



P.- 31.527

Case ES/B. 188

18 ABR. 1966

324386

324386

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
d e

CERTIFICADO DE ADICION

formulada el 18 de Marzo de 1.966, con el número 324.386

e n

E S P A Ñ A

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº. 297.753", expedida el 27 de Junio de 1.964, por: "Un método para preparar una amidina".

=====

Esta invención se refiere a la preparación de amidinas, y es una mejora o una modificación de la invención explicada en la Patente Nº 297.753.

Esta invención proporciona un método para preparar una amidina de la fórmula (I):

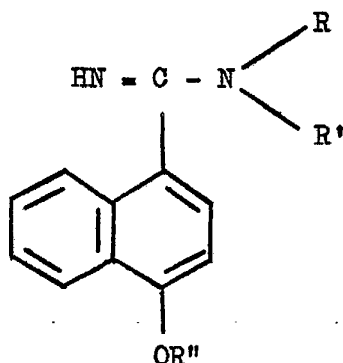
5

324386

1940



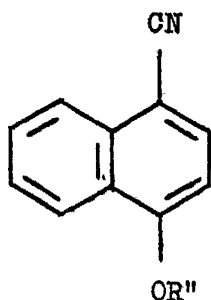
5



(I)

o una sal de adición de ácido de la misma, que comprende
 10 la reacción entre un 4-alcoxi-alfa-naftonitrilo de la fórmula

15



una N,N-dialcoholamina de la fórmula $\text{R,R}'\text{NH}$, y un ácido
 20 de Lewis como se describe más adelante en la Memoria, y
 subsiguientemente hidrolizar el producto de esta reacción
 para producir la base de amidina deseada o una sal de adición
 de ácido de la misma, y opcionalmente convertir dicha
 25 base o dicha sal por adición de ácido en una sal por
 adición de ácido o en otra sal de adición de ácido respectivamente;
 en estas fórmulas R y R' son el mismo y cada uno de ellos es un grupo alcoholilo,
 y R'' es un grupo alcoholilo que tiene, juntamente con R ó R', una suma total de
 al menos 9 átomos de carbono. Preferiblemente, R'' tiene
 30 de 1 a 3 átomos de carbono cuando R y R' tienen cada uno

de ellos 7 u 8 átomos de carbono, o R" tiene 4 átomos de carbono cuando R y R' tienen cada uno de 5 a 8 átomos de carbono, o R" tiene de 6 a 18 átomos de carbono cuando R y R' tienen cada uno de 2 a 8 átomos de carbono. Los compuestos de fórmula (I) que tienen interés son aquellos en los que R" tiene de 6 a 12 átomos de carbono cuando R y R' tienen cada uno de 2 a 6 átomos de carbono, y especialmente aquellos en los que R" tiene 5 ó 6 átomos de carbono cuando R y R' tienen cada uno de 4 a 6 átomos de carbono.

Estos compuestos son de valor especialmente en medicina veterinaria para el tratamiento del Echinococcus granulosus en los perros, Diphyllobotrium mansonii y D. erinacei en los perros, gatos y cerdos, Moniezia expansa y M. benedeni en las ovejas y en el ganado vacuno, Davainea proglottina en las aves de corral, Raillietina tetragona y R. echinobothrida en las aves de corral, Hydatigena (tenia) taeniaeformis en los gatos, y T. Hydatigena, T. pisi-formis y Dipylidium caninum en los perros. La actividad antihelmíntica de las sales de adición de ácido de la amidina reside en la parte de amidina de la molécula, y el ácido puede ser cualquier ácido que reaccione con la base de amidina para dar una sal de adición de ácido terapéuticamente aceptable, por ejemplo las sales de adición de ácido embonato, clorhidrato, bromhidrato, lactato, citrato, sulfato, succinato, oxalato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxi-3-naftoato o p-clorobencenosulfonato.

En esta Memoria descriptiva, un ácido de Lewis significa una sustancia deficiente en electrones, tal como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, tetracloruro de

324386



titanio, cloruro estánnico, cloruro férrico, los trialco-
hilboro y las sustancias similares que tienen la cualidad
común de carecer de un par de electrones en su corteza
electrónica exterior. La satisfacción de esta deficiencia
5 por donación de electrones procedentes de otro compuesto
es formalmente similar a la neutralización de un protón,
y, por consiguiente, G.N. Lewis, considera estos compues-
tos como ácidos. Son ácidos fuertes en ausencia de agua y
alcoholes, y normalmente sólo son estables en ausencia de
10 compuestos hidroxílicos.

