

286
PATENTE DE INVENCION



Br. 107.

415267

415267

F. C. 27-5-75

Int. Cl.²: C07D, A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

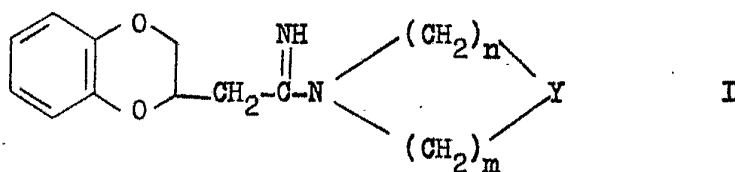
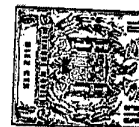
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE ACETAMIDINA.

Solicitante: LABAZ, entidad francesa, residente en 39, Avenue Pierre
1er de Serbie, Paris 8e, Francia.

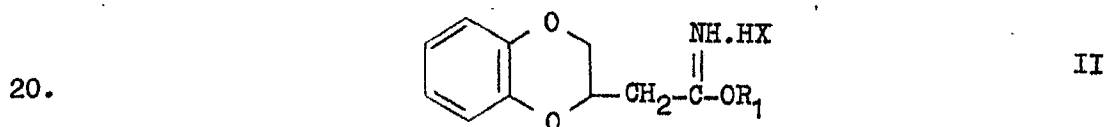
Esta invención se relaciona con un procedimiento
para preparar nuevos derivados de acetamidina que poseen
actividad farmacológica.

Los derivados de acetamidina obtenidos mediante
5. el procedimiento de la invención, pueden representarse por
la fórmula general:

- 2 -
415267



- en la que Y representa un átomo de oxígeno, un grupo CH_2 ó $\text{CH}-\text{CH}_3$ ó un grupo NH o NH sustituido tal como, por ejemplo, un grupo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, 2-hidroxi-etilamino, 2-hidroxi-n-propilamino, carbetoamino, fenilamino, clorofenilamino, fluorfenilamino, trifluormetil-fenilamino, bencilamino, 2-piridilamino ó 4-piridilamino, n representa un entero de 1 a 3 y m representa el entero 2 ó 3.
10. Dentro del alcance de la presente invención, se incluyen 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 en un medio alcoholico tal como, por ejemplo, metanol o etanol, con preferencia a temperatura ambiente, una sal de iminoéster representada por la fórmula general:



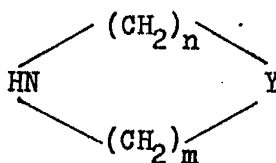
415267



- 3 -

en la que R_1 representa un radical alquilo inferior de cadena recta con 1 a 4 átomos de carbono y X representa un anión de un ácido inorgánico fuerte, preferiblemente Br^- , Cl^- ó SO_4H^- , con una amina cíclica secundaria representada por la fórmula general:

5.



III

en la que Y , n y m se definen como anteriormente, para formar la sal correspondiente del compuesto requerido de fórmula I, la cual puede convertirse entonces en una sal doble mediante 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 entonces con una cantidad estequiométrica de un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal de adición de ácido simple o doble, diferente, farmacéuticamente aceptable.

10.

15.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse mediante reacción, bajo condiciones prácticamente anhidras y en presencia de un ácido inorgánico fuerte, de 2-cianometil-1,4-benzodioxano con un alcohol normal que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. El 2-cianometil-1,4-benzodioxano es un compuesto conocido que ha sido publicado, por ejemplo, en *J. Med. Chem.* 8,

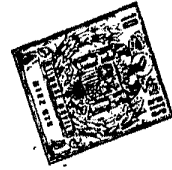
20.



446-456 (1965).

- Se ha descubierto que los compuestos obtenidos mediante la invención poseen valiosas propiedades farmacológicas ya que alguno de los mismos ejercen un marcado efecto anti-hipertensivo en combinación con una acción sedante sobre la capacidad motora, mientras que otros poseen solamente una acción secante sobre la capacidad motora, lo cual sugiriría que no existe necesariamente ninguna relación directa entre las dos propiedades cuando se presentan en una y en la misma molécula.
- 5.
10. Las propiedades anti-hipertensivas de los compuestos obtenidos según la invención, los hace probablemente valiosos en el tratamiento clínico de desórdenes del sistema cardiovascular caracterizados por una elevada presión sanguínea. El hecho de que estos compuestos poseen también una acción sedante sobre la capacidad motora, puede servir también para realzar su acción anti-hipertensiva. De hecho, se ha reconocido que puede mantenerse un estado de hipertensión, e incluso intensificarse, por la hiperactividad de aquellas partