas y/o elixires,
que están destinados a las aplicaciones orales, se pueden mez-
clar las sustancias activas, además de con los adyuvantes arri-
ba mencionados, con distintos mejoradores del sabor o coloran-
tes.

En el caso de la aplicación parenteral se pueden em-
plear soluciones de las sustancias activas utilizando materiales
soporte líquidos adecuados.

15 Las sustancias activas pueden estar contenidas en cáp-
sulas, tabletas, pastillas, grageas, ampollas, etc., también en
forma de unidades de dosificación, estando cada unidad de dosifi-
cación adaptada, de manera que suministre una dosis individual
del componente activo.

20 Los nuevos compuestos se pueden presentar en las for-
mulaciones también en mezclas con otras sustancias activas cono-
cidas.

25 Las nuevas sustancias activas se pueden emplear en la
forma usual. La aplicación se realiza preferentemente por vía
oral, siendo, sin embargo, también posible una aplicación paren-
teral, especialmente subcutánea, pero también dermal.

Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar
cantidades de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg
del nuevo compuesto por kg de peso corporal por día para lograr
resultados eficaces.

Sin embargo, en caso dado, pudiera ser necesario variar las cantidades mencionadas y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la vía de aplicación, pero también en base de la clase del animal y su comportamiento individual con respecto al medicamento o bien la clase de su formulación y el momento o bien intervalo, en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente una cantidad inferior a la cantidad mínima mencionada, mientras en otros casos se ha de sobrepasar el límite superior mencionado.

5

10 En el caso de aplicar mayores cantidades, puede ser recomendable repartir ésta en varias dosis individuales durante el día. Para la aplicación en la medicina humana y veterinaria está previsto el mismo margen de dosificación. En forma correspondiente valen también las ulteriores exposiciones de arriba.

15 El efecto antihelmíntico de los compuestos activos de la presente invención sea explicado con más detalle a base de los siguientes ejemplos de aplicación.

Ejemplo A

Ensayo con Vermes estomacales e intestinales/oveja

20 Ovejas infectadas experimentalmente con *Haemonchus contortus* o *Trichostrongylus colubriformis* se trataron después de transcurrido el tiempo de prepatencia de los parásitos. La cantidad de sustancia activa se aplicó oralmente como sustancia activa pura en cápsulas de gelatina.

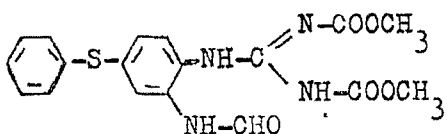
25 El grado de eficacia se determina contando cuantitativamente los huevos de los vermes expulsados con el excremento antes y después del tratamiento.

Un cese total de la segregación de huevos después del

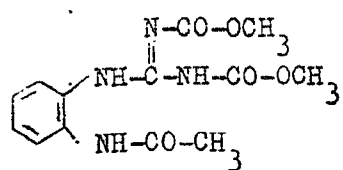
tratamiento significa que se expulsaron los vermes o que están tan dañados que ya no pueden producir huevos (dosis efectiva).

5 Las sustancias activas comprobadas y las dosificaciones eficaces (dosis efectiva mínima) se aprecian en la tabla a continuación.

Tabla (al ejemplo A)

Sustancia activa según la invención	Dosis efectiva mínima (Red. 90 %) en mg/kg
10 	Haemonchus cont. 0,5 Trichostrong. col. 0,5

Preparados conocidos por la literatura como comparación

Sustancia activa	Dosis efectiva mínima (Red. 90 %) en mg/kg
15 	Haemonchus cont. 100 Trichostrong. col. 50

de la publicación alemana DOS
2 117 293

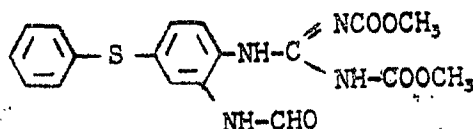
20 	Hemonchus cont. 50 Trichostrong. col. 10
----------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------

de la publicación alemana DOS
2 117 293

Sustancia activa	Dosis efectiva mínima (Red. 90 %) en mg/kg
<p>5</p> <p><chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(C)cc1</chem></p> <p>de la publicación alemana DOS 2 250 911</p>	<p>Haemonchus cont. . 10 Trichostrong. col. 5</p>
<p><chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(CCC)cc1</chem></p> <p>de la publicación alemana DOS 2 250 911</p>	<p>Haemonchus cont. 5</p>
<p>10</p> <p><chem>CC(=O)Nc1ccc(SCC)cc1NC(=O)N</chem></p> <p>de la publicación alemana DOS 2 423 679</p>	<p>Haemonchus cont. 2,5 Trichostrong. col. 2,5</p>

Ejemplos de obtención:

Ejemplo 1

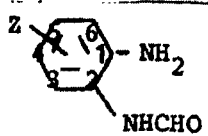
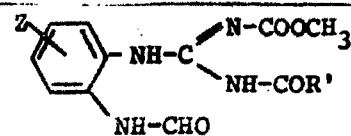


19,9 g (0,0815 moles) de 2-amino-5-feniltio-formanilida se agitan durante 15 horas a temperatura ambiente en 350 cc de metanol y 9,5 cc de ácido acético glacial con 18,1 g (0,088 moles) de N,N'-bis-metoxicarbonil-isotioúrea-S-metiléter. Después de enfriar se separa el precipitado por succión, se lava con éter y se recristaliza en éster acético. Se obtienen 17 g de N-(2-formilamino-4-feniltio-fenil)-N',N''-bis-metoxicarbonil-guanidina del p.f. 152°C.

