

304198 19



PATENTE DE INVENCION

Case 5363/1-3

304198

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de guanidinas".

Solicitante:

CIBA SOCIETE ANONYME,
entidad suiza, residente en BASILEA,
Suiza.

La presente invención se refiere a la
obtención de N-aminoarilo-N'-ciano-guanidinas de la
fórmula

R - Ar - G ,

5.

donde R significa un grupo ariloamínico,



Ar un resto arilénico y G un grupo N'-cianoguanidínico.

5. Un resto arilénico es especialmente un resto arilénico de máximo dos núcleos, tal como un resto naftilénico o preferentemente un resto fenilénico. El resto arilénico puede estar insustituído o sustituido una o varias veces. Como sustituyentes sean mencionados, por ejemplo, los grupos de alquilo bajo, tal como los grupos metílico, etílico, propílico, isopropílico, los grupos butilo, 10. pentilo o hexilo, rectos o ramificados, ligados en cualquier posición, los grupos de alcoxi, tales como los grupos de hidróxido sustituidos por los restos alquilo mencionados, átomos de halógeno, tal como 15. átomos de cloro, bromo o yodo, o grupos de trifluorometilo. El resto arilénico es preferiblemente un resto m- ó o-arilénico.

20. El resto arílico del grupo arilamínico es especialmente un resto arílico de máximo dos núcleos, tal como un resto naftílico o preferentemente un resto fenílico. El resto arílico puede estar sin sustituir o sustituido, por ej. como indicado para el resto arilénico.

25. El átomo de nitrógeno del resto arilamínico puede estar también sustituido, por ej. por un resto alquílico, tal como un resto de alquilo bajo, por ej. uno de los arriba mencionados.

30. El grupo cianoguanidínico está preferentemente sin sustituir; pero también puede estar sustituido, especialmente por grupos de alquilo bajo, por

304198

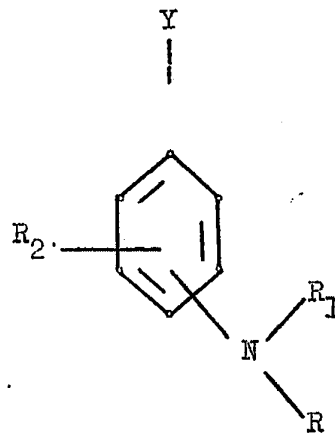


-3-

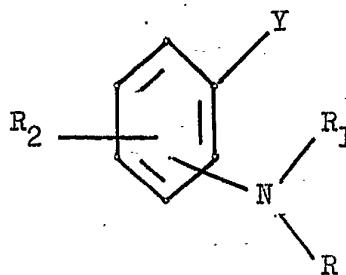
ej. los mencionados, por ejemplo en N°.

Las nuevas cianoguanidinas poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto anti-inflamatorio. Así muestran en el ensayo en los animales, por ej. en los conejos de Indias y las ratas un efecto retractor de la inflamación y una toxicidad reducida. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como antiflogísticos. Pero también pueden servir como productos intermedios por ej. para la obtención de compuestos farmacológicamente valiosos.

Especialmente de destacar son los compuestos de la fórmula



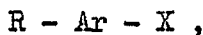
y en especial aquellos de la fórmula





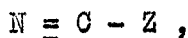
- donde Y representa el grupo N'-cianoguanidínico, R está por un resto fenílico, en caso dado sustituido, R₁ por hidrógeno o resto de alquilo bajo y R₂ significa un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo bajo, un resto de alcoxi bajo, un átomo de hidrógeno o un grupo trifluorometílico y ante todo la N- $\sqrt{2}$ -(fenilamino)-fenilo-7- N'-ciano-guanidina,
- 5.

- Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos. Preferentemente se procede transformando en un compuesto de la fórmula
- 10.



donde R y Ar tienen el significado indicado y X significa un grupo transformable en un grupo N'-cianoguanidínico, X en un grupo N'-cianoguanidínico.

15. Un grupo transformable en un grupo N'-cianoguanidínico es, por ejemplo, un grupo amínico que muestre por lo menos un átomo de hidrógeno, tal como el grupo amino. La transformación de este grupo amínico en un grupo cianoguanidínico se puede efectuar por ejemplo mediante reacción con un compuesto de la fórmula.
- 20.



- donde Z significa un grupo cianoamínico o un grupo de tioureido o isotioureido, en caso dado eterizado.
25. Preferentemente se procede reaccionando un compuesto de la fórmula



- donde R y Ar tienen los significados indicados, y X significa un grupo amínico que muestra por lo menos un átomo de hidrógeno, con una dicianoimida, especial-
- 30.

304198



-5-

mente dicianoimida.

5. Ventajosamente se libera la dicianoimida ya durante la reacción partiendo de una sal metálica de la dicianoimida, por ej. de una sal de metal alcalino y liberando la dicianoimida mediante adición de un ácido, tal como por ej. ácido clorhídrico ó ácido sulfúrico. Empleando sin embargo el compuesto de la fórmula R-Ar-X en forma de una de sus sales de adición de ácido, entonces en la mayoría de los casos ya no es necesaria una adición de ácido para la liberación de la dicianoimida de sus sales.

10. La reacción se efectúa en la forma usual, preferentemente en presencia de disolventes y/o diluyentes, en presencia o ausencia de medios de condensación, a temperatura baja, normal y más elevada en recipiente abierto o cerrado bajo presión. Si R está por un grupo arilamínico, que muestra en el átomo de nitrógeno un átomo de hidrógeno, entonces se efectúa la reacción bajo condiciones benignas para evitar indeseadas reacciones secundarias. En este caso se trabaja preferentemente a temperaturas de 50 - 80° y los componentes de reacción se dejan reaccionar entre sí durante aproximadamente 30 hasta 120 minutos.

15. Pero también se pueden reaccionar los compuestos de la fórmula



20. donde R y Ar tienen el significado indicado, y X significa un grupo amínico que muestra por lo menos un átomo de hidrógeno, con cianotiúrea, o cianoisotiúrea en caso dado eterizadas.
- 30.



Como cianoisotiúreas eterizadas entran especialmente en consideración las que están eterizadas con alcanoles bajos o aralcanoles.

5. La reacción se efectúa en la forma usual, en caso dado en presencia de medios de desulfuración, tales como por ej. óxidos o carbonatos de metales pesados, tal como estaño, plomo, plata, cinc, cadmio o mercurio, por ej. de óxido de mercurio o de mercurio II o carbonato básico de plomo II, o también
10. de cloruro de mercurio. La reacción se efectúa preferentemente a temperatura más elevada y, en caso dado, en recipiente cerrado, preferentemente en presencia de un disolvente o diluyente.
15. Otro modo de trabajo para transformar un grupo amínico libre en un grupo N'-cianoguanidínico consiste, por ejemplo, en diazoar el grupo amínico en la forma usual, por ej. mediante reacción con un nitrito y un ácido halógeno-hidrogénico, a continuación copular la sal diazónica con un dicianodiamida,
20. por ej. en solución acuosa de carbonato alcalino, y descomponiendo el producto de copulación, por ej. con ácido clorhídrico gaseoso y tratamiento con agua caliente.
25. La reacción se efectúa en la forma usual, preferentemente en presencia de disolventes y/o diluyentes, en presencia o ausencia de medios de condensación, a temperatura baja, normal o más aumentada en recipiente abierto o cerrado bajo presión.
30. Otro resto transformable en un grupo N'-cianoguanidínico es un grupo de tioureido o isotioureido,

304198



-7-

- en caso dado eterizados. La transformación de uno de estos grupos en un grupo N'-cianoguanidínico se efectúa por ejemplo mediante reacción con cianoamida o una de sus sales metálicas. Preferentemente se emplean sales con metales que forman sulfuros de difícil solubilidad, tal como por ej. las sales del plomo II, sales de plata o sales de mercurio, o se reacciona en presencia de medios de desulfuración, por ej. los antes mencionados.
- 5.
10. La reacción se efectúa en la forma usual, preferentemente en presencia de disolventes y/o diluyentes, en presencia o ausencia de medios de condensación, a temperatura baja, normal o más aumentada, en recipiente abierto o cerrado bajo presión.
15. En los compuestos obtenidos se pueden, dentro del margen de los compuestos finales, introducir ulteriores sustituyentes según métodos conocidos. Así se puede, por ejemplo en los compuestos que poseen un grupo cianoguanidínico sustituible, sustituir un átomo de hidrógeno por un sustituyente, por ejemplo, en el átomo N-nitrógeno. La sustitución del grupo cianoguanidínico se efectúa en la forma conocida, por ejemplo mediante reacción con un éster reaccionable de un alcohol correspondiente, tal como por ejemplo de un alcanol bajo. Esteres reaccionables son especialmente los ésteres con ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes, tales como por ej. los ácidos halogenohidrogénicos, por ej. el ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, ácido sulfúrico o ácidos arilosulfónicos, tales como el ácido p-toluenosulfónico,
- 20.
- 25.
- 20.



