



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	464013	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	10 NOV. 1977		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 26 51 467.0		11 de noviembre de 1.976		Rep. 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 preparar derivados sustituidos de orto-fenilendiamina.

71	SOLICITANTE (S)
	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

72	INVENTOR (ES)
	Heinrich Kölling, Eckerhard Niemers, Hartmund Wollweber, Herbert Thomas.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO.

UNE A. 4 MOD. 3106

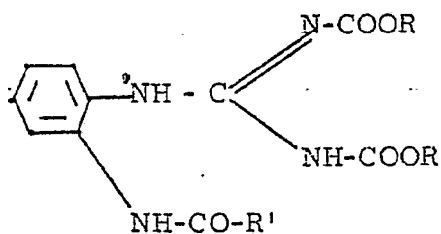
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUN. 1978

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de orto-fenilendiamina sustituidos, útiles como medicamentos particularmente como antihelmínticos.

5 Ya se ha dado a conocer que fenilguanidinas de fórmula general



en la cual pueden significar

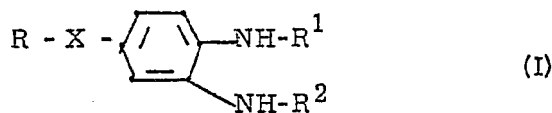
R, alquilo inferior y

10 R', tanto alquilo inferior, como también hidrógeno, presentan efectos antihelmínticos (véase al respecto la patente publicada no examinada de la República Federal de Alemania No. 2.117.293).

15 Sin embargo, muestran la desventaja de que su efecto antihelmíntico se manifiesta de un modo substancialmente más débil que el de los derivados sustituidos de orto-fenilendiamina de acuerdo con la invención.

Ahora se ha encontrado que los nuevos derivados sustituidos de orto-fenilendiamina de fórmula

20

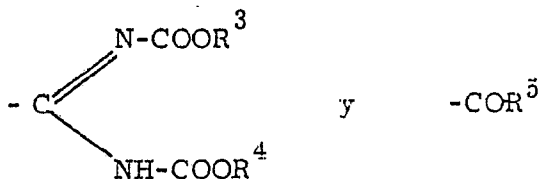


(I)

en la cual

R, representa alquilo eventualmente sustituido, alqueniilo eventualmente sustituido o alquinilo eventualmente sustituido;

5 X, representa O, S, SO ó SO₂, y R¹ y R² son diferentes uno del otro y representan alternativamente uno de los restos

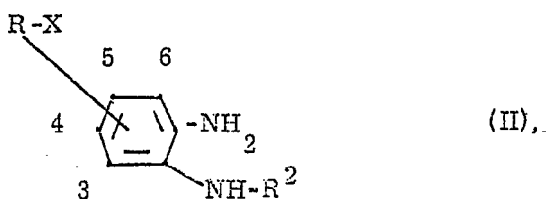


en cuyas fórmulas

10 R³ y R⁴, son iguales o diferentes y representan alquilo y R⁵, representa hidrógeno o alquilo o alcoxi eventualmente sustituido, y sus sales fisiológicamente tolerables, presentan un efecto antihelmíntico muy bueno.

Además se ha encontrado que se obtie-

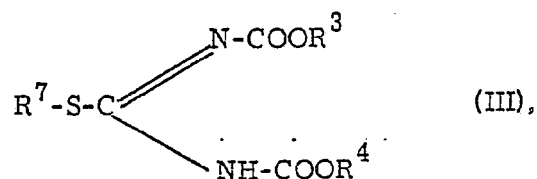
15 nen derivados sustituidos de orto-fenilen-diamina de fórmula (I), si se hacen reaccionar, según métodos en si conocidos, derivados de fenilamina de fórmula



en la cual

20 X, R y R² tienen los significados arriba indicados y en la cual

X, puede estar unida a la posición 4 ó a la posición 5 del grupo 1-amino-fenilo sustituido de fórmula (II), con isotioureas de fórmula



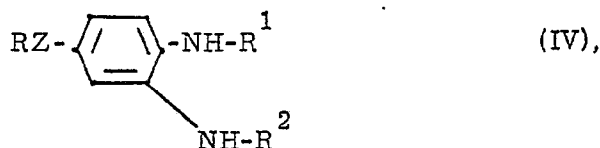
5 en la cual

R^3 y R^4 , tienen los significados arriba indicados y

R^7 , representa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de un diluyente y eventualmente en presencia de un ácido.

10

Además también se ha encontrado que se obtienen derivados de sustituidos orto-fenilendiamina de fórmula

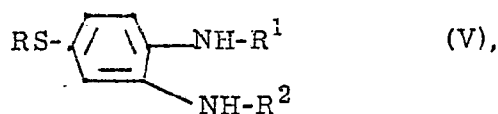


en la cual

R , R^1 y R^2 , tienen los significados arriba indicados y

15

Z representa un grupo SO o un grupo SO_2 , si se hacen reaccionar compuestos de fórmula



en la cual

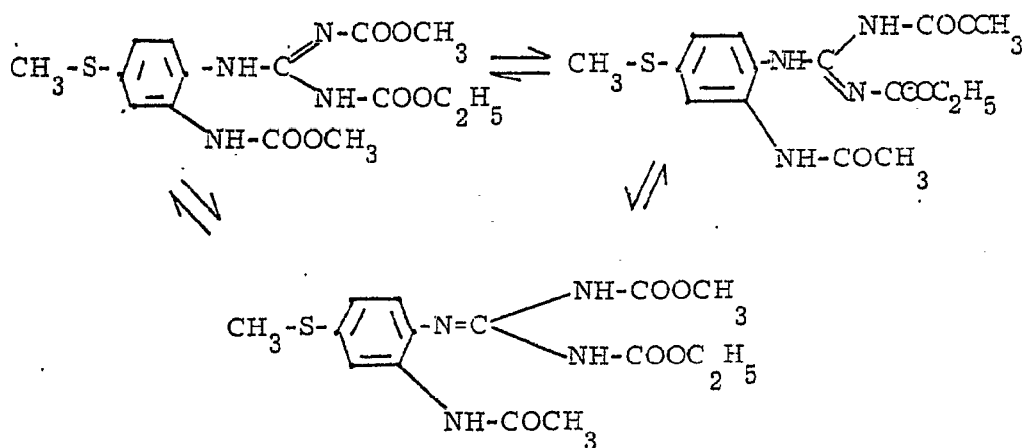
R , R^1 y R^2 , tienen los significados arriba indicados,

se tratan con la cantidad correspondiente de un oxidante.

Los compuestos según el invento de fórmula (I), en el caso de que

R¹ represente $\begin{matrix} & \text{N} - \text{COOR}^3 \\ & // \\ - \text{C} & \\ & \backslash \\ & \text{NH} - \text{COOR}^4 \end{matrix}$ y de que

5 R³ y R⁴ signifiquen dos grupos alquilo no idénticos, pueden presentarse formas tautómeras, como se quiere mostrar con el siguiente ejemplo:

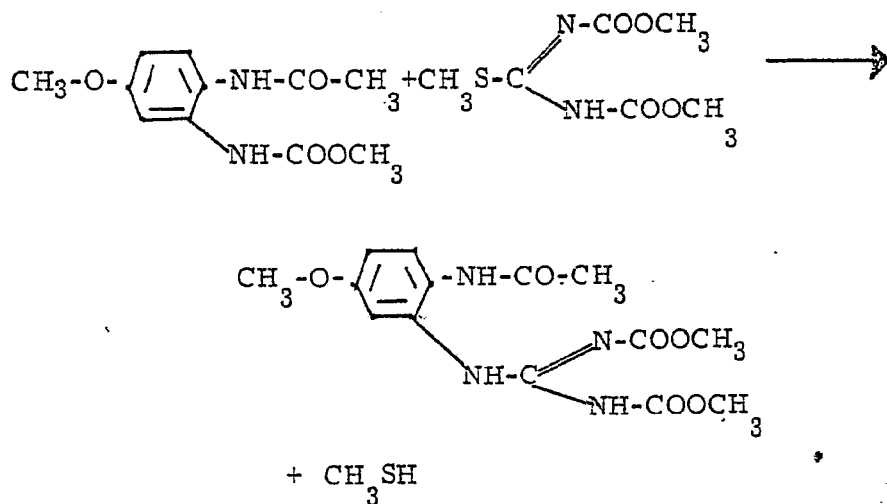


10

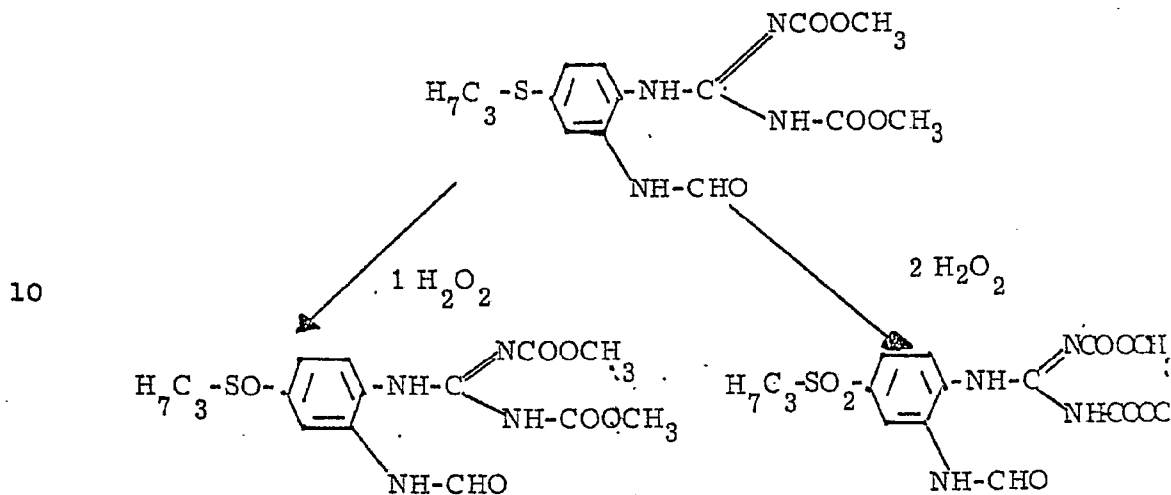
En el texto de la solicitud las fórmulas estructurales se expresan del mismo modo en todos los casos, por razones de unidad de criterio.

Si se emplean como sustancias de partida la N,N'-bis-metoxicarbonil-S-metil-isotiourea y el 1-amino-2-acetamido-5-metoxi-benceno, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:

15



5 Si para la reacción de los compuestos de fórmula (V) con oxidantes se emplean como sustancias de partida la N-(2-formilamino-4-propiltio-fenil)-N', N''-bis-metoxicarbonil-guanidina y peróxido de hidrógeno, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:



10 Con el significado de alquilo eventualmente sustituido R y R⁵ representan alquilo lineal o ramificado con preferiblemente 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono. A

título de ejemplo sean mencionados metilo, etilo, n- e isopropilo n-, iso y ter-butilo eventualmente substituídos.

5 Con el significado de alqueno eventualmente substituído, R representa alqueno lineal o ramificado con preferiblemente 2 a 6, , particularmente 2 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo sean mencionados etenilo, prepenilo-(1), propenilo-(3) y butenilo-(3) eventualmente substituído.

10 Con el significado de alquino eventualmente substituído, R representa alquino lineal o ramificado con preferiblemente 2 a 6, particularmente 2 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos pueden citarse etinilo, propinilo-(1), propinilo-(3) y butinilo-(3) eventualmente substituídos.

15 Con el significado alquilo, R^3 y R^4 representan alquilo lineal o ramificado con preferiblemente 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo sean mencionados metilo, etilo, n- e isopropilo, n-, iso- y ter-butilo eventualmente substituídos.

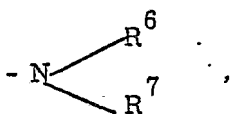
20 Con el significado de alcoxi, R^5 representa alcoxi lineal o ramificado con preferiblemente 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean mencionados metoxi, etoxi, n- e isopropoxi y n-, iso- y ter-butoxi eventualmente substituídos.

25 Como substituyentes para los restos R alquilo, alqueno o alquino eventualmente substituídos, sean citados: halógeno, particularmente fluor, cloro, bromo y además,

ciano, alcoxi (C_1-C_4) y alquiltio (C_1-C_4).

Como substituyentes para el resto R^5

alquilo eventualmente substituido sean citados: alcoxi (C_1-C_6), halógeno, alquilmercapto (C_1-C_4), ciano y además un resto de fórmula



en la cual

R^6 y R^7 , pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno

o alquilo (C_1-C_4) eventualmente substituido con alcoxi (C_1-C_4),

trifluorometilo o ciano, o en la cual los dos restos R^6 y R^7 conjun-

10 tamente con el átomo de nitrógeno formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que puede estar interrumpido por otros heteroátomos (tales como N, O y S) y ser saturado o no saturado.

Como restos alquilo, alqueno o alquini-

lo substituidos R en particular sean mencionados a título de ejemplo

15 cloropropilo, clorobutilo, cianoetilo, cianopropilo, cianobutilo, cianohexilo, bromopropilo, bromobutilo, trifluoroetilo, fluopropilo, fluobutilo, 3-cloropropen(2)-ilo, 2,3-dicloropropen-(2)-ilo, 3-cloro-3-

metil-propen-(2)-ilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo,

2-metilmercaptoetilo, 2-etilmercaptoetilo, 2-mercaptopropilo, como

20 restos alquilo substituidos R^5 , en particular sean mencionados a título

de ejemplo: metoxietilo, etoxietilo, metilmercaptoetilo, etilmercapto-

etilo, metilmercaptopropilo, clorometilo, cloroetilo, cianometilo,

cianoetilo.

Como radicales $-N \begin{array}{l} \diagup R^6 \\ \diagdown R^7 \end{array}$, a título de

ejemplo sean mencionados por ejemplo:

dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, pirrolidinilo, piperidinilo y hexameteniminilo, con una interrupción del anillo por otro heteroátomo tal como N, O, S, por ejemplo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y N-metilpiperazinilo.

5

Entre otros restos alquilo R⁵ sustitui-

dos en particular sean mencionados a título de ejemplo:

dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, pirrolidinometilo, pirrolidinoetilo, pirrolidinopropilo, piperidinometilo, piperidinoetilo, hexameteniminometilo, hexameteniminoetilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, morfolinopropilo, tiomorfolinometilo, piperazinometilo, piperazinoetilo, N-metilpiperazinoetilo, etc.

10

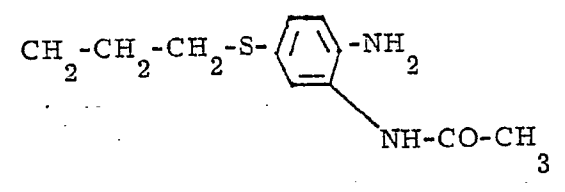
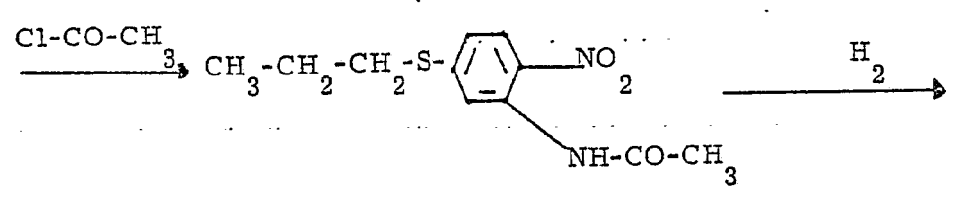
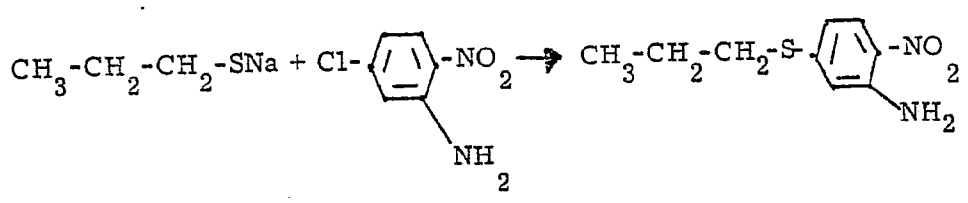
Las tioureas empleadas como sustan-

15

cias de partida están definidas por la fórmula (III) y son conocidas.

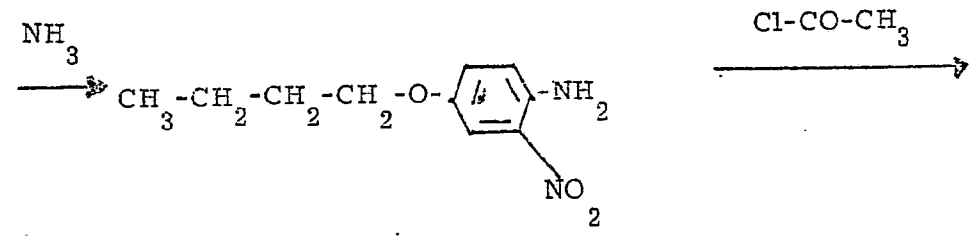
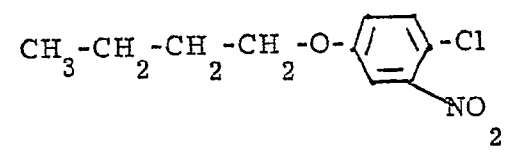
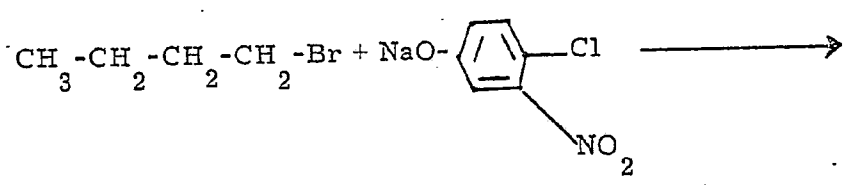
Los derivados sustituidos de fenilamina, de fórmula (II) empleados como sustancias de partida en parte aún no son conocidos. Pero en analogía con procedimientos conocidos de la bibliografía, pueden ser fabricados fácilmente. Así por ejemplo, se obtiene el 1-amino-2-acetamido-4-propiltio-benceno por medio de la siguiente serie de reacciones:

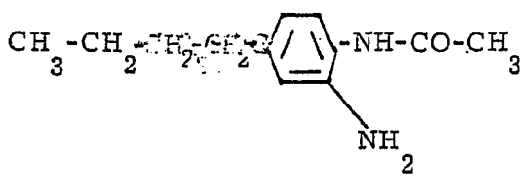
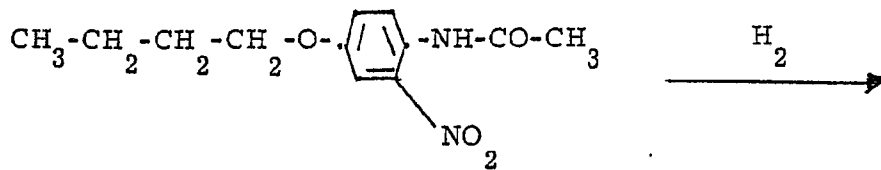
20



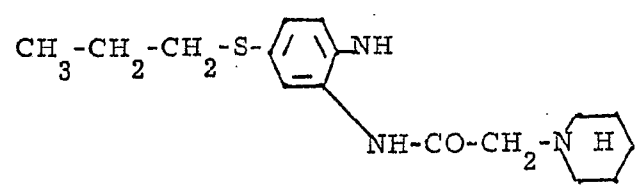
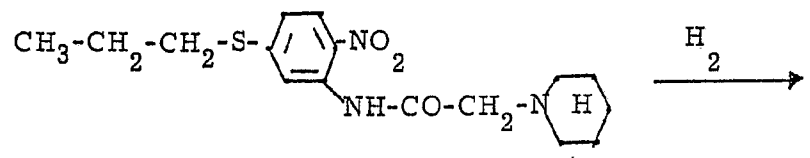
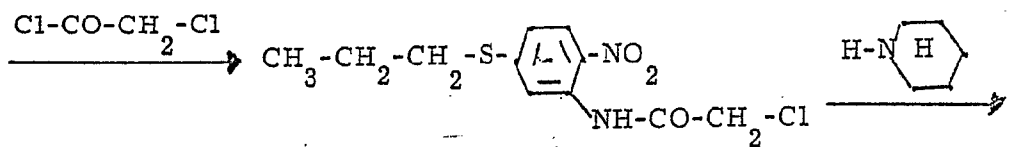
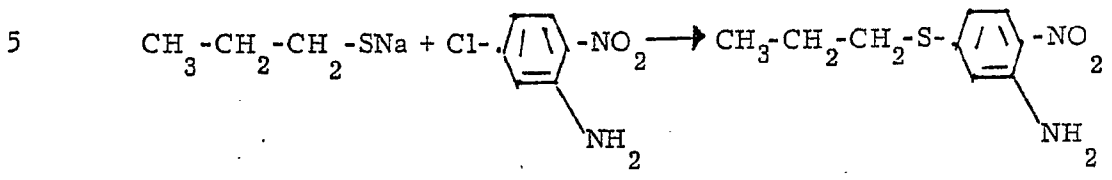
El 1-amino-2-acetamido-5-butoxi-

5 benceno es obtenido, por ejemplo, según el siguiente esquema de fórmulas:



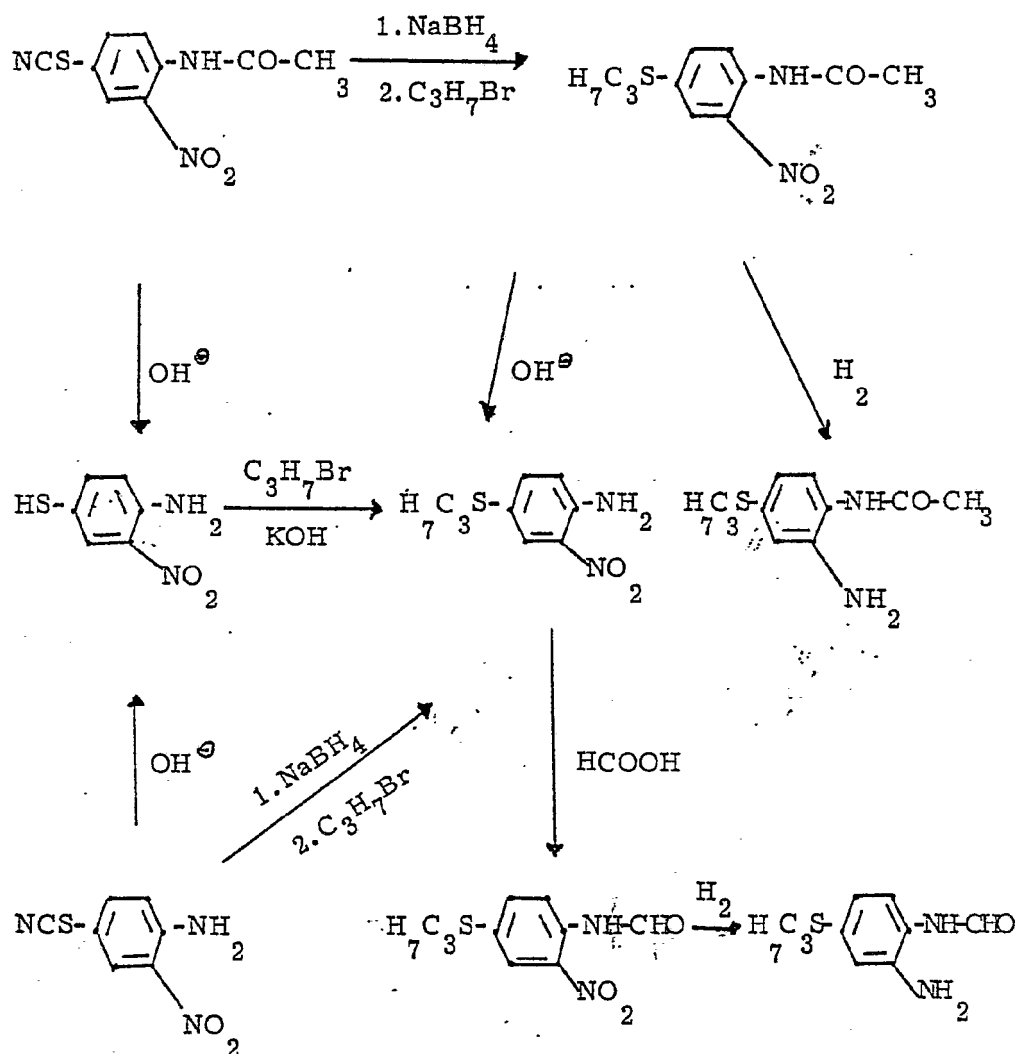


y el 1-amino-2-β-piperidino-acetamido-4-propiltio-benceno,
por ejemplo, según la siguiente sucesión de reacciones:



Las 2-aminoanilidas sustituidos en

10 4 pueden ser producidas según los procedimientos indicados en el siguiente esquema de fórmulas:



5

10

Como diluyentes para la reacción de los compuestos de fórmula (II) con las isotioureas de fórmula (III) entran en consideración todos los disolventes orgánicos polares. A estos pertenecen preferiblemente los alcoholes, tales como metanol, etanol, iso-propanol, así como sus mezclas con agua, las cetonas, tales como acetona (también mezclada con agua), pero también los éteres, tales como dioxano o tetrahydrofurano.

Los ácidos agregados como catalizadores promotores de la reacción pueden ser elegidos en principio arbitrariamente entre la serie de los ácidos orgánicos o inorgánicos conocidos. Ventajosamente, sin embargo, se emplean los representantes técnicamente importantes fácilmente obtenibles de estas clases. A título de ejemplo sean mencionados los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fórmico, acético, p-toluensulfónico.

Las temperaturas de reacción pueden ser variadas dentro de un margen amplio. Por lo general se trabaja entre 0 y 120°C, preferiblemente entre 0 y 80°C. La reacción es llevada a cabo generalmente a la presión normal.

En la realización de la reacción de los compuestos de fórmula (II) con aquellos de fórmula (III), por lo general son aplicadas cantidades molares.

