



ESPAÑA

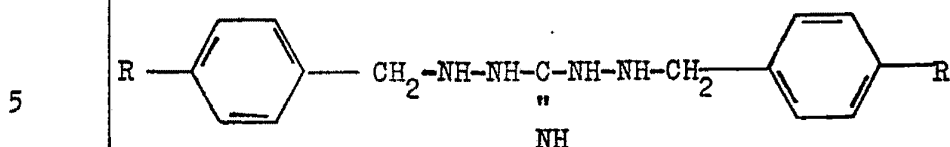
19	ES	11	21	NUMERO 459428	10	A3
		22	FECHA DE PRESENTACION - 2 JUN. 1977			

PATENTE DE INTRODUCCION

Int. Cl: C07C 133/10, A61K 31/155

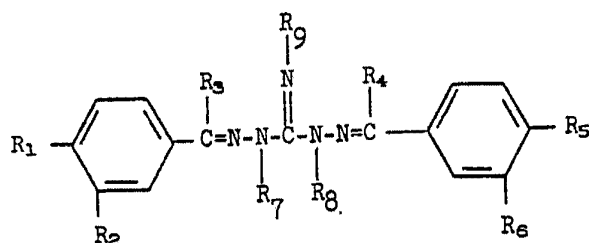
47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C A61K
54	TITULO DE LA INVENCIÓN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA SAL DE 1,3-BIS-(4-HALOBENCILAMINO) GUANIDINA.		
56	PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION AMERICAN CYANAMID COMPANY		
71	SOLICITANTE (S) AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana		
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de America.		
72	INVENTOR (ES)		
73	TITULAR (ES)		
74	REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL-GOMEZ ACEBO Y POMBO		

La presente invención se relaciona con un procedimiento de obtención de una sal de 1,3-bis-(4-halobencilamino) guanidina, útil para controlar infecciones de coccidiosis y malaria en aves de corral, y que tiene la fórmula:



en la que R es halógeno y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ya se conocen bis (bencilidenamino) guanidinas de fórmula general:



10 en la que R_1 y R_5 se seleccionan del grupo consistente en halógeno, trifluormetilo y ciano, R_2 y R_6 se seleccionan del grupo consistente en hidrógeno y halógeno, R_3 , R_4 , R_7 y R_8 se seleccionan del grupo consistente en hidrógeno y alquilo inferior, y R_9 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y alcanoilo inferior, y las sales de ácido farmacéutica-
15 mente aceptables de las mismas.

Las sales de ácido pueden ser por ejemplo nitrato, clorhidrato, bromhidrato, metosulfato y similares.

20 La expresión alquilo inferior quiere incluir aquellos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y alcanoilo inferior, aquellos que tienen de 1 a 4 carbonos además del gru-

po carbonilo. La expresión halógeno incluye cloro, bromo, fluor y yodo.

Los compuestos obtenidos por la presente invención son, en general, sólidos cristalinos, que varían en color de blanco a amarillo pálido, levemente solubles en agua y alcoholes inferiores e insolubles en benceno, tolueno y cloroformo

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula I, comprende hacer reaccionar una p-halobencilhidrazina con un 1-(p-halobencil)-5-metilisotiosemicarbazida. La reacción se efectúa normalmente en un disolvente orgánico inerte y a temperaturas elevadas.

Los compuestos obtenidos por la presente invención se ensayaron como agentes controladores de la coccidiosis en aves de corral. Los resultados de estos ensayos aparecen a continuación

Compuesto	Sal	ppm. en dieta	Nº de aves tratadas	% Sobrevivientes
1,3-bis(4-clorobencila mino)-guanidina	clorhi	0	20	60
	drato	10	10	90
		15	10	90
		20	10	100

Los compuestos obtenidos según la invención son activos en animales de sangre caliente como agentes contra la malaria. Cuando se ensayan en ratones en la gama de 150 mg/Kg a 300 mg/Kg demuestran una actividad comparable a la quinina.

Si bien la administración de los compuestos para coccidiosis era generalmente más práctica en o con el alimento, o en el agua para beber, los compuestos también pueden administrarse a huéspedes individuales en la forma de tabletas, baños, cápsulas, o similares, o por inyección. Estos últimos métodos de administración son, naturalmente menos prácticos para el tratamiento de grandes grupos de animales que para el tratamiento de números limitados de animales, pero son bastante prácticos para utilizarse en menor escala o en base individual.

Con los compuestos de la presente invención, se preparan generalmente alimentos medicados mezclando totalmente aproximadamente 0,0005 a 0,5% en peso y preferiblemente aproximadamente 0,0015 a 0,025% en peso del compuesto activo con un alimento para animales nutritivamente equilibrado, como por ejemplo, el alimento para pollos descrito en los ejemplos que se dan a continuación.

En donde es aconsejable preparar un concentrado o premezcla para dilución ulterior en alimentos a los niveles precedentes, se mezcla generalmente aproximadamente 1% a 25% y preferiblemente aproximadamente 3% a 10% en peso del medicamento con un vehículo comestible orgánico o inorgánico, por ejemplo, harina de maíz ó maíz y harina de soya o alfalfa, o sales minerales que contienen una pequeña cantidad de un aceite en polvo comestible tal como por ejemplo, aceite de maíz, o aceite de soya. La premezcla así preparada puede luego agregarse al alimento para aves de corral completo antes de la administración.

El siguiente ejemplo ilustra el procedimiento de la presente invención.

EJEMPLO

=====

Preparación de yodhidrato de 1,3-bis(4-clorobencilamino)guanidina.

5 Los materiales de partida para esta reacción se prepararon de la siguiente manera. p-Clorobencilhidrazina calentando cloruro de p-clorobencilo con hidrato de hidrazina en exceso en i-propanol y destilando: F.E. Anderson y otros, J. Med. y Pharm. Chem. 5, 21 (1.962). El yodhidrato de 1-(p-clorobencil)-S-metilisotiosemicarbazida se preparó por tratamiento con yoduro de metilo, en etanol en reflujo, de 1-(p-clorobencil)tiosemicarbazida, que a su vez fué preparada a partir de una amalgama de sodio al 4% en etanol al 80% en reflujo con reducción de tiosemicarbazona de p-clorobenzaldehído: E. Hoggarth y E.H.P. Young, J. Chem. Soc., 1.582 (1.950).

10

15 Una solución de 0,7 g (4,5 mmol) de p-clorobencilhidrazina y 1,6 g (4,5 mmol) de yodhidrato de 1-(p-clorobencil)-S-metilisotiosemicarbazida en 25 ml de tetrahidrofurano se calentó bajo reflujo durante una hora, luego se evaporó por rotación para dar un producto semisólido que se disuelve en 10 ml de tetrahidrofurano caliente y se diluye con eter para dar un aceite que se cristaliza al reposar en frío. La recolección y cristalización con cloroformo-cloruro de metileno-éter proporciona yodhidrato de 1,3-bis-(4-clorobencilamino) guanidina, p.f. 142-145°.

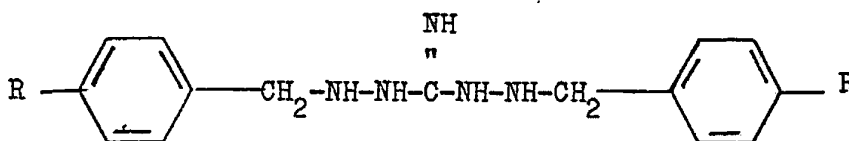
20

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

=====

1. Procedimiento para preparar una sal de 1,3-bis-(4-halobencilamino)guanidina, de fórmula:



5 en la que R es halógeno, caracterizado porque se hace reaccionar una p-halobencilhidrazina con una 1-(p-halobencil)-S-metilisotiosemicarbazida, en presencia de un disolvente y a temperatura elevada.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R es con preferencia cloro.

10 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente es tetrahidrofurano.

4. Procedimiento para preparar una sal de 1,3-bis-(4-halobencilamino)guanidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 5 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

- 2 JUN. 1977

Madrid,

AMERICAN CYANAMID COMPANY

JOSE GOMEZ
 p. p. Firmante: José Díaz