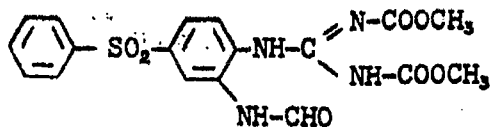
La 2-amino-5-feniltioformanilida (p.f. 118°C), empleada como producto de partida, se obtiene por hidrogenación catalítica de 2-nitro-5-feniltio-formanilida, p.f. 108°C. La 2-nitro-5-feniltio-formanilida, a su vez, se prepara por reacción de 2-nitro-5-feniltio-anilina con ácido fórmico.

Ejemplo 2

Según el método descrito en el ejemplo 1 se obtienen de isotioúrea-S-metiléteres N,N'-disustituídos y 2-amino-5-feniltioformanilidas los compuestos siguientes:

Producto de partida		Sustancias obtenidas según la presente invención		
				
Z	P.f. (°C)	Z	R'	P.f. (°C)
4-C ₆ H ₅ S	118	4-C ₆ H ₅ S	OCH ₃	153 (descomp.)
4-C ₆ H ₅ S		OC ₂ H ₅	143	
4-C ₆ H ₅ S		C ₂ H ₅	126	
4-C ₆ H ₅ S		CH ₃		
4(4-FC ₆ H ₄ S)		OCH ₃		
4-(3-ClC ₆ H ₄ S)		OCH ₃		
4-(3-OCH ₃ C ₆ H ₄ S)		OCH ₃		
4-(3-CF ₃ C ₆ H ₄ S)	117	4-(3-CF ₃ C ₆ H ₄ S)	OCH ₃	
4-C ₆ H ₅ SO		OCH ₃	168 (descomp.)	
4-C ₆ H ₅ SO ₂		OCH ₃	175 (descomp.)	
4-(4F-C ₆ H ₄ SO)		OCH ₃		
5-C ₆ H ₅ S		OCH ₃	159 (descomp.)	
5-C ₆ H ₅ SO		OCH ₃		
5-C ₆ H ₅ SO ₂		OCH ₃		
5-C ₆ H ₅ O	118	5-C ₆ H ₅ O	OCH ₃	
4-C ₆ H ₅ O		OCH ₃	173 (descomp.)	

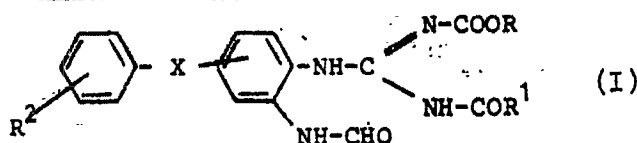
Ejemplo 3



25,1 g de N-(2-formilamino-4-feniltio-fenil)-N',N'-bis-metoxycarbonilguanidina (ejemplo 1) se disuelven en 650 cc de anhídrido acético. Se agregan 42 g de peróxido de hidrógeno (al 30 %), se agita durante la noche y se evapora en vacío. El

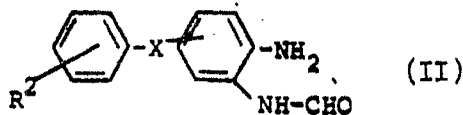
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 2-formilamino-
fenilguanidina de fórmula

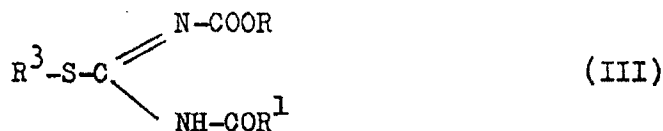


5 donde R significa alquilo (C₁ - C₃), R¹ significa alquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃), R² significa hidrógeno, flúor, cloro, metoxi o trifluormetiló y X significa oxígeno, azufre, el grupo SO o el grupo SO₂, caracterizado porque derivados de anilina sustituidos de fórmula

10

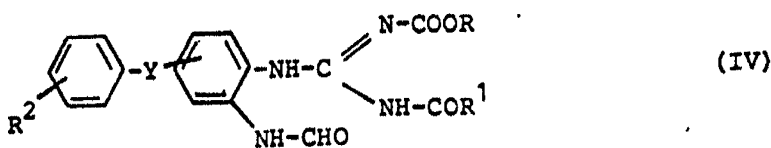


donde R² y X tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con isotiocúreas de fórmula

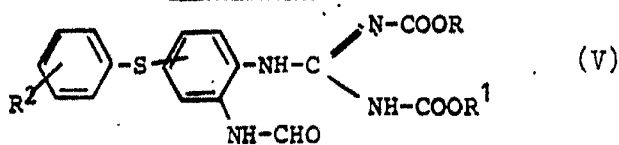


15 donde R y R¹ tienen el significado arriba indicado y R³ significa alquilo (C₁-C₄), en presencia de un diluyente y, en caso dado, en presencia de un ácido.

2.- Procedimiento para la obtención de 2-formilamino-
fenilguanidinas sustituidas de fórmula



5 donde R significa alquilo (C₁-C₃), R¹ significa alquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃), R² significa hidrógeno, flúor, cloro, metoxi o trifluórmétilo e Y significa el grupo SO o el grupo SO₂, caracterizado porque compuestos de fórmula



donde R, R¹ y R² tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con la cantidad correspondiente de un agente de oxidación adecuado.

10 3.- Procedimiento para la obtención de 2-formilamino-fenil-guanidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 9 MAR. 1977

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

L. GOMEZ ACEDO Y COMPA
Firmado: L. Gomez Fernández