Como oxidantes que entran en consideración en la oxidación de los derivados de ort-fenilendiamina de fórmula (V) a título de ejemplo sean citados los siguientes, además del peróxido de hidrógeno:

perácidos orgánicos, tales como los ácidos peracético, perfórmico, perbenzoico, meta-cloroperbenzoico, monoperftálico; peróxidos inorgánicos, tales como peróxido de hidrógeno, disuelto en agua o ácidos orgánicos diluidos, oxidantes inorgánicos, tales como ácidos crómico, ácido nítrico, permanganato de potasio, cloro, bromo, halooxácidos, tales como los ácidos hipocloroso, cloro, clórico, o perclórico, hipoclorito de ter-butilo, hipoclorito de metilo, cromato

de ter-butilo, compuestos N-halogenados orgánicos tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, así como N-haloamidas de ácidos sulfónicos o N-haloamidas de ácidos carboxílicos.

5 La oxidación de los compuestos de fórmula (V) para formar las substancias de fórmula (IV) generalmente es realizado en diluyentes indiferentes con respecto a la reacción, tales como por ejemplo anhídrido acético o ácido acético, a temperaturas de 0 a 100°C, preferiblemente de 20 a 60°C.

10 Por una adecuada elección, en si conocida de la bibliografía, de los oxidantes y de las condiciones de reacción, el potencial de oxidación puede ser ajustado en cada caso en forma correspondiente, de tal modo que la reacción de oxidación pueden ser dirigida hacia la producción de los sulfóxidos (compuestos de fórmula general (IV) en la cual Z representa SO) o de las sulfonas (compuestos de la fórmula general (IV) en la cual Z representa SO₂).

15 Los nuevos compuestos son aplicables en forma oral y, sorprendentemente siempre que lleven un centro básico, también por vía parenteral, pudiendo emplearse en este último caso, también en forma de sus sales fisiológicamente tolerables, 20 tales como por ejemplo hidrohalegenuros, preferiblemente hidroclo- ruros; sulfatos, fosfatos, nitratos, maleatos, fumaratos, acetatos, metanosulfonatos, nalenodisulfonatos y otros. Los procedimientos según la invención, por consiguiente, presentan un enriquecimiento del acervo farmacéutico.

25

Los compuestos producidos según la in-

invención muestran un efecto sorprendentemente bueno y amplio
contra los siguientes nematodos y cestodos:

1. Anquilostomas (por ejemplo: *Uncinaria stenocephala*,
Ancylostoma caninum, *Bunostomum trigonocephalum*)
- 5 2. Tricostrongilidos (por ejemplo: *Nippostrongylus muris*,
Haemonchus contortus, *Trichostrongylus colubriformis*,
Ostertagia circumcincta)
3. Estrongílicos (por ejemplo: *Oesophagostomum columbianum*)
4. Rabdítidos (por ejemplo: *Strongyloides ratti*)
- 10 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*)
- 15 9. Filarias (por ejemplo: *Litomosoides carinii*, *Dipetalonema*
witei)
10. Cestodos (por ejemplo: *Hymenolepis nana*, *Taenia pisiformis*,
Echinococcus multilocularis)
11. Trematodos (por ejemplo: *Fasciola hepatica*).

20 El efecto en ensayos con animales
después de la aplicación oral y parenteral, fué ensayado en animales
fuertemente atacados por parásitos. Las dosis empleadas fueron
toleradas muy bien por los animales de ensayo.

25 Las nuevas substancias activas pueden
ser empleadas como antihelmínticos en la medicina tanto humana como

también veterinaria.

Las nuevas sustancias activas pueden ser transformadas en forma conocida en las formulaciones usuales.

5 Los nuevos compuestos pueden encontrar aplicación ya sea como tales o bien en combinación con excipientes farmacépticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con diversos excipientes inertes entran en consideración comprimidos, cápsulas, granulados, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, emulsiones y suspensiones, 10 elixires, jarabe, pastas y similares. Tales excipientes comprenden diluyentes o cargas sólidas, un medio acuoso esteril, así como diversos disolventes orgánicos atóxicos y similares. Naturalmente, los comprimidos y sus similares que entran en consideración para 15 la administración oral, pueden estar provistas de aditivos edulcorantes y similares. En el mencionado caso el compuesto terapéuticamente eficaz debe estar presente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90% en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba citado.

20 Las formulaciones son preparadas en forma conocida, por ejemplo por dilución de las sustancias activas con disolventes y/o excipientes, eventualmente con el empleo de emulgentes y/o agentes dispersantes, pudiéndose agregar eventualmente por ejemplo en el caso de la utilización de agua como diluyente, 25 disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Como sustancias auxiliares, a

título de ejemplo, sean citadas: agua, disolventes orgánicos ató-
xicos tales como parafinas (por ejemplo fracciones de petróleo,
aceites vegetales (por ejemplo aceite de mani/sésamo), alcoholes,
5 (por ejemplo alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo
propilenglicol, polietilenglicol) y agua; excipientes sólidos tales
como por ejemplo harinas minerales naturales (por ejemplo caoli-
nes, arcillas, talco, creta), harinas minerales sintéticas (por ejem-
plo ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejem-
10 plo azúcar en bruto, lactosa y glucosa); agentes emulsionantes
tales como emulgentes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo ésteres
de polioxietileno con ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoho-
les grasos, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes dispersantes
(por ejemplo lignina, lejías de desecho de sulfito, metilcelulosa,
15 almidón, polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo estearato de
magnesio, talco, ácido esteárico y lauril sulfato de sodio).

En el caso de aplicación oral, los com-
primidos naturalmente pueden contener, además de los mencionados
excipientes, también aditivos, tales como citrato de sodio, carboma to
20 de calcio y fosfato dicálcico, conjuntamente con diversos aditivos,
tales como almidón, preferiblemente fécula de papas, gelatina y
similares. Además pueden emplearse adicionalmente lubricantes,
tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco,
para el moldeo por compresión de los comprimidos.

En el caso de suspensiones acuosas y/o

de cuerpo del animal de ensayo, respectivamente del tipo de vía de administración, pero también en base a la especie animal y su reacción individual al medicamento, o en base al tipo de formulación de éste y a la época o intervalos en que se efectúa la administración. Así, en ciertos casos, puede ser suficiente administrar menos de la cantidad mínima indicada, mientras que en otros casos, ha de sobrepasarse el límite superior indicado. En el caso de aplicación de cantidades mayores puede ser recomendable repartir las mismas en varias administraciones separadas durante el día. Para la aplicación en la medicina humana y veterinaria se provee el mismo intervalo de dosificación. Debidamente interpretadas valen también las demás explicaciones arriba dadas.

El efecto antihelmíntico de las sustancias activas de acuerdo con la invención, es explicado más detalladamente en base a los siguientes ejemplos de aplicación.

Ejemplo A

Ensayo con helmintos estomacales e intestinales/ovéja

Se trataron ovejas infectadas experimentalmente con *Haemonchus contortus* o *Trichostrongylus colubriformis*, una vez transcurrido el tiempo de prepatencia de los parásitos. La cantidad de sustancia activa fué administrada por vía oral como sustancia activa pura en cápsulas de gelatina.

El grado de eficacia se determina de tal manera que se cuentan cuantitativamente los huevos de helmintos

eliminados con el excremento antes y después de tratamiento.

El hecho de que cesa totalmente el desprendimiento de huevos después del tratamiento, significa que los helmintos fueron eliminados o dañados a tal grado que dejan de producir huevos (dosis eficaz)..

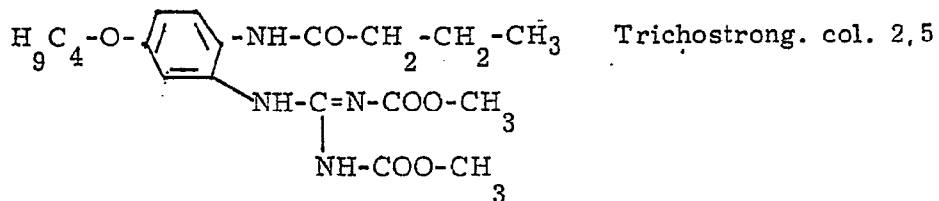
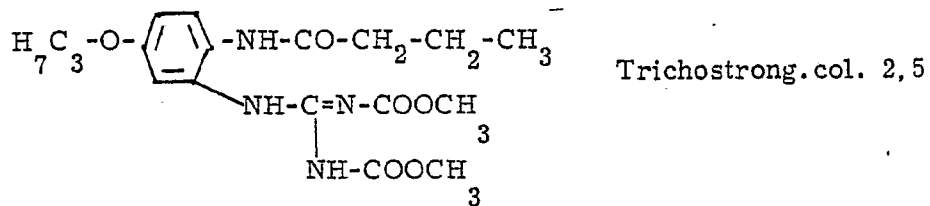
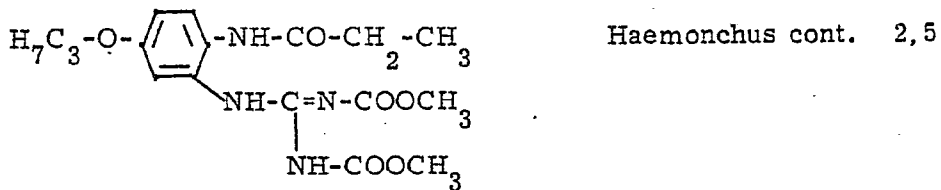
5

Las sustancias activas ensayadas y las dosificaciones eficaces (dosis eficaz mínima), se observan en la siguiente tabla.

Tabla 1 (perteneciente al ejemplo A)

10

Substancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (red. > 90%) en mg por kg de peso de cuerpo
------------------------------------	---



15

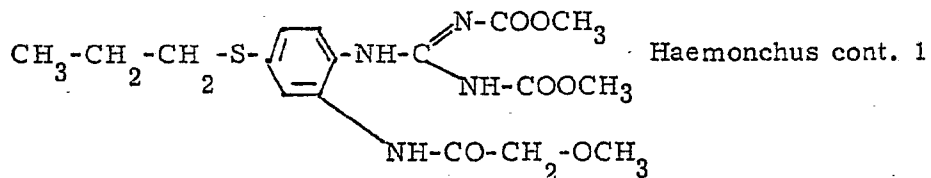
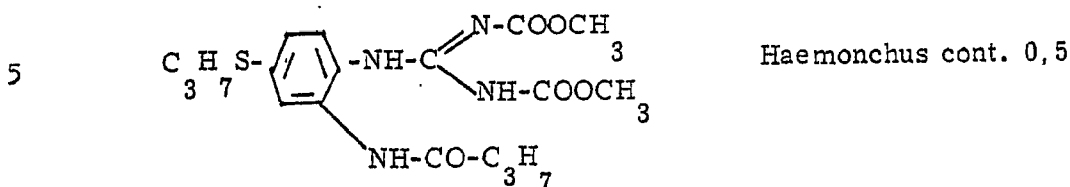
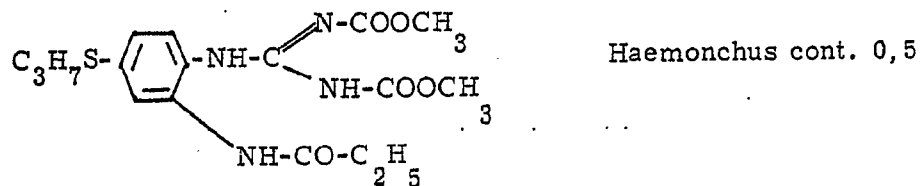
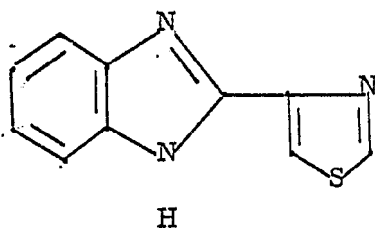


Tabla 1 (perteneiente al ejemplo A) - continuación

Substancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (red. > 90%) en mg por kg de peso de cuerpo
------------------------------------	---



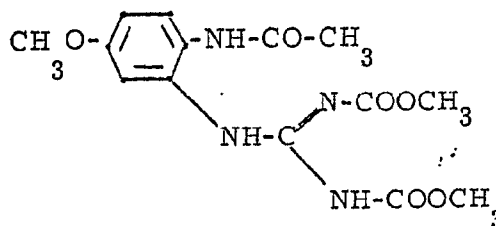
Preparado conocido para comparación "Thiabendazole"



Haemonchus cont. 50
Trichostrong. col. 25

Ejemplos de preparación :

10 Ejemplo 1 :



18 g (0,1 mol) de 1-amino-2-aceta-

mido-5-metoxi-benceno de p.fus 151°C son calentados a reflujo con 20,6 g (0,1 mol) de N,N'-bis-metoxicarbonilisotiourea-S-metileter y 2,6 g

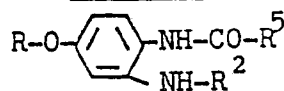
(0,015 moles) de ácido p-toluenosulfónico en 200 ml de metanol absoluto durante 3 horas bajo agitación.

Luego se filtra en caliente y, después del enfriamiento, se recoge por succión la N-(2-acetamido-5-me toxi-fenil)-N',N''-bis-metoxicarbonil-guanidina cristalizada se la lava con éter y se la seca en alto vacío. P. fus. 164°C, rendimiento 20 g = 59% de la teoría.

Por elaboración de la lejía madre, puede aumentarse el rendimiento.

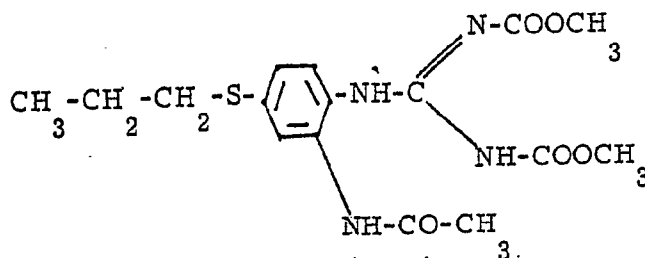
Análogamente al ejemplo 1 fueron obtenidos los compuestos citados a continuación en la Tabla 1.

TABLA 1



Sustancias de partida				Sustancias preparadas según el invento			
R	R ⁵	R ²	P. f.°C	R	R ⁵	R ²	P. f.°C
CH ₃	C ₂ H ₅	H	118	CH ₃	C ₂ H ₅	-C ² N-COOCH ₃ NH-COOCH ₃	167
CH ₃	C ₃ H ₇ (n)	H	121	CH ₃	C ₃ H ₇ (n)	"	165
C ₂ H ₅	CH ₃	H	146	C ₂ H ₅	CH ₃	"	173
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	134	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	"	168
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇ (n)	H	116	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇ (n)	"	164
C ₃ H ₇ (n)	CH ₃	H	119	C ₃ H ₇ (n)	CH ₃	"	153
C ₃ H ₇ (n)	C ₂ H ₅	H	107	C ₃ H ₇ (n)	C ₂ H ₅	"	144
C ₃ H ₇ (n)	C ₃ H ₇ (n)	H	133	C ₃ H ₇ (n)	C ₃ H ₇ (n)	"	132
C ₄ H ₉ (n)	CH ₃	H	118	C ₄ H ₉ (n)	CH ₃	"	143
C ₄ H ₉ (n)	C ₂ H ₅	H	111	C ₄ H ₉ (n)	C ₂ H ₅	"	152
C ₄ H ₉ (n)	C ₃ H ₇ (n)	H	121	C ₄ H ₉ (n)	C ₃ H ₇ (n)	"	136

Ejemplo 2



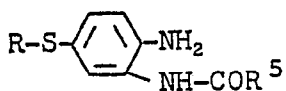
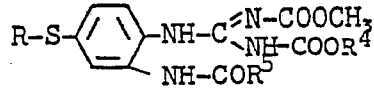
22,4 g (0,1 mol) de 2-amino-5-propiltio-acetanilida de p.fus. 98° C son calentados a reflujo conjuntamente con 20,6 g (0,1 mol) de N,N'-bis-metoxicarbonilisotiurea S-metiléter y 2,6 g (0,015 moles) de ácido p-toluenosulfónico en 200 ml de metanol absoluto, durante 3 horas bajo agitación. Luego se filtra en caliente y, después del enfriamiento, se recoge por succión la N-(2-acetamido-4-propiltio-fenil)-N',N''-bis-metoxicarbonil-guanidina cristalizada, se lava con éter y se seca en alto vacío. P.fus 149° C, rendimiento 22 g = 58% de la teoría. El rendimiento puede ser aumentado por elaboración de la lejía madre.

Ejemplo 3











Según el método descrito en el ejemplo 2, a partir de isotiurea-S-metileteres N,N'-disustituídos y de 2-amino acilanilidas 5-substituidos, se obtienen los siguientes compuestos:

Sustancias de partida

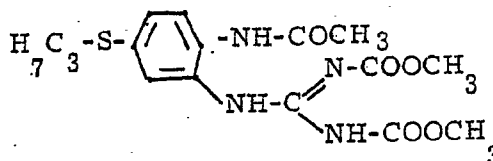
Sustancias preparadas según el invento

							
R	R ⁵	P.f. (°C)	R	R ⁵	R ⁴	P.f. (°C)	
5	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	106	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	CH ₃	148
	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	118	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	CH ₃	153
	C ₃ H ₇	CH ₂ OCH ₃	68	C ₃ H ₇	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	120
	C ₃ H ₇	OCH ₃		C ₃ H ₇	OCH ₃	CH ₃	
	C ₃ H ₇	H		C ₃ H ₇	H	CH ₃	144
10	C ₃ H ₇	H		C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	
	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉		C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	CH ₃	139
	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	H	CH ₃	
	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇		C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	CH ₃	
	C ₂ H ₅	CH ₂ OCH ₃		C ₂ H ₅	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
15	C ₄ H ₉	H		C ₄ H ₉	H	CH ₃	144
	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇		C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	CH ₃	134
	C ₄ H ₉	CH ₂ OCH ₃		C ₄ H ₉	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	111
	CH ₂ =CH=CH ₂	H		CH ₂ =CH-CH ₂	H	CH ₃	
	CH ₂ =CH=CH ₂	C ₂ H ₅		CH ₂ =CH-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
20	CH ₂ =CH=CH ₂	C ₃ H ₇		CH ₂ =CH-CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	HC≡C-CH ₂	H		HC≡C-CH ₂	H	CH ₃	
	HC≡C-CH ₂	C ₂ H ₅		HC≡C-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	HC≡C-CH ₂	C ₃ H ₇		HC≡C-CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	HC≡C-CH ₂	CH ₂ OCH ₃		HC≡C-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
25	C ₄ H ₉	CH ₃		C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	137
	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅		C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	CH ₃	126
	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉		C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	CH ₃	104
	C ₅ H ₁₁	H		C ₅ H ₁₁	H	CH ₃	130
	C ₅ H ₁₁	CH ₃		C ₅ H ₁₁	CH ₃	CH ₃	128
	C ₅ H ₁₁	CH ₂ OCH ₃		C ₅ H ₁₁	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	86

