

P - 20.517

Case A145

27 ENE 1961



263336

263336

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 17 de Diciembre de 1960, con el nº 263.336

en

ESPAÑA

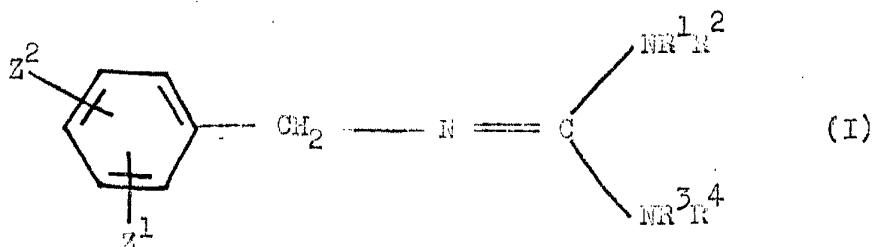
por VEINTE años.

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra, por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE UNA BENZILGUANIDINA"

El presente invento se refiere a compuestos químicos, a los métodos para prepararlos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 Se ha descubierto que las benzilguanidinas de fórmula (I) y las sales de las mismas por adición de ácido, rebajan selectivamente la función del nervio simpático y tienen poco o ningún efecto sobre las funciones nerviosas parasimpáticas o centrales. Por lo tanto, son de utilidad en el tratamiento de la hipertensión.

263336



En la fórmula (I):

Z^1 se halla en la posición 2 ó 3 y es un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcoxilo, trifluorometilo o nitro cuando Z^2 es un átomo de hidrógeno o es un sustituyente en la posición 4, 5 ó 6, y es un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcoxilo, trifluorometilo o nitro, y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno o un grupo sustituyente alcoholo; o bien,

Z^1 es un átomo de hidrógeno cuando Z^2 es un átomo de hidrógeno, o es un sustituyente en la posición 4 y es un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcoxilo, trifluorometilo o nitro, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno o un grupo sustituyente alcoholo y, por lo menos, dos de los grupos Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son sustituyentes como los definidos. En la definición anterior de Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , el grupo alcoholo en los sustituyentes "alcoholo" y "alcoxilo" contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

La actividad de las bencilguanidinas de fórmula (I) y de las sales de las mismas por adición de ácido reside en la base. Para las sales, el ácido utilizado no tiene ningún efecto, aunque, de preferencia, debe ser aceptable farmacológica y farmacéuticamente; por ejemplo, puede ser clorhídrico, brom-



263336

hiárico, sulfúrico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, oxá-
lícico, p-toluensulfónico o maleico.

5 Las bencilguanidinas preferidas de fórmula (I) y las sa-
les de las mismas por adición de ácido son aquéllas en las que
R¹ es un átomo de hidrógeno, R² y R³ son iguales o diferentes
y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
y R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo. Las
bencilguanidinas preferidas, en particular, de fórmula (I) y
las sales de las mismas por adición de ácido son la N-bencil-
10 N', N''-dimetilguanidina, N-2-bromo- y N-2,4-dicloro-bencilgua-
nidina, N-2-clorobencil-N'-metilguanidina, N-2-bromo-, N-2-cloro-,
N-2-metil- y N-3-metilbencil-N', N''-dimetilguanidina, y N-2-metil-
bencil-N'-metil-N''-etilguanidina.

15 El presente invento en uno de sus aspectos proporciona,
por tanto, las bencilguanidinas de fórmula (I) y las sales de
las mismas por adición de ácido.

Las bencilguanidinas de fórmula (I) y las sales de las
mismas por adición de ácido se preparan por cualquier método
conocido para la preparación de derivados de guanidina. Por
20 ejemplo, se preparan mediante la reacción de una guanidina R⁵
N=C(NR⁶R⁷)(NR⁸R⁹) o una sal de la misma con un compuesto R¹⁰X,
en donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son, según sea adecuado, y no
respectivamente, un grupo bencilo, R¹, R², R³ y R⁴ y un átomo
de hidrógeno, y X es un átomo o un grupo reactivo como, por
25 ejemplo, un átomo de halógeno. Por citar otro ejemplo, se pre-
paran asimismo, mediante la reacción del amoníaco o de un deri-
vado de amoníaco o una sal del mismo con una isotiourea S-sus-
tituida o una sal de la misma, o con una cianamida. Debe enten-
derse, por los prácticos en la materia, que el último método
30 con cianamida se halla limitado a la preparación de aquellas

263336



bencilguanidinas de fórmula (I) en las que, por lo menos, R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno. El derivado de amoniaco puede ser una amina primaria o secundaria y la sal de amoniaco puede ser sulfato amónico, tiocianato o bencenosulfonato.

5 Las sales de las bencilguanidinas de fórmula (I), producidas por medio de las reacciones descritas anteriormente, pueden convertirse por doble descomposición durante o después de las reacciones en otras sales. Por ejemplo, los clorhidratos pueden prepararse a partir de los yodhidratos por reacción con
10 cloruro de plata o por calefacción con cloruro de hidrógeno en metanol.

El presente invento, en otro aspecto, proporciona, por tanto, los métodos antes descritos para la preparación de las bencilguanidinas de fórmula (I) y de las sales de las mismas
15 por adición de ácido.

Las bencilguanidinas de fórmula (I) y las sales de las mismas por adición de ácido pueden presentarse con un excipiente aceptable para las mismas en composiciones farmacéuticas, que se preparan por cualquier método que comprenda la mezcla
20 de los componentes. Para la administración oral, polvos finos o gránulos de la guanidina o sal de la misma pueden contener diluyentes y agentes dispersantes y tensoactivos, y pueden presentarse en forma de bebida, en agua o en un jarabe; en cápsulas o sellos en estado seco o en una suspensión no acuosa, donde
25 pueda incluirse un agente de suspensión; en forma de tabletas, donde puedan incluirse aglutinantes y lubricantes; o en suspensión en agua o en un jarabe o en aceite, o en emulsión agua/aceite, donde puedan incluirse agentes que comuniquen sabor, conservadores, de suspensión, espesantes y emulsificantes;
30 los gránulos o las tabletas pueden recubrirse. Para la adminis-

263336



tración parenteral, la guanidina o sal de la misma puede presentarse en soluciones acuosas o no acuosas para inyección, que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que hagan al compuesto isotónico con la sangre; o bien, en suspensiones acuosas, donde puedan incluirse agentes de suspensión y espesantes; pueden prepararse soluciones improvisadas para inyección a partir de píldoras, gránulos o tabletas estériles, que pueden contener diluyentes, dispersantes y agentes tensoactivos, aglutinantes y lubricantes. La guanidina o sal de la misma puede presentarse, asimismo, en forma de supositorios o pesarios por incorporación a una base de supositorios.

El margen de dosis de las bencilguanidinas de fórmula (I) y de las sales de las mismas por adición de ácido que es apropiado para la administración depende de una serie de factores variables como, por ejemplo, la actividad y toxicidad de la guanidina particular o sal de la misma, del modo y frecuencia de la administración y del método de preparar la composición. Sin embargo, el margen de dosis, generalmente, es de 5 mg a 500 mg. Para la medicación continua es, normalmente, conveniente la dosificación 2 ó 3 veces al día.

Por lo tanto, el presente invento, en otros de sus aspectos, proporciona composiciones farmacéuticas que contienen una bencilguanidina de fórmula (I) o una sal de la misma por adición de ácido y un excipiente aceptable para la misma y el método de fabricación de dichas composiciones, mediante la mezcla de los componentes.

El invento se describirá ahora haciendo referencia a los ejemplos siguientes, en los que todas las temperaturas se indican en grados centígrados.



263336

EJEMPLO 1

a) 2-bromobencilamina (12,5 g), sulfato de S-metil-iso-
tiouronio (10,0 g) y agua (20 ml) se colocaron en un matraz
Erlenmeyer de 100 ml. La mezcla se calentó durante 1,5 horas
5 en un baño de vapor en una vitrina, durante cuyo tiempo se des-
prendió metil-mercaptano (que se hace patente por un olor re-
pugnante). La mezcla de reacción se enfrió, a continuación, y
se diluyó con alcohol (100 ml). Se separó un sólido incoloro
que se recogió y se lavó con alcohol. Este sólido fundió a 230-
10 232°; se recristalizó de agua y fundió entonces a 247-248°. Te-
nia la composición correcta para el sulfato de 2-bromobencil-
guanidina.

b) Una mezcla de 2-bromobencilamina (14,0 g), sulfato de
S-metiltiouronio (10,0 g) y agua (30 ml) se calentó en un baño
15 de vapor durante una media hora, durante cuyo tiempo se despren-
dió metilmercaptano. Se separó un sólido blanco formado por sul-
fato de 2-bromobencilguanidina; se recogió, se lavó con alcohol
y eter y se recristalizó de agua, con un punto de fusión 244-246°.

EJEMPLO 2

20 Yodhidrato de N-etil-S-metilisotiourea, punto de fusión
83-85° (5,29 g), 2-clorobencilamina (3,2 g) y agua (3 ml) se
calentaron a 100° durante 2 horas, a reflujo, desprendiéndose
metilmercaptano. La mezcla se evaporó a sequedad en vacío y el
aceite residual se alcalinizó con exceso de solución de un hi-
25 dróxido fuerte. La base sólida, que se separó, se extrajo con
eter y los extractos se evaporaron. El residuo se disolvió en
etanol y se añadió un ligero exceso de ácido succínico. La ad-
ción de eter dió lugar al succinato de N-2-clorobencil-N'-etil-
guanidina hidrogenado, que se recristalizó una vez de agua y
30 una vez de etanol, produciendo cristales de punto de fusión



263336

212

152-153a.

EJEMPLO 3

Una solución de 2,4-diclorobencilamina (4,2 g) en etanol (10 ml) y una solución de sulfato de N,S-dimetilisotiourea (5,5 g) en agua (10 ml) se mezclaron y se calentaron a 100° durante 3 horas. El producto se evaporó a sequedad y el material gomoso residual se convirtió en la base por adición de solución de hidróxido sódico. Se extrajo con éter, y la base aceitosa, después de eliminar el éter, se disolvió en un ligero exceso de ácido clorhídrico. La solución de clorhidrato se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó de etanol-éter, dando el clorhidrato de N-2,4-diclorobencil-N'-metilguanidina, punto de fusión 177-184°

EJEMPLOS 4 a 14

15	Ejemplo	Z ¹	Z ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Sal	Disolvente de cristalización	P.F.
	4	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	Yodhidrato	etanol/éter	191-196°
	5	2-Cl	H	H	H	H	H	Sulfato	agua caliente	237-240°
	6	2-NO ₂	H	H	H	H	H	Sulfato	etanol/agua	225-228°
	7	2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	Sulfato	etanol/agua	219-220°
20	8	2-Br	H	CH ₃	H	H	H	Yodhidrato	metanol/agua	138-141°
	9	2-Cl	H	CH ₃	H	H	H	Yodhidrato	éter/propanol	112-115°
	10	2-CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	Yodhidrato	etanol/éter	157-160°
	11	2-Br	H	CH ₃	H	CH ₃	H	Yodhidrato	etanol/éter	178-181°
	12	3-Cl	H	CH ₃	H	CH ₃	H	Yodhidrato	metanol	216-218°
25	13	3-NO ₂	H	CH ₃	H	CH ₃	H	Yodhidrato	metanol/éter	227°
	14	3-CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	Yodhidrato	metanol/etanol	233-234°

263336



EJEMPLO 15

A una solución de 2-clorobencilamina (25 g) en éter (100 ml) se le añadió una solución de isotiocianato de metilo (11,5 g) en éter (50 ml) con agitación suave. Se desprendió algo de calor y, al cabo de 5 minutos, la N-2-clorobencil-N'-metiltio-
5 urea se separó en forma de sólido blanco cristalino, punto de fusión 113-123°. El sólido se recogió, se disolvió en metanol (50 ml) y se trató con yoduro de metilo (20 ml). Después de re-
fluir durante media hora (al principio, se calienta espontánea-
mente), esta mezcla se evaporó y el residuo se recristalizó de
10 metanol-éter, produciendo el yodhidrato de N-2-clorobencil-N',S-
dimetilisotiurea, punto de fusión 173-176°. Una porción de este
yodhidrato (31 g) se convirtió en base por agitación con exceso
de carbonato sódico (30 g) en agua (75 ml) y, al mismo tiempo,
15 se extrajo con éter. El extracto etéreo se secó y se evaporó dan-
do un jarabe incoloro, que se redisolvió en ácido sulfúrico di-
luido, dando una solución de un pH de 5,0. Esta solución se re-
dujo a un volumen de unos 50 ml por evaporación en vacío, se
trató con metilamina acuosa al 35% (100 ml) y suficiente metanol
20 para formar una solución homogénea, que se refluó suavemente
durante 6 horas. La solución se evaporó a sequedad y el residuo
sólido blanco se recristalizó de metanol-acetona dando lugar al
sulfato de N-2-clorobencil-N',N''-dimetilguanidina, punto de fu-
sión 276-278°.

EJEMPLO 16

Se añadió isotiocianato de 2-bromobencilo (9 g) a una
solución de amoníaco 0,830 (100 ml) y etanol (35 ml) y la so-
lución se calentó en baño de vapor durante media hora. El exce-
so de amoníaco se eliminó por evaporación a sequedad en vacío.
30 El residuo, cristalizado de etanol acuoso, dió lugar a la



263330

2-bromobenciltiourea, punto de fusión 127-128°. Una parte de ésta (5,05 g) se puso en suspensión en etanol (5 ml) y yoduro de metilo (4,26 g) y la mezcla se reflujo durante 20 minutos. La solución resultante se evaporó suavemente para eliminar el exceso de yoduro de metilo. La adición de eter provocó la cristalización del yodhidrato de N-2-bromobencil-S-metil-isotiourea, punto de fusión 126-127,5°. Una parte de éste (3,5 g) se reflujo durante 2 horas y 3/4 con etanol acuoso (50%, 5 ml) y una solución de dimetilamina (al 50% en metanol, 0,9 ml). Después de un reposo a temperatura ambiente durante la noche, se añadió una nueva cantidad de dimetilamina metanólica al 50% (0,5 ml) y la mezcla se reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se evaporó a sequedad en vacío y el residuo, cristalizado de n-propanol/eter, dió lugar al yodhidrato de N-2-bromobencil-N',N'-dimetilguanidina, punto de fusión 162-163,5°.

EJEMPLO 17

Yodhidrato de N-2-clorobencil-N'-S-dimetilisotiourea (ejemplo 15) (3,6 g) disuelto en etanol (10 ml) se trató con etilamina acuosa al 33% (5 ml) y la mezcla se reflujo durante 6 horas. La evaporación en vacío dió lugar a un producto gomoso que, cristalizado de acetona/eter, dió lugar al yodhidrato de N-2-clorobencil-N'-etil-N'-metilguanidina, punto de fusión 102-105°.

EJEMPLO 18

A una solución de 2-metilbencilamina (12 g) en eter (100 ml) se le añadió una solución de isotiocianato de metilo (7,3 g) en eter. Después de unos 15 minutos, se recogió el precipitado cristalino resultante, formado por N-metil-N'-2-metilbenciltiourea. Fundió a 130-135°.

Esta tiourea (12 g) en metanol (100 ml) se trató con yoduro de metilo (7,2 ml), reflujo la mezcla durante 1 hora y,

263336



a continuación, se enfrió. La adición de éter produjo un precipitado blanco cristalino, que funde a 121-123° y está formado por el yodhidrato de N,S-dimetil-N'-2-metilbencilisotiourea.

Una solución de este yodhidrato (7,9 g) en agua caliente (30 ml) se trató con metilamina acuosa al 28% (6 ml) y metanol (30 ml) produciendo una solución transparente. La mezcla se reflujo suavemente durante 12 horas, se evaporó a sequedad en vacío y el residuo se cristalizó de metanol/éter, dando el yodhidrato de N,N'-dimetil-N''-2-metilbencilguanidina, punto de fusión 187-189°.

EJEMPLO 19

Yodhidrato de N,S-dimetil-N'-2-metilbencilisotiourea (ejemplo 18) (8 g) disuelto en agua caliente (40 ml) se trató con etilamina acuosa al 33% (8 ml y suficiente etanol para producir una solución transparente (unos 30 ml). La mezcla se reflujo durante unas 12 horas y, a continuación, se evaporó en vacío dando un jarabe, que, cristalizado de metanol/éter, dió el yodhidrato de N-etil-N'-metil-N''-2-metilbencilguanidina, que funde a 142-146°.

EJEMPLO 20

Se añadió isotiocianato de 2-bromobencilo (9,2 g) a una solución de etilamina en agua (6,8 ml al 33% p/v) y la mezcla se calentó en un baño de vapor durante cinco minutos. Se añadió etanol (10 ml) para disolver el aceite. La mezcla se reflujo durante 30 minutos y, a continuación, se evaporó en vacío hasta que se separó un aceite. La mezcla se enfrió y se sembró dando la N-2-bromobencil-N'-etiltiourea, punto de fusión 110,5-111,5°. Una porción de ésta (10,95 g) se puso en suspensión en etanol (20 ml) y se añadió yoduro de metilo (7,1 g). Se desprendió calor y la mezcla se reflujo durante 15 minutos. Se añá-



263336

5
10
15
20
25
30

ció una nueva cantidad de yoduro de metilo (2,5 g) y la mezcla se calentó durante 5 minutos. Se separó por destilación el exceso de yoduro de metilo. Por enfriamiento y adición de eter, se obtuvo el yodhidrato de N-2-bromobencil-N'-etil-S-metilisotiourea, punto de fusión 145-146°. Una porción de éste (2,0 g) se reillyó con etanol (10 ml) y metilamina acuosa (7,5 ml; 40%) durante 4,5 horas. Se desprendió metilmercaptano. La solución se evaporó a sequedad en vacío y el residuo se cristalizó de n-propanol y eter, dando el yodhidrato de N-2-bromobencil-N'-etil-N''-metilguanidina, punto de fusión 137,5-138,5°.

EJEMPLO 21

15
20
25
30

Se añadió isotiocianato de 2-clorobencilo (6,62 g) a una solución de metilamina acuosa (10 ml; 35%) y etanol (10 ml). Se desarrolló calor y, después de que había disminuido la reacción, la mezcla se calentó durante cinco minutos en un baño de vapor. Se concentró, a continuación, en vacío hasta que tuvo lugar la cristalización, a continuación, la mezcla se enfrió y el sólido se separó por filtración y se lavó con etanol acuoso, dando la N-2-clorobencil-N'-metiltiourea, punto de fusión 118-121°. Una porción de ésta (7,55 g) se convirtió en yodhidrato de N-2-clorobencil-N',S-dimetilisotiourea (como se describió en el ejemplo 20), parte del cual (3,56 g), se reillyó con una solución de dimetilamina en metanol (10 ml; 50%) durante ocho horas. Se desprendió metilmercaptano. La solución se evaporó a sequedad en vacío, el residuo se alcalinizó con solución de hidróxido sódico y el aceite se extrajo con benceno y eter. Se añadió a este extracto exceso de ácido succínico en etanol y el aceite resultante cristalizó lentamente. Varias cristalizaciones de n-propanol y eter dieron el succinato de N-2-clorobencil-N',N''-trimetilguanidina hidrogenado puro, punto de fu-



203338

si3n 112-1142.

EJEMPLO 22

5 N-bencil-N'-etilthiourea (21,6 g) se puso en suspensi3n en etanol (10 ml) y se a1adi3 yoduro de metilo (25 ml) produci3ndose un d3bil reflujo debido al calor desprendido. Despu3s de un reposo a temperatura ambiente durante 25 minutos, la soluci3n se concentr3 en vaci3 y cristaliz3 el yodhidrato de N-bencil-N'-etil-S-metilisotiourea, punto de fusi3n 123-1242. Una parte de 3ste se alcaliniz3 y se convirti3 en el oxalato

10 3cido, punto de fusi3n 97-992. Parte de la sal (2,98 g) se refluy3 con una soluci3n de metilamina en metanol (25 ml; 40% p/v) y agua (15 ml) durante 5 horas. La soluci3n se evapor3 a sequedad en vaci3 y el residuo se disolvi3 en 3cido clorhidrico diluido, lavando con eter para eliminar algo de material no

15 b3sico. La soluci3n 3cida se alcaliniz3 con soluci3n de hidr3xido s3lico y el aceite se extrajo con eter. Los extractos et3reos se evaporaron a sequedad y se a1adi3 una soluci3n de 3cido ox3lico en n-propanol, y, a continuaci3n, eter. Cristaliz3 el oxalato de N-bencil-N'-etil-N''-metilguanidina hidrogenado,

20 punto de fusi3n 162-1632.

EJEMPLO 23

Se a1adi3 lentamente isotiocianato de bencilo (14,9 g) a una soluci3n de n-propilamina (15 ml) en n-propanol (20 ml), enfriando en agua para moderar la reacci3n exot3rmica. La soluci3n resultante, despu3s de dejarla estar a temperatura

25 ambiente durante 20 minutos, se evapor3 a sequedad en vaci3 y el residuo se cristaliz3 de benceno/eter de petr3leo ligero (punto de ebullici3n 60-802), dando N-bencil-N'-n-propiltiourea, punto de fusi3n 93-942. Una porci3n de 3sta (16,5 g) se a1adi3 a

30 yoduro de metilo (20 ml) disolvi3ndose con ligera calefacci3n.



263336

Después de un reposo de media hora a temperatura ambiente, la solución se evaporó a sequedad en vacío y el residuo cristalizó lentamente por reposo en éter. Se trataba del yodhidrato de N-bencil-S-metil-N'-n-propilisotiourea bruto, punto de fusión 5 71-76° que ya no se purificó más. Una porción del yodhidrato (3,5 g) se reflujo con una solución de metilamina en metanol (20 ml; 40%) durante 5,5 horas. La solución resultante se evaporó a sequedad en vacío. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico diluido, la solución se lavó con éter y, a continuación, 10 se alcalinizó con solución de hidróxido sódico y el aceite se extrajo con éter. Los extractos se evaporaron a sequedad en vacío y se añadió una solución de ácido oxálico en n-propanol, y, a continuación, acetato de etilo y éter. Cristalizó el oxalato de N-bencil-N'-metil-N''-n-propilguanidina hidrogenado, punto de 15 fusión 158,5-159,5°.

EJEMPLO 24

Se prepararon tabletas (0,555 g) de sulfato de N-2-cloro-bencil-N',N''-dimetilguanidina mezclando la sal (0,25 g) en forma de polvo fino con lactosa (0,25 g) y almidón (0,05 g); granulando 20 la mezcla con alcohol o polivinil-pirrolidina alcohólica o una mezcla de partes iguales de alcohol y agua, secando los gránulos a 40°, añadiendo estearato magnésico (0,005 g) como lubricante y comprimiendo la mezcla.

EJEMPLO 25

Se prepararon tabletas (0,505 g) de sulfato de N-2-cloro-bencil-N',N''-dimetilguanidina granulando la sal (0,5 g) en forma de polvo fino con partes iguales de alcohol y agua. Se añadió es- 25 tearato magnésico (0,005 g) como lubricante y la mezcla se comprimió directamente.

263336



EJEMPLO 26

Se prepararon soluciones para inyección que contenían sulfato de N-2-clorobencil-N¹,N¹¹-dimetilguanidina en agua de inyección (0,2 g/ml) mediante tratamiento en autoclave de la solución a 1 kg/cm² de presión del vapor durante 30 minutos en ampollas para dosis unitarias o recipientes para dosis múltiples. Para los últimos, el agua de inyección contenía alcohol bencílico (1,0%), fenol (0,5%) o clorocresol (0,1%).

EJEMPLO 27

Se prepararon de formas análogas tabletas y soluciones de inyección análogas a las descritas en los ejemplos 24, 25 y 26 y que contenían yodhidrato de N-bencil-N¹,N¹¹-dimetilguanidina, sulfato de N-2-bromobencil- ó N-2,4-diclorobencil-guanidina, clorhidrato de N-2,4-diclorobencil-N¹-metilguanidina o yodhidrato de N-3-metilbencil-N¹,N¹¹-dimetilguanidina, en lugar del sulfato de N-2-clorobencil-N¹,N¹¹-dimetilguanidina.

Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña el 23 de Diciembre de 1959, bajo el núm. 45.702/59, el 24 de Mayo de 1960, bajo el núm. 18.368/60, el 24 de Junio de 1960 con el núm. 22.143/60 y el 7 de Julio de 1960, bajo el núm. 23.789/60, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

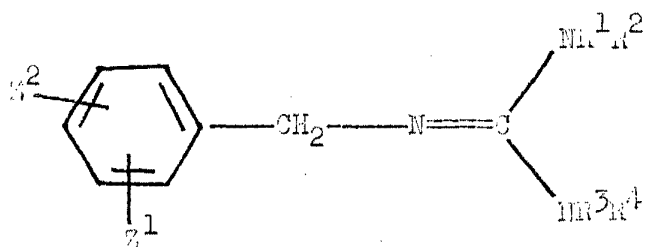
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º. - Un método para la preparación de una bencilguanidi-



283336

na de la fórmula



donde Z^1 está en la posición 2 o 3 y es un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcoxi, trifluorometilo o nitro, cuando Z^2 es un átomo de hidrógeno o es un átomo de halógeno sustituyente o un grupo alcoholo, alcoxi, trifluorometilo o nitro en la posición 4, 5 o 6 y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo sustituyente; o Z^1 es un átomo de hidrógeno cuando Z^2 es un átomo de hidrógeno o es un átomo de halógeno sustituyente o un grupo alcoholo, alcoxi, trifluorometilo o nitro en la posición 4, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo sustituyente y al menos dos de Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son sustituyentes como se han definido y sales de la misma por adición de ácido, que comprende la reacción de: (I) una guanidina $R^5N=C(NR^6R^7)(NR^8R^9)$ o una sal de la misma con un compuesto $R^{10}K$, donde R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son cada una, como sea apropiado, y no respectivamente, un bencilo, un grupo R^1 , R^2 , R^3 y R^4 y un átomo de hidrógeno y K es un átomo o grupo reactivo; o (II) amoniac o un derivado amoniacal o una sal del mismo con una isotio-urea S-sustituída o una sal de la misma, o con una cianamida.

22. - Un método de hacer una composición farmacéutica que contiene una bencilguanidina de la fórmula descrita en el punto 12, o una sal de la misma por adición de ácido y un vehículo occp-

263336



table para ella, que comprende la mezcla de los componentes.

32. - Un método para la preparación de una benzilguanidina.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

27 ENE. 1951

P. A.

DE: