

PATENTE DE INVENCION

Br. 104.

14276



F. E. 9-5-75

Int. Cl.: C07D, A61K
----------------------

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACETAMIDINA

*Solicitante:* LABAZ, entidad francesa, residente en 39, avenue Pierre  
1er de Serbie, París 8e, Francia.

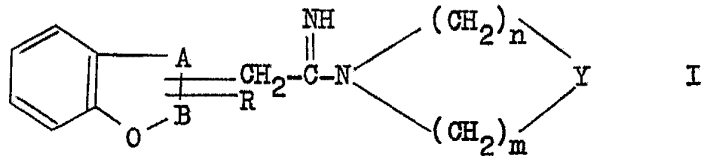
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de acetamidina que poseen actividad farmacológica.

Los derivados de acetamidina obtenidos mediante  
5. el procedimiento de la presente invención, tienen la fórmula

414276



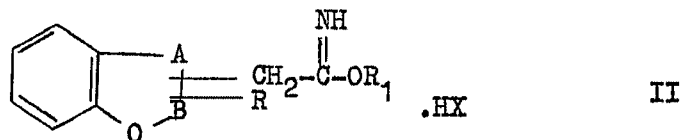
la general:



en la que A-B representa HC-CH ó C=C, R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, Y representa un átomo de oxígeno, un grupo CH<sub>2</sub> ó CH-CH<sub>3</sub>, o un grupo NH ó NH sustituido tal como, por ejemplo, un grupo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, 2-hidroxi-etilamino, 2-hidroxi-n-propilamino, carbetoxiamino, fenilamino, clorofenilamino, fluorfenilamino, trifluormetilfenilamino, bencilamino, 2-piridilamino ó 4-piridilamino, n representa un entero de 1 a 3 y m representa el entero 2 ó 3.

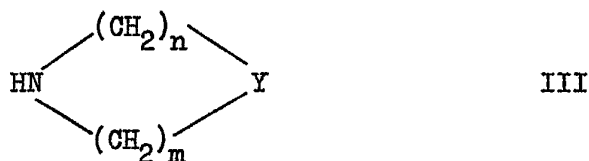
Dentro del alcance de la presente invención, se encuentran también las sales de adición de ácido simples (mono) y dobles (di) farmacéuticamente aceptables, de los derivados de acetamidina representados por la fórmula I.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula I, comprende hacer reaccionar, en un medio orgánico inerte, convenientemente un medio alcohólico tal como, por ejemplo, metanol o etanol, con preferencia a temperatura ambiente, una sal de iminoéster de fórmula general:





5. en la que A-B y R se definen como en la fórmula I,  $R_1$  representa un radical alquilo inferior de cadena recta con 1 a 4 átomos de carbono y X representa el anión de un ácido inorgánico fuerte, con preferencia  $Br^-$ ,  $Cl^-$  ó  $SO_4H^-$ , con una amina cíclica secundaria de fórmula general:



10. en la que Y, n y m se definen como en la fórmula I, para formar la sal correspondiente del compuesto requerido de fórmula I, la cual puede convertirse en una sal doble por reacción con la cantidad necesaria del ácido apropiado, o puede hacerse reaccionar con una base, por ejemplo un alcoholato sódico en un medio alcohólico anhidro, para dar el compuesto de fórmula I en forma de la base libre la cual, si se desea, puede hacerse reaccionar con una cantidad estequiométrica de un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal de adición de ácido, simple o doble, diferente, farmacéuticamente aceptable.
- 15.

20. Los compuestos de fórmula II, pueden prepararse por reacción, bajo condiciones prácticamente anhidras y en presencia de un ácido inorgánico fuerte, de un derivado nitrilo representado por la fórmula general:



en la que A-B y R se definen como en la fórmula I, con un alcohol normal que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

De los compuestos de fórmula IV, ya se conoce el



5. compuesto en el cual A-B representan C=C y R, que se encuentra en la posición 3, representa hidrógeno, habiendo sido publicado por R. GAERTNER en J. Am. Chem. Soc., 73, 4400 (1951). Los benzofuranos restantes de fórmula IV, en la que R está en la posición 3 y representa un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, pueden prepararse por cianidación de 2-halogenometil-3-R-benzofuranos obtenidos por clorometilación de 3-R-benzofuranos que ya son conocidos y que han sido publicados por G. ROSSEELS et al. en Ing. Chim. (Bruselas), 53, 37 (1971).

10. EL compuesto de fórmula IV en la que A-B representa C=C y R está en la posición 2 y representa hidrógeno, ya es conocido y ha sido publicado por G. HALLMANN y K. HAEGELE en Ann., 662, 147 (1963). Los compuestos de fórmula IV en la que A-B representa C=C y R está en la posición 2 y representa un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, puede prepararse haciendo reaccionar los 2-alquilbenzofuranos conocidos con ácido clorhídrico, en presencia de trioxano, tal y como se ha descrito por GAERTNER en J. Am. Chem. Soc., 74, 5319 (1952). Los 2-alquil-3-clorometil-benzofuranos así obtenidos, pueden someterse entonces a la acción de cianuro potásico, en presencia de yoduro potásico, tal y como se describe también en la citada referencia J. Am. Chem.

20. Los compuestos de fórmula IV en la que A-B representa HC-CH pueden obtenerse a partir de los correspondientes 2- ó 3-carboxamidometil-2,3-dihidro-benzofuranos por deshidratación de estos últimos, los cuales pueden obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar amoníaco con los correspondientes ácidos 2,3-dihidro-benzofuranil-acéticos o con un derivado de los mismos, tal como un éster o un cloruro.

30.



5. Cuando R está en la posición 2 y representa hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pueden obtenerse los ácidos 3-(2-R-2,3-dihidro-benzofuranil)-acéticos requeridos por hidrogenación de los correspondientes ácidos benzofuranilacéticos, los cuales pueden obtenerse por hidrólisis de la sal de etil-2-R-(3-benzofuranil)-iminoéster apropiada de fórmula II y que se obtiene por el proceso descrito anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula II.

10. Cuando R está en la posición 3 y representa hidrógeno, se utiliza, como producto de partida, el ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuranil)-acético. Este ácido ya es conocido, habiendo sido descrito por D. MISITI et al. en Gazz. Chim. Ital. 93, 52 (1963). Este ácido se convierte primero en su cloruro mediante la acción de, por ejemplo, cloruro de tionilo y el cloruro resultante se hace reaccionar con amoníaco para dar la acetamida. Este último compuesto se deshidrata por medio de pentóxido de fósforo para formar el 2-acetonitrilo deseado de fórmula IV.

15. Los compuestos obtenidos por la invención, poseen valiosas propiedades farmacológicas ya que, en cierto grado, ejercen un marcado efecto antihipertensivo en combinación con una acción diurética muy útil, mientras que otros compuestos poseen o bien una acción antihipertensiva o bien una acción diurética, lo cual debería sugerir que no existe necesariamente ninguna relación entre las dos propiedades cuando están presentes en una y en la misma molécula.

20. Las propiedades antihipertensivas de los compuestos obtenidos según la invención los hacen probablemente valiosos para el tratamiento clínico de desórdenes del sistema cardiovascular caracterizados por una elevada presión sanguínea,

25.

30.



mientras que el efecto diurético es similarmente útil para combatir condiciones de edemas en general e insuficiencias cardiacas congestivas en particular.

