

PATENTE DE INVENCION

CIBA Case SU 306/R.

277412



Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la obtención de R-alcano bajo-
" amidinas ".

=====

Solicitante:

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en:
Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es
la obtención de amidinas, especialmente de R-alcano
bajo-amidinas, donde R significa N,N-alquileno-imino,
donde el alquileno muestra de 6 hasta 10 átomos
5. de carbono como miembros de cadena, ó N,N -(N-R -aza-
1

17 MAY



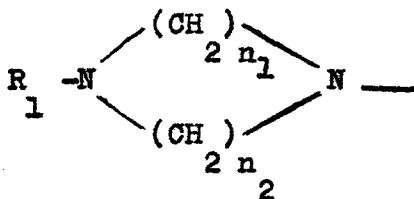
277412

alquileno)-imino, donde el alquileno muestra 4 - 6 átomos de carbono de cadena y R₁ significa un radical orgánico ó N,N-poli-, preferentemente N,N-bicicloalquileno-imino, donde el N,N-poli-, respectivamente

- 5. bicicloalquileno muestra 5 hasta 16 átomos de carbono como miembros de cadena y de puente, ó N,N-(N-R₁-aza-bicicloalquileno)-imino, donde el bicicloalquileno muestra 4 hasta 14 átomos de carbono como miembros de cadena y de puente y R₁ está por un radical orgánico, sus sales y derivados acíclicos.

Un radical N,N-alquileno-imínico, donde el alquileno tenga 6 - 10, preferentemente 6 - 8 átomos de carbono, es, por ejemplo, un radical de N,N-hexametileno-imino (ó 1-hexahidro-azepino), N,N-heptametilenimino (ó 1-octahidro-azocino), N,N-octametilenimino (ó 1-octahidroazonino), N,N-nonametilenimino (ó 1-decahidro-azecino) ó un radical de N,N-decametileno-imino.

- 15. Un grupo N,N-(N-R₁-aza-alquileno)-imínico se puede representar por la fórmula



donde cada una de las letras n₁ y n₂ significan uno de los números 2, 3 ó 4, bajo la condición de que la suma de n₁ + n₂ sea uno de los números 4, 5 ó 6, y R₁ está por un radical orgánico. Un grupo prefe-

- 25. rente de radicales N,N-(N-R₁-aza-alquileno)-imínicos



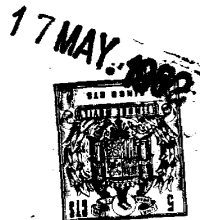
277412

- lo con 3 - 7, especialmente 5 - 6 átomos de carbono de anillo, por ejemplo ciclopropilo, ciclo-
pentilo, ciclohexilo ó cicloheptilo, cicloalque-
nilo con 5 - 7 átomos de carbono de anillo, tal
5. como 2-ciclopentanilo ó 3-ciclohexenilo.
- Los radicales alifáticos, especialmen-
te de alquilo bajo R₁ arriba mencionados, pueden
estar sustituidos por ejemplo por otros radicales
carbocíclicos, por ejemplo, por radicales cicloali-
fáticos, en primer lugar por cicloalquilo ó ciclo-
alquenilo del tipo arriba indicado, arilo, especial-
mente arilo monocíclico o bicíclico, por ejemplo,
fenilo, 1-naftilo ó 2-naftilo, pero también por fe-
nilo sustituido, 1-naftilo sustituido ó 2-naftilo
sustituido. Los sustituyentes de tales radicales
cíclicos son por ejemplo, alquilo bajo, tal como
metilo ó etilo, alcoxi bajo, tal como metoxi ó eto-
xi, alquilenodioxo bajo, tal como metilenodioxo,
alquilo bajo-mercapto, tal como metilo-
mercapto ó
etilo mercapto, nitro- amino, especialmente amino
N,N-disustituido, tal como N,N-dialquilo bajo-ami-
no, por ejemplo N,N-dimetiloamino, ó N,N-dietilo-
amino, halógeno, tal como fluoro, cloro o bromo,
ó trifluorometilo.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Los sustituyentes adheridos al resto
carbocíclico puede estar en cualquier posición ac-
cesible para la sustitución, pudiendo encontrarse
uno o varios sustituyentes iguales o distintos.
Sustituyentes adicionales de grupos alifáticos, es-
pecialmente de alquilo bajo, son también los radi-
- 30.

277412



- cales de carácter aromático, tal como por ejemplo, piri-
dilo, tal como 2-piridilo ó 3-piridilo, quinolilo, tal
como 2-quinolilo, 3-piridacínilo, 2-pirimidilo, 4-piri-
midilo ó 2-piracínilo, tienilo, tal como 2-tienilo, fu-
rilo, tal como 2-furilo. Estos radicales heterocíclicos
de carácter aromático pueden mostrar igualmente sustituyentes, por ejemplo, los descritos anteriormente como sustituyentes de los radicales carbocíclicos.
5. Un radical R alifático de las fórmulas arriba mencionadas, especialmente un radical de alquilo bajo, puede estar también sustituido por grupos funcionales. Estos son: hidroxilo libre, hidroxilo eterizado, tal como alcoxi bajo, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi ó isobutiloxi, polialquilenodioxo, tal como polietilenodioxo ó polipropilenodioxo, mostrando los radicales de polialquilenodioxo 2 - 20 grupos de alquilenos bajo -dioxo y tener un grupo hidroxilo terminal libre o eterizado, tal como alcoxi bajo terminal, por ejemplo, metoxi ó etoxi, ariloxi, tal como ariloxi monocíclico, por ejemplo, feniloxi, ó arilo, alcoxi bajo, por ejemplo, arilo-alcoxi bajo monocíclico, tal como benciloxi, difenilmetoxi ó (4-clorofenilo)-fenilo-metoxi, ó grupos hidroxilo esterizado, tal como alcoxi bajo-carboniloxi, por ejemplo metoxi-carboniloxi ó etoxi-carboniloxi, carbamiloxi, tal como carbamiloxi, N-alquilo bajo-carbamiloxi, por ejemplo, N-metilo-carbamiloxi, N,N-dialquilo bajo-carbamiloxi, por ejemplo, N,N-dimetilo-carbamiloxi, ó N-arilo-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



277412

- carbamiloxi, especialmente N-fenilo-carbamiloxi, ó alcanciloxi bajo, tal como acetoxi ó propioniloxi, ó grupos de acilo, tal como alcancil bajo, por ejemplo acetilo, amino, por ejemplo, amino
5. sin sustituir, N-mono-amino sustituida, por ejemplo N-alquilo bajo-amino, por ejemplo N-metilamino ó N-etilamino, N-aril-amino, especialmente N-fenil-amino, N-aril-R -amino, donde R significa un resto hidrocarburo alifático bajo, especialmente N-fenil
10. -alquilo bajo-amino, tal como N-bencilo-amino ó N-(2-feniletil)-amino, ó en primer lugar N,N-amino bisustituído, tal como N,N-di-alquilo bajo-amino, donde el alquilo bajo tiene 1-4 átomos de carbono, por ejemplo N,N-dimetilamino, N-etil-N-
15. metilo-amino, N,N-dietilamino, N,N-di-n-propilamino, ó N,N-di-isopropilamino, N-cicloalquilo-N-alquilo bajo-amino, tal como N-ciclopentilo-N-metilamino, N-ciclohexil-N-etilo-amino, N-alquilo bajo-N-fenilo-amino, especialmente N-alquilo bajoN-fenil-
20. alquilo bajo-amino, por ejemplo N-bencilo-N-metilamino ó N-metilo-N-(2-feniletilo)-amino, ó N-alquilen-imino, N,N-oxa-alquilen-imino ó N,N-aza-alquilen-imino donde el alquilen tiene 4 - 6 átomos de carbono de anillo, tal como radicales de 1-pirrolidino, por ejemplo 1-pirrolidino ó 2-metilo-1-
25. pirrolidino, radicales de 1-piperidino, por ejemplo 1-piperidino, 2-metilo-1-piperidino, 3-metilo-1-piperidino, 4-metilo-1-piperidino, 3-hidroxi-1-piperidino, 3-acetoxi-1-piperidino ó 3-hidroximetilo-1-piperidino, 1-N,N-(1,6-hexileno)-imino, 4-
- 30.

277412

17 MAY



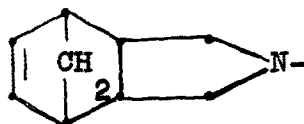
- morfolino, ó radicales de 1-piperacino- tal como 4-alquilo bajo-1-piperacino, por ejemplo 4-metilo-1-piperacino ó 4-etilo-1-piperacino, pero también 4-hidroxi-etilo-1-piperacino, 4-acetoxi-etilo-1-piperacino ó 4-(2-polietilenodioxi-etilo)-1-piperacino, mercapto, mercapto eterizado, especialmente alquilo bajo-mercapto, por ejemplo metilomercapto ó etilomercapto, átomos de halógeno, por ejemplo fluoro, cloro o bromo, pudiendo esta adheridos uno ó varios grupos funcionales a uno o varios átomos de carbono del radical alifático, especialmente de alquilo bajo.
- 5.
- 10.
- El grupo R₁ de las fórmulas arriba indicadas puede estar también por radicales de arilo. Estos son en primer lugar los radicales fenílicos ó los radicales de arilo bicíclico, tal como 1-naftilo ó 2-naftilo, radicales que pueden mostrar uno o varios sustituyentes iguales o distintos. Los sustituyentes son, por ejemplo, aquellos que se han descrito anteriormente como sustituyentes de los radicales arílicos. R₁ significa también radicales heterocíclicos, en primer lugar radicales monocíclicos o bicíclicos heterocíclicos, que pueden contener como miembros de anillo uno o varios átomos de azufre, óxigeno y/o nitrógeno. Tales radicales son por ejemplo, 2-pirídilo, 3-pirídilo ó 4-pirídilo, quinolilo, por ejemplo 2-quinolilo ó 4-quinolilo, piridacinilo, por ejemplo 3-piridacinilo, pirimidilo, por ejemplo, 2-pirimidilo ó 4-pirimidilo, piracinilo, por ejemplo 2-pi-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

277412

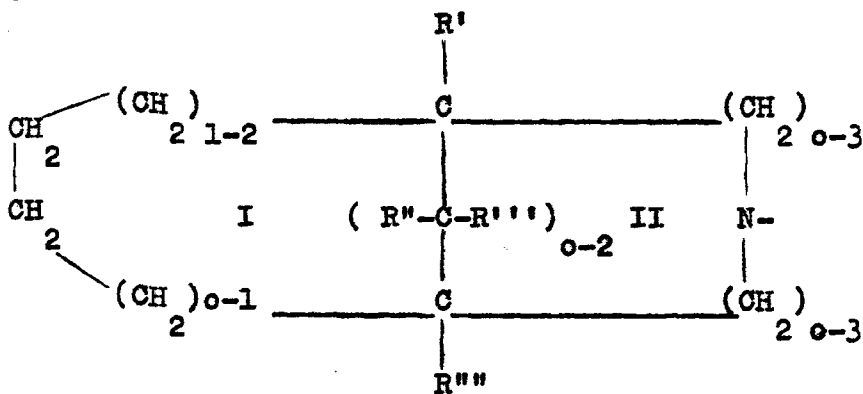


dición de que cuando el anillo carboáclico I con-
 tenga 3 - 5 átomos como miembro de puente, el anillo
 aza-cíclico II muestre por lo menos 5 átomos
 de miembros de puente.

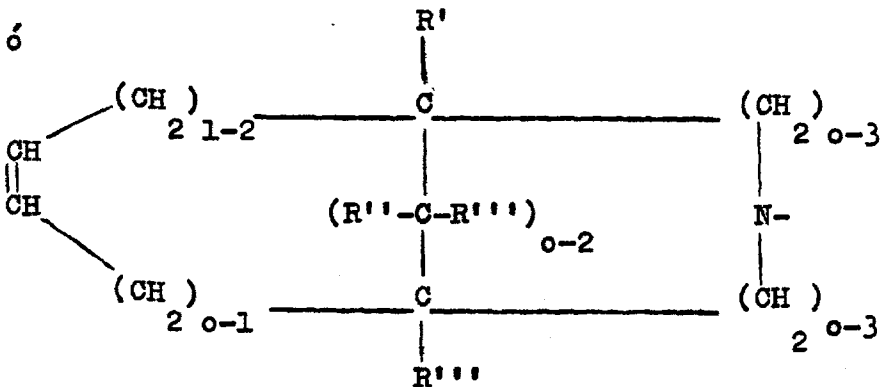
5. El resto N,N-poli- respectivamente,
 -bicicloalquileno-imínico puede estar en primer
 lugar por una de las fórmulas



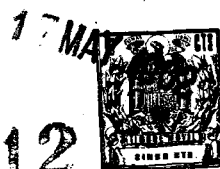
ó



ó



277412



- donde cada uno de los radicales R', R'', R''' y R'''' significa hidrógeno o metilo, bajo la condición que cuando el anillo carbocíclico I contenga 5 átomos como miembros de puente, el anillo aza-cíclico II contenga por lo menos 5 átomos como miembros de puente.
- 5.

- Los radicales N,N-poli- respectivamente -bicicloalquileno-iminicos se pueden representar por ejemplo, por 1,3,9,10-tetrahidro-4,7-metano-isoindolino, 3-aza-3-biciclo $\overline{[3,2,0]}$ heptilo, 7-aza-7-biciclo $\overline{[4,1,0]}$ heptilo, 2-aza-2-biciclo $\overline{[2,2,1]}$ heptilo, 6-aza-6-biciclo $\overline{[3,1,1]}$ heptilo, 7-aza-7-biciclo $\overline{[2,2,1]}$ heptilo, 3-aza-3-biciclo $\overline{[3,3,0]}$ octilo, 2-aza-2-biciclo $\overline{[3,2,1]}$ octilo, 3-aza-3-biciclo $\overline{[3,2,1]}$ octilo (ó 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-2-ciclopenta (c) pirrilo), 1,8,8-trimetilo-3-aza-3-biciclo $\overline{[3,2,1]}$ octilo, 7-aza-7-biciclo $\overline{[3,2,1]}$ octilo, 2-aza-2-biciclo $\overline{[2,2,2]}$ octilo, 2-aza-2-biciclo $\overline{[4,3,0]}$ nonilo, 3-aza-3-biciclo $\overline{[4,3,0]}$ nonilo, 7-aza-7-biciclo $\overline{[4,3,0]}$ nonilo (ó 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1-indolinilo), 8-aza-8-biciclo $\overline{[4,3,0]}$ nonilo, (ó 4,5,6,7,8,9-hexahidro-2-isoindolinilo), 2-aza-2-biciclo- $\overline{[3,3,1]}$ nonilo, 3-aza-3-biciclo $\overline{[3,3,1]}$ nonilo, 2-aza-2-biciclo $\overline{[3,2,2]}$ nonilo, 3-aza-3-biciclo $\overline{[3,2,2]}$ nonilo, 7-aza-7-biciclo $\overline{[4,4,0]}$ decilo (ó 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1-quinolinilo), 8-aza-8-biciclo $\overline{[4,4,0]}$ -decilo (ó 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-2-isoquinolinilo), 10-aza-10-biciclo $\overline{[4,3,1]}$ decilo, 8-aza-8-biciclo $\overline{[4,3,1]}$ decilo, 2-aza-2-biciclo $\overline{[5,4,0]}$ undecilo,
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

277412

17 MAY 1952



- Ejemplos específicos de los radicales N,N-aza-bicicloalquileno-imínicos son por ejemplo el 2,5-diaza-5-R -2-biciclo $\overline{[2,2,0]}$ he-xilo, 4,8-diaza-4-R -8-biciclo $\overline{[4,3,0]}$ nonilo
5. (ó 5-R -2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro -1H-pirrolo $\overline{[3,4,0]}$ piridina), 2,7-diaza-7-R -2-biciclo $\overline{[4,4,0]}$ decilo (ó 5-R -1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1-isonaftiridino), o 3,7-diaza-7-R -3-biciclo $\overline{[3,3,1]}$ nonilo (ó 7-R -3-bispidinilo).
10. Los átomos de carbono de un radical de N,N-alquileno-imino-N,N-(N-R -aza-alquileno)-imino, N,N-poli- respectivamente -bicicloalquileno-imino-ó de un radical de N,N-(N-R -aza-bicicloalquileno)-imino pueden estar sustituidos por
15. radicales alifáticos, tal como alquilo bajo, especialmente metilo, pero también etilo, n-propilo ó isopropilo. Además un par o más de un par de átomos de carbono adyacentes de un resto alquilénico de los radicales arriba mencionados pueden ser
20. simultáneamente parte de un núcleo arílico, tal como fenílico, que pueden contener ulteriores sustituyentes, por ejemplo los arriba mencionados. Los núcleos arílicos están preferentemente anelados a los grupos de N,N-alquileno-imino y los grupos
25. poli- respectivamente bicíclicos formados se pueden ilustrar por ejemplo por 1-N,N-benz $\overline{[b]}$ hexametileno-imino, 1-N,N-benz $\overline{[c]}$ hexametileno-imino, 1-N,N-benz $\overline{[d]}$ hexametileno-imino, 1-N,N-benz $\overline{[b]}$ heptametileno-imino, 1-N,N-benz $\overline{[c]}$ heptame-
30. tileno-imino, 1-N,N-benz $\overline{[d]}$ heptametileno-imino,



277412

en primer lugar por hidrógeno. Pero también pueden significar radicales orgánicos, tales como radicales alifáticos, especialmente alquilo bajo, tal como metilo, etilo, n-propilo ó isopropilo.

5. Cada uno de los radicales R_2 Y R_4 puede significar también el radical acílico de un ácido carbónico. Tales radicales son por ejemplo los radicales acílicos de ácidos carbónicos alifáticos bajos, por ejemplo, de ácidos de alcano bajo, tal como
10. ácido acético, ácido propiónico ó ácido trimetilacético, ácidos de alcano bajo sustituidos, tal como ácido cloroacético, dicloroacético, hidroxiacético, metoxiacético o 3-ciclopropilpropiónico, ó ácidos de alqueno bajo, tal como el ácido vinilacético, ácidos carbónicos aromáticos, por ejemplo
15. un ácido carbónico aromático mononuclear, tal como el ácido benzoico, 2-hidroxibenzoico, 4-metoxibenzoico, 3,4-dimetoxibenzoico, 3,4,5-trimetoxibenzoico, 4-O-etoxicarbonil-siríngico, 3,4-diclorobenzoico, 3-N,N-dimetilamino-benzoico ó 4-nitrobenzoico, ó un ácido carbónico aromático bicíclico, tal como el ácido 1-naftoico ó 2-naftoico, ó un ácido carbónico heterocíclico de carácter aromático, por ejemplo, un ácido carbónico monocíclico-heterocíclico de carácter aromático, por ejemplo,
20. el ácido nicotínico, ácido isonicotínico o ácido furano-2-carbónico.
- 25.

Los nuevos compuestos de la presente invención y sus sales provocan en el perro anestesiado, con presión sanguínea normal, una restric-

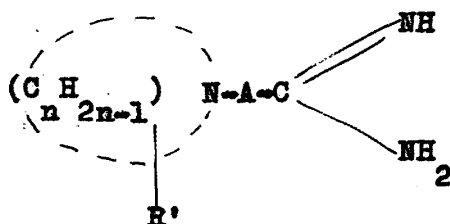
30.



277412

- ción de las variaciones de presión refleja provocadas por la estrangulación de la carótida y actúan contra los aumentos de la presión de la sangre producidas por dosis elevadas de sustancias de presión, tal como amfetamina. Los nuevos compuestos reducen también la presión sanguínea arterial en el perro renal o neurogenamente hipertensivo no anesteriado. Estos efectos parecen ser la consecuencia de una restricción de la liberación y/o distribución de sustancias intermedias de los extremos de los nervios simáticos. Teniendo en consideración estos efectos, los compuestos de la presente invención se pueden emplear como medios antihipertensivos para mitigar los estados hipertensivos, especialmente aquellos de origen neurógeno, renal o esencial. Los nuevos compuestos producen además un aumento del riego sanguíneo periférico y se pueden emplear, por lo tanto, en las enfermedades funcionales, periféricas de los vasos, tal como en la enfermedad de Reynaud.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Un grupo preferente de los compuestos que se obtienen según la presente invención se puede representar por los compuestos de la fórmula





277412

- donde R' tiene el significado arriba indicado, es decir, está por hidrógeno ó metilo, n por uno de los números 6,7 ó 8 y A significa un radical de alquileo bajo con 2 ó 3 átomos de carbono que se para el grupo amidínico del grupo N,N-alquileo-imínico por 2 ó 3 átomos de carbono, sus sales de adición de ácido de aplicación farmacológica, especialmente aquellas de los ácidos minerales inorgánicos adecuados.
- 5.
10. Miembros específicos de este grupo son por ejemplo, la 2-(1-N,N-hexametileno-imino)-propión-amidina, 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-butiro-amidina, 2-[1-N,N-(3-metilo-hexametileno)-imino]-propión-amidina, 2-(1-N,N-heptametileno-imino)-propion-amidina, 2-[1-N,N-(4-metil-heptametileno)-imino]-propion-amidina, 3-(1-N,N-heptametileno-imino)-butiro-amidina ó la 2-(1-N,N-octametileno-imino)-propionamidina y sus sales de adición de ácido de aplicación farmacológica, especialmente aquellas de ácidos minerales adecuados.
- 15.
- 20.
- Los compuestos de la presente invención se pueden obtener según métodos conocidos. Por lo general se pueden obtener transformando en un R-alcane bajo-nitrilo ó en un derivado funcionalmente modificado, reaccionable de uno de estos R-alcane- bajo-nitrilos, que se puede transformar en un amidina, donde R tiene el significado arriba indicado, ó en sus sales, el grupo nitrílico o el grupo nitrílico funcionalmente modificado, reaccionable, en un grupo amidínico y, si se desea,
- 25.
- 30.

277412



en los compuestos obtenidos, un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno del grupo amidínico se sustituye por un radical alifático, y/o, si se desea, las sales obtenidas se transforman en bases

5. libres, y/o, si se desea, los compuestos obtenidos se transforman en sus sales o en sus derivados acíclicos.

Derivados funcionalmente modificados, reaccionables de los R-alcano bajo-nitrilos son

10. por ejemplo, R-alcano bajo-amidoximas, R-alcano bajo-(alquile bajo-imidoéster) ó R-alcano bajo (alquile bajo-imidotioéster), R-alcano bajo-amidas del ácido tiocarbónico, donde R tiene el significado arriba indicado, o cualquier otro compuesto
15. análogo derivado de un nitrilo. La transformación de los nitrilos e de sus derivados funcionalmente modificados, reaccionables, en las amidinas deseadas se puede realizar según métodos conocidos. Estos métodos dependen en gran escala de la naturaleza
20. del grupo en el que se ha de transformar el grupo amidínico.

Así se pueden obtener por ejemplo los compuestos de la presente invención si un R-alcano bajo-amidoxima, donde R tiene el significado antes

25. indicado, o una sal del mismo, se trata con un medio reductor y, si se desea, se efectúan los pasos opcionales.

- El procedimiento arriba indicado se efectúa preferentemente mediante tratamiento del
30. material de partida con hidrógeno catalíticamente

277412



- activado, conteniendo el catalizador de metal un metal del grupo 8^o del sistema periódico, por ejemplo, rodio. Rodio en óxido de aluminio es el catalizador preferido. El tratamiento con hidrógeno se puede realizar bajo presión atmosférica o aumentada o a temperatura más elevada, preferentemente al agitar. Los materiales de partida para el procedimiento mencionado son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos, por ejemplo,
5. mediante reacción de R-alcano bajo-nitrilo con una sal, por ejemplo, el hidrocloreuro de un hidroxilamina, preferentemente en presencia de una base adecuada, tal como un alcanolato bajo de metal de alcali, por ejemplo, metanolato potásico o etanolato sódico.
10. 15.

- Los compuestos de la presente invención se pueden obtener también si un R-alcano bajo-(alquilo bajo-imidoéster) ó un R-alcano bajo-(alquilo bajo-imidotioéster), donde R tiene el significado arriba indicado, ó sus sales, se hacen reaccionar con amoníaco o un amina o con las sales de estos compuestos y, si se desea, se efectúan los pasos opcionales.
- 20.

- El tratamiento con amoníaco o un amina o una sal de estos reactores se efectúa según métodos conocidos. Se puede emplear amoníaco líquido, ó ventajosamente, amoníaco acuoso o amoníaco en un disolvente orgánico inerte, tal como alcohol bajo, por ejemplo, metanol o etanol. La reacción se efectúa enfriando, a temperatura de ambien-
25. 30.

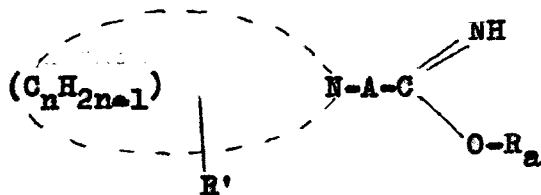
17 MAY



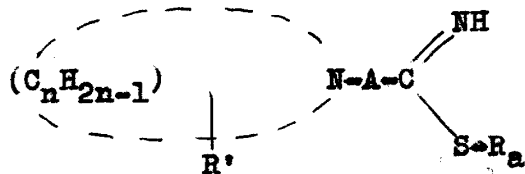
277412

- te o a temperatura más elevada, en caso necesario en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de nitrógeno. Los materiales de partida arriba empleados se pueden obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo, mediante tratamiento de un R-alcano bajo-nitrilo con un alcohol bajo, por ejemplo, metanol o etanol, o con un alquilo bajo-mercaptano, por ejemplo, metilo-mercaptano o etilo-mercaptano, en presencia de un ácido, preferentemente de un ácido gaseoso, tal como clorhidrógeno.
- 5.
- 10.

