

er
1- CERTIFICADO DE ADICION
=====

I.C.I. Case 8932
=====

179121

79121



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente
"principal nº 172.113, concedida en 11 de enero de 1946,
"sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
"BIGUANIDA".

=====

Solicitantes: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,
domiciliados en Millbank, Londres, Inglaterra.

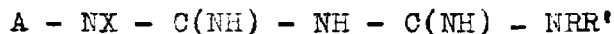
=====

La presente invención se refiere a la obtención de derivados de biguanida y constituye un perfeccionamiento o modificación de la invención descrita y reivindicada en la memoria descriptiva de la patente española nº 172.113 concedida en 11 de enero de 1946.

5.

En la patente nº 172.113 se reivindica un procedimiento para la obtención de derivados de biguanida útiles como agentes quimioterapéuticos o como productos intermedios en la obtención de agentes quimioterapéuticos, muchos de los cuales son agentes valiosos para combatir la fiebre malaria (paludismo) y que tienen la fórmula

10.



en la que A representa un grupo arilo, X representa hidrógeno o un grupo alquílico R representa un radical de



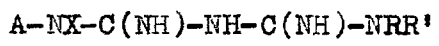
- 15. hidrocarburo, R' representa hidrógeno o un radical hidrocarburo y tambien R y R' pueden unirse para formar una cadena hidrocarburo alifática divalente y tambien alguno o todos de los grupos A, R y R' pueden llevar uno o más sustituyentes no ácidos, mediante un procedimiento que
- 20. comprende poner en reacción una arilo-diciandiamida de la fórmula $A-NX-C(NH)-NH-CN$ con una amina de la fórmula $NHRR'$, teniendo los símbolos A, X, R y R' en estas fórmulas el mismo significado que anteriormente.

Hemos descubierto que ciertos compuestos

- 25. de la fórmula antes expresada y que no se describian específicamente en la descripción de que queda hecha referencia, tienen un valor especial como agentes para combatir la fiebre malaria.

Segun nuestra invención establecemos el

- 30. perfeccionamiento o modificación del procedimiento descrito y reivindicado en la memoria de la patente española nº 172.113 de 11 de enero de 1946, caracterizándose porque en la fórmula



- 35. A representa un radical de p-bromofenilo, p-iodofenilo, m-halogenofenilo, 3:4-dihalogenofenilo, 3:5-dihalogenofenilo, 3-halogeno-4-alquilofenilo, 3-alquilo-4-halogenofenilo, o 3:4:5-trihalogenofenilo, y R y R' son hidrógeno o radicales alquilos que contienen juntos más de 1, pero menos de 8 átomos de carbono.

- 40. Los compuestos de biguanida obtenidos de este modo son los $N\alpha$ -halogenoarilo- $N\omega$ -alquilo (o dialquilo)-biguanidas, o, en la nomenclatura usada en la presente memoria descriptiva N^1 -halogenoarilo- N^5 -alquilo (o dialquilo)-biguanidas.

- 45. Los derivados de biguanida obtenidos segun la presente invención están todos caracterizados por una

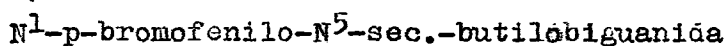
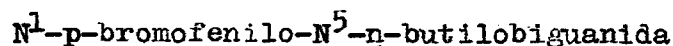
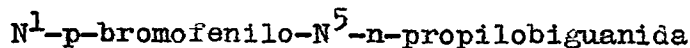
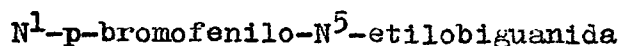


- estructura comun, segun queda expresado en la antedicha fórmula general y por las características físicas y químicas prácticamente comunes. Entre sus propiedades
50. sobresale como característica de mayor relieve su propiedad farmacéutica de ser unos agentes excelentes para combatir el paludismo. Constituyen sustitutos sintéticos de la quinina. Aun cuando el grado de eficacia como agentes para combatir la fiebre malaria, variará, naturalmente, de
55. un compuesto individual al próximo, nosotros hemos hecho un número tan crecido de ensayos contra la fiebre malaria en las aves que se puede certificar con seguridad que todos los compuestos de esta clase tienen excelentes propiedades para combatir la fiebre malaria. Aun cuando se comprenderá
60. que la utilidad médica en el tratamiento de la fiebre malaria para el uso humano puede tan solo prescribirse, realmente, después de extensos ensayos clínicos, se ha descubierto que en esta clase de compuestos la eficacia de una substancia en la malaria de las aves especialmente
65. en la infección Plasmodium gallinaceum de los polluelos, es una buena indicación de su utilidad para el tratamiento de la fiebre malaria en el género humano. Además, de la eficacia contra formas exoeritrocíticas de fiebre malaria en las aves en esta clase de compuestos, están generalmente
70. indicados de utilidad como un preventivo casual de la fiebre palúdica en el género humano. Que pueda emplearse con eficacia como un preventivo casual es una característica muy conveniente en un producto para combatir el paludismo, característica que no posee la quinina. La quinina es
75. meramente curativa y en cierto grado, preventiva clínicamente, estando estas propiedades indicadas generalmente por la eficacia contra formas eritrocíticas en el paludismo de las aves. Así, pues, los compuestos obtenidos segun la presente invención poseen generalmente una venjata muy

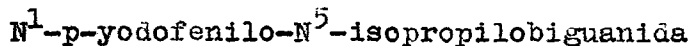
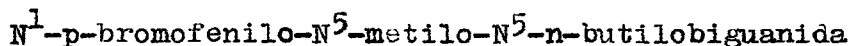
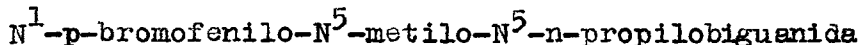
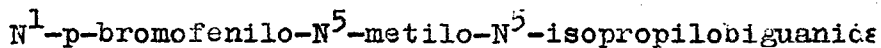


80. importante en comparación con la quinina. Entre los numerosos compuestos ya ensayados por nosotros contra Plasmodium gallinaceum, infección de los polluelos, hemos descubierto que los productos siguientes son de gran actividad tanto contra las formas arietocíticas y exoeritrocíticas

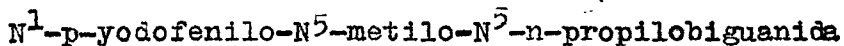
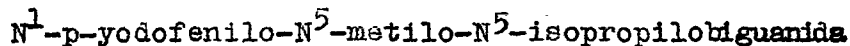
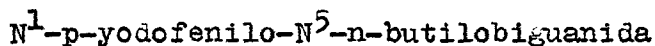
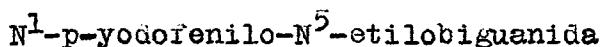
85. ticas del parásito.



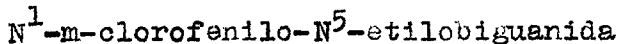
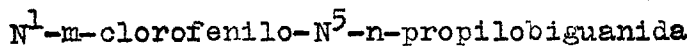
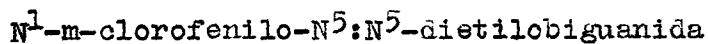
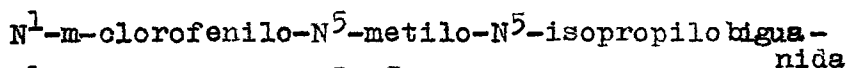
90. N^1 -p-bromofenilo- N^5 -dietilobiguanida



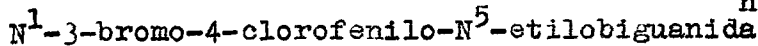
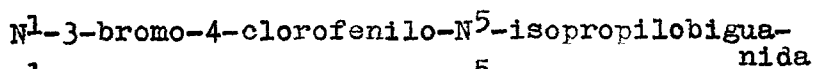
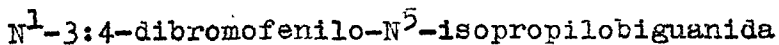
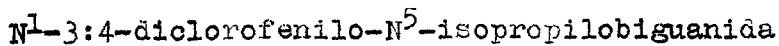
95. N^1 -p-yodofenilo- N^5 -n-propilobiguanida



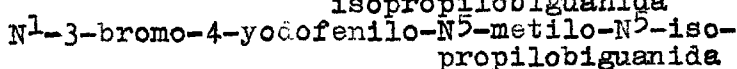
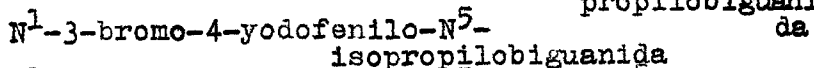
100. N^1 -m-clorofenilo- N^5 -isopropilobiguanida



105. N^1 -m-yodofenilo- N^5 -isopropilobiguanida



110. N^1 -3-bromo-4-clorofenilo- N^5 -metilo- N^5 -isopropilobiguanida





- 115. N¹-3-yodo-4-clorofenilo-N⁵-isopropilobiguanida
 N¹-3-yodo-4-clorofenilo-N⁵-n-propilobiguanida
 N¹-3-yodo-4-clorofenilo-N⁵-etilobiguanida
 N¹-3-yodo-4-clorofenilo-N⁵-metilo-N⁵-n-propilo-
 biguanida
 N¹-3-yodo-4-bromofenilo-N⁵-isopropilobiguanida
 N¹-3-yodo-4-bromofenilo-N⁵-metilo-N⁵-n-propilo-
 biguanida
 N¹-3:4-diiodofenilo-N⁵-isopropilobiguanida
- 120. N¹-3-cloro-4-bromofenilo-N⁵-isopropilobiguanida
 N¹-3-cloro-4-bromofenilo-N⁵-n-propilobiguanida
 N¹-3-cloro-4-bromofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopro-
 pilobiguanida
 N¹-3-cloro-4-bromofenilo-N⁵-metilo-N⁵-n-propilo-
 biguanida
 N¹-3-cloro-4-yodofenilo-N⁵-isopropilobiguanida
- 125. N¹-3-cloro-4-yodofenilo-N⁵-n-propilobiguanida
 N¹-3-cloro-4-yodofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopropilo-
 biguanida
 N¹-3-cloro-4-yodofenilo-N⁵-metilo-N⁵-n-propilo-
 biguanida
 N¹-3:5-diclorofenilo-N⁵-isopropilobiguanida
 N¹-3-cloro-4-metilofenilo-N⁵-isopropilobigua-
 nida
- 130. N¹-3-metilo-4-clorofenilo-N⁵-isopropilobigua-
 nida
 N¹-3:4:5-triclorofenilo-N⁵-isopropilobiguanida
 N¹-3:4:5-triclorofenilo-N⁵-n-propilobiguanida
 N¹-3:4:5-triclorofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopro-
 pilobiguanida
 N¹-3:5-dicloro-4-bromofenilo-N⁵-isopropilo-
 biguanida
- 135. Otros compuestos especificos de
 aplicación como agentes para combatir el paludismo que
 pueden obtenerse por el procedimiento de la presente
 invención, comprenden:
- 140. N¹-m-bromofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopropilobigua-
 nida
 N¹-m-bromofenilo-N⁵-metilo-N⁵-n-propilobigua-
 nida
 N¹-m-bromofenilo-N¹-metilo-N⁵-isopropilobigua-
 nida
 N¹-m-yodofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopropilobigua-
 nida
 N¹-m-yodofenilo-N⁵-metilo-N⁵-n-propilobigua-
 nida
 N¹-m-yodofenilo-N¹-metilo-N⁵-isopropilobigua-
 nida
- 145. N¹-3:4-diclorofenilo-N⁵-etilobiguanida



150.

N^1 -3:4-diclorofenilo- N^5 -n-propilobiguanida
 N^1 -3:4-diclorofenilo- N^5 -n-butilobiguanida,
 N^1 -3:4-diclorofenilo- N^5 -metilo- N^5 -isopropilo-
 N^1 -3:4-diclorofenilo- N^5 -metilo- N^5 -n-propilo-
 N^1 -3:4-diclorofenilo- N^1 -metilo- N^5 -isopropilo-
 N^1 -3:4-dibromofenilo- N^5 -etilobiguanida

155.

N^1 -3:4-dibromofenilo- N^5 -metilo- N^5 -n-propilo-
 N^1 -3-bromo-4-yodofenilo- N^5 -metilo- N^5 -n-propilo-
 N^1 -3-yodo-4-bromofenilo- N^5 -metilo- N^5 -isopropilo-
 N^1 -3-yodo-4-bromofenilo- N^5 -n-propilobiguanida
 N^1 -3-yodo-4-clorofenilo- N^1 -metilo- N^5 -isopro-
 N^1 -3:4-diyodofenilo- N^5 -etilobiguanida
 N^1 -3:4-diyodofenilo- N^5 -metilo- N^5 -n-propilo-
 N^1 -3:4-diyodofenilo- N^5 -n-propilobiguanida

160.

N^1 -3:5-diclorofenilo- N^5 -etilobiguanida
 N^1 -3:5-diclorofenilo- N^5 -metilo- N^5 -isopropilo-
 N^1 -3:5-diclorofenilo- N^1 -metilo- N^5 -isopropilo-
 N^1 -3-cloro-4-metilofenilo- N^1 -metilo- N^5 -isopro-
 N^1 -3-yodo-4-metilofenilo- N^5 -isopropilobiguanida

165.

N^1 -3-yodo-4-metilofenilo- N^5 -n-propilobiguanida
 N^1 -3-yodo-4-metilofenilo- N^5 -etilobiguanida
 N^1 -3-yodo-4-metilofenilo- N^5 -metilo- N^5 -iso-
 N^1 -3-yodo-4-metilofenilo- N^5 -metilo- N^5 -n-propilo-
 N^1 -3-bromo-4-metilofenilo- N^5 -isopropilobiguanida
 N^1 -3-bromo-4-metilofenilo- N^5 -etilobiguanida

170.

N^1 -3-bromo-4-metilofenilo- N^5 -n-propilobiguanida
 N^1 -3-bromo-4-metilofenilo- N^5 -metilo- N^5 -isopro-
 N^1 -3-bromo-4-metilofenilo- N^5 -metilo- N^5 -n-propilo-
 N^1 -3-bromo-4-metilofenilo- N^1 -metilo- N^5 -isopro-
 N^1 -3-cloro-4-metilofenilo- N^5 -etilobiguanida

175.

N^1 -3-cloro-4-metilofenilo- N^5 -n-propilobiguanida
 N^1 -4-cloro-3-metilofenilo- N^5 -etilobiguanida
 N^1 -4-cloro-3-metilofenilo- N^5 -n-propilobiguanida
 N^1 -4-cloro-3-metilofenilo- N^5 -metilo- N^5 -iso-
propilobiguanida



- 180. N¹-4-cloro-3-metilofenilo-N⁵-metilo-N⁵-n-propilobiguanida
 N¹-4-cloro-3-metilofenilo-N¹-metilo-N⁵-iso-propilobiguanida
 N¹-4-bromo-3-metilofenilo-N⁵-isopropilobiguanida
 N¹-4-bromo-3-metilofenilo-N⁵-etilobiguanida
 N¹-4-bromo-3-metilofenilo-N⁵-n-propilobiguanida
 N¹-4-bromo-3-metilofenilo-N⁵-metilo-N⁵-iso-propilobiguanida
- 185. N¹-4-bromo-3-metilofenilo-N⁵-metilo-N⁵-n-propilobiguanida
 N¹-4-yodo-3-metilofenilo-N⁵-isopropilobiguanida
 N¹-4-yodo-3-metilofenilo-N⁵-n-propilobiguanida
 N¹-4-yodo-3-metilofenilo-N⁵-etilobiguanida
 N¹-4-yodo-3-metilofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopropilobiguanida
- 190. N¹-4-yodo-3-metilofenilo-N⁵-metilo-N⁵-n-propilobiguanida
 N¹-4-yodo-3-metilofenilo-N¹-metilo-N⁵-isopropilobiguanida
 N¹-3:4:5-triclorofenilo-N⁵-etilobiguanida
 N¹-3:4:5-triclorofenilo-N¹-metilo-N⁵-isopropilobiguanida
 N¹-3:5-dicloro-4-bromofenilo-N⁵-etilobiguanida
- 195. N¹-3:5-dicloro-4-bromofenilo-N⁵-n-propilobiguanida
 N¹-3:5-dicloro-4-bromofenilo-N⁵-metilo-N⁵-iso-propilobiguanida
 N¹-3:5-dicloro-4-bromofenilo-N⁵-etilo-N⁵-n-propilobiguanida

Los compuestos son bases fuertes: forman

- 200. sales estables con ácidos orgánicos e inorgánicos que en muchos casos son libremente solubles en agua. Las sales pueden obtenerse tratando las biguanidas en agua con el ácido apropiado y después extraer el agua, pero es más conveniente obtenerlas en forma seca mezclando juntos los
- 205. compuestos en un disolvente orgánico, como por ejemplo acetona, o un alcohol en el que la sal es escasamente soluble. Para emplearlos químicoterapéuticamente es con frecuencia beneficioso aplicar los compues^{tos} en forma de sus sales, especialmente aquellas sales que son acuo-
- 210. solubles. Con este objeto pueden emplearse, por ejemplo, los



- acetatos, propionatos, butiratos, crotonatos, formatos, malonatos, succinato, glicolatos, tartratos, citratos, clorhidratos, nitratos, sulfatos, lactatos, metanosulfonato o metileno disalicilatos o el metileno bis- β -hidroxinaftoatos, 215. o las sales glicínicas, pero se comprenderá que pueden emplearse igualmente otras muchas sales, sobrentendiéndose que para el empleo de las mismas en el tratamiento del paludismo en el género humano no es conveniente emplear la sal de un ácido que posea en sí propiedades tóxicas.
220. También una ventaja más de los compuestos obtenidos según la presente invención es que, hemos descubierto que por lo general son eficaces a una dosis tóxica cuando se emplean los productos contra el paludismo existente hasta ahora. Además, son incoloros con lo cual se evita que la piel 225. del paciente se tiña como hasta ahora venía sucediendo.

- El procedimiento de la invención se ejecuta como se describe en la memoria descriptiva de la patente principal nº 172.113, es decir, calentando juntos los agentes de reacción, si se desea en presencia de un 230. disolvente o diluyente que, convenientemente puede ser un exceso de amina NHRR' cuando esta es líquida en las condiciones de la reacción empleada. La amina puede usarse ya sea en forma de base libre o en forma de una sal, por ejemplo el clorhidrato. Además, la reacción 235. puede ejecutarse convenientemente en presencia de un metal tal como por ejemplo, cinc o cobre que puede emplearse según es o en forma de un óxido, hidróxido o sal, o bien como un compuesto adicional previamente formado, con la amina. Puede emplearse, por ejemplo, 240. polvo de cobre, óxido de cobre hidratado, sulfato de cobre o cloruro de cinc. En semejantes casos, la presencia del metal aumenta la velocidad de la reacción y perfecciona el rendimiento en biguanida. También puede con frecuencia ser conveniente aislar la biguanida



245. directamente de la mezcla de reacción en forma de un complejo escasamente soluble en la sal metálica.

Los Ejemplos siguientes ilustran, pero no limitan el invento. Las partes están tomadas en peso.

EJEMPLO 1.

250. Se hierven juntas a reflujo durante 8 horas, 9,75 partes de m-clorofenilo diciandiamida, 4.75 partes de clorhidrato de isopropilamina y 25 partes de β -etoxietanol. El disolvente que se extrae ampliamente por evaporación con disminución de presión se adiciona con

255. acetato etílico. El sólido se filtra y se purifica mediante cristalización con agua. Consiste en monoclorhidrato de N¹-m-clorofenilo-N⁵-isopropilobiguanida con punto de fusión 235° C.

EJEMPLO 2.

260. Se hierven juntas a reflujo durante 8 horas, 4.9 partes de m-clorofenilodiciandiamida, 2,75 partes de clorhidrato de dietilamina y 15 partes de β -etoxietanol. La mezcla se refrigera después y se añaden 75 partes de acetato etílico. El precipitado se filtra y cristaliza

265. en agua. Consiste en monoclorhidrato de N¹-m-clorofenilo-N⁵-dietilobiguanida, punto de fusión 225-226° C.

El m-clorofenilodiciandiamida empleado como materia prima en este Ejemplo y en el anterior, se obtiene condensando p-cloroanilina con cianocianamida. Cristalizado con n-butanol tiene punto de fusión 244-245° C.

270.

EJEMPLO 3.

275. Se mezclaron juntas y después se calentaron a 130-135° C. durante 16 horas 6.0 partes de p-bromofenilodiciandiamida, 4.8 partes de clorhidrato de isopropilamina, y 20 partes de nitrobenzol. La mezcla se refrigeró y se agitó con 125 partes de ácido clorhídrico al 7%, la capa ácida acuosa se separó del nitrobenzol y después se neutralizó añadiendo amoníaco acuoso (Sp.gr.0.880). El



280. sólido cristalino se filtró y recristalizó en agua. Consiste en monoclóhidrato de N¹-p-bromofenilo-N⁵-isopropilobiguanida en prismas incoloros con punto de fusión 246-247° C.

La p-bromofenilo-diciandiamida empleada en este Ejemplo se obtiene condensando p-bromoanilina con cianocianamida. Cristalizada en alcohol etílico tiene punto de fusión 203-204° C.

EJEMPLO 4.

Se mezclaron juntas 5.8 partes de p-yodofenilo-diciandiamida, 2.5 partes de clorhidrato de isopropilamina y 50 partes de nitrobenzol y la mezcla se agitó durante 16 horas a 135° C. Después se refrigeró a 50° C. Se añadieron 50 partes de ácido clorhídrico dos veces normal y después se agitó durante 10 minutos. La capa acuosa se separó y se añadió amoníaco acuoso (peso específico 0.880) hasta que se hizo justamente ácido al papel rojo Congo. El precipitado se filtró, se lavó con agua y recristalizó en agua. Consiste en clorhidrato de N¹-p-yodofenilo-N⁵-isopropilobiguanida, de punto de fusión 237-239° C.

La p-yodofenilodiciandiamida empleada en este Ejemplo se obtuvo condensando la p-yodoanilina con cianocianamida. Tiene punto de fusión 222° C.

Elaborando de modo similar al descrito en el Ejemplo precedente, y empleando los productos intermedios apropiados, pueden obtenerse las siguientes biguanidas:

EJEMPLO 5.

Clorhidrato de N¹-p-bromofenilo-N⁵-n-butilobiguanida ; funde a 215-216° C.

310. EJEMPLO 6.

Clorhidrato de N¹-p-bromofenilo-N⁵-etilobiguanida, funde a 232° C.



EJEMPLO 7.

315. Clorhidrato de N¹-p-bromofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopropilobiguanida; funde a 251° C.

EJEMPLO 8.

N¹-p-bromofenilo-N⁵-dietilobiguanida; funde a 140-141° C.

EJEMPLO 9.

320. Monoclorhidrato de N¹-3:5-diclorofenilo-N⁵-isopropilobiguanida; funde 244-245° C cuando se cristaliza con alcohol etílico.

EJEMPLO 10.

325. Monoclorhidrato de N¹-3:5-diclorofenilo-N⁵-isopropilobiguanida; funde a 239-240° C, cuando se cristaliza con agua.

EJEMPLO 11.

330. Clorhidrato de N¹-m-yodofenilo-N⁵-n-propilobiguanida; funde a 208-209° C.

EJEMPLO 12.

Clorhidrato de N¹-4-cloro-3-bromofenilo-N⁵-n-propilobiguanida; funde a 197-198° C.

EJEMPLO 13.

335. Clorhidrato de N¹-3:4:5-triclorofenilo-N⁵-n-propilobiguanida; funde a 228-229° C.

EJEMPLO 14.

Clorhidrato de N¹-p-yodofenilo-N⁵-isobutilobiguanida; funde a 231-231,5° C.

EJEMPLO 15.

340. Clorhidrato de N¹-4-yodo-3-bromofenilo-N⁵-n-propilobiguanida; funde a 227-228° C.

EJEMPLO 16.

Clorhidrato de N¹-4-yodo-3-bromofenilo-N⁵-etilobiguanida; funde a 220-221° C.

345. EJEMPLO 17.

Clorhidrato de N¹-3:4-dibromofenilo-N⁵-n-



propilobiguanida; funde a 217,5-218° C.

EJEMPLO 18.

350. Clorhidrato de N¹-m-yodofenilo-N⁵-etilobiguanida; funde a 226-227° C.

EJEMPLO 19.

Clorhidrato de N¹-m-bromofenilo-N⁵-etilo-biguanida; funde a 216-217° C.

EJEMPLO 20.

355. Clorhidrato de N¹-m-clorofenilo-N⁵-etilobiguanoda; funde a 210°-211° C.

EJEMPLO 21.

Clorhidrato de N¹-4-cloro-3-bromofenilo-N⁵-etilobiguanida; funde a 216-218° C.

360. EJEMPLO 22.

Clorhidrato de N¹-4-bromo-3-yodofenilo-N⁵-etilobiguanida; funde a 200-201° C.

EJEMPLO 23.

365. Clorhidrato de N¹-4-cloro-3-yodofenilo-N⁵-n-propilobiguanida; funde a 198-199° C.

EJEMPLO 24.

Clorhidrato de N¹-4-cloro-3-yodofenilo-N⁵-etilobiguanida; funde a 197-198° C.

EJEMPLO 25.

370. Clorhidrato de N¹-p-bromofenilo-N⁵-n-propilobiguanida; funde a 221-222° C.

EJEMPLO 26.

Clorhidrato de N¹-m-clorofenilo-N⁵-n-propilobiguanida; funde a 194-195° C.

375. EJEMPLO 27.

Clorhidrato de N¹-p-yodofenilo-N⁵-n-propilobiguanida; funde a 222-224° C.

EJEMPLO 28.

Clorhidrato de N¹-p-yodofenilo-N⁵-n-butilo-



380. biguanida; funde a 207° C.

EJEMPLO 29.

Clorhidrato de N¹-p-yodofenilo-N⁵-etilo-
biguanida; funde a 239-240° C.

EJEMPLO 30.

385

Clorhidrato de N¹-3-cloro-4-yodofenilo-N⁵-
etilobiguanida; funde a 226-227° C.

EJEMPLO 31.

Clorhidrato de N¹-3-cloro-4-yodofenilo-N⁵-n-
propilobiguanida; funde a 225° C.

390.

EJEMPLO 32.

Clorhidrato de N¹-3-cloro-4-bromofenilo-N⁵-
n-propilobiguanida; funde a 217° C.

EJEMPLO 33.

395.

Clorhidrato de N¹-3-cloro-4-bromofenilo-N⁵-
etilobiguanida; funde a 217° C.

EJEMPLO 34.

Clorhidrato de N¹-4-bromo-3-yodofenilo-N⁵-
isopropilobiguanida; funde a 239° C.

EJEMPLO 35.

400.

Clorhidrato de N¹-3:4-diyodofenilo-N⁵-iso-
propilobiguanida; funde a 237° C.

EJEMPLO 36.

Clorhidrato de N¹-4-cloro-3-yodofenilo-N⁵-
isopropilobiguanida; funde a 238° C.

405.

EJEMPLO 37.

Clorhidrato de N¹-4-cloro-3-bromofenilo-N⁵-iso-
propilobiguanida; funde a 239° C.

EJEMPLO 38.

410.

Clorhidrato de N¹-m-yodofenilo-N⁵-isopropilo-
biguanida; funde a 246° C.

EJEMPLO 39.

Clorhidrato de N¹-3:5-dicloro-4-bromofenilo-
N⁵-isopropilobiguanida; funde a 244-245° C.



EJEMPLO 40.

415. Clorhidrato de N¹-3-bromo-4-yodofenilo-N⁵-isopropilobiguanida; punto de fusión 236° C.

EJEMPLO 41.

Clorhidrato de N¹-3:4-dibromofenilo-N⁵-isopropilobiguanida; funde a 240° C.

420.

EJEMPLO 42.

Clorhidrato de N¹-m-bromofenilo-N⁵-isopropilobiguanida; funde a 226° C.

EJEMPLO 43.

425. Clorhidrato de N¹-3-cloro-4-metilofenilo-N⁵-isopropilobiguanida; funde a 256° C.

EJEMPLO 44.

Clorhidrato de N¹-4-cloro-3-metilofenilo-N⁵-isopropilobiguanida; funde a 243-245° C.

EJEMPLO 45.

430. Clorhidrato de N¹-3-cloro-4-yodofenilo-N⁵-isopropilobiguanida; funde a 221-222° C.

EJEMPLO 46.

Clorhidrato de N¹-3-cloro-4-bromofenilo-N⁵-isopropilobiguanida; funde a 226° C.

435.

EJEMPLO 47.

Clorhidrato de N¹-3:4:5-triclorofenilo-N⁵-isopropilobiguanida; funde a 254-255° C.

EJEMPLO 48.

440. Clorhidrato de N¹-p-bromofenilo-N⁵-sec.-butilobiguanida; funde a 255-256° C.

EJEMPLO 49.

Clorhidrato de N¹-p-bromofenilo-N⁵-terc.-butilobiguanida; funde a 260°-261° C.

EJEMPLO 50.

445. Clorhidrato de N¹-p-bromofenilo-N⁵-n-propilobiguanida; funde a 221-222° C.

EJEMPLO 51.

Clorhidrato de N¹-3:4:5-triclorofenilo-



450. N^5 -metilo- N^5 -isopropilobiguanida; funde a 254-255° C.
EJEMPLO 52.

Clorhidrato de N^1 -4-cloro-3-bromofenilo- N^5 -metilo- N^5 -n-propilobiguanida; funde a 232-232,5° C.

EJEMPLO 53.

455. Clorhidrato de N^1 -3:4-dibromofenilo- N^5 -metilo- N^5 -isopropilobiguanida; funde a 234-235° C.

EJEMPLO 54.

Clorhidrato de N^1 -4-cloro-bromofenilo- N^5 -metilo- N^5 -isopropilobiguanida; funde a 240-241° C.

EJEMPLO 55.

460. Clorhidrato de N^1 -p-bromofenilo- N^5 metilo- N^5 -n-propilobiguanida; funde a 237° C.

EJEMPLO 56.

Clorhidrato de N^1 -3-cloro-4-yodofenilo- N^5 -metilo- N^5 -n-propilobiguanida; funde a 229-230° C.

465. EJEMPLO 57.

Clorhidrato de N^1 -3:4-di-yodofenilo- N^5 -metilo- N^5 -isopropilobiguanida; funde a 235° C.

EJEMPLO 58.

470. Clorhidrato de N^1 -4-bromo-3-yodofenilo- N^5 -metilo- N^5 -isopropilobiguanida; funde a 241-242° C.

EJEMPLO 59.

Clorhidrato de N^1 -4-bromo-3-yodofenilo- N^5 -metilo- N^5 -n-propilobiguanida; funde a 208-209° C.

EJEMPLO 60.

475. Clorhidrato de N^1 -p-yodofenilo- N^5 -metilo- N^5 -n-propilobiguanida; funde a 238° C.

EJEMPLO 61.

Clorhidrato de N^1 -4-cloro-3-yodofenilo- N^5 -metilo- N^5 -n-propilobiguanida; funde a 205-206° C.

480. EJEMPLO 62.

Clorhidrato de N^1 -4-cloro-3-yodofenilo- N^5 -metilo- N^5 -isopropilobiguanida; funde a 239-240° C.



EJEMPLO 63.

485. Clorhidrato de N¹-3-cloro-4-bromofenilo-N⁵-metilo-N⁵-n-propilobiguanida; funde a 234° C.

EJEMPLO 64.

Clorhidrato de N¹-3-cloro-4-yodoefnilo-N⁵-metilo-N⁵-isopropilobiguanida; funde a 231° C.

EJEMPLO 65.

490. Clorhidrato N¹-3-cloro-4-bromofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopropilobiguanida; funde a 244° C.

EJEMPLO 66.

495. Clorhidrato de N¹-p-yodofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopropilobiguanida; funde a 243-244° C.

EJEMPLO 67.

Clorhidrato de N¹-m-clorofenilo-N⁵-metilo-N⁵-isopropilobiguanida; funde a 234° C.

N O T A

500 Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no altere su principio fundamental. También se hace constar que dicho invento corresponde a una patente
505. inglesa presentada en 30 de mayo de 1947 nº 14.372/47, acogiendo, por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita per Certificado de Adición en España:

510. "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 172.113 concedida en 11 de enero de 1946, sobre:
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE BIGUANIDAS caracterizándose dichas mejoras por lo siguiente:

515. 1º. = Mejoras en el procedimiento para la obtención de derivados de biguanidas objeto de la patente principal, caracterizándose porque en la fórmula

A-NX-C(NH)-NH-C(NH)-NRR

179121



520 A representa un radical p-bromofenilo-, p-yodofenilo-,
m-halogenofenilo-, 3:4-dihalogenofenilo-, 3:5-dihalogeno-
fenilo-, 3-halogeno-4-alquilofenilo-, 3 alquilo-4-halogeno-
fenilo-, o un 3:4:5-trihalogenofenilo y R y R' son
hidrógeno o radicales alquilo que contienen juntos mas
de uno y menos de ocho átomos de carbono.

525 2ª.= Mejoras en el procedimiento objeto de la
patente principal según queda descrito con referencia
a los antedichos ejemplos.

3ª.= Mejoras introducidas en el objeto de
la patente principal; tal y como queda substancialmente
descrito en la presente memoria que consta de diecisiete
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 de julio de 1947.

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

Por Poder de J. GOMEZ ACEBAL