5. Muchos de los agentes antihipertensivos conocidos hasta el presente, ejercen un efecto ganglioplégico ya que dichos agentes interrumpen los impulsos simpaticotónicos causando de este modo la relajación de las paredes vasculares. Este fenómeno puede ser peligroso en aquellos casos en los que el paciente requiere una tonicidad incrementada de las

10. paredes vasculares como resultado, por ejemplo, de un cambio de posición.

Otros agentes conocidos ejercen un efecto antihipertensivo tan repentino y enérgico que su acción resulta difícil de controlar. Los compuestos de la invención no presentan estas desventajas. En efecto, se ha observado que la acción

15. antihipertensiva de los compuestos de la invención, a la vez que es muy apreciable, resulta fácil de controlar. Esta ventaja se debe al hecho de que el efecto antihipertensivo de los compuestos de la invención, es moderado al principio e incrementa

20. gradualmente de intensidad en función de la dosis administrada, eliminando de este modo el peligro de una caída repentina de la presión arterial que puede ocurrir cuando se utilizan agentes que ejercen un efecto antihipertensivo demasiado rápido. En adición, la acción antihipertensiva de los

25. compuestos de la invención, se ejerce con poco o ningún efecto secundario indeseable y con un grado de toxicidad extremadamente bajo, a la vez que no se han observado señales algunas de pérdida de actividad debido a habituación.

La acción diurética está caracterizada por un índice

30. de excreción de sodio muy favorable. De hecho, se supone que



la retención de sodio en la pared arterial juega un papel importante en la hipertensión, de modo que los compuestos de la invención pueden constituir razonablemente unos auxiliares valiosos para el tratamiento de dichos estados, independientemente de su acción sobre los edemas.

5.

Por último, debe observarse que los compuestos de la invención proporcionan adecuadamente una valiosa medicación de sustitución. Con frecuencia, ocurre de hecho que cuando

10.

el mismo agente terapéutico se administra al mismo paciente durante un largo periodo de tiempo, el doctor prefiere, por razones psicológicas u otras, cambiar el agente y utilizar otro medicamento que tenga las mismas indicaciones terapéuticas. También sucede que un agente terapéutico particular es solamente eficaz en cierto número de casos y, por razones muy

15.

inexplicables, solamente es eficaz ligeramente o completamente inactivo en otros casos que presentan síntomas idénticos.

Esto significa que existe una necesidad continua para encontrar nuevas drogas que puedan ser empleadas o bien en lugar de las drogas que ya se han utilizado para tratar al mismo

20.

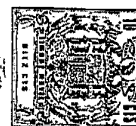
paciente durante un cierto periodo de tiempo o bien que ofrezcan la posibilidad de tratamiento de casos en los cuales la medicación existente ha fallado a la hora de producir el efecto deseado. Los compuestos de la invención pueden constituir, como antes se ha indicado, unos agentes de reemplazamiento extremadamente valiosos bajo las circunstancias antes indicadas.

25.

Se han realizado ensayos farmacológicos al objeto de demostrar las propiedades antihipertensivas y diuréticas, tanto por separado como conjuntamente, de los compuestos de la invención.

30.

En todos estos ensayos, se ha adoptado la siguiente



escala de valores para expresar la reducción de la presión arterial en ratas crónicamente hipertensivas y para expresar el incremento en la excreción urinaria:

5.	<u>Valor</u>	<u>Reducción de la presión arterial</u>	<u>Incremento en la excreción urinaria</u>
	1 corresponde a	5 a 10 mm.Hg	40% a 60%
	2 corresponde a	10 a 20 mm.Hg	60% a 80%
	3 corresponde a	20 a 30 mm.Hg	80% a 100%
	4 corresponde a	30 a 40 mm.Hg	100% a 160%

10. El primer ensayo farmacológico, el cual, para facilitar se denomina como Ensayo A, fué realizado al objeto de evaluar la actividad antihipertensiva de los compuestos de la invención, los cuales han demostrado estar desprovistos de propiedades diuréticas en las dosis empleadas.

15. Este ensayo fué realizado sobre ratas macho de 140 a 170 g de peso, en las cuales se indujo la hipertensión renal crónica por la técnica de Grollman [*Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 57, 102 (1944)]. Según esta técnica, los animales son anestesiados con éter y se desplaza de su sitio uno de los riñones

20. sin desunirse del cuerpo, habiendo sido liberada primeramente la glándula suprarenal del riñón pero por lo demás permaneciendo intacta. El riñón se ata entonces con hilo en forma de un ocho, justamente lo suficiente hermético para alterar ligeramente la forma elipsoidal del órgano. Transcurridos 10 días,

25. se extrae completamente el otro riñón junto con su glándula suprarenal. Después de 4 semanas aproximadamente, desde la segunda operación, la mayoría de los animales experimentó una severa hipertensión, excediendo la presión sistólica, en la mayoría de los casos, de 180 mm de Hg.

30. Grupos de ratas, así tratadas, recibieron los com-



puestos de la invención en una dosis de 100 mg/kg por vía intragástrica. La presión arterial fué medida inmediatamente y después de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas desde la administración.

Los dos siguientes compuestos proporcionaron los

5. resultados indicados:

<u>Compuesto</u>	<u>Valor</u>
2-(2-metil-3-benzofuranil)-N,N-tetrametileno-acetamidina.HCl	2
10. 2-(3-etil-2-benzofuranil)-N,N-(3-aza-pentametileno)-acetamidina.HCl	2

En el mismo ensayo, realizado con un agente antihipertensivo bien conocido, en especial  $\alpha$ -metil-(3,5-dihidroxifenil)-alanina, se encontró que fué necesario una dosis intragástrica de 400 mg/kg de dicho compuesto para obtener un

15. valor de actividad de 3. Otro agente reconocido por poseer propiedades antihipertensivas, en especial la hidroclorotiazida, demostró ser inactiva en este ensayo a una dosis de 200 mg/kg por vía intragástrica.

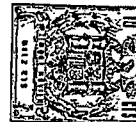
El segundo ensayo farmacológico, denominado aquí

20. Ensayo B, fué realizado para determinar las propiedades diuréticas de los compuestos de la invención, los cuales resultaron estar desprovistos de acción antihipertensiva a las dosis empleadas.

Este ensayo fué realizado sobre ratas de 150 a 200 g de peso, que estaban divididas en grupos de 20. Varios días antes del ensayo, cada rata recibió 50 ml/kg de una solución al 0,9 % de cloruro sódico, por vía intragástrica. La excreción urinaria fué medida y anotada para cada animal como su propia cifra de control. Cuando el ensayo fué realizado, cada

25. animal recibió de nuevo 50 ml/kg de una solución al 0,9 % de

30.



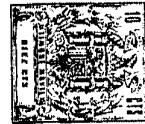
cloruro sódico por vía intragástrica, seguido por 50 mg/kg del compuesto a ensayar, igualmente por vía intragástrica. La excreción urinaria fué medida y comparada con las cifras de control ya anotadas.

5. Se obtuvieron los siguientes resultados con los compuestos indicados, los cuales se utilizaron en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, el hidrocloreuro o dihidrocloreuro:

	<u>Compuesto</u>	<u>Valor</u>
10.	2-(2-metil-3-benzofuranil)-N,N-pentametileno-acetamidina	2
	2-(2-metil-3-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	2
15.	2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-aza-pentametileno)-acetamidina	3
	2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-etil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	4
	2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-bencil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	2
20.	2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-carbetoxi-3-aza-pentametileno)-acetamidina	4
	2-(2-n-propil-3-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	2
25.	2-(2-n-propil-3-benzofuranil)-N,N-pentametileno-acetamidina	2

El valor medio de excreción urinaria obtenido con estas mismas ratas, como cifra de control, fué inferior a 1, siendo el porcentaje de 20 a 40 %.

30. Se realizó el mismo ensayo con fines comparativos con un diurético bien conocido, en especial hidrocloreotiazida, la cual demostró tener un valor de actividad de 2 a una dosis de 100 mg/kg, por vía intragástrica.



Se realizaron los mismos ensayos farmacológicos A y B con otros compuestos de la invención, al objeto de demostrar que poseían tanto propiedades antihipertensivas como diuréticas.

5. Los compuestos empleados en este doble ensayo, fueron utilizados en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, el hidrocloreuro o dihidrocloreuro.

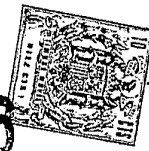
10. Se obtuvieron los siguientes resultados con los compuestos indicados

<u>Compuesto</u>	<u>Ensayo A</u>	<u>Ensayo B</u>
2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-tetrametileno-acetamidina	1	2
2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	3	4
2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	3	2
15. 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-isopropil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	2	4
2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-butil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	2	1
2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N- $\sqrt{3}$ -(2-hidroxi-1-propil)-3-aza-pentametileno-7-acetamidina	1	3
2-(2-isopropil-3-benzofuranil)-N,N-pentametileno-acetamidina	2	2
2-(2-isopropil-3-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	1	1
20. 2-(3-etil-2-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	1	1

Se realizaron cuatro ensayos farmacológicos adicionales (Ensayos C, D, E y F) para determinar la actividad antihipertensiva de uno de los compuestos preferidos de la invención, en especial:

25. Dihidrocloreuro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-

414276



aza-pentametileno)-acetamidina (denominado de aquí en adelante Compuesto X).

En cada uno de estos ensayos, se provocó, en ratas, un estado de marcada hipertensión.

5. En el Ensayo C, la hipertensión fué producida por ablación de uno de los riñones y de la correspondiente glándula adrenal, tras lo cual se administró subcutáneamente acetato de desoxicorticosterona, cada día, durante un periodo de 4 semanas. Durante todo este periodo, el agua de beber de las ratas contenía 1 % de cloruro sódico. Bajo estas circunstancias, la presión arterial subió a 200 mm de Hg.

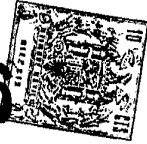
10. En el Ensayo D, el alimento proporcionado a las ratas jóvenes, durante las 6 semanas siguientes al destete, contenía 6 % de cloruro sódico, lo cual se tradujo en una presión sistólica de 180 mm de Hg.

15. En el Ensayo E, ratas jóvenes, tan pronto como fueron destetadas, experimentaron una nefrectomía unilateral después de haber recibido la dieta normal que contenía, en adición, 6 % de cloruro sódico. Al término de 5 ó 6 semanas, la presión arterial alcanzó e incluso superó el valor de 180 mm de Hg.

20. En el Ensayo F, la hipertensión fué producida en ratas macho que pesaban de 200 a 250 g, mediante desnervación sino-carótida y aórtica, de acuerdo con la técnica descrita por E.M. KRIEGER en Circulation Research, Vol. XV, Diciembre 1964.

25. Los resultados obtenidos en estos cuatro ensayos, con el Compuesto X, fueron los siguientes:

30. Ensayo C: Una dosis de 100 mg/kg por vía intragástrica causó una caída de presión de 26 mm. Hg.
- Ensayo D: Una dosis de 100 mg/kg por vía intragástrica causó



una caída de presión de 24 mm. Hg.

Ensayo E: Una dosis de 100 mg/kg por vía intragástrica causó una caída de presión de 24 mm. Hg.

Ensayo F: Una dosis de 200 mg/kg por vía intragástrica causó una caída de presión de 28 mm Hg.

5.

Se realizaron ensayos crónicos con el Compuesto X

durante un periodo de 11 días, sobre cinco grupos de ratas cuya presión sanguínea se había incrementado crónicamente mediante una de las técnicas utilizadas en los Ensayos A, C, D, E y F.

10.

Cada grupo fué tratado mediante una técnica diferente, al objeto de representar las cinco técnicas. Cada grupo comprendía 10 ratas y, para cada tipo de ensayo, se utilizó un grupo de control de 10 animales sin tratar. Todas las ratas de los grupos de ensayo, recibieron una dosis intragástrica de Compuesto X al comienzo de cada uno de los 11 días, justamente después de haberse medido su presión sanguínea. En cada grupo de ensayo, se encontró que el Compuesto X produjo una reducción constante de presión sanguínea equivalente al valor 3 para una dosis diaria regular de 50 mg/kg en las ratas tratadas de acuerdo con la técnica de Ensayo C, de 100 mg/kg en las ratas tratadas de acuerdo con las técnicas de Ensayo A, D y E y de 200 mg/kg en las ratas tratadas de acuerdo con la técnica de Ensayo F.

15.

Se realizó también un ensayo farmacológico sobre el gato anestesiado para demostrar que el Compuesto X está desprovisto de actividad ganglioplégica. En primer lugar, se anotó el tono de la membrana nictitante, tras lo cual se ensayó la reacción contractil de la membrana a estímulos eléctricos de la fibra pregangliónica del nervio simpático cervical.

20.

25.

Se encontró que la dosis intravenosa del Compuesto X hasta

30.



4 mg/kg, no modificó la intensidad de las contracciones de la membrana provocadas por estímulos eléctricos. Esto demostró que el Compuesto X estaba desprovisto de efectos ganglioplé- gicos.

5. Finalmente, se realizó un ensayo farmacológico para averiguar los valores de excreción de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  de otro compuesto preferido de la invención, especialmente:

2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-etil-3-aza-pentametileno)- acetamidina en forma de su dihidrocloruro.

10. Este compuesto preferido es denominado de aquí en adelante Compuesto Y y, como ya se ha indicado anteriormente, posee notables propiedades diuréticas. El diurético ideal ase- gura una excreción incrementada de iones sodio a la vez que mantiene un nivel razonablemente normal de excreción de iones potasio.

15. En este ensayo, se compararon los valores de excre- ción de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  del Compuesto Y con los valores de la hidroclorotiazida.

20. El ensayo fué realizado sobre ratas que habían per- manecido sin tomar alimento alguno durante 18 horas. La sus- tancia a ensayar fué administrada por vía intragástrica inme- diatamente después de una inyección intragástrica de 50 mg/kg de agua destilada. Un grupo de control solo recibió el agua destilada. Se recogió la cantidad total de orina excretada du- rante las 4 horas siguientes a la administración, se midió y se determinó los valores de excreción total de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Estos valores fueron convertidos entonces a miliequivalen- tes por litro (mEq/l.) al objeto de obtener las cifras correc- tas de excreción de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , independientemente del

25. incremento en la cantidad de orina. Se encontró que con el

30.



5. Compuesto Y, a una dosis de 20 mg/kg, la excreción de iones  $\text{Na}^+$ , expresada en mEq/l, era más del cuádruplo mientras que de iones  $\text{K}^+$ , igualmente expresado en mEq/l, se incrementó en menos del 50 %. La misma dosis de hidroclorotiazida, solamente triplicó la excreción de iones  $\text{Na}^+$  a la vez que doblaba la excreción de iones  $\text{K}^+$ . Se realizaron ensayos de toxicidad con los siguientes compuestos de la invención sobre ratas por vía intragástrica, obteniéndose los siguientes resultados:
10. Dihidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina (Compuesto X) -  $\text{LD}_{50}$ : 700 mg/kg.
- Dihidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-etil-3-aza-pentametileno)-acetamidina (Compuesto Y) -  $\text{LD}_{50}$ : 750 mg/kg.
15. Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-etil-3-aza-pentametileno)-acetamidina (descrito aquí como Compuesto Z) -  $\text{LD}_{50}$ : 750 mg/kg.
20. Puesto que las dosis activas de los Compuestos X, Y y Z han resultado ser, bajo las mismas condiciones (rata por vía intragástrica) de 100, 50 y 100 mg/kg, respectivamente, se ha visto que la dosis tóxica está bastante por encima de las cantidades requeridas para producir un efecto farmacológico y que los compuestos citados presentan un amplio margen de seguridad.
25. Podrá apreciarse que para el empleo terapéutico, los compuestos de la invención se administrarán normalmente en forma de una composición farmacéutica, la cual puede encontrarse en una forma de unidad de dosificación apropiada al modo deseado de administración. Así, la composición farmacéutica puede tener la forma, por ejemplo, de una tableta revestida o sin revestir, una cápsula de gelatina dura o blanda o
- 30.

414276



una suspensión oleosa para la administración oral, un supositorio para la administración rectal o una solución no acuosa para la administración por inyección.

5.

Independientemente de la forma de la composición, esta última comprenderá normalmente por lo menos uno de los compuestos de fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente farmacéutico para el mismo. Ejemplos de excipientes que pueden ser utilizados son azúcar de leche, almidones, talco, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido alginico y sílice coloidal. La composición puede contener también un agente barnizante tal como acetoftalato de celulosa y/o un plastificante tal como ftalato de dietilo y, si se desea, un agente sazonante.

10.

15.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención así como las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

EJEMPLO 1

20.

2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina

(a) 2-etil-3-clorometil-benzofurano

25.

En un matraz de tres cuellos, de 3 litros de capacidad, equipado con un agitador, un termómetro de inmersión y un embudo de goteo, se colocan 100 g de trioxano (1,1 moles) y 1,5 litros de ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar vigorosamente para emulsionar la mezcla de reacción, se añaden, gota a gota, 292 g (2 moles) de 2-etilbenzofurano, a la vez que la temperatura se mantiene entre 25 y 30°C. La operación dura unos 45 minutos, tras lo cual se continúa la agitación vigorosa durante 3,5 horas. El contenido del matraz se

30.

414276



transfiere a un decantador de 3 litros, se separa la capa orgánica y la capa acuosa se extrae dos veces con un total de 600 ml de éter de petróleo (p.e. 30-60°C). Las fracciones orgánicas se colocan conjuntamente, se lavan dos o tres veces con agua y a continuación con una solución acuosa de bicarbonato sódico hasta que la solución es neutra. La solución se seca entonces sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida y por último se separa bajo un elevado vacío el 2-etilbenzofurano residual. El residuo bruto de 2-etil-3-clorometil-benzofurano obtenido tiene un peso de 345 g, correspondiente a un rendimiento del 88,6 % del rendimiento teórico. Hierve a 92-99°C a 0,4 mm de Hg con ligera descomposición.

5.

10.

De forma similar, se preparan los siguientes compuestos:

15.

- |                                      |                              |
|--------------------------------------|------------------------------|
| 2-n-propil-3-clorometil-benzofurano  | p.e. 90-98°C<br>0,15 mm.Hg   |
| 2-isopropil-3-clorometil-benzofurano | p.e. 97-102°C<br>0,5 mm.Hg   |
| 2-n-butyl-3-clorometil-benzofurano   | p.e. 104-124°C<br>0,25 mm.Hg |

20.

(b) 2-etil-3-cianometil-benzofurano

En un matraz de tres cuellos, de 3 litros de capacidad, equipado con agitador, un embudo de goteo y un termómetro de inmersión, se colocan 115 g (1,77 moles) de polvo de cianuro de potasio con 8 g de yoduro potásico y 300 ml de dimetilformamida. A esta suspensión, se añaden 344,2 g (1,77 moles) de 2-etil-3-clorometil-benzofurano en estado bruto, a la vez que se agita, y a una velocidad tal que la temperatura del medio de reacción se mantiene en 50°C. La agitación se continúa durante 18 horas a 20°C, tras lo cual se añaden 1,5 litros de

25.

30.

414276



hielo-agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extracta tres veces con 250 ml de benceno. Las fases orgánicas se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por destilación fraccionada.

5. Se obtienen 201,9 g de 2-etil-3-cianometil-benzofurano, que hierve a 108-110°C, bajo 0,1 mm de Hg. Rendimiento, 61,6 %. El producto solidifica y funde a 30°C aproximadamente.

De forma similar, se obtienen los siguientes compuestos:

10.

2-n-propil-3-cianometil-benzofurano	p.e. 123-130°C 0,2 mm.Hg
2-isopropil-3-cianometil-benzofurano	p.e. 104-107°C 0,2 mm.Hg
15. 2-n-butil-3-cianometil-benzofurano	p.e. 135-148°C 0,5 mm.Hg

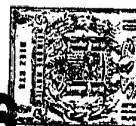
(c) Hidrocioruro de (2-etil-3-benzofuranil)-iminoacetato de etilo

En un matraz de tres cuellos, de 2 litros de capacidad, equipado con agitador, un termómetro de inmersión, un tubo de burbujeo de gas, se colocan 203,5 g (1,1 moles) de 2-etil-3-cianometil-benzofurano con 102 ml de etanol absoluto y 420 ml de éter anhidro. La solución se enfría a -15°C y, mientras se agita, se burbujea a través de la misma, durante 6 horas, gas de ácido clorhídrico seco. Durante toda esta operación, la temperatura se mantiene en -5°C. Se añaden 420 ml más de éter y la solución se deja reposar durante 12 horas a 20°C. El hidrocioruro de (2-etil-3-benzofuranil)-iminoacetato de etilo que precipita, se filtra, se lava con éter y se seca.

20.

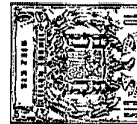
25.

30. De este modo, se obtienen 279,5 g, que funden a 140°C aproximadamente (descomposición). Rendimiento, 95 %.



Por el mismo procedimiento, se preparan los siguientes compuestos a partir de los correspondientes 2-alkil-3-cianometil-benzofuranos:

- 5. Hidrocloruro de (2-metil-3-benzofuranil)-imino acetato de etilo p.f. 118°C
- Hidrocloruro de (2-n-propil-3-benzofuranil)-iminoacetato de etilo p.f. 140°C
- Hidrocloruro de (2-isopropil-3-benzofuranil)-iminoacetato de etilo p.f. 175-176°C.
- 10. Hidrocloruro de (2-n-butil-3-benzofuranil)-iminoacetato de etilo p.f. 122-124°C.
  - (d) 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina
- 15. A una solución de 55 g (0,43 moles) de 1-n-propil-piperazina en 370 ml de metanol, se añaden 114,5 g (0,428 moles) de hidrocloruro de (2-etil-3-benzofuranil)-iminoacetato de etilo. El medio de reacción se deja entonces en reposo durante 48 horas a 20-24°C. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se recibe en 55 ml de isopropanol. La solución se diluye entonces con 550 ml de éter etílico seco, se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente y luego durante 2 horas en un refrigerador a 5°C aproximadamente.
- 20. El precipitado formado se filtra y se lava con éter etílico.
- 25. Mediante este método, se obtienen 117,5 g de hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina, que representa un rendimiento del 78,5 % del valor teórico. P.f. 151-152°C.
- 30. A la vez que se agita una solución de 9,66 g (0,025 moles) de hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina en una mezcla de 100 ml



- de etanol absoluto y 100 ml de metanol, se añade etilato sódico preparado a partir de 0,69 g (0,03 átomos-gramo) de sodio en 100 ml de etanol seco. Después de filtrar el precipitado inorgánico, el disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se recibe en 200 ml de éter etílico seco. La solución así obtenida se trata con carbón animal y el disolvente se evapora bajo presión reducida. Después de secar bajo un elevado vacío, se obtienen 7,8 g de un residuo oleoso constituido por 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina, que representa un rendimiento del 100 % del valor teórico.

- El hidrocloreto de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina previamente obtenido, se convierte a la sal dihidrocloreto como a continuación se indica.

#### Dihidrocloreto

- Se disuelven 110 g de hidrocloreto de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina en 250 ml de etanol seco. A la vez que se agita y enfría, la solución se acidifica por medio de ácido clorhídrico seco disuelto en éter etílico. El medio de reacción se deja reposar durante 1 hora a temperatura ambiente y luego durante 1 hora a 5°C. El precipitado así formado se filtra, se lava con etanol absoluto y con éter. De este modo, se obtienen 106 g de dihidrocloreto de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina, p.f. 273-275°C, lo cual representa un rendimiento del 87 % del valor teórico.

- A partir de la base libre previamente obtenida, se preparan las sales de dihidrobromuro, disulfato y oxalato ácido, del siguiente modo:

414276



Dihidrobromuro

5. Una solución de 1,57 g (0,005 moles) de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina en 15 ml de isopropanol, se acidifica por medio de una solución etérea de ácido bromhídrico. El medio de reacción se diluye con éter seco y los cristales se filtran y recristalizan en una mezcla de metanol/etanol. De este modo, se obtiene el dihidrobromuro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina, p.f. 287-289°C.

10. Disulfato

Una solución de 1,57 g (0,005 moles) de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina en 20 ml de éter etílico, se acidifica por medio de ácido sulfúrico concentrado (95 %, d = 1,83).

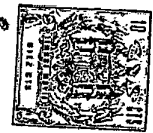
15. El precipitado formado se filtra y recristaliza en metanol. De esta manera, se obtiene el disulfato de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina, p.f. 222-225°C.

Dioxalato ácido

20. Una solución de 1,57 g (0,005 moles) de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina en 15 ml de isopropanol, se acidifica por medio de una solución de 1,35 g (0,015 moles) de ácido oxálico en éter etílico. El precipitado formado se filtra y se recristaliza en metanol conteniendo trazas de ácido oxálico. De esta forma, se obtiene el dioxalato ácido de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina, p.f. 216-218°C.

25. Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero empleando los productos de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:
- 30.

414276



	<u>Compuestos</u>	<u>Punto de fusión (°C)</u>
	2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-etil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	75-78
	Hidrocloruro de	202-204
5.	Dihidrocloruro de	254-257
	Dihidrobromuro de	297-299
	Disulfato de	191-194
	Dioxalato ácido de	222-224 (descomposición)
10.	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-isopropil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	204-207
	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-butil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	167-170
15.	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	179-180
	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N- $\sqrt{3}$ -(2-hidroxi-1-etil)-3-aza-pentametileno $\gamma$ -acetamidina	168-170
20.	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N- $\sqrt{3}$ -(2-hidroxi-1-propil)-3-aza-pentametileno $\gamma$ -acetamidina	206-210
	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-fenil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	226-229
25.	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-bencil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	197-200
	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N- $\sqrt{3}$ -(2-piridil)-3-aza-pentametileno $\gamma$ -acetamidina	237-240 (descomposición)
30.	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-carbetoxi-3-aza-pentametileno)-acetamidina	267 (descomposición)

414276



Compuestos

Punto de fusión °C.

	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-hexametileno)-acetamidina	209-213
5.	Dihidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-etil-3-aza-hexametileno)-acetamidina	175-179
	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-hexametileno)-acetamidina	167-170
	Dihidrocloruro de	279-282
10.	Hidrocloruro de 2-(2-metil-3-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	220-221
	Dihidrocloruro de 2-(2-n-propil-3-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	238-241
15.	Hidrocloruro de 2-(2-isopropil-3-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	196-198
	Hidrocloruro de 2-(2-n-butil-3-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	171-173
	Hidrocloruro de 2-(2-metil-3-benzofuranil)-N,N-tetrametileno-acetamidina	259-260
20.	Hidrocloruro de 2-(2-metil-3-benzofuranil)-N,N-pentametileno-acetamidina	258-259
	Hidrocloruro de 2-(2-metil-3-benzofuranil)-N,N-(3-oxapentametileno)-acetamidina	226-228
25.	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-tetrametileno-acetamidina	256-258
	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-pentametileno-acetamidina	246-247
	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-metil-pentametileno)-acetamidina	196-198
30.	Hidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-oxapentametileno)-acetamidina	244-246
	Hidrocloruro de 2-(2-n-propil-3-benzofuranil)-N,N-pentametileno-acetamidina	221-224

414276



	<u>Compuestos</u>	<u>Punto de fusión °C.</u>
	Hidrocloreto de 2-(2-isopropil-3-benzofuranil)-N,N-pentametileno-acetamidina	224-225
5.	Dihidrocloreto de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N- $\sqrt{3}$ -(4-piridil)-3-aza-pentametileno- $\sqrt{7}$ -acetamidina	>300
	Hidrocloreto de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N- $\sqrt{3}$ -(4-clorofenil)-3-aza-pentametileno- $\sqrt{7}$ -acetamidina	234-236
10.	Hidrocloreto de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N- $\sqrt{3}$ -(4-fluorfenil)-3-aza-pentametileno- $\sqrt{7}$ -acetamidina	210-212
	Hidrocloreto de 2-(2-isopropil-3-benzofuranil)-N,N-(3-etil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	180-184
15.	Hidrocloreto de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-heptametileno-acetamidina	249-253
	Hidrocloreto de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N- $\sqrt{3}$ -(3-trifluometil-fenil)-3-aza-pentametileno- $\sqrt{7}$ -acetamidina	200-203
20.	<u>EJEMPLO 2</u>	
	<u>Dihidrocloreto de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-aza-pentametileno)-acetamidina</u>	
25.	A una suspensión de 8 g (0,03 moles) de hidrocloreto de (2-etil-3-benzofuranil)-iminoacetato de etilo, preparado como se describe en el ejemplo 1, se añaden 3,1 g de trietilamina y 2,65 g de piperazina al 97 % (0,03 moles). La mezcla se deja reposar durante 24 horas a una temperatura de 20-24°C.	
30.	El disolvente se evapora entonces a presión reducida y el residuo se recibe en un poco de agua. La mezcla se alcaliniza por medio de una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extracta con diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavan con agua y el disolvente se evapora a presión reducida.	



5. El residuo se recibe en una mezcla de n-hexano/isopropanol y se deja reposar durante 4 horas a una temperatura de 5°C, tras lo cual se filtra. El filtrado se diluye con éter etílico, se trata con carbón animal, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico disuelto en éter etílico seco.
- Mediante este procedimiento, se obtienen 2,7 g de dihidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranil)-N,N-(3-aza-pentametileno)-acetamidina, el cual se purifica por cristalización en una mezcla de isopropanol/metanol seguido por recristalización en metanol. El producto purificado tiene un p.f. de 263-264°C. Rendimiento (en compuesto no recristalizado): 26 % del rendimiento teórico.
10. EJEMPLO 3  
Dihidrocloruro de 2-(3-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina
15. (a) Hidrocloruro de 3-benzofuranil-iminoacetato de etilo
20. En un matraz de tres cuellos, de 250 ml, equipado con un agitador mecánico, un termómetro de inmersión, un tubo de burbujeo de gas y un tubo de salida, se introducen 3,4 g (0,0216 moles) de 3-cianometil-benzofurano, 4 ml de etanol anhidro y 40 ml de éter etílico seco. La solución se enfría a -15°C y se burbujea a través de la misma, durante 6 horas, con agitación, ácido clorhídrico gaseoso seco. Durante esta operación, la temperatura se mantiene por debajo de -5°C.
25. A continuación, se añaden 40 ml de éter seco y el medio de reacción se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente. El precipitado así formado se filtra y se lava con éter etílico seco.
30. Mediante este procedimiento, se obtienen 3,15 g de hidrocloreuro de 3-benzofuranil-iminoacetato de etilo, p.f. 138



- 141°C, lo que representa un rendimiento del 60 % del valor teórico.

(b) Dihidrocloruro de 2-(3-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina

5. Mientras se agita, se añaden 3,13 g (0,0131 moles) de hidrocloreuro de 3-benzofuranil-iminoacetato de etilo a una solución de 1,39 g de N-metil-piperazina al 97 % (0,0135 moles) en 10 ml de metanol.

10. El medio de reacción se deja reposar durante 48 horas a temperatura ambiente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se recibe en un poco de agua. La mezcla se alcaliniza por medio de una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extracta dos veces con éter. Las fases orgánicas recogidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y el disolvente se evapora a presión

15. reducida. El residuo se recibe en éter etílico fresco y la solución se acidifica con ácido clorhídrico disuelto en éter etílico. El precipitado formado, se purifica por cristalización en una mezcla de metiletilcetona/isopropanol/éter etílico y se recristaliza en una mezcla de metiletilcetona/isopropanol.

20. Mediante este procedimiento, se obtiene una primera fracción de 0,7 g de dihidrocloruro de 2-(3-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina, p.f. 249-252°C (descomposición), lo que representa un rendimiento del 22 % del valor teórico.

25. EJEMPLO 4

Hidrocloruro de 2-(3-etil-2-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina

30. (a) 2-clorometil-3-etil-benzofurano

En un matraz de tres cuellos, de 500 ml, equipado con



414276

- un agitador mecánico, un termómetro de inmersión y un embudo de goteo, se colocan 10 g (unos 0,11 moles) de trioxano y 150 ml de ácido clorhídrico concentrado. A esta solución se añaden, gota a gota, con fuerte agitación, 29,2 g (0,2 moles) de
5. 3-etil-benzofurano, teniendo cuidado de mantener la temperatura en 25-30°C aproximadamente.
- Esta operación dura unos 30 minutos, tras lo cual se mantiene la agitación durante 2 horas más. El contenido del matraz se vierte entonces en un decantador y la fase orgánica se
10. extracta tres veces con éter de petróleo (p.e. 30-60°C). Los extractos se recogen, se lavan cuatro veces con agua destilada y se secan sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtra, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se somete a destilación fraccionada. Mediante este procedimiento, se obtienen 24,9 g de 2-clorometil-3-etil-benzofurano,
15. p.e. 84°C (bajo 0,2 mm de Hg), lo que representa un rendimiento del 64 % del valor teórico.
- (b) 2-cianometil-3-etil-benzofurano
- En un matraz de 500 ml, equipado con un agitador mecánico y un embudo de goteo, se introducen 9,1 g (0,14 moles)
20. de cianuro potásico en polvo, 0,1 g de yoduro potásico y 50 ml de dimetilformamida. Mientras se agita, se añaden 24,5 g (0,126 moles) de 2-clorometil-3-etil-benzofurano. La operación dura unos 45 minutos, tras lo cual se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añaden entonces 200 ml
25. de agua fría como el hielo y la fase orgánica se extracta cuatro veces con éter etílico. Los extractos se recogen, se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtra, el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se somete a destilación fraccionada. Mediante este método,
- 30.



se obtienen 13,3 g de 2-cianometil-3-etil-benzofurano, p.f. 54-55°C (en n-hexano), lo que representa un rendimiento del 57 % del valor teórico.

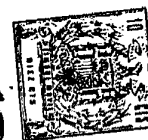
5. (c) Hidrocloruro de 3-etil-2-benzofuranil)-iminoacetato de etilo

En un matraz de tres cuellos, de 500 ml, equipado con un agitador mecánico, un termómetro de inmersión y un tubo de burbujeo de gas, se colocan 35 g (0,189 moles) de 2-ciano-  
 10. metil-3-etil-benzofurano, 18 ml de etanol absoluto y 100 ml de éter etílico anhidro. La solución se enfría a -15°C y, a la vez que se agita, se burbujea a través de la misma, durante 6 horas, ácido clorhídrico seco. Durante toda esta operación, la temperatura se mantiene entre -15°C y -5°C. Se añaden 200 ml  
 15. más de éter etílico seco y la solución se deja reposar durante 14 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se enfría a -20°C. El hidrocloruro de iminoéster precipitado se filtra, se lava con éter seco y se seca bajo vacío en presencia de tabletas de hidróxido potásico. Mediante este procedimiento, se obtienen 35,6 g de hidrocloruro de (3-etil-2-benzofuranil)-  
 20. iminoacetato de etilo, p.f. 120°C (descomposición), lo que representa un rendimiento del 70 % del valor teórico.

(d) Hidrocloruro de 2-(3-etil-2-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina

25. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 anterior, pero utilizando hidrocloruro de (3-etil-2-benzofuranil)-iminoacetato de etilo y 1-metil-piperazina, se obtiene el hidrocloruro de 2-(3-etil-2-benzofuranil)-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina, p.f. 234-237°C (descomposición).

30. Empleando el mismo procedimiento, se prepara también el siguiente compuesto de fórmula I:



<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión</u> (°C.)
Hidrocloruro de 2-(3-etil-2-benzofuranil)- N,N-(3-aza-pentametileno)-acetamidina	220-224

EJEMPLO 5

2-(2-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-  
acetamidina

(a) Hidrocloruro de (2-benzofuranil)-iminoacetato de etilo

En un matraz de tres cuellos, de 500 ml, acoplado con un agitador mecánico, un termómetro de inmersión, un tubo de burbujeo de gas y un tubo de salida, se disuelven 31,4 g (0,2 moles) de 2-cianometil-benzofurano en 13 ml de etanol seco y 70 ml de éter etílico anhidro. La solución se enfría a  $-15^{\circ}\text{C}$ , y, mientras se agita, se burbujea a través de la misma, durante unas 6 horas, ácido clorhídrico seco. Durante toda esta operación, la temperatura se mantiene entre  $-15$  y  $-5^{\circ}\text{C}$ , tras lo cual se detiene el burbujeo y la mezcla se diluye con 400 ml de éter etílico seco y se deja reposar durante 12 horas. El precipitado así formado se filtra, se lava tres veces con éter etílico seco y se seca bajo vacío en un desecador en presencia de tabletas de hidróxido potásico.

Mediante este procedimiento, se obtienen 28,75 g de hidrocloruro de 2-benzofuranil-iminoacetato de etilo, p.f.  $138^{\circ}\text{C}$ , lo que representa un rendimiento del 60 % del valor teórico.

(b) Hidrocloruro de 2-(2-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina

A una solución de 1,51 g (0,0118 moles) de 1-n-propilpiperazina en 7 ml de metanol, se añaden 2,8 g (0,0117 moles) de hidrocloruro 2-benzofuranil-iminoacetato de etilo. La mezcla se deja reposar durante 7 días a una temperatura de  $25^{\circ}\text{C}$ .



- Se añade éter etílico seco a la mezcla de reacción para precipitar el producto de reacción. La fase oleosa se decanta, se separa del disolvente y se recibe en éter etílico fresco. La precipitación de la amidina se provoca por raspado de la pared interior del recipiente de reacción con una varilla de cristal.
5. El precipitado resultante se filtra y se purifica por cristalización en una mezcla de isopropanol/éter etílico. Después de la recristalización en una mezcla de acetato de etilo/metanol, se obtiene 1 g de hidrocloreuro de 2-(2-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina, p.f. 213-216°C, lo que
10. representa un rendimiento del 27 % del valor teórico.

EJEMPLO 6

Hidrocloreuro de 2-(2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina

15. (a) Acido (2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-acético
- Una solución de 30,1 g (0,1475 moles) de ácido (2-etil-3-benzofuranil)-acético en 225 ml de ácido acético glacial, se hidrogena en un bombo Parr a 4,9 kg/cm<sup>2</sup>, en presencia de 10 g de 10 % de paladio sobre carbón activo y con
20. suave calentamiento por medio de una lámpara de infra-rojos. Transcurridas unas 4 horas, se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. La solución se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se recibe en una solución acuosa al 10 % en peso de carbonato potásico y la solución resultante se extracta una vez con éter etílico. La solución que
25. contiene la sal potásica del ácido, se acidifica con ácido clorhídrico. El ácido (2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-acético resultante se extracta con éter etílico y se lava con agua. La solución etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro
30. y el disolvente se evapora. El residuo así obtenido se



purifica por cristalización en una mezcla de n-hexano/benceno/éter de petróleo (p.e. 30-60°C).

5. De este modo, se obtienen 14,9 g de ácido (2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-acético, p.f. 130-133°C, lo que representa un 49 % del valor teórico.

(b) 2-(2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-acetamida

10. A una solución de 20,6 g (0,1 moles) de ácido (2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-acético en 100 ml de benceno anhidro, se añaden 50 ml de cloruro de tionilo recién destilado y unas cuantas gotas de dimetilformamida. La mezcla de reacción se refluxe durante 4 horas tras lo cual el disolvente se evapora hasta sequedad. El cloruro de (2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-acetilo bruto así obtenido, se recibe en 250 ml de éter etílico anhidro. La solución se enfría en

15. hielo-agua y se pasa a través de la misma amoníaco gaseoso seco. Se forma un copioso precipitado de amida y cloruro amónico. El disolvente se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se recibe en agua destilada. El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca.

20. De este modo, se obtienen 16,4 g de (2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-acetamida en bruto (80 % del valor teórico) que se purifica por cristalización en benceno, p.f. 134-136°C.

(c) (2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-acetoni trilo

25. A una solución de 30,75 g (0,15 moles) de (2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-acetamida en 600 ml de tolueno anhidro se añaden 75 g de pentóxido de fósforo. El medio de reacción se refluxe durante 16 horas, se deja enfriar a 60°C y se decanta la capa de tolueno. El residuo se descompone cuidadosamente añadiendo agua y entonces se extracta tres veces

30.



con éter etílico. Los extractos etéreos se recogen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se añaden a la fase de tolueno. Los disolventes se evaporan a presión reducida y el residuo oleoso obtenido se purifica por destilación y se solidifica después de unas cuantas horas.

5.

Mediante este procedimiento, se obtienen 19,1 g de 2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-acetonitrilo, p.e. 117 - 120°C (bajo 0,5 mm de Hg), lo que representa un rendimiento del 68 % del valor teórico.

10.

(d) Hidrocloreuro de (2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-iminoacetato de etilo

15.

Se mantiene entre -15 y -5°C, una solución, protegida de la humedad, de 10 g (0,0535 moles) de (2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-acetonitrilo en una mezcla de 10 ml de etanol absoluto y 100 ml de éter etílico seco, a la vez que se burbujea, a través de la misma, durante 6 horas, ácido clorhídrico seco. La mezcla de reacción se deja reposar a 20°C durante 15 horas y el éter etílico así como el etanol en exceso se evaporan hasta sequedad a temperatura ambiente. El producto bruto así obtenido se seca bajo vacío en un desecador sobre tabletas de hidróxido potásico y, a continuación, se recibe en 300 ml de éter etílico seco. El precipitado formado después de cierto tiempo, se filtra y se lava con éter etílico seco.

20.

25.

De este modo, se obtienen 8,64 g de hidrocloreuro de (2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-iminoacetato de etilo, p.f. 100°C, lo que representa un rendimiento del 60 % del valor teórico.

30.

(e) Hidrocloreuro de 2-(2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina



5. A una solución de 1,35 g (0,015 moles) de 1-n-propil-piperazina en 20 ml de metanol, se añaden 2,83 g (0,015 moles) de hidrocioruro de (2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-imino-acetato de etilo. La mezcla de reacción se deja reposar durante 4 días a 20°C. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo pastoso se cristaliza en una mezcla de isopropanol/éter etílico.

10. De este modo, se obtienen 2,1 g de hidrocioruro de 2-(2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-azapentametileno)-acetamidina, p.f. 205-208°C que representa un rendimiento del 67 % del valor teórico.

Mediante el procedimiento anteriormente descrito, pero utilizando 1-etil-piperazina se obtiene el siguiente compuesto:

15.	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión (°C)</u>
	Hidrocioruro de 2-(2-etil-2,3-dihidro-3-benzofuranil)-N,N-(3-etil-3-azapentametileno)-acetamidina	224-226

EJEMPLO 7

20. Hidrocioruro de 2-(2,3-dihidro-2-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-azapentametileno)-acetamidina

(a) (2,3-dihidro-2-benzofuranil)-acetamidina

25. Se burbujea amoniaco gaseoso seco, a 5°C, a través de 250 ml de éter etílico seco conteniendo cloruro de (2,3-dihidro-2-benzofuranil)-acetilo, obtenido a partir de 31 g (0,174 moles) de ácido (2,3-dihidro-2-benzofuranil)-acético.

30. Después de la saturación, el medio de reacción se deja reposar durante 1 hora y el disolvente se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se recibe en agua, se agita y se filtra entonces. El precipitado así obtenido

414276



se lava con agua y se seca.

5. De este modo, se obtienen 29,9 g de (2,3-dihidro-2-benzofuranil)-acetamida en bruto (97 % del valor teórico), la cual se purifica por cristalización en una mezcla de isopropanol/éter etílico; p.f. 168-170°C.

(b) (2,3-dihidro-2-benzofuranil)-acetonitrilo

10. A una solución de 32,8 g (0,185 moles) de (2,3-dihidro-2-benzofuranil)-acetamida en 1000 ml de tolueno seco, se añaden 75 g de pentóxido de fósforo. La mezcla de reacción se refluje durante 20 horas, dejándose entonces enfriar a unos 60°C.

15. La fase acuosa se decanta, se descompone cuidadosamente el residuo con agua y la mezcla se extrae tres veces con éter etílico. Los extractos etéreos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro. La fase de tolueno se recoge con la fase etérea, se evapora bajo vacío la mezcla de disolventes y el residuo obtenido se purifica por destilación.

20. De este modo, se obtienen 22,9 g de (2,3-dihidro-2-benzofuranil)-acetonitrilo, p.e. 105-106°C (bajo 0,5 mm de Hg), lo que representa un 78 % del valor teórico.

(c) Hidrocioruro de (2,3-dihidro-2-benzofuranil)-iminoacetato de etilo

25. Se burbujea, durante 6 horas, gas de ácido clorhídrico seco a través de una solución de 11,03 g (0,075 moles) de (2,3-dihidro-2-benzofuranil)-acetonitrilo en una mezcla de 100 ml de éter etílico seco y 10 ml de etanol absoluto, la cual se mantiene a una temperatura entre -15 y -5°C y protegida de la humedad. Se añaden 250 ml más de éter etílico seco y el medio de reacción se deja reposar durante 3 días a 0°C. El  
30. precipitado obtenido se filtra, se lava con éter etílico seco



y se seca bajo vacío en un desecador sobre tabletas de hidróxido potásico.

5. Mediante este procedimiento, se obtienen 10,7 g de hidrocioruro de (2,3-dihidro-2-benzofuranil)-iminoacetato de etilo, p.f. 113-115°C, lo que representa un rendimiento del 59 % del valor teórico.

(d) Hidrocioruro de 2-(2,3-dihidro-2-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina

10. A una solución de 2,35 g (0,0183 moles) de 1-n-propilpiperazina en 20 ml de metanol, se añaden 4,4 g (0,0182 moles) de hidrocioruro de (2,3-dihidro-2-benzofuranil)-iminoacetato de etilo. La mezcla de reacción se deja reposar durante 48 horas a 20°C. Añadiendo éter etílico, el producto de reacción se precipita en forma oleosa. El precipitado se recibe en 15. unos cuantos mililitros de isopropanol y se añade entonces éter etílico hasta que aparece la turbidez. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente y algunos días más tarde, se filtra el precipitado formado.

20. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,4 g de hidrocioruro de 2-(2,3-dihidro-2-benzofuranil)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina, p.f. 207-209°C, lo que representa un rendimiento del 6,8 %.

EJEMPLO 8

25. Se preparan tabletas comprimiendo polvos no granulados de los siguientes ingredientes, de acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas:

414276



	<u>Ingrediente</u>	<u>mg. por tableta</u>
	Dihidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranyl)-N,N-(3-etil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	50
5.	Azucar de leche	75
	Almidón	57
	Polivinilpirrolidona	5
	Acido algínico	6
	Talco	5
10.	Sílice coloidal	0,5
	Estearato de magnesio	1,5
		<hr/>
		200 mg.

EJEMPLO 9

Se preparan tabletas comprimiendo polvos no granulados de los siguientes ingredientes, de acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas:

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg. por tableta</u>
	Dihidrocloruro de 2-(2-etil-3-benzofuranyl)-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	100
20.	Azucar de leche	100
	Almidón	76
	Polivinilpirrolidona	6
	Acido algínico	8
25.	Talco	6
	Sílice coloidal	1
	Estearato de magnesio	3
		<hr/>
		300 mg.

Las tabletas preparadas de acuerdo con los ejemplos 8 ó 9, pueden ser barnizadas y plastificadas por medio de



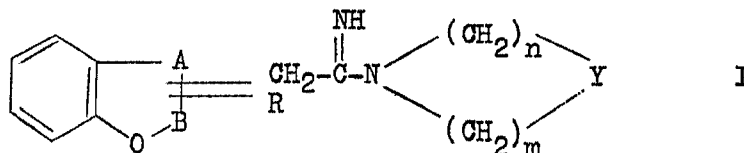
acetofalato de celulosa y ftalato de dietilo, respectivamente.

N O T A

=====

- 5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 20.436 de 2 de mayo de 1.972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACETAMIDINA; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

1.- Procedimiento para preparar derivados de acetamidina, de fórmula general:

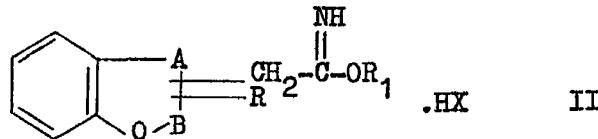


- 20. en la que A-B representa HC-CH ó C=C, R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, Y representa un átomo de oxígeno, un grupo CH<sub>2</sub> ó CH-CH<sub>3</sub>, o un grupo NH ó NH sustituido tal como, por ejemplo, un grupo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, 2-hidroxi-etilamino, 2-hidroxi-n-propilamino, carbetoilamino, fenilamino, clorofenilamino, fluorfenilamino, trifluorometil-
- 25.



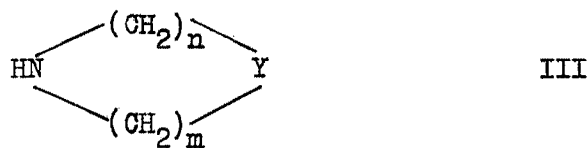
fenilamino, bencilamino, 2-piridilamino ó 4-piridilamino, n representa un entero de 1 a 3 y m representa el entero 2 ó 3; y las sales de adición de ácido simples (mono) y dobles (di) farmacéuticamente aceptables de estos derivados de acetamidina; caracterizado porque comprende hacer reaccionar, en un medio orgánico inerte, una sal de iminoéster de fórmula general:

5.



en la que A-B y R se definen como anteriormente, R<sub>1</sub> representa un radical alquilo inferior de cadena recta con 1 a 4 átomos de carbono y X representa el anión de un ácido inorgánico fuerte, con una amina cíclica secundaria de fórmula general:

10.



en la que Y, n y m se definen como anteriormente, para formar la sal correspondiente del derivado de acetamidina requerido, la cual puede convertirse en una sal doble por reacción con la cantidad necesaria del ácido apropiado, o puede hacerse reaccionar con una base para dar el correspondiente derivado de acetamidina en forma de la base libre la cual, si se desea, puede hacerse reaccionar con una cantidad estequiométrica de un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal de adición de ácido, simple o doble, diferente, farmacéuticamente aceptable.

15.

20.

*B*

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-



414276

terizado porque el medio orgánico inerte es un medio alcohólico, tal como metanol o etanol.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de iminoéster de fórmula II se hace reaccionar con la amina cíclica secundaria de fórmula III a temperatura ambiente.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el anión de un ácido inorgánico fuerte representado por X es  $\text{Br}^-$ ,  $\text{Cl}^-$  ó  $\text{SO}_4\text{H}^-$ .

10. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la base es un alcoholato sódico en un medio alcohólico anhidro.

15. 6.- Procedimiento para preparar derivados de acetamidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 39 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

L A B A Z. - 2 MAY 1973

I. GOMEZ ACEBO Y MOYET  
p. p. Firmados L. Gasto Fernández