

289308

PATENTE DE INVENCION

Ref: Ciba Case SU 348/1+2.

289308



## Memoria Descriptiva

sobre:

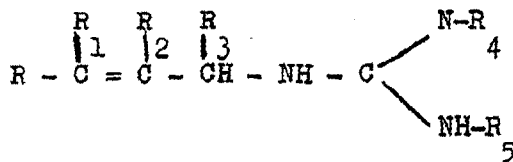
"Procedimiento para la obtención de compuestos de guanidina".

---

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

---

El objeto de la presente invención es la obtención de compuestos de guanidina, especialmente de los compuestos de fórmula



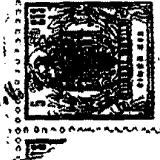


donde R significa un grupo arilo y cada uno de los grupos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  significan hidrógeno o alquilo bajo, así como sus sales de adición de ácido.

- El grupo arílico R es especialmente un grupo fenílico, pero también un grupo fenílico sustituido que puede mostrar una o varios restos iguales o distintos que se encuentren en cualquier lugar. Sustituyentes adecuados son por ej: alquilo bajo, tales como metilo o etilo, trifluorometilo, alcoxi bajo, tal como metoxi, etoxi, isopropiloxi o n-butiloxi, pero también alqueni-  
10. loxi bajo, tal como aliloxi, ó alquilenodioxi bajo, por ej. dióxido metilénico, halógeno, tal como fluoro, cloro o bromo, o alcanoxiloxi bajo, por ej. acetoxi o propioniloxi, alcanoil bajo, tal como acetilo o propionilo, al-  
15. quilomercapto bajo, tal como metilomercapto ó etilomercapto, nitro, amino, preferentemente di-alquilo bajo-amino, por ej. dimetilamino. Como grupos fenílicos sustituidos sean mencionados los siguientes: alquilo-bajo-fenilo, trifluorometilo-fenilo, alcoxi bajo-fenilo, alqueni-  
20. loxi bajo-fenilo, alquilenodioxi bajo-fenilo, alcanoiloxi bajo-fenilo, halógeno fenilo, alcanoil bajo-fenilo, alquilonomercapto bajo-fenilo, nitrofenilo o dialquiloamino-fenilo. El sustituyente R de la fórmula arriba mencionada significa además radicales bicíclicas arílicas, tales  
25. como naftilo, por ej. 1-naftilo o 2-naftilo, o radicales de naftilo sustituidas que pueden estar sustituidas por uno o varios restos iguales o distintos, arriba mencionados, que se encuentren en cualquier posición.

- Los grupos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  representan en  
30. primer lugar hidrógeno. Pero también pueden significar

289308



alquilo bajo, preferentemente con 1 hasta 4 átomos de carbono, especialmente metilo, pero también etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo sec. o butilo terciario.

5. Las sales de los nuevos compuestos son sales de adición de ácido, en primer lugar sales de adición de ácido de aplicación terapéutica.

Los compuestos de la presente invención muestran un fuerte efecto antihipertensivo que se presenta rápidamente y es de duración considerable. Estos compuestos se pueden emplear por lo tanto para reducir la presión sanguínea en estados hipertensivos.

10. Los nuevos compuestos son también útiles medios de comprobación que no bloquean totalmente los conductores del sistema nervioso simpático. Si por ej. en un ensayo farmacológico se le administra a un perro anestesiado peroralmente las nuevas sustancias, estas bloquean los efectos de presión de la amfetamina, refuerzan los efectos de presión de la norepinefrina y bloquean el reflejo de presión de la ligazón carótica. Estos nuevos materiales activos sin embargo no causan una destensión de la piel de Nick, tal y como es el caso en otros compuestos del tipo de eficacia farmacológica similar. En otro ensayo farmacológico se descubrió que si se introduce una cantidad más pequeña de la sustancia de ensayo en el intestino delgado de un perro anestesiado, los compuestos de la presente invención reducen los efectos de presión de la amfetamina y de la angiotensinamida, mientras que bloquean o hasta invierten los efectos de presión de la epinefrina. En el mismo ensayo reducen también

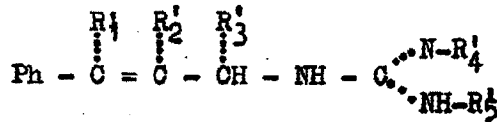
289398



otros compuestos antihipertensivos los efectos de presión de la amfetamina, pero aumentan los efectos de presión de la angiotensinamida y de la epinefrina. Como los productos de la presente invención influyen la reacción

5. de los arteriolas sobre las catecolaminas y polipepturos hipertensivos pueden servir los productos del presente procedimiento para la determinación de reducidas cantidades de aquellas substancias que según otros métodos no pueden ser reconocidas.

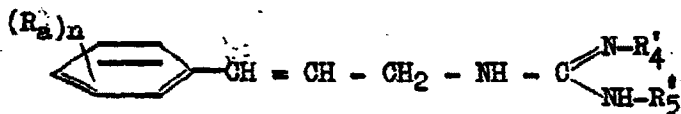
10. Especialmente valiosos son los compuestos de fórmula



donde Ph significa fenilo, alquilo bajo-fenilo, alcoxi bajo-fenilo, halógenofenilo o trifluorometilo-fenilo y cada

15. uno de los grupos  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  significan especialmente hidrógeno, pero también metilo, y cada uno de los grupos  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  en primer lugar hidrógeno, pero también alquilo bajo, especialmente metilo, ó especialmente sus sales de adición de ácido, tales como las sales de adición de ácido

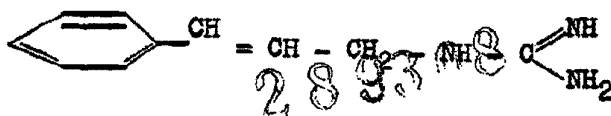
20. de aplicación farmacéutica. Este grupo de compuestos abarca aquellos de fórmula



donde el grupo  $\text{R}_a$  significa en primer lugar hidrógeno, pero

25. también alquilo bajo, alcoxi bajo o halógeno, n es una cifra de 1 hasta 3 y cada uno de los grupos  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  tiene el significado arriba indicado, pero ante todo significan hidrógeno; en primer lugar la cinnamil-guanidina de fórmula

30.

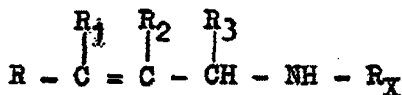




especialmente sus sales de adición de ácido, tales como las sales de adición de ácido de aplicación farmacéutica.

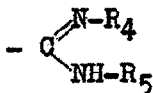
Los nuevos compuestos guanidínicos se obtienen según métodos conocidos. Así se pueden obtener por ej. si en

5. las aminas de la fórmula



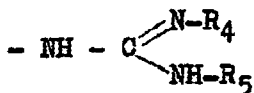
donde cada uno de los grupos R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado indicado más arriba y R<sub>X</sub> significa en primer

10. lugar hidrógeno, o puede ser un resto transformable en un grupo amidínico de fórmula



donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado indicado más arriba,

15. o en sus sales, el grupo de la fórmula -NH-R<sub>X</sub>- se transforma en un grupo guanidínico de fórmula

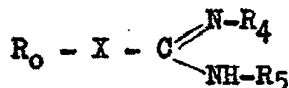


donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado indicado más arriba

20. y, si se desea, las sales obtenidas se transforman en los compuestos libres o en otras sales y/o si se desea, los compuestos libres se transforman en sus sales.

Materiales de partida preferentes del procedimiento arriba mencionado son aquellos en los cuales R<sub>X</sub> es

25. hidrógeno. Reactores adecuados para la transformación de un grupo amínico N-insustituido en un grupo guanidínico son los S-alquilo bajo o O-alquilo bajo de fórmula



30. donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado arriba indicado, R<sub>0</sub>

289308



- es en alquilo bajo, especialmente metilo, pero también etilo, n-propilo o isopropilo y X es en primer lugar azufre, pero también puede ser oxígeno, o sus sales de adición de ácido. En la mayoría de los casos se emplea aquellas sales de adición de ácido con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico o especialmente ácido sulfúrico. Los reactores preferentes son las sales de adición de ácido mineral de la isotiourea S-metílica, por ej. el sulfato de la isotiourea S-metílica. Los materiales de partida amínicos se emplean preferentemente en forma de la base libre.
- 5.
  - 10.

- La reacción del material de partida con el reactor se efectúa preferentemente en presencia de disolventes, cuya selección se efectúa teniendo en consideración las solubilidades de los componentes de reacción. Como diluyentes o disolventes entran preferentemente en consideración el agua o los disolventes orgánicos miscibles con agua, por ej. alcoholes bajos, tales como metanol, etanol propanol, isopropanol o butanol terc., éter, por ej. éter dietilenoglicol-dimetílico, p-dioxano o tetrahydrofurano, las cetonas, por ej. acetona o cetona etilomética, los ácidos de alcano bajo, por ej. el ácido acético, las formamidas, por ej. formamida o formamida N,N-dimetílica, o sus mezclas acuosas. La reacción se puede efectuar a temperatura de ambiente o a temperatura más elevada, por ej. en el baño de vapor o a la temperatura de ebullición del disolvente o en presencia de un gas inerte., por ej. nitrógeno. Otro reactor adecuado para la transformación de un grupo amínico N-insustituído en el grupo guanídico deseado es un compuesto de cianamida de fórmula
- 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.

289308



- donde  $\text{R}_5$  tiene el significado antes indicado. La reacción se efectúa calentando una mezcla del compuesto cianamídico y del material de partida amínico, especialmente
5. una sal del mismo, por ej. una sal de adición de ácido con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, la fusión obtenida se disuelve en un disolvente, por ej. ácido alcano bajo-carbónico,
  10. tal como ácido acético y se aísla el producto de reacción deseado. La reacción se puede efectuar también en presencia de un disolvente adecuado, por ej. de un alcohol bajo, por ej. etanol, ó en presencia de un ácido, especialmente de un ácido mineral acuoso concentrado, tal como
  15. ácido clorhídrico, pudiendose formar también intermedariamente la sal de adición de ácido. Igualmente se puede formar intermedariamente el cianamida, por ej. al emplear 1-nitroso-metilo-guanidina la cianamida metílica, que reacciona con el amina N-insustituida y da el compuesto
  20. guanidínico deseado. La reacción puede transcurrir exotermicamente, en caso necesario calentando a temperatura entre aprox. 80 y 200°, eventualmente en presencia de un gas inerte, por ej. nitrógeno.

- Un tercer modo de proceder en el procedimiento general para la obtención de los compuestos de la presente invención consiste en que los materiales de partida amínicos N-insustituidos de la fórmula arriba indicada se dejan reaccionar con una sal, en primer lugar con una sal mineral, por ej. la sal del ácido nítrico, de un 1-guanil-pirazol. El núcleo pirazólico del reactor puede mostrar
- 25.
  - 30.

289308



- otros sustituyentes, especialmente alquilo bajo, tal como metilo o etilo. Las sales 1-guanil-3,5-dimetil-pirazólicas, especialmente el nitrato, son reactores preferentes. la reacción se puede realizar en ausencia de un disolvente,
5. por ej. mediante calentamiento de la mezcla a su punto de fusión o en presencia de un diluyente, por ej. un alcohol bajo, tal como etanol. Ventajosamente se excluye la presencia de dióxido de carbono mediante el empleo de un gas inerte, por ej. nitrógeno. Es ventajoso calentar la mezcla
10. de reacción por ej. a su punto de fusión o al punto de ebullición del disolvente.

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

- En los materiales de partida amínicos arriba mencionados, puede el grupo  $R_x$  además de hidrógeno, significar un resto transformable en un grupo amidínico de fórmula
- 15.



donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado señalado más arriba.

20. La transformación del sustituyente  $R_x$  en un grupo amidínico se puede efectuar según el carácter de este sustituyente según distintos métodos.

- Un átomo de carbono del grupo  $R_x$  puede estar por ej. ligado al átomo de nitrógeno del material de partida amínico y llevar otro átomo de nitrógeno. El mencionado
25. átomo de carbono puede llevar además otro átomo de nitrógeno, pero también otros átomos de hetero, tales como un átomo de oxígeno o de azufre. El sustituyente  $R_x$  puede representar por lo tanto por ej. un cianuro de fórmula  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,
30. carbamilo de fórmula  $-\text{CONH}-\text{R}_4$ , donde  $R_4$  tiene el significado

289308



- antes indicado, tiocarbamilo de fórmula  $-CSNH-R_4$ , alcohol bajo-(imino)-metilo de fórmula  $-C(=N-R_4)-OR_0$ , donde  $R_0$  tiene el significado antes indicado, es decir alquilo bajo, en primer lugar metilo, pero también etilo, alquilo
5. bajo-mercapto-(imino)-metilo de fórmula  $-C(=N-R_4)-SR_0$ , cianamido de fórmula  $-C(=N-R_4)-N(R_5)-C\equiv N$ , donde  $R_5$  tiene el significado antes indicado, guanidino-(imino)-metilo de fórmula  $-C(=N-R_4)-\overline{N}(R_5)-C(=NH)-NH_2$ , isociano-(imino)-metilo de fórmula  $-C(=N-R_4)-N=C=O$  ó isotiociano-(imino)-metilo de fórmula  $-C(=N-R_4)-N=C=S$ .
- 10.

Junto con la parte amínica del material de partida forma el sustituyente  $R_X$  un derivado de cianamida, úrea, tiourea, O-alquilo bajo-isourea, S-alquilo bajo-isotiourea, cianguanidina, biguanidina, cianúrea o dantiourea. Todos

15. estos compuestos muestran las propiedades arriba mencionadas, es decir, al grupo amínico del material de partida está ligado un átomo de carbono que, a su vez, lleva por lo menos un átomo de nitrógeno, independientemente de otros átomos de nitrógeno o hetero.

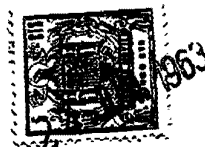
20. La mayoría de estos materiales de partida se pueden transformar por amonolisis o aminolisis en los compuestos de guanidina deseados.

Así se puede transformar un cianamida por reacción de amoníaco, medios cededores de amoníaco o de aminas en

25. las guanidinas deseadas. Esta reacción se puede efectuar por ej. mediante tratamiento del material de partida cianamídico con amoníaco o con una amina, en la mayoría de los casos bajo presión y a temperatura más elevada, en caso deseado, en presencia de un anión que forma una sal estable con la guanidina que se forma. Como donador de aniones

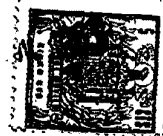
30.

289308



- se puede emplear el acetato, sulfato o cloruro amónico. En lugar de amoniaco se puede emplear también sales amónicas cededoras de amoniaco, tales como fosfato amónico secundario, que se emplean bajo presión y a temperatura
5. más elevada, o nitrato amónico se deja reaccionar sobre un compuesto de metal alcali-terroso, tal como calcio, o metal alcalino, tal como sodio o potasio, del material cianamídico de partida en presencia de cantidades catalíticas de agua.
10. Los carbamidas empleados para estas reacciones como materiales de partida se pueden obtener por reacción de un émina N-insustituidas de la fórmula arriba indicada, y halógenocianuro, tal como cianuro de cloro o de bromo, preferentemente en cantidades equivalentes y en un disolvente inerte, por ej. éter dietílico.
15. Si el grupo  $R_X$  en un material de partida N- $R_X$ -amínico es un sustituyente carbamílico, entonces este se puede transformar, igualmente mediante tratamiento con amoniaco o aminas, preferentemente en presencia de un
20. medio deshidratador, tal como pentóxido de fósforo, en el grupo amidínico deseado. Esta reacción se puede realizar a temperatura más elevada, en recipiente cerrado. Las temperaturas y la presión se pueden reducir si se emplean diluyentes no acuosos y/o aceleradores de reacción, tales
25. como níquel finamente dispersado, aluminio u óxido de aluminio.
- En los compuestos análogos con un grupo tiocarbamílico  $R_X$  se puede efectuar la transformación del grupo  $R_X$  en un grupo amidínico mediante reacción con amoniaco
30. o aminas, por ej, en presencia de agua y/o un diluyente

2893<sup>08</sup>



no hidrolítico, por ej. tolueno, en presencia de un medio desulfurante. Estos últimos son por ej. óxidos o carbonatos básicos de metales pesados, tales como cinc, plomo, estaño, cadmio o mercurio; pero también se puede emplear

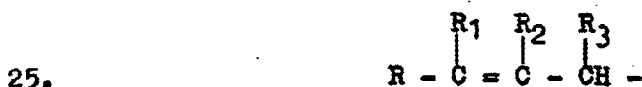
5. Óxido de plomo o mercurio II ó carbonato básico de plomo II o cloruro de mercurio. La reacción se efectúa preferentemente a temperatura más elevada y, si es necesario, en un recipiente cerrado.

Las úreas empleadas como material de partida o las

10. tioureas y sus sales se pueden obtener por ejemplo por reacción de una amina N-insustituídas de la clase arriba descrita con un cianato amónico o tiocianato amónico, o con un cianato o tiocianato de metal, por ej. un cianato o tiocianato de metal alcalino, tal como sodio o potasio,
15. o un cianato amónico o tiocianato amónico, preferentemente en presencia de un diluyente, por ej. agua y eventualmente pequeñas cantidades de un ácido, por ej. de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

Las úreas y tioureas empleadas como material de partida

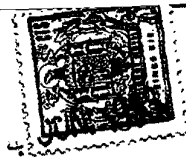
20. se pueden obtener también mediante amonólisis o aminólisis de derivados funcionales reaccionables N-sustituídos del ácido carbamínico o tiocarbamínico, donde el N-sustituyente tiene como fórmula



en la cual R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado antes indicado. Derivados funcionales reaccionables de tales ácidos son preferentemente el éster, por ej. éster alquílico bajo, tal como éster metílico o etílico, o los halogénuros,

30. por ej. los cloruros. La reacción se efectúa, si se desea,

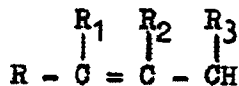
289308



a temperatura más elevada o en un recipiente cerrado.

Las O-alquilo bajo-isoureas N-sustituidas y S-alquilo-bajo-isotioureas N-sustituidas donde el N-sustituyente tiene por fórmula

5.



donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado arriba indicado, y sus sales, son compuestos de la fórmula arriba indicada donde R<sub>x</sub> significa un grupo O-alcoxi bajo-(imino)-

10.

-metílico de la fórmula -C(=N-R<sub>4</sub>)-OR<sub>0</sub> y un grupo S-alquilo bajo-mercapto-(imino)-metílico de la fórmula -C(=N-R<sub>4</sub>)-SR<sub>0</sub>. Estos compuestos se pueden transformar por amonólisis o aminólisis en los compuestos guanidínicos deseados.

15.

La amonólisis se puede efectuar mediante tratamiento con amoniaco, bien en amoniaco líquido o en su solución, por ej. con amoniaco acuoso, en caso necesario a temperatura más elevada o en un recipiente cerrado, en presencia de una sal amónica, por ej. cloruro amónico. En caso necesario se pueden según los materiales de partida empleados,

20.

agregar los medios de deshidratación o desulfuración antes descritos.

25.

Los compuestos de isourea e isotiourea empleados como materiales de partida se obtienen por ejemplo por reacción de los derivados de úrea o tiourea antes mencionados o sus compuestos de metal, por ej. compuestos de metal alcalino, tales como sodio o potasio, con halogenuros de alquilo bajo, tales como cloruro metílico o etílico, bromuro o yoduro metílico o etílico, o sulfato de di-alquilo bajo, tales como sulfato dimetílico o dietílico.

30.

Esta reacción se puede realizar en presencia de

289308



un diluyente, en los compuestos de úrea o tiourea libres por ej. en presencia de agua o de un alcohol bajo, tal como metanol o etanol, entrando por el contrario, al emplearse compuestos de metal alcalino, para ello preferentemente en consideración los hidrocarburos tales como tolueno.

5.

Un grupo  $R_X$  que representa en un material de partida de la fórmula antes mencionada un sustituyente cianamídico se puede transformar en un grupo amidínico mediante amonólisis o aminólisis. Esta reacción se efectúa mediante tratamiento con amoníaco, pero también como sales amónicas, por ej. cloruro, nitrato o sulfato amónicos, fomentando aquí estas sales mismas la amonólisis con amoníaco, o mediante tratamiento con un amina.

10.

En la amonólisis o aminólisis de una cianguanidina a un derivado guanidínico se forma intermediariamente un compuesto biguanidínico que mediante ulterior reacción del amoníaco o de la amina se puede transformar en el compuesto guanidínico deseado. Los compuestos biguanidínicos intermedios mencionados son asimismo accesibles mediante otros procedimientos descritos más abajo y se pueden emplear asimismo como materiales de partida.

15.

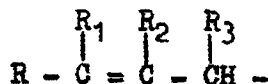
20.

Un derivado cianoguanidínico se puede transformar sin embargo también por disociación reductiva del grupo cianico en la guanidina deseada, por ej. mediante reducción electrolítica, por ej. en un cátodo de plomo.

25.

Las cianoguanidinas empleadas como material de partida se obtiene por reacción de S-alquilo bajo cianoisotioureas N-sustituidas, donde el N-sustituyente muestra fórmula

289308

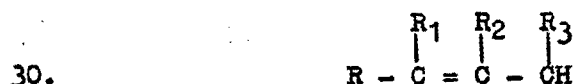


5. donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado anteriormente indicado, con amoniaco o un amina, por ej. en presencia de un alcohol bajo, tal como etanol, preferentemente en un recipiente cerrado.

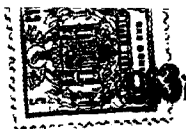
10. Como los cianoguanidinas mencionadas se obtienen por amonólisis o aminólisis de las S-alquilo bajo cianoisotiúreas correspondientes, estas últimas se pueden utilizar directamente como materiales de partida para la obtención de los compuestos de guanidina deseados, efectuándose se la reacción en presencia de un compuesto que contenga el anión de un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico, ácido nítrico o ácido sulfúrico, por ej. su sal amónica.

15. Las S-alquilo bajo cianoisotiúreas N-sustituidas o sus sales se obtienen por ej. reaccionando los isocianatos N-sustituidos con un cianamida de metal alcalino, por ej. sodio y alquilizando las N'-ciano-2-tiúreas N-sustituidas obtenidas, preferentemente sus sales, según el método antes descrito, con un halogenuro de alquilo bajo, por ej. cloruro, bromuro o yoduro de metilo o etilo, o con un sulfato di-alquilo bajo, tal como sulfato dimetílico o dietílico.

20. Como ya se ha descrito, en la amonólisis o aminólisis de las cianoguanidinas se pueden formar compuestos biguanidínicos o sus sales, que también se obtienen reaccionando por ej. un amina N-sustituidas, donde el N-sustituyente muestra la fórmula



289308



donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado anteriormente indicado, con dicianmidas, preferentemente en presencia de sales de metal formadoras de complejos, por ej. sulfato de cobre. De los complejos de metal biguanidínicos obtenidos, por ej. el complejo de cobre, se puede liberar de nuevo en compuesto biguanidínico mediante tratamiento con un ácido, por ej. un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico. Como ya se ha indicado, las guanidinas deseadas de la presente invención se pueden obtener de ellos por amonólisis o aminólisis.

Los nuevos compuestos guanidínicos se pueden obtener también, partiendo de aquellos compuestos en los que el sustituyente R<sub>x</sub> significa un grupo isociano-(imino)-metílico o isotiociano-(imino)-metílico de la fórmula  
 15. -C(=N-R<sub>4</sub>)-N=C=O ó -C(=N-R<sub>4</sub>)-N=C=S. Estos materiales de partida se pueden transformar en los compuestos guanidínicos deseados mediante tratamiento con medios hidrolizantes, especialmente con un ácido mineral diluido, tal como ácido sulfúrico acuoso. Aquí se pueden formar como  
 20. productos secundarios los correspondientes compuestos.

Los compuestos empleados como materiales de partida con un grupo isociano-(imino)-metílico o isotiociano-(imino)-metílico y sus sales se pueden obtener por ej. reaccionando cianoamidas N-sustituidas, en donde el sustituyente muestra la fórmula



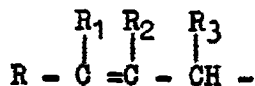
donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado anteriormente indicado, con un cianato o tiocianato de metal, especialmente un cianato o tiocianato de metal alcalino, tal

289308



como sodio o potasio, en medio neutro, por ej. en presencia de agua.

- Además de los materiales de partida amínicos N-sustituídos, donde  $R_X$  significa un átomo de carbono ligado al grupo amínico y que lleva otro átomo de nitrógeno, se pueden emplear otras aminas N-sustituídas como materiales de partida para la transformación en las guanidinas deseadas de la presente invención. Durante esta transformación se pueden formar aquellos productos intermediarios que muestran las características arriba mencionadas, es decir, el átomo de carbono del radical  $R_X$  formado intermediariamente lleva un átomo de nitrógeno. En otras palabras, se forma el material de partida, que muestra el radical  $R_X$ , bajo las condiciones de reacción según la presente invención. Tales grupos que dan intermediariamente el radical  $R_X$  son por ejemplo los grupos de éster que se forman de un grupo de carboxilo, tionocarboxilo, tiolocarboxilo o ditiocarboxilo con un alcohol bajo, pero también los grupos de halogenocarbonilo o halogenotiocarbonilo donde halógeno significa, en primer lugar, cloro. Materiales de partida especialmente adecuados son por ej. los derivados funcionales, reaccionables de los ácidos carbamínicos N-sustituídos y ácidos tiocarbamínicos N-sustituídos, donde el sustituyente muestra la fórmula
5.  
10.  
15.  
20.  
25.



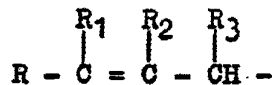
- donde R,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado anteriormente indicado, ó sus sales. Como arriba descrito, los ésteres, por ej. el éster de alquilo bajo, tal como el éster metí-
- 30.

289308



- lico o etílico, o los halogenuros, tal como los cloruros de tales ácidos dan por amonólisis los correspondientes derivados de úrea o tiourea. Si por ej. la monólisis o aminólisis se efectua sin embargo en presencia de un medio de deshidratación, por ej. uno de los medios antes descritos, el éster del ácido carbamínico N-sustituido se puede transformar directamente en el compuesto guanidínico deseado. En forma similar da un éster de un ácido tiocarbamínico N-sustituido directamente el compuesto guanidínico deseado si la amonólisis o aminólisis se efectua en presencia de un medio de desulfuración por ej. uno de los medios antes descritos, tal como óxido de plomo.

- Los derivados del ácido carbamínico o tiocarbamínico mencionados, empleados como materiales de partida, se pueden obtener según métodos conocidos por ejemplo reaccionando aminas N-sustituidas de la fórmula arriba indicada con fosgeno o tiofosgeno, pudiendo encontrarse estos reactores en un pequeño exceso en comparación con las aminas, y formar los isocianatos N-sustituidos o los isotiocianatos N-sustituidos donde el N-sustituyente muestra la fórmula



- donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tiene el significado indicado más arriba. Tales compuestos de cianato e isocianato se pueden transformar entonces mediante tratamiento con alcoholes, por ej. alcanoles bajos, tales como metanol o etanol, en los ésteres de los ácidos carbamínicos N-sustituidos o ácidos tiocarbamínicos N-sustituidos, con mercaptanos, por ej. mercaptanos de alquilo bajo, tal como mercaptano

289308

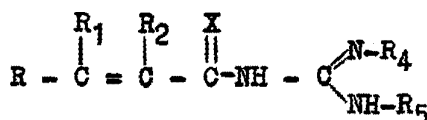


metílico o etílico, en los correspondientes éster tióli-  
cos. Otros métodos de obtención consiste en que las aminas  
N-sustituidas de la fórmula arriba indicada se reaccionan  
con ésteres del ácido alquilo bajo-carbónico, preferente-  
5. mente ésteres del ácido alquilo bajo-ditiocarbónico, ó un  
éster de alquilo bajo de un ácido halogenofórmico, por ej.  
ácido cloro-fórmico, o preferentemente un ácido halógeno  
-tiofórmico, tal como ácido clorotiofórmico.

Los cloruros del ácido carbamínico N-sustituidos  
10. y los cloruros del ácido tiocarbamínico N-sustituidos se  
pueden obtener dejando reaccionar las sales de las aminas  
de la fórmula arriba indicada, especialmente los hidroha-  
logemurés por ej. los hidroccloruros, con fosgeno o tiofos-  
geno a temperatura más elevada, preferentemente en un re-  
15. cipiente cerrado.

Los compuestos de la presente invención, que mues-  
tran la fórmula anteriormente indicada, donde R<sub>3</sub> está por  
hidrógeno se pueden obtener también si en los compuestos  
de la fórmula

20.



donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado anterior-  
mente indicado y X está por oxígeno o azufre, ó en sus  
sales, el grupo X se sustituye por dos átomos de hidró-  
25. geno y, si se desea, se efectúan los pasos opcionales.

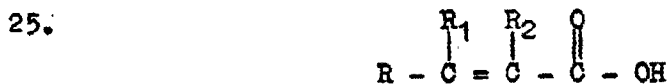
El grupo X forma junto con el átomo de carbono un  
grupo carbonílico o tiocarbonílico que en este procedi-  
miento se transforma en un grupo metilénico. La reducción  
del grupo carbonílico al grupo ultimamente mencionado se  
30. efectua según métodos conocidos, por ej. mediante trata-



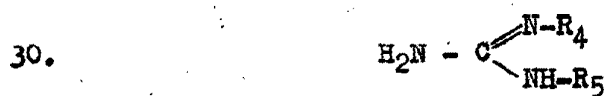
miento con un hidruro de aluminio, especialmente con un hidruro de aluminio de metal alcalino, por ej. hidruro de litio-aluminio o hidruro de sodio-aluminio, o con un hidruro de aluminio de metal alcali-terroso, por ej. hidruro de magnesio-aluminio. Si es necesario se pueden emplear activadores, tales como cloruro de aluminio junto con el medio de reducción hidruro. La reducción con estos medios se efectúa preferentemente en presencia de un disolvente inerte, especialmente de un éter, por ej. un éter dialquilo bajo, tal como éter dietílico o éter dipropílico, de un éter de arilo-alquilo bajo, tal como anisol, de un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano o p-dioxano, y a temperatura más elevada.

15. La sustitución del átomo de azufre por dos átomos de hidrógeno en un grupo tiocarbonílico se puede efectuar según métodos en si conocidos por desulfuración, por ej. con un catalizador de hidratación recién preparado, tal como níquel Raney, en un alcohol, por ej. metanol o etanol, si se desea en presencia de hidrógeno o por reducción electrolítica como arriba descrito.

Los materiales de partida empleados en este procedimiento se pueden obtener por ej. tratando los derivados funcionales reaccionables de un ácido carbónico de la fórmula



donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado anterior, con una guanidina de la fórmula



289308



- donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado anteriormente señalado. Derivados funcionales reaccionables especialmente adecuados son por ej. los ésteres, tal como el éster de alquilo bajo, por ej. el éster metílico o etílico, ó los ésteres activados que son especialmente adecuados para la formación de una unión amídica, por ej. un éster con un compuesto mercaptánico reaccionable, tal como el ácido mercaptoacético o con un compuesto hidroxílico reaccionable, tal como hidrohacetonitrilo. El tratamiento de los derivados funcionales reaccionables arriba mencionados de un ácido carbónico con el compuesto guanidínico se puede efectuar por ej. en presencia de un disolvente adecuado, si se desea, a temperatura más elevada.
5. Derivados funcionales reaccionables especialmente adecuados para la formación de una unión amídica, por ej. un éster con un compuesto mercaptánico reaccionable, tal como el ácido mercaptoacético o con un compuesto hidroxílico reaccionable, tal como hidrohacetonitrilo. El tratamiento de
  10. los derivados funcionales reaccionables arriba mencionados de un ácido carbónico con el compuesto guanidínico se puede efectuar por ej. en presencia de un disolvente adecuado, si se desea, a temperatura más elevada.

- Las sales de los compuestos de la presente invención son las sales de adición de ácido, en primer lugar las sales de adición de ácido de aplicación farmacéutica especialmente aquellas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido cloro-hidrogénico, bromo-hidrogénico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, pero también de ácidos orgánicos, tales como los ácidos carbónicos orgánicos, por ej. ácido acético, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleínico, ácido hidroximaleínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tártrico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido nicotínico o ácido isonicotínico, ó de ácidos sulfónicos orgánicos, por ej. el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, etano-1,2-disulfónico, p-tolueno-sulfónico ó el ácido naftalín-2-sulfónico. Otras sales de adición de ácido se pueden emplear como productos intermedios, por ej. para la limpieza de los compuestos libres o en la obtención de otras sales de
15. ción son las sales de adición de ácido, en primer lugar las sales de adición de ácido de aplicación farmacéutica especialmente aquellas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido cloro-hidrogénico, bromo-hidrogénico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, pero también de ácidos orgánicos, tales como los ácidos carbónicos orgánicos, por ej. ácido acético, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleínico, ácido hidroximaleínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tártrico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido nicotínico o ácido isonicotínico, ó de ácidos sulfónicos orgánicos, por ej. el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, etano-1,2-disulfónico, p-tolueno-sulfónico ó el ácido naftalín-2-sulfónico. Otras sales de adición de ácido se pueden emplear como productos intermedios, por ej. para la limpieza de los
  20. compuestos libres o en la obtención de otras sales de
  - 25.
  - 30.

289308



adición de ácido, pero también para la identificación. Las sales que se preparan especialmente para la identificación son por ej. aquellas de compuestos nitro orgánicos ácidos, por ej. del ácido picrínico, picrolónico o flaviánico, o de ácidos de complejo de metal, por ej. ácidos fosforowolfrámico, fósforomolibdénico, coroplatínico o de Reinecke.

Los nuevos compuestos se obtienen según las condiciones de reacción, en forma libre o en forma de sus sales.

10. Las sales de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma en si conocida en los compuestos libres, por ej. mediante tratamiento con un medio básico fuerte, tal como hidróxido de metal alcalino, por ej. hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido potásico, o con un intercambiador de aniones.

Las sales obtenidas se pueden transformar según métodos conocidos en otras sales. Así se puede obtener por ej. un "Hidrocioruro-semisulfato" mediante tratamiento del "Semisulfato" con clorhidrógeno. Además, las sales obtenidas se pueden transformar en otra sal mediante tratamiento con un intercambiador de iones adecuado o con una sal, por ej. con una sal de sodio, de bario o de plata de un ácido, en presencia de un diluyente que no disuelva el compuesto inorgánico formado.

25. Las bases libres obtenidas se pueden transformar en sus sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos, por ej. mediante tratamiento de la solución de una base en un disolvente inerte adecuado o en una mezcla de disolventes con un ácido o con su solución o con un intercambiador de aniones adecuado e aislamiento de la

289308



sal deseada. Según el método de obtención empleado se obtienen las semisales monosales o polisales o sales mixtas. Las sales pueden contener agua ligada en el cristal o disolventes.

5. 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 efectúan 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. Los nuevos productos intermediarios obtenidos forman también un objeto de la presente invención.

10. En el procedimiento según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que conducen a los compuestos descritos al principio como especialmente valiosos.

15. Los productos de la presente invención se han de emplear como medicamentos, por ej. en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos junto con materiales vehículo orgánicos o inorgánicos, farmacéuticos, sólidos o líquidos, que sean adecuados para la aplicación enteral, por ej. oral, o parental. Estos preparados que más abajo se describen en detalle, se pueden presentar por ej. como tabletas, grageas, cápsulas, o en forma líquida como soluciones, suspensiones ó emulsiones. En caso dado contendrán materiales auxiliares tales como medio de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, materias colorantes o de sabor, sales para variar la presión osmótica o topes. Asimismo

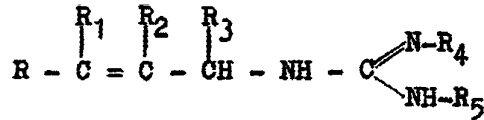
289308



pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos.

Los preparados para el tratamiento de estados hipertensivos forman también un objeto de la presente invención. Estos preparados se componen esencialmente de una dosis

5. eficaz de un compuesto de la fórmula

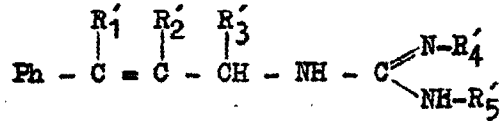


donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado anteriormente indicado, o una sal de adición de ácido de aplicación farmacéutica del mismo, o de mezclas de estos compuestos y un material vehículo.

10.

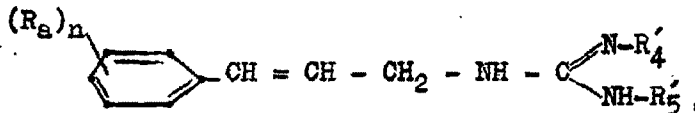
Preparados preferentes para el tratamiento de la hipertensión contienen principalmente una dosis eficaz de un compuesto o de una sal de adición de ácido de aplicación farmacéutica de un compuesto de la fórmula

15.



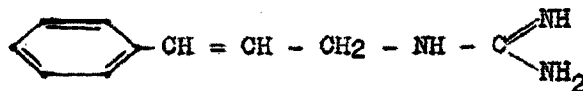
donde Ph, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub> y R'<sub>5</sub> tienen el significado anteriormente señalado, por ej. el compuesto de la fórmula

20.



donde R<sub>a</sub>, n y el grupo R'<sub>4</sub> y R'<sub>5</sub> tienen el significado anterior, especialmente una sal de adición de ácido de aplicación farmacéutica de la cinnamil-guanidina de la fórmula

25.



por ej. los sulfatos de estos compuestos como componente antihipertensivo eficaz, junto con un material vehículo inerte.

30.

Los preparados contienen aprox. 1-50, preferente-

289308



mente 5-40 porcientos en peso del medio activo antihipertensivo.

- Para la administración oral se emplea preferentemente tabletas, cápsulas o grageas. Estos preparados pueden contener por dosis individual aprox. 0,005 g hasta 0,05 g especialmente aprox. 0,005 g hasta 0,025 g del compuesto activo hipertensivo. La sustancia activa se emplea preferentemente en forma de una sal de adición de ácido de aplicación farmacéutica, por ej. una de las sales arriba mencionadas con ácidos ~~anog~~arnicos, por ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartrico, ácido malianico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido naftalín-2-sulfónico.
5. 10.

- Además del compuesto activo pueden contener los preparados destinados a la aplicación oral materiales vehículo por ej. almidón, azúcar, tal como lactosa, ácido estearínico y sus sales tales como estearato de magnesio, alcohol estearílico, talco, goma, tragant, o grícoles polialquilénicos.
- 15.

- Otros preparados farmacéuticos para el tratamiento de la hipertensión son por ej. Las soluciones para aplicación parental.
- 20.

- Para la preparación de soluciones estables, adecuadas para inyecciones se emplean como ingredientes también por ej. medios antioxidantes, por ej. tióúrea, sulfato sódico, metabisulfito sódico, ácido ascorbínico, hidrocloreuro cisteínico o sulfoxilato de formaldehido sódico, monotioglicerina o tiosorbitol, pero también combinaciones tope, tales como ácido acético: acetato sódico, ftalato potásico: hidróxido sódico, dihidrogenofosfato potásico: hidrofosfato bisódico o hidrogenafosfato potásico
25. 30.

289308

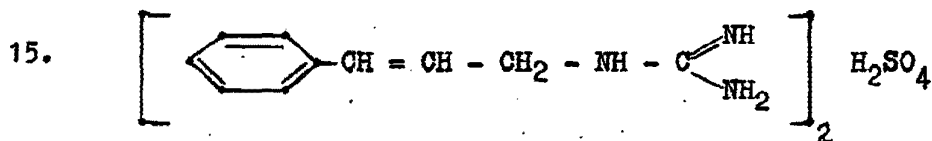


hidróxido sódico y como sales para la obtención de las soluciones isotónicas por ej. cloruro sódico. El valor pH se mantendrá en aprox. 7. Para ellos se pueden utilizar cualquier material tope.

- 5. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes, Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

Ejemplo 1 - Una mezcla de 6,0 g de amina cinnamílica y 6,2 g del sulfato de isotiocúrea S-metílico

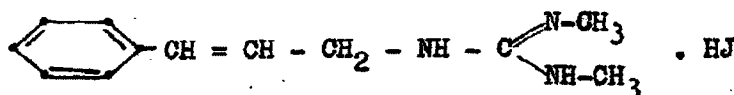
- 10. en 15 ml de agua se hierve al reflujo durante 4 horas. Después de enfriar se obtiene una precipitación sólida que se recristaliza de agua. Se obtiene el sulfato cinnamilo-guanidínico de la fórmula



que funde a 246-248°.

Ejemplo 2 - Una mezcla de 9,6 g de amina cinnamílica y 19,2 g de monohidroyoduro de la N,N'-dimetilo-

- 20. -S-metilo-isotiocúrea en 65 ml de etanol se hierve al reflujo durante 4 horas. Terminado el desarrollo de mercaptano metílico se evapora el disolvente bajo presión reducida y el residuo se deja reposar. Cristaliza así el hidroyoduro de la 1,2-dimetilo-3-cinnamilo-guanidina de la
- 25. fórmula



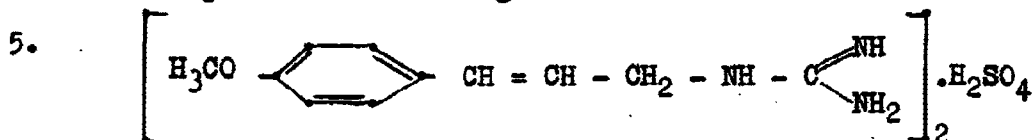
que después de recristalizar de una mezcla de etanol-éter dietílico funde a 148-158°.

- 30. Ejemplo 3 - Una mezcla de 5,0 de amina p-metoxi-cinnamílica

289308



y 4,26 g de sulfato de isotiocúrea S-metílica en 25 ml de agua se hierve durante 4 horas al reflujo. Se deja enfriar la mezcla de reacción con lo que se precipita el sulfato de la p-metoxi-cinnamil-guanidina de la fórmula



Este funde después de recrystalizar de agua a 163-166°.

El material de partida empleado se obtiene de la manera siguiente:

10. A una mezcla de 41,5 g de tribromuro de fósforo y 13,0 g de piridina se agregan gota a gota 57,6 g de alcohol p-metoxi-cinnamílico agitando y enfriando en el baño de hielo a -5°. El enfriado y la agitación se continúa durante la noche. La mezcla de reacción se extrae entonces con éter, la solución etérica se evapora y el residuo se fracciona por destilación. El bromuro p-metoxi-cinnamílico deseado se recoge a 150-154°/16 mm.

20. Una mezcla de 48,0 g de bromuro p-metoxicinnamílico 42,5 g de potasio ftalimídico y un cristal de yoduro potásico en 75 ml de formamida N,N-dimetílica se hierve durante 2 horas al reflujo y después se vierte sobre hielo. Se extrae el material orgánico con cloroformo. El extracto orgánico se lava con una solución de hidróxido potásico 1-n acuosa, ácido clorhídrico acuoso 0,05-n y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene un aceite que contiene la N-(p-metoxi cinnamilo)-ftalimida.

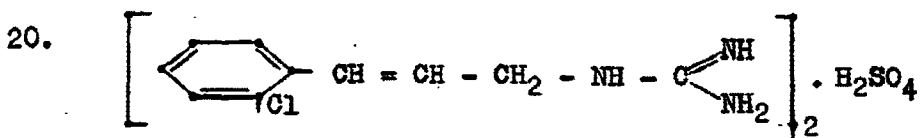
25. Una mezcla de 49,5 g de aceite y 20 ml de hidrato hidracínico en 500 ml de metanol se hierve al reflujo durante 2 horas. En 25-30 minutos se obtiene una precipita-

289308



- ción. Después de enfriar se acidifica la mezcla de reacción con ácido clorhídrico concentrado y después se hierve al reflujo durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se filtra y bajo presión reducida se evapora hasta secar. El residuo, que contiene el hidrocioruro p-metoxi-cinnamilamínico se trata con una solución de hidróxido potásico acuoso. El material orgánico se extrae con éter y la solución orgánica se evapora bajo presión reducida. La amina p-metoxi-cinnamílica aceitosa se emplea sin ulterior limpieza. Su hidrocioruro, que se obtiene disolviendo la base en etanol y tratando la solución con gas de clorohidrógeno, funde a 215-230°.

- Ejemplo 4 - Una mezcla de 5,0 g de amina o-cloro-cinnamílica y 4-16 g de sulfato de S-metilo-isotiourrea en 25 ml de agua se hierve al reflujo durante 4 horas. Terminado el desarrollo de mercaptano metílico se enfría la mezcla de reacción y se filtra el material sólido. Después de recrystalizar de agua se obtiene el sulfato de la O-cloro-cinnamil-guanidina de la fórmula

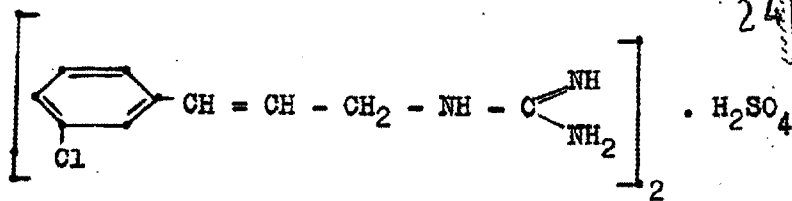


que funde a 230-231°

- El material de partida se obtiene de alcohol o-clorocinnamílico como descrito en el ejemplo 3.

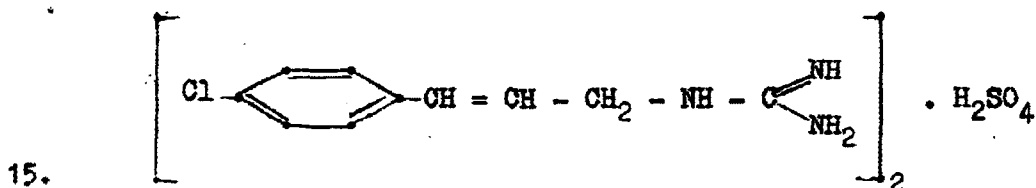
- Ejemplo 5 - Una mezcla de 5,0 g de amina m-cloro-cinnamílica y 4,16 g de sulfato de S-metilo-isotiourrea en 25 ml de agua se reacciona como descrito en el ejemplo 4. Después de recrystalizar de agua funde el sulfato m-cloro-cinnamil-guanidínico de la fórmula

289308



El material de partida se obtiene como en el ejemplo 3 pero partiendo del alcohol m-cloro-cinnamílico.

Ejemplo 6 - Una mezcla de 6,0 g de amina p-cloro-cinnamílica y 5,5 g de sulfato de S-metilo-isotiúrea en 15 ml de agua, que contiene pocas gotas de etanol, se hierve durante 5 horas al reflujo. Después de evaporar el disolvente solidifica el aceite obtenido. Después de recrystalizar de una mezcla de etanol-agua se obtiene el sulfato p-cloro-cinnamílica-guanidínico de la fórmula



que funde a 200-209°

El material de partida se obtiene como descrito en el ejemplo 3, pero partiendo del alcohol p-cloro-cinnamílico.

Ejemplo 7 - Cápsulas con un contenido de 0,015 de sulfato cinnamílica-guanidínico se pueden obtener de la manera siguiente:

Materiales para 1000 cápsulas

	Sulfato cinnamílica-guanidínico	15,0 g
	Fécula de maiz	30,0 g
25.	Lactosa	155,0 g

El sulfato cinnamílica-guanidínico se agita a través de un tamiz nº 30, se agrega la fécula de maiz y se mezcla bien. Se agrega en porciones la lactosa y se continua el mezclado. Porciones de 0,2 g de la mezcla se introducen en cápsulas

30. del nº 3.

289308



Ejemplo 8 - Tabletas con un contenido de 0,015 g de sulfato cinnamil-guanidínico se pueden obtener como sigue:

Materiales para 1000 tabletas

5.	Sulfato cinnamil-guanidínico	15,0 g
	Tragant	3,0 g
	Lactosa	123,0 g
	Fécula de maiz	7,5 g
	Estearato de magnesio	1,5 g
10.	Alcohol limpiado al 50 %	q.s.

El sulfato de cinnamil-guanidínico, el tragant y la lactosa se mezclan en un aparato mezclador adecuado y se granula con alcohol al 50 %. El granulado se agita a través de un tamiz nº 10, se seca a temperatura de ambiente en la corriente de aire y se criba a través de un tamiz nº 16. El material tamizado se introduce de nuevo en el mezclador, se agregan la fécula de maiz y el estearato de magnesio y se continua el mezclado. La mezcla se pasa nuevamente a través del tamiz nº 16 y se prensa a tabletas de 0,15 g.

NOTA

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 el invento se refiere a dos solicitudes de patente presentadas en Norteamérica de fecha 25-6-1962 No. 205.083 y otra de fecha 10-4-1963 acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales

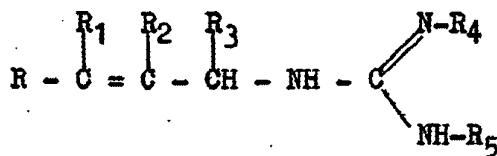
289308



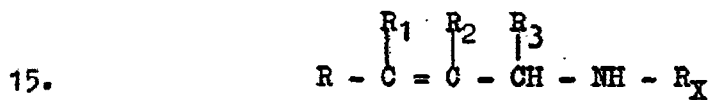
en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España, sobre "Procedimiento para la obtención de compuestos de guanidina" caracterizandose por lo siguiente:

5. siguiente:

1. Procedimiento para la obtención de compuestos de guanidina de fórmula



10. donde R significa arilo y cada uno de los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> significan hidrógeno o alquilo bajo, y sus sales de adición de ácido, caracterizado, porque según métodos conocidos, en las aminas de fórmula



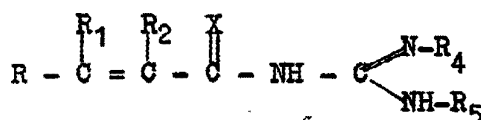
15. donde cada uno de los grupos R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado arriba indicado y R<sub>X</sub> es hidrógeno o un resto transformable en un grupo amidínico de fórmula



20. donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado arriba indicado, ó en sus sales, el grupo de la fórmula -NH-R<sub>X</sub> se transforma en un grupo guanidínico de fórmula



25. donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado de anterior o en los compuestos de fórmula

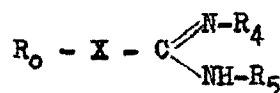


289308

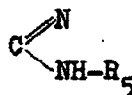


donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado arriba indicado y X es oxígeno o azufre, o en sus sales, el grupo X se sustituye por dos átomos de hidrógeno y, si se desea, las sales obtenidas se transforman en los compuestos libres y/o si se desea, los compuestos libres se transforman en sus sales.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en las mismas de la fórmula indicada en la reivindicación 1, donde R<sub>X</sub> significa hidrógeno, el grupo amínico se transforma en un grupo guanidínico por tratamiento con una N-alquilico bajo isotiúrea o O-isotiúrea de fórmula



15. en la cual R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado indicado en la reivindicación 1, R<sub>0</sub> es alquilo bajo y X azufre u oxígeno, o por tratamiento con una cianamida de fórmula

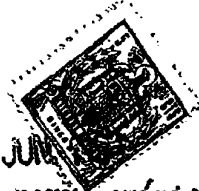


20. donde R<sub>5</sub> tiene el significado anteriormente indicado, o por tratamiento con un l-guanil-pisazol, ó sus sales.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el sustituyente R<sub>X</sub> es un material de partida de la fórmula indicada en la reivindicación 1, donde
25. R<sub>X</sub> es un sustituyente de la significación indicada en la reivindicación 1, se transforma en un grupo amidínico por amonólisis, aminólisis, hidrólisis o hidrogenólisis.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los
30. cuales el sustituyente R<sub>X</sub> con la significación indicada

289308



en la reivindicación 3, forma junto con la parte amínica del material de partida, derivados de cianamida, úrea, tióúrea, o-alquilo bajo-isóúrea, S-alquilo bajo-isotiúrea cianoguanidina, biguanidina, cianóúrea o cianotióúrea.

5. 5. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplean S-alquilo bajo-isotiúreas o sus sales de adición de ácido.

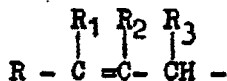
10. 6. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplean O-alquilo bajo-isóúreas o sus sales de adición de ácido.

7. Procedimiento según las reivindicación 2, caracterizado porque se emplean S-metilo-isoteóúreas o sus sales de adición de ácido.

15. 8. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplea sulfato de la S-metilo-isotiúrea.

20. 9. Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, 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.

25. 10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque los materiales de partida se forman partiendo de ésteres del ácido carbamínico N-sustituídos ó ésteres del ácido tiocarbamínico o halogenuros del ácido carbamínico, donde el N-sustituyente tiene por fórmula



30. donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado indicado en la

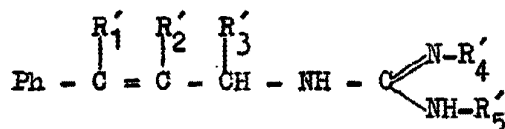
289398



24 JU

reivindicación 1.

11. Procedimiento según las reivindicaciones 1-10 caracterizado porque se seleccionan aquellos materiales de partida y se procede de manera que se obtengan compuestos de fórmula

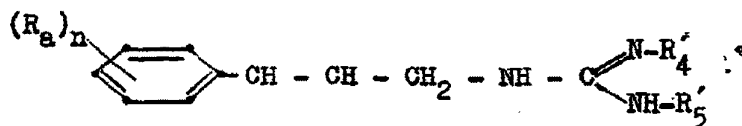


o sus sales de adición de ácido, donde Ph es un fenilo, o trifluorometilo-fenilo, cada uno de los grupos R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> y R'<sub>3</sub> significa hidrógeno o metilo y cada uno de los grupos R'<sub>4</sub> y R'<sub>5</sub> hidrógeno o alquilo bajo.

10.

12. Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se seleccionan aquellos materiales de partida y se procede de manera que se obtengan compuestos de fórmula

15.

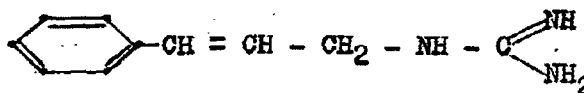


y sus sales de adición de ácido, donde el grupo R<sub>a</sub> significa hidrógeno, alquilo bajo, alcoxi bajo o halógeno, n es una cifra de 1 hasta 3 y cada uno de los grupos R'<sub>4</sub> y R'<sub>5</sub> significan hidrógeno o alquilo bajo.

20.

13. Procedimiento según las reivindicaciones 1-10 caracterizado porque se obtienen la cinnamil-guanidina de fórmula

25.



y sus sales de adición de ácido.

30.

14. Procedimiento según las reivindicaciones 1-10 caracterizado porque se obtiene la o-cloro-cinnamil-guanidina

289308



dina y sus sales de adición de ácido.

15. Procedimiento para la obtención de compuestos de guanidina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 34 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 JUN. 1963

CIBA SOCIETE ANONYME.

GOMEZ ACEBO Y MOSES

280308