Estos varios ácidos son equivalentes entre sí
en su capacidad para catalizar la formación de amidinas,
y se sabe además que todos ellos actúan en las reaccio-
nes de Friedel-Crafts. Usualmente se selecciona el cloru-
15 ro de aluminio como compuesto convenientemente disponible,
y se ha empleado para sintetizar amidinas de fórmula (I).
Ha de entenderse, desde luego, que esta invención no ha
de limitarse al empleo de este compuesto, y la utiliza-
ción de otros ácidos de Lewis, especialmente los enumera-
20 dos anteriormente, se incluye en la invención.

En la práctica, la amina, el nitrilo y el ácido
de Lewis se calientan conjuntamente para proporcionar el
complejo de ácido de Lewis y amidina, que puede descompo-
narse después con un reactivo hidrolítico, tal como el
25 agua. A partir de consideraciones químicas puede predecir
se que podría tener lugar la desalcoholación del 4-alcoxi-
-alfa-naftonitrilo, y aunque las condiciones en las que
la reacción tiene lugar no son críticas, han de tomarse
algunas precauciones obvias para obtener un rendimiento
30 óptimo y para asegurarse de que se mantienen en un míni-



mo la desalcoholación y otras reacciones secundarias. Des
de luego, la reacción ha de llevarse a cabo en condiciones
anhidras, y han de tomarse precauciones para excluir de
la mezcla de reacción el agua y cualquier otra sustancia
5 que pudiera reaccionar con el ácido de Lewis. La elección
de la dialcoholamina secundaria depende del producto fi-
nal deseado, y la reacción se lleva a cabo de un modo ven-
tajoso a aproximadamente 100°C. Al aumentar la temperatura
aumenta el peligro de desalcoholación, pero si se toma la
10 precaución de añadir el nitrilo el último, la desalcohola-
ción puede reducirse considerablemente o puede estar au-
sente totalmente.

Las proporciones de la amina, nitrilo y ácido
de Lewis no son críticas para la producción de la amidina,
15 pero de hecho afectan al rendimiento. Las proporciones óp-
timas dependerán de la elección de los reaccionantes, pe-
ro se ha comprobado que puede obtenerse un buen rendimien-
to añadiendo un equivalente del 4-alcoxi-alfa-naftonitri-
lo a una mezcla de un equivalente del ácido de Lewis y
20 dos de la dialcoholamina secundaria. Los reactivos pueden
emplearse también en exceso, por ej. tres equivalentes de
amina y 1,5 equivalentes de cloruro de aluminio para un
equivalente de nitrilo. Utilizando estas proporciones se
mejora la conversión de los reactivos, con un riesgo algo
25 mayor de que tenga lugar la desalcoholación.

Los rendimientos que se indican después en los
ejemplos de la invención no son necesariamente los rendi-
mientos máximos que pueden obtenerse en un laboratorio o
en escala industrial, que dependerán como es natural de
30 la amidina que ha de ser preparada y por tanto de los



reactivos apropiados, y también de las condiciones de la
reacción, que pueden ser modificadas por cualquier perso-
na conocedora de la técnica que desee obtener el rendi-
miento óptimo, por ejemplo con fines de fabricación indus-
5 trial.

Después de calentar la mezcla de amina, nitrilo
y ácido de Lewis durante un período de tiempo suficiente
para que la reacción finalice, que usualmente es de unas
cuantas horas, según la elección de los reaccionantes, la
10 mezcla puede enfriarse, y el complejo de catalizador-amidina
puede deshacerse con un agente hidrolítico. Es prefe-
rible, aunque no necesario, aislar la amidina en forma de
una sal de un ácido que no forme una sal insoluble con el
ácido de Lewis. Por lo tanto, puede emplearse el ácido
15 clorhídrico como agente hidrolítico, para dar un clorhi-
drato de amidina que puede convertirse después, si se de-
sea, por procedimientos conocidos, en otras sales de adi-
ción de ácido. La amidina puede aislarse también en forma
de una base por medio del empleo de un agente hidrolítico
20 alcalino, aunque es difícil la eliminación de la dialcohi-
lamina contaminante. La base puede convertirse después en
la sal deseada.

Las sales de adición de ácido de clorhidrato de
estos compuestos son escasamente solubles en agua en pre-
25 sencia de ión cloruro en exceso. Así pues, cuando la reac-
ción es completa, puede aislarse una sal de clorhidrato
tratando el complejo de amidina-catalizador con ácido
clorhídrico moderadamente concentrado (de 2 a 6N), y la
sal de clorhidrato de amidina cristaliza a partir de la
30 mezcla de reacción.



Si el ácido de Lewis es cloruro de aluminio, cloruro férrico o cloruro estánnico, las sales inorgánicas permanecen en disolución acuosa. Si el ácido de Lewis es un compuesto bórico, el boro se volatiliza y han de emplearse medios adecuados de ventilación.

Lo que sigue son ejemplos de la invención, en los que todas las temperaturas están en grados centígrados.

Ejemplo 1

N,N-di-n-butyl-4-n-hexiloxi-alfa-naftamidina

Se colocaron di-n-butilamina (13 g., 17 ml) y cloruro de aluminio anhidro (7 g.) en un matraz de fondo redondo de un volumen de 100 ml. Se desprendió una cantidad considerable de calor al mezclar ambas sustancias, y la mezcla era un flúido pardo. A este flúido se añadió 4-n-hexiloxi-alfa-naftonitrilo. El matraz se protegió contra la entrada de humedad y se calentó durante cuatro horas en un baño de vapor de agua. Después se enfrió el matraz y se añadió ácido clorhídrico 6N (20 ml) a las sustancias contenidas en el matraz, que después se mezclaron íntimamente. A la mezcla se añadió agua fría (50 ml), y la mezcla se dejó reposar durante dos horas y después se filtró. El filtrado se despreció, y el residuo se repartió entre éter y ácido clorhídrico diluído. Se extrajo la capa acuosa (A) y la capa etérea se añadió a un volumen igual de hexano, Después, esta fase no acuosa se sometió a extracción repetidamente con pequeñas porciones (de aproximadamente 50 ml) de metanol acuoso (1/1, v/v), para dar un extracto B en metanol acuoso. Después se combina-

324386

19



ron los extractos A y B, se acidificaron con ácido clor-
hídrico concentrado, y la mezcla se dejó reposar durante
toda la noche. Un sólido que se separó de la mezcla se se-
paró por filtración y se recrystalizó a partir de acetona,
5 para dar cristales (rendimiento del 36%) que fundían a
216-216,5°. Los cristales no hicieron descender el punto
de fusión de una muestra de clorhidrato de N,N-di-n-butyl
-4-n-hexiloxi-alfa-naftamidina preparado por otro método.

10 Ejemplos 2-8

Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1,
se prepararon las sales de clorhidrato de los siguientes
compuestos:

- 15 Ej. 2. N,N-diamil-4-hexiloxi-alfa-naftamidina, p. de f.
217-218°
3. N,N-dihexil-4-butoxi-alfa-naftamidina, p. de f.
218-219°
4. N,N-dihexil-4-hexiloxi-alfa-naftamidina, p. de f.
201-202°
- 20 5. N,N-dihexil-4-amiloxi-alfa-naftamidina, p. de f.
213°
6. N,N-di-n-butyl-4-amiloxi-alfa-naftamidina, p. de
f. 215°
7. N,N-diamil-4-butoxi-alfa-naftamidina, p. de f. 222°
- 25 8. N,N-di-n-amil-4-amiloxi-alfa-naftamidina, p. de f.
220-221°

Ejemplo 9

N,N-di-n-butyl-4-n-hexiloxi-alfa-naftamidina

30 Se agitaron conjuntamente en un matraz de 10 l.



di-n-butilamina (2080 g.) y cloruro de aluminio en polvo (1120 g.), y la mezcla se enfrió a aproximadamente 70°C. Se añadió a la mezcla 4-n-hexiloxi-alfa-naftonitrilo (1016 g.), y los reaccionantes se calentaron a 90°C durante tres horas. Al final de este período de tiempo, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico (8 l. 2,5N) con agitación constante. Se formó un precipitado que se separó por filtración y se lavó con ácido clorhídrico (10 l., 10%), y después con agua (6 l.). El sólido filtrado se disolvió en agua caliente (10 l.) y se dejó enfriar, para dar un producto cristalino que se recristalizó a partir de agua caliente para dar clorhidrato de N,N-di-n-butil-4-hexiloxi-alfa-naftamida (rendimiento del 75%), punto de fusión 205-207°C.

15

Ejemplos 10 a 14

Por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 se prepararon los compuestos siguientes:

- Ej. 10. Clorhidrato de N,N-diheptil-4-amiloxi-alfa-naftamidina, p. de f. 207°C
11. Clorhidrato de N,N-dioctil-4-metoxi-alfa-naftamidina, p. de f. 173°C
12. Clorhidrato de N,N-dihexil-4-heptiloxi-alfa-naftamidina, p. de f. 197-8°C
13. Clorhidrato de N,N-dioctil-4-hexiloxi-alfa-naftamidina, p. de f. 190-191°C
14. Clorhidrato de N,N-di-n-heptil-4-butoxi-alfa-naftamidina, p. de f. 213-214°C

Se prepararon, de la forma que se describe más adelante, sales de N,N-di-n-butil-4-n-hexiloxi-alfa-nafta

324386

19 AD



midina.

Ejemplo 15

5 La base (20 g) del compuesto anteriormente men-
cionado se disolvió en éter, y la disolución se mezcló
con una disolución etérea de ácido benzoico (7 g.). Preci-
pitó lentamente una sal blanca que, por recristalización
a partir de éter de petróleo (que hierve de 60 a 80°C)
dio benzoato de N,N-di-n-butil-4-n-hexiloxi-alfa-naftami-
10 dina, de punto de fusión 118-120°C.

Ejemplos 16-19

De la forma descrita en el ejemplo 15 preceden-
te, se prepararon las siguientes sales de N,N-di-n-butil-
15 4-n-hexiloxi-alfa-naftamidina:

Ej. 16. Cinamato, 103-105°

17. Sorbato, 94-97°

18. Antranilato, 99-102°

19. 3-hidroxi-2-naftoato, 169-170°

20 Las cifras anteriores indican los puntos de fu-
sión de las sales, en grados centígrados.

Ejemplo 20

25 Una disolución de clorhidrato de N,N-di-n-butil-
4-n-hexiloxi-alfa-naftamidina en acetona se mezcló, con
agitación, con una disolución acuosa fría de embonato de
sodio. La mezcla se calentó hasta ebullición, se enfrió
y cristalizó una sal. Esta sal se recristalizó a partir
de acetona acuosa para dar la sal de embonato, de punto
30 de fusión 147-148° centígrados.

Ejemplos 21 y 22

De la forma descrita en el Ejemplo 20 se prepararon las sales correspondientes de p-toluenosulfonato y de tiosalicilato, de puntos de fusión 148-149° y 150° C, respectivamente.

Ejemplo 23

Una disolución de clorhidrato de N,N-di-n-butil-4-n-hexiloxi-alfa-naftamidina en acetona acuosa, se mezcló con una disolución acuosa de ácido maleico, para producir un precipitado de la sal de maleato de hidrógeno. Esta se recrystalizó a partir de éter de petróleo (que hierve entre 60 y 80° centígrados), para dar la sal que funde a 123-125° centígrados.

Ejemplo 24

Una disolución de clorhidrato de N,N-di-n-butil-4-n-hexiloxi-alfa-naftamidina (20 g.) en acetona acuosa se mezcló con una disolución de ácido salicílico (12 g.) en acetona acuosa. Se formó una emulsión, que cristalizó para dar un sólido blanco. Este sólido se recrystalizó a partir de éter de petróleo (que hierve entre 60 y 80° C) para dar cristales de la sal de salicilato, de punto de fusión 67-70° centígrados.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 19 de Marzo de 1.965, bajo el número 11722/65, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

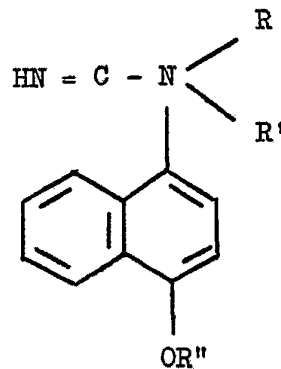
324386



N O T A

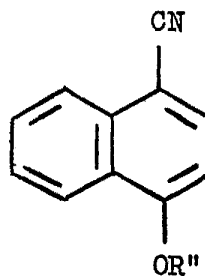
Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

- 5 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal Nº. 297.753, expedida el 27 de junio de 1964, por: un método para preparar una amidina de fórmula (I)



(I)

- 10 o una sal de adición de ácido de la misma, que comprende la reacción entre un 4-alcoxi-alfa-naftonitrilo de la fórmula





una N,N-dialcoholamina de la fórmula R,R'NH y un ácido de Lewis como se ha descrito anteriormente, y subsiguientemente hidrolizar el producto de esta reacción para producir la base de amidina de fórmula (I) o una sal de adición de ácido de la misma, y opcionalmente convertir dicha base o dicha sal de adición de ácido en una sal de adición de ácido u otra sal de adición de ácido, respectivamente; en estas fórmulas R y R' son iguales, y cada uno de ellos es un grupo alcoholilo, y R'' es un grupo alcoholilo que tiene, juntamente con R ó R', una suma total de al menos 9 átomos de carbono.

2.- Mejoras según se reivindica en el punto 1, en las que R'', juntamente con R ó R', tiene una suma total de 9 a 20 átomos de carbono.

15 3.- Mejoras según se reivindica en el punto 1, en las que R'', juntamente con R ó R', tiene de 10 a 14 átomos de carbono.

20 4.- Mejoras según se reivindica en el punto 1, en las que R'' tiene de 1 a 3 átomos de carbono cuando R y R' tienen cada uno 7 u 8 átomos de carbono, o R'' tiene 4 átomos de carbono cuando R y R' tienen cada uno de 5 a 8 átomos de carbono, o R'' tiene de 6 a 18 átomos de carbono cuando R y R' tienen cada uno de 2 a 8 átomos de carbono.

25 5.- Mejoras según se reivindica en los puntos 1, 2 ó 3, en las que R'' tiene de 6 a 12 átomos de carbono cuando R y R' tienen cada uno de 2 a 6 átomos de carbono.

6.- Mejoras según se reivindica en el punto 5, en las que R'' tiene 5 ó 6 átomos de carbono cuando R y R' tienen cada uno de 4 a 6 átomos de carbono.

30 7.- Mejoras según se reivindica en el punto 1,

324386

19 ABR



en las que la reacción es entre 4-hexiloxi-alfa-naftamidi
na, N,N-dibutilamina y un ácido de Lewis, para producir
por hidrólisis, N,N-dibutil-4-hexiloxi-alfa-naftamidina.

5 8.- Mejoras según se reivindica en cualquiera de
los puntos precedentes, en las que el ácido de Lewis es
cloruro de aluminio.

10 9.- Mejoras según se reivindica en cualquiera
de los puntos precedentes, en las que la N,N-dialcoholami
na R,R'NH está presente en una cantidad de más de 1 equi-
valente.

10.- Mejoras según se reivindica en cualquiera
de los puntos precedentes, en las que la N,N-dialcoholami
na R,R'NH está presente en una cantidad de 3 equivalentes.

15 11.- Mejoras según se reivindica en cualquiera
de los puntos precedentes, en las que la reacción se lle-
va a cabo a una temperatura superior a 100° centígrados.

20 12.- Mejoras según se reivindica en cualquiera
de los puntos precedentes en las que la hidrólisis se lle
va a cabo utilizando ácido clorhídrico acuoso y la amidina
se aísla en forma del clorhidrato.

25 13.- Mejoras según se reivindica en el punto
precedente, en las que la sal de clorhidrato de la base
de amidina se convierte en la sal de 3-hidroxi-2-naftoato
por reacción con ácido 3-hidroxi-2-naftoico o una sal del
mismo.

14.- Mejoras según se reivindica en el punto
precedente, en las que la base de amidina es N,N-dibutil
-4-hexiloxi-alfa-naftamidina.

30 15.- "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA
PATENTE PRINCIPAL Nº 297.753", expedida el 27 de Junio de

324386



1.964, por: "Un método para preparar una amidina".

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

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máqui-
5 na por una sola cara.

Madrid, 17 DIC. 1906

P. A.

Alberc. de Lizaburu
por Poder