

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 141**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
C07D 251/10 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2003 E 03780808 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 1574503**

54 Título: **Derivado de 2,4-diamino-1,3,5-triazina**

30 Prioridad:

17.12.2002 JP 2002365927
23.10.2003 JP 2003363820

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2013

73 Titular/es:

HAMARI CHEMICALS CO., LTD. (100.0%)
4-29, KUNIJIMA 1-CHOME, HIGASHIYODOGAWA-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 533-0024, JP

72 Inventor/es:

MAEDA, SHIRO;
KITA, TOSHIKO y
MEGURO, KANJI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 403 141 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de 2,4-diamino-1,3,5-triazina

Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente antibacteriano novedoso y a un derivado de 2,4-diamino-1,3,5-triazina novedoso.

Técnica anterior

Muchas enfermedades infecciosas se han superado gracias al desarrollo de diferentes bactericidas/desinfectantes, antibióticos, y agentes antibacterianos sintéticos, y la duración media de la vida de los seres humanos se ha ampliado considerablemente. Por otra parte, sin embargo, aparecen muchas bacterias resistentes a dichos fármacos y a la vez, en las personas ancianas, las denominadas infecciones oportunistas con bacterias que tienen normalmente un débil poder infectivo han aumentado debido a dicha reducción en la inmunidad, y el aumento de las infecciones hospitalarias y la infección de poblaciones de otras instalaciones se ha convertido en un importante problema social. Especialmente en los últimos años, las enfermedades infecciosas que no se pueden tratar mediante fármacos convencionales, incluyen las causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y enterococos resistentes a vancomicina (VRE) o, en nuestros días, las causadas por MRSA resistente a vancomicina, bacterias *Pseudomonas aeruginosa*, neumococo y *Serratia* con resistencia multifármaco, han aumentado rápidamente, y el desarrollo de procedimientos eficaces para la prevención o el tratamiento de estas enfermedades es algo muy deseado.

Desde el descubrimiento de la 4,6-diamino-1-(p-clorofenil)-1,2-dihidro-2,2-dimetil-s-triazina (Cicloguanilo), que es un metabolito activo del agente contra la malaria Proguanilo realizado hace cincuenta años (Journal of Pharmacology 1947, Vol. 2, p.161-168; British H.C. Carrington y col., Nature 1951, Vol.168, p.1080), se han realizado diversas solicitudes de patente o informes de estudio.

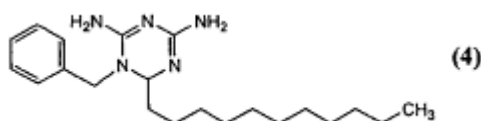
Por ejemplo, E. J. Modest y col., Journal of the American Chemical Society 1952, Vol. 74, pág. 855-856 describen la actividad antivitaminica y antimalárica de los derivados de la 4,6-diamino-2,2-dimetil-s-triazina. E.J. Modest y col., Journal of Organic Chemistry 1956, Vol.21, p.1-13, p.14-20 describen 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-fenil-s-triazinas con respecto a sus actividades antivitaminicas, antimaláricas, anticancerosas y anticoccidias. El documento USP N° 5.565.451 describe el uso de 1-(3-fenilpropil)-2,4-diamino-6,6-dimetil-1,6-dihidro-1,3,5-triazinas como insecticida. El documento EP N° 0504290 describe que las 4,6-diamino-1,2-dihidro-1-fenil-s-triazinas tienen una acción inhibitoria del crecimiento de *Pneumocystis carinii*. El documento WO 01/53276 describe el uso de 1-p-clorofenil-4,6-diamino-1,2-dihidro-1,3,5-triazina y similares como antihelmíntico (agente contra la malaria etc.). Sin embargo, las referencias conocidas anteriormente citadas no indican ningún tipo de actividad antibacteriana.

Un estudio publicado por Roger J. A. Walsh y col., European Journal of Medicinal Chemistry - Chimica Therapeutica, noviembre-diciembre, 1977-12, vol. 6, pág. 495-500 investiga la relación entre la estructura y la actividad de las 1-fenil-4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-s-triazinas antibacterianas sustituidas.

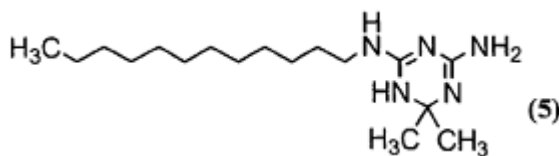
E. A. Coats y col., Journal of Medicinal Chemistry 1985, vol. 28, pág. 1910-1916 informan de otro estudio de la relación entre la estructura y la actividad de inhibición antifolato de cultivos de células bacterianas mediante las 1-fenil-4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-s-triazinas sustituidas.

El documento USP N° 3.682.912 describe derivados de la 4,6-diamino-1,2-dihidro-1,3,5-triazina como compuestos que tienen actividad antibacteriana además de actividad contra la malaria, y el documento USP N° 3.723.429 describe derivados de la 4,6-diamino-1,2-dihidro-1,3,5-triazina como compuestos activos contra la malaria/antibacterianos. Sin embargo, aunque todos los compuestos descritos en estas referencias conocidas tengan un sustituyente en la posición 1 del anillo de la 1,2-dihidro-1,3,5-triazina usando -O- como grupo intermedio, se trata de compuestos diferentes al de la presente invención, y no se describe en dichos documentos ningún dato de actividad antibacteriana.

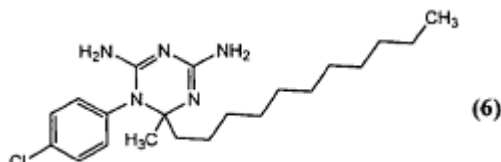
El documento USP N° 3.287.365 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula (4) con actividad herbicida en el Ejemplo de trabajo 5, pero su actividad antibacteriana no se describe de ninguna manera.



El documento USP N° 3.287.366 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula (5) con actividad herbicida en el Ejemplo de trabajo 3, pero nada se dice acerca de la actividad antibacteriana del mismo.



Andre Rosowsky y col., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995, Vol.39, pág. 79-86 describen un compuesto representado por la siguiente fórmula (6) como un inhibidor de la dehidrofolato reductasa (antihelmíntico (agente contra la malaria)). Sin embargo, la referencia conocida anteriormente citada no describe la actividad antibacteriana de dicho compuesto en forma alguna.



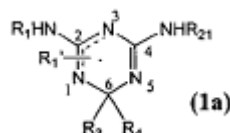
Divulgación de la invención

El ámbito de la invención es el definido por las reivindicaciones. Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo agente antibacteriano que contiene, como principio activo, un derivado de la 2,4-diamino-1,3,5-triazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar derivados novedosos de la 2,4-diamino-1,3,5-triazina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Para alcanzar los objetivos anteriormente mencionados, los presentes inventores han creado derivados novedosos de triazina y han investigado su actividad fisiológica y, como resultado, han descubierto que los derivados 2,4-diamino-1,3,5-triazina o las sales farmacéuticamente aceptables de la misma tienen una amplia gama de efectos inhibidores del crecimiento y efectos bactericidas contra bacterias Gram positivas y Gram negativas. Basándose en estos hallazgos, la presente invención se ha llevado a término.

Esto es, la presente invención se refiere a:

- 1) Un compuesto de dihidrotriazina representado por la fórmula general (1a):



(en la que R₁ representa (i) un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆, hidroxi, átomo de halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, grupo sulfonamido y haloalcoxi C₁₋₆, (ii) un grupo naftilo o un grupo naftilalquilo, (iii) un grupo heterocíclico, un grupo alquilo heterocíclico o un grupo aminoalquilo heterocíclico, (iv) un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, o (v) un grupo cicloalquilo o un grupo cicloalquil alquilo;

R₁' representa un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de dihidrotriazina;

R₂₁ representa un grupo alquilo de 7 a 16 átomos de carbono; R₃ y R₄ representan que R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y

la posición de la línea rayada indica que la posición del doble enlace es bien entre 1 y 2 o bien entre 2 y 3, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

2) El compuesto de dihidrotriazina de acuerdo con el anterior 1), en el que R₁ es un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxi, metilo, trifluorometilo y metoxi, R₂₁ es n-octilo, n-nonilo o n-decilo; R₃ y R₄ son cada uno metilo; y R₁' es un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de dihidrotriazina, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

3) El compuesto de dihidrotriazina de acuerdo con el anterior 1), en el que R₁ es un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo 2-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxi, metilo, trifluorometilo y metoxi; R₂₁ es n-octilo, n-nonilo o n-decilo; R₃ y R₄ son cada uno metilo, y R₁' es un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de dihidrotriazina, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

4) El compuesto de dihidrotriazina de acuerdo con el anterior 1), en el que R₁ es fenilo clorofenilo bencilo, metilbencilo, metoxibencilo, hidroxibencilo, clorobencilo, diclorobencilo o 2-feniletilo; R₂₁ es n-octilo, n-nonilo o n-decilo; R₃ y R₄ son cada uno metilo; y R₁' es un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1

o 3 del anillo de dihidrotriazina,

o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

5) El compuesto de dihidrotriazina de acuerdo con el anterior 1), en el que R_1 es metilbencilo; R_{21} es n-octilo; R_3 y R_4 son cada uno metilo; y R_1' es un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de dihidrotriazina, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

6) El compuesto de dihidrotriazina de acuerdo con el anterior 1), que es gluconato de 4-octilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-(4'-metil-bencilamino)-1,3,5-triazina, o un tautómero de la misma,

7) El compuesto de dihidrotriazina de acuerdo con el anterior 1), en el que R_1 es n-butilo, n-hexilo, n-heptilo o ciclohexilmetilo; R_{21} es n-heptilo o n-octilo; R_3 y R_4 son cada uno metilo; y R_1' es un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de dihidrotriazina, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

8) El compuesto de dihidrotriazina de acuerdo con el anterior 1), en el que R_1 es un grupo naftilo, un grupo heterocíclico o un grupo alquilo heterocíclico; R_{21} es n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo o n-dodecilo; R_3 y R_4 son cada uno metilo; y R_1' es un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de dihidrotriazina,

o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

9) Un agente bactericida/desinfectante externo que comprende, como principio activo, el compuesto de dihidrotriazina representado por la fórmula general (1a) definida según el anterior 1), o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

10) El agente bactericida/desinfectante externo de acuerdo con el anterior 9), que comprende, como principio activo, el compuesto de dihidrotriazina definido en una cualquiera de los anteriores 2) a 8), o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

11) Un procedimiento de esterilización/desinfección que comprende aplicar externamente una cantidad eficaz del compuesto de dihidrotriazina representado por la fórmula general (1a) definida según el anterior 1), o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para esterilizar o desinfectar instrumental médico o entornos médicos (construcción e instalaciones de la misma) necesitados de esterilización/desinfección, y

12) Uso del compuesto de dihidrotriazina representado por la fórmula general (1a) definida según el anterior 1), o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades infecciosas bacterianas.

Puesto que los compuestos (1a) que son un principio activo de la presente invención tienen fuerte actividad antibacteriana y actividad bactericida, son muy útiles como agentes antibacterianos externos o como bactericidas/desinfectantes.

Mejor forma de llevar a cabo la invención

Los compuestos representados por la fórmula (1a) se explicarán detalladamente a continuación.

Se explicará cada sustituyente de la fórmula (1a).

El sustituyente R_1 es (i) un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} , hidroxi, átomo de halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , grupo sulfonamido y haloalcoxi C_{1-6} , (ii) un grupo naftilo o un grupo naftilalquilo, (iii) un grupo heterocíclico, un grupo alquilo heterocíclico o un grupo aminoalquilo heterocíclico, (iv) un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono o (v) un grupo cicloalquilo o a un grupo cicloalquil alquilo.

En el presente documento, los ejemplos del "grupo fenilalquilo" incluyen un grupo en el que un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono está unido a un grupo fenilo, y los ejemplos preferidos incluyen bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo y 3-fenilpropilo.

Los ejemplos del "grupo naftilo" incluyen 1-naftilo y 2-naftilo.

Los ejemplos del "grupo naftilalquilo" incluyen un grupo en el que un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono está unido a un grupo naftilo, y los ejemplos preferidos incluyen 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 1-naftiletilo y 2-naftiletilo.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" incluyen un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, con el que se puede fusionar un anillo de benceno, y los ejemplos incluyen piridilo tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pirazinilo; furilo tal como 2-furilo; tiazolilo tal como 2-tiazolilo; piperidilo tal como 1-piperidilo; piperazilo tal como 1-piperazilo; tetrahydrofurilo; 2-oxotetrahydrofurilo; tienilo; pirrolilo; pirrolidinilo; oxazolilo; imidazolilo; isooxazolilo; isotiazolilo; pirazolilo; tetrahydropirranilo; 2-oxotetrahydropirranilo; pirimidinilo; piridazinilo; morfolinilo; 1,3,5-triazinilo; 1,2,4-triazinilo; quinolilo tal como 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo y 8-quinolilo; e isoquinolilo tal como 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo y 5-isoquinolilo.

Los ejemplos del "grupo alquilo heterocíclico" incluyen un grupo en el que un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono está unido al grupo heterocíclico anteriormente mencionado, y los ejemplos preferidos incluyen

2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridiletilo, 3-piridiletilo, 4-piridiletilo, pirazinilmetilo, piraziniletilo, 2-furilmetilo, 2-furiletilo, 2-tiazolilmetilo, 2-tiazoliletilo, 4-piperidilmetilo, 2-quinolilmetilo, 3-quinolilmetilo, 4-quinolilmetilo, 5-quinolilmetilo, 8-quinolilmetilo, 1-isoquinolilmetilo, 3-isoquinolilmetilo, 4-isoquinolilmetilo y 5-isoquinolilmetilo.

- 5 Los ejemplos del "grupo aminoalquilo heterocíclico" incluyen un grupo en el que un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 12 átomos de carbono está unido a un grupo heterocicloamino, y los ejemplos preferidos incluyen un grupo 4-amino-dihidro-1,3,5-triazin-2-ilamino, un grupo 4-alquilamino-dihidro-1,3,5-triazin-2-ilamino y un grupo 4-fenilalquiloamino-dihidro-1,3,5-triazin-2-ilamino.

- 10 Los ejemplos del "grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono" incluyen un grupo alquilo lineal o ramificado, y los ejemplos preferidos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, y n-hexadecilo.

Los ejemplos del "grupo cicloalquilo" incluyen un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 15 Los ejemplos del "grupo cicloalquilalquilo" incluyen un grupo en el que un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono está unido al anteriormente mencionado grupo cicloalquilo, y los ejemplos preferidos incluyen ciclohexilmetilo, 1-ciclohexiletilo y 2-ciclohexiletilo.

- 20 Un anillo de benceno del grupo fenilo o del grupo fenilalquilo; puede tener de 1 a 3 sustituyentes. Dichos sustituyentes son un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo haloalquilo a C_{1-6} , grupo alcohalquilo C_{1-6} , un grupo haloalcoxi C_{1-6} y un grupo sulfonamido. De 1 a 3 sustituyente (s) pueden estar unidos a posiciones arbitrarias diferentes químicamente aceptables.

Los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

El "grupo alquilo C_{1-6} " puede ser lineal o ramificado, y los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo e isohexilo.

- 25 Los ejemplos del "grupo haloalquilo C_{1-6} " incluyen clorometilo, bromometilo, 1-cloroetilo y trifluorometilo.

Los ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6} " incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi e isobutoxi.

Los ejemplos del "grupo haloalcoxi C_{1-6} " incluyen trifluorometoxi.

- 30 Como el sustituyente R_1 , (i) un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, átomo de halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , grupo sulfonamido y haloalcoxi C_{1-6} , (ii) un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono o (iii) a un grupo cicloalquilalquilo es preferible. Como grupo fenilalquilo, el grupo bencilo o 2-feniletilo es más preferible. Los ejemplos del sustituyente en el anillo de benceno de un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo incluyen un átomo de halógeno, más preferentemente un átomo de flúor y un átomo de cloro; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C_{1-6} , más preferentemente metilo o t-butilo; un grupo haloalquilo C_{1-6} , más preferentemente trifluorometilo; un grupo alcoxi C_{1-6} , más preferentemente metoxi; un grupo haloalcoxi C_{1-6} , más preferentemente trifluorometoxi. Más preferentemente, los ejemplos del sustituyente R_1 incluyen fenilo bencilo, 4-clorofenilo 2,4-difluorofenilo 2,3,4-trifluorofenilo 4-t-butilfenilo 4-metoxifenilo 2-metoxi-4-t-butilfenilo 4-trifluorometoxifenilo 4-hidroxibencilo, 3,4-diclorobencilo, 2,3,4-triclorobencilo, 4-metilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2-(4-metoxifenil)-etilo, etilo, isopropilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-tetradecilo, y ciclohexilmetilo.

- 40 El sustituyente R_1' representa un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de dihidrotriazina.

El sustituyente R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

El sustituyente R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

- 45 Además cuando R_3 y R_4 no son iguales, y hay dos tipos de isómeros ópticos del átomo de carbono en la posición 6 del anillo de dihidrotriazina, todos los isómeros están incluidos en el alcance del compuesto anteriormente mencionado.

- 50 En el compuesto representado en la fórmula general (1a) anteriormente mencionada, se ubica un doble enlace en la posición entre 1 y 2 o entre 2 y 3. Sin embargo, en los compuestos representados en la fórmula general (1a), existen otros varios tautómeros, y el doble enlace se puede desplazar dependiendo de su entorno. La presente invención incluye todos esos tautómeros.

R_{21} representa un grupo alquilo de 7 a 16 átomos de carbono. Los ejemplos del "grupo alquilo de 7 a 16 átomos de carbono" incluyen un grupo alquilo lineal o ramificado de 7 a 16 átomos de carbono, y preferentemente dichos

grupos alquilo incluyen, por ejemplo, n-heptilo, n-octilo, terc-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, y n-hexadecilo.

Los compuestos (1a) anteriormente mencionados pueden formar una sal. Los ejemplos de dicha sal incluyen sales con un ácido orgánico como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido succínico, monoamida del ácido succínico, ácido glutámico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido glucurónico, ácido ascórbico, ácido benzoico y ácido ftálico, ácido salicílico, ácido antranílico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido metanosulfónico; sales con un ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido carbónico, y ácido bórico.

Las sales de adición de ácido anteriormente mencionadas se preparan mediante un procedimiento normal de formación de sales, tal como por (a) mezcla del compuesto (1a) anteriormente mencionado y un ácido directamente, (b) disolución de uno de estos en un disolvente o disolvente acuoso, y mezclándolos, o (c) colocar el compuesto (1a) y un ácido en un disolvente o disolvente acuoso, y mezclándolos.

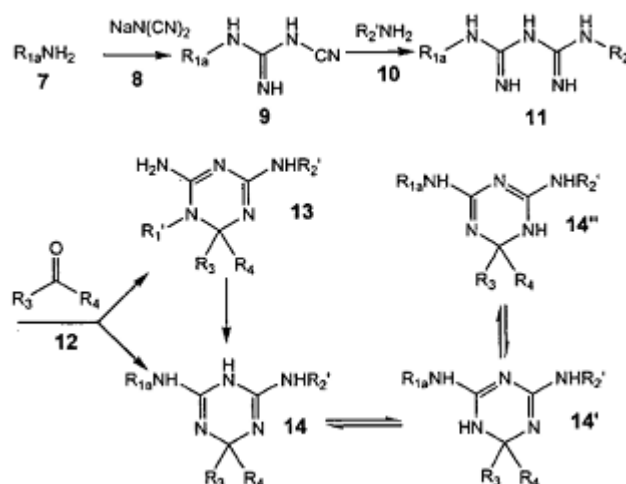
Cuando el compuesto (1a) anteriormente mencionado tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxilo y un grupo sulfónico, el compuesto (1a) se convierte en una sal de ion híbrido, y dicha sal puede ser una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio y una sal de potasio, una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio y una sal de magnesio, y una sal con una base inorgánica tal como una sal de aluminio y una sal de amonio; una sal de adición de base tal como una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitohexilamina y N, N'-dibenciletilendiamina. Además, la sal del compuesto (1a) anteriormente mencionado puede ser una sal de un aminoácido básico tal como arginina, lisina y ornitina; una sal con un aminoácido ácido tal como ácido aspártico.

La sal del compuesto (1a) anteriormente mencionado es preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable, más preferentemente una sal de adición de ácido, aún más preferentemente acetato, clorhidrato, bromhidrato, metanosulfonato, malonato u oxalato.

Cuando el compuesto (1a) anteriormente mencionado se utiliza como agente externo o como bactericida/desinfectante, el compuesto (1a) puede formar un compuesto de coordinación estable con un metal como Ag, Mn y Zn.

Se explicará a continuación un procedimiento para preparar el compuesto (1a) que es un principio activo de la presente invención. El compuesto (1a) o una sal del mismo se puede preparar, por ejemplo de la siguiente forma.

Procedimiento de preparación 1



(en el que R_2' representa un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, R_{1a} representa el R_1 anteriormente mencionado y el resto de los símbolos son idénticos a los definidos anteriormente)

En el Procedimiento de preparación 1 se muestra un procedimiento para preparar un compuesto representado por la fórmula general (14) en el que R_2' es un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono. De acuerdo con el presente procedimiento, en primer lugar, un compuesto (7) se convierte en una sal de adición de ácido (por ejemplo, sal de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido, p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, etc.), y se hace reaccionar con dicianamida de sodio (compuesto (8)) en un disolvente (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N, N-dimetilformamida) para preparar un derivado de cianoguanidina (compuesto (9)). El compuesto (9) se puede

preparar análogamente haciendo reaccionar un compuesto (7) con un compuesto (8) en presencia de un equivalente de ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido p-bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, etc.) sin convertir el compuesto (7) en una sal de adición de ácido. La cantidad de compuesto (8) a usar es de aproximadamente 1 a 2 equivalentes molares, de forma preferible aproximadamente de 1 a 1,3 equivalentes molares a 1 mol de un compuesto (7), y la temperatura de reacción es habitualmente aproximadamente de 60 °C a 150 °C, de forma preferible aproximadamente de 80 °C a 120 °C. El compuesto (9) producido se obtiene en forma de una sal del ácido usado, o se puede recuperar en la forma de una base libre por neutralización con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, si es necesario.

A continuación, el compuesto (9) se hace reaccionar con una alquilamina (compuesto (10)) en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido p-bencenosulfónico, ácido metanosulfónico etc.) en un disolvente (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, benceno, tolueno, xileno, mesitileno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N, N-dimetilformamida) para preparar un derivado de biguanida (compuesto (11)). El ácido y el compuesto (10) se usan en una cantidad de aproximadamente de 1 a 2 equivalentes molares, de forma preferible aproximadamente de 1 a 1,3 equivalentes molares a 1 mol del compuesto (9), y la temperatura de reacción es de manera habitual aproximadamente de 60 °C a 170 °C, de forma preferible aproximadamente de 110 °C a 150 °C. El compuesto (11) producido se obtiene en forma de una sal del ácido usado, o se puede recuperar en forma de una base libre mediante neutralización con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, si es necesario.

A continuación, el compuesto (11) se hace reaccionar con un compuesto (12) para preparar un compuesto (13) o (14), (14') o (14'') que es un compuesto objetivo. El compuesto (11) se puede usar en la reacción en la forma de una sal de adición de ácido o una base libre. Como compuesto (12), además de cetonas y aldehídos, se pueden usar equivalentes de los mismos tales como acetales. La presente reacción se lleva a cabo en un disolvente que es el compuesto (12), o en una mezcla de disolventes obtenida agregando otro disolvente (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y una mezcla de los disolventes anteriores) al compuesto (12), o en un disolvente en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido p-bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, etc.) o una base (por ejemplo, piperidina, piridina, trietilamina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.). En la presente reacción, los productos son diferentes dependiendo del tipo de R^{1a} y las condiciones de reacción. Habitualmente, en presencia de un ácido, se produce una mezcla de un compuesto (14) y un compuesto (13), y cuando R^{1a} es un grupo fenilo, se produce preferentemente un compuesto (13). Por otra parte, en presencia de una base, se produce preferentemente un compuesto (14) en muchos casos con independencia del tipo de R^{1a}. La cantidad de ácido y base a utilizar es de aproximadamente 0,1 a 3 equivalentes molares, de forma preferible aproximadamente 0,3 a 1,5 equivalentes molares, con respecto a 1 mol de compuesto (11). Si un compuesto (12) no se usa como disolvente, la cantidad del compuesto (12) a usar es aproximadamente de 1 a 12 equivalentes molares, de forma preferible aproximadamente de 1 a 2 equivalentes molares con respecto a 1 mol de compuesto (11), y la temperatura de reacción es habitualmente de temperatura normal a aproximadamente 150 °C, de forma preferible aproximadamente de 60 °C a 80 °C. En presencia de un ácido, un compuesto (13) y un compuesto (14) se obtienen en forma de sal del ácido usado, o se recupera en forma de base libre mediante neutralización con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, etc., si es necesario. Se puede separar una sal de ácido o una base libre de un compuesto (13) y un compuesto (14) se puede separar y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice o por recristalización.

Además, el compuesto resultante (13) o una mezcla de compuestos (13) y (14) se puede calentar en agua o un disolvente acuoso (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, etc.) para convertirlo en un compuesto (14). La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 50 °C a 100 °C, de forma preferible de aproximadamente 80 °C a 100 °C. Un compuesto (14') es un tautómero de un compuesto (14).

Cuando una base libre del compuesto (13), (14), (14') o (14'') anteriormente obtenido se extrae con un éster de ácido acético (por ejemplo, acetato de etilo), se puede convertir en una sal de acetato junto con la hidrólisis de éster de ácido acético. Alternativamente, el compuesto se puede llevar a la sal de adición de ácido orgánico o inorgánico adecuada utilizando el ácido o sal de ácido anteriormente mencionados (por ejemplo, cloruro de sodio, bromuro de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio, nitrato de sodio, nitrato de potasio, etc.) en agua, un disolvente (por ejemplo, etanol, metanol, acetonitrilo, acetona, metil etil cetona, etc.), o un disolvente acuoso, y esta sal de adición de ácido se puede purificar mediante recristalización o cromatografía.

En el compuesto (1a) como se ha mencionado anteriormente, si la posición 6 del anillo de dihidrotriazina soporta un átomo de carbono asimétrico, se pueden separar dos tipos de isómeros ópticos en sus isómeros respectivos mediante resolución óptica normal. Esto es, se emplea adecuadamente un procedimiento de aislado y purificación de una sal objetivo por formación de la sal del diastereómero usando un ácido carboxílico ópticamente activo (por ejemplo, ácido D-láctico y L-láctico, ácido D-mandélico y L-mandélico, ácido, D-málico y L-málico, ácido, D-tartárico y L-tartárico, ácido dibenzoil y dibenzoil-L-tartárico, ácido ditoloil-D-tartárico y - ditoloil-L-tartárico, aminoácido ácido tal como ácido L-aspartico y D-aspartico, ácido D-glutámico y L-glutámico, y un derivado de un L-aminoácido y D-aminoácido sustituido con un grupo protector de N) o ácido sulfónico (por ejemplo, ácido alcanforsulfónico etc.), seguido por neutralización; cristalización preferencial; o cromatografía líquida de alto rendimiento usando una

columna ópticamente activa. El compuesto (1a) es un compuesto novedoso.

Los ejemplos de una realización preferida del compuesto (1a) incluyen un compuesto en el que R_1 de la fórmula general (1a) es (i) un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, átomo de halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , grupo sulfonamido y haloalcoxi C_{1-6} , (ii) un grupo naftilo, (iii) un grupo heterocíclico, un grupo alquilo heterocíclico o un grupo aminoalquilo heterocíclico, (iv) un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, o (v) un grupo cicloalquilo o un grupo cicloalquil alquilo. Ejemplos de una realización más preferida incluyen un compuesto en el que R_1 de la anteriormente mencionada fórmula general (1a) es un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente, R_3 es un grupo metilo, y R_4 es un grupo metilo.

El compuesto (1a) no es solo útil en la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas en seres humanos y otros mamíferos (perro, gato, oveja, cerdo, caballo, vaca, etc.), aves (pollo, patos, pato doméstico, codorniz, pavo, etc.) y peces (besugo, alevines de pez limón, anguila, etc.) mediante la administración oral o parenteral, pero también es extremadamente útil como bactericida y desinfectante externo. Cuando se usa como bactericida externo o agente desinfectante, el compuesto no solo se puede usar con el fin de esterilizar o desinfectar el sitio de una lesión, el sitio de una quemadura o el sitio de una úlcera de decúbito, o con el fin de esterilizar o desinfectar el sitio de una intervención quirúrgica antes y después de la misma, sino que también se puede usar para esterilizar o desinfectar la mano o el brazo de un miembro del personal médico, o para esterilizar o desinfectar equipo médico o un entorno médico (edificio y sus instalaciones).

El compuesto (1a) también se puede usar como antiséptico o conservante de cosméticos (crema, emulsión, loción, etc.).

Como medicina de la presente invención, el compuesto (1a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como tal, pero generalmente, es preferible en forma de una preparación médica que contiene los principios activos anteriormente mencionados y 1 o 2 aditivos farmacéuticos más. Los ejemplos de dicha preparación farmacéutica incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, supositorios, agentes en pasta, pomadas, cremas, geles, cremas de tipo gel, lociones, emulsiones, suspensiones, cataplasmas, escayolas, linimentos, aerosoles, jarabes, agentes para la cavidad bucal, colirios y gotas nasales. Los comprimidos anteriormente mencionados pueden ser comprimidos recubiertos tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos de gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico y comprimidos con recubrimiento de película, o pueden ser comprimidos de doble capa o multicapa. Entre ellos, la medicina de la presente invención de forma preferible tiene la forma farmacéutica de un agente externo, más preferentemente una forma farmacéutica de líquido externo.

La preparación farmacéutica anteriormente mencionada se puede preparar según el procedimiento conocido per se o que sea convencional en el campo farmacéutico.

En la medicina de la presente invención, para preparar preparaciones sólidas tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y gránulos, se pueden usar como aditivos de la preparación, por ejemplo, excipientes, aglutinantes, agentes disgregantes, tensioactivos o lubricantes. Los ejemplos de dichos excipientes incluyen azúcares tales como lactosa, azúcar blanco y glucosa; almidones tal como almidón; y celulosa cristalina; etc. Los ejemplos de aglutinantes incluyen azúcares o alcoholes azucarados tales como glucosa y maltitol; polisacáridos tales como almidón; polímeros naturales tales como gelatina; derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; y compuestos poliméricos sintéticos tales como polivinilpirrolidona. Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen almidón, alginato de sodio, almidón de maíz, hidroxipropilalmidón, polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica. Los ejemplos de lubricantes incluyen sal de ácido esteárico, talco, ácido bórico en polvo y polietilenglicol. Los ejemplos de tensioactivos incluyen ésteres de ácido graso.

Cuando la medicina de la presente invención tiene una forma farmacéutica de supositorio, la medicina de la presente invención se puede preparar incorporando el compuesto (1a) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, opcionalmente, anestésicos locales, agentes antihistamina, astringentes locales, sulfofármacos, antibióticos, compuestos terapéuticos para heridas, tensioactivos, vitaminas, extractos de fármaco crudo, ácidos biliares, antisépticos, excipientes, estimulantes de la absorción o aminoácidos en una base lipófila, una base hidrófila, o una base en emulsión.

Cuando la medicina de la presente invención tiene una forma farmacéutica de inyecciones, la medicina de la presente invención se puede preparar incorporando el compuesto (1a) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, opcionalmente, aditivos de preparación tales como solubilizantes, tampones y agentes de voladura en un disolvente soluble en agua o un disolvente insoluble en agua. Es preferible que las inyecciones de la presente invención estén esterilizadas y sean isotónicas con respecto a la sangre, y las inyecciones pueden contener cloruro de sodio, glucosa o glicerina, etc. para que sean isotónicas con respecto a la sangre. Además, en las preparaciones farmacéuticas pueden estar opcionalmente presentes agentes colorantes, conservantes, perfumes, aromas o edulcorantes.

Quando la medicina de la presente invención tiene una forma farmacéutica de pomada, la medicina de la presente invención se puede preparar incorporando el compuesto (1a) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, opcionalmente, aditivos de preparación, tales como agentes emulsionantes, tales como tensioactivos aniónicos o no iónicos, y conservantes tales como ésteres del ácido paraoxibenzoico en bases tales como bases lipófilas tales como vaselina, parafina líquida, silicona y aceite vegetal, bases en emulsión tales como vaselina hidrófila y lanolina purificada; bases solubles en agua tal como macrogol.

Quando la medicina de la presente invención tiene una forma farmacéutica de gel, la medicina de la presente invención se puede preparar incorporando el compuesto (1a) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, opcionalmente, aditivos de preparación tales como alcoholes inferiores, agentes neutralizantes, tensioactivos y estimulantes de la absorción en una base obtenida agregando un agente gelificante (por ejemplo, polímero de carboxivinilo, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa y éster del ácido alginico con propilenglicol, etc.) al agua.

Quando la medicina de la presente invención tiene una forma farmacéutica de cremas, la medicina de la presente invención se puede preparar incorporando el compuesto (1a) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, opcionalmente, aditivos de preparación tales como agentes emulsionantes, antisépticos, estimulantes de la absorción y agentes de prevención de erupciones en una base que contiene ésteres de ácido graso (por ejemplo, éster de ácido mirístico, éster de ácido palmítico, sebacato de dietilo, laurato de hexilo, isooctato de cetilo, etc.), alcoholes inferiores (por ejemplo, etanol, isopropanol, etc.), hidrocarburos (por ejemplo, parafina líquida, escualano, etc.), alcoholes polihídricos (por ejemplo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, etc.) o alcoholes superiores (por ejemplo, 2-hexildecanol, cetanol, 2-octildodecanol, etc.).

Además, para obtener cremas tipo gel que tengan una naturaleza entre la de las cremas y la de los geles, se puede añadir un agente gelificante y un agente neutralizante a las cremas anteriormente mencionadas.

Quando la medicina de la presente invención tiene una forma farmacéutica de líquido externo, la medicina de la presente invención se puede preparar incorporando el compuesto (1a) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, opcionalmente, aditivos de preparación tales como tampones, estabilizantes, antisépticos, agentes de ajuste del pH, disolventes, aromas, geles, correctores, y agentes refrescantes en un disolvente. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen, por ejemplo, glicerina, propilenglicol, etanol, isopropanol, butilenglicol, agua, sorbitol, manitol, xilitol, glucosa, ácido ϵ -aminocaproico, glicina, sal de ácido glutámico, hialuronato de sodio, polietilenglicoles, polímeros de carboxivinilo, alcoholes superiores tales como cetanol y alcohol estearílico, ésteres de ácido graso tales como ésteres de ácido graso de cadena intermedia y miristato de isopropilo, ácidos grasos superiores tales como ácido esteárico, escualano, parafina líquida, vaselina blanca y lanolina purificada.

En el presente documento, los ejemplos de líquidos externos incluyen preparaciones líquidas sometidas a uso externo tal como formación de cenizas, inyección, compresión por vía húmeda, inhalación, pulverización, administración de enema, baño para recubrimiento de fármacos, paños para limpieza, desinfección, colirios, baños oculares, gotas óticas y gotas nasales.

Los aerosoles se pueden preparar usando líquidos externos de la presente invención junto con un propulsor normal. Los ejemplos de propulsor incluyen dimetil éter, gas licuado del petróleo, N_2 gaseoso, óxido de nitrógeno gaseoso, CO_2 gaseoso, y un gas alternativo a los clorofluorocarbonos. Se puede usar aire comprimido sin utilizar un propulsor. Alternativamente se puede usar una mezcla de estos.

La vía de administración, la dosis y la frecuencia de administración de la medicina de la presente invención no están particularmente limitadas, y se pueden seleccionar de manera adecuada dependiendo de diferentes condiciones tales como el tipo de enfermedad a tratar, edad y peso corporal de los pacientes, síntomas y gravedad de las enfermedades. Más específicamente, una dosis terapéutica como agente antibacteriano es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por adulto y día en el caso de la administración oral. Cuando la medicina de la presente invención es un agente externo con los fines de esterilización o desinfección, es preferible que la dosis se ajuste de forma que el principio activo sea de 0,01 a 10 % en peso.

Ejemplos

La presente invención se explicará ampliamente con más detalle mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplo de trabajo 1

Clorhidrato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-decilamino-2-(4'-metoxibencilamino)-1,3,5-triazina.

80 ml de metanol, 120 ml de acetona y 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 2,0 g (4,6 mmoles) de diclorhidrato de N'-(4-metoxibencil)-N⁵-decil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 21 horas. Tras la eliminación del disolvente por evaporación a presión reducida, el residuo se disolvió en una solución acuosa de acetonitrilo al 80 %, y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó sometiéndolo a cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo/etanol/ácido acético (9:0,5:9,5) para obtener 1,7 g de un sólido resinoso incoloro. RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH_3),

1,1-1,6 (16H, m), 1,40 (6H,s, (CH₃)₂C), 3,28 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 3,77 (3H,s,CH₃O), 4,45 (2H, d, J = 5 Hz, ArCH₂NH), 6,81 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,11 (1H, tipo t a, NHCH₂), 7,19 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,45 (1H, tipo t a, ArCH₂NH), 8,47, 8,60 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

- Mediante ¹H-¹HCO¹SY, se reconoció el acoplamiento entre las señales de NHCH₂ (δ: 3,28), NHCH₂ (δ: 7,11), ArCH₂NH (δ: 4,45) y ArCH₂NH (δ: 7,45). Además, no se reconoció el acoplamiento entre las señales NH y NH⁺ del anillo de la triazina (δ: 8,47, 8,60) y otros protones.

Ejemplo de trabajo 2

Metanosulfonato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-decilamino-2-bencilamino-1,3,5-triazina

- A una solución de 11,0 g (27,2 mmoles) del diclorhidrato de N¹-bencil-N⁵-decil-biguanida en 150 ml de metanol se añadieron 16 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. Tras la eliminación del disolvente por evaporación a presión reducida, el residuo se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, y se añadieron al residuo 100 ml de acetona y 16 g (19,0 mmoles) de piperidina. La mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas, y a continuación se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se lavó con agua, y se secó lo suficiente a presión reducida para obtener 10,0 g de un sólido resinoso incoloro. A continuación, 2,5 g (6,7 mmoles) del sólido anterior se disolvieron en 50 ml de acetona, y se añadieron a la misma 16 g (16,7 mmoles) de ácido metanosulfónico. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida para dar un residuo, que se disolvió en acetonitrilo acuoso al 70 %. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,5)), y se añadió éter para la cristalización, dando como resultado 2,6 g de cristales incoloros con un punto de fusión no superior a 50 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,6 (16H, m), 1,40 (6H,s, (CH₃)₂C), 2,76 (3H,s,CH₃SO₃⁻), 3,22 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 4,50 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂NH), 7,16 (1H, tipo t a, NH), 7,2-7,3 (5H, m, ArH), 7,60 (1H, t, J = 6 Hz, NH), 7,96, 8,09 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 3

Clorhidrato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-(3',4'-dimetoxibencilamino)-4-decilamino-1,3,5-triazina

- 75 ml de metanol, 120 ml de acetona y 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 3,5 g (7,5 mmoles) de diclorhidrato de N¹-(3,4-dimetoxibencil)-N⁵-dodecil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,2)), y se disolvió en acetonitrilo acuoso al 70 %. La solución se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y el residuo se secó lo suficiente a presión reducida para obtener 2,2 g de un sólido resinoso incoloro. RMN ¹H (CDCl₃)δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,6 (16H, m), 1,42 (6H,s, (CH₃)₂C), 3,30 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 3,85, 3,86 (cada 3H,s,CH₃O), 4,46 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂), 6,7-6,9 (3H, m, ArH), 7,12, 7,46 (cada 1H, tipo t a, NH), 8,51, 8,63 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 4

Clorhidrato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-decilamino-2-(4'-metoxifenetilamino)-1,3,5-triazina

- 125 ml de metanol, 80 ml de acetona y 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 2,0 g (4,5 mmoles) de diclorhidrato de N¹-(4-metoxifenetil)-N⁵-decil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo/metanol/ácido acético (8:0,6:0,6)), y se disolvió en acetonitrilo acuoso al 70 %. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, seguido por secado suficiente a presión reducida para obtener 2,1 g de un sólido resinoso incoloro. RMN ¹H (CDCl₃)δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,12-1,6 (16H, m), 1,43 (6H,s, (CH₃)₂C), 2,80 (2H, t, J = 7 Hz, ArCH₂CH₂NH), 3,33 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 3,51 (2H, tipo dt a, ArCH₂CH₂NH), 3,77 (3H,s,CH₃O), 6,82 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,11 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,08-7,16 (1H, solapamiento, NHCH₂), 7,21 (1H, tipo t a, ArCH₂CH₂NH), 8,49, 8,51 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Mediante ¹H-¹HCO¹SY, se reconoció el acoplamiento entre las señales de NHCH₂ (δ: 3,33) y NHCH₂ (δ: 7,08-7,16), ArCH₂CH₂NH (δ: 2,80) y ArCH₂CH₂NH (δ: 3,51), ArCH₂CH₂NH (δ: 3,51) y ArCH₂CH₂NH (δ: 7,21). Además, no se reconoció el acoplamiento entre las señales NH y NH⁺ (δ: 8,49,8,51) del anillo de la triazina y otros protones.

Ejemplo de trabajo 5

- Clorhidrato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-nonilamino-2-(4'-metoxifenetilamino)-1,3,5-triazina

100 ml de metanol, 40 ml de acetona y 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 2,0 g (4,6 mmoles) de diclorhidrato de N¹-(4-metoxifenetil)-N⁵-nonil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar un residuo, que se disolvió en etanol acuoso. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna

de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo/metanol/ácido acético (8:0,7:0,7)) para obtener 1,2 g de un sólido resinoso incoloro. RMN ^1H (CD_3OD) δ : 0,90 (3H, t, J = 7 Hz, CH_3), 1,2-1,5 (18H, m, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1,66 (2H, m, NHCH_2CH_2), 2,91 (2H, t, J = 7 Hz, ArCH_2CH_2), 3,29 (2H, t, J = 6 Hz, NHCH_2CH_2), 3,56 (2H, t, J = 7 Hz, ArCH_2CH_2), 3,77 (3H,s, CH_3O), 6,88 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz, ArH).

5 Ejemplo de trabajo 6

Clorhidrato de 4-undecilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-(4'-metoxifenetilamino)-1,3,5-triazina

100 ml de metanol, 40 ml de acetona y 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 2,0 g (4,3 mmoles) de diclorhidrato de N^1 -(4-metoxifenetil)- N^5 -undecil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo/metanol/ácido acético (8:0,5:0,5)), y se disolvió en etanol acuoso. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, seguido por secado suficiente a presión reducida para obtener 16 g de un sólido resinoso incoloro. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,85 (3H, m, CH_3), 1,0-1,6 (18H, m), 1,35 (6H,s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2,74 (2H, m, ArCH_2CH_2), 3,26 (2H, m, NHCH_2), 3,42 (2H, m, ArCH_2CH_2), 3,72 (3H,s, CH_3O), 6,86 (2H, m, ArH), 7,14 (2H, m, ArH), 7,1-8,4 (3H, m, NHx3), 8,49 (1H, s a, NH^+).

15 Ejemplo de trabajo 7

Clorhidrato de 5 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-decilamino-2-(4'-hidroxibencilamino)-1,3,5-triazina

25 ml de metanol, 40 ml de acetona y 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 1,9 g (4,5 mmoles) de diclorhidrato de N^1 -(4-hidroxibencil)- N^5 -decil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en acetonitrilo acuoso al 80 % para obtener 0,4 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 109 a 111 $^\circ\text{C}$. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH_3), 1,2-1,6 (16H, m), 1,46 (6H,s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3,32 (2H, tipo dt a, NHCH_2), 4,41 (2H,d, J = 6 Hz, ArCH_2), 6,81 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,11 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,24 (2H, m, NH X 2), 8,13, 8,44, 8,83 (cada 1H, sa, NH, OH, NH^+)

Ejemplo de trabajo 8

25 Clorhidrato de 4-octilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-(4'-hidroxibencilamino)-1,3,5-triazina

25 ml de metanol, 40 ml de acetona y 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 16 g (4,6 mmoles) de diclorhidrato de N^1 -(4-hidroxibencil)- N^5 -octil-biguanida, y la mezcla se agitó a 40 $^\circ\text{C}$ durante 63 horas, y se mantuvo a reflujo durante 8 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar un residuo, que se disolvió en acetonitrilo acuoso al 80 %. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (8:2)) para obtener 16 g de un sólido resinoso incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH_3), 1,0-1,6 (12H, m), 1,40 (6H,s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3,31 (2H, m, NHCH_2), 4,42 (2H, m, ArCH_2), 6,82 (2H, d, J = 7 Hz, ArH), 7,09 (2H, d, J = 7 Hz, ArH), 7,0-7,2 (1H, solapamiento), 7,26, 8,19, 8,25 (cada 1H, m).

35 Ejemplo de trabajo 9

Clorhidrato de 4-undecilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-(4'-hidroxibencilamino)-1,3,5-triazina

25 ml de metanol, 40 ml de acetona y 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 2,0 g (4,5 mmoles) de diclorhidrato de N^1 -(4-hidroxibencil)- N^5 -undecil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (8:1,5)), y a continuación se recrystalizó en acetonitrilo acuoso al 80 % para obtener 0,73 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 110 a 112 $^\circ\text{C}$. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH_3), 1,1-1,6 (20H, m), 1,46 (6H,s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3,32 (2H, tipo dt a, NHCH_2), 4,41 (2H, d, J = 5 Hz, ArCH_2), 6,80 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,11 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,25 (2H, m, NH X 2), 8,13, 8,44, 8,86 (cada 1H, s a, NH, OH, NH^+).

45 Ejemplo de trabajo 10

Clorhidrato de 3,6-dihidro-4-decilamino-2-(4'-metoxifenetilamino)-1,3, 5-triazina

200 ml de n-butanol, 6 ml (67,8 mmoles) de metilal y 0,7 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 2,5 g (5,6 mmoles) de diclorhidrato de N^1 -(4-metoxifenetil)- N^5 -decil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 68 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se disolvió en acetonitrilo acuoso al 80 %. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo/metanol/ácido acético (8:0,7:0,7)) para obtener 0,7 g de un sólido resinoso incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH_3), 1,1-1,9 (16H, m), 2,80 (2H, t, J = 7 Hz, ArCH_2CH_2), 3,34 (2H, tipo dt a, NHCH_2), 3,52 (2H, tipo dt a, ArCH_2CH_2), 3,78 (3H,s, CH_3O), 4,47 (2H,s, CH_2),

6,83 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,12 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,3-7,5 (2H, m, NH₃₂), 8,24 (2H, m, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 11

Clorhidrato de 4-Undecilamino-3,4-dihidro-6-metil-2-(4'-metoxibencilamino)-1,3,5-triazina

Con enfriamiento mediante hielo, 100 ml de etanol, 5 ml (89,2 mmoles) de acetaldehído y 0,4 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 4,0 g (8,9 mmoles) de diclorhidrato de N¹-(4-metoxibencil)-N⁵-undecil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,5)), y se disolvió en acetonitrilo acuoso al 70 %. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, seguido por secado suficiente a presión reducida para obtener 1,4 g de un sólido resinoso incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,2-1,4 (16H, m), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz, HCCCH₃), 1,50 (2H, m, NHCH₂CH₂), 3,29 (2H, tipo dt a, NHCH₂CH₂), 3,77 (3H, s, CH₃O), 4,45 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂NH), 4,72 (1H, m, HCCCH₃), 6,82 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,27 (1H, tipo t a, NH), 7,58 (1H, t, J = 6 Hz, NH), 8,33, 8,45 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 12 (1) y Ejemplo de referencia 12 (2)

Clorhidrato de 4-octilamino-2-(3',4'-diclorobencilamino)-3,6-dihidro-6,6-dimetil-1,3,5-triazina (1), y clorhidrato de 2-amino-4-octilamino-1-(3',4'-diclorobencil)-1,6-dihidro-6,6-dimetil-1,3,5-triazina (2)

25 ml de metanol, 40 ml de acetona y 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 1,8 g (4,4 mmoles) de clorhidrato de N¹-(3',4'-diclorobencil)-N⁵-octil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetonitrilo acuoso al 80 %. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,5 g de un sólido resinoso incoloro (1) de la primera fracción principal de elución con una mezcla de cloroformo y metanol (95:), y 0,7 g de un sólido resinoso incoloro (2) de la segunda fracción principal de elución.

(1) RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,2-1,6 (12H, m), 1,45 (6H, s, (CH₃)₂C), 3,24 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 4,46 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂NH), 7,11 (1H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,15 (1H, tipo t a, NHCH₂), 7,35 (1H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,36 (1H, s, ArH), 7,71 (1H, tipo t a, ArCH₂NH), 8,54, 8,58 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Mediante ¹H-¹H COSY, se reconoció el acoplamiento entre las señales de NHCH₂ (δ: 3,24) y NHCH₂ (δ: 7,15), ArCH₂NH (δ: 4,46) y ArCH₂NH (δ: 7,71). Además, no se reconoció el acoplamiento entre las señales NH y NH⁺ (δ: 8,54, 58) del anillo de la triazina y otros protones.

(2) RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,6 (12H, m), 1,47 (6H, s, (CH₃)₂C), 3,21 (2H, m, NHCH₂), 4,79 (2H, m, ArCH₂), 5,9-6,6 (2H, a, NH₂), 7,05-7,45 (3H, m, ArH), 7,30-7,45 (1H, solapamiento, NHCH₂), 9,03 (1H, m, NH⁺).

Mediante ¹H-¹H COSY, se reconoció el acoplamiento entre las señales de NHCH₂ (δ: 3,21) y NHCH₂ (δ: 7,30-7,45). No se reconoció el acoplamiento entre las señales NH₂ (δ: 5,9-6,6) y NH⁺ (δ: 9,03) y otros protones.

Ejemplo de referencia I

Clorhidrato de 2-amino-1,6-dihidro-6,6-dimetil-4-nonilamino-1-(2',3',4'-trifluorofenil)-1,3,5-triazina

50 ml de metanol, 80 ml de acetona y 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 1,3 g (3,0 mmoles) de diclorhidrato de N¹-(2,3,4-trifluoroanilino)-N⁵-nonil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo/metanol/ácido acético (9:0,5:0,5)), y se disolvió en etanol acuoso al 80 %. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, seguido por secado suficiente a presión reducida para obtener 1,2 g de un sólido resinoso color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,6 (14H, m), 1,44 (6H, s, (CH₃)₂C), 3,32 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 7,12 (1H, m, ArH), 8,46 (1H, m, ArH).

Ejemplo de referencia II

Clorhidrato de 2-amino-1,6-dihidro-6,6-dimetil-4-decilamino-1-(4'-metoxifenil)-1,3,5-triazina

50 ml de metanol, 40 ml de acetona y 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 1,5 g (3,6 mmoles) de diclorhidrato de N¹-(4-metoxifenil)-N⁵-decil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1)). El eluato se disolvió en acetonitrilo acuoso al 80 %, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, seguido por secado suficiente a presión reducida para obtener 0,92 g de un sólido resinoso color amarillo claro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,7 (16H, m), 1,49 (6H, s, (CH₃)₂C), 3,33 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 3,86 (3H, s, CH₃O), 4,4-5,5 (2H, a, NH₂), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,95 (1H, t, J = 6 Hz, NHCH₂), 9,83 (1H, m, NH⁺).

Ejemplo nde referencia III

Clorhidrato de 4-amino-3,6-dihidro-6-dodecil-2-(4'-metoxifenetilamino)-1,3,5-triazina (1); clorhidrato de 2,4-diamino-1,6-dihidro-6-dodecil-1-(4'-metoxifenetil)-1,3,5-triazina (2)

100 ml de etanol, 8,8 ml (37,1 mmoles) de 1-tridecanal y 0,8 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,0 g (18,4 mmoles) de clorhidrato de N¹-(4-metoxifenetil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. La primera fracción principal eluida con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,5) se recrystalizó en acetonitrilo acuoso al 70 % para obtener 0,92 g de cristales incoloros (1) con un punto de fusión de 100 a 102 °C, y el segundo eluato principal se recrystalizó en acetonitrilo acuoso al 70 % para obtener 1,1 g de cristales incoloros (2) con un punto de fusión de 165 a 170 °C.

(1) RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,2-1,5 (20H, m), 1,64 (2H, m, HCCH₂), 2,78 (2H, t, J = 8 Hz, ArCH₂CH₂NH), 3,50 (2H, tipo dt a, ArCH₂CH₂NH), 3,77 (3H, s, CH₃O), 4,63 (1H, tipo t a, HCCH₂), 6,82 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,12 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,46 (1H, t, J = 6 Hz, ArCH₂CH₂NH), 8,43, 8,77 (cada 1H, m, NH, NH⁺).

Mediante ¹H-¹H COSY, se reconoció el acoplamiento entre las señales de HCCH₂ (δ: 1,64) y HCCH₂ (δ: 4,63), ArCH₂CH₂NH (δ: 2,78) y ArCH₂CH₂NH (δ: 3,50), ArCH₂CH₂NH (δ: 3,50) y ArCH₂CH₂NH (δ: 7,46). Además, no se reconoció el acoplamiento entre las señales NH y NH⁺ (δ: 8,43, 8,77) del anillo de la triazina y otros protones.

(2) RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,5 (20H, m), 1,60 (2H, m, HCCH₂), 2,91 (2H, m, ArCH₂CH₂), 3,10, 4,02 (cada 1H, m, m, ArCH₂CH₂), 3,78 (3H, s, CH₃O), 4,20 (1H, m, HCCH₂), 6,84 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 6,8-7,4 (2H, a, NH₂), 7,20 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 8,05 (2H, m, NH₂), 8,54 (1H, s a, NH⁺).

Ejemplo de referencia IV

Clorhidrato de 4-amino-3,6-dihidro-6-dodecil-2-(4'-metoxibencilamino)-1,3,5-triazina (1), clorhidrato de 2,4-diamino-1,6-dihidro-6-dodecil-1-(4'-metoxibencil)-1,3,5-triazina (2)

100 ml de etanol, 9,2 ml (38,7 mmoles) de 1-tridecanal y 0,8 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,0 g (19,4 mmoles) de clorhidrato de N¹-(4-metoxibencil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. La primera fracción principal se eluyó con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,5) y se recrystalizó en acetonitrilo acuoso al 70 % para obtener 3,0 g de cristales incoloros (1) con un punto de fusión de 162 a 164 °C, y el segundo eluato principal se recrystalizó en acetonitrilo acuoso al 70 % para obtener 1,3 g de cristales incoloros (2) con un punto de fusión de 182 a 184 °C.

(1) RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,2-1,5 (20H, m), 1,68 (2H, m, HCCH₂), 3,77 (3H, s, CH₃O), 4,42 (2H, m, ArCH₂NH), 4,63 (1H, tipo t a, HCCH₂), 4,9-5,2 (1H, a, NH), 6,83 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,18 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,72 (1H, t, J = 6 Hz, ArCH₂NH), 8,45, 8,69 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

(2) RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,6 (20H, m), 1,66 (2H, m, HCCH₂), 3,78 (3H, s, CH₃O), 3,97, 4,91 (cada 1H, m, m, ArCH₂), 4,33 (1H, m, HCCH₂), 6,82 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,13 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 6,4-8,9 (3H, a, NHx3), 8,28 (1H, m, NH).

Ejemplo de referencia V

Clorhidrato de 4-amino-6-octil-3,6-dihidro-2-(4'-trifluorometilbencilamino)-1,3,5-triazina

100 ml de etanol, 4,4 ml (25,6 mmoles) de 1-nonanal y 0,7 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,0 g (1,6,9 9 mmoles) de clorhidrato de N¹-(4-trifluorometilbencil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 26 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,5)) para dar un residuo, que se disolvió en etanol acuoso al 80 %. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, seguido por secado suficiente a presión reducida para obtener 2,3 g de un sólido resinoso incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,5 (12H, m), 1,70 (2H, m, HCCH₂), 9,57 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂NH), 4,73 (1H, t, J = 6 Hz, HCCH₂), 5,3-5,8 (1H, a, NH), 6,8-7,5 (1H, a, NH), 7,40 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 8,07 (1H, t, J = 6 Hz, ArCH₂NH), 8,49,8,59 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de referencia VI

Clorhidrato de 4-amino-3,6-dihidro-6-decil-2-(4'-trifluorometilbencilamino)-1,3,5-triazina (1), clorhidrato de 2,4-diamino-1,6-dihidro-6-decil-1-(4'-trifluorometilbencil)-1,3,5-triazina (2)

100 ml de etanol, 5,3 ml (25,7 mmoles) de 1-undecanal y 0,7 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,01 g (16,9 mmoles) de clorhidrato de N¹-(4-trifluorometilbencil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. La primera fracción principal eluida con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,5) se recrystalizó en acetonitrilo acuoso al 80 % para obtener 1,41 g de cristales incoloros (1) con un punto de fusión de 163 a 166 °C, y el segundo eluato principal se recrystalizó en acetonitrilo acuoso al 80 % para obtener 0,87 g de

cristales incoloros (2) con un punto de fusión de 208 a 211 °C.

- (1) RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,5 (16H, m), 1,70 (2H, m, HCCH₂), 4,58 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂NH), 4,73 (1H, t, J = 6 Hz, HCCH₂), 5,6-6,3 (1H, a, NH), 6,7-7,3 (1H, a, NH), 7,42 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,57 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 8,08 (1H, t, J = 6 Hz, ArCH₂NH), 8,49, 8,50 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).
- 5 (2) RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,8 (18H, m), 4,31,5,19 (cada 1H, ABq, J = 17 Hz, ArCH₂), 4,51 (1H, m, HCCH₂), 6,9-7,4 (2H, a, NH₂), 7,45 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,91 (2H, s a, NH₂), 9,04 (1H, s a, NH⁺).

Ejemplo de referencia VII

Clorhidrato de 4-Amino-6-undecil-3,6-dihidro-2-(4'-trifluorometilbencilamino)-1,3,5-triazina

- 10 100 ml de etanol, 5,6 ml (25,4 mmoles) de 1-dodecanal y 0,7 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,0 g (16,9 mmoles) de clorhidrato de N¹-(4-trifluorometilbencil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 26 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,5)). Se añadió una solución acuosa de acetonitrilo al eluato para obtener 2,4 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 144 a 149 °C. RMN ¹H
- 15 (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,5 (18H, m), 1,69 (2H, m, HCCH₂), 4,57 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂NH), 4,72 (1H, t, J = 6 Hz, HCCH₂), 5,3-5,8 (1H, a, NH), 6,9-7,4 (1H, a, NH), 7,40 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 8,06 (1H, tipo t a, ArCH₂NH), 8,47, 8,58 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de referencia VIII

Clorhidrato de 2,4-diamino-1,6-dihidro-6-heptil-1-(4'-terc-butilfenil)-1,3,5-triazina

- 20 100 ml de etanol, 4,3 g (33,1 mmoles) de 1-octanal y 0,9 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 6,0 g (22,2 mmoles) de clorhidrato de N¹-(4-terc-butilfenil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se enfrió. Los cristales incoloros precipitados resultantes se recogieron por filtración, y se recrystalizaron en etanol acuoso al 80 % para obtener 4,2 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 239 a 241 °C.
- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,77 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,4 (10H, m), 1,24 (9H, s, (CH₃)₂C), 1,49 (2H, m, HCCH₂), 4,85 (1H, m, HCCH₂), 6,3-6,8 (1H, a, NH), 7,2-7,8 (2H, solapamiento, NH), 7,23 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,47 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 8,71 (1H, s a, NH⁺).

Ejemplo de referencia IX

Clorhidrato de 6-octil-2,4-diamino-1,6-dihidro-1-(4'-terc-butilfenil)-1,3,5-triazina

- 30 100 ml de etanol, 4,8 ml (27,9 mmoles) de 1-nonanal y 0,8 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,0 g (18,5 mmoles) de clorhidrato de N¹-(4-terc-butilfenil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,5)), y se recrystalizó en acetonitrilo acuoso al 70 % para obtener 16 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 231 a 234 °C.
- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,86 (3H, t, J = 6 Hz, CH₃), 1,1-1,5 (12H, m), 1,36 (9H, s, (CH₃)₃C), 1,67 (2H, m, HCCH₂), 9,91 (1H, m, HCCH₂), 5,2-5,6 (1H, a, NH), 6,4-6,8 (1H, a, NH), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,55 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,8-8,1 (1H, a, NH), 9,77 (1H, s a, NH⁺).

Ejemplo de referencia X

Clorhidrato de 2,4-Diamino-1,6-dihidro-6-nonil-1-(4'-terc-butilfenil)-1,3,5-triazina

- 40 100 ml de etanol, 5,2 g (33,3 mmoles) de 1-decanal y 0,9 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 6,0 g (22,2 mmoles) de clorhidrato de N¹-(4-terc-butilfenil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se enfrió. Los cristales precipitados resultantes se filtraron, y se recrystalizaron en etanol acuoso al 80 % para obtener 3,1 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 238 a 240 °C.
- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,78 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,4 (14H, m), 1,24 (9H, s, (CH₃)₃C), 1,49 (2H, m, HCCH₂), 4,85 (1H, m, HCCH₂), 6,4-6,8 (1H, a, NH), 7,2-7,8 (2H, m, NH), 7,23 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,47 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 8,74 (1H, m, NH⁺).

Ejemplo de referencia XI

Clorhidrato de 4-amino-3,6-dihidro-6-nonil-2-(4'-terc-butilanilino)-1,3,5-triazina

- 50 50 ml de etanol y 50 ml de agua se añadieron a 2,0 g (4,9 mmoles) del compuesto del Ejemplo de referencia X, y la mezcla se ajustó a un pH de 11 a 12 con hidróxido de sodio 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y se enfrió. Los cristales precipitados resultantes se filtraron, y se recrystalizaron en metanol. Tras la adición de 50 ml de

metanol a los cristales, la mezcla se disolvió con calentamiento, y se añadieron 0,9 ml de ácido clorhídrico concentrado a lo anterior. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetonitrilo acuoso al 70 %. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, seguido por secado suficiente a presión reducida para obtener 1,2 g de un sólido resinoso incoloro.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,6 (14H, m), 1,29 (9H, s, (CH₃)₃C), 1,74 (2H, m, HCCH₂), 4,78 (1H, tipo t a, HCCH₂), 5,0-5,4 (1H, a, NH), 7,29 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,36 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 8,48 (1H, m, NH), 8,83 (1H, s a, NH), 9,52 (1H, m, NH⁺).

Ejemplo de referencia XII

Clorhidrato de 6-octil-2,4-diamino-1,6-dihidro-1-(2'-metoxi-5'-terc-butilfenil)-1,3,5-triazina

- 10 100 ml de etanol, 3,7 g (26,2 mmoles) de 1-nonanal y 0,8 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 6,0 g (20,0 mmoles) de clorhidrato de N¹-(2-metoxi-5-terc-butilfenil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,5)). El eluato se disolvió en etanol acuoso al 80 %, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol y éter para obtener 2,3 g de cristales de color amarillo claro con un punto de fusión de 217 a 219 °C.
- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,77 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 0,9-1,5 (14H, m), 1,21 (9H, s, (CH₃)₃C), 3,75 (3H, s, CH₃O), 4,69, 4,89 (1H, m, m, HCCH₂), 6,2-6,6 (1H, a, NH), 7,00-7,60 (2H, solapamiento, NH), 7,09 (1H, m, ArH), 7,30 (1H, m, ArH), 7,41 (1H, m, ArH), 8,58, 8,63 (1H, m, m, NH⁺).

Ejemplo de referencia XIII

- 20 Clorhidrato de 4-Amino-6-octil-3,6-dihidro-2-(2'-metoxi-5'-terc-butilanilino)-1,3,5-triazina

50 ml de etanol y 50 ml de agua se añadieron a 2,0 g (4,7 mmoles) del compuesto del Ejemplo de referencia XII, y la mezcla se ajustó a un pH de 11 a 12 con hidróxido de sodio 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y a continuación se enfrió. Los cristales precipitados resultantes se filtraron, y se recristalizaron en etanol y éter para obtener 0,7 g de cristales de color amarillo claro con un punto de fusión de 129 a 132 °C.

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,7 (14H, m), 1,28 (9H, s, (CH₃)₃C), 3,76 (3H, s, CH₃O), 4,77 (1H, tipo t a, HCCH₂), 5,3-5,7 (1H, a, NH), 6,75 (1H, d, J = 8 Hz, ArH), 6,96 (1H, d, J = 3,8 Hz, ArH), 7,26 (1H, s a, ArH), 7,2-7,4 (2H, m, NH X 2), 8,12 (1H, m, NH).

Ejemplo de referencia XIV

Clorhidrato de 6-octil-2,4-diamino-1,6-dihidro-1-(4'-trifluorometoxifenil)-1,3,5-triazina

- 30 100 ml de etanol, 4,4 ml (25,6 mmoles) de 1-nonanal, y 0,7 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,0 g (16,8 mmoles) de clorhidrato de N¹-(4-trifluorometoxifenil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 9 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se recristalizó en etanol acuoso para obtener 0,7 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 216 a 220 °C.
- 35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,84 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1,0-1,4 (12H, m), 1,55 (2H, m, HCCH₂), 4,99 (1H, tipo t a, HCCH₂), 6,7-7,0 (1H, a, NH), 7,3-7,7 (2H, solapamiento, NH), 7,51 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,55 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,7-7,9 (1H, a, NH), 8,91 (1H, s a, NH⁺).

Ejemplo de referencia XV

Clorhidrato de 4-amino-6-octil-3,6-dihidro-2-(4'-trifluorometoxianilino)-1,3,5-triazina

- 40 80 ml de etanol y 50 ml de agua se añadieron a 6,4 g del compuesto del Ejemplo de referencia XIV (el disolvente del etanol acuoso en las aguas madre de recristalización se eliminó por destilación), y la mezcla se ajustó a un pH de 11 a 12 con hidróxido de sodio 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar un residuo, que se extrajo con cloroformo. El extracto se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se disolvió en 50 ml de metanol. Tras añadir a lo anterior 2,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (8:2)), y el eluato se disolvió en acetonitrilo acuoso al 70 %. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se secó lo suficiente a presión reducida para obtener 2,0 g de un sólido incoloro.
- 45 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,90 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,2-1,6 (12H, m), 1,73 (2H, m, HCCH₂), 4,83 (1H, m, HCCH₂), 7,27 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,56 (2H, d, J = 9 Hz, ArH).

- 50 **Ejemplo de referencia XVI**

Clorhidrato de 2,4-diamino-1,6-dihidro-6-nonil-1-(4'-trifluorometoxifenil)-1,3,5-triazina

100 ml de etanol, 4,7 ml (25,1 mmoles) de 1-decanal y 0,7 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,0 g (16,8 mmoles) de clorhidrato de N¹-(4-trifluorometoxifenil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 16

horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (8:1,5)), y se recrystalizó en etanol al 80 % para obtener 1,1 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 213 a 215 °C.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,8 (16H, m), 4,93 (1H, m, HCCH₂), 5,8-6,4 (1H, a, NH), 6,89 (1H, m, NH), 7,41 (4H, m, ArH), 7,79 (2H, m, NH₂), 9,73 (1H, m, NH⁺).

Ejemplo de referencia XVII

Clorhidrato de 4-Amino-3,6-dihidro-6-nonil-2-(4'-trifluorometoxianilino)-1,3,5-triazina

10 50 ml de etanol y 50 ml de agua se añadieron a 2,8 g del compuesto del Ejemplo de referencia XVI (el disolvente etanol al 80 % en las aguas madre de recrystalización se eliminó por destilación), y el pH de la mezcla se ajustó de 11 a 12 con hidróxido de sodio 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y se enfrió. Los cristales precipitados resultantes se filtraron para obtener 2,4 g de cristales incoloros. A continuación, los cristales se disolvieron en 50 ml de metanol, y se añadió a lo anterior 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetonitrilo acuoso al 70 %. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, seguido por secado suficiente a presión reducida para obtener 16 g de un sólido incoloro.

15 RMN ¹H (CDCl₃-D₂O) δ: 0,85 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,6 (14H, m), 1,76 (2H, m, HCCH₂), 4,82 (1H, t, J = 6 Hz, HCCH₂), 7,13 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,52 (2H, d, J=9 Hz, ArH).

Ejemplo de referencia XVIII

Clorhidrato de 2,4-diamino-1,6-dihidro-1-(2',3',4'-trifluorofenil)-6-nonil-1,3,5-triazina

20 100 ml de etanol, 5,3 ml (28,1 mmoles) de 1-decanal y 0,8 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,0 g (18,7 mmoles) de clorhidrato de N¹-(2,3,4-trifluorofenil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:2)), y se recrystalizó en acetonitrilo acuoso al 80 % para obtener 4,7 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 210 a 212 °C.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,8 (16H, m), 4,88 (1H, tipo t a, HCCH₂), 6,7-7,5 (2H, a, NH₂), 7,19 (2H, m, ArH), 7,5-7,9 (2H, a, NH₂), 9,63 (1H, s a, NH⁺).

Ejemplo de referencia XIX

Clorhidrato de 2,4-diamino-1,6-dihidro-1-(2',3',4'-trifluorofenil)-6-decil-1,3,5-triazina

30 100 ml de etanol, 4,8 g (28,2 mmoles) de 1-undecanal y 0,8 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,0 g (18,7 mmoles) de clorhidrato de N¹-(2,3,4-trifluorofenil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,5)), y se recrystalizó en acetonitrilo acuoso al 80 % para obtener 3,2 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 210 a 213 °C.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,85 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,5 (16H, m), 1,55 (2H, m, HCCH₂), 4,98 (1H, m, HCCH₂), 6,9-7,1 (1H, a, NH), 7,4-7,8 (2H, a, NH X 2), 7,51 (2H, m, ArH), 7,8-8,1 (1H, a, NH), 8,99 (1H, s a, NH⁺).

Ejemplo de referencia XX

Clorhidrato de 4-Amino-3,6-dihidro-6-decil-2-(2',3',4'-trifluoroanilino)-1,3,5-triazina

40 50 ml de etanol y 50 ml de agua se añadieron a 2,8 g (6,6 mmoles) del compuesto del Ejemplo de referencia XIX, y el pH de la mezcla se ajustó de 11 a 12 con hidróxido de sodio 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y se enfrió. Los cristales precipitados resultantes se filtraron, y se recrystalizaron en acetonitrilo acuoso al 70 % para obtener 1,3 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 145 a 148 °C. A continuación, se añadieron 30 ml de metanol a 0,8 g (2,1 mmoles) de los anteriores cristales, y la mezcla se disolvió con calentamiento. Tras la adición de 0,4 ml de ácido clorhídrico concentrado, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se recrystalizó en etanol acuoso al 80 % para obtener 0,4 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 60 a 65 °C.

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,6 (16H, m), 1,80 (2H, m, HCCH₂), 4,90 (1H, m, HCCH₂), 5,6-6,0 (1H, a, NH), 6,96,7,42 (cada 1H, m, ArH), 7,5-7,8 (1H, a, NH), 8,9-9,7 (3H, a, NH, NH⁺).

Ejemplo de referencia XXI

Clorhidrato de 2,4-diamino-1,6-dihidro-6-decil-1-(2',4'-difluorofenil)-1,3,5-triazina

50 100 ml de etanol, 5,1 g (29,9 mmoles) de 1-undecanal y 0,8 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,0 g (20,0 mmoles) de clorhidrato de N¹-(2,4-difluorofenil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y solución mixta de (9:1,5)), y se recrystalizó en etanol acuoso al 80 % para obtener 1,7 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 207 a 209 °C.

RMN ^1H (CD $_3$ OD) δ : 0,89 (3H, t, J = 7 Hz, CH $_3$), 1,2-1,5 (16H, m), 1,71 (2H, m, HCCH $_2$), 4,92 (1H, m, HCCH $_2$), 7,10-7,32 (2H, m, ArH), 7,48-7,62 (1H, m, ArH).

Ejemplo de referencia XXII

4-Amino-3,6-dihidro-6-decil-2-(2',4'-difluoroanilino)-1,3,5-triazina

- 5 50 ml de etanol y 50 ml de agua se añadieron a 4,0 g (10,0 mmoles) del compuesto del Ejemplo de referencia XXI (el disolvente etanol al 80 % en las aguas madre de recristalización se eliminó por destilación), y el pH de la mezcla se ajustó de 11 a 12 con hidróxido de sodio 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se enfrió. Los cristales precipitados resultantes se filtraron, y se recristalizaron en etanol acuoso al 80 % para obtener 2,5 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 151 a 152 °C.
- 10 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH $_3$), 1,1-1,5 (16H, m), 1,63 (2H, m, HCCH $_2$), 4,78 (1H, t, J = 6 Hz, HCCH $_2$), 6,7-6,9 (2H, m, ArH), 8,0-8,2 (1H, m, ArH).

Ejemplo de referencia XXIII

Clorhidrato de 6-undecil-2,4-diamino-1,6-dihidro-1-(2',4'-difluorofenil)-1,3,5-triazina

- 15 100 ml de etanol, 6,6 ml (29,9 mmoles) de 1-dodecanal y 0,9 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,0 g (20,0 mmoles) de clorhidrato de N 1 -(2,4-difluorofenil)-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,5)), y se recristalizó en acetonitrilo acuoso al 70 % para obtener 0,9 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 206 a 208 °C.
- 20 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH $_3$), 1,0-1,4 (18H, m), 1,61 (2H, m, HCCH $_2$), 4,85 (1H, m, HCCH $_2$), 6,1-6,7 (1H, a, NH), 6,8-7,3 (1H, solapamiento, NH), 7,0-7,2 (2H, m, ArH), 7,3-7,5 (1H, m, ArH), 7,80 (2H, m, NH $_2$), 9,63 (1H, s a, NH $^+$).

Ejemplo de referencia XXIV

Clorhidrato de 4-amino-3,6-dihidro-6-undecil-2-(2',4'-difluoroanilino)-1,3,5-triazina

- 25 60 ml de etanol y 60 ml de agua se añadieron a 3,0 g (7,2 mmoles) del compuesto del Ejemplo de referencia XXIII, y el pH de la mezcla se ajustó de 11 a 12 con hidróxido de sodio 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y se enfrió. Los cristales precipitados resultantes se eliminaron por filtración, y adicionalmente se recristalizaron en etanol acuoso al 80 % para obtener 2,3 g de cristales incoloros. A continuación, 30 ml de metanol se añadieron a 0,8 g (2,1 mmoles) de los cristales, y la mezcla se disolvió con calentamiento. Tras la adición de 0,4 ml de ácido clorhídrico concentrado, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, seguido por recristalización en etanol acuoso al 80 % para obtener 0,7 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 144 a 146 °C.
- 30 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH $_3$), 1,0-1,6 (18H, m), 1,78 (2H, m, HCCH $_2$), 4,85 (1H, m, HCCH $_2$), 5,4-5,8 (1H, a, NH), 6,7-6,9 (2H, m, ArH), 7,3-7,7 (1H, solapamiento, NH), 7,5-7,7 (1H, m, ArH), 9,03, 9,16, 9,36 (cada 1H, m, NH, NH $^+$).

Ejemplo de trabajo 13

- 35 4-Octilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-(4'-metilbencilamino)-1,3,5-triazina

- 40 40 ml de metanol, 80 ml de acetona y 16 ml (16,2 mmoles) de piperidina se añadieron a 3,0 g (7,7 mmoles) de diclorhidrato de N 1 -(4-metilbencil)-N 5 -octil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 23 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo, metanol y ácido acético (9:0,5:0,5)). 50 ml de etanol y 50 ml de agua se añadieron al sólido incoloro resinoso resultante, y el pH de la mezcla se ajustó de 11 a 12 con hidróxido de sodio 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se lavó con agua, y se secó bien a presión reducida para obtener 1,3 g de un sólido incoloro.
- RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH $_3$), 1,1-1,6 (12H, m), 1,33 (6H, s, (CH $_3$) $_2$ C), 2,31 (3H, s, ArCH $_3$), 3,16 (2H, t, J = 7 Hz, NHCH $_2$), 4,36 (2H, s a, ArCH $_2$), 7,09 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,18 (2H, d, J = 8 Hz, ArH).

- 45 **Ejemplo de trabajo 14**

Acetato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-decilamino-2-(4'-metoxibencilamino)-1,3,5-triazina (1), metanosulfonato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-decilamino-2-(4'-metoxibencilamino)-1,3,5-triazina (2)

- 50 55 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N se añadieron a 40 g (92,1 mmoles) de diclorhidrato de N 1 -(4-metoxibencil)-N 5 -decil-biguanida en 400 ml de metanol, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar un residuo, al cual se añadieron 450 ml de acetona, 150 ml de metanol y 6,4 ml (46,6 mmoles) de piperidina. La mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se lavó con agua con agitación, se disolvió en

acetato de etilo, y se lavó con agua. Tras la eliminación del disolvente por evaporación a presión reducida, el residuo se secó a presión reducida para obtener 37 g de un sólido incoloro (1). A continuación, 2,3 g (5,9 mmoles) del sólido se disolvieron en 100 ml de metanol, y se añadieron a lo anterior 169 g (19,7 mmoles) de ácido metanosulfónico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetonitrilo acuoso al 70 %. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,5)). La cristalización tuvo lugar tras adición de éter para obtener 1,9 g de cristales incoloros (2) con un punto de fusión de 56 a 58 °C.

(2) RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH_3), 1,0-1,6 (16H, m), 1,39 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2,75 (3H, s, CH_3SO_3^-), 3,28 (2H, tipo dt a, NHCH_2), 3,78 (3H, s, CH_3O), 4,43 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH_2), 6,82 (2H, d; J = 9 Hz, ArH), 7,1-7,3 (1H, solapamiento, NH), 7,20 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,53 (1H, t, J = 6 Hz, NHCH_2), 7,92,8,01 (1H, sa, NH, NH^+).

Ejemplo de trabajo 15

Malonato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-decilamino-2-(4'-metoxibencilamino)-1,3,5-triazina

3,0 g (7,5 mmoles) del compuesto (1) del Ejemplo de trabajo 14 se disolvieron en 30 ml de acetonitrilo acuoso al 70 %, y a la solución se añadieron 0,85 g (8,17 mmoles) de ácido malónico. La mezcla se disolvió con calentamiento, y a continuación se enfrió para obtener 3,0 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 109 a 112 °C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH_3), 1,0-1,6 (16H, m), 1,44 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3,15 (2H, s, $\text{HOOCCH}_2\text{COO}^-$), 3,33 (2H, tipo dt a, NHCH_2), 3,79 (3H, s, CH_3O), 4,48 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH_2), 6,85 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,23 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,72,8,12 (cada 1H, tipo t a, NH), 8,38,8,47 (cada 1H, s a, NH, NH^+).

Ejemplo de trabajo 16

Oxalato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-decilamino-2-(4'-metoxibencilamino)-1,3,5-triazina

6,5 g (16,2 mmoles) del compuesto (1) del Ejemplo de trabajo 14 se disolvieron en 50 ml de acetonitrilo acuoso al 30 %, y se añadieron a lo anterior 3,0 g (23,8 mmoles) de ácido oxálico dihidrato. La mezcla se disolvió con calentamiento, y a continuación se enfrió. Los cristales resultantes se recrystalizaron en acetonitrilo acuoso al 50 % para obtener 2,9 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 101 a 103 °C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH_3), 1,0-1,6 (16H, m), 1,45 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3,31 (2H, tipo dt a, NHCH_2), 3,78 (3H, s, CH_3O), 4,46 (2H, d, J = 5 Hz, ArCH_2), 6,4-6,8 (1H, a, NH), 6,83 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,64, 7,92, 8,49, 8,59 (cada 1H, m, COOH , $\text{NH} \times 2, \text{NH}^+$).

Ejemplo de trabajo 17

Acetato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-9-decilamino-2-bencilamino-1,3,5-triazina (1), malonato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-decilamino-2-bencilamino-1,3,5-triazina (2)

140 ml de metanol, 100 ml de acetona y 0,6 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 8,5 g (21,0 mmoles) de diclorhidrato de N^1 -bencil- N^9 -decil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar un residuo, que se disolvió en 150 ml de etanol. A la solución se añadieron 100 ml de agua y 10 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y se secó bien a presión reducida para obtener 8 g de un sólido incoloro (1). A continuación, 3,6 g (9,6 mmoles) del sólido se disolvieron en 30 ml de acetonitrilo acuoso al 70 %, y a la solución se añadieron 16 g (15,4 mmoles) de ácido malónico. La mezcla se disolvió con calentamiento, y a continuación se enfrió. Los cristales resultantes se recrystalizaron en acetonitrilo acuoso al 70 % para obtener 3,9 g de cristales incoloros (2) con un punto de fusión de 78 a 81 °C.

(2) RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH_3), 1,0-1,6 (16H, m), 1,45 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3,22 (2H, s, $\text{HOOCCH}_2\text{COO}^-$), 3,27 (2H, tipo dt a, NHCH_2), 4,55 (2H, d, J = 5 Hz, ArCH_2), 7,2-7,4 (5H, m, ArH), 7,50, 7,98, 8,29, 8,43 (cada 1H, m).

Ejemplo de trabajo 18

Oxalato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-decilamino-2-bencilamino-1,3,5-triazina

3,6 g (9,6 mmoles) del compuesto (1) del Ejemplo de trabajo 17 se disolvieron en 30 ml de acetonitrilo acuoso al 70 %, y a la solución se añadieron 2,0 g (15,9 mmoles) de ácido oxálico dihidrato. La mezcla se disolvió con calentamiento, y a continuación se enfrió. Los cristales resultantes se recrystalizaron en acetonitrilo acuoso al 70 % para obtener 4,0 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 95 a 98 °C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH_3), 1,0-1,6 (16H, m), 1,46 (6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3,27 (2H, tipo dt a, NHCH_2), 4,53 (2H, d, J = 5 Hz, ArCH_2), 7,2-7,3 (5H, m, ArH), 7,2-7,7 (2H, a), 7,99 (1H, m), 8,52 (2H, m).

Ejemplo de referencia XXV

Clorhidrato de 4-amino-6-undecil-3,6-dihidro-2-bencilamino-1,3,5-triazina (1), clorhidrato de 6-undecil-2,4-diamino-1,6-dihidro-1-bencil-1,3,5-triazina (2)

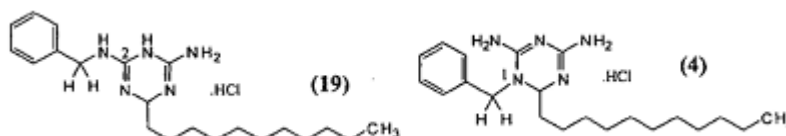
160 ml de etanol, 13,0 g (70,5 mmoles) de 1-dodecanal y 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 8,0 g (35,1 mmoles) de clorhidrato de N¹-bencil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, y se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y la primera fracción principal eluida con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,5) se recrystalizó en etanol acuoso al 80 % para obtener 3,1 g de cristales incoloros (1) con un punto de fusión de 152 a 155 °C. La segunda fracción principal se recrystalizó en etanol acuoso al 80 % para obtener 0,9 g de cristales incoloros (2) con un punto de fusión de 153 a 156 °C.

(1) RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,5 (18H, m), 1,68 (2H, m, HCCH₂), 4,50 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂NH), 5,4,67 (1H, t, J = 5 Hz, HCCH₂), 7,2-7,4 (6H, m, ArH, NH), 7,77 (1H, tipo t a, ArCH₂NH), 8,31, 8,63 (cada 1H, m, NH, NH⁺).

RMN ¹H indica la siguiente estructura (19). En particular, puesto que se reconoció acoplamiento entre las señales del protón del metileno en la posición del bencilo (δ: 4,50) y NH (δ: 7,77), se confirmó que el bencilo estaba unido al NH en la posición 2.

(2) RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,90 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,5 (18H, m), 1,69 (2H, m, HCCH₂), 4,45, 4,87 (cada 1H, ABq, J = 16 Hz, ArCH₂NH), 4,62 (1H, dd, J = 4,7 Hz, HCCH₂), 7,3-7,5 (5H, m, ArH).

El espectro RMN ¹H indica un compuesto con la siguiente estructura (4). En particular, puesto que se reconocieron las señales del tipo AB (δ: 4,45, 4,87) del protón del metileno en la posición del bencilo, se confirmó que el bencilo estaba unido a una posición considerablemente fija de 1.



Ejemplo de referencia XXVI

Clorhidrato de 4-Amino-3,6-dihidro-6-dodecil-2-bencilamino-1,3,5-triazina

150 ml de etanol, 6,5 g (32,8 mmoles) de 1-tridecanal y 0,9 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,0 g (22,0 mmoles) de clorhidrato de N¹-bencil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas, y se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se disolvió en 100 ml de etanol, y la solución se añadió a 50 ml de agua y 10 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua. Tras la adición de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1,5)), y adicionalmente se recrystalizó en etanol acuoso al 80 % para obtener 1,2 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 168 a 170 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,5 (20H, m), 1,69 (2H, m, HCCH₂), 4,53 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂), 4,72 (1H, t, J = 6 Hz, HCCH₂), 7,2-7,4 (6H, m, ArH, NH), 7,78 (1H, tipo t a, NH), 8,30, 8,55 (1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de referencia XXVII

Clorhidrato de 6-undecil-1-(4'-clorofenil)-2,4-diamino-1,6-dihidro-6-metil-1,3,5-triazina

200 ml de etanol, 10,1 g (50,9 mmoles) de 2-tridecanona y 2,0 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 12,0 g (48,4 mmoles) de clorhidrato de N¹-fenil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (8:1,5) y a continuación con una mezcla de cloroformo/metanol/ácido acético (8:0,5:0,5 → 8:1:1)). El eluato se disolvió en etanol acuoso al 80 %, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se secó bien a presión reducida para obtener 6,6 g de un sólido resinoso color amarillo claro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,6 (18H, m), 1,51 (3H, s, H₃CCCH₂), 1,72 (2H, m, H₃CCCH₂), 5,0-5,4 (1H, a, NH), 7,1-7,3 (1H, solapamiento, NH), 7,24 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,45 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 8,58, 9,04, 9,58 (cada 1H, s a, NH X 2, NH⁺).

Ejemplo de referencia XXVIII

Clorhidrato de 4-amino-6-undecil-3,6-dihidro-6-metil-2-bencilamino-1,3,5-triazina

180 ml de etanol, 13,0 g (65,5 mmoles) de 2-tridecanona y 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 8,0g (35,1 mmoles) de clorhidrato de N¹-bencil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol para eliminar el clorhidrato de N¹-bencil-biguanida recuperado, y el disolvente de las aguas madre de recrystalización se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo/metanol/ácido acético (8: 1,2:1)) para obtener 3,3 g de un sólido resinoso. A

continuación, el sólido resinoso se disolvió en 50 ml de etanol, y a la solución se añadieron 50 ml de agua y 2,5 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua. Tras la adición de 2 ml de ácido clorhídrico concentrado, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar un residuo, que se recrystalizó en acetonitrilo acuoso al 70 % para obtener 2,6 g de cristales de color amarillo blanco con un punto de fusión de 104 a 105 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,5 (18H, m), 1,40 (3H, s, CH₃CCH₂), 1,64 (2H, m, CH₃CCH₂), 4,50 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂NH), 7,2-7,4 (6H, m, ArH, NH), 7,61 (1H, tipo t a, ArCH₂NH), 8,60, 8,70 (1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 19

10 Carbonato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-nonilamino-2-bencilamino-1,3,5-triazina

140 ml de metanol, 100 ml de acetona y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 7,2 g (18,4 mmoles) de diclorhidrato de N¹-bencil-N⁵-nonil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de etanol, y a la solución se añadieron 80 ml de agua y 8 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y se hizo burbujear dióxido de carbono gaseoso a través de la disolución. Los cristales precipitados resultantes se filtraron para obtener 4,7 g de cristales incoloros. Los cristales se recrystalaron en acetonitrilo acuoso al 70 % para obtener cristales incoloros con un punto de fusión de 85 a 88 °C.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,89 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,2-1,6 (14H, m), 1,42 (3H, s, (CH₃)₂C), 3,24 (2H, t, J = 7 Hz, NHCH₂), 4,49 (2H, s, ArCH₂), 7,2-7,4 (5H, m, ArH).

Ejemplo de trabajo 20

Acetato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-9-nonilamino-2-bencilamino-1,3,5-triazina

300 ml de metanol, 250 ml de acetona y 1,2 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 18,2 g (46,6 mmoles) de diclorhidrato de N¹-bencil-N⁵-nonil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 300 ml de etanol, y a la solución se añadieron 200 ml de agua y 18 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 18,9 g de cristales incoloros.

3,0 g de cristales incoloros se recrystalaron en etanol/éter para obtener 1,9 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 99 a 102 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,4 (12H, m), 1,31 (6H, s, (CH₃)₂C), 1,44 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1,92 (3H, s, CH₃COOH), 3,22 (2H, tipo dt a, NHCH₂CH₂), 4,48 (2H, d, J = 5 Hz, ArCH₂), 7,2-7,3 (5H, m, ArH), 8,16, 8,68 (cada 1H, tipo t a, NH), 9,09, 9,25 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 21

35 Bromhidrato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-9-nonilamino-2-bencilamino-1,3,5-triazina

5,1 g (13,6 mmoles) de cristales incoloros del Ejemplo de trabajo 20 se disolvieron en 20 ml de acetonitrilo acuoso al 30 %, y a la solución se añadieron 5 ml de ácido bromhídrico al 47 %. La mezcla se enfrió, y los cristales precipitados resultantes se filtraron, y se recrystalaron en acetonitrilo acuoso al 70 % para obtener 5,0 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 91 a 93 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,6 (14H, m), 1,43 (6H, s, (CH₃)₂C), 3,26 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 4,52 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂), 6,87 (1H, tipo t a, NH), 7,1-7,4 (6H, m, ArH, NH), 8,16, 8,31 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 22

Acetato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-decilamino-2-bencilamino-1,3,5-triazina

110 ml de metanol, 80 ml de acetona y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 6,8 g (16,9 mmoles) de diclorhidrato de N¹-bencil-N⁵-decil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en 100 ml de etanol. A la solución se añadieron 80 ml de agua y 7 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol/éter para obtener 2,9 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 106 a 108 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,6 (16H, m), 1,31 (6H, s, (CH₃)₂C), 1,92 (3H, s, CH₃COOH), 3,23 (2H, m, NHCH₂), 4,47 (2H, m, ArCH₂), 7,1-7,4 (5H, m, ArH), 8,18, 8,69, 9,10, 9,25 (cada 1H, m, NHx3, NH⁺)

Ejemplo de trabajo 23

Oxalato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-undecilamino-2-bencilamino-1,3,5-triazina

140 ml de metanol, 100 ml de acetona y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 8,0 g (19,1 mmoles) de diclorhidrato de N¹-bencil-N⁵-nonil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de etanol, y a la solución se añadieron 60 ml de agua y 8,4 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 50 ml de acetonitrilo acuoso al 70 %, y a la solución se añadieron 4,8 g (38,2 mmoles) de ácido oxálico dihidrato. La mezcla se disolvió con calentamiento, y a continuación se enfrió. Los cristales resultantes se recrystalizaron en acetonitrilo acuoso al 70 % para obtener 8,1 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 105 a 107 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,6 (18H, m), 1,40 (6H, s, (CH₃)₂C), 3,29 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 4,54 (2H, d, J = 5 Hz, ArCH₂), 7,0-7,4 (6H, m, ArH, NH), 7,86 (1H, tipo t a), 8,41, 8,56 (cada 1H, s a).

Ejemplo de trabajo 24

Acetato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-9-octilamino-2-bencilamino-1,3,5-triazina

100 ml de metanol, 100 ml de acetona y 0,4 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,0 g (13,3 mmoles) de diclorhidrato de N¹-bencil-N⁵-octil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de etanol, y a la solución se añadieron 80 ml de agua y 5,8 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y una parte (2,8 g) de 5,8 g de los cristales resultantes se recrystalizaron en éter para obtener 1,1 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 88 a 91 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,4 (10H, m), 1,31 (6H, s, (CH₃)₂C), 1,45 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1,92 (3H, s, CH₃COOH), 3,22 (2H, m, NHCH₂CH₂), 4,47 (2H, m, ArCH₂), 7,1-7,3 (5H, m, ArH), 8,13, 8,64 (cada 1H, m, NH), 9,07, 9,23 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de referencia XXIX

Clorhidrato de 3,6-dihidro-6,6-dietil-4-heptilamino-2-bencilamino-1,3,5-triazina

100 ml de metanol, 150 ml de 3-pentanona, y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 6,0 g (15,6 mmoles) de diclorhidrato de N¹-bencil-N⁵-heptil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de metanol, y a la solución se añadieron 80 ml de agua y 5 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y se acidificó con ácido clorhídrico 6 N, y se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1)) para obtener 4,7 g de un sólido resinoso de color amarillo claro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,86 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 0,91 (6H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃ x 2), 1,1-1,6 (10H, m), 1,63 (4H, q, J = 7 Hz, CH₂CH₃ x 2), 3,24 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 4,51 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂), 7,21 (1H, tipo t a, NH), 7,1-7,4 (5H, m, ArH), 7,60 (1H, tipo t a, NH), 8,21, 8,38 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de referencia XXX

Acetato de 3,6-dihidro-6-espirociclopentano-4-heptilamino-2-bencilamino-1,3,5-triazina

15,0 g (0,178 moles) de ciclopentanona, 80 ml de metanol, y 0,9 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 8,0 g (22,1 mmoles) de diclorhidrato de N¹-bencil-N⁵-heptil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de metanol, y a la solución se añadieron 20 ml de agua y 14 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se capturó la mitad del residuo, y se recrystalizó dos veces en etanol/éter para obtener 2,8 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 100 a 102 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,86 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,5 (10H, m), 1,5-1,9 (8H, m), 1,91 (3H, s, CH₃COOH), 3,18 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 4,45 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂), 7,1-7,3 (5H, m, ArH), 8,41, 8,90 (cada 1H, tipo t a, NH), 9,11, 9,22 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 25

Malonato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-decilamino-2-fenetilamino-1,3,5-triazina

200 ml de metanol, 150 ml de acetona, y 0,7 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 12,0 g (28,7 mmoles) de diclorhidrato de N¹-fenetil-N⁵-decil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas, y el

disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 150 ml de etanol, y a la solución se añadieron 120 ml de agua y 12,6 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 12,5 g de un sólido. A continuación, 5,9 g del sólido se

5 disolvieron en 50 ml de acetonitrilo acuoso al 70 %, y a la solución se añadieron 163 g (15,7 mmoles) de ácido malónico. La mezcla se disolvió con calentamiento, y a continuación se enfrió. Los cristales resultantes se

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 6 Hz, CH₃), 1,1-1,7 (16H, m), 1,44 (6H,s, (CH₃)₂C), 2,88 (2H, t, J = 7 Hz, ArCH₂CH₂NH), 3,18 (2H, s, HOOCCH₂COO⁻), 3,35 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 3,59 (2H, tipo dt a, ArCH₂CH₂NH), 7,1-7,3 (5H, m, ArH), 7,65, 7,75 (cada 1H, m), 8,37 (2H, m).

Ejemplo de trabajo 26

Acetato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-nonilamino-2-fenetilamino-1,3,5-triazina

15 350 ml de metanol, 350 ml de acetona y 1,9 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 31,0 g (76,7 mmoles) de diclorhidrato de N¹-fenetil-N⁵-nonil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 350 ml de etanol, y a la solución se

20 añadieron 250 ml de agua y 31 ml de hidróxido de sodio 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en éter para obtener 16,3 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 72 a 76 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,86 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,4 (12H, m), 1,34 (6H,s, (CH₃)₂C), 1,54 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1,93 (3H,s, CH₃COO⁻), 2,84 (2H, t, J = 6 Hz, ArCH₂CH₂NH), 3,31 (2H, tipo dt a, NHCH₂CH₂), 3,53 (2H, tipo dt a, ArCH₂CH₂NH), 7,1-7,3 (5H, m, ArH), 8,15, 8,29 (cada 1H, m, NH), 9,12,9,23 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 27

25 Acetato de 4-octilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-fenetilamino-1,3,5-triazina

150 ml de metanol, 150 ml de acetona y 0,8 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 13,1 g (33,6 mmoles) de diclorhidrato de N¹-fenetil-N⁵-octil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 150 ml de etanol, y a la solución se

30 añadieron 100 ml de agua y 13 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó dos veces en etanol/éter para obtener 4,8 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 86 a 88 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,86 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,5 (10H, m), 1,34 (6H,s, (CH₃)₂C), 1,54 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1,94 (3H,s, CH₃COO⁻), 2,84 (2H, t, J = 7 Hz, ArCH₂CH₂NH), 3,31 (2H, tipo dt a, NHCH₂CH₂), 3,53 (2H, tipo dt a, ArCH₂CH₂NH), 7,1-7,3 0 (5H, m, ArH), 8,15, 8,30 (cada 1H, m, NH), 9,11, 9,22 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 28

Acetato de 4-octilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-(4'-metilbencilamino)-1,3,5-triazina

300 ml de metanol, 180 ml de acetona y 1,2 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 18,0 g (46,1 mmoles) de diclorhidrato de N¹-4-metilbencil-N⁵-octil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 200 ml de etanol, y a la solución se

40 añadieron 140 ml de agua y 18,5 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en éter, y se enfrió. Los cristales precipitados resultantes se eliminaron por filtración, y se recrystalizó en etanol/éter para obtener 10,1 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 101 a 102 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,4 (10H, m), 1,30 (6H,s, (CH₃)₂C), 1,46 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1,91 (3H,s, CH₃COO⁻), 2,30 (3H, s, ArCH₃), 3,25 (2H, tipo dt a, NHCH₂CH₂), 4,43 (2H, d, J = 5 Hz, ArCH₂), 7,07 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,15 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 8,18, 8,60 (cada 1H, m, NH), 9,12, 9,22 (cada 1H, m, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 29

50 Acetato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-heptilamino-2-(4'-metilbencilamino)-1,3,5-triazina

140 ml de metanol, 60 ml de acetona y 0,7 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 10,0 g (26,6 mmoles) de diclorhidrato de N¹-4-metilbencil-N⁵-heptil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de etanol, y a la solución se

55 añadieron 60 ml de agua y 10,8 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución de acetato de sodio al 10 %, y se lavó con agua. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se

recristalizó en metil etil cetona para obtener 7,2 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 102 a 104 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,4 (8H, m), 1,30 (6H, s, (CH₃)₂C), 1,46 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1,91 (3H, s, CH₃COO⁻), 2,30 (3H, s, ArCH₃), 3,24 (2H, tipo dt a, NHCH₂CH₂), 4,43 (2H, d, J = 3 Hz, ArCH₂), 7,07 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,15 (2H, d, J=8 Hz, ArH), 8,17, 8,59 (cada 1H, m, NH), 9,10, 9,21 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

5 Ejemplo de referencia XXXI

Clorhidrato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-decilamino-2-(4'-hidroxicarbonilbencilamino)-1,3,5-triazina

50 ml de metanol, 100 ml de acetona y 1,6 ml de piperidina se añadieron a 5,0 g (10,8 mmoles) de diclorhidrato de N¹-(4-metoxicarbonilbencil)-N⁵-decil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo/metanol/ácido acético (8:0,7:0,7 → 8:1:1)). 4,0 g del producto purificado se disolvieron en 60 ml de etanol, y a la solución se añadieron 60 ml de agua y 2,4 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico concentrado a lo anterior. La mezcla se concentró a presión reducida, y se extrajo con cloroformo. La capa acuosa se separó, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se secó bien a presión reducida, se calentó y se extrajo con metanol. El extracto se filtró, y se enfrió. Los precipitados resultantes se filtraron, y el disolvente del filtrado se eliminó mediante filtración a presión reducida. El residuo se extrajo con etanol con calentamiento, y se filtró. El disolvente del filtrado se eliminó por destilación a presión reducida, y se añadió éter al residuo para obtener 3,4 g de un sólido blanco amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,6 (16H, m), 1,49 (6H, s, (CH₃)₂C), 3,25 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 4,59 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂), 7,16 (1H, m, NH), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,74 (1H, m, NH), 7,99 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 8,33, 8,45 (cada 1H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de referencia XXXII

Clorhidrato de 2-amino-1,6-dihidro-6,6-dimetil-4-nonilamino-1-fenil-1,3,5-triazina

100 ml de metanol, 80 ml de acetona y 0,6 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 9,0 g (23,9 mmoles) de diclorhidrato de N¹-fenil-N⁵-nonil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recristalizó en metil etil cetona para obtener 3,8 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 134 a 137 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,5 (12H, m), 1,52 (6H, m, (CH₃)₂C), 1,61 (2H, m, NHCH₂CH₂), 3,36 (2H, tipo dt a, NHCH₂CH₂), 4,2-6,0 (2H, a, NH₂), 7,26-7,31 (2H, m, ArH), 7,53-7,58 (3H, m, ArH), 8,10 (1H, tipo t a, NH), 10,00 (1H, s a, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 30

Acetato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-nonilamino-2-fenilamino-1,3,5-triazina

El líquido madre de recristalización del Ejemplo de referencia XXXII se capturó, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 70 ml de etanol, y a la solución se añadieron 45 ml de agua y 6,8 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución de acetato de sodio al 10 %, y se lavó con agua. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se recristalizó en metil etil cetona para obtener 4,4 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 113 a 116 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,7 (14H, m), 1,46 (6H, s, (CH₃)₂C), 2,03 (3H, s, CH₃COO⁻), 3,32 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 7,0-7,6 (5H, m, ArH), 7,85, 9,03, 9,37 (cada 1H, m, NH X 2, NH⁺).

Ejemplo de referencia XXXIII

Clorhidrato de 2-amino-4-octilamino-1,6-dihidro-6,6-dimetil-1-(1'-naftil)-1,3,5-triazina

50 ml de metanol, 50 ml de acetona y 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 2,6 g (6,3 mmoles) de diclorhidrato de N¹-(1-naftil)-N⁵-octil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1)) para obtener 1,7 g de un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,8 (18H, m, (CH₂)₆, (CH₃)₂C), 3,39 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 4,2-5,8 (2H, a, NH₂), 7,4-8,1 (7H, m, ArH), 8,23 (1H, tipo t a, NH), 10,01 (1H, s a, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 31

4-octilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-(1'-naftilamino)-1,3,5-triazina

1,6 g del sólido amarillo claro del Ejemplo de referencia XXXIII se disolvieron en 50 ml de etanol, y a la solución se añadieron 30 ml de agua y 1,7 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se concentró a presión reducida, y se extrajo con éter. El extracto se lavó con agua, se concentró, y se enfrió

para obtener 1,1 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 157 a 159 °C.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,90 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,2-1,6 (12H, m), 1,37 (6H,s, (CH₃)₂C), 3,15 (2H, t, J = 7 Hz, NHCH₂), 7,36-8,06 (7H, m, ArH).

Ejemplo de trabajo 32

5 Acetato de 4-octilamino-2-ciclohexilmetilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-1,3,5-triazina

100 ml de metanol, 80 ml de acetona y 0,6 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 9,0 g (23,5 mmoles) de diclorhidrato de N¹-ciclohexilmetil-N⁵-octil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 21 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 120 ml de etanol, 80 ml de agua, y 9,5 ml de hidróxido de sodio 5 N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida, y se extrajo con metil etil cetona. El extracto se lavó con agua, y se añadieron 1,7 g de ácido acético a lo anterior. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se secó bien, y se recrystalizó en metil etil cetona dos veces para obtener 4,9 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 70 a 73 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 0,8-1,8 (23H, m, ciclohexilo, (CH₂)₆), 1,36 (6H,s, (CH₃)₂C), 1,97 (3H, s, CH₃COO⁻), 3,16, 3,27 (cada 2H, m, NHCH₂ X 2), 8,15 (2H, m, NH X 2), 9,13 (2H, s a, NH, NH⁺).

15 Ejemplo de trabajo 33

Acetato de 2,4-dioctilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-1,3,5-triazina

100 ml de metanol, 80 ml de acetona y 0,6 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 10,0 g (25,1 mmoles) de diclorhidrato de N¹, N⁵-dioctil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 64 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 110 ml de etanol, 60 ml de agua y 10,1 ml de hidróxido de sodio 5 N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en metil etil cetona para obtener 7,2 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 91 a 93 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (6H, t, J = 7 Hz, CH₃32), 1,0-1,4 (20H, m), 1,36 (6H,s, (CH₃)₂C), 1,53 (4H, m, NHCH₂CH₂ X 2), 1,97 (3H,s,CH₃COO⁻), 3,29 (4H, tipo dt a, NHCH₂CH₂32), 8,09 (2H, m, NH32), 9,10 (2H, s a, NH, NH⁺) .

Ejemplo de trabajo 34

Acetato de 4-octilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-heptilamino-1,3,5-triazina

100 ml de metanol, 80 ml de acetona y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 8,0 g (20,8 mmoles) de diclorhidrato de N¹-octil-N⁵-heptil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 64 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 100 ml de etanol, 60 ml de agua y 8,5 ml de hidróxido de sodio 5 N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y 1,3 g de ácido acético se añadieron a lo anterior. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se secó bien, y se recrystalizó en metil etil cetona para obtener 4,1 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 82 a 84 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (6H, t, J = 7 Hz, CH₃32), 1,1-1,5 (18H, m), 1,36 (6H,s, (CH₃)₂C), 1,53 (4H, m, NHCH₂CH₂32), 1,97 (3H, s, CH₃COO⁻), 3,29 (4H, tipo dt a, NHCH₂CH₂32), 8,12 (2H, m, NH X 2), 9,11 (2H, s a, NH, NH⁺) .

Ejemplo de trabajo 35

Acetato de 4-octilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-hexilamino-1,3,5-triazina

120 ml de metanol, 100 ml de acetona y 0,7 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 10,0 g (27,0 mmoles) de diclorhidrato de N¹-octil-N⁵-hexil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 40 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. A la mitad de la cantidad del residuo se añadieron 70 ml de etanol, 46 ml de agua y 6 ml de hidróxido de sodio 5 N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en metil etil cetona para obtener 3,7 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 92 a 94 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (6H, t, J = 7 Hz, CH₃ X 2), 1,1-1,5 (16H, m), 1,36 (6H,s, (CH₃)₂C), 1,52 (4H, m, NHCH₂CH₂ X 2), 1,96 (3H,s,CH₃COO⁻), 3,28 (4H, tipo dt a, NHCH₂CH₂ X 2), 8,11 (2H, m, NH X 2), 9,10 (2H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 36

50 Acetato de 2,4-diheptilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-1,3,5-triazina

100 ml de metanol, 80 ml de acetona y 0,7 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 10,0 g (27,0 mmoles) de diclorhidrato de N¹,N⁵-diheptil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 100 ml de etanol, 60 ml de agua, y 10,9 ml de

hidróxido de sodio 5 N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa de acetato de sodio al 10 %, se lavó con agua, y se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se recrystalizó en metil etil cetona para obtener 7,3 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 83 a 85 °C.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (6H, t, J = 7 Hz, CH₃ X 2), 1,0-1,4 (16H, m), 1,36 (6H,s, (CH₃)₂C), 1,53 (4H, m, NHCH₂CH₂ X 2), 1,97 (3H, s, CH₃COO⁻), 3,29 (4H, m, NHCH₂CH₂ X 2), 8,12 (2H, m, NH X 2), 9,11 (2H, m, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 37

Acetato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-hexilamino-9-heptilamino-1,3,5-triazina

- 10 100 ml de metanol, 80 ml de acetona y 0,7 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 10,0 g (28,1 mmoles) de diclorhidrato de N¹-hexil-N⁵-heptil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 23 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 100 ml de etanol, 60 ml de agua y 11,3 ml de hidróxido de sodio 5 N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa de acetato de sodio al 10 % y agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en metil etil cetona para obtener
- 15 8,4 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 70 a 75 °C.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (6H, t, J = 7 Hz, CH₃ X 2), 1,2-1,7 (18H, m), 1,36 (6H,s, (CH₃)₂C), 1,97 (3H,s,CH₃COO⁻), 3,29 (4H, tipo dt a, NHCH₂ X 2), 8,10 (2H, m, NH X 2), 9,10 (2H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 38

Acetato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-heptilamino-2-(1',1',3',3'-tetrametilbutilamino)-1,3,5-triazina

- 20 100 ml de metanol, 80 ml de acetona y 2,9 9 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 9,0 g (25,9 mmoles) de clorhidrato de N¹-heptil-N⁵-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 21 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 100 ml de etanol, 60 ml de agua y 10,6 ml de hidróxido de sodio 5 N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa de acetato de sodio al 10 % y
- 25 agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en metil etil cetona dos veces para obtener 8,3 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 98 a 101 °C.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 0,98 (9H,s, (CH₃)₃C), 1,1-1,6 (10H, m), 1,38,1,42 (cada 6H,s, (CH₃)₂C X 2), 1,89 (2H,s,CH₂), 1,97 (3H,s,CH₃COO⁻), 3,29 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 7,33 (1H, s a, NH), 8,09 (1H, m, NH), 8,81, 9,09 (cada H, m, NH, NH⁺).

30 Ejemplo de referencia XXXIV

Clorhidrato de 2-amino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-tetradecilamino-1,3,5-triazina

- 35 150 ml de n-propanol se añadieron a 27 g (0,108 moles) de clorhidrato de 1-aminotetradecano y 9,5 g (0,113 moles) de dicianodiamida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 64 horas. Los cristales precipitados (clorhidrato de 1-aminotetradecano) formados durante el enfriamiento se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró, y se enfrió para obtener cristales incoloros (clorhidrato de N¹-tetradecil-biguanida bruto). A continuación, a 10,0 g (30,0 mmoles) de los cristales se añadieron 100 ml de metanol, 80 ml de acetona y 3,0 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo/metanol/ácido acético (8:1:1 → 8:1:2)), y se recrystalizó en metil etil cetona para obtener 1,2 g de cristales incoloros con un punto
- 40 de fusión de 186 a 187 °C.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,86 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,2-1,6 (22H, m), 1,43 (6H,s, (CH₃)₂C), 3,25 (2H, tipo t a, NHCH₂), 7,02, 7,41 (cada 2H, m), 8,68 (1H, m).

Ejemplo de trabajo 39

Acetato de 2-etilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-9-dodecilamino-1,3,5-triazina

- 45 100 ml de metanol, 80 ml de acetona y 2,6 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 8,0 g (24,0 mmoles) de clorhidrato de N¹-etil-N⁵-dodecil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 64 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 100 ml de etanol, 60 ml de agua y 12,0 ml de hidróxido de sodio 5 N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa de acetato de sodio al 10 % y agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en metil etil cetona para obtener
- 50 6,2 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 79 a 82 °C.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,16 (3H, t, J = 7 Hz, NHCH₂CH₃), 1,1-1,4 (18H, m), 1,37 (6H,s, (CH₃)₂C), 1,53 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1,97 (3H,s, CH₃COO⁻), 3,31 (4H, m, NHCH₂CH₂, NHCH₂CH₃), 8,13 (2H, m, NH X 2), 9,12 (2H, m, NH, NH⁺).

55

Ejemplo de trabajo 40

Acetato de 3,6-dihidro-2,4-dioctilamino-1,3,5-triazina

200 ml de butanol, 13 ml (0,15 moles) de metilal y 1,2 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,8 g (14,6 mmoles) de diclorhidrato de N¹,N⁵-dioctil-biguanida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 28 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 50 ml de etanol, 30 ml de agua, y 5,9 ml de hidróxido de sodio 5 N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa de acetato de sodio al 10 % y agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en metil etil cetona para obtener 2,1 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 117 a 121 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (6H, t, J = 7 Hz, CH₃ X 2), 1,1-1,4 (20H, m), 1,54 (4H, m, NHCH₂CH₂ X 2), 1,97 (3H, s, CH₃COO), 3,30 (4H, tipo t a, NHCH₂CH₂ X 2), 4,37 (2H, s, CH₂), 7,28 (1H, m, NH), 8,22 (2H, m, NH X 2).

Ejemplo de referencia XXXV

Nitrato de 2-amino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-dodecilamino-1,3,5-triazina

17,0 g (76,6 mmoles) de 1-aminododecano y 6,5 g (77,3 mmoles) de dicianodiamida se agitaron y se calentaron en un baño de aceite de 185 a 190 °C durante 40 minutos. La mezcla se disolvió en 200 ml de etanol, y a la solución se añadieron 100 ml de acetona y 7,7 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución se calentó a reflujo durante 20 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (8:2)). 20 g del producto purificado se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y metanol, y a la solución se añadieron 15 ml de hidróxido de sodio 5 N y agua. La mezcla se agitó bien, y la capa de acetato de etilo se lavó con solución de acetato de sodio al 10 %. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en 100 ml de metanol, y a la solución se añadieron 3,0 ml de ácido cítrico concentrado bajo enfriamiento con hielo. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo/metanol/ácido acético (8:1:1 → 8:1:2)) para obtener 6,2 g de un sólido resinoso color amarillo claro.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,86 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,6 (20H, m), 1,39 (6H, s, (CH₃)₂C), 3,0-3,3 (2H, m, NHCH₂), 7,10, 8,01 (cada 2H, m), 8,35 (1H, m).

Ejemplo de trabajo 41

Gluconato de 4-octilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-hexilamino-1,3,5-triazina

70 ml de etanol, 35 ml de agua y 5 ml de hidróxido de sodio 5 N se añadieron a 5,4 g del residuo del Ejemplo de trabajo 35, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida, y se extrajo con éter. El extracto se lavó con agua, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en acetona, y 5,4 g (13,8 mmoles) de la solución de ácido glucónico al 50 % se añadieron a lo anterior. Los cristales precipitados resultantes se recrystalizaron en una mezcla de metil etil cetona y etanol (8:2) para obtener 3,6 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 103 a 105 °C.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,80-0,95 (6H, m, CH₃ X 2), 1,1-1,7 (20H, m), 1,46 (6H, s, (CH₃)₂C), 3,1-3,4 (4H, m, NHCH₂ X 2), 3,5-4,1 (6H, m, ácido glucónico).

Ejemplo de trabajo 42

Gluconato de 4-octilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-(4'-metilbencilamino)-1,3,5-triazina

100 ml de éter, 30 ml de agua y 1,7 ml de hidróxido de sodio 5 N se añadieron a 3,0 g (7,2 mmoles) del compuesto del Ejemplo de trabajo 28. La mezcla se agitó, se lavó con agua, y se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se disolvió en 20 ml de acetona, y a la solución se añadieron 3,1 g (7,9 mmoles) de solución de ácido glucónico al 50 %. Los cristales precipitados resultantes se recrystalizaron en una mezcla de metil etil cetona y solución mixta de etanol (8:2) para obtener 2,0 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 122 a 124 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆-D₂O) δ: 0,85 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,5 (12H, m), 1,37 (6H, s, (CH₃)₂C), 2,27 (3H, s, ArCH₃), 3,0-3,9 (6H, m, ácido glucónico), 3,20 (2H, tipo t a, NHCH₂), 4,41 (2H, s, ArCH₂), 7,12, 7,17 (cada 2H, d, J = 8 Hz, ArH).

Ejemplo de trabajo 43

Gluconato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-9-nonilamino-2-bencilamino-1,3,5-triazina

100 ml de éter, 30 ml de agua y 1,7 ml de hidróxido de sodio 5 N se añadieron a 3,2 g (7,6 mmoles) del compuesto del Ejemplo de trabajo 20, y la mezcla se agitó, se lavó con agua, y se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se disolvió en 20 ml de acetona, y a la solución se añadieron 3,1 g (7,9 mmoles) de solución de ácido glucónico al 50 %. Los cristales precipitados resultantes se recrystalizaron en una mezcla de metil etil

cetona y etanol (8:2) para obtener 3,4 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 102 a 104 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆-D₂O) δ: 0,85 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,5 (14H, m), 1,38 (6H, s, (CH₃)₂C), 3,0-3,9 (6H, m, ácido glucónico), 3,19 (2H, tipo t a, NHCH₂), 4,46 (2H, s, ArCH₂), 7,2-7,4 (5H, m, ArH).

Ejemplo de trabajo 44

5 Acetato de 3,6-dihidro-6,6-dimetil-4-dodecilamino-2-furfurilamino-1,3,5-triazina

150 ml de metanol, 120 ml de acetona y 0,6 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 10,0 g (23,7 mmoles) de diclorhidrato de N¹-furfuril-N⁵-dodecil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y a la solución se añadieron 11 ml de hidróxido de sodio 5 N. La mezcla se agitó, se lavó con solución acuosa de acetato de sodio al 10 %, y se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo/metanol/ácido acético (9:1:1)) para obtener 8,4 g de un sólido resinoso color amarillo claro.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,2-1,4 (18H, m), 1,31 (6H, s, (CH₃)₂C), 1,52 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1,93 (3H, s, CH₃COO⁻), 3,29 (2H, m, NHCH₂CH₂), 4,49 (2H, m, furfurilo), 6,17, 6,27, 7,29 (cada H, m, furfurilo), 8,22, 8,59 (cada H, NH), 9,13, 9,26 (cada H, s a, NH, NH⁺).

Ejemplo de trabajo 45

3,6-dihidro-6,6-dimetil-9-dodecilamino-2-(9-sulfamoylbencilamino)-1,3,5-triazina

100 ml de metanol, 80 ml de acetona y 0,3 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 5,5 g (10,0 mmoles) de diclorhidrato de N¹-(4-sulfamoylbencil)-N⁵-dodecil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 60 ml de etanol, 40 ml de agua y 6,2 ml de hidróxido de sodio 5 N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa de acetato de sodio al 10 %, se lavó con agua, y se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se recrystalizó varias veces en una mezcla de metil etil cetona y etanol (8:2) y a continuación en etanol para obtener 1,4 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 188 a 191 °C.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,0-1,6 (20H, m), 1,40 (6H, s, (CH₃)₂C), 3,26 (2H, tipo dt a, NHCH₂), 4,49 (2H, m, ArCH₂), 7,16 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,60 (2H, d, J = 8 Hz, ArH).

Ejemplo de referencia XXXVI

Diclorhidrato de 2-Amino-4-octilamino-1-(3-quinolil)-1,6-dihidro-6,6-dimetil-1,3,5-triazina

30 150 ml de metanol, 120 ml de acetona y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a 7,0 g (18,6 mmoles) de diclorhidrato de N¹-(3-quinolil)-N⁵-octil-biguanida. La mezcla se calentó a reflujo durante 26 horas, y se añadieron además 1,8 ml de ácido clorhídrico concentrado a lo anterior. La mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con una mezcla de cloroformo y metanol (9:1)) para obtener 5,3 g de un polvo color amarillo claro.

35 RMN ¹H (CDCl₃-D₂O) δ: 0,79 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,7 (12H, m), 1,63 (6H, s, (CH₃)₂C), 3,41 (2H, t, J = 7 Hz, NHCH₂), 7,6-9,3 (6H, m, quinolilo).

Ejemplo de trabajo 46

Acetato de 4-octilamino-2-(3-quinolilamino)-3,6-dihidro-6,6-dimetil-1,3,5-triazina

40 60 ml de etanol, 40 ml de agua y 5,5 ml de hidróxido de sodio 5 N se añadieron a 4,0 g (8,8 mmoles) del compuesto del Ejemplo de referencia XXXVI. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa de acetato de sodio al 10 %, se lavó con agua, y se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se recrystalizó en metil etil cetona y éter para obtener 2,5 g de cristales de color amarillo claro con un punto de fusión de 62 a 65 °C.

45 RMN ¹H (CDCl₃-D₂O) δ: 0,81 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,6 (12H, m), 1,48 (6H, s, (CH₃)₂C), 2,06 (3H, s, CH₃COO⁻), 3,30 (2H, t, J = 7 Hz, NHCH₂), 7,4-9,0 (6H, m, quinolilo).

Ejemplo de referencia XXXVII

N¹-(4-metoxibencil)-cianoguanidina (Compuesto 9 del Procedimiento de preparación 1 del Ejemplo de trabajo 1)

50 800 ml de acetonitrilo se añadieron a 70,0 g (0,40 moles) de clorhidrato de 4-metoxibencilamina y 39,5 g (0,44 moles) de dicianamida de sodio. La mezcla se calentó a reflujo durante 19 horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se calentó y se disolvió en metanol, y los productos insolubles se eliminaron por filtración. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en

acetato de etilo para obtener 67,0 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 89 a 92 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,73 (3H, s, CH₃O), 4,19 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂), 6,71 (1H, m, NH), 6,90 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,1-7,3 (1H, solapamiento, NH).

Ejemplo de referencia XXXVIII

- 5 Diclorhidrato de N¹-(4-metoxibencil)-N⁵-decil-biguanida (Compuesto 11 del Procedimiento de preparación 1 del Ejemplo de trabajo 1)

40,0 g (0,17 moles) del compuesto del Ejemplo de referencia XXXVII I y 27,4 g (0,17 moles) de 1-aminodecano se suspendieron en 660 ml de xileno, y se añadieron a lo anterior 16 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se conectó a lo anterior un equipo Dean Stark (destilador fraccional de agua), y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas, a continuación se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se disolvió en acetonitrilo acuoso al 70 %, y a la solución se añadieron 28 ml de ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo. Los cristales precipitados resultantes se recrystalizaron en acetonitrilo acuoso al 70 % para obtener 62,0 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 222 a 224 °C.

- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,86 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 0,9-1,6 (16H, m), 3,15 (2H, m, NHCH₂), 3,74 (3H, s, CH₃O), 4,38 (2H, m, ArCH₂), 5,0-5,6 (1H, a, NH), 6,92 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7,32 (2H, m, ArH), 8,4-9,6 (3H, a, NH x 3).

Ejemplo de referencia XXXIX

Clorhidrato de N¹-4-metoxifenetil-biguanida (Compuesto 15 del Procedimiento de preparación 2 del Ejemplo de referencia III)

- 20 200 ml de n-propanol se añadieron a 30,0 g (0,16 moles) de clorhidrato de 4-metoxifenetilamina y 14,1 g (0,17 moles) de dicianodiamida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, y se enfrió. Los cristales precipitados resultantes se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró y se enfrió. Los cristales precipitados se recrystalizaron en n-propanol para obtener 22,6 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 136 a 139 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,70 (2H, tipo t, ArCH₂CH₂), 3,27 (2H, tipo dt, ArCH₂CH₂), 3,72 (3H, s, CH₃O), 6,66 (4H, m, NH), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 6,7-7,1 (2H, solapamiento, NH), 7,16 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7,2-7,5 (1H, a, NH⁺).

- 25 **Ejemplo de referencia XL**

N¹-hexil-cianoguanidina (Compuesto 9 del Procedimiento de preparación 1 del Ejemplo de trabajo 35)

- 30 300 ml de alcohol isopropílico se añadieron a 49,0 g (0,36 moles) de diclorhidrato de 1-hexilamina y 35,0 g (0,39 moles) de dicianamida de sodio, y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se añadió metanol al residuo. La mezcla se calentó, y los compuestos insolubles se eliminaron por filtración. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se añadió dioxano al residuo. La mezcla se calentó, se concentró, y se enfrió para obtener 35,2 g de cristales incoloros.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,86 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1,1-1,5 (8H, m), 3,02 (2H, tipo dt a NHCH₂), 6,61 (2H, m, NH X 2), 7,77 (1H, m, NH).

Ejemplo de referencia XLI

- 35 Diclorhidrato de N¹-hexil-N⁵-octil-biguanida (Compuesto 11 del Procedimiento de preparación 1 del Ejemplo de trabajo 35)

10,0 g (59,4 mmoles) del compuesto del Ejemplo de referencia 40 y 8,1 g (62,4 mmoles) de 1-aminooctano se suspendieron en 200 ml de xileno, y se añadieron a lo anterior 5,7 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se conectó a lo anterior un equipo Dean Stark (destilador fraccional de agua), y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en 100 ml de acetonitrilo acuoso al 70 %, y 9,9 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron a lo anterior. La solución se enfrió en hielo para obtener 16,2 g de cristales incoloros.

- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆, D₂O) δ: 0,87 (6H, m, CH₃ x 2), 0,15-1,40 (16H, m), 1,52 (9H, m, NHCH₂CH₂ X 2), 3,18 (4H, t, J=7 Hz, NHCH₂CH₂ x 2).

- 45 <Ensayo de actividad antibacteriana >

Con respecto a los compuestos obtenidos en los respectivos Ejemplos de trabajo y Ejemplos de referencia, para investigar la actividad antibacteriana, se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de acuerdo con un procedimiento normalizado de la Japanese Society of Chemotherapy.

- 50 Como bacterias de ensayo, se utilizaron nueve cepas de S. aureus 209PJC, MRSA 97-115, MRSA KM 97-53, MRSA KM97-108, VRE 49, E. coli NIHJ JC-2, P. aeruginosa PAO-1, P. aeruginosa N° 12, P. aeruginosa KM97-5; y, como medio, se utilizó caldo Mueller-Hinton (DIFCO). Un asa de siembra de platino de la bacteria de ensayo se inoculó en 20 ml de medio, y el cultivo estático se llevó a cabo a 37 °C durante de 16 a 20 horas, y a continuación, cada especie de bacteria se diluyó con solución salina fisiológica esterilizada hasta 10⁵/ml, que se usó como solución de

ensayo de la bacteria.

A continuación, cada compuesto se disolvió en metanol, se sometió a diluciones 1/2 en etapas con medio para preparar un medio para medir la sensibilidad, y se dispensaron 2 ml de cada uno en un tubo de ensayo. La concentración de compuesto en el medio se ajustó a 100 µg/ml y su 2ª vez (n = -10 a 1). 25 ml de la solución de la bacteria de ensayo se inoculó en cada medio de sensibilidad y, tras cultivo a 37 °C durante de 20 a 24 horas, se llevó a cabo la determinación, y se midió la concentración mínima a la que el crecimiento quedaba completamente inhibido (concentración inhibitoria mínima, CIM). Como fármaco de control, se llevó a cabo un ensayo similar con gluconato de clorhexidina en solución al 20 % (fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

Los resultados de los ensayos se muestran en las siguientes Tablas. Los valores numéricos de las Tablas representan la CIM expresada en unidades de µg/ml.

Tabla 1

Cepa de bacteria	Compuesto						
	Ejemplo de trabajo 1	Ejemplo de trabajo 2	Ejemplo de trabajo 3	Ejemplo de trabajo 4	Ejemplo de trabajo 5	Ejemplo de trabajo 6	Ejemplo de trabajo 7
S aureus 209PJC	0,4	0,4	1,6	0,4	0,5	0,9	0,2
MRSA 97-115	0,4	0,8	1,6	0,8	0,9	1,8	0,8
E. coli NIHJ JC-2	12,5	12,5	25	50	15	57	12,5
P. aeruginosa PAO-1	25	50	50	50	30	114	50

Tabla 2

Cepa de bacteria	Compuesto						
	Ejemplo de trabajo 8	Ejemplo de trabajo 9	Ejemplo de trabajo 10	Ejemplo de trabajo 11	Ejemplo de trabajo 12 (1)	Ejemplo de referencia 12 (2)	Ejemplo de referencia I
S aureus 209PJC	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,8	1,6
MRSA 97-115	3,1	1,6	6,4	1,6	0,8	1,6	1,6
E. coli NIHJ JC-2	25	100	12,8	>100	25	50	>100
P. aeruginosa PAO-1	>100	>100	26	>100	25	50	>100

Tabla 3

Cepa de bacteria	Compuesto						
	Ejemplo de referencia II	Ejemplo de referencia III (1)	Ejemplo de referencia III (2)	Ejemplo de referencia IV (1)	Ejemplo de referencia IV (2)	Ejemplo de referencia V	Ejemplo de referencia VI (1)
S aureus 209PJC	3,1	0,4	0,4	0,4	0,4	0,8	0,4
MRSA 97-115	3,1	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8
E. coli NIHJ JC-2	50	25	50	25	25	12,5	6,3

P. aeruginosa PAO-1	100	50	50	50	25	25	25
------------------------	-----	----	----	----	----	----	----

Tabla 4

Cepa de bacteria	Compuesto						
	Ejemplo de referencia VI (2)	Ejemplo de referencia VII	Ejemplo de referencia VIII	Ejemplo de referencia IX	Ejemplo de referencia X	Ejemplo de referencia XI	Ejemplo de referencia XII
S aureus 209PJC	0,8	0,4	3,1	1,5	0,8	0,8	1,6
MRSA 97-115	1,6	3,1	3,1	3,1	0,8	1,6	1,6
E. coli NIHJ JC-2	6,3	50	50	25	25	>100	50
P. aeruginosa PAO-1	12,5	100	50	50	25	>100	50

Tabla 5

Cepa de bacteria	Compuesto						
	Ejemplo de referencia XIII	Ejemplo de referencia XIV	Ejemplo de referencia XV	Ejemplo de referencia XVI	Ejemplo de referencia XVII	Ejemplo de referencia XVIII	Ejemplo de referencia XIX
S aureus 209PJC	1,6	3,1	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6
MRSA 97-115	1,6	6,3	1,6	3,1	1,6	3,1	3,1
E. coli NIHJ JC-2	50	50	25	25	>100	25	12,5
P. aeruginosa PAO-1	100	50	>100	50	>100	50	25

5

Tabla 6

Cepa de bacteria	Compuesto						
	Ejemplo de referencia XX	Ejemplo de referencia XXI	Ejemplo de referencia XXII	Ejemplo de referencia XXIII	Ejemplo de referencia XXIV	Ejemplo de trabajo 13	Ejemplo de trabajo 14 (2)
S aureus 209PJC	0,8	1,6	1,6	0,8	0,8	0,8	0,4
MRSA 97-115	1,6	3,1	1,6	3,1	1,6	1,6	0,8
E. coli NIHJ JC-2	25	25	50	25	>100	12,5	25
P. aeruginosa PAO-1	100	50	100	25	>100	25	100

Tabla 7

Cepa de bacteria	Compuesto						
	Ejemplo de trabajo 15	Ejemplo de trabajo 16	Ejemplo de trabajo 17 (2)	Ejemplo de trabajo 18	Ejemplo de referencia XXV (1)	Ejemplo de referencia XXV (2)	Ejemplo de referencia XXVI
S aureus 209PJC	0,4	0,4	0,4	0,8	0,4	0,8	0,2
MRSA 97-115	0,8	0,8	0,8	1,6	0,8	1,6	0,8
E. coli NIHJ JC-2	25	25	6,3	12,5	6,3	25	1,6
P. aeruginosa PAO-1	50	25	12,5	12,5	25	25	12,5

Tabla 8

Cepa de bacteria	Compuesto		
	Ejemplo de referencia XVII	Ejemplo de referencia XVIII	Ejemplo de trabajo 19
S aureus 209PJC	0,4	0,4	0,4
MRSA 97-115	0,4	0,4	0,8
E. coli NIHJ JC-2	>100	12,5	12,5
P. aeruginosa PAO-1	>100	25	12,5

5

Tabla 9

Cepa de bacteria	Compuesto						
	Ejemplo de trabajo 20	Ejemplo de trabajo 21	Ejemplo de trabajo 22	Ejemplo de trabajo 23	Ejemplo de trabajo 24	Ejemplo de referencia XXIX	Ejemplo de referencia XXX
S aureus 209PJC	0,8	0,4	0,4	0,4	0,8	1,6	0,8
MRSA 97-115	1,6	0,8	0,4	0,8	1,6	3,1	1,6
E. coli NIHJ JC-2	12,5	12,5	12,5	50	12,5	50	50
P. aeruginosa PAO-1	12,5	25	25	100	25	100	100

Tabla 10

Cepa de bacteria	Compuesto						
	Ejemplo de trabajo 25	Ejemplo de trabajo 26	Ejemplo de trabajo 27	Ejemplo de trabajo 28	Ejemplo de trabajo 29	Ejemplo de referencia XXXI	Ejemplo de referencia XXXII
S aureus 209PJC	0,4	0,4	0,8	0,4	0,8	3,1	6,3
MRSA 97-115	0,8	0,8	1,6	0,4	1,6	6,3	6,3

ES 2 403 141 T3

E. coli NIHJ JC-2	12,5	12,5	25	12,5	25	>100	>100
P. aeruginosa PAO-1	50	12,5	25	12,5	50	>100	>100

Tabla 11

Cepa de bacteria	Compuesto						
	Ejemplo de trabajo 30	Ejemplo de referencia	Ejemplo de trabajo 31	Ejemplo de trabajo 32	Ejemplo de trabajo 33	Ejemplo de trabajo 34	Ejemplo de trabajo 35
S aureus 209PJC	0,8	6,3	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
MRSA 97-115	0,8	6,3	0,8	0,8	1,6	1,6	0,8
E. coli NIHJ JC-2	12,5	100	25	25	100	100	12,5
P. aeruginosa PAO-1	12,5	100	25	50	>100	100	50

Tabla 12

Cepa de bacteria	Compuesto							
	Ejemplo de trabajo 36	Ejemplo de trabajo 37	Ejemplo de trabajo 38	Ejemplo de referencia XXXIV	Ejemplo de trabajo 39	Ejemplo de trabajo 40	Ejemplo de referencia XXXV	Ejemplo de trabajo 41
S aureus 209PJC	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
MRSA 97-115	0,8	1,6	0,8	1,6	1,6	0,8	3,1	1,6
E. coli NIHJ JC-2	12,5	25	100	25	12,5	12,5	25	25
P. aeruginosa PAO-1	50	25	100	25	50	100	50	50

5

Tabla 13

Cepa de bacteria	Compuesto				
	Ejemplo de trabajo 44	Ejemplo de trabajo 45	Ejemplo de referencia XXXVI	Ejemplo de trabajo 46	Fármaco de control
S aureus 209PJC	0,8	0,4	0,8	0,8	0,2
MRSA 97-115	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1
E. coli NIHJ JC-2	50	>100	12,5	25	1,6
P. aeruginosa PAO-1	100	>100	50	50	50

Tabla 14

Cepa de bacteria	Compuesto			
	Ejemplo de trabajo 20	Ejemplo de trabajo 28	Ejemplo de trabajo 35	Fármaco de control
MRSA KM 97-53	0,8	1,6	1,6	3,1
MRSA KM 97-108	1,6	1,6	1,6	3,1
VRE 49	0,8	1,6	1,6	3,1
P. aeruginosa N° 12	25	25	50	12,5
P. aeruginosa KM 97-5	25	25	50	12,5

<Ensayo de actividad bactericida >

5 Con respecto a los compuestos de los Ejemplos de trabajo 1, 2, 4, 13, 14 (2), 20, 21, 26, 28, 32, 35, 36 y 46, Ejemplos de referencia III (1), X, XIX, XXV (1), XXV (2), XXXIV y el fármaco de control, se evaluó la actividad bactericida usando un procedimiento de medida del coeficiente de fenol.

10 Como bacterias de ensayo, se utilizaron las mismas especies de bacterias que las utilizadas en el ensayo de actividad antibacteriana: como medio, se utilizó un medio SCD (fabricado por Eiken Chemical Co., Ltd.) como medio de cultivo previo; y se utilizó un medio de caldo infusión de corazón (fabricado por Eiken Chemical Co., Ltd.) como medio de crecimiento en una solución de ensayo después de un tratamiento bactericida. Un asa de siembra de platino de la bacteria de ensayo se inoculó en 20 ml de medio, y el cultivo estático se llevó a cabo a 37 °C durante de 18 a 20 horas, y las células se ajustaron con una solución salina fisiológica esterilizada hasta 1×10^7 /ml, que se usó como solución de ensayo de la bacteria

15 A continuación, una solución de cada compuesto se disolvió en metanol, se sometió a disoluciones 1/2 en etapas con agua esterilizada, y se dispensaron 5 ml de cada a un tubo de ensayo. 0,5 ml de la solución de la bacteria de ensayo se añadieron a lo anterior, y la mezcla se mezcló bien. Una vez transcurridos 1 minuto, 3 minutos y 5 minutos, se recogieron 5 ml de la solución de ensayo y se inocularon en 2 ml de medio caldo de infusión de corazón, este cultivo se llevó a cabo a 37 °C durante 40 a 48 horas, y se determinó la presencia o ausencia de crecimiento de la bacteria. Cada ensayo se llevó a cabo tres veces, y la concentración mínima a la que no se reconocía crecimiento de la bacteria en dos o más ocasiones se consideró la concentración bactericida mínima (valor CBM). Una solución de gluconato de clorhexidina (fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) se usó como fármaco de control para realizar un ensayo similar.

20 Los resultados de los ensayos se muestran en las siguientes Tablas. Los valores numéricos de las Tablas representan la CBM expresada en unidades de µg/ml.

25

Tabla 15

Cepa de bacteria	Ejemplo de trabajo 1			Ejemplo de trabajo 2			Ejemplo de trabajo 4		
	1 min	3min	5 min	1 min	3 min	5 min	1 min	3 min	5 min
S aureus 209PJC	6,3	3,1	3,1	12,5	6,3	3,1	50	12,5	6,3
MRSA 97-115	25	6,3	6,3	25	12,5	6,3	25	6,3	6,3
E. coli NIHJ JC-2	6,1	3,1	1,6	6,3	3,1	3,1	3,1	1,6	1,6
P. aeruginosa PAO-1	1,6	0,8	0,8	3,1	1,6	1,6	3,1	3,1	1,6

Tabla 16

Cepa de bacteria	Ejemplo de referencia III (1)			Ejemplo de referencia X		
	1 min	3 min	5 min	1 min	3 min	5 min
S aureus 209PJC	12,5	3,1	3,1	12,5	6,3	6,3
MRSA 97-115	25	12,5	6,3	25	25	12,5
E. coli NIHJ JC-2	6,3	3,1	1,6	6,3	6,3	6,3
P. aeruginosa PAO-1	6,3	3,1	3,1	12,5	3,1	3,1

Tabla 17

Cepa de bacteria	Ejemplo de referencia XIX			Ejemplo de trabajo 13			Ejemplo de trabajo 14 (2)		
	1 min	3 min	5 min	1 min	3 min	5 min	1 min	3 min	5 min
S aureus 209PJC	25	12,5	12,5	12,5	6,3	6,3	12,5	6,3	3,1
MRSA 97-115	25	12,5	6,3	25	25	12,5	25	12,5	12,5
E. coli NIHJ JC-2	12,5	12,5	6,3	12,5	6,3	3,1	6,3	3,1	3,1
P. aeruginosa PAO-1	12,5	12,5	6,3	3,1	3,1	3,1	6,3	3,1	1,6

Tabla 18

Cepa de bacteria	Ejemplo de referencia XXV (1)			Ejemplo de referencia XXV (2)		
	1 min	3 min	5 min	1 min	3 min	5 min
S aureus 209PJC	25	6,3	6,3	25	6,3	6,3
MRSA 97-115	50	25	12,5	>50	25	25
E. coli NIHJ JC-2	12,5	6,3	3,1	12,5	6,3	6,3
P. aeruginosa PAO-1	3,1	3,1	3,1	12,5	6,3	6,3

5

Tabla 19

Cepa de bacteria	Ejemplo de trabajo 20			Ejemplo de trabajo 21			Ejemplo de trabajo 26		
	1 min	3 min	5 min	1 min	3 min	5 min	1 min	3 min	5 min
S aureus 209PJC	12,5	6,3	6,3	12,5	6,3	6,3	25	12,5	6,3
MRSA 97-115	12,5	6,3	6,3	25	12,5	12,5	25	12,5	6,3
E. coli NIHJ JC-2	6,3	6,3	3,1	12,5	6,3	3,1	12,5	3,1	3,1
P. aeruginosa PAO-1	6,3	3,1	3,1	12,5	3,1	3,1	12,5	3,1	1,6

Tabla 20

Cepa de bacteria	Ejemplo de trabajo 28			Ejemplo de trabajo 32			Ejemplo de trabajo 35		
	1 min	3 min	5 min	1 min	3 min	5 min	1 min	3 min	5 min
S aureus 209PJC	6,3	3,1	3,1	12,5	3,1	3,1	12,5	6,3	6,3
MRSA 97-115	25	25	12,5	25	12,5	12,5	12,5	6,3	6,3
E. coli NIHJ JC-2	12,5	6,3	6,3	3,1	1,6	1,6	12,5	6,3	6,3
P. aeruginosa PAO-1	12,5	6,3	3,1	3,1	1,6	1,6	6,3	3,1	1,6

Tabla 21

Cepa de bacteria	Ejemplo de trabajo 36			Ejemplo de referencia XXXIV		
	1 min	3 min	5 min	1 min	3 min	5 min
S aureus 209PJC	6,3	6,3	3,1	3,1	1,6	1,6
MRSA 97-115	25	25	12,5	25	12,5	12,5
E. coli NIHJ JC-2	6,3	3,1	3,1	6,3	3,1	3,1
P. aeruginosa PAO-1	3,1	1,6	1,6	3,1	1,6	1,6

Tabla 22

Cepa de bacteria	Ejemplo de trabajo 96			Fármaco de control		
	1 min	3 min	5 min	1 min	min	5 min
S aureus 209PJC MRSA 97-115	12,5 50	6,3 25	6,3 25	62,5 1000	62,5 250	62,5 125
E. coli NIHJ JC-2	6,3	6,3	3,1	62,5	31,3	15,6
P. aeruginosa PAO-1	12,5	12,5	6,3	>400	>400	>400

Tabla 23

Cepa de bacteria	Ejemplo de trabajo 20			Ejemplo de trabajo 28		
	1 min	3 min	5 min	1 min	3 min	5 min
MRSA KM 97-53	50	25	25	50	50	25
MRSA KM 97-108	50	50	25	50	50	25
VRE 49	25	12,5	12,5	25	25	12,5
P. aeruginosa N° 12	25	12,5	12,5	6,3	6,3	3,1
P. aeruginosa KM 97-5	3,1	3,1	3,1	6,3	3,1	3,1

5

Tabla 24

Cepa de bacteria	Ejemplo de trabajo 35			Fármaco de control		
	1 min	3 min	5 min	1 min	3 min	5 min
MRSA KM 97-53	50	25	25	500	250	250
MRSA KM 97-108	50	25	25	500	500	500
VRE 49	25	25	12,5	>1000	>1000	>1000
P. aeruginosa N° 12	3,1	3,1	1,6	125	32	32
P. aeruginosa KM 97-5	12,5	6,3	6,3	31	16	8

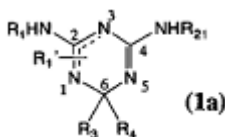
Aplicabilidad industrial

Puesto que el compuesto (1a) que es un principio activo de la presente invención tiene fuerte actividad antibacteriana y actividad bactericida, es extremadamente útil como agente antibacteriano o como agente bactericida/desinfectante.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de dihidrotriazina representado por la fórmula general (1a):



en la que R_1 representa (i) un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, átomo de halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , grupo sulfonamido y haloalcoxi C_{1-6} , (ii) un grupo naftilo o un grupo naftilalquilo, (iii) un grupo heterocíclico, un grupo alquilo heterocíclico o un grupo aminoalquilo heterocíclico, (iv) un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, o (v) un grupo cicloalquilo o a un grupo cicloalquil alquilo;

R_1' representa un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de dihidrotriazina;

R_{21} representa un grupo alquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

R_3 y R_4 representan que R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y la línea rayada indica que la posición de un doble enlace es entre 1 y 2 o entre 2 y 3, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. El compuesto de dihidrotriazina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, metilo, trifluorometilo y metoxi; R_{21} es n-octilo, n-nonilo o n-decilo; R_3 y R_4 son cada uno metilo; y R_1' es un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de dihidrotriazina, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

3. El compuesto de dihidrotriazina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo 2-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, metilo, trifluorometilo y metoxi; R_{21} es n-octilo, n-nonilo o n-decilo; R_3 y R_4 son cada uno metilo; y R_1' es un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de dihidrotriazina, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

4. El compuesto de dihidrotriazina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es fenilo, clorofenilo, bencilo, metilbencilo, metoxibencilo, hidroxibencilo, clorobencilo, diclorobencilo o 2-feniletilo; R_{21} es n-octilo, n-nonilo o n-decilo; R_3 y R_4 son cada uno metilo; y R_1' es un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de dihidrotriazina, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5. El compuesto de dihidrotriazina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es metilbencilo; R_{21} es n-octilo; R_3 y R_4 son cada uno metilo; y R_1' es un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de dihidrotriazina, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

6. El compuesto de dihidrotriazina de acuerdo con la reivindicación 1, que es gluconato de 4-octilamino-3,6-dihidro-6,6-dimetil-2-(4'-metil-bencilamino)-1,3,5-triazina, o un tautómero de la misma.

7. El compuesto de dihidrotriazina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es n-butilo, n-hexilo, n-heptilo o ciclohexilmetilo; R_{21} es n-heptilo o n-octilo; R_3 y R_4 son cada uno metilo; y R_1' es un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de dihidrotriazina, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

8. El compuesto de dihidrotriazina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es un grupo naftilo, un grupo heterocíclico o un grupo alquilo heterocíclico; R_{21} es n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo o n-dodecilo; R_3 y R_4 son cada uno metilo; y R_1' es un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de dihidrotriazina, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

9. Un agente bactericida/desinfectante externo, que comprende, como principio activo, el compuesto de dihidrotriazina representado por la fórmula general (1a) definida en la reivindicación 1, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10. El agente bactericida/desinfectante externo de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende, como principio activo, el compuesto de dihidrotriazina definido en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

11. Un procedimiento de esterilización/desinfección, que comprende aplicar externamente una cantidad eficaz del compuesto de dihidrotriazina representado por la fórmula general (1a) definida en la reivindicación 1, o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para esterilizar o desinfectar equipos médicos, o un entorno médico (edificio e instalaciones del mismo) necesitado de esterilización/desinfección.

12. Uso del compuesto de dihidrotriazina representado por la fórmula general (1a) definida en la reivindicación 1 o un tautómero de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades infecciosas bacterianas.