	R	R ⁵	P. f. (°C)	R	R ⁵	R ⁴	P. f. (°C)
	H ₃ C-HC=CH-CH ₂	H		CH ₃ -CH=CH-CH ₂	H	CH ₃	
	H ₃ C-HC=CH-CH ₂	C ₂ H ₅		CH ₃ -CH=CH-CH ₂		CH ₃	
	CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂	H		CH ₂ =C(CH ₃)-C ₂ H ₅		CH ₃	
5	CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂	CH ₂ OCH ₃		CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂ OCH ₃		CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂	H		CH ₃ -OCH ₂ -CH ₂	H	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂	CH ₃		CH ₃ -OCH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅		CH ₃ -OCH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇		CH ₃ -OCH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
10	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃		CH ₃ -OCH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃		CH ₃ -OCH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH ₃	
	CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	H		CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	H	CH ₃	
	CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	CH ₃		CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH ₃	
	CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅		CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
15	CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -OCH ₃		CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -OCH ₃	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂	H		NC-CH ₂ -CH ₂	H	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂	CH ₃		NC-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅		NC-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -OCH ₃		NC-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -OCH ₃	CH ₃	
20	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H		NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃		NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅		NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇		NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃		NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
25	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H		CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃		CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅		CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇		CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃		CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
30	ClCH=CH-CH ₂	H		ClCH=CH-CH ₂	H	CH ₃	
	ClCH=CH-CH ₂	CH ₃		ClCH=CH-CH ₂	CH ₃	CH ₃	
	ClCH=CH-CH ₂	C ₂ H ₅		ClCH=CH-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	ClCH=CH-CH ₂	C ₃ H ₇		ClCH=CH-CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	

R	R ⁵	P.f.(°C)	R	R ⁵	R ⁴	P.f.(°C)
	ClCH=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	ClCH=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
	Cl ₂ C=CHCH ₂	H	Cl ₂ C=CH-CH ₂	H	CH ₃	
	Cl ₂ C=CHCH ₂	CH ₃	Cl ₂ C=CH-CH ₂	CH ₃	CH ₃	
5	Cl ₂ C=CHCH ₂	C ₂ H ₅	Cl ₂ C=CH-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	Cl ₂ C=CHCH ₂	C ₃ H ₇	Cl ₂ C=CH-CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	Cl ₂ C=CHCH ₂	CH ₂ OCH ₃	Cl ₂ C=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
	ClCH=CCl-CH ₂	H	ClCH=CCl-CH ₂	H	CH ₃	
	ClCH=CCl-CH ₂	CH ₃	ClCH=CCl-CH ₂	CH ₃	CH ₃	
10	ClCH=CCl-CH ₂	C ₂ H ₅	ClCH=CCl-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	ClCH=CCl-CH ₂	C ₃ H ₇	ClCH=CCl-CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	ClCH=CCl-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	ClCH=CCl-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	H	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	H	CH ₃	
	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	CH ₃	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	CH ₃	CH ₃	
15	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	C ₂ H ₅	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	C ₃ H ₇	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
	FHC=CH-CH ₂	H	FHC=CH-CH ₂	H	CH ₃	
	FHC=CH-CH ₂	CH ₃	FHC=CH-CH ₂	CH ₃	CH ₃	
20	FHC=CH-CH ₂	C ₂ H ₅	FHC=CH-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	FHC=CH-CH ₂	C ₃ H ₇	FHC=CH-CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	FHC=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	FHC=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
	C ₃ H ₇	CH ₂ -N(CH ₃) ₂	C ₃ H ₇	CH ₂ -N(CH ₃) ₂	CH ₃	
	C ₃ H ₇	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	C ₃ H ₇	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	
25	C ₃ H ₇	CH ₂ -N 	C ₃ H ₇	CH ₂ -N 	CH ₃	
	C ₃ H ₇	CH ₂ -N 	C ₃ H ₇	CH ₂ -N 	CH ₃	
	C ₃ H ₇	CH ₂ -N 	C ₃ H ₇	CH ₂ -N 	CH ₃	
	C ₃ H ₇	CH ₂ -N  O 117	C ₃ H ₇	CH ₂ -N  O 130	CH ₃	
	C ₃ H ₇	CH ₂ -N  N-CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₂ -N  N-CH ₃	CH ₃	

Ejemplo 4



18,3 g (0,0815 moles) de 2-amino-

5 4-propiltio-acetanilida son agitados en 350 ml de metanol y 9,5 ml de ácido acético glacial con 18,1 g (0,088 moles) de N,N'-bis-metoxi-carbonil-isotiourea-S-metileter durante 15 horas a la temperatura ambiente. Después del enfriamiento se recoge el precipitado, se lava con éter y se recrystaliza en éster acético. Se obtienen 17 g de N-

10 (2-acetilamino-S-propiltio-fenil)-N',N''-bis-metoxycarbonil-guanidina del p.fus. 138°C).

La 2-amino-4-propiltio-acetanilida (p.fus.105°C) es obtenida por hidrogenación catalítica de 2-nitro-4-propiltio-acetanilida (p.fus.76°C). La 2-nitro-4-propiltio-acetanilida es preparada por reacción de 2-nitro-4-tiocianato-acetanilida con bromuro de propilo en presencia de NaBH₄ y en dimetilformamida como disolvente, o por acetilación de 2-nitro-4-propiltio-anilina (p.fus. 41-42°C) con anhídrido acético o cloruro de acetilo.

15

Ejemplo 5







20 Según el método descrito en el ejemplo 2, a partir de isotiourea S-metiléteres N,N'-disubstituidos y de 2-amino acilanilidas 4-substituídas, se obtienen los siguientes compuestos:

Sustancias de partida

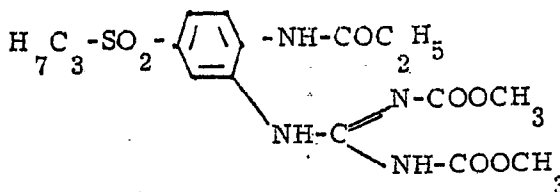
Sustancias preparadas según el invento.

$\text{R-S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{COR}^5$ NH_2			$\text{R-S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{COR}^5$ $\text{NH}-\text{C}=\text{N}-\text{COOCH}^3$ $\text{NH}-\text{COOR}^4$				
R	R ⁵	P. f. (°C)	R	R ⁵	R ⁴	P. f. (°C)	
5	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	107	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	CH ₃	130
	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	111	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	CH ₃	126
	C ₃ H ₇	CH ₂ OCH ₃	54-55	C ₃ H ₇	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	115-116
	C ₃ H ₇	OCH ₃		C ₃ H ₇	OCH ₃	CH ₃	
10	C ₃ H ₇	H	111-112	C ₃ H ₇	H	CH ₃	128-130
	C ₃ H ₇	H		C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	
	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	108-109	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	CH ₃	116-117
	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	H	CH ₃	
15	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇		C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	CH ₃	
	C ₂ H ₅	CH ₂ OCH ₃		C ₂ H ₅	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
	C ₄ H ₉	H	117-118	C ₄ H ₉	H	CH ₃	139
	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇		C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	CH ₃	
20	C ₄ H ₉	CH ₂ OCH ₃		C ₄ H ₉	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
		CH ₂ =CH-CH ₂	H		CH ₂ =CH-CH ₂	H	CH ₃
		CH ₂ =CH-CH ₂	C ₂ H ₅		CH ₂ =CH-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃
		CH ₂ =CH-CH ₂	C ₃ H ₇		CH ₂ =CH-CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃
25		HC≡C-CH ₂	H		HC≡C-CH ₂	H	CH ₃
		HC≡C-CH ₂	C ₂ H ₅		HC≡C-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃
		HC≡C-CH ₂	C ₃ H ₇		HC≡C-CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃
		HC≡C-CH ₂	CH ₂ OCH ₃		HC≡C-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃
	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	109	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	CH ₃	120
	C ₄ H ₉	CH ₃	114	C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	144

	R	R ⁵	P.f. (°C)	R	R ⁵	R ⁴	P.f. (°C)
	H ₃ C-HC=CH-CH ₂	H		CH ₃ -CH=CH-CH ₂	H	CH ₃	
	H ₃ C-HC=CH-CH ₂	C ₂ H ₅		CH ₃ -CH=CH-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂	H		CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂	H	CH ₃	
5	CH ₂ =C(CH ₃)	CH ₂ OCH ₃		CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂	H		CH ₃ -OCH ₂ -CH ₂	H	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂	CH ₃		CH ₃ -OCH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH ₃	127 - 128
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅		CH ₃ -OCH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇		CH ₃ -OCH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	104 - 105
10	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃		CH ₃ -OCH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃		CH ₃ -OCH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH ₃	
	CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	H		CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	H	CH ₃	
	CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	CH ₃		CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH ₃	
	CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅		CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
15	CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -OCH ₃		CH ₃ S-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -OCH ₃	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂	H		NC-CH ₂ -CH ₂	H	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂	CH ₃		NC-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅	60-63 (Zers)	NC-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	181
	NC-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -OCH ₃		NC-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -OCH ₃	CH ₃	
20	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H		NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃		NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅		NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇		NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃		NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
25	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H		CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃		CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅		CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇		CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃		CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
30	ClCH=CH-CH ₂	H		ClCH=CH-CH ₂	H	CH ₃	
	ClCH=CH-CH ₂	CH ₃		ClCH=CH-CH ₂	CH ₃	CH ₃	
	ClCH=CH-CH ₂	C ₂ H ₅		ClCH=CH-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	ClCH=CH-CH ₂	C ₃ H ₇		ClCH=CH-CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	ClCH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	130-132	ClCH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH ₃	127-128
35	ClCH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅	90-92	ClCH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	134
	ClCH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇	71-73	ClCH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	135
	ClCH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	74-75	ClCH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	CH ₃	126

R	R ⁵	P.f.(°C)	R	R ⁵	R ⁴	P.f.(°C)
	ClCH=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	ClCH=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
	Cl ₂ C=CHCH ₂	H	Cl ₂ C=CH-CH ₂	H	CH ₃	
	Cl ₂ C=CHCH ₂	CH ₃	Cl ₂ C=CH-CH ₂	CH ₃	CH ₃	
5	Cl ₂ C=CHCH ₂	C ₂ H ₅	Cl ₂ C=CH-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	Cl ₂ C=CHCH ₂	C ₃ H ₇	Cl ₂ C=CH-CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	Cl ₂ C=CHCH ₂	CH ₂ OCH ₃	Cl ₂ C=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
	ClCH=CCl-CH ₂	H	ClCH=CCl-CH ₂	H	CH ₃	
	ClCH=CCl-CH ₂	CH ₃	ClCH=CCl-CH ₂	CH ₃	CH ₃	
10	ClCH=CCl-CH ₂	C ₂ H ₅	ClCH=CCl-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	ClCH=CCl-CH ₂	C ₃ H ₇	ClCH=CCl-CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	ClCH=CCl-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	ClCH=CCl-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	H	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	H	CH ₃	
	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	CH ₃	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	CH ₃	CH ₃	
15	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	C ₂ H ₅	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	C ₃ H ₇	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	H ₃ C-CCl=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
	FHC=CH-CH ₂	H	FHC=CH-CH ₂	H	CH ₃	
	FHC=CH-CH ₂	CH ₃	FHC=CH-CH ₂	CH ₃	CH ₃	
20	FHC=CH-CH ₂	C ₂ H ₅	FHC=CH-CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
	FHC=CH-CH ₂	C ₃ H ₇	FHC=CH-CH ₂	C ₃ H ₇	CH ₃	
	FHC=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	FHC=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	
	C ₃ H ₇	CH ₂ -N(CH ₃) ₂	C ₃ H ₇	CH ₂ -N(CH ₃) ₂	CH ₃	
	C ₃ H ₇	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	C ₃ H ₇	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	
25	C ₃ H ₇	CH ₂ -N 	C ₃ H ₇	CH ₂ -N 	CH ₃	
	C ₃ H ₇	CH ₂ -N 	C ₃ H ₇	CH ₂ -N 	CH ₃	97-98
	C ₃ H ₇	CH ₂ -N 	C ₃ H ₇	CH ₂ -N 	CH ₃	

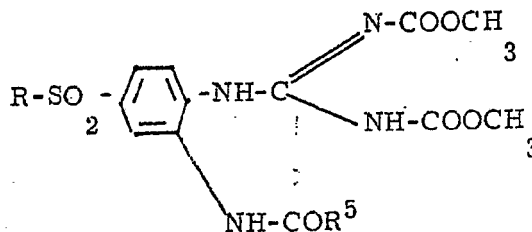
Ejemplo 6



5 19,8 g de N-(2-propionilamino-5-propiltiofenil)-N',N''-bis-metoxicarbonil-guanidina (ejemplo 5) son disueltos en 650 ml de anhídrido acético. Se agregan 42 g de peróxido de hidrógeno (al 30%), se agita durante la noche y se concentra por evaporación en vacío.

10 El residuo cristaliza (después de frotarlo con una mezcla de éster acético y éter). Se recoge por succión y se recristaliza en éster acético. Rendimiento: 22,2 g.

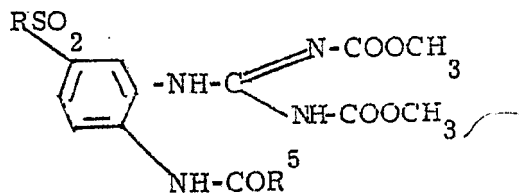
Por un modo operativo correspondiente se botienen por oxidación de los correspondientes tioéteres las siguientes sulfonas:




15	R	R ⁵
	C ₃ H ₇	H
	C ₃ H ₇	CH ₃
	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇
	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉

	R	R ⁵
	$\begin{matrix} C H \\ 3 \quad 7 \end{matrix}$	$\begin{matrix} C H \\ 5 \quad 11 \end{matrix}$
	$\begin{matrix} C H \\ 3 \quad 7 \end{matrix}$	$\begin{matrix} C H O C H \\ 2 \quad 3 \end{matrix}$
	$\begin{matrix} C H \\ 3 \quad 7 \end{matrix}$	$\begin{matrix} C H - N \\ 2 \quad \square \end{matrix}$
5	$\begin{matrix} C H \\ 4 \quad 9 \end{matrix}$	H
	$\begin{matrix} C H \\ 4 \quad 9 \end{matrix}$	$\begin{matrix} C H \\ 3 \end{matrix}$
	$\begin{matrix} C H \\ 4 \quad 9 \end{matrix}$	$\begin{matrix} C H \\ 2 \quad 5 \end{matrix}$
	$\begin{matrix} C H \\ 4 \quad 9 \end{matrix}$	$\begin{matrix} C H \\ 3 \quad 7 \end{matrix}$
	$\begin{matrix} C H \\ 4 \quad 9 \end{matrix}$	$\begin{matrix} C H \\ 4 \quad 9 \end{matrix}$
10	$\begin{matrix} C H \\ 4 \quad 9 \end{matrix}$	$\begin{matrix} C H O C H \\ 2 \quad 3 \end{matrix}$
	$C l C H = C H - C H_2$	H
	$C l C H = C H - C H_2$	$\begin{matrix} C H \\ 3 \end{matrix}$
	$C l C H = C H - C H_2$	$\begin{matrix} C H \\ 2 \quad 5 \end{matrix}$
	$C l C H = C H - C H_2$	$\begin{matrix} C H \\ 3 \quad 7 \end{matrix}$
15	$C l C H - C H - C H_2$	$\begin{matrix} C H \\ 4 \quad 9 \end{matrix}$
	$C l C H - C H - C H_2$	$\begin{matrix} C H O C H \\ 2 \quad 3 \end{matrix}$
	$N C - C H_2 - C H_2$	H
	$N C - C H_2 - C H_2$	$\begin{matrix} C H \\ 3 \end{matrix}$
	$N C - C H_2 - C H_2$	$\begin{matrix} C H \\ 2 \quad 5 \end{matrix}$
20	$N C - C H_2 - C H_2$	$\begin{matrix} C H \\ 3 \quad 7 \end{matrix}$
	$N C - C H_2 - C H_2$	$\begin{matrix} C H \\ 4 \quad 9 \end{matrix}$
	$N C - C H_2 - C H_2$	$\begin{matrix} C H O C H \\ 2 \quad 3 \end{matrix}$
	$N C - C H_2 - C H_2 - C H_2$	H
	$N C - C H_2 - C H_2 - C H_2$	$\begin{matrix} C H \\ 3 \end{matrix}$
25	$N C - C H_2 - C H_2 - C H_2$	$\begin{matrix} C H \\ 2 \quad 5 \end{matrix}$

	R	R ⁵
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃
5	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	H
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
10	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
15	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃

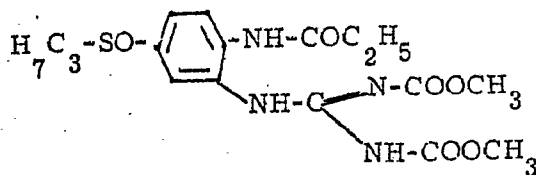


	R	R ⁵
	C ₃ H ₇	H
20	C ₃ H ₇	CH ₃
	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇
	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉

	R	R ⁵
	C ₃ H ₇	C ₅ H ₁₁
	C ₃ H ₇	CH ₂ OCH ₃
	C ₃ H ₇	CH ₂ - 
5	C ₄ H ₉	H
	C ₄ H ₉	CH ₃
	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅
	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇
	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉
10	C ₄ H ₉	CH ₂ OCH ₃
	ClCH=CH-CH ₂	H
	ClCH=CH-CH ₂	CH ₃
	ClCH=CH-CH ₂	C ₂ H ₅
	ClCH=CH-CH ₂	C ₃ H ₇
15	ClCH=CH-CH ₂	C ₄ H ₉
	ClCH=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃
	NC-CH ₂ -CH ₂	H
	NC-CH ₂ -CH ₂	CH ₃
	NC-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
20	NC-CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
	NC-CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
	NC-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃

R	R ⁵
NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
5 NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	H
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
10 H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
15 H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃

Ejemplo 7

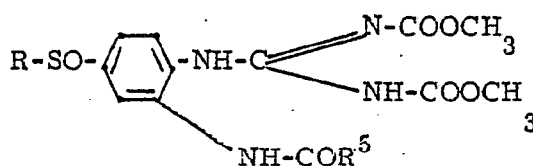


20

9,9 g de N-(2-propionilamino-propiltiofenil)-N',N''-bis-metoxycarbonil-guanidina (ejemplo 5) son disueltos en 200 ml de anhídrido acético. Se mezcla con 25,8 ml de peróxido de hidrógeno (al 30%), se agita durante 4 horas a 20°C, se concen-

tra en vacío y se recristaliza el residuo en éster acético. Rendimiento: 7,37 g.

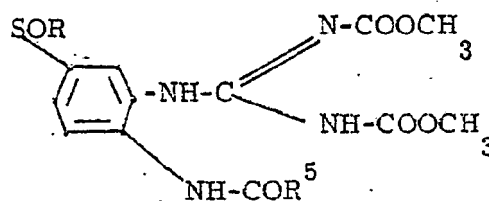
Por un modo operativo correspondiente se obtienen por oxidación de los correspondientes tioéteres los siguientes sulfóxidos:




	R	R ⁵
	C ₃ H ₇	H
	C ₃ H ₇	CH ₃
10	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇
	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉
	C ₃ H ₇	C ₅ H ₁₁
	C ₃ H ₇	CH ₂ OCH ₃
	C ₃ H ₇	CH ₂ -N ₃
15	C ₄ H ₉	H
	C ₄ H ₉	CH ₃
	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅
	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇
	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉
20	C ₄ H ₉	CH ₂ OCH ₃
	ClCH=CH-CH ₂	H
	ClCH=CH-CH ₂	CH ₃

	R	R ⁵
	ClCH=CH-CH ₂	C ₂ H ₅
	ClCH=CH-CH ₂	C ₃ H ₇
	ClCH=CH-CH ₂	C ₄ H ₉
5	ClCH=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃
	NC-CH ₂ -CH ₂	H
	NC-CH ₂ -CH ₂	CH ₃
	NC-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
	NC-CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
10	NC-CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
	NC-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
15	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	H
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃
20	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H
25	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃

R	R ⁵
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
5 H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃



R	R ⁵
C ₃ H ₇	H
C ₃ H ₇	CH ₃
10 C ₃ H ₇	C ₃ H ₇
C ₃ H ₇	C ₄ H ₉
C ₃ H ₇	C ₅ H ₁₁
C ₃ H ₇	CH ₂ OCH ₃
C ₃ H ₇	CH ₂ -N 
15 C ₄ H ₉	H
C ₄ H ₉	CH ₃
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅
C ₄ H ₉	C ₃ H ₇
C ₄ H ₉	C ₄ H ₉

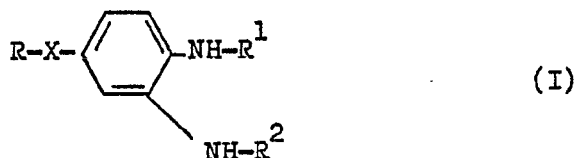
	R	R ⁵
	C ₄ H ₉	CH ₂ OCH ₃
	ClCH=CH-CH ₂	H
	ClCH=CH-CH ₂	CH ₃
5	ClCH=CH-CH ₂	C ₂ H ₅
	ClCH=CH-CH ₂	C ₃ H ₇
	ClCH=CH-CH ₂	C ₄ H ₉
	ClCH=CH-CH ₂	CH ₂ OCH ₃
	NC-CH ₂ -CH ₂	H
10	NC-CH ₂ -CH ₂	CH ₃
	NC-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
	NC-CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
	NC-CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
	NC-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃
15	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
20	NC-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	H
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
25	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
	H ₃ -CO-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃

R	R ⁵
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
5 H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₃ H ₇
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C ₄ H ₉
H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃

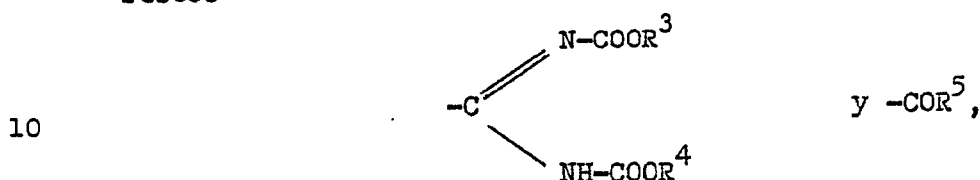
10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados sustituidos de orto-fenilendiamina, de fórmula

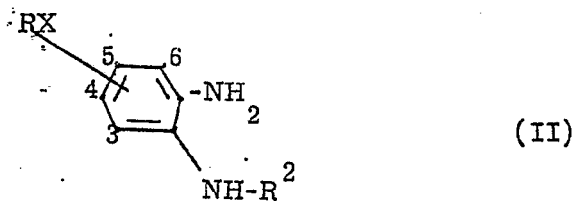


5 en la cual R representa alquilo eventualmente sustituido, alqueniilo eventualmente sustituido o alquinilo eventualmente sustituido; X representa O, S, SO ó SO₂; y R¹ y R² son diferentes uno del otro y representan alternativamente uno de los restos



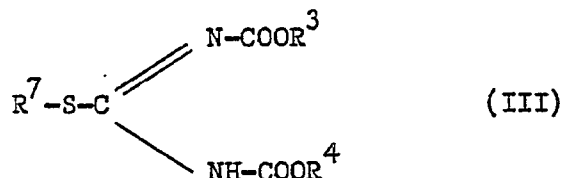
en cuyas fórmulas R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan alquilo y R⁵ representa hidrógeno o alquilo o alcoxi eventualmente sustituidos; y sus sales fisiologicamente tolerables; caracterizado porque:

15 a) se hacen reaccionar derivados de fénilamina de fórmula

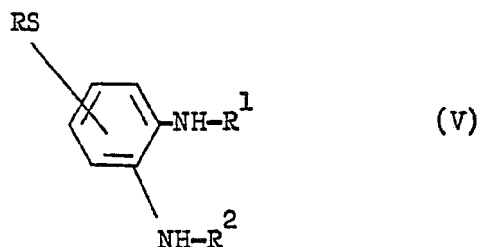


en la cual X, R y R² tienen los significados arriba indicados y en la cual X puede estar unida a la posición 4 ó a la posi-

ción 5 del grupo 1-amino-fenilo-sustituido de fórmula (II), con isotioureas de fórmula



5 en la cual R^3 y R^4 tienen los significados arriba indicados y R^7 representan alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de un diluyente y eventualmente en presencia de un ácido, y los compuestos formados de la fórmula (I) se aislan eventualmente y se transforman eventualmente con ácidos orgánicos o inorgánicos en sales fisiológicamente tolerables, o porque:
10 b) para obtener compuestos de fórmula general (I), en la cual R , R^1 y R^2 tienen los significados indicados y X representa SO ó SO_2 , se hacen reaccionar compuestos de fórmula:



15 en la cual R , R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados, con las cantidades correspondientes de un oxidante, adaptadas al potencial de oxidación del mismo, y los compuestos así obtenidos se transforman eventualmente con ácidos orgánicos o inorgánicos en sales fisiológicamente tolerables.

20 2.- Procedimiento para preparar derivados sustituidos de orto-fenilendiamina, tal y como queda sustancialmen-

te descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 42 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10 NOV. 1977

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. M. LÓPEZ ACEBO Y POMBO
p. p. Firmado: J. Suarez ~~Blas~~

5

