



334879

MEMORIA DESCRIPTIVA
de un Certificado de 1ª adición a la
Patente Principal nº 315.014, a favor
de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, de
nacionalidad británica, domiciliada en
183-193 Euston Road, LONDON, N.W. 1.,
INGLATERRA, por "MEJORAS INTRODUCIDAS
EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL
315.014 POR PROCEDIMIENTO PARA LA PREPA
RACION DE UNA AMIDINA O UNA SAL DE ADI
CION DE ACIDO CORRESPONDIENTE".

=;=;=;=;=;=;=;=;=

El presente invento se refiere a mejoras en el objeto
de la patente de invención nº 315.014 por "Procedimiento para la
preparación de una amidina o una sal de adición de ácido corres
pondiente"

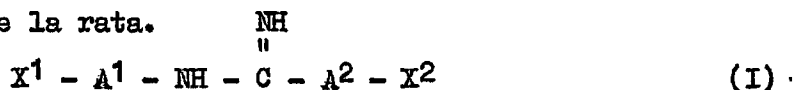
5

Se ha comprobado que los compuestos de fórmula I y las
sales de adición de ácido correspondientes son antagonistas espe
cíficos de 5-hidroxitriptamina, por el hecho de que se oponen al



efecto presor de la 5-hidroxitriptamina intravenosa en ratas amedulares, al efecto contractor de la 5-hidroxitriptamina en los úteros de ratas aisladas, y al efecto inflamatorio de la 5-hidroxitriptamina cuando ha sido inyectada en la superficie plantar de las patas de la rata.

5



En la fórmula I y fórmulas posteriores:

Uno de X^1 y X^2 es un grupo fenilo substituido en al menos una posición con un grupo X^3 o con un grupo X^{3O} , siendo X^3 una porción fenilo o fenilalquilo, siendo cada uno de los anillos fenilo en todo el grupo opcionalmente substituido además con substitutivo(s), cada uno de los cuales es un átomo de halogeno o un grupo alquilo, alcoxi, hidroxí, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

10

15

El otro X^1 y X^2 es un grupo fenilo X^3 -substituido o X^{3O} -substituido según se define anteriormente, o un anillo fenilo o tien-2-ilo opcionalmente substituido por substitutivo(s) que son cada uno un átomo halógeno o un grupo alquilo, alcoxi, hidroxí, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

20

A^1 es un grupo alquilenos divalente recto o ramificado que contiene de dos a seis átomos de carbono y uno o dos átomos divalentes que son cada uno un átomo de oxígeno o sulfuro, siempre que existan al menos dos átomos de carbono entre el átomo divalente y el grupo -NH- y entre los dos átomos divalentes, y

25

A^2 es un grupo alquilenos divalente recto o ramificado que contiene de uno a cuatro átomos de carbono.

En las definiciones anteriores de X^1 y X^2 , los grupos "alquilo" y "alcoxi" contienen cada uno de uno a cuatro átomos de carbono.

30

La actividad de los compuestos de la fórmula I y las sa



les de adición de ácido respectivas reside en las bases. Por con
siguiente, el ácido en las sales de adición de ácido es de menor
importancia aunque naturalmente, si la sal de adición de ácido ha
de ser usada en medicina o veterinaria, el ácido debe ser farma-
5 ceútica y farmacológicamente compatible, Por ejemplo, el ácido es
ácido clorhídrico, sulfúrico, p-toluenosulfónico, p-clorobenceno-
sulfónico, maleico o tartárico.

El presente invento en un aspecto proporciona los com-
puestos de la fórmula I y las sales de adición de ácido corres-
10 pondientes,

Los compuestos preferidos de la fórmula general I son
aquellos en que solamente el grupo X^1 es un grupo fenilo X^3 o
 X^3O -substituido.

El grupo X^1 en los compuestos de la fórmula I es con
15 preferencia un anillo fenilo substituido en la posición-3 con un
átomo de halógeno o un grupo alquilo o alcoxi. Deseablemente el
substitutivo en el anillo fenilo es un átomo de cloro o bromo o
un grupo alquilo o alcoxi que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, y
hasta ahora se ha comprobado que generalmente los compuestos de
20 este invento muestran la mayor actividad cuando el substitutivo
es un grupo metoxi o etilo o, aunque en un grado ligeramente menor,
un grupo etoxi, cloro o metilo. En realidad, la actividad de los
compuestos X^1 substituidos tiende a disminuir en ese orden, de tal
modo que los compuestos 3-metoxifenilo son hasta ahora generalmen-
25 te más activos mientras que los compuestos 3-metilfenilo parecen
poseer una actividad menor aunque particularmente valiosa.

Cuando el grupo X^1 ó X^2 es substituido por un grupo
 X^3O , el grupo X^3 es con preferencia un grupo bencilo. Cuando el
grupo X^1 ó X^2 es substituido por un grupo X^3 , el grupo X^3 es con
30 preferencia un grupo fenilo.



Se ha comprobado que el grupo A^1 de los compuestos de este invento es más preferentemente el grupo oxialquileno $-O.R^3-$ en el cual R^3 es un grupo alquileno divalente recto o ramificado que contiene de 2 a 4 átomos de carbono. Cuando el grupo A^1 es un grupo axialquileno que contiene más de 4 átomos de carbono, o cuando el grupo es un grupo tioalquileno, la actividad de los compuestos es significativa pero tiende por lo general a ser de un orden algo más inferior. Por otra parte, en detalle la actividad de los compuestos parece depender del grupo alquileno $-R^3-$ y generalmente en orden de actividad gradualmente decreciente, los grupos alquileno preferidos son los grupos butil-2,3-eno($-\text{CH}(\text{CH}_3).\text{CH}(\text{CH}_3)=$), isopropileno y etileno ($-(\text{CH}_2)_2=$), siendo los grupos propil-3,1-eno ($-\text{CH}(\text{CH}_3).\text{CH}_2=$) y propil-1,3-eno ($-\text{CH}_2.\text{CH}(\text{CH}_3)-$) esencialmente equivalentes.

El grupo A^2 puede similarmente ser cualquiera de los grupos alquileno que enmarquen en la definición dada anteriormente si bien el grupo metileno $-\text{CH}_2-$ es particularmente preferido. Los compuestos que contienen este grupo poseen una actividad especialmente significativa.

El grupo X^2 es preferentemente un anillo fenilo, y éste es substituído en la posición-3, la posición-4, las posiciones-2,4 o las posiciones-3,4, siendo el(los) substitutivo(s) con preferencia un átomo de halógeno o un grupo alquilo o alcoxi. Generalmente los compuestos más activos parecen ser aquellos en que cada substitutivo es un átomo de cloro o un grupo metil o metoxi, y en este caso la actividad tiende a disminuir gradualmente en el orden 3-metilo, después 4-metilo, seguidos de los sensiblemente equivalentes 2,4-dicloro y 3-metoxi, con substitución de 2,4-dimetilo o 3,4-dimetilo que aun produce una actividad muy alta pero ligeramente inferior.



Específicamente, dentro de estas diversas generaliza-
ciones, los siguientes compuestos y sus sales de adición de ácido
se ha comprobado que se prefieren por el hecho de que son especial-
mente activos antagonistas específicos de 5-hidroxitriptamina:

- 5 N-(2-3¹-benciloxifenoxipropil)-3-metilfenilacetamidina;
- N-(2-2¹-benciloxifenoxipropil)-4-clorofenilacetamidina;
- N-(2-3¹-fenilfenoxipropil)-3,4-dimetilfenilacetamidina;
- N-(2-3¹-fenilfenoxipropil)-3-metilfenilacetamidina;
- N-(2-3¹-benciloxibenciloxipropil)-4-clorofenilacetamidina
- 10 N-(2-4¹-benciloxifenoxipropil)-3,4-dimetilfenilacetami-
dina;
- N-(2-3¹-metoxifenoxipropil)-3-benciloxifenilacetamidina;
- y
- N-(2-3¹-fenoxifenoxipropil)-3-metilfenilacetamidina.

15 Los compuestos de la fórmula I y las sales de adición
de ácido correspondientes pueden prepararse por cualquier método
conveniente o conocido para preparar amidinas.

Así, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto
imidocarbonilo con amoníaco, una amina primaria o un agente reduc-
tor.

20 El compuesto de imidocarbonilo puede ser un nitrilo, imi-
doester, imidil haluro, tioamida, amidina o amidoxina.

Por ejemplo, las compuestos del invento se preparan con-
venientemente haciendo reaccionar amoníaco con un compuesto imido-
carbonilo de la fórmula:



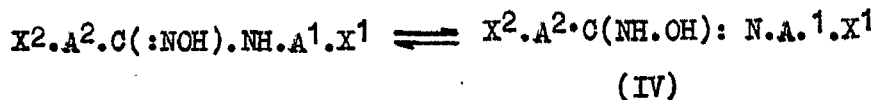
25 en la cual Y¹ es un átomo de halógeno o un grupo mercapto, alquil-
tio o alcoxi, teniendo el grupo alquilo en los dos últimos con
preferencia no más de 6 átomos de carbono; o haciendo reaccionar
30 una amina primaria X¹.A¹.NH₂ con un compuesto imidocarbonilo de



la fórmula:



en la cual Y² es un átomo de hidrógeno y Y³ un grupo amino, mercapto, alquiltio o alcoxi, teniendo el grupo alquilo en los dos
 5 últimos con preferencia no más de 6 átomos de carbono, o Y² y Y³ forman juntos un enlace; o haciendo reaccionar un compuesto imidocarbonilo de la fórmula:



siendo las dos formas tautoméricas, con un agente reductor.

10 Más específicamente, los compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar una amina primaria con un nitrilo según la ecuación:



La reacción puede efectuarse en presencia de sodio o sodamida, o
 15 de un agente condensador tal como cloruro de aluminio, pero se efectúa con preferencia utilizando una sal de adición de ácido de la amina primaria. El ácido es, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico o p-clorobencenosulfónico. Deseablemente la reacción se lleva a cabo en ausencia de un disolvente, con preferencia a una
 20 temperatura aproximada de 180°C.

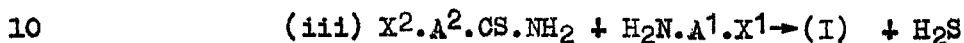
Los compuestos de la fórmula I y las sales de adición de ácido correspondientes también pueden prepararse específicamente haciendo reaccionar un imidoéster con una amina primaria según la ecuación:



en la cual Z es un grupo alquiltio o alcoxi, en el cual el grupo alquilo tiene con preferencia no más de 6 átomos de carbono. El grupo alquiltio preferido es el grupo metiltio mientras que el grupo alcoxi preferido es el grupo etoxi. Convenientemente el

imidoéster puede ser en forma de una sal de adición de ácido, con preferencia un haluro de hidrógeno tal como un cloruro, bromuro o yoduro. La reacción se efectúa por lo general en presencia de un disolvente, por ejemplo, un alcohol como etanol.

5 Los compuestos de la fórmula I y las sales de adición de ácido correspondientes pueden además prepararse específicamente haciendo reaccionar una amina primaria con una tioamida según la ecuación siguiente, mostrándose la tioamida en una forma mientras que su forma tautomérica es, por supuesto, $X^2.A^2.C(SH):NH$:



La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente, por ejemplo un alcohol tal como etanol, con preferencia a una temperatura elevada. Puede incluirse en la mezcla de reacción una sal metálica pesada tal como una sal de mercurio o cinc, por ejemplo, un haluro.

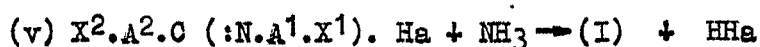
15 Los compuestos de la fórmula I y las sales de adición de ácido respectivas pueden además prepararse específicamente haciendo reaccionar una amidina con una amina primaria según la ecuación:



Convenientemente la reacción se efectúa en presencia de un disolvente, por ejemplo benceno o un alcohol tal como etanol, más deseablemente a una temperatura elevada, aproximadamente entre 30°C y el punto de ebullición de la mezcla reactiva. La amina primaria puede utilizarse en forma de una sal de adición de ácido.

25 Por otra parte, los compuestos de la fórmula I y las sales de adición de ácido respectivas pueden prepararse específicamente haciendo reaccionar un haluro de imidilo con amoníaco según la ecuación:

23 DI

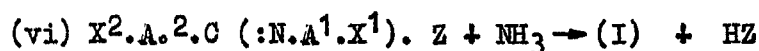


en la cual Ha es un átomo de halógeno. El haluro es con preferen-
cia cloruro, y la reacción puede efectuarse ventajosamente a una
temperatura elevada. El material de partida del haluro de imidilo
se forma con preferencia haciendo reaccionar la correspondiente
amida con un agente halogenador tal como pentacloruro de fósforo.

5

Asimismo, los compuestos de la fórmula I y las sales de
adición de ácido correspondientes pueden prepararse específicamen-
te haciendo reaccionar un imidoéster con amoníaco según la ecua-
ción:

10

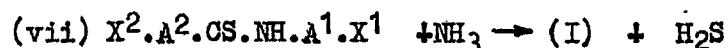


en la cual Z es según se define anteriormente. La reacción se rea-
liza preferentemente de acuerdo con las condiciones indicadas an-
teriormente para la reacción de ecuación (ii).

15

Además, los compuestos de la fórmula I y las sales de
adición de ácido respectivas pueden prepararse específicamente ha-
ciendo reaccionar una tioamida con amoníaco según la siguiente
ecuación, representándose la tioamida en una forma mientras que
su forma tautomérica es, por supuesto, $X^2.A^2.C.(.SH): N.A^1.X^1$:

20



La reacción se efectúa con preferencia bajo condiciones similares
a las indicadas anteriormente para la reacción según la ecuación
(v)

25

Por otra parte, los compuestos de la fórmula I y las sa-
les de adición de ácido correspondientes pueden prepararse especí-
ficamente haciendo reaccionar una amidoxima con un agente reduc-
tor según la ecuación:



La reducción se lleva a cabo con preferencia utilizando nitróge-
no en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como ní-

30



quel Raney.

El producto formado por cualquiera de las reacciones será una base de amidina o una sal de adición de ácido correspondiente, y estas pueden convertirse mediante doble descomposición (metatesis) respectivamente en sales o en bases u otras sales por reacción con un ácido o sal correspondiente o con una base, ácido o sal respectiva según proceda. La reacción puede efectuarse en solución o sobre una columna trocadora de iones. De este modo pueden prepararse sales tales como hidrioduros, hidroclo-
5 ruros, sulfatos, lactatos, citratos, tartratos, succinatos, oxalatos, p-toluenosulfonatos, p-clorobencenosulfonatos y malea-
10 tos.

El presente invento, en otro aspecto, proporciona los métodos anteriormente descritos para preparar los compuestos de la fórmula I y las sales de adición de ácido correspondientes.
15

Los compuestos de la fórmula I y las sales de adición de ácido respectivas pueden estar presentes con un portador aceptable en composiciones farmacéuticas. Las composiciones pueden realizarse por cualquier método conveniente que comprenda asociar entre sí los componentes, por ejemplo mediante mezcla. Para administración oral, los polvos finos o gránulos del compuesto o sal pueden contener diluyentes y agentes activos de dispersión y superficie, y pueden presentarse en una bebida acuosa o en jarabe; en capsulas o sellos en estado seco o en una suspensión no acuosa, cuando pueda incluirse también un agente de suspensión; en table-
20 tas, en que puedan también incluirse aglutinantes y lubricantes; o en una suspensión en agua o un jarabe o un aceite o en una emulsión agua/aceite, cuando puedan también incluirse agentes saporíferos, preservadores, suspensores, espesadores y emulsificadores; los gránulos o las tabletas pueden cubrirse con una capa, y las
25
30



5 tabletas pueden marcarse con una muesca. Para administración pa-
renteral, el compuesto o sal puede presentarse en envases de una
dosis o multidosis en soluciones de inyección acuosa o no acuosa
que pueden contener anti-oxidantes, compensadores, bacteriosta-
tos y solutos que hacen el compuesto o sal isotónico con la san-
gre; o en suspensiones de inyección acuosas o no acuosas, cuando
puedan incluirse también agentes suspensores y espesadores; pue-
den formarse soluciones de inyección extemporáneas y suspensiones
a partir de polvos estériles, gránulos o tabletas que pueden con-
10 tener diluyentes, agentes activos dispersantes y de superficie,
aglutinantes y lubricantes. El compuesto o sal también puede pre-
sentarse en supositorios o pesarios mediante incorporación en una
base supositoria.

15 Se comprenderá que la cantidad absoluta de compuesto o
sal presente en cualquier dosis discreta no debe exceder de la
adecuada a la proporción y forma de administración a emplear; con
todo, por otra parte, debe ser también deseablemente adecuada pa-
ra permitir que se consiga la proporción de administración median-
te un pequeño número de dosis, con preferencia una sola. Por otra
20 parte, la proporción media de administración dependerá en particu-
lar del propio compuesto o sal presentados.

El presente invento, en dos nuevos aspectos, proporcio-
na composiciones farmaceuticas que contienen un compuesto de fór-
mula I o una sal de adición de ácido respectiva y un portador acep-
25 table para la misma, y el método de fabricar tales composiciones
asociando entre sí los componentes.

5-Hidroxitriptamina es una substancia cuya significa-
ción va elucidándose gradualmente. Se halla presente en el cere-
bro. Se produce en cantidades relativamente grandes en tumores car-
30 cinosos. También puede ser de importancia en condiciones alérgicas



tales como asma, dermatitis, y fiebre de heno, en ciertos tipos de hipertensión, en gota aguda y en migraña.

El presente invento, en otro aspecto más, facilita un procedimiento para oponerse a los efectos fisiológicos de 5-hidro
5 xitriptamina que comprende administrar un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido correspondiente.

A continuación se describe el invento con referencia a los siguientes Ejemplos, en los cuales todas las temperaturas se facilitan en grados centígrados.

10 Ejemplo I:

Una solución de 2-cloropropionitrilo (26,85 g.) en etil metil cetona seca (40 ml.), que contenía yoduro potásico finamente convertido en polvo (0,5 g.), fue añadida gota a gota, durante 15 minutos, a una mezcla de reflujo agitada de 2-benciloxifenol
15 (60 g.) y carbonato potásico anhidro (41,4 g.) en etil metil cetona seca (60 ml.). La mezcla fue a continuación agitada y sometida a reflujo durante 4 horas, enfriada y vertida en agua (300 ml.), y se extrajo la mezcla acuosa con éter. Se secó el extracto sobre carbonato potásico y se evaporó. El residuo fue destilado hasta
20 proporcionar 2-2'-benciloxifenoxipropionitrilo, por ejemplo, 143-149^o/0,08 mm.

Una solución de 2-2'-benciloxifenoxipropionitrilo (23,9 g.) en éter seco (100 ml.) fue añadida gota a gota, durante 40 minutos, a una suspensión agitada de reflujo de hidruro de alu
25 minio de litio (3,8 g.) en éter seco (150 ml.). Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante 4 horas, se enfrió y trató sucesivamente con agua (3,8 ml.), hidróxido sódico acuoso al 15% (3,8 ml.), y agua (11,4 ml.). Finalmente se agitó la mezcla duran
30 te 30 minutos y se filtró. Se secó el filtrado sobre carbonato potásico y se evaporó. El aceite residual fue destilado hasta propor-



cionar 2-2'-benciloxifenoxipropilamina, por ejemplo 148-152°/0,07 mm.

Una mezcla de 2-2'-benciloxifenoxipropilamina (5,85 g.) e hidrocioruro de 4-clorofenilacetamidina (4,7 g.) en etanol (20 ml.) fue sometido a reflujo durante 2 horas y media. La solución fue tratada con p-toluenosulfonato sódico acuosa 2N (12 ml.) y evaporada la mezcla hasta la desecación bajo una presión reducida. Se extrajo el residuo con agua caliente (30 ml.), lo cual eliminó una pequeña cantidad de p-toluenosulfonato de 4-clorobencilacetamidina, y se disolvió a continuación en etanol caliente y fue tratado con éter hasta que la solución se hizo turbia. Se dejó la solución durante la noche y se filtró el producto cristalino resultante y se secó in vacuo. Dos recristalizaciones de una mezcla de etanol y éter proporcionaron p-toluenosulfonato de N-(2-2'-benciloxifenoxipropil)-4-clorofenilacetamidina pura, p.f. 119-120°.

Ejemplo II:

Esencialmente por los métodos del Ejemplo I, se convirtió el 3-benciloxifenol en 2-3'-benciloxifenoxipropionitrilo, por ejemplo 152-156°/0,05 mm., y de éste a 2-3'-benciloxifenoxipropilamina, por ejemplo 154-156°/0,03 mm.

Una mezcla de 2-3'-benciloxipropilamina (2,6 g.) e hidrocioruro de 3-metilfenilacetamidina (1,85 g.) en etanol (10 ml.) fue calentada a reflujo durante 4 horas. El producto no pudo cristalizarse y la mezcla de reacción total, que contenía hidrocioruro de N-(2-3'-benciloxifenoxipropil)-3-metilfenilacetamidina, fue utilizada para pruebas biológicas.

Ejemplo III:

Por el método de la primera parte del Ejemplo I, m-hidroxibifenil (m-fenilfenol) fue convertido en 2-3'-fenilfenoxipropionitrilo, por ejemplo 143-145°/0,5 mm., p.f. 55-58° después de recristalización a partir de una mezcla de benceno y petróleo ligero (por



ejemplo 60.80²). Este nitrilo fue reducido con hidruro aluminico de litio y éter, también según se describe en el Ejemplo I, hasta proporcionar 2-3'-fenilfenoxipropilamina, por ejemplo 208-209²/13 μ m.

5 Una mezcla de 3,4-dimetilfenil(tioacetamida) (1,8 g.) y metil p-toluenosulfonato (1,9 g.) fue calentada en el baño de va por durante 10 minutos y después tratada con una solución de 2-3'-fenilfenoxipropilamina (2,3 g.) en etanol (5 ml.). Se removi6 la mezcla hasta hacerla homogénea, se la dejó reposar a temperatura
10 ambiente durante 24 horas y se trat6 después con un exceso de una solución acuosa saturada de p-clorobencenosulfonato s6dico. El s6 lido precipitado fue filtrado y desecado in vacuo. La recristaliza ción a partir de una mezcla de etanol y éter y después de una mez- cla de acetona y agua proporcion6 N-(2-3'-fenilfenoxipropil)-3,4-
15 dimetilfenilacetamidina-p-clorobencenosulfonato, p.f. 86-91².

Se prepar6 la 3,4-dimetilfenil(tioacetamida) haciendo pa sar un chorro lento de sulfuro de hidrógeno a través de una solu- ción de 3,4-dimetilfenilacetnitrilo (56,6 g.) en piridina (60 ml.) y trietilamina (39,4 g.) durante 12 horas. La mezcla de reacción
20 fue evaporada bajo presión reducida y recristalizado el residuo a partir de una mezcla de benceno y petróleo ligero (por ejemplo 60-80²) para dar 3,4-dimetilfenil(tioacetamida), p.f. 91-94².

Ejemplo IV:

La reacción entre 3-metilfenil(tioacetamida) (1,3 g.),
25 metil-p-toluenosulfonato (1,4 g.) y 2-3'-fenilfenoxipropilamina (1,8 g.) fue llevada a cabo exactamente por el método de la parte pertinente del Ejemplo III. El producto fue primero cristalizado a partir de una mezcla de etanol y éter y después de una mezcla de acetona y agua para proporcionar N-(2-3'-fenilfenoxipropil)-3-me
30 tilfenilacetamidina-p-clorobencenosulfonato, p.f. 61-65².



La 3-metilfenil(tioacetamida) intermedia, p.f. 68-72^o,
fué preparada a partir de 3-metilfenilacetoneitrilo por el método
de la última parte del Ejemplo III.

Ejemplo V:

5 2-aminopropanol recién destilado (9,9 g.) fue agitado y
calentado suavemente durante la adición a modo de porción de sodio
(2,5 g.). Se continuaron la agitación y el caldeo hasta que hubo
reaccionado todo el sodio y se añadió tolueno (20 ml.). Después
10 se calentó la mezcla a suave reflujo y se trató gota a gota, du-
rante 1 hora, con cloruro de 3-benciloxibencilo (15,3 g.). Se con-
tinuó el caldeo durante otras 4 horas y se enfrió y filtró la mez-
cla, lavándose el precipitado con tolueno. El filtrado y lavadura
combinados fueron lavados cuatro veces con agua, desecados con car-
bonato potásico anhidro y evaporados. El residuo fue destilado a
15 presión reducida proporcionando 2-3'-benciloxibenciloxipropilamina,
por ejemplo 150-155^o/0,5 mm.

La reacción entre esta amina (2,7 g.) e hidrocioruro de
4-clorofenilacetamidina (2,1 g.) fue llevada a cabo según se des-
cribe en la última parte del Ejemplo I. Se trató la mezcla de reac-
20 ción con un ligero exceso de una solución acuosa de p-toluenosul-
fonato sódico. El precipitado cristalino resultante fue filtrado y
recristalizado a partir de una mezcla de etanol y agua y de una mez-
cla de etanol y éter que contenía unas cuantas gotas de agua pro-
porcionando N-(2-3'-benciloxibenciloxipropil)-4-clorofenilacetami-
25 dina-p-tolueno-sulfonato monohidrato, p.f. 92-95^o, tras desecación
a temperatura ambiente y presión.

Ejemplo VI:

Por los métodos de las partes pertinentes del Ejemplo I,
4-benciloxifenol fue convertido en 2-4'-benciloxifenoxipropioni-
30 trilo, por ejemplo 166-172^o/0,7 mm., p.f. 84-86^o (95% etanol) y de

23 DIC.



éste en 2-4'-benciloxifenoxipropilamina, por ejemplo 158-160°/
0,12 mm.

La reacción entre la amina (2,6 g.), 3,4-dimetilfenil
(tioacetamida) (1,8 g.) y metil p-toluenosulfonato (1,9 g.) fué
5 llevada a cabo por el método del segundo párrafo del Ejemplo III.
La mezcla de reacción fué tratada con un exceso de una solución
acuosa de naftaleno-2-sulfonato sódico. El producto cristalino -
fué recristalizado a partir de una mezcla de etanol y agua y de
una mezcla de etanol y éter para dar N-(2-4'-benciloxifenoxipropil)
10 -3,4-dimetilfenilacetamidina naftaleno-2-sulfonato, p.f. 82-86°.

Ejemplo VII:

Una solución de cianuro sódico (5,9 g.) en dimetil sul-
fóxido (40 ml.) fué tratada con 3-benciloxibencil cloruro (23,2 g.)
y la mezcla de reacción agitada y mantenida a 60° durante 1 hora.
15 Se vertió la mezcla en agua y se aisló el producto con éter en -
forma corriente hasta proporcionar 3-benciloxifenilacetoniitrilo,
por ejemplo 162-166°/0,55 mm.

Una solución de este nitrilo (10,9 g.) en cloroformo -
seco (30 ml.) y etanol seco (2,4 g.) fué saturada con cloruro de
20 hidrógeno gaseoso, se la dejó reposar durante dos días y se la -
trató después con un leve exceso de amoniaco etanólico saturado.
Después de otros dos días, fué filtrada la mezcla y evaporado el
filtrado a un reducido volumen y tratado con un exceso de p-tolueno
sulfonato 2N sódico acuoso. El producto resultante fué recristali-
25 zado en etanol que contenía unas cuantas gotas de agua proporcio-
nando p-toluenosulfonato de 3-benciloxifenilacetamidina, p.f. 189-
190°C.

Una mezcla de esta sal de amidina (3,1 g.) y 2-3'-metoxi
fenoxipropilamina (1,4 g.) en alcohol (15 ml.) fué calentada a re
30 flujo durante 4 horas y enfriada después ligeramente y diluída -



con éter. El producto cristalino resultante fué recristalizado en una mezcla de etanol y éter para dar p-toluenosulfonato de N-(2-3'-metoxifenoxipropil)-3-benciloxifenilacetamidina, p.f. 116-118°.

Ejemplo VIII:

5 3-Fenoxifenol fué convertido por los métodos del Ejemplo I en 2-3'-fenoxifenoxipropionitrilo, por ejemplo 127-130°/0,1 mm., y de allí a 2-3'-fenoxifenoxipropilamina, por ejemplo -
10 207-210°/13 mm. La reacción entre esta amina (1,8 g.), 3-metilfenil (tioacetamida) (1,2 g.) y metil p-toluenosulfonato (1,45 g.)
no produjo una sal cristalina, y la mezcla de reacción total, que contenía N-(2-3'-fenoxifenoxipropil)-3-metilfenilacetamidina p-toluenosulfonato, fué utilizada para pruebas biológicas.

Ejemplo IX:

15 Se formaron tabletas (0,555 g.) mezclando N-(2-2'-benciloxifenoxipropil)-4-clorofenilacetamidina p-tolueno sulfato (0,25 g.), en polvo fino con lactosa (0,25 g.) y almidón (0,05 g.) granulando la mezcla con alcohol pirrolidona de polivinilo alcohólica o una mezcla por partes iguales de alcohol y agua, secando los gránulos a 40°, añadiendo estearato magnésico (0,005 g.) como lubricante, y comprimiendo la mezcla directamente.
20

Ejemplo X:

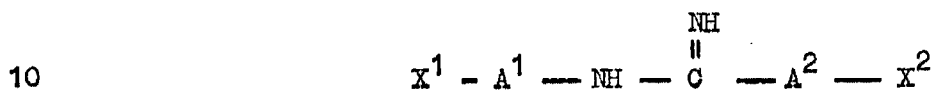
25 Se formaron tabletas (0,505 g.) granulando p-toluenosulfonato de N-(2-2'-benciloxifenoxipropil)-4-clorofenilacetamidina (0,5 g.) en un polvo fino con partes iguales de alcohol y agua, añadiendo estearato magnésico (0,005 g.) como lubricante, y comprimiendo la mezcla directamente.



=o=o=o= N O T A =o=o=o=

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente -
principal nº 315.014 por procedimiento para la preparación de una
5 amidina o una sal de adición de ácido correspondiente caracteriza
das porque se hace reaccionar un compuesto de imidocarbonilo con
amoníaco, una amina primaria o un agente reductor a fin de formar
una amidina que enmarque en la fórmula:

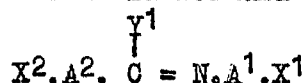


en la cual uno de X¹ y X² es un grupo fenilo substituído en al me
nos una posición con un grupo X³ o con un grupo X³O, siendo X³ -
una porción de fenilo o fenilalquilo, siendo cada uno de los ani-
llos fenilo en todo el grupo opcionalmente substituído además con
15 substitutivo(s) que son cada uno un átomo de halógeno o un grupo
alquilo, alcoxi, hidroxí, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsul-
fonilo; el otro X¹ y X² es un grupo fenilo X³-substituído o X³O-
substituído según se define anteriormente, o un anillo fenilo o
20 tien-2-ilo opcionalmente substituído con substitutivo(s) que son
cada uno un átomo de halógeno o un grupo alquilo, alcoxi, hidroxí,
alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo; A¹ es un grupo di-
valente recto o ramificado que contiene de dos a seis átomos de
carbono y uno o dos átomos divalentes que son cada uno un átomo
de oxígeno o sulfuro, siempre que existan al menos dos átomos de
25 carbono entre el átomo divalente y el grupo -NH- y entre los dos
átomos divalentes; y A² es un grupo alquileno de cadena recta o
ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono: conte-
niendo cada uno de los grupos "alquilo" y "alcoxi" de uno a cua-
tro átomos de carbono) o una sal de adición de ácido respectiva.



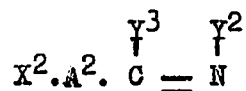
2.- Mejoras según lo reivindicado en el punto 1, caracterizadas porque el compuesto de imidocarbonilo es un nitrilo, - imidoéster, haluro de imidilo, tioamida, amidina o amidoxima.

5 3.- Mejoras según las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque se hace reaccionar al amoniaco con un compuesto de imidocarbonilo de la fórmula:



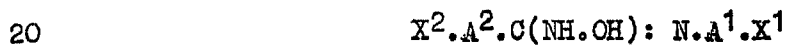
(en la cual Y¹ es un átomo de halógeno o un grupo mercapto, alquiltio o alcoxi).

10 4.- Mejoras según las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque se hace reaccionar una amina primaria X¹.A¹.NH₂ con un compuesto de imidocarbonilo de la fórmula:



15 (en la cual Y² es un átomo de hidrógeno e Y³ es un grupo amino, mercapto, alquiltio o alcoxi, o Y² e Y³ juntos forman un enlace).

5.- Mejoras según las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque se hace reaccionar un compuesto de imidocarbonilo de la fórmula:



con un agente reductor.

6.- Mejoras según las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque el producto formado es una base de amidina y se le hace reaccionar con un ácido o una sal correspondiente con
25 el fin de formar la sal de adición de ácido de amidina respectiva.

7.- Mejoras según las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque el producto formado es una sal de adición de



23

ácido de amidina y se la hace reaccionar con una base o con un ácido o una sal correspondiente a fin de formar respectivamente la correspondiente base de amidina o sal de adición de ácido de amidina respectiva.

5 8.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL 315.014 POR PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA AMIDINA O UNA SAL DE ADICION DE ACIDO CORRESPONDIENTE.

10 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 DIC. 1966

J. M. A.