

342012

P.- 35.487  
Case A 302

**Memoria descriptiva**

para solicitar PATENTE DE INVENCION **porveinte años**

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad / de nacionalidad británica

con domicilio en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra,

por:

" UN METODO PARA PREPARAR UNA PROPIONAMIDINA "

(Clase Internacional CO7c)

22-7-67

- 1 -

Este invento se refiere a amidinas, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su preparación.

5 En los últimos años, el tratamiento de la  
alta tensión sanguínea en el hombre ha sido facilitado por  
la creación o introducción de nuevas medicinas. El modo  
de acción de las medicinas ha sido investigado intensamen-  
te y aunque se conoce ahora mucho sobre la manera en que  
10 producen su efecto anti-hipertensor, queda todavía una con-  
siderable incertidumbre en cuanto a su modo de acción deta-  
llado o completo, que en cualquier caso puede variar de me-  
dicina a medicina.

Por ejemplo, el compuesto antihipertensor  
bethanidine (sulfato de N-bencil-N,N"-dimetil guanidina)  
15 actúa principalmente sobre las fibras del nervio adrenérgi-  
co o sus terminales, para impedir la liberación o el des-  
prendimiento del transmisor químico, la noradrenalina.  
También reduce las reservas en los tejidos de la nor-adre-  
nalina, probablemente liberándola y reduciendo la absorción  
20 por parte de los tejidos. Sin embargo, la bethanidine,  
igual que otros agentes hipotensores que interfieren con  
el nervio adrenérgico, tales como guanethidine (sulfato de  
/2-(octahidro-1-azocinil)etil7guanidina) dan lugar a efectos  
secundarios tales como hipotensión de postura y la hipoten-  
25 sión durante el ejercicio.

La alfa-metildopa /(-)-beta-(3,4-dihidroxi-  
fenil)-alfa-metil-alamina7 es otro buen agente hipertensor,  
y aunque puede inhibir en vivo a la dopa-decarboxilasa, el  
aspecto significativo consiste en que la droga es descarbo-  
30 xilada. La alfa-metildopamina y su análogo beta-hidroxila-



10

do son los que parecen que causan el agotamiento de cateco-  
lamina en los tejidos sin interrupción ni perturbación de  
la síntesis de nor-adrenalina; pero todavía no se conoce el  
mecanismo real de la acción antihipertensora. La droga  
5 tiene ventajas por tener un efecto relativamente pequeño  
sobre la transmisión del nervio simpático, pero todavía  
conserva algunos efectos secundarios indeseables.

Otro agente hipotensor es la reserpina, un  
alcaloide del género Rauwolfia. Se cree que produce la hi-  
10 potensión al menos en parte agotando la nor-adrenalina al-  
macenada en las paredes de los arteriolas. Sin embargo,  
el compuesto actúa también sobre el sistema nervioso cen-  
tral y frecuentemente causa una grave depresión mental,  
que puede no debilitarse cuando se retira la droga.

15 También, existe la clase de agentes hipoten-  
sores que bloquean los ganglios los cuales, por no ser  
selectivos y bloquear tanto el sistema simpático como el  
parasimpático, han sido reemplazados generalmente por los  
agentes bloqueadores de la neurona adrenérgica.

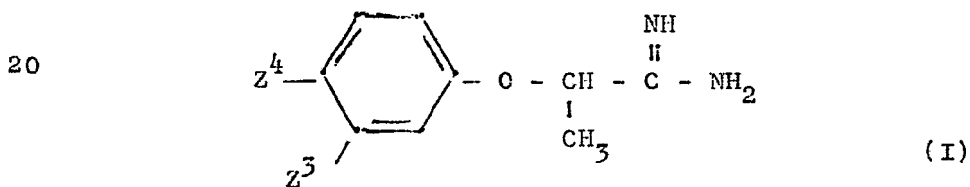
20 En vista de los efectos secundarios inde-  
seables de los agentes hipotensores conocidos, continúa la  
búsqueda de nuevos compuestos que tengan un modo de acción  
diferente, y que por lo tanto sean susceptibles de no tener  
los mismos efectos secundarios acompañantes.

25 Los efectos farmacológicos de las fenoxi-  
acetamidinas han sido investigados por un cierto número de  
investigadores. Así, la memoria completa de la patente  
del Reino Unido nº 476.611 describe a la 3-metoxi y a la  
4-metoxi-fenoxiacetamidina como "medicinas útiles", y la  
30 memoria completa de la patente del Reino Unido nº 654.521



describe a la fenoxiacetamidina y a la 4-clorofenoxi acetamidina como capaces de aumentar la amplitud de la contracción del corazón de animales a los que son administradas. Se efectuaron trabajos adicionales sobre esta clase de compuestos por parte de B.N. Craver y otros (J. Pharm. & Exp. Ther. 99, (1950), 353), que también investigaron la actividad cardiaca de la 4-clorofenoxiacetamidina, y del análogo 3-nitrado.

Se ha encontrado ahora que las fenoxipropionamidas de fórmula (I) y las sales de adición de ácido de las mismas tienen en animales experimentales después de una administración oral un efecto antihipertensor, que está asociado con el agotamiento periférico y algún agotamiento central de catecolaminas, tales como nor-adrenalina. Sin embargo, no se produce la depresión del sistema nervioso central en una dosis antihipertensora eficaz en animales experimentales.



25 En la fórmula I, uno de los grupos  $Z^3$  ó  $Z^4$  es hidrógeno, halógeno, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o trifluorometilo cuando el otro es hidrógeno.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son 2-fenoxi propionamida; 2-m-metoxifenoxi-propionamida; 2-m-clorofenoxi-propionamida; 2-p-clorofenoxi-propionamida; 2-m-trifluorometil-fenoxipropionamida; 2-m-fluorofenoxipropionamida; 2-m-bromofenoxi-propionamida; y

30



sales de adición de ácido de los mismos.

La actividad antihipertensora de los compuestos de fórmula (I) está ilustrada por los resultados de la Tabla I, de la administración de los compuestos en forma de las sales de clorhidrato, excepto cuando se indica otra cosa, a ratas con hipertensión. Estos experimentos se realizaron de la siguiente manera.

Ratas machos fueron hechas hipertensas por la técnica de Goldblatt de producir la isquemia del riñón. Al menos un mes después de los tratamientos operativos, se estimaron las tensiones sanguíneas por el siguiente método. Las ratas fueron anestesiadas ligeramente con éter para restringir el movimiento. Se detectó la onda de latidos arteriales sobre los apéndices o colas con un transductor de extensímetro y fué registrada mediante un amplificador sobre un osciloscopio. Una funda que rodeaba la cola por encima del detector fué inflada gradualmente con aire hasta que se observó que la onda de latidos desaparecía sobre el trazo del osciloscopio. La presión de aire en la funda, requerida para causar esta desaparición, proporcionó una estimación de la tensión sanguínea sistólica (registrada en mm de Hg).

Se determinaron las tensiones sanguíneas en dos días consecutivos, habiéndose utilizado para los experimentos las ratas que tenían tensiones sanguíneas razonablemente constantes por encima de 140 mm de Hg.

Los compuestos de ensayo, disueltos en solución salina o suspendidos en metil celulosa al 0,25%, fueron administrados mediante un tubo o sonda estomacal a grupos de 3, 4 ó 5 ratas con dosis de 100 mg/kg en un vo-

342072



lumen de dosis de 5 ml/kg; un grupo de control o testigo de ratas recibió un volumen de dosis equivalente de solución salina o de metil celulosa. Se realizaron de la misma manera experimentos con dosis menores.

5 La administración se realizó diariamente durante al menos dos días, duración que está indicada por la línea horizontal de la Tabla I. El grupo de tensiones sanguíneas medias, estimadas diariamente dos horas después de la administración, fué representado en forma de porcentajes con relación a los grupos testigo apropiados, y están mostrados en las columnas encabezadas por "días" en la Tabla I.

15 A partir de esta Tabla se puede observar que los compuestos de la técnica anterior producían un efecto hipertensor, o una pequeña reducción de la tensión sanguínea, que no pasaba de 14% del grupo testigo apropiado, en ningún día. En contraste, cada compuesto de fórmula (I) producía una reducción de la tensión sanguínea de al menos 20%, y en algunos casos de mas de 30 ó 40%, con relación al grupo testigo apropiado.

20

342072



T A B L A I

Ejemplo nº	Simbolos de fórmula (I)		Número de ratas	Dosis mg./kg. peroral	
	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>			
1					
Fenoxiacetamidina - Vease patente R.U. 654,521			4	100	
p-Metoxifenoxiacetamidina Vease patente R.U. 476,611			5	100	
m-nitrofenoxiacetamidina Vease J.Pharm. & Exp.Ther. <u>99</u> , 353 (1950)			5	100	
p-clorofenoxiacetamidina Vease patente R.U. 654,521			4	100	
m-metoxifenoxiacetamidina Vease patente R.U. 476,611			4	100	
2	H	H	5	100	96
3	MeO	H	5	100	94
7	H	Cl	4	100	
4	CF <sub>3</sub>	H	4	100	
5	F	H	4	100	
6	Br	H	5	100 en el 1º dia 30 en los 2º y 3º dias *	
1	Cl	H	5	100	
			3	50	
			4	30	87
			4	10	93
			6	10 <sup>+</sup>	
			5	5	

342072



D I A S

	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
			93	107	<u>101</u>	91	<u>84</u>		
			119	90	<u>86</u>	<u>104</u>			
			112	102	<u>106</u>	<u>102</u>	<u>97</u>		
			120	111	<u>141</u>	<u>123</u>	<u>114</u>		
			86	100	<u>101</u>	96	<u>97</u>		
	96	97	109	102	<u>74</u>	66	<u>51</u>	74	83
	94	93	98	101	<u>75</u>	<u>70</u>	no hay lectura	82	86
			91	93	<u>77</u>	74	<u>82</u>		
			128	107	<u>108</u>	<u>80</u>	<u>82</u>		
			116	114	<u>76</u>	<u>67</u>	<u>58</u>		
			107	102	<u>•</u>	<u>58</u>	<u>54</u>		
			100	120	<u>112</u>	<u>58</u>	<u>62</u>		
			102	118	<u>91</u>	<u>56</u>	<u>69</u>		
	87	95	96	99	<u>72</u>	<u>63</u>	<u>65</u>	<u>61</u>	83
	93	92	95	105	<u>79</u>	<u>63</u>	<u>71</u>	<u>75</u>	71
			105	94	<u>85</u>	<u>67</u>	<u>65</u>		
			92	108	<u>92</u>	<u>86</u>	<u>77</u>		

el  
dia  
los  
y 3o  
s

342072

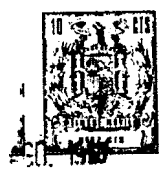




por ejemplo la amida. De manera deseable, la reacción se realiza en ausencia de disolventes, a temperaturas por encima de 180°C. Este tipo de reacción se encuentra bien documentado en la bibliografía, véase por ejemplo E. H. Rodd  
5 "Chemistry of Carbon Compounds", primera edición I<sup>A</sup>, página 609 y siguientes. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar también haciendo reaccionar un nitrilo de fórmula (II) con una amida de metal alcalino, tal como amida de potasio.

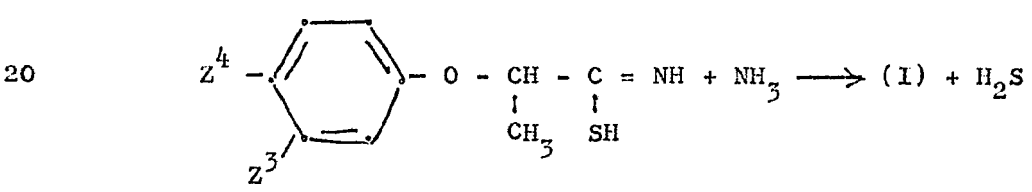
10 Este tipo de reacción se puede llevar a cabo también utilizando una sal de amonio y el nitrilo apropiado en presencia de amoníaco líquido bajo presión. Se puede utilizar cualquier sal de amonio apropiada, por ejemplo sulfato, cloruro o tiocianato de amonio, pero se prefiere el  
15 bromuro de amonio. Se puede emplear un disolvente para el amoníaco o la sal de amonio, por ejemplo etanol o metanol, pero no es esencial.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden ser preparados también haciendo reaccionar amoníaco  
20 con un imidoéster o un imidotioéster de fórmula (II), en que Y<sup>1</sup> es hidrógeno e Y<sup>2</sup> es un grupo alcohiltilio o alcoxi que no tiene más de 6 átomos de carbono. Un grupo alcohiltilio conveniente es el grupo metiltio, y un grupo alcoxi conveniente es el grupo etoxi. La reacción se realiza convenientemente en presencia de un disolvente polar, por ejemplo etanol, y al menos uno de los reaccionantes, es decir  
25 el éster o amoníaco, se encuentra convenientemente en la forma de una sal. La sal de imidoéster se puede formar a partir del nitrilo apropiado disolviéndolo o suspendiéndolo  
30 en un alcohol anhidro, y tratando éste con bromuro de hidró



geno o cloruro de hidrógeno secos para formar el halohidra  
 to, del imidoéster. La reacción de este compuesto con amo  
 níaco en alcohol forma entonces el halohidrato de amidina.  
 Desde luego, no es necesario aislar el imidoéster, pero se  
 5 elimina preferiblemente el halogenuro de hidrógeno en ex-  
 ceso. En la formación del imidoéster, no es necesario nin  
 gún otro disolvente aparte de la cantidad estequiométrica  
 de alcohol, aunque en este tipo de reacciones se han uti-  
 lizado otros disolventes o una cantidad en exceso del al-  
 10 canol. Se han utilizado ácidos distintos de los haloge-  
 nuros de hidrógeno antes mencionados, pero no son tan con  
 venientes.

Además, los compuestos de fórmula (I) y  
 sus sales pueden ser preparados haciendo reaccionar amonía  
 15 co con una tioamida de fórmula (II) en que Y<sup>1</sup> es hidróge-  
 no e Y<sup>2</sup> es un grupo -SH, de acuerdo con la siguiente ecua-  
 ción, mostrándose, desde luego, la tioamida tautómera en  
 una forma:



Los compuestos de fórmula (I) y sus sales  
 pueden ser preparados también reduciendo una amidoxima de  
 25 fórmula (II) en que Y<sup>1</sup> es -OH e Y<sup>2</sup> es -NH<sub>2</sub>. La reacción  
 se realiza preferiblemente utilizando hidrógeno en presenu  
 cia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo rodio  
 sobre alúmina y níquel Raney.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden  
 30 preparar también haciendo reaccionar el fenato de metal al



calino apropiado con una propionamidina sustituida en la  
posición 2, en que el sustituyente es un átomo o grupo  
que fija o acepta metales alcalinos, tal como halógeno,  
por ejemplo haciendo reaccionar un fenato de sodio con  
5 2-cloropropionamidina en presencia de un disolvente fuer-  
temente polar, tal como acetonitrilo o dimetil formamida.

El producto formado por medio de una cual-  
quiera de las reacciones será una base de amidina o una  
sal de adición de ácido de la misma, y éstos pueden ser  
10 convertidos, por doble descomposición (metatesis), respec-  
tivamente en sales o en bases o en otras sales por reac-  
ción con un ácido o una sal del mismo, o con una base, un  
ácido o sales del mismo que sea apropiada. La reacción se  
puede realizar en solución o en una columna de intercambio  
15 de iones, antes de aislar el producto o después de aislar-  
lo y purificarlo. De esta manera, se pueden preparar sales  
tales como yodhidratos, clorhidratos, sulfatos, lactatos,  
citratos, tartratos, succinatos, oxalatos, para-toluenosul-  
fonatos, para-clorobenceno-sulfonatos y maleatos.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales  
de adición de ácido de los mismos pueden presentarse para  
ser utilizados en forma de una composición farmacéutica  
que comprende el compuesto escogido junto con un vehículo  
20 aceptable para el mismo. El compuesto, en la forma produ-  
cida en su síntesis química, y las soluciones y suspensio-  
nes del mismo en los líquidos aquí utilizados no son, por  
sí mismos, las composiciones farmacéuticas que aquí se  
25 crean. Los compuestos se presentan para su utilización  
preferiblemente en forma de una sal de adición de ácido en  
30 una unidad individual para administración oral, por ejem-

342072



plo en forma de una tableta, sello o cápsula, cada una de las cuales contiene una cantidad previamente determinada del compuesto. También puede presentarse en forma de gránulos o de polvo, o en forma de una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso. Las composiciones pueden prepararse mezclando el compuesto de fórmula (I) con el vehículo aceptable utilizando técnicas farmacológicas bien conocidas en este campo. Los gránulos del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse mezclando el compuesto pulverizado con un agente aglutinante, por granulación en húmedo o por granulación por compresión previa. Los gránulos pueden ser utilizados directamente o pueden ser envasados o cargados en cápsulas de gelatina blandas preferiblemente con un agente dispersante, o pueden ser comprimidos a la forma de tabletas con un agente lubricante y dispersante. Las composiciones pueden incluir ingredientes accesorios tales como diluyentes, agentes saporíferos o aromáticos, y materiales de recubrimiento.

A partir de estudios hechos con compuestos de fórmula (I), se ha determinado que una dosis terapéutica apropiada para ser utilizada con seres humanos adultos se encuentra entre 20 y 200 mg por kg de peso corporal. Desde luego, no es posible predecir con exactitud la dosis correcta a partir de experimentos con animales, en vista de la diferencia entre la susceptibilidad humana y la de los animales frente a los compuestos antihipertensores.

Por lo tanto, el presente invento crea un compuesto de fórmula (I) y una sal de adición de ácido del mismo, el método de preparación que se describe anteriormente para preparar estos compuestos, composiciones farma-

342072



ceútics que los contienen y la preparación de las composi  
ciones . El invento crea también un método para disminuir  
la tensión sanguínea en mamíferos, que comprende la admi-  
nistración a un mamífero de un compuesto de fórmula (I) o  
5 una sal de adición de ácido del mismo en una dosis terapeú  
tica.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos  
del invento, en los cuales todas las temperaturas están en  
grados centígrados.

10 EJEMPLO I

Una mezcla de m-clorofenol (257 g) y carbo  
nato de potasio anhidro (276 g) en etilmetilcetona seca  
(300 ml), fué agitada y calentada a reflujo durante la adi  
ción por goteo de una solución de 2-cloropropionitrilo  
15 (89,5 g) en etilmetilcetona seca (150 ml) que contenía yo-  
duro de potasio (1 g) finamente pulverizado. La adición  
se realizó en una hora. Se continuaron la agitación y el  
calentamiento por un total de 4 horas, después de lo cual  
la mayor parte de la etil-metil-cetona fué eliminada bajo  
20 presión reducida. El residuo fué tratado con agua (1 li-  
tro) y fué extraído exhaustivamente con éter. El extracto  
en éter fué lavado 5 veces con hidróxido de sodio acuoso  
2 N para eliminar el m-clorofenol en exceso, fué secado so  
bre sulfato de sodio anhidro, y fué evaporado. El aceite  
25 residual fué destilado bajo presión reducida para dar 2-m-  
-clorofenoxi propionitrilo puro; p. de eb. 142-144º/15 mm  
de Hg.

Una solución de 2-m-clorofenoxi-propioni-  
trilo (9 g) en cloroformo seco (40 ml) que contenía etanol  
30 seco (2,5 g), fué saturada con cloruro de hidrógeno seco a

342072



0<sup>o</sup> y fué dejada reposar durante 3 días a 2<sup>o</sup>. En la  
solución fué tratada, con enfriamiento, con amoníaco  
nólico saturado hasta que persistió un ténue olor de amo-  
níaco. La mezcla fué dejada reposar durante 1 día a la  
5 temperatura ambiente, después fue calentada moderadamente  
sobre un baño de vapor de agua, y fué filtrada en calien-  
te. El filtrado fué evaporado bajo presión reducida y el  
residuo fué cristalizado a partir de una mezcla de etanol  
y éter para dar un sólido, p. de f. 141-145<sup>o</sup>. La recris-  
10 talización a partir de una mezcla de metanol y éter dió  
clorhidrato puro de 2-m-clorofenoxipropionamidina, p. de  
f. 147-148<sup>o</sup>.

Una solución acuosa del clorhidrato, cuan-  
do fué tratada con paratoluenosulfonato de sodio acuoso sa-  
15 turado; dió para-toluenosulfonato puro de 2-m-clorofenoxi-  
propionamidina, de p. de f. 226-227<sup>o</sup>C, después de recrista-  
lización a partir de una mezcla de etanol y agua.

EJEMPLOS 2 a 7

Las amidinas de los ejemplos 2 a 7 fueron  
20 preparadas esencialmente por el método del ejemplo 1. La  
Tabla 2 dá los puntos de fusión de los clorhidratos de 2-  
ariloxipropionamidina así preparados en los ejemplos 2 a 6,  
los disolventes utilizados para su cristalización, y los  
puntos de ebullición de los nitrilos intermedios.

25 La Tabla 3 dá detalles del Ejemplo 7, prepa-  
rado tal como se describe en el Ejemplo 1, pero aislado en  
forma de la sal de para-toluenosulfonato.

342072



TABLA 2

CLORHIDRATOS DE 2-ARILOXIPROPIONAMIDINA

<u>Ejem- plo nº</u>	<u>Ar</u>	<u>Ar.O.CHMe.CN p. de eb.</u>	<u>p. de f.</u>	<u>Disolvente de cristalización<sup>®</sup></u>
2	Fenilo	117-118º/13 mm.	83-85º	1
3	<u>m</u> -metoxifenilo	152-154º/13 mm.	147-149º	1
4	<u>m</u> -trifluorome- tilfenilo	114-116º/10 mm.	190-191º	2 y 1
5	<u>m</u> -fluorofenilo	120-123º/18 mm.	153-154º	1 y 3
6	<u>m</u> -bromofenilo	148-156º/12 mm.	166-167º	1 y 3

TABLA 3

PARA-TOLUENOSULFONATO DE 2-ARILOXI-PROPIONAMIDINA

<u>Ejem- plo nº</u>	<u>Ar</u>	<u>Ar.O.CHMe.CN p. de eb.</u>	<u>p. de f.</u>	<u>Disolvente de cristalización<sup>®</sup></u>
7	p-clorofenilo	114-117º/14 mm.	224-225º	4

NOTA

1. Una mezcla de etanol y éter
2. Una mezcla de metanol y éter
3. Una mezcla de propan-2-ol y éter
4. Una mezcla de etanol y agua

EJEMPLOS 8 y 9

Se prepararon tabletas a partir de los siguientes ingredientes con las cantidades indicadas.

<u>Ingrediente</u>	<u>Ejemplo 8</u>	<u>Ejemplo 9</u>
Base de 2- <u>m</u> -clorofenoxipropionamidina	50 mg	- ,
Sal de para-toluenosulfonato de la misma	-	100 mg.
Lactosa B.P.	175 mg.	100 mg.
Almidón, B.P.	35 mg.	75 m.
Estearato de magnesio, B.P.	4 mg	10 mg.



10 ASB

Las tabletas del Ejemplo 8 se prepararon por granulación en húmedo y compresión utilizando una solución de gelatina al 10% como agente granulador; utilizando las del Ejemplo 9 una solución alcohólica al 4% de polivinilpirrolidona.

#### EJEMPLO 10

Una mezcla de 2-m-clorofenoxipropionitrilo (5,45 g) y bencenosulfonato de amonio (5,2 g) fué agitada y calentada a 270-280°C en una atmósfera de nitrógeno, durante 1,5 horas. La mezcla fué enfriada y extraída con agua hirviente (aproximadamente 30 ml); la solución acuosa fué enfriada y filtrada para dar un sólido cristalino, p. de f. 216-221°C. Dos nuevas extracciones con agua hirviente dieron otras dos tandas de material, ambas con p. de f. 222-223°C. Las tres tandas fueron combinadas y recristalizadas a partir de una mezcla de etanol y agua para dar bencenosulfonato puro de 2-m-clorofenoxipropionamidina, p. de f. 223-224°C. Esta sal era idéntica (en punto de fusión y punto de fusión mixto, espectro de infrarrojos, cromatografía en capa delgada) al material obtenido a partir del clorhidrato del Ejemplo I por tratamiento con una solución acuosa saturada de bencenosulfonato de sodio.

#### EJEMPLO 11

Una solución de 2-m-clorofenoxi propionitrilo (9,1 g) en piridina seca (15 ml) y trietilamina seca (7,7 g, 10,5 ml) fué tratada con sulfuro de hidrógeno gaseoso durante 3,5 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción fué evaporada hasta la mitad de su volumen bajo presión reducida y fué vertida en agua (60 ml). Después de una hora a la temperatura ambiente, el producto

342072



cristalino fue retirado y secado. Una recristalización a partir de una mezcla de etanol y agua, dió 2-m-clorofenoxi (tiopropionamida pura, de p. de f. 82,5-83,5°.

5 Una solución de 2-m-clorofenoxi (tiopropionamida) (6,5 g) en acetona seca (15 ml) fué tratada con yoduro de metilo (12,7 g, 5,6 ml). La mezcla fué calentada a reflujo durante una hora, fué enfriada ligeramente, fué tratada con éter justamente hasta resultar turbia, y fué dejada reposar a la temperatura ambiente durante una hora.

10 El producto cristalino resultante fué filtrado y secado en vacío, para dar yodhidrato de 2-m-clorofenoxi (tiopropionimidato) de S-metilo, esencialmente puro, de p. de f. 142-144°C.

15 Una solución de este yodhidrato de imidiotioéster (7,2 g) en etanol (20 ml) fué tratada con amoníaco acuoso (1 ml, solución de amoníaco de 0,880). La solución fué dejada reposar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, después fué calentada a reflujo durante 1 hora y fué evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El

20 residuo fué recristalizado primero a partir de una mezcla de etanol, agua y éter, y después a partir de una mezcla de etanol y éter, y finalmente a partir de una mezcla de propan-2-ol y éter, para dar yodhidrato de 2-m-clorofenoxi propionamidina, p. de f. 132-133°.

25 La reacción entre el yodhidrato de imidiotioéster se realizó igual que anteriormente, sobre la misma escala y esencialmente con los mismos resultados, utilizando amoníaco etanólico saturado en lugar de amoníaco acuoso.

30

342072



### EJEMPLO 12

Una mezcla de 2-m-clorofenoxi (tiopropio-  
namida) (2,2 g) y de paratoluenosulfonato de metilo recién  
temente destilado (2,1 g) fué calentada en un baño de va-  
5 por de agua durante 20 minutos. El paratoluenosulfonato  
de 2-m-clorofenoxi (tiopropionimidato) de S-metilo crudo  
resultante fué enfriado a 0° y tratado con amoniaco acuoso  
(2 ml, de solución de amoníaco de 0,880). La mezcla fué  
agitada durante 3 horas a la temperatura ambiente, fué de  
10 jada reposar durante la noche y después fué evaporada ba-  
jo presión reducida. El residuo fué recristalizado dos ve-  
ces a partir de una mezcla de etanol y agua para dar para-  
toluenosulfonato de 2-m-clorofenoxi-propionamidina puro,  
p. de f. 225-226°C.

15 La reacción se realizó igual que anteriormente,  
sobre la misma escala y esencialmente con los mismos resul-  
tados, utilizando amoníaco saturado (5 ml), en lugar de  
amoníaco acuoso.

### EJEMPLO 13

20 Se añadió cloruro mercúrico (5,4 g) a una  
solución de 2-m-clorofenoxi (tiopropionamida) (2,2 g) en  
metanol seco (20 ml) y se hizo pasar amoníaco a través de  
la mezcla durante 7 horas. La mezcla fué filtrada y el  
filtrado fué evaporado bajo presión reducida a 25-30°C.  
25 El residuo fué disuelto en agua, fué hecho justamente áci-  
do con una gota de ácido clorhídrico concentrado y fué tra-  
tado con paratoluenosulfonato de sodio acuoso 2 N. El só-  
lido precipitado fué filtrado, fué lavado con agua y fué  
secado en vacío; tenía un p. de f. de 197-206°. Una re-  
30 cristalización a partir de una mezcla de etanol y agua dió  
para-toluenosulfonato de 2-m-clorofenoxipropionamidina, de



p. de f. 224-225<sup>o</sup>, idéntico al material del Ejemplo I.

EJEMPLO 14

Cloruro de hidrógeno seco (3,6 g) fue hecho pasar a una solución enfriada con hielo de 2-m-clorofenoxipropionitrilo (18,1 g) en etanol seco (5 g, 6,5 ml). La mezcla fué almacenada durante 2 días a 0<sup>o</sup> y después, enfriando con hielo, fué tratada con amoníaco etanólico saturado hasta que persistió un ténue olor de amoníaco. La solución resultante fué mantenida a la temperatura ambiente durante un día, después fué filtrada, y el filtrado fué evaporado hasta sequedad. El residuo fué recrystalizado tres veces a partir de una mezcla de etanol y éter para dar clorhidrato de 2-m-clorofenoxi-propionamidina puro, de p. de f. 146-148<sup>o</sup>.

15 EJEMPLO 15

Se añadió por goteo una solución de sodio (6,5 g) en metanol seco (150 ml) a una solución en reflujo, agitada de clorhidrato de hidroxilamina (20,85 g) y 2-m-metoxifenoxipropionitrilo (35,4 g) en metanol seco (150 ml). La mezcla fué agitada y calentada a reflujo durante 14 horas adicionales, y después fué enfriada y filtrada. El filtrado fué tratado con cloruro de hidrógeno gaseoso hasta resultar ácido y después fué diluído con éter para producir un sólido blanco que fué filtrado y secado. Una recrystalización a partir de etanol dió clorhidrato de 2-m-metoxifenoxi-propionamidoxima, p. de f. 164-165<sup>o</sup>.

Una solución de clorhidrato de 2-m-metoxifenoxipropionamidoxima (2,5 g) en etanol seco (15 ml), que contenía un catalizador de 5% de rodio sobre alúmina (500 mg), fué agitado en una atmósfera de hidrógeno durante 6



horas a la temperatura y presión ambientes. El catalizador fué eliminado por filtración y el filtrado fué calentado ligeramente, fué tratado con éter justamente hasta resultar turbio, y fué dejado reposar durante la noche. El producto cristalino resultante fué filtrado y secado en vacío y tenía un p. de f. 144-147°. Una recrystalización a partir de una mezcla de etanol y éter dió clorhidrato de 2-m-metoxifenoxi-propionamidina, p. de f. 147-149°, idéntico (en espectro de infrarrojos, p. de f. mixto y cromatografía en capa delgada) al material del Ejemplo 3.

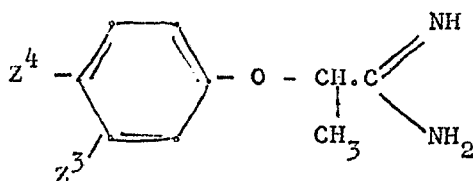
Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 21 de Junio de 1966, bajo el nº 27.627/66, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

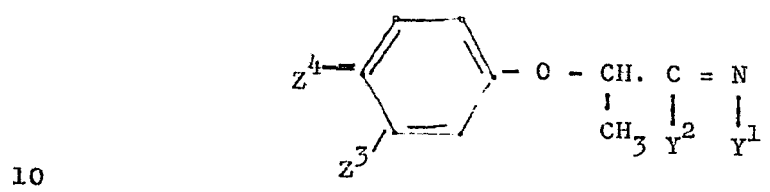
1.- Un método para preparar una propionamidina de fórmula



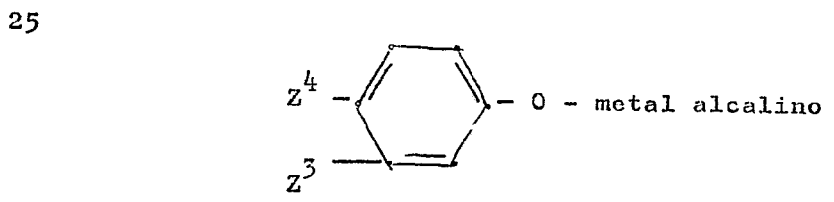
342072



o una sal de adición de ácido de la misma, en que uno de los grupos  $Z^3$  y  $Z^4$  es hidrógeno, o un sustituyente halógeno, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o trifluorometilo, cuando el otro es hidrógeno, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de imidocarbonilo de fórmula



- en que  $Z^3$  y  $Z^4$  son tal como se define anteriormente, y
- a)  $Y^2$  e  $Y^1$  forman conjuntamente un doble enlace, con una sal de amonio de un ácido sulfónico aromático o alifático;
  - b)  $Y^2$  e  $Y^1$  forman conjuntamente un doble enlace, con una amida de metal alcalino;
  - c)  $Y^2$  e  $Y^1$  forman conjuntamente un doble enlace, con una sal de amonio en presencia de amoníaco;
  - d)  $Y^2$  es un grupo alcohilitio o un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono e  $Y^1$  es hidrógeno, con amoníaco;
  - e)  $Y^2$  es un grupo  $-\text{SH}$  e  $Y^1$  es hidrógeno, con amoníaco; o
  - f)  $Y^2$  es un grupo  $-\text{NH}_2$  e  $Y^1$  es un grupo  $-\text{OH}$ , con hidrógeno en presencia de un catalizador; o
  - g) se hace reaccionar un fenato de metal alcalino de fórmula



en que  $Z^3$  y  $Z^4$  se definen anteriormente, con una propionamida sustituida en la posición 2, en que el sustituyente



es un átomo o grupo reactivo que acepta o fija metales alcalinos.

2.- Un método según la reivindicación 1 (a), caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en ausencia de un disolvente.

3.- Un método según las reivindicaciones 1 (a) y 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en una atmósfera inerte.

4.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 (a) a 3, caracterizado porque el ácido sulfónico es un ácido sulfónico aromático.

5.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 (a) a 4, caracterizado porque el derivado de imidocarbonilo es m-clorofenoxi propionitrilo.

6.- Un método según la reivindicación 1 (b), caracterizado porque la amida de metal alcalino es amida de potasio.

7.- Un método según las reivindicaciones 1 (b) y 6, caracterizado porque el derivado de imidocarbonilo es m-clorofenoxi-propionitrilo.

8.- Un método según la reivindicación 1 (c), caracterizado porque el derivado de imidocarbonilo es 2-m-clorofenoxi propionitrilo.

9.- Un método según la reivindicación 1 (d), caracterizado porque el derivado de imidocarbonilo es una sal de adición de ácido de 2-m-clorofenoxi (tiopropionimidato) de S-metilo.

10.- Un método según la reivindicación 1 (d), caracterizado porque el derivado de imidocarbonilo es una sal de adición de ácido de 2-m-clorofenoxi (propionimidato) de O-etilo.

342072



11.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 (d), 9 y 10, caracterizado porque el amoníaco está en la forma de una solución etanólica.

5 12.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 (d), 9 y 10, caracterizado porque el amoníaco está en la forma de una solución acuosa

13.- Un método según la reivindicación 1(e), caracterizado porque el derivado de imidocarbonilo es 2-m-clorofenoxi tiopropionamida.

10 14.- Un método según la reivindicación 1 (f), caracterizado porque el catalizador es rodio sobre alúmina.

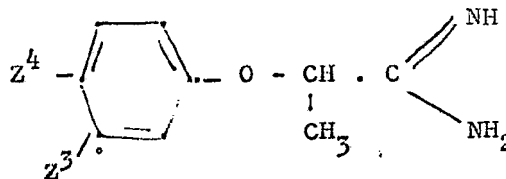
15 15.- Un método según las reivindicaciones 1 (f) y 14, caracterizado porque el derivado de imidocarbonilo es 2-m-clorofenoxi-propionamidoxima.

16.- Un método según la reivindicación 1 (g), caracterizado porque el metal alcalino es sodio.

20 17.- Un método según las reivindicaciones 1 (g) y 16, caracterizado porque la propionamida sustituida en la posición 2 es una 2-halo-propionamida.

18.- Un método según las reivindicaciones 1(g), 16 y 17, caracterizado porque la propionamida sustituida en la posición 2 es 2-cloropropionamida y el fenato de metal alcalino es m-clorofenato de sodio.

25 19.- Un método para preparar una composición farmacéutica de una propionamidina, caracterizado porque se mezcla una propionamidina de la fórmula



342072

30



en que uno de los grupos  $Z^3$  y  $Z^4$  es hidrógeno, un halógeno sustituido, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o trifluorometilo, cuando el otro es hidrógeno, o una sal de adición de ácido de la misma, con un vehículo aceptable para la misma.

20.- Un método según la reivindicación 19, caracterizado porque se mezcla la propionamidina, o una sal de adición de ácido de la misma, con un vehículo sólido.

21.- Un método según la reivindicación 20, caracterizado porque se mezcla la propionamidina o una sal de adición de ácido de la misma con un vehículo sólido, y se comprime la mezcla para formar una tableta.

22.- " UN METODO PARA PREPARAR UNA PROPIONAMIDINA "

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

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 13 AGO. 1967

P. A.

342072