



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	1473038	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

46 PRIORIDADES:	48 FECHA	49 PAIS
50 NUMERO P 27 39 723.5	3 septiembre 1977	República Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D ; A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	-----------------------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-GUANIDINOMETIL-INDOLINAS.

71 SOLICITANTE (S) MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

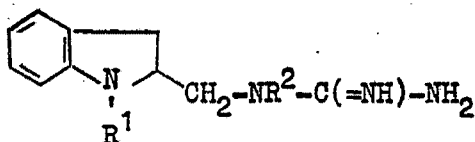
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES) Dr. Rochus Jonas., Dr. Hans-Jochen Schliep, Dr. Ernst Schorscher.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO y POMBO.

La invención se refiere a 2-guanidinometil-indolinas de fórmula general



5 donde R_1 y R_2 , en cada caso, significan H o alquilo con 1-6 átomos de carbono, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

10 La invención tenía por cometido hallar nuevos compuestos que se pudiesen utilizar para la obtención de medicamentos. Este cometido se solucionó mediante la puesta a disposición de los compuestos de fórmula I.

15 Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, con buena compatibilidad, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran, por ejemplo, efectos sobre la circulación, especialmente efectos reductores de la presión sanguínea; las sustancias actúan, en forma reductora de la presión sanguínea, por ejemplo, en el perro hipertónico nefrótico despierto (método véase por ejemplo Zeitschrift f. ges. exptl. Med., tomo 130, páginas 513 y s. (1959)) en ensayo continuo en 20 dosis a partir de 1mg/kg per os, en dependencia de la dosis. En la hipertonia maligna del perro (presión sanguínea sistólica 240 mm Hg o superior, diastólica 150 mm o superior) actuando las dosis superiores en forma salvadora de la vida para los animales.

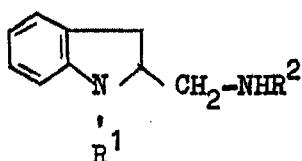
25 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden emplear,

por lo tanto, como medicamentos en la medicina humana y veterinaria y también como productos intermedios para la preparación de otros medicamentos.

Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

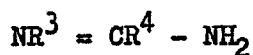
En esta fórmula significan los restos R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, preferentemente H o alquilo con 1-3 átomos de carbono, especialmente H, metilo o etilo, además, n-propilo o isopropilo, además, butilo, tal como n-butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, pentilo, tal como n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo tal como n-hexilo o isohexilo.

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I, caracterizado porque una 2-aminometilindolina de fórmula general II



donde R^1 y R^2 tienen el significado indicado en la fórmula I

o una sal de adición de ácido de un compuesto de estos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



III

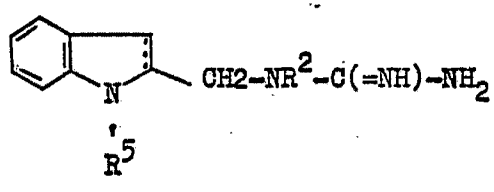
donde R^3 significa H,

R^4 significa alquiloxi,

alquilmercapto, 3,5-dialquil-1-pirazolilo (donde los grupos al-

quilo tienen en cada caso 1 - 4 átomos de carbono) o NC-NH- ó R^3 y R^4 , juntos, significan un enlace C-N, o una sal de adición

de ácido de un compuesto de estos, o porque un compuesto que
 corresponde a la fórmula general I, pero sin embargo en lugar
 de uno o varios átomos H contiene uno o varios grupos y/o enla-
 ces dobles reductivamente dissociables, especialmente un com-
 puesto distinto a uno de fórmula general IV



donde en la posición señalada con una línea de puntos se pue-
 de encontrar un enlace C-C adicional, R⁵ significa un resto
 hidrogenolíticamente dissociable, especialmente bencilo, o
 R¹, y R¹ y R² tienen los significados indicados en la fórmula
 I, o una sal de adición de ácido de un compuesto de éstos se
 trata con un agente reductor y porque, en caso dado, el com-
 puesto obtenido se transforma por tratamiento con un ácido en
 una sal de adición de ácido fisiológicamente compatible.

La obtención de los compuestos de fórmula I se
 efectua, por lo demás, según métodos en sí conocidos, tal y
 como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras
 standard, tales como Houben-Weyl, Methoden der Organischen
 Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John
 Wiley & Sons, Inc., New York) y ésto bajo las condiciones de
 reacción conocidas y adecuadas para las reacciones menciona-
 das. Aquí se puede hacer también uso de variantes en sí cono-
 cidas, no mencionadas con más detalle.

Los compuestos de fórmula I se obtienen preferen-
 temente por reacción de los compuestos de fórmula II y III.

Las 2-aminometilindolinas de fórmula II son nuevas; se pueden obtener sin embargo según métodos en sí conocidos. Por ejemplo, los ésteres de ácido indolin-2-carboxílico se pueden reducir con LiAlH_4 a 2-hidroxiometilindolinas y éstas reaccionar con SOCl_2 ó PBr_3 a 2-clorometil- ó 2-bromometilindolinas; la reacción con potasio ftalimídico y solvolísis a continuación conduce a las 2-aminometilindolinas de fórmula II ($\text{R}^2 = \text{H}$). Las 2-aminometilindolinas de fórmula II ($\text{R}^2 =$ alquilo con 1-6 átomos de carbono) se obtienen de éstas por alquilación o por acilación (por ejemplo acetilación) y reducción a continuación.

Los compuestos de fórmula III son por regla general conocidos y comprenden especialmente cianamida, dicianamida, O-alquilisoureas, S-alquilisotioúreas, ó 3,5-dialquilpirazol-1-carboxamidas, donde los grupos alquilo tienen 1-4 átomos de carbono, preferentemente significan sin embargo metilo.

Tienen preferencia las S-alquilisotioúreas y, especialmente para la obtención de los compuestos de fórmula I, donde R^2 significa alquilo con 1-6 átomos de carbono, la cianamida.

Como productos de partida de fórmula IV son especialmente adecuados los derivados de indol donde la línea de puntos significa un enlace C-C adicional y $\text{R}^5 = \text{R}^1$, así como los derivados de indolina donde R^5 significa un resto hidrogenolíticamente eliminable, por ejemplo, bencilo, grupos bencilo sustituidos, tales como tolimetilo, difenilmetilo, carbobenzoxi. Los compuestos de fórmula IV son nuevos; se obtienen en forma análoga a los compuestos de fórmula II si se parte de ésteres de ácido 1- R^5 -indol- ó 1- R^5 -indolin-2-carbo-

xílico.

Como sales de adición de ácido de los compuestos II, III y IV son adecuados, por ejemplo, sus hidrocloruros, sulfatos o nitratos.

5 El compuesto I se obtiene, por ejemplo, haciendo reaccionar la amina II, como base o en forma del sulfato, o de cualquier otra sal, con cianamida en fusión a temperaturas entre 100° y 200°, preferentemente entre 110° y 150°, o en un disolvente inerte, por ejemplo, hidrocarburos tales como
10 benceno, tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, éteres de alto punto de ebullición tales como etilenglicol mono- o dialquiléteres, agua, o mezclas de alcohol
15 agua, a temperaturas entre unos 20° y la temperatura de ebullición del disolvente, especialmente entre unos 110° y unos 150°. En lugar de la cianamida se pueden emplear en la reacción también dicianamida por lo demás bajo las mismas condiciones. Aquí se forma la cianamida in situ.

El compuesto de fórmula I se puede obtener por reacción de la amina II con una sal de adición de ácido de
20 una S-alkil-isotioúrea o de una O-alkil-isourea, preferentemente, en presencia de un disolvente inerte, tal como agua, acetona, dioxano, alcoholes, así como otros disolventes miscibles con agua, no siendo necesario mantener una temperatura determinada pudiéndose desarrollar la reacción, por ejemplo,
25 entre 0° y el punto de ebullición del disolvente empleado. Además, el compuesto II se puede reaccionar con una sal de una 3,5-dialquilpirazol-1-carboxamida, por ejemplo, nitrato de 3,5-dimetilpirazol-1-carboxamida, preferentemente en un disolvente inerte, tal como agua, alcoholes u otros disolventes
30 miscibles con agua, o también sin disolventes, a temperaturas

entre 50 y 100° al compuesto I.

Además, un compuesto de fórmula IV o una sal de adición de ácido de un compuesto de éstos se puede reducir también por vía química o catalítica al compuesto I (o bien a una sal de adición de ácido de I).

La reducción química se puede realizar preferentemente con hidruro de sodio-boro en ácido acético o con diborano en hidrocarburos, éteres, éteres cíclicos, especialmente dioxano, tetrahidrofurano o ácido acético a temperaturas entre -70° y + 100°, preferentemente entre -40° y +40°.

La reducción catalítica se efectúa, por ejemplo, en presencia de catalizadores, tales como platino, níquel, cobre, paladio o sus sales en disolventes, tales como alcoholes, dioxano, acetato de etilo o ácido acético, preferentemente en ácido acético/ácido clorhídrico con paladio/sulfato de bario. Los grupos N-bencílicos se disocian hidrogenolíticamente preferentemente, en paladio/carbón. Las temperaturas se encuentran aquí preferentemente entre unos 0° y 100°, especialmente entre unos 40 y unos 70°, pudiéndose trabajar tanto a presión normal como también bajo presión más elevada, (hasta unas 200 atmósferas).

Una base libre de fórmula I obtenida según la invención se puede transformar con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido. Según la cantidad de ácido agregada se pueden obtener las sales de adición de mono- o diácido, por ejemplo, los mono- o dihidrocloruros, los hemisulfatos o sulfatos. Para esta reacción son adecuados los ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así son adecuados los ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos,

aromáticos, aralifáticos o heterocíclicos, mono- o polibási-
cos, en detalle, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido brom-
hídrico, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos, tales como el á-
cido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido acé-
tico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético,
5 ácido malóico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumári-
co, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido má-
lico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 2-fenilpropiénico,
ácido cítrico, ácido glucóico, ácido ascórbico, ácido nico-
tínico, ácido isonicotínico, ácido metan- o etansulfónico,
10 ácido etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido
bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalin-mono-
y -disulfónicos.

Las bases libres de fórmula I se pueden, si se
15 desea, liberar de sus sales mediante tratamiento con bases
fuertes, tales como hidróxido sódico o potásico, carbonato
sódico o potásico.

Los compuestos de fórmula I pueden poseer uno
o varios centros de asimetría. Por esta razón se pueden obte-
ner en su preparación como racematos o, si se emplean productos
20 de partida ópticamente activos, también en forma ópticamente
activa.

Si los compuestos presentan dos o más centros
de asimetría, entonces se obtienen en la síntesis por lo ge-
neral como mezclas de racematos de los cuales se pueden ais-
lar en forma pura los distintos racematos, por ejemplo, por
25 recristalización en disolventes inertes.

Los racematos obtenidos se pueden separar, si
sedesea, según métodos en sí conocidos, en forma mecánica o
30 química, en sus antípodas ópticos. Preferentemente se forman

del racemato por reacción con un disociador ópticamente activo, los diastereómeros. Como agentes de disociación son adecuados, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, tales como ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, los ácidos camfersulfónicos, el ácido mandélico, ácido málico o ácido láctico.

Los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden emplear para la obtención de preparados farmacéuticos llevándolos junto con como mínimo un excipiente o sustancia auxiliar, en caso dado junto con una o varias ulteriores sustancias activas a una forma de dosificación adecuada. Los preparados así obtenidos se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración los materiales orgánicos o inorgánicos que sean adecuados para la aplicación enteral, parenteral, o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes benéficos, polietilenglicoles, gelatina, carbohidratos tales como lactosa o fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación enteral, sirven especialmente las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos, gotas o supositorios, para la aplicación parenteral, las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acuosas, además, las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Los nuevos compuestos se pueden también liofilizar y los liofilizados obtenidos emplear, por ejemplo, para la obtención de los preparados inyectables. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, tales como lubricantes, agentes de conservación, de es-

tabilización y/o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonantes y/o aromatizantes. Pueden contener, si se desea, también una o más ulteriores sustancias activas.

5 Las sustancias según la presente invención se administran por regla general en analogía a los antihipertónicos (por ejemplo guanetidina) conocidos que se encuentran en el mercado, preferentemente en dosificaciones entre aproximadamente 1 y 100mg, especialmente entre 5 y 50 mg por unidad
10 de dosificación. La dosificación diaria se encuentra, preferentemente, entre unos 0,02 y 5 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente determinado depende sin embargo de los más distintos factores, por ejemplo, de la eficacia del compuesto especial empleado, de la edad, del peso corporal, del estado de salud general, del sexo, de la alimentación, del momento y vía de administración, de la velocidad de segregación, de la combinación de los medicamentos y de la
15 gravedad de la correspondiente enfermedad para la que vale la terapia. Tiene preferencia la aplicación oral.

20 Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionado en los ejemplos a continuación es especialmente adecuado para la obtención de preparados farmacéuticos.

EJEMPLO 1.-

25 Una solución de 17,6 g de 1-etil-2-aminometilindolina (obtenible por N-etilación de indolin-2-carboxilato de etilo a 1-etil-indolin-2-carboxilato de etilo, reducción con LiAlH_4 a la 1-etil-2-hidroxiometilindolina, reacción con SOCl_2 a la 1-etil-2-clorometilindolina, reacción con potasio ftalimídico a la 1-etil-2-ftalimidometil-indolina e hidrólisis)
30 en 60 cc de etanol se mezcla con una solución de 22,4 g de

hemisulfato de S-metil-isotioúrea en 50 cc de agua y se agita durante dos días a 20°. Se enfria, se filtra, se lava con acetona y se obtiene la 1-etil-2-guanidinometil-indolina en forma del hemisulfato, p.f. 199°. Con lejía sódica se obtiene de esta la base libre (aceite).

EJEMPLOS 2 hasta 10.-

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 2-aminometil-indolina, 1-metil-, 1-n-propil-, 1-isopropil-, 1-n-butyl-, 1-isobutil-, 1-n-pentil-, 1-isopentil- ó 1-n-hexil-2-aminometilindolina:

2. 2-guanidinometil-indolina.

3. 1-metil-2-guanidinometil-indolina, hemisulfato, p.f. 200°.

4. 1-n-propil-2-guanidinometil-indolina.

5- 1-isopropil-2-guanidinometil-indolina.

6-. 1-n-butyl-2-guanidinometil-indolina.

7. 1-isobutil-2-guanidinometil-indolina.

8. 1-n-pentil-2-guanidinometil-indolina.

9. 1-isopentil-2-guanidinometil-indolina.

10. 1-n-hexil-2-guanidinometil-indolina.

EJEMPLO 11.-

Una solución de 20,4 g de 1-etil-2-etilamino-metil-indolina (obtenible de 1-etil-2-clorometil-indolina y etilamina) en 40 cc de metanol se mezcla con ácido sulfúrico hasta un pH de 8, se agrega una solución de 5,4 g de cianamida en 8 cc de agua y con amoniaco acuoso se ajusta de nuevo a un pH de 8. Después de hervir durante 12 horas se agrega bajo enfriamiento con hielo ácido sulfúrico hasta un pH de 6, se evapora, y el residuo se hace cristalizar con acetona. Se obtiene el hemisulfato de la 1-etil-2-(1-etil-guanidinometil)-indolina, p.f. 230°.

EJEMPLOS 12 hasta 51.-

Análogo al ejemplo 11 se obtiene de las correspondientes 2-alquilaminometil-indolinas con cianamida:

12. 2-(1-metil-guanidinometil)-indolina.
- 5 13. 2-(1-etil-guanidinometil)-indolina.
14. 2-(1-n-propil-guanidinometil)-indolina.
15. 2-(1-isopropil-guanidinometil)-indolina.
16. 2-(1-n-butil-guanidinometil)-indolina.
17. 2-(1-isobutil-guanidinometil)-indolina.
- 10 18. 2-(1-n-pentil-guanidinometil)-indolina.
19. 2-(1-isopentil-guanidinometil)-indolina.
20. 2-(1-n-hexil-guanidinometil)-indolina.
21. 1-metil-2-(1-metil-guanidinometil)-indolina.
22. 1-metil-2-(1-etil-guanidinometil)-indolina.
- 15 23. 1-metil-2-(1-n-propil-guanidinometil)-indolina.
24. 1-metil-2-(1-isopropil-guanidinometil)-indolina.
25. 1-metil-2-(1-n-butil-guanidinometil)-indolina.
26. 1-metil-2-(1-isobutil-guanidinometil)-indolina.
27. 1-metil-2-(1-n-pentil-guanidinometil)-indolina.
- 20 28. 1-metil-2-(1-isopentil-guanidinometil)-indolina.
29. 1-metil-2-(1-n-hexil-guanidinometil)-indolina
30. 1-etil-2-(1-metil-guanidinometil)-isoindolina.
31. 1-etil-2-(1-n-propil-guanidinometil)-isoindolina.
32. 1-etil-2-(1-isopropil-guanidinometil)-isoindolina.
- 25 33. 1-etil-2-(1-n-butil-guanidinometil)-isoindolina.
34. 1-etil-2-(1-isobutil-guanidinometil)-isoindolina.
35. 1-etil-2-(1-n-pentil-guanidinometil)-isoindolina.
36. 1-etil-2-(1-isopentil-guanidinometil)-isoindolina.
37. 1-etil-2-(1-n-hexil-guanidinometil)-isoindolina.
- 30 38. 1-n-propil-2-(1-metil-guanidinometil)-isoindolina.

39. 1-n-propil-2-(1-etil-guanidinometil)-isoindolina.
40. 1-isopropil-2-(1-metil-guanidinometil)-isoindolina.
41. 1-isopropil-2-(1-etil-guanidinometil)-isoindolina.
42. 1-n-butil-2-(1-metil-guanidinometil)-isoindolina.
5 43. 1-n-butil-2-(1-etil-guanidinometil)-isoindolina.
44. 1-isobutil-2-(1-metil-guanidinometil)-isoindolina.
45. 1-isobutil-2-(1-etil-guanidinometil)-isoindolina.
46. 1-n-pentil-2-(1-metil-guanidinometil)-isoindolina.
47. 1-n-pentil-2-(1-etil-guanidinometil)-isoindolina.
10 48. 1-isopentil-2-(1-metil-guanidinometil)-isoindolina.
49. 1-isopentil-2-(1-etil-guanidinometil)-isoindolina.
50. 1-n-hexil-2-(1-metil-guanidinometil)-isoindolina.
51. 1-n-hexil-2-(1-etil-guanidinometil)-isoindolina.

EJEMPLO 52.-

15 Una mezcla de 25,3 g de hemisulfato de 1-etil-2-etilaminometil-indolina y 25 g de cianamida se calienta durante 20 minutos a 120°. Después de enfriar se mezcla con acetona y se separa por succión. Los cristales se recogen en solución de bicarbonato sódico enfriada con hielo y la fase acuosa se extrae con cloroformo. La base oleaginosa obtenida
20 después de secar y evaporar la fase clorofórmica se disuelve en poco metanol y la solución se ajusta con ácido sulfúrico a un pH de 6. Se evapora, el residuo se frota con acetona y se obtiene el hemisulfato de la 1-etil-2-(1-etil-guanidinometil)-indolina, p.f. 230°.
25

EJEMPLO 53.-

Una solución de 26,5 g de hemisulfato de 1-etil-2-guanidinometilindol (obtenible de indol-2-carboxilato de etilo a través del 1-etil-indol-2-carboxilato de etilo, 1-etil-2-hidroximetil-indol, 1-etil-2-clorometilindol, 1-etil-2-
30

ftalimidometil-indol y 1-etil-2-aminometil-indol) en una mezcla de 300 cc de ácido acético y 70cc de ácido sulfúrico 2-n se hidrogena a 60° con 10 g de paladio/sulfato de bario (5%) bajo presión normal. Terminada la recepción de hidrógeno la solución se filtra. Se evapora y se obtiene el hemisulfato de la 1-etil-2-guanidinometil-indolina, p.f. 199°.

EJEMPLO 54.-

Una solución de 26,5 g de hemisulfato de 1-etil-2-guanidinometil-indol en 100 cc de ácido acético se mezcla a 20° bajo agitación con 23 g de hidruro de sodio-boro. Se calienta brevemente a 60°, se descompone con agua, se evapora, el residuo se disuelve en agua, se ajusta a un pH de 7 y se extrae con éter. Después de secar y evaporar el extracto se ajusta con ácido sulfúrico diluido a un pH de 6, se vuelve a evaporar y el residuo se cristaliza con acetona. Se obtiene el hemisulfato de la 1-etil-2-guanidinometil-indolina p.f. 199°.

EJEMPLO 55.-

10 g de hemisulfato de 1-bencil-2-guanidinometil-indolina (obtenible de indolin-2-carboxilato de etilo por N-bencilación, reducción y reacción con SOCl₂ a la 1-bencil-2-clorometil-indolina, reacción con potasio ftalimídico e hidrólisis y reacción con hemisulfato de S-metil-isotiocúrea) se disuelven en 200 cc de etanol y se hidrogena en 3 g de Pd/C al 5% a 20° y una atmósfera hasta parar. Después de filtrar y evaporar se obtiene la hemisulfato de la 2-guanidinometil-indolina.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos que contienen las guanidinas de fórmula I o sus sales de adición de ácido:

Ejemplo A: Tabletas.-

Una mezcla de 1 kg de sulfato de 1-etil-2-guanidinometil-indolina, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco, y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletas de manera que cada tableta contenga 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas.-

Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que a continuación se recubren en la forma usual de un revestimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, traganta y colorante.

Ejemplo C: Cápsulas.-

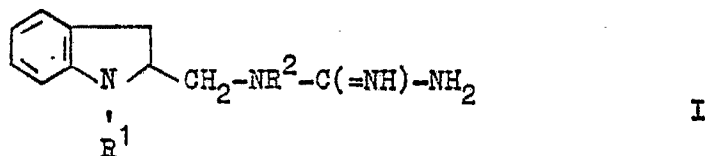
5kg de sulfato de 1-metil-2-guanidinometil-indolina se llenan en la forma usual en cápsulas de gelatina dura de manera que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

En forma análoga se obtiene tabletas, grageas y cápsulas que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I y/o sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

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.

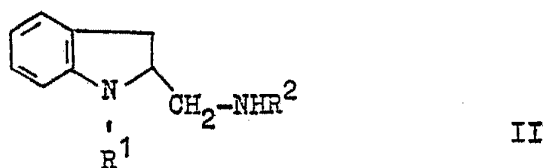
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 2-guanidinoetil-indolinas de fórmula general:



5 donde R¹ y R² significan H o alquilo con 1-6 átomos de carbono, o sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque una 2-aminometilindolina de fórmula general

II



10 donde R¹ y R² tienen el significado indicado en la fórmula I, o una sal de adición de ácido de un compuesto de éstos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III



15 donde R³ significa H, R⁴ significa alquilo, alquilmercapto, 3,5-dialquil-1-pirazolilo, donde los grupos alquilo tienen en cada caso 1-4 átomos de carbono, o NC-NH- ó R³ y R⁴ juntos significan un enlace C-N, o una sal de adición de ácido de un compuesto de estos, y porque, en caso dado, el compuesto obtenido se transforma por tratamiento con un ácido en una sal de adición de

20 ácido fisiológicamente compatible.

2.- Procedimiento para la obtención de 2-guanidinoetil-indolinas de fórmula general:

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid,

1 MAYO 1979

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

Dr. p. Manuel J. Gomez Diaz