304198

-8-

5. benzolsulfónico o p-bromobenzolsulfónico. La reacción se efectúa en la forma usual, preferentemente en presencia de medios de condensación básicos, tales como hidróxidos de metal alcalino o carbonatos de metal alcalino.

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 efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción, o en las cuales los componentes de reacción se presentan en caso dado en forma de sus sales.

15. Para las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que dan los compuestos preferentes arriba mencionados.

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

25. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ej. en forma de preparados farmacéuticos, que los contengan en mezcla con un material vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para una aplicación enteral, parental o topical. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ej. agua, gelatina, lactosa, almidón, alcohol

30.

304198

-9-

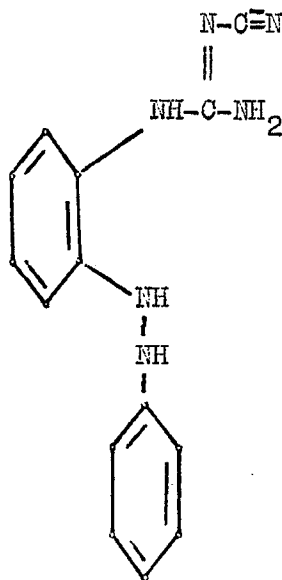


- estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles propilénicos, vaselina, colestestina y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ej. como tabletas, grageas, cápsulas, ungüentos, cremas, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso
5. dado estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica y topes. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según los métodos usuales.
- 10.
15. Los nuevos compuestos se pueden emplear también en veterinaria, por ej. en una de las formas mencionadas o en forma de piensos o aditivos para los piensos. Aquí se emplean por ej. los alargadores y diluyentes y piensos usuales.
20. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio.
- EJEMPLO 1 -
25. 9,2 g (0,05 mol) de amina o-aminodifenilica y 4,5 g (0,05 mol) de dicianoimida sódica se agitan en 75 ml de una mezcla de metanol y agua (3:1) a 75-80°. A esta temperatura se gotean, agitando, en 15 minutos, 10,5 ml de ácido clorhídrico (1:1). Terminado el goteo se agita aún durante 15 minutos a 80° y después se enfría con hielo-agua a 0°. El producto cristalizado se
- 30.



19 SEP 1956

filtra y consecutivamente se lava con éter y alcohol. Se obtiene así la N- $\sqrt{2}$ -(fenilamino)-fenilo $\sqrt{7}$ -N'-ciano-guanidina de la fórmula



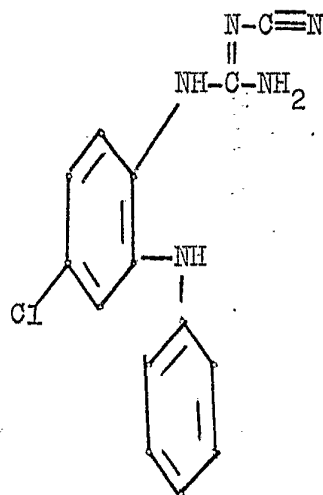
5. como un polvo blanco que, después de recrystalizar de acetona o alcohol, funde a 208-210° (bajo descomposición). En el espectro infrarrojo del compuesto libre se muestra una banda fuerte en 4,55 μ .

EJEMPLO 2 -

10. 4,3 g (0,02 mol) de amina 2-amino-5-cloro-difenílica y 1,8 g (0,02 mol) de dicianoimida sódica se agitan en 75 ml de metanol a 50°. Se gotean a 50°, en 60 minutos, 4,2 ml de ácido clorhídrico (1:1) y después se agita durante 60 minutos a 50°. La mezcla de reacción se evapora, sin filtrar en vacío,
15. a la mitad de su volumen, el producto precipitado se filtra y se lava consecutivamente con agua y alcohol. Se obtiene así la N- $\sqrt{2}$ -(fenilamino)-4-clorofenilo $\sqrt{7}$ -N'-ciano-guanidina de la fórmula

304198

-11-

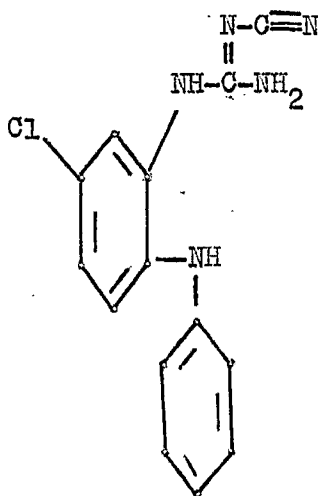


como polvo blanco que, después de recristalización de acetona o alcohol, funde a 233-235° (bajo descomposición). En el espectro infrarrojo se muestra una banda fuerte en 4,55 μ .

5.

EJEMPLO 3 -

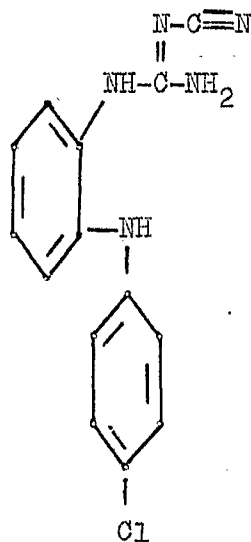
- 4,3 g (0,02 mol) de amina 2-amino-4-cloro-difenílica y 1,8 g (0,02 mol) de dicianoimida sódica se agitan en 75 ml de metanol a 50°. A 50° se go-tean en 60 minutos 4,2 ml de ácido clorhídrico (1:1) y después se agita aún durante 60 minutos a 50°. La mezcla de reacción se evapora, sin filtrar, a la mitad de su volumen, el producto precipitado se filtra y se lava consecutivamente con agua y alcohol. Se obtiene así la N-(2-(fenilamino)-5-clorofenilo)-N'-ciano-guanidina de la fórmula
- 10.
- 15.



como polvo blanco que, después de recristalización de acetona o alcohol, funde a 205-207° (bajo descomposición). En el espectro infrarrojo se muestra una fuerte banda a 4,55 μ .

5. EJEMPLO 4 -

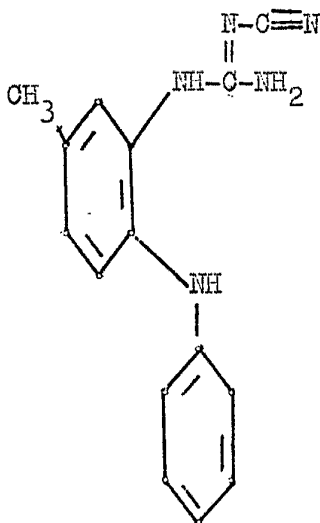
- 4,3 g (0,02 mol) de amina 2-amino-4'-clorodifenílica y 1,8 g (0,02 mol) de dicianoimida sódica se agitan en 75 ml de metanol a 50°. A 50° se go-tean en 60 minutos 4,2 ml de ácido clorhídrico (1:1) y después se agita aún durante 60 minutos a 50°. La mezcla de reacción se evapora, sin filtrar, en vacío a la mitad de su volumen, el producto precipitado se filtra y consecutivamente se lava con agua y alcohol. Se obtiene así la N- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenilo-amino)-fenilo $\sqrt{7}$ -N'-ciano-guanidina de la fórmula
- 10.
- 15.



como polvo blanco que, después de la recristalización de acetona o alcohol, funde a 182-184° (bajo descomposición). En el espectro infrarrojo se muestra una fuerte banda en 4,55 μ .

5. EJEMPLO 5 -

- 4 g (0,02 mol) de amina 2-amino-4-metilodifenilica y 1,8 g (0,02 mol) de dicianoimida sódica se agitan en 50 ml de metanol a 70°. En 20 minutos se gotean 4,2 ml de ácido clorhídrico (1:1) y se agita aún durante 30 minutos a 70°. Se enfría, se diluye con igual cantidad de agua y el producto precipitado se filtra. Se lava con agua y alcohol. Se obtiene así la N-(2-(fenilamino)-5-metilfenilo)-N'-cianoguanidina de la fórmula
- 10.



como polvo blanco que, después de la recristalización de acetona o alcohol funde a 210-212° (bajo descomposición).

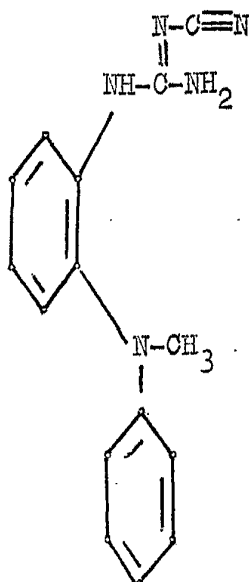
EJEMPLO 6 -

5. 4 g (0,02 mol) de diamina N-fenilo-N-metilo-o-fenilénica y 1,8 g (0,02 mol) de dicianoimida se agitan en 50 ml de metanol a 70°. En 20 minutos se gotean 4,2 ml de ácido clorhídrico (1:1) y después se agita aún durante 30 minutos a 70°. Se enfría, se diluye con igual cantidad de agua y el producto precipitado se filtra. Se lava con agua y alcohol. Se obtiene así la N-[2-(metilofenilamino)-fenilo]-N'-cianoguanidina de la fórmula
- 10.

304198



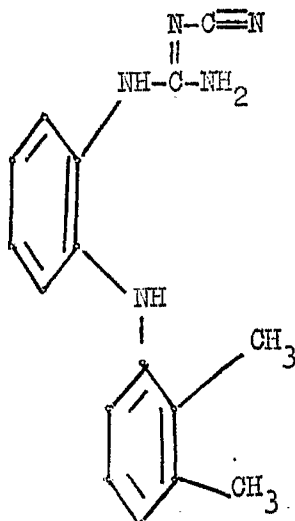
-15-



P.F. 153-155^a.

EJEMPLO 7 -

5. 4,2 g (0,02 mol) de amina 2-amino-2',3'-dimetilo-difenilica y 1,8 g (0,02 mol) de dicianoimida sódica se agitan en 50 ml de metanol a 70°. En 20 minutos se gotean 4,2 ml de ácido clorhídrico (1:1) y después se agita aún durante 30 minutos a 70°. Se enfría, se diluye con igual cantidad de agua y el producto precipitado se filtra. Se lava con agua
10. y alcohol. Se obtiene así la N-2-((2,3-dimetilofenilo)-amino)-fenilo-N'-cianoguanidina de la fórmula

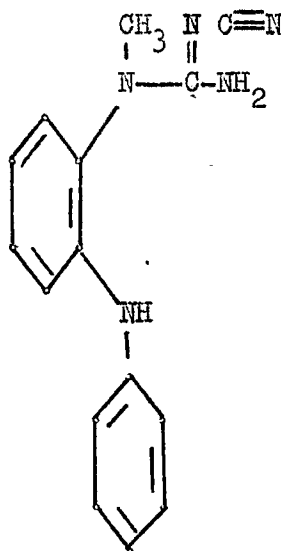




P.F. 158-160°.

EJEMPLO 8 -

5. 4 g (0,02 mol) de amina 2-metilamino-difenílica y 1,8 g (0,02 mol) de dicianoimida sódica se agitan en 50 ml de metanol a 70°. En 20 minutos se gotean 4,2 ml de ácido clorhídrico (1:1) y después se agita aún durante 30 minutos a 70°. Se enfría, se diluye con igual cantidad de agua y el producto precipitado se filtra. Se lava con agua y alcohol. Se obtiene así la N-2-(fenilamino)-fenilo-N-metilo-N'-cianoguanidina de la fórmula
- 10.



P.F. 169 - 171°.

EJEMPLO 9 -

15. 3,7 g (0,02 mol) de amina 4-aminodifenílica y 1,8 g (0,02 mol) de dicianoimida sódica se agitan en 50 ml de metanol a 70°. En 20 minutos se gotean 4,2 ml de ácido clorhídrico (1:1) y después se agi-

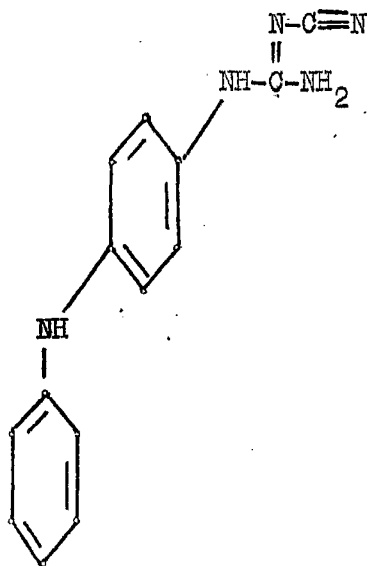
304198



-17-

ta aún durante 30 minutos a 70°. Se enfría, se diluye con igual cantidad de agua y el producto precipitado se filtra. Se lava con agua y alcohol. Se obtiene así la N-4-(fenilamino)-fenil7-N'-cianoguanidina de la fórmula

5.



P.F. 195 - 197°.

EJEMPLO 10 -

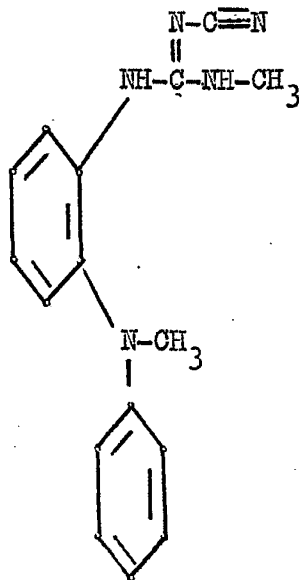
10. 10,4 g (0,04 mol) de N-2-(fenilamino)-fenil7-N'-cianoguanidina (véase ejemplo 1), 100 ml de alcohol y una solución de 6 g de hidróxido sódico en 15 ml de agua se agitan a 20°. Seguidamente se gotean, enfriando a 20 - 25°, en 20 minutos una solución de 12 ml de sulfato dimetílico en 15 ml de metanol y, terminado el goteo, se agita aún durante 60 minutos a 20 - 25°. Se filtra, se lava con metanol y el filtrado se mezcla con 250 ml de agua. La precipitación se filtra, se lava con agua y se re-cristaliza de alcohol. Se obtiene así la N-2-(fenil-



amino)-fenilo]-N-metilo-N'-cianoguanidina, que es idéntica al producto obtenido según el Ejemplo 8.

EJEMPLO 11 -

5. 2,7 g (0,01 mol) de tioúrea N-[2-(metilofenilamino)-fenilo]-N'-metílica, obtenida de diamina N-fenilo-N-metilo-o-fenílenica y isotiocianato metílico, se hierven al reflujo con 2,6 g de cianoamida de plomo y 50 ml de alcohol durante 24 horas. Se filtra en caliente, se lava con alcohol y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se hierve repetidas veces con cloruro metilénico, el extracto cloruro metilénico se evapora y el producto así obtenido se recristaliza de éter-alcohol. Se obtiene así la N-[2-(metilofenilamino)-fenilo]-N'-ciano-N''-metiloguanidina de la fórmula
- 10.
- 15.



como polvo blanco que después de recristalizar de éter-éter de petróleo funde a 109-111°.

304198



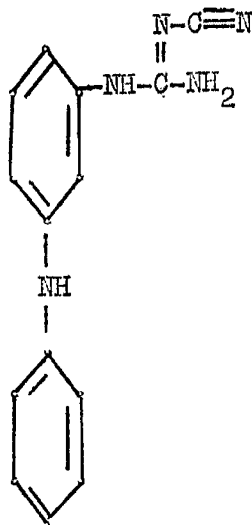
-19-

EJEMPLO 12 -

5. 4 g (0,02 mol) de diamina N-fenilo-N-metilo-o-fenilénica y 2,6 g (0,02 mol) de isotioúrea N-metilo-N'-ciano-S-metífica se calientan en 30 ml de alcohol durante 10 horas a 140-150°. Se evapora en vacío, el residuo se hierve en cloruro metilénico y el extracto cloruro metilénico se evapora en vacío. Se obtiene así la N- \int 2-(metilofenilamino)-fenilo \int -N'-ciano-N''-metilo-guanidina que es idéntica al producto obtenido según el ejemplo 11.
- 10.

EJEMPLO 13 -

15. 6,6 g (0,03 mol) de hidrocioruro de la amina 3-amino-difenilica se disuelven en 70 ml de metanol. A continuación se agregan agitando, a 80° de temperatura del baño, en 15 minutos, 3,6 g de dicianoimida sódica al 75% y después se agita aún durante 15 minutos a 80° de temperatura del baño. La mezcla de reacción se evapora sin filtrar en vacío a la mitad y seguidamente se mezcla con 150 ml de agua. La precipitación que así se obtiene se separa y se vuelve a digerir dos veces, cada una en 100 ml de agua. El producto cristalino así obtenido se recibe en éter-alcohol, se filtra y el filtrado se evapora en vacío. El residuo de evaporación obtenido se frota con
- 20.
25. poco éter, el producto en bruto obtenido se filtra y se cristaliza de éter-alcohol. Se obtiene así la N- \int 3-(fenilamino)-fenilo \int -N'-cianoguanidina de la fórmula



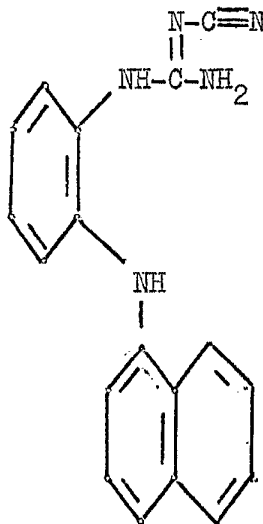
como polvo blanco del P.F. 151 - 153° (bajo descomposición).

EJEMPLO 14-

5. 4,7 g (0,02 mol) de diamina N-(α -naftilo)-o-fenilénica y 1,8 g (0,02 mol) de dicianoamida sódica se agitan en 50 ml de metanol a 80° de temperatura del baño. En 15 minutos se gotean 14 ml de ácido clorhídrico (1:1) y después se agita aún durante 15 minutos a 80° de temperatura del baño. La mezcla de
10. reacción se evapora sin filtrar en vacío a la mitad y seguidamente se mezcla con 100 ml de agua. La precipitación obtenida se digiere repetidas veces en agua, el producto cristalino así obtenido se filtra, se lava con poco alcohol y se recristaliza de alcohol-
15. éter. Se obtiene así la N- α -(α -naftilamino)-fenilo- γ -N'-cianoguanidina de la fórmula



304198



como polvo blanco.

EJEMPLO 15 -

Tabletas conteniendo 300 mg de N- $\overline{2}$ -(fenil-amino)-fenilo $\overline{7}$ -N'-cianoguanidina se pueden obtener en la siguiente composición:

		<u>Por tableta</u>
5.	N- $\overline{2}$ -(fenilamino)-fenilo $\overline{7}$ -N'-ciano-guanidina	300,0 mg
	Fécula de trigo	50,0 mg
10.	Lactosa	50,0 mg
	Acido salicílico coloidal con fécula hidrolizada	25,0 mg
	Fécula de maranta	57,5 mg
	Talco	15,0 mg
15.	Estearato de magnesio	2,5 mg
		<hr style="border-top: 1px solid black;"/> <u>500,0 mg</u> <hr style="border-top: 1px solid black;"/>

Preparación:

La N- $\overline{2}$ -(fenilamino)-fenilo $\overline{7}$ -N'-ciano-

304



-22-

- guanidina, la fécula de trigo y la lactosa se mezclan homogéneamente. A continuación se humecta la mezcla hasta que se forme una masa bien plástica. El ácido salicílico coloidal, con la fécula hidrolizada, se elabora en porciones en la masa y se amasa hasta tener una masa granulable. Esta masa se pasa a través de un tamiz con 2 - 5 mm de ancho de mallas y se seca a 45°. El granulado secado se pasa a través de un tamiz con 1 mm de ancho de mallas y como fase exterior se mezcla homogéneamente la fécula de maranta, el talco y el estearato de magnesio. Del granulado listo para la prensa se elaboran en la forma usual tabletas con un peso bruto de 500 mg.

N O T A

15. 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 tres solicitudes de patente presentadas en Suiza números 11643/63 de 20 de septiembre de 1.963, 9422/64 de 17 de julio de 1.964, y 10,647/64 de 14 de agosto de 1.964 acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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
- 20.
- 25.
30. GUANIDINAS"; caracterizándose por lo siguiente:

304198



-23-

1ª - Procedimiento para la obtención de guanidinas, partiendo de un compuesto de la fórmula



5. donde X significa un grupo transformable en un grupo N'-cianoguanidínico, y transformación de X en un grupo N'-cianoguanidínico, caracterizado, porque se selecciona como material de partida un compuesto de la fórmula de arriba donde R significa un grupo arilamínico y Ar un resto arilénico, y de esta manera se
10. obtiene un compuesto de la fórmula

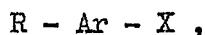


Donde R y Ar tienen el significado indicado y G significa un grupo N'-cianoguanidínico.

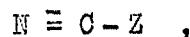
15. 2ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de los compuestos donde X está por un grupo amínico que muestre por lo menos un átomo de hidrógeno.

3ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de los compuestos donde X está por el grupo amínico.

20. 4ª - Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizados, porque un compuesto de la fórmula

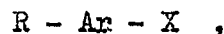


25. donde R y Ar tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª y X el significado señalado en las reivindicaciones 2ª o 3ª, se reacciona con un compuesto de la fórmula



donde Z significa un grupo cianoamínico o un grupo tioureido o isotioureido, en caso dado eterizado.

5. 5ª - Procedimiento, según las reivindicaciones 2ª, 4ª, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



donde R y Ar tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª y X el significado señalado en las reivindicaciones 2ª o 3ª, se reacciona con una dicianoimida.

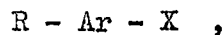
10. 6ª - Procedimiento, según las reivindicaciones 2ª - 5ª, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



donde R y Ar tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª y X el significado señalado en las reivindicaciones 2ª o 3ª, se reacciona con una dicianoimida.

15.

7ª - Procedimiento, según las reivindicaciones 2ª - 4ª, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



20. donde R y Ar tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª y X el significado señalado en las reivindicaciones 2ª o 3ª, se reacciona con una cianotiúrea o cianoisotiúrea, en caso dado eterizada.

25. 8ª - Procedimiento, según la reivindicación

304198

-25-



ción 7ª, caracterizado porque se reacciona con una S-alquilo- ó S-aralquilo-isotioúrea.

5. 9ª - Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque la transformación en un grupo N'-cianoguanidínico se efectúa por diazotación, ulterior copulación con una dicianodiamida y descomposición del producto de copulación.

10. 10ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de los compuestos donde X está por una agrupación tioureídica ó isotioureídica, en caso dado eterizadas.

15. 11ª - Procedimiento, según la reivindicación 10ª, caracterizado porque la agrupación isotioureídica eterizada es una agrupación isotioureídica eterizada con un alcohol o aralcohol bajo.

20. 12ª - Procedimiento según las reivindicaciones 10ª y 11ª, caracterizado porque la transformación en un grupo N'-cianoguanidínico se efectúa por reacción con cianoamida o una de sus sales metálicas.

13ª - Procedimiento según las reivindicaciones 10ª y 12ª, caracterizado porque un compuesto de la fórmula I, donde X significa un grupo tioureídico, se reacciona con cianoamida de plomo.

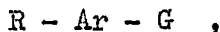
25. 14ª - Procedimiento según las reivindicaciones 1ª-13ª, caracterizado porque en los compuestos obtenidos se introducen sustituyentes.

30. 15ª - Procedimiento según la reivindicación 14ª, caracterizado, porque en los compuestos obtenidos los grupos de cianoguanidino sustituibles se



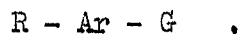
alquilizan.

16^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1^a-3^a, 5^a, 6^a y 9^a-13^a, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula



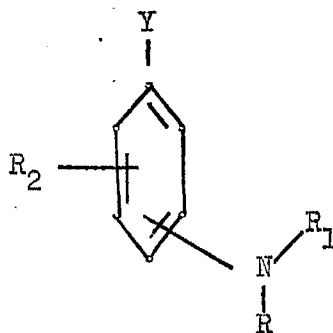
5. donde R significa un grupo arilamínico, Ar un resto o- ó m-arilénico y G un grupo N'-cianoguanidínico.

17^a - Procedimiento según las reivindicaciones 4^a, 7^a, 8^a, 14^a y 15^a, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula



10. donde R significa un grupo arilamínico, Ar un resto o- ó m-arilénico y G un grupo N'-cianoguanidínico.

18^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1^a - 15^a, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula



15. donde Y representa el grupo N'-cianoguanidínico, R está por un resto fenílico, en caso dado sustituido, R₁ por hidrógeno o un resto de alquilo bajo y R₂ significa un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo bajo, un resto de alcoxi bajo, un átomo de halógeno o un resto trifluorometílico.
- 20.

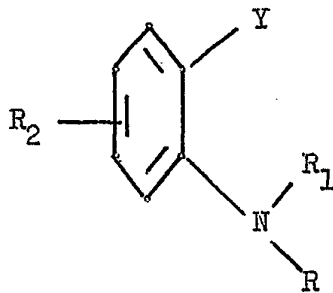
19^a - Procedimiento según las reivindicaciones

30419819



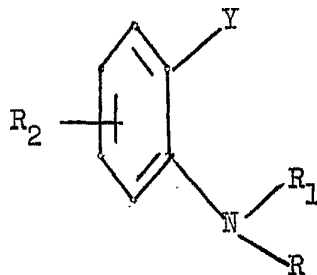
-27-

nes 4^a, 7^a, 8^a, 14^a, 15^a, 17^a y 18^a, caracterizado, porque se obtienen compuestos de la fórmula



5. donde Y representa el grupo N'-cianoguanidínico, R está por un resto fenílico, en caso dado sustituido, R₁ por hidrógeno o un resto de alquilo bajo y R₂ significa un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo bajo, un resto de alcoxi bajo, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometílico.

10. 20^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 3, 5, 6, 9 - 13 y 16, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula



15. donde Y representa el grupo N'-cianoguanidínico, R está por un resto fenílico, en caso dado sustituido, R₁ por hidrógeno o un resto de alquilo bajo y R₂ significa un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo bajo, un resto de alcoxi bajo, un átomo de halógeno o



un grupo trifluorometílico.

5. 21ª - Procedimiento según las reivindicaciones 1-3, 5, 6, 9-13, 16 y 20, caracterizado porque se obtiene la N- $\overline{2}$ -(fenilamino)-fenilo $\overline{7}$ -N'-cianoguanidina.

22ª - Procedimiento según las reivindicaciones 4, 7, 8, 14, 15, 17, 18 y 19, caracterizado porque se obtiene la N- $\overline{2}$ -(fenilamino)-fenilo $\overline{7}$ -N'-cianoguanidina.

10. 23ª - Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 22ª, caracterizado porque se parte del 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 en el cual los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción, o porque los componentes de la reacción se emplean en forma de sus sales.

15.

20. 24ª - Procedimiento para la obtención de guanidinas, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 10 SEP 1964

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME,

J. GOMEZ AREBO Y MODEY
S. P.