- Estos materiales de partida, es decir, el R-alcano bajo-(alquilo bajo-imideéster) y el R-alcano bajo-(alquilo bajo-imidotioéster) o sus sales, son nuevos y forman también un objeto de la presente invención. Especialmente útiles son los compuestos de la fórmula
- 15.



y



277412



- donde R' significa hidrógeno o metilo, R₂ está per alquilo bajo, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo, n por uno de los números 6, 7 ó 8 y A, que significa un alquileo bajo con 2 ó 3 átomos de carbono, separa el grupo alquilo bajo-imidoéster y el grupo alquilo bajo-imidotiéster del grupo N,N-alquileo-imínico per 2 ó 3 átomos de carbono, así como sus sales de adición de ácido, especialmente sus sales de adición de ácido mineral.
5. Los compuestos de la presente invención se pueden obtener también si un amida del ácido R-alcano bajo-tiocarbónico se deja reaccionar con amoniaco o con un amina y, si se desea, se efectúan los pasos opcionales.
10. Esta reacción se efectúa según métodos conocidos, por ejemplo, mediante tratamiento de los materiales de partida con amoniaco acuoso concentrado, preferentemente en presencia de un medio que forme sulfuros insolubles, tal como cloruro mercúrico. Los materiales de partida se obtienen según métodos conocidos.
15. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar también de los nitrilos mismos en la forma usual. Por ejemplo se deja reaccionar un R-alcano bajo-nitrilo con un amida de metal y, si se desea, se efectúan los pasos opcionales. El tratamiento arriba indicado del nitrilo empleado como material de partida con un amida de metal, tal como un amida de metal alcalino, por ejemplo, amida de sodio o amida de potasio, ó un amida de metal
- 20.
- 25.
- 30.

17 MAY.



277412

- de alcali terroso, tal como amida de calcio, se efectúa en un medio inerte, anhidro, por ejemplo, benzol, tolueno, xilol o anisol, o en amoniaco líquido. Las sales de metal obtenidas del amidina
5. deseada se pueden transformar en compuestos libres mediante hidrólisis con agua a temperatura baja o con solución anhidro de un ácido, tal como cloro-hidrógeno, por ejemplo, en un alcanol bajo, tal como etanol. El tratamiento mencionado en último
10. lugar da una sal de adición de ácido. Los nitrilos empleados como material de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos. Los nitrilos se pueden transformar también en las amidinas tratando un R-alcano bajo-nitrilo, donde
15. R tiene el significado arriba indicado, con cloruro amónico y, si se desea, se efectúan los pasos opcionales.

- Este tratamiento con cloruro amónico se efectúa preferentemente en presencia de amoniaco, en caso necesario en un recipiente cerrado.
- 20.

- Los compuestos de la presente invención se pueden obtener también tratando los R-alcano bajo-nitrilos con aminas en presencia de hidroclozuros amínicos y, si se desea, se efectúan los pasos opcionales.
- 25.

Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos.

- Otro procedimiento para la obtención de los compuestos de la presente invención consiste en que en las R-alcano bajo-amidinas, donde R, con la
- 30.

17 MAY 1962



277412

variación de que por lo menos uno de los átomos de carbono adyacentes al átomo de nitrógeno muestre un grupo oxo ó tiono, tenga el significado de arriba, el grupo oxo ó tione se reduce al grupo metilénico y, si se desea, se efectúan los pasos opcionales.

5.

Compuestos de este tipo mencionado son por ejemplo, las R-amidas del ácido amidino-alcano-bajo-carbónico, donde R tiene el significado arriba indicado, las correspondientes R-amidinas del ácido tiocarbónico, además las R-alcano bajo-amidinas, donde R tiene el significado arriba indicado con la variación de que un átomo de carbono del grupo R, que está al lado del grupo amínico, lleva un grupo oxo e un grupo tione.

10.

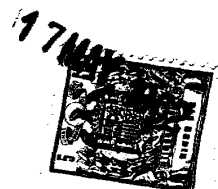
15.

La reducción del grupo carbenílico en este compuesto se puede efectuar según métodos conocidos, por ejemplo, mediante tratamiento con hidruro de aluminio, especialmente con un hidruro de aluminio de metal alcalino, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, ó hidruro de sodio-aluminio, ó con un hidruro de aluminio de metal alcali terroso, por ejemplo hidruro de aluminio-magnesio, ó con hidruro de aluminio. En caso necesario se pueden emplear activadores, tal como cloruro de aluminio, junto con el medio hidruro de reducción. La reducción con estos medios se efectúan preferentemente en presencia de un disolvente inerte, especialmente de un éter, por ejemplo, éter-dialquilo bajo, tal como éter dietílico ó éter dipropílico, un éter arile-

20.

25.

30.



277412

alquilo bajo, tal como anisol, un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano ó p-dioxano y/o en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno.

- Las sustitución del átomo de oxígeno
- 5, de un grupo carbonílico por dos átomos de hidrógeno en un compuesto amídico se puede efectuar también mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de ciertos catalizadores, por ejemplo, un catalizador de cobre-cromo. La hidrización se puede
10. realizar en presencia de un disolvente inerte y, si se desea, a presión mas elevada.

- La reducción deseada se logra también mediante reducción electrolítica del derivado amídico en un cátodo de elevado sobrepotencial, por
15. ejemplo de mercurio, amalgama de plomo o de plomo. El catolito empleado en tales reducciones es preferentemente una mezcla de agua, ácidos sulfúrico y un ácido alcano bajo, por ejemplo, ácido acético o propiónico. Un anodo de platino, carbono o de
20. plomo se puede emplear para este procedimiento. El anolito es preferentemente ácido sulfúrico. La sustitución del átomo de azufre por dos átomos de hidrógeno en los compuestos tione arriba mencionados se puede efectuar mediante desulfuración, por ejemplo,
25. con un caralizador de hidrización recién preparado, tal como níquel Raney, en un alcohol, por ejemplo metanol ó etanol, si se desea, en presencia de hidrógeno, o por reducción electrolítica, tal y como se describió más arriba.

30. Las R-amidas del ácido amidino-alcano



277412

- bajo-carbónico, empleadas como material de partida, donde R tiene el significado arriba indicado, se pueden obtener por ejemplo por tratamiento de un derivado funcional reaccionable de un ácido amidinoalcano bajo-carbónico con una R-H-amina. Derivados funcionales reactivos de ácidos carbónicos son por ejemplo el éster, tal como el éster de alquile bajo, por ejemplo éster etílico, é ester activado, que son especialmente favorables para la obtención de uniones amídicas, por ejemplo el éster con compuestos de mereaptano reaccionables, tal como ácido mercaptoacético, o con compuestos hidroxílicos reaccionables, por ejemplo hidroxí-aceto-nitrilo. Estos ésteres se pueden obtener según métodos conocidos.
5. Otros derivados funcionales reaccionables de ácidos son las sales de adición de ácido de halogenuros de ácido, especialmente el clorhidrato de un cloruro de ácido, que se pueden obtener según métodos conocidos.
10. El tratamiento de estos derivados funcionales reaccionables de ácidos carbónicos con los compuestos amínicos se puede efectuar por ejemplo mediante reacción de sales de los halogenuros de ácido, especialmente del clorhidrato de un cloruro de ácido con el amina, preferentemente en un disolvente polar pero libre de hidroxilo, por ejemplo formamida N,N-dimetílica, éster dimetílico de glicol dietilénico, p-dioxano o tetrahidrofurano.
15. Las R-amidas del ácido tetracarbónico empleadas como materiales de partida se pueden obtener
- 20.
- 25.
- 30.



277412

- de los correspondientes amidas antes descritos, por ejemplo mediante tratamiento con trisulfuro de fósforo o pentasulfuro de fósforo. Una modificación de la obtención de los materiales de partida consiste en
5. que las amidas se reducen electrolíticamente en presencia de un sulfuro de metal alcalino, por ejemplo sulfuro sódico y de esta manera se forman intermedariamente las tioamidas. Las R-alcano bajo-amidinas empleadas como material de partida, donde R tiene
10. el significado indicado, con la variación de que un átomo de carbono del grupo R, que está al lado del grupo amínico, lleva un grupo oxo, se pueden obtener por ejemplo mediante introducción de un radical de amidino-alquilo bajo en las R-H-aminas, donde R tie-
15. ne el significado arriba señalado, con la variación de que un átomo de carbono del grupo R, que se encuentra al lado del grupo amino, lleva un grupo oxo. La obtención se efectúa por ejemplo mediante reacción de una sal de metal alcalino, por ejemplo de litio
20. o sodio de la R-H-amina arriba indicada, con un halogenuro de ciano-alquilo bajo, por ejemplo el cloruro. En el R-alcanoil bajo-nitrilo obtenido, en el cual un átomo de carbono del radical R, que se encuentra al lado del grupo amínico, lleva un grupo
25. oxo, se transforma el grupo nítrico, por ejemplo, por reacción con un amida metálica, en el grupo amidínico.

En las R-alquilo bajo-amidinas obtenidas, donde un átomo de carbono del radical R, que

30. se encuentra al lado del grupo amínico, lleva un



277412

grupo exo, se puede transformar este grupo exo en un grupo tione, por ejemplo, mediante tratamiento con trisulfuro de fósforo o pentasulfuro de fósforo, según los métodos arriba descritos.

5. En los compuestos obtenidos se puede sustituir un átomo de hidrógeno en uno de los átomos de nitrógeno del grupo amidínico por un resto orgánico, tal como alifático, especialmente alquilo bajo, según métodos conocidos, por ejemplo mediante
10. reacción con un éster reaccionable de un alcohol, tal como de un alcohol alifático, especialmente alcohol bajo, Tales ésteres son en primer lugar los ésteres de alcoholes, tal como alcanoles bajos con ácidos inorgánicos fuertes, tal como ácido clorhidrogénico, bromohidrogénico, yodohidrogénico, o sulfúrico, ó
15. con ácidos sulfónicos fuertes, tal como ácido p-toluenesulfónico. Son especialmente los halogenuros de alquilo bajo, tal como el cloruro, bromuro o yoduro metílico, etílico, n-propílico, isopropílico,
20. los sulfatos de dialquilo bajo, tal como sulfato dimetílico o dietílico, El tratamiento del compuesto amidínico con un éster reaccionable se efectúa preferentemente a temperatura más elevada, en caso necesario en un recipiente cerrado.
25. Según las condiciones de reacción se obtienen los compuestos de la presente invención como bases libres o como sales. Una sal se puede transformar en la base libre mediante tratamiento, por ejemplo, con un reactor alcalino, por ejemplo,
30. un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidró-



277412

xido de litio, hidróxido sódico e potásico, especialmente con un intercambiador de anion-(hidroxilo).

Las bases libres obtenidas se pueden transformar en sus sales de adición de ácido mediante tratamiento

5. con ácidos orgánicos e inorgánicos. Para la obtención de sales de adición de ácido se emplean especialmente los ácidos de aplicación terapéutica, por ejemplo, los ácidos halogenohidrogénicos, por ejemplo, el ácido clorhídrico o bromo hidrogénico, el ácido
10. perclórico, ácido nítrico o ácido tiociánico, los ácidos sulfúricos e fosfóricos, e los ácidos orgánicos tal como el ácido fórmico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirogálico, oxálico, malónico, succínico, maleínico, fumárico, málico, tártrico,
15. cítrico, ascorbínico, hidroximaleínico, dihidroximaleínico, benzoico, fenil-acético, 4-aminobenzoico, 4-hidroxibenzoico, antranílico, cinamónico, amigdalico, salicílico, 4-amino-salicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico, metanosulfónico, etano-
20. sulfónico, hidroxietanosulfónico, benzolsulfónico, p-toluenosulfónico, naftalínsulfónico o sulfanílico, ó los compuestos polimeros, que están sustituidos con grupos de ácido sulfónico o carboxi, o metionina, triptofano, lisina e arginina. Se pueden presentar
25. como mono ó poli-sales. Las sales pueden servir también para la limpieza de las bases libres.

La cilización de los compuestos amidínicos obtenidos se puede efectuar por ejemplo, por tratamiento con un derivado reaccionable de un ácido

30. carbónico, por ejemplo, con un halogenuro, tal



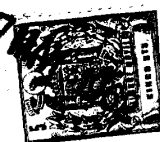
277412

- como un cloruro, ó anhídrido. La reacción se puede efectuar en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo, tal como alcano bajo, por ejemplo, pentano o hexano, o en un hidrocarburo aromático monocíclico, tal como benzol, tolueno o xilol, o en una base terciaria, tal como piridina o colidina. La acilización se puede efectuar asimismo en presencia de un disolvente, por ejemplo, mediante calentamiento del compuesto amídico o de su sal en un medio de acilización, por ejemplo, anhídrido del ácido acético en un tubo de bomba.
- 5.
- 10.

- La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o donde un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción. En el procedimiento según la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos descritos al principio como especialmente valiosos.
- 15.
- 20.
- 25.

- Los nuevos compuestos se han de utilizar en la medicina humana y veterinaria como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos junto con materiales vehículo sólidos o líquidos, or-
- 30.

277412



- gánicos o inorgánicos, farmacéuticos, que sean adecuados para la aplicación enteral, por ejemplo oral, ó parental. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes benéficos, goma, glicoles polialquilénicos, colesteroína u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se presentarán por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán materias auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes. Pero también pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos. Los nuevos compuestos pueden emplearse igualmente en la medicina animal, por ejemplo en una de las formas arriba descritas.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Centígrados.

25.

Ejemplo 1.

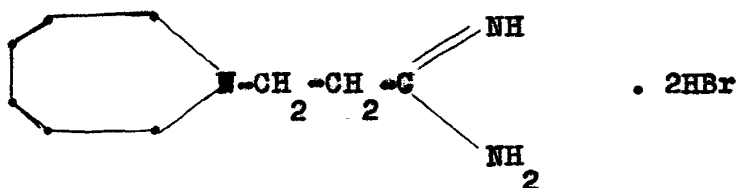
- Una mezcla de 18,5 g. de 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-propionamida y 5 g. de tadio sobre óxido de aluminio en 100 cm³ de etanol anhidro se agita a temperatura de ambiente con hidrógeno y a una presión de 3 - 1/2 atmósferas. La can-
- 30.



277412

tividad de hidrógeno calculada se absorbe en 5 horas; la mezcla de reacción se filtra directamente en una solución enfriada de bromohidrógeno en etanol y la precipitación cristalina se filtra.

- 5. El hidrobromuro de 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-propionamidina deseado de la fórmula



se limpia mediante recristalización de una mezcla de etanol y hexano. P.F. 164 - 166°.

- 10. El material de partida empleado en la reacción arriba indicada se puede obtener de la manera siguiente: A 212 g. de nitrilo acrílico se vierten lentamente agitando 50 g. de N,N-hexametileno-imina. Durante la adición se calienta la mezcla de reacción; después de haber cesado la reacción inicial se agrega hidróxido benciltrimetilamónico (como solución acuosa al 38 %) y la mezcla se hierve al reflujo durante 1 1/2 hora.
- 15.

Se sigue agitando durante la noche a temperatura de ambiente; el exceso en nitrilo acrílico se retira bajo presión reducida y el líquido restante se fracciona. Se obtiene el 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-propionitrilo, P.E. 14 121 - 123°/14 mm $n_D^{30} = 1.4710$.

30, 4 g de 3-(1N,N-hexametileno-



277412

- imino)-propionitrilo se vierten a una solución de aproximadamente 13,9 g de hidrocloreuro de hidroxilamina en 300 cm³ de etanol anhidro. A la mezcla se agrega lentamente y agitando una solución de etilato sódico, que contiene 4,6 g de sodio en 150 cm³ de etanol anhidro. Terminada la adición se hierve la mezcla de reacción al reflujo durante 3 horas y después se deja durante 72 horas a temperatura de ambiente. El material sólido se filtra de la mezcla de reacción y el filtrado se evapora bajo presión reducida. Se obtiene un aceite ligeramente amarillo de 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-propionamida-oxima. El dihidrocloreuro de este producto se forma disolviendo el aceite en etanol anhidro, introducción de clorohidrógeno seco y adición de éter.
- 5.
- 10.
- 15.

- El dihidrocloreuro cristalino de la 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-propionamidoxima se precipita y se recristaliza de etanol. P.F. 183-185° (descomposición). La sal se transforma en la base libre disolviéndola en poca agua, agregando una solución acuosa al 40% de hidróxido sódico y extrayendo el material orgánico con cloroformo. El cloroformo se evapora y el residuo se recristaliza de xilol. Se obtiene la 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-propionamidoxima del P.F. 80 - 82°.
- 20.
- 25.

- Otros compuestos, tal como la 2-(1-N,N-hexametileno-imino)-aceto-amidina y la 3-(1-N,N-heptametileno-imino)-propion-amidina se obtienen según el procedimiento de arriba o los métodos an-
- 30.



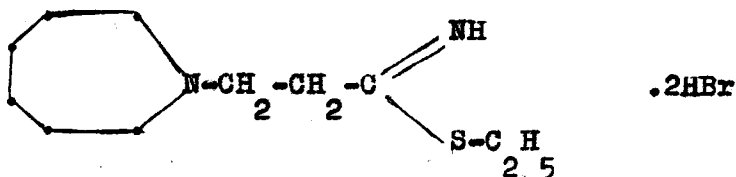
tes descritos.

Ejemplo 2.

277412

5. A una solución fría al 10 % de amoniaco en etanol anhidro se agregan 14,75 g. de dihidro-
 bromuro del tioéster de 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-
 propion-imido. La mezcla se agita durante 48 horas a temperatura de ambiente y entonces se diluye con hexano. La precipitación obtenida se filtra y se recristaliza de una mezcla de etanol y hexano. Se
 10. obtiene la 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-propion-
 amidina, que es idéntica al compuesto que se obtiene según el procedimiento del ejemplo 1.

El material de partida se puede obtener de la forma siguiente : A través de una mezcla
 15. fría de 15,2 g. de 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-
 propionitrilo y 7,0 g. de mercapto etílico en 145 cm³ de cloroformo se introduce durante 30 minutos y agitando ocasionalmente bromohidrógeno gaseoso. La solución obtenida se deja reposar durante la
 20. noche en frío, la precipitación blanca se filtra, se limpia disolviendo en cloroformo y se precipita con hexano. El dihidrobromuro del tioéster etílico de 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-propioimido de la fórmula





funde a 152-154°.

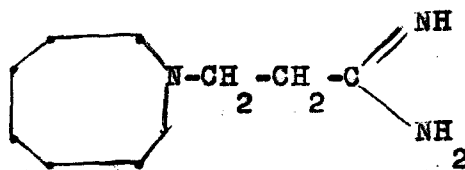
Ejemplo 3.

277412

- Una solución acuosa de hidrobromuro del tioéter etílico de 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-propio-imide se neutraliza en una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico. La base libre se extrae entonces con cloroformo y la solución orgánica se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 30 cm³ de etanol, que ha sido tratado con 1 equivalente molecular de bromuro amónico en 8 cm³ de agua, y se calienta durante 3 horas a 60°. La solución se evapora, el residuo se enfría y se agrega hexano. El hidrobromuro de la 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-propionamidina deseado se separa y se recristaliza de una mezcla de etanol y hexano. P.F. 164 - 166°.

Ejemplo 4.

- Una mezcla de 19,9 g. de la 3-(1-N,N-heptametileno-imino)-propionamidoxima aceitosa (obtenida del dihidrocloruro según los métodos indicados en el ejemplo 1) y 5 g. de catalizador de rodio en 100 cm³ de etanol se trata con hidrógeno como en el ejemplo 1. La 3-(1-N,N-heptametileno-imino)-propionamidina deseada se aísla como dihidrobromuro de la fórmula



. 2 HBr



277412

y funde, después de la recristalización de una mezcla de etanol y éter dietílico a 176 - 178°.

N O T A

- Descrita 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 alteren su principio fundamental. También se hace constar que este invento se refiere a dos solicitudes de Patente una presentada en Norteamérica nº 110.884, de fecha 18 de mayo de 1.961, y la otra presentada en Suiza, nº de fecha 5 de mayo de 1.962, acogiéndose 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 Patente de Invención por 20 años en España : " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE R- ALCANO BAJO-AMIDINAS ";
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- 1ª.- Procedimiento para la obtención de R-alcano bajo-amidinas, donde R significa N,N-alquileno-imino, ó N,N-(N-R¹-aza-alquileno)-imino, donde R¹ significa un radical orgánico, N,N-polícicloalquileno-imino, ó N,N-(N-R¹-aza-bicicloalquileno)-imino, donde R¹ está por un radical orgánico, sus sales y derivados acíclicos, caracterizado, porque en un R-alcano bajo-nitrilo o en un derivado funcional reaccionable de uno de es-
- 25.



- tos R-alcano bajo-nitrilos, que se puede transformar en una amidina, donde R tiene el significado arriba indicado, o en sus sales, el grupo nitrílico, o el grupo nitrílico funcionalmente
5. modificado, reaccionable, se transforma en un grupo amidínico, o en las R-alcano bajo-amidinas, donde R, con la variación de que por lo menos uno de los átomos de carbono adyacentes a un átomo de nitrógeno, muestra un grupo oxo o tione, tiene la
10. significación arriba indicada, el grupo oxo o tione se reduce al grupo metilénico y, si se desea, en los compuestos obtenidos se sustituye un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno del grupo amidínico por un radical alifático y/o, si se
15. desea, las sales obtenidas se transforman en las bases libres y/o, si se desea, los compuestos obtenidos se transforman en sus sales o en sus derivados acílicos.
20. 2*.- Procedimiento para la obtención de R-alcano bajo-amidinas, donde R significa N,N-alquileno-imino, ó N,N-(N-R₁-aza-alquileno)-imino, donde R₁ significa un radical orgánico, N,N-bicicloalquileno-imino, ó N,N-(N-R₁-aza-bicicloalquileno)-imino, donde R₁ está por un radical orgánico,
25. sus sales y derivados acílicos, caracterizado, porque en un R-alcano bajo-nitrilo o en un derivado funcionalmente modificado, reaccionable, de uno de estos R-alcanos bajo nitrilos, que se puede transformar en una amidina, donde R
30. tiene el significado de arriba, o en sus sales,

277412

17 MAY. 1954



el grupo nitrílico, o el grupo nitrílico funcionalmente modificado, reaccionable, se transforma en un grupo amidínico y, si se desea, en los compuestos obtenidos un átomo de hidrógeno en un átomo

5. me de nitrógeno del grupo amidínico se sustituye por un radical alifático y/o, si se desea, las sales obtenidas se transforman en bases libres y/o, si se desea, los compuestos obtenidos se transforman en sus sales o sus derivados acídicos.

10. 3^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 2^a, caracterizado, porque se emplea un R-alcano bajo-amidoxima como material de partida de R-alcano bajo-nitrilo funcionalmente modificado, reaccionable.

15. 4^a.- Procedimiento, según la reivindicación 3^a, caracterizado porque el R-alcano bajo-amidoxima se trata con hidrógeno catalíticamente activado.

20. 5^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 4^a, caracterizado porque se emplea hidrógeno en presencia de catalizador de rodio.

25. 6^a.- Procedimiento, según la reivindicación 2^a, caracterizado, porque se emplea un R-alcano bajo-(alquilo bajo-imido-tioéster) como material de partida de R-alcano bajo-nitrilo funcionalmente modificado, reaccionable,

30. 7^a.- Procedimiento, según la reivindicación 6^a, caracterizado porque el R-alcano bajo-(alquilo bajo-imido-tioéster) se trata con amoníaco



277412

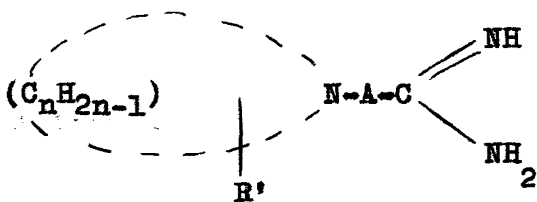
o una sal del mismo.

5. 8^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 2^a - 7^a, caracterizado porque como materiales de partida se emplean aquellos compuestos donde el radical R significa un radical de N,N-policicloalquileo-imino.

10. 9^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 2^a - 7^a, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o porque un material de partida se firma bajo las condiciones de reacción.

15. 10^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a y 8^a, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o porque un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

20. 11^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 2^a - 7^a, caracterizado porque se obtienen los compuestos de la fórmula

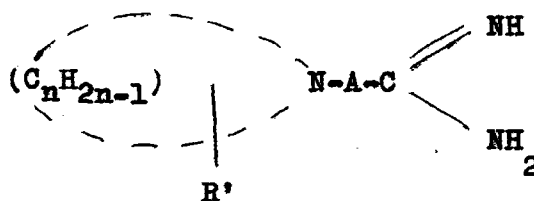




277412

5. donde R' significa hidrógeno, o metilo, n uno de los números 6,7 u 8 y A alquileno bajo con 2 ó 3 átomos de carbono, que separa el grupo amidínico del grupo de N,N-alquileno-imino por 2 ó 3 átomos de carbono, o sus sales.

12^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula



10. donde R' significa hidrógeno o metilo, n uno de los números 6,7 u 8 y A alquileno bajo con 2 ó 3 átomos de carbono, que separa el grupo amidínico del grupo de N,N-alquileno-imino por 2 ó 3 átomos de carbono, ó sus sales.

15. 13^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 2^a - 7^a, caracterizado porque se obtiene la 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-propion-amidina o sus sales.

20. 14^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se obtiene la 3-(1-N,N-hexametileno-imino)-propion-amidina ó sus sales.

15^a.- Procedimiento según las reivin-



277412

dicaciones 2ª - 7ª, caracterizado porque se obtiene la 3-(1-N,N-heptametileno-imino)-propion-amidina o sus sales.

5. 16ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se obtiene la 3-(1-N,N-heptametileno-imino)-propionamidina o sus sales.

10. 17ª.- " Procedimiento para la obtención de R-alcano bajo-amidinas "; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de cuarente hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 MAY. 1962

CIBA SOCIETE ANONYME

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO