

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	483349	10	A1
21		22	FECHA DE PRESENTACION		
			13-8-79		

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

**PATENTE DE INVENCION**

30	PRIORIDADES:	31	NUMERO	32	FECHA	33	PAIS
			P 28 36 385.1		19-8-78		Rep. Fed. Al.
			CORC 143/68		AGIK 31/255		

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MONOCARBOXILATOS DE ESTERES DE ACIDOS FENILGUANIDINOSULFONICOS"

71	SOLICITANTE (ES)	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT	HOE 78/F 172
----	------------------	----------------------------	--------------

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE	D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana
--	---------------------------	---

72	INVENTOR (ES)	Dr. Heinz Loewe, Josef Urbanietz, Dr. Dieter Düwel y Dr. Reinhard Kirsch
----	---------------	--

73	TITULAR (ES)	
----	--------------	--

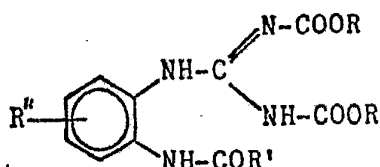
74	REPRESENTANTE	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.- 72.366)
----	---------------	--------------------------------	--------------

MCG.

1

Es sabido que fenilguanidinas de la fórmula

5



10

donde R significa alcoholo inferior, R' significa alcoholo inferior o hidrógeno y R'' significa  $-C_4H_9$ ,  $-COC_6H_5$ ,  $-OC_6H_5$  ó  $-SC_6H_5$ , son activas como antihelmínticos (véanse DE-OS 21 17 293, 22 50 911, 23 04 764 y 24 23 679).

15

Estas fenilguanidinas y también agentes antihelmínticos de la clase de los bencimidazol-2-carbamatos, tales como Parbendazol, Mebendazol, Fenbendazol y otros representantes de esta clase de compuestos son difícilmente solubles en agua y por ello sólo pueden ser administrados por vía oral en la medicina humana y veterinaria. Con estas sustancias no pueden prepararse sin más soluciones administrables por vía parenteral, localmente bien compatibles, tal como se necesitan especialmente para el tratamiento de animales grandes, tales como ganado vacuno, caballar y de cerda.

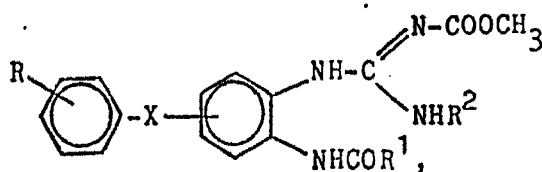
20

Además, según la DE-OS 26 30 847 son conocidas metoxicarbonilfenilguanidinas de la fórmula

25

12079

1



5

donde X representa oxígeno, azufre, el grupo  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  ó  $-CO-$  y donde X está unido en posición 4 ó 5 con el radical fenilguanidino, R significa hidrógeno, halógeno, alcoxi  $C_1-C_4$  o trifluorometilo,  $R^1$  significa hidrógeno, alcoholo eventualmente sustituido, alcoxi eventualmente sustituido;

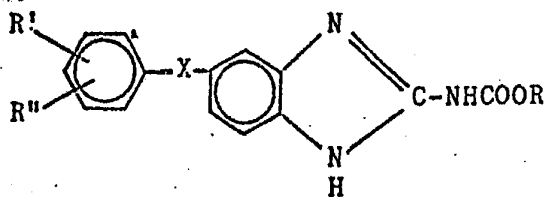
10

alcoxialcoholo eventualmente sustituido, aralcoholo eventualmente sustituido,  $R^2$  significa hidrógeno, alcoholo, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo o aralcoholo, cuyas sales con ácidos inorgánicos u orgánicos son solubles en agua y por consiguiente administrables por vía parenteral. Estos actúan ciertamente contra un amplio espectro de nemátodos, pero no suficientemente contra lombriz hepática, un parásito que se presenta frecuentemente junto con los nemátodos del tracto gastrointestinal, y se combate convenientemente junto con los nemátodos.

15

20

Según las DE-OS 24 41 201 y 24 41 202 son conocidos ciertamente bencimidazol-carbamatos de la fórmula

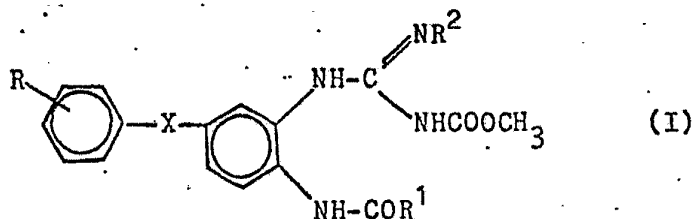


25

12079

1 en donde X significa el grupo  $-\text{OSO}_2-$  ó  $-\text{SO}_2\text{O}-$ , R significa  
 5 alcoholo con 1 hasta 4 átomos de carbono, R' y R'' significan  
 en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno, hidro-  
 xi, alcoholo o alcoxi en cada caso con 1 - 4 átomos de car-  
 10 bono, halógeno, trifluorometilo ó CN, y que son eficaces  
 tanto contra nemátodos como también contra lombrices hepá-  
 ticas, pero solamente son administrables por vía oral a cau-  
 sa de la pequeña solubilidad en agua.

Objeto de la invención son monocarboxilatos de és-  
 10 teros de ácidos fenilguanidinosulfónicos de la fórmula I



15

en donde

X significa  $-\text{OSO}_2-$  ó  $-\text{SO}_2\text{O}-$ ,

20 R significa hidrógeno, halógeno, alcoholo con 1 - 4 átomos  
 de carbono, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono,  $-\text{CN}$  o  $-\text{CF}_3$ ,

R<sup>1</sup> significa hidrógeno,

alcoholo eventualmente sustituido,

alcoxi eventualmente sustituido,

alcoxialcoholo eventualmente sustituido ó

25

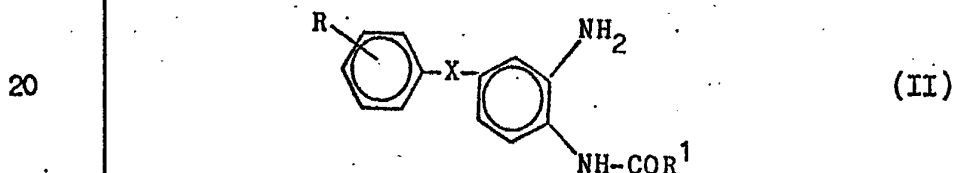
aralcoholo eventualmente sustituido y

1  $R^2$  significa hidrógeno, alcoholo, cicloalcoholo, cicloalcohol-alcoholo o aralcoholo,  
y sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

5 Los compuestos conformes a la invención de la fórmula I tienen carácter básico. Pueden emplearse como bases libres o en forma de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, fisiológicamente compatibles, por ejemplo halohidratos, preferentemente clorhidratos, sulfatos, fosfatos,  
10 nitratos, maleatos, fumaratos, acetatos, propionatos, lactatos, metanosulfonatos o naftalenodisulfonatos, como sustancias activas antihelmínticas.

Objeto de la invención es también un procedimiento para la preparación de los monocarboxilatos de ésteres de  
15 ácidos fenilguanidinosulfónicos de la fórmula I, que está caracterizado porque se hace reaccionar

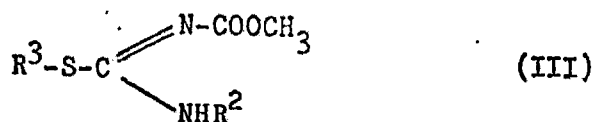
a) un derivado de anilina sustituido de la fórmula II



en donde X, R y  $R^1$  tienen los significados indicados para la fórmula I, ó

25 a<sub>1</sub>) con un derivado de isotiourea de la fórmula III

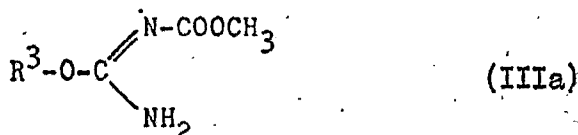
1



5

en donde  $\text{R}^2$  tiene el significado indicado para la fórmula I y  $\text{R}^3$  representa alcoholo con 1 - 4 átomos de carbono, ó a<sub>2</sub>) con un derivado de O-metilisourea de la fórmula IIIa

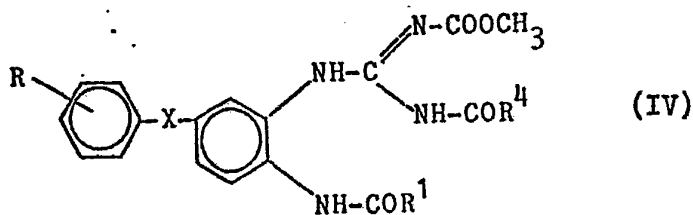
10



en donde  $\text{R}^3$  representa alcoholo con 1 - 4 átomos de carbono, en presencia de un disolvente y eventualmente en presencia de un ácido, ó

15

b) se hidroliza un fenilguanidino-bis-carboxilato de la fórmula IV



20

en donde

X, R y  $\text{R}^1$  tienen los significados indicados anteriormente y  $\text{R}^4$  representa alcoholo o alcoxi,

25

y se alcohola eventualmente un compuesto de la fórmula I, obtenido de esta manera, en donde  $\text{R}^2$  significa hidrógeno.

1 En las fórmulas I hasta IV los sustituyentes tienen los siguientes significados preferidos:

Como halógeno R se presentan flúor, cloro y bromo, especialmente flúor y cloro.

5 Como alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> se presentan metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi y ter-butoxi, preferentemente metoxi y etoxi.

10 Como alcohol R<sup>1</sup>, eventualmente sustituido, se presenta alcohol de cadena recta o ramificado preferentemente con 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4, átomos de carbono. Por ejemplo, se mencionarán metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo, n-butilo, iso-butilo y ter-butilo, eventualmente sustituidos.

15 Como alcoxi R<sup>1</sup>, eventualmente sustituido, se presenta alcoxi de cadena recta o ramificado preferentemente con 1-6, especialmente 1 hasta 4, átomos de carbono. Por ejemplo se mencionarán metoxi, etoxi, n-propoxi e iso-propoxi y n-butoxi, iso-butoxi y ter-butoxi, eventualmente sustituidos.

20 Como alcoxialcohol R<sup>1</sup>, eventualmente sustituido, se presenta alcoxialcohol de cadena recta o ramificado, preferentemente con 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4, átomos de carbono en la parte alcoxi y preferentemente 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4, átomos de carbono en la parte alcohol. Por ejemplo se mencionarán metoximetilo,

25

12079

1 metoxietilo, etoximetilo y etoxietilo eventualmente sustituidos.

5 Como aralcohilo  $R^1$ , eventualmente sustituido, se presenta aralcohilo eventualmente sustituido en la parte arilo y/o en la parte alcoholo, preferentemente con 6 hasta 10 átomos de carbono en la parte arilo y preferentemente 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2, átomos de carbono en la parte alcoholo, pudiendo ser la parte alcoholo de cadena recta o ramificada. Por ejemplo se mencionarán bencilo y feniletilo, eventualmente sustituidos.

10 Los diversos radicales  $R^1$  pueden llevar uno o varios, preferentemente 1 hasta 3, especialmente 1 ó 2, sustituyentes iguales o diferentes. Como sustituyentes se citarán por ejemplo:

15 Alcoxi preferentemente con 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2, átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi e iso-propiloxi y n-butiloxi, iso-butiloxi y ter-butiloxi; alcoholtilo preferentemente con 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2, átomos de carbono, tal como metiltio, etiltio, n-propiltio e iso-propiltio y n-butiltio, iso-butiltio y ter-butiltio; halogenoalcoholo preferentemente con 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono y preferentemente 1 hasta 5, especialmente 1 hasta 3, átomos de halógeno, siendo los átomos de halógeno iguales o diferentes  
20 y como átomos de halógeno se presentan preferentemente flúor.

25

1 cloro o bromo, especialmente flúor, tales como trifluoro-  
metilo; hidroxilo; halógeno, preferentemente flúor, cloro,  
bromo y yodo, especialmente flúor y cloro; ciano; nitro;  
amino; monoalcoholamino y dialcoholamino preferentemente  
5 con 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2, átomos de carbono por  
cada grupo alcohol, tal como metilamino, metil-etil-amino,  
n-propilamino e iso-propilamino y metil-n-butilamino; car-  
balcoxi preferentemente con 2 hasta 4, especialmente 2 ó 3,  
átomos de carbono, tal como carbometoxi y carboetoxi; sul-  
10 fo ( $-SO_3H$ ); alcohol sulfonilo preferentemente con 1 hasta 4,  
especialmente 1 ó 2, átomos de carbono, tal como metilsul-  
fonilo y etilsulfonilo; arilsulfonilo preferentemente con 6  
ó 10 átomos de carbono en la parte arilo, tal como fenilsul-  
fonilo.

15 Como alcohol  $R^2$  se presenta alcohol de cadena  
recta o ramificado preferentemente con 1 hasta 6, especial-  
mente 1 hasta 4, átomos de carbono. Por ejemplo, se mencio-  
narán metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo, n-butilo, iso-  
-butilo y ter-butilo.

20 Como cicloalcohol  $R^2$  se presentan cicloalcohol  
monocíclico, bicíclico y tricíclico con preferentemente 3  
hasta 10, especialmente 3, 5 ó 6, átomos de carbono. Por  
ejemplo, se mencionarán ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopent-  
tilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, bi-  
25 ciclo[2.2.2]octilo y adamantilo.

1                    Como cicloalcoholalcoholo  $R^2$  se presenta cicloalcoholalcoholo preferentemente con 3 hasta 10, especialmente 3, 5 ó 6, átomos de carbono en la parte cicloalcoholo y preferentemente con 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4, átomos de carbono en la parte alcoholo. Por ejemplo se mencionarán ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo y ciclohexiletilo.

5                    Como aralcoholo  $R^2$  se presenta aralcoholo preferentemente con 6 ó 10, especialmente 6, átomos de carbono en la parte arilo y preferentemente 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2, átomos de carbono en la parte alcoholo, pudiendo la parte alcoholo ser de cadena recta o ramificada. Por ejemplo se mencionarán bencilo y feniletilo.

10                   Como  $R^3$ -alcoholo  $C_1-C_2$  en la fórmula III se presentan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, ter-butilo, especialmente metilo y etilo.

15                   Como alcoholo  $R^4$  se presenta alcoholo de cadena recta o ramificado preferentemente con 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4, átomos de carbono. Por ejemplo se mencionarán metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo, n-butilo, iso-butilo y ter-butilo.

20                   Como alcoxi  $R^4$  se presenta alcoxi de cadena recta o ramificado preferentemente con 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4, átomos de carbono. Por ejemplo se mencionarán metoxi, etoxi, n-propoxi e iso-propoxi y n-butoxi, iso-butoxi

25

12079

1 y ter-butoxi.

Entre los monocarboxilatos de ésteres de ácidos  
fenilguanidinosulfónicos de la fórmula I se han acreditado  
como agentes antihelmínticos en grado especial aquéllos en  
5 los que el sustituyente R significa hidrógeno, cloro, tri-  
fluorometilo o -CN, el sustituyente R<sup>1</sup> significa hidrógeno,  
metilo, etilo, propilo, iso-propilo o metoximetilo y el sus-  
tituyente R<sup>2</sup> significa hidrógeno.

Los derivados de anilina sustituidos de la fórmula  
10 II y los derivados de fenilguanidina de la fórmula IV, em-  
pleados como materiales de partida, así como procedimientos  
para su preparación, son conocidos a partir de la DE-OS  
26 08 238.

Las isotioureas de la fórmula III son conocidos en  
15 parte. Se pueden obtener por reacción de S-alcoholisotiou-  
reas, eventualmente sustituidas, con éster metílico de áci-  
do cloroformico.

En particular se mencionarán por ejemplo las si-  
guientes isotioureas de la fórmula III:

20 N-metoxicarbonil-S-metil-isotiourea  
N-metoxicarbonil-N'-metil-S-metil-isotiourea  
N-metoxicarbonil-N'-etil-S-metil-isotiourea  
N-metoxicarbonil-N'-propil-S-metil-isotiourea  
N-metoxicarbonil-N'-isopropil-S-metil-isotiourea  
25 N-metoxicarbonil-N'-butil-S-metil-isotiourea

12079

- 1 N-metoxicarbonil-N'-isobutil-S-metil-isotiourea  
N-metoxicarbonil-N'-ter-butil-S-metil-isotiourea  
N-metoxicarbonil-N'-ciclohexil-S-metil-isotiourea  
N-metoxicarbonil-N'-ciclohexilmetil-S-metil-isotiourea
- 5 N-metoxicarbonil-N'-bencil-S-metil-isotiourea  
N-metoxicarbonil-N'- $\alpha$ -fenetil-S-metil-isotiourea  
N-metoxicarbonil-N'- $\beta$ -fenetil-S-metil-isotiourea

10 Las O-metilisoureas de la fórmula IIIa pueden obtenerse por reacción de correspondientes O-alcoholisoureas con éster metílico de ácido clorofórmico.

15 Como disolventes entran en consideración en el caso de reacción de compuestos de la fórmula II con sustancias de la fórmula III o IIIa todos los disolventes orgánicos polares, preferentemente alcoholes, tales como metanol, isopropanol, así como sus mezclas con agua, cetonas, tales como acetona, así como sus mezclas con agua, pero también éteres tales como dioxano o tetrahidrofurano.

20 En la preparación de los compuestos de la fórmula I a partir de compuestos de la fórmula II con sustancias de la fórmula III ó IIIa pueden emplearse como catalizadores cualesquiera ácidos orgánicos o inorgánicos. Se emplean ventajosamente ácidos fácilmente asequibles tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido acético y ácido para-toluenosulfónico.

25 Las temperaturas de reacción en la preparación pue-

1 den hacerse variar dentro de un cierto margen. Por lo general se trabaja entre 0°C y 120°C, preferentemente entre 10° y 30°C. La reacción se realiza por lo general a presión normal.

5 La reacción de compuestos de la fórmula II con los de la fórmula III ó IIIa se efectúa convenientemente en cantidades equimolares.

10 La hidrólisis de los compuestos de la fórmula IV se realiza convenientemente por calentamiento en un alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol así como sus mezclas con agua en presencia de una base, por ejemplo de una amina alifática, tal como metilamina, butilamina, piperidina o N-metil-piperazina, de un alcoholato tal como metilato de sodio, o en presencia de una base inorgánica tal como KCl ó NaOH. Como especialmente adecuadas se han manifestado soluciones de butilamina en metanol o etanol. La hidrólisis se hace posible también por calentamiento prolongado con agua en presencia de un disolvente tal como acetona.

15 Las temperaturas de reacción de la reacción de hidrólisis pueden hacerse variar dentro de un mayor margen, por lo general se trabaja entre 0°C y 120°C, preferentemente entre 40°C y 100°C. La reacción se realiza por lo general a presión normal. Por lo general está terminada en el margen básico ya después de unos pocos minutos.

25 Los monocarboxilatos de ésteres de ácidos fenilgua-

1 nidinosulfónicos de la fórmula I abarcan por ejemplo los siguientes compuestos:

N-(2-acetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicarbonil-  
-guanidina

5 N-(2-formamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicarbonil-  
-guanidina

N-(2-propionamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicarbonil-  
-guanidina

10 N-(2-butiramido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicarbonil-  
-guanidina

N-(2-iso-butiramido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicarbonil-  
-guanidina

N-(2-valeramido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicarbonil-  
-guanidina

15 N-(2-iso-valeramido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicarbonil-  
-guanidina

N-(2-capronamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicarbonil-  
-guanidina

20 N-(2-iso-capronamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicarbonil-  
-guanidina

N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicarbonil-  
-guanidina

N-(2-acetamido-5-(4-cloro-fenilsulfoniloxi)-fenil)-N'-metoxicarbonil-  
-guanidina

25 N-(2-acetamido-5-(3-cloro-fenilsulfoniloxi)-fenil)-N'-metoxicarbonil-  
-guanidina

- 1 N-(2-acetamido-5-(2-cloro-fenilsulfoniloxi)-fenil)-N'-metoxycarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-cloro-fenilsulfoniloxi)-fenil)-N'-metoxycarbonil-guanidina
- 5 N-(2-metoxiacetamido-5-(3-bromo-fenilsulfoniloxi)-fenil)-N'-metoxycarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-metil-fenilsulfoniloxi)-fenil)-N'-metoxycarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-ter-butil-fenilsulfoniloxi)-fenil)-N'-metoxycarbonil-guanidina
- 10 N-(2-metoxiacetamido-5-(3-metoxi-fenilsulfoniloxi)-fenil)-N'-metoxycarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-etoxi-fenilsulfoniloxi)-fenil)-N'-metoxycarbonil-guanidina
- 15 N-(2-metoxiacetamido-5-(3-propoxi-fenilsulfoniloxi)-fenil)-N'-metoxycarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-isopropoxi-fenilsulfoniloxi)-fenil)-N'-metoxycarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-butoxi-fenilsulfoniloxi)-fenil)-N'-metoxycarbonil-guanidina
- 20 N-(2-metoxiacetamido-5-(3-isobutoxi-fenilsulfoniloxi)-fenil)-N'-metoxycarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(4-ciano-fenilsulfoniloxi)-fenil)-N'-metoxycarbonil-guanidina
- 25 N-(2-metoxiacetamido-5-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-

- 1 -fenil)-N'-metoxi carbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-cloro-4-metil-fenilsulfoniloxi)-  
-fenil)-N'-metoxi carbonil-guanidina  
N-(2-propionamido-5-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-  
5, -fenil-N'-metoxi carbonil-guanidina  
N-(2-butiramido-5-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-fe-  
nil-N'-metoxi carbonil-guanidina  
N-(2-formamido-5-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-fenil-  
-N'-metoxi carbonil-guanidina  
10 N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxi car-  
bonil-N"-metil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxi car-  
bonil-N"-butil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxi car-  
15 bonil-N"-ciclohexil-guanidina  
N-(2-formamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxi carbonil-  
-N"-metil-guanidina  
N-(2-propionamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxi carbo-  
nil-N"-metil-guanidina  
20 N-(2-butiramido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxi carbonil-  
-N"-metil-guanidina  
N-(2-acetamido-5-fenoxisulfonil-fenil)-N'-metoxi carbonil-  
-guanidina  
N-(2-butiramido-5-fenoxisulfonil-fenil)-N'-metoxi carbonil-  
25 -guanidina

- 1 N-(2-iso-butiramido-5-fenoxisulfonil-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-valeramido-5-fenoxisulfonil-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina
- 5 N-(2-iso-valeramido-5-fenoxisulfonil-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-capronamido-5-fenoxisulfonil-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-iso-capronamido-5-fenoxisulfonil-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina
- 10 N-(2-metoxiacetamido-5-fenoxisulfonil-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-acetamido-5-(4-cloro-fenoxisulfonil)-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina
- 15 N-(2-acetamido-5-(3-cloro-fenoxisulfonil)-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-acetamido-5-(2-cloro-fenoxisulfonil)-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-cloro-fenoxisulfonil)-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina
- 20 N-(2-metoxiacetamido-5-(3-bromo-fenoxisulfonil)-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-metil-fenoxisulfonil)-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina
- 25 N-(2-metoxiacetamido-5-(3-ter-butil-fenoxisulfonil)-fenil)-

- 1 -N'-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-metoxi-fenoxisulfonil)-fenil)-N'-  
-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-etoxi-fenoxisulfonil)-fenil)-N'-  
5 -metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-propoxi-fenoxisulfonil)-fenil)-N'-  
-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-isopropoxi-fenoxisulfonil)-fenil)-  
-N'-metoxicarbonil-guanidina  
10 N-(2-metoxiacetamido-5-(3-butoxi-fenoxisulfonil)-fenil)-N'-  
-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-isobutoxi-fenoxisulfonil)-fenil)-  
-N'-metoxicarbonil-guanidina  
15 N-(2-metoxiacetamido-5-(4-ciano-fenoxisulfonil)-fenil)-N'-  
-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-trifluorometil-fenoxisulfonil)-  
-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-metoxiacetamido-5-(3-cloro-4-metil-fenoxisulfonil)-fe-  
nil)-N'-metoxicarbonil-guanidina  
20 N-(2-propionamido-5-(3-trifluorometil-fenoxisulfonil)-fenil)-  
-N'-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-butiramido-5-(3-trifluorometil-fenoxisulfonil)-fenil)-  
-N'-metoxicarbonil-guanidina  
N-(2-formamido-5-(3-trifluorometil-fenoxisulfonil)-fenil)-  
25 -N'-metoxicarbonil-guanidina

- 1 N-(2-metoxiacetamido-5-fenoxisulfonil-fenil)-N'-metoxicarbonyl-N"-metil-guanidina
- N-(2-metoxiacetamido-5-fenoxisulfonil-fenil)-N'-metoxicarbonyl-N"-butil-guanidina
- 5 N-(2-metoxiacetamido-5-fenoxisulfonil-fenil)-N'-metoxicarbonyl-N"-ciclohexil-guanidina
- N-(2-formamido-5-fenoxisulfonil-fenil)-N'-metoxicarbonyl-N"-metil-guanidina
- N-(2-propionamido-5-fenoxisulfonil-fenil)-N'-metoxicarbonyl-N"-metil-guanidina
- 10 N-(2-butiramido-5-fenoxisulfonil-fenil)-N'-metoxicarbonyl-N"-metil-guanidina

Los monocarboxilatos de los ésteres de ácidos fenilguanidinosulfónicos de la fórmula I conformes a la invención son valiosos agentes quimioterapéuticos y son adecuados para combatir enfermedades parasitarias en hombres y animales, especialmente helmintos y lombrices hepáticas. Son especialmente eficaces contra un gran número de helmintos, por ejemplo Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Strongyloides, Cooperia, Chabertia, Oesophagostomum, Hyostrongylus, Ankylostoma, Ascaris y Heterakis y Fasciola. Es especialmente pronunciada la eficacia frente a estrongídeos gastrointestinales y lombrices hepáticas, por los que son atacados sobre todo rumiantes. Por lo tanto los compuestos conformes a la invención se emplean especialmente en medicamentos ve-

1 terinarios.

Los compuestos conformes a la invención de la fórmula I pueden administrarse ventajosamente por vía parenteral, a diferencia de los compuestos conocidos según las DE-  
5 -OS 21 17 293, 22 50 911, 23 04 764 y 24 23 679 y, a diferencia de los compuestos conocidos según la DE-OS 26 30 847, actúan sorprendentemente tanto contra nemátodos como también contra lombrices hepáticas.

Los compuestos de la fórmula I se administran, según la situación del caso, en dosificaciones comprendidas  
10 entre 0,5 y 50 mg por kg de peso corporal durante 1 hasta 14 días.

Para la administración por vía oral entran en consideración tabletas, grageas, cápsulas, polvos, granulados  
15 o pastas, que contienen las sustancias activas juntamente con sustancias auxiliares o excipientes habituales tales como almidón, polvo de celulosa, talco, estearato de magnesio, azúcar, gelatina, carbonato de calcio, ácido silícico finamente distribuido, carboximetilcelulosa o sustancias similares.  
20

Los productos del procedimiento son excelentemente activos no sólo administrados por vía oral, sino que actúan también por vía parenteral.

Para la administración por vía parenteral se disuelve un compuesto de la fórmula I en un equivalente de un  
25

1 ácido inorgánico u orgánico, o se disuelve una sal de estos compuestos en agua.

5 La posibilidad de la administración por vía parenteral de los compuestos de la fórmula I constituye un considerable progreso en el tratamiento antihelmíntico de animales, tales como ganado vacuno, caballar, de cerda, ovino, perros, gatos, etc. Es especialmente adecuada para el tratamiento a gran escala de animales grandes, tales como de ganado vacuno y caballar, especialmente, si estos animales  
10 están infectados al mismo tiempo con lombrices hepáticas.

Ejemplos de preparación

Modo de procedimiento a<sub>1</sub>)

Ejemplo 1.1

15 Se calienta a reflujo durante un día una mezcla de 3,4 g de 2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-anilina (fórmula II), 25 ml de metanol, 3 ml de ácido acético glacial y 2 g de N-metoxicarbonil-S-metil-isotiourea (fórmula III). Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente se aísla por filtración la N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina (fórmula I) separada. Rendimiento 0,4 g; p.f. 190°C.  
20

25 En un modo de trabajo análogo a partir de derivados de 2-acilamido-anilina sustituidos (fórmula II) y N-metoxicarbonil-S-metil-isotioureas sustituidas en N (fórmula III) se obtienen:

- 1 1.2 N-(2-formamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metil-N''-  
-metóxicarbonil-guanidina
- 1.3 N-(2-acetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metil-N''-  
-metóxicarbonil-guanidina
- 5 1.4 N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-me-  
til-N''-metóxicarbonil-guanidina
- 1.5 N-(2-propionamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metil-  
-N''-metóxicarbonil-guanidina
- 1.6 N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-etil-  
10 -N''-metóxicarbonil-guanidina
- 1.7 N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-pro-  
pil-N''-metóxicarbonil-guanidina
- 1.8 N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-bu-  
til-N''-metóxicarbonil-guanidina
- 15 1.9 N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-iso-  
butil-N''-metóxicarbonil-guanidina
- 1.10 N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-ci-  
clohexil-N''-metóxicarbonil-guanidina
- 1.11 N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-ci-  
20 clohexilmetil-N''-metóxicarbonil-guanidina
- 1.12 N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-ben-  
cil-N''-metóxicarbonil-guanidina

Modo de procedimiento a<sub>2</sub>)

Ejemplo 2

25

Se calienta a reflujo durante un día una mezcla de 3,4

12079

1 g de 2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-anilina (fórmula  
II), 25 ml de metanol, 3 ml de ácido acético glacial y 2 g  
de N-metoxycarbonil-O-metil-isourea (fórmula IIIa). Después  
de reposar durante la noche a temperatura ambiente se separa  
5 por filtración el líquido respecto de impurezas separadas,  
se concentra el filtrado por evaporación a sequedad, se re-  
coge el residuo en acetato de etilo, se lava varias veces  
con agua y se concentra el disolvente, después del secado  
con  $MgSO_4$ , a presión reducida. Mediante mezclado con agita-  
10 ción del residuo con HCl 0,5 n a temperatura ambiente y  
precipitación del filtrado con amoníaco se obtiene en fór-  
ma pura la N-(2-metoxiacetamido-5-feniloxi-fenil)-N'-meto-  
xicarbonil-guanidina (fórmula I) formada. Según la cromato-  
grafia en capa delgada ésta es idéntica con el producto de  
15 procedimiento obtenido según el ejemplo 1.

Preparación del material de partida de la fórmu-  
la IIIa:

Se disuelven 246 g de sulfato de O-metil-isourea  
en 300 ml de agua y se añaden gota a gota a 10°C 163 ml de  
20 éster metílico de ácido clorofórmico y a continuación 170 g  
de NaOH, disueltos en 510 ml de agua. Se agita durante otras  
3 horas a temperatura ambiente. Luego se extrae la solución  
de reacción con acetato de etilo y se seca este extracto  
con sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar por eva-  
25 poración a presión reducida a una temperatura máxima del

1 baño de 40°C se obtiene la N-metoxicarbonil-O-metil-isourea en forma de aceite, que solidifica paulatinamente para formar cristales con un p. f. de 40°C. Rendimiento 150 g.

Modo de procedimiento b) (hidrólisis)

5 Ejemplo 3

Se agita durante 10 minutos a 50°C una mezcla de 2 g de N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N',N''-bis-metoxicarbonil-guanidina (fórmula IV), 20 ml de metanol y 2 ml de butilamina. Ya después de dos minutos se ha  
10 formado una solución transparente, a partir de la cual precipita poco después la N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina (fórmula I). Se deja reposar la mezcla de reacción durante algunas horas a 10°C, se separa el precipitado por filtración y se le lava  
15 con metanol. Rendimiento 1,7 g; p.f. 190°C (descomposición). El producto del procedimiento es idéntico al obtenido según el ejemplo 1.

La N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N',N''-bis-metoxicarbonil-guanidina (fórmula IV) necesaria  
20 para la realización de la reacción se obtiene según la DE-OS 26 08 238, ejemplo 5.2.

En lugar de butilamina se puede utilizar también en igual técnica de trabajo una solución acuosa de metilamina al 40 %, piperidina o N-metil-piperazina. Se obtienen resultados correspondientes también con lejía de sosa, amoníaco  
25

1 co o metilato de sodio en solución alcohólica.

Ejemplo 4 (todavía según el modo de procedimiento b))

5 Análogamente al ejemplo 3 se obtienen los compuestos de la fórmula I, recopilados en la tabla siguiente, a partir de los correspondientes materiales de partida de la fórmula IV, en los que X significa en cada caso  $-\text{SO}_2-\text{O}-$  y  $\text{R}^4$  significa  $-\text{OCH}_3$ :

Material de partida de la fórmula IV				Punto de fusión [°C] del producto del procedimiento de la fórmula I
$\text{R}^1$	R	conocido a partir del ejemplo Nº de DE-OS 26 08 238		
2.1	$\text{CH}_3$	H	4.1	175
2.2	$\text{C}_2\text{H}_5$	H	5.3	149
2.3	$\text{C}_3\text{H}_7$	H	5.1	148
2.4	$\text{iC}_3\text{H}_7$	H	5.4	
2.5	$\text{C}_4\text{H}_9$	H	5.5	
2.6	$\text{iC}_4\text{H}_9$	H	5.6	
2.7	$\text{C}_5\text{H}_{11}$	H	5.7	
2.8	$\text{iC}_5\text{H}_{11}$	H	5.8	
2.9	ciclo $\text{C}_5\text{H}_9$	H	5.9	
2.10	ciclo $\text{C}_6\text{H}_{11}$	H	5.10	
2.11	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	5.11	
2.12	$\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$	H	5.12	
2.13	$\text{CH}_3$	4-Cl	6.1	

1

5

10

15

20

25

Material de partida de la fórmula IV			Punto de fusión /°C/ del produc- to del procedi- miento de la fórmula I
R <sup>1</sup>	R	conocido a par- tir del ejemplo Nº de DE-OS 26 08 238	
2.14	CH <sub>3</sub>	3-Cl	6.2
2.15	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-Cl	6.10
2.16	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3-Cl	6.11
2.17	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-Cl	6.12
2.18	CH <sub>3</sub>	2,5-Cl	6.13
2.19	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3,5-Cl	6.14
2.20	CH <sub>3</sub>	4-Br	6.15
2.21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Br	6.16
2.22	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-Br	6.17
2.23	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3-Br	6.18
2.24	CH <sub>3</sub>	2-Br	6.19
2.25	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	6.20
2.26	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	6.21
2.27	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CH <sub>3</sub>	6.22
2.28	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-CH <sub>3</sub>	6.23
2.29	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	6.24
2.30	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	6.25
2.31	CH <sub>3</sub>	4-t. butilo	6.26
2.32	CH <sub>3</sub>	2,4-CH <sub>3</sub>	6.27
2.33	CH <sub>3</sub>	2-Cl-4-CH <sub>3</sub>	6.28
2.34	CH <sub>3</sub>	3,4-Cl	6.29

1

Material de partida de la fórmula IV				Punto de fusión /°C/ del produc- to del procedi- miento de la fórmula I
R <sup>1</sup>	R	conocido a par- tir del ejemplo Nº de DE-OS 26 08 238		
5	2.35 CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	6.30	182
	2.36 CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	6.31	189
	2.37 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CF <sub>3</sub>	6.32	154
	2.38 C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-CF <sub>3</sub>	6.33	168
	2.39 CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	6.38	
10	2.40 CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	6.39	
	2.41 CH <sub>3</sub>	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6.40	
	2.42 CH <sub>3</sub>	3-CN	6.41	
	2.43 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CN	6.42	
	2.44 C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-CN	6.43	
15	2.45 CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3-CN	6.44	
	2.46 C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	3-CF <sub>3</sub>	6.45	
	2.47 CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	6.46	
	2.48 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	6.47	
	2.49 H	H		

20

25  
12079

1 Ejemplo 5 (todavía según el modo de procedimiento b))

5 Análogamente al ejemplo 3 se obtienen los com-  
puestos de la fórmula I, recopilados en la tabla siguien-  
te, a partir de los correspondientes materiales de partida  
de la fórmula IV, en los que X significa en cada caso -O-SO<sub>2</sub>  
y R<sup>4</sup> significa -OCH<sub>3</sub>:

Material de partida de la fórmula IV				Punto de fusión /°C/ del produc- to del procedi- miento de la fórmula I	
	R <sup>1</sup>	R	conocido a par- tir del ejemplo Nº de DE-OS 26 08 238		
10	3.1	CH <sub>3</sub>	H	1.1	196
	3.2	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	2.2	203
	3.3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	2.3	168
	3.4	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	2.1	194
15	3.5	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	2.4	
	3.6	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	2.5	
	3.7	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	2.6	
	3.8	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	2.7	
	3.9	iC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	2.8	
20	3.10	ciclo C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	H	2.9	
	3.11	ciclo C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	2.10	
	3.12	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2.11	
	3.13	CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2.12	
	3.14	CH <sub>3</sub>	4-Cl	3.1	
25	3.15	CH <sub>3</sub>	3-Cl	3.2	

1

5

10

15

20

25

12079

Material de partida de la fórmula IV			Punto de fusión /°C/ del produc- to del procedi- miento de la fórmula I
R <sup>1</sup>	R	conocido a par- tir del ejemplo Nº de DE-OS 26 08 238	
3.16	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-Cl	3.10
3.17	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3-Cl	3.11
3.18	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-Cl	3.12
3.19	CH <sub>3</sub>	2,5-Cl	3.13
3.20	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3,5-Cl	3.14
3.21	CH <sub>3</sub>	4-Br	3.15
3.22	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Br	3.16
3.23	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-Br	3.17
3.24	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3-Br	3.18
3.25	CH <sub>3</sub>	2-Br	3.19
3.26	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	3.20
3.27	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	3.21
3.28	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CH <sub>3</sub>	3.22
3.29	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-CH <sub>3</sub>	3.23
3.30	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	3.24
3.31	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	3.25
3.32	CH <sub>3</sub>	4-t. butilo	3.26
3.33	CH <sub>3</sub>	2,4-CH <sub>3</sub>	3.27
3.34	CH <sub>3</sub>	2-Cl-4-CH <sub>3</sub>	3.28
3.35	CH <sub>3</sub>	3,5-Cl	3.29
3.36	CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	

186

1

Material de partida de la fórmula IV				Punto de fusión /°C/ del produc- to del procedi- miento de la fórmula I
R <sup>1</sup>	R	conocido a par- tir del ejemplo Nº de DE-OS 26 08 328		
3.37	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	3.30	
3.38	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CH <sub>3</sub>	3.31	
3.39	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-CF <sub>3</sub>	3.32	
3.40	CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	3.37	
3.41	CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	3.38	
3.42	CH <sub>3</sub>	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3.39	
3.43	CH <sub>3</sub>	3-CN	3.40	
3.44	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CN	3.41	
3.45	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-CN	3.42	
3.46	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3-CN	3.43	

5

10

15

20

25

12079

La N-(2-acetamido-5-(3-trifluorometil-fenilsulfoni-  
loxi)-fenil-N',N"-bis-metoxicarbonil-guanidina (fórmula IV)  
de p.f. 152º, necesaria para la obtención del producto del  
procedimiento según el ejemplo 3.36, se obtienen conforme  
al ejemplo 3 de la DE-OS 26 08 238 a partir de 2-nitro-4-(3-  
trifluorometil-fenoxisulfonil)-clorobenceno de p.f. 65º a  
través de 2-nitro-4-(3-trifluorometil-fenoxisulfonil)-ani-  
lina de p.f. 130º, 2-nitro-4-(3-trifluorometil-fenoxisul-  
fonil)-anilina de p.f. 130º y 2-nitro-4-(3-trifluorometil-  
fenoxisulfonil)-acetanilida de p.f. 114º así como 2-amino-

1 -4-(3-trifluorometil-fenoxisulfonyl)-acetanilida de p.f. 141°C.

Ejemplo 6 (todavía según el modo de procedimiento b))

5 Se calientan durante 24 horas en un autoclave a 90°C 2,5 g de N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N',N''-bis-metoxicarbonil-guanidina (fórmula IV) en 25 ml de acetona y 25 ml de agua. Después de enfriar se separa el producto bruto por filtración. Para la purificación se mezcla agitando varias veces con 25 ml de HCl 0,5 n a  
10 temperatura ambiente, se separa por filtración en cada caso de la porción no disuelta y los filtrados se mezclan con amoníaco. Después del filtrado y del secado del residuo se obtienen 0,5 g de N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina pura de p.f. 190°C (des-  
15 composición), que es idéntica al producto del procedimiento obtenible según el ejemplo 1.

Ejemplo 7 (formación de sal)

20 Se mezcla agitando 24 g de la N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicarbonil-guanidina libre, obtenible según el ejemplo 1, en 250 ml de metanol y se le hace ácida frente a reactivo congo con solución alcohólica de cloruro de hidrógeno. Después de ello se concentra la solución a sequedad por evaporación a presión reducida, el residuo se mezcla con éter, y el clorhidrato de la  
25 N-(2-metoxiacetamido-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N'-metoxicar-

1 bonil-guanidina se separa por filtración. Después del lavado con éter y secado a presión reducida sobre sosa cáustica el rendimiento es de 25 g. De manera análoga se obtienen los clorhidratos de los demás productos del procedimiento, tal  
5 como se describen en los ejemplos 2 hasta 6.

10

15

20

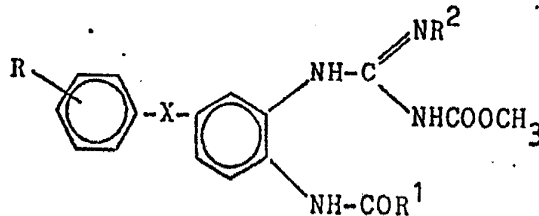
25

12079

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-  
sentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de  
invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-  
gen en las reivindicaciones siguientes:

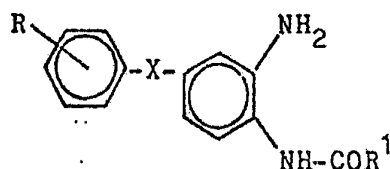
1ª.- Procedimiento para la preparación de monocar-  
boxilatos de ésteres de ácidos fenilguanidinosulfónicos de  
la fórmula I



en donde X significa -OSO<sub>2</sub>- o -SO<sub>2</sub>O-, R significa hidrógeno,  
halógeno, alcoholo con 1 - 4 átomos de carbono, alcoxi con  
1 - 4 átomos de carbono, -CN o -CF<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> significa hidróge-  
no, alcoholo eventualmente sustituido, alcoxi eventualmente  
sustituido, alcoxialcoholo eventualmente sustituido, o aral-  
coholo eventualmente sustituido, y R<sup>2</sup> significa hidrógeno,  
alcoholo, cicloalcoholo, cicloalcoholo-alcoholo o aralcoholo,  
y sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos or-

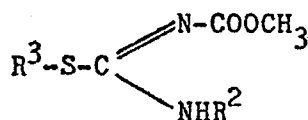
1 gánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccio  
nar un derivado de anilina sustituido de la fórmula II

5



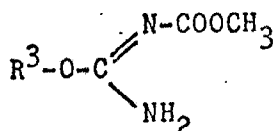
10

en donde X, R y R<sup>1</sup> tienen los significados indicados para  
la fórmula I, o a<sub>1</sub>) con un derivado de isotiourea de la fór  
mula III



15

en donde R<sup>2</sup> tiene el significado indicado para la fórmula I  
y R<sup>3</sup> representa alcoholo con 1 - 4 átomos de carbono, o a<sub>2</sub>)  
con un derivado de O-metilisourea de la fórmula IIIa



20

en donde R<sup>3</sup> representa alcoholo con 1 - 4 átomos de carbo  
no, en presencia de un disolvente y eventualmente en presen  
cia de un ácido.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de monocar  
boxilatos de ésteres de ácidos fenilguanidinosulfónicos.

25

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de treinta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13. AGO. 1979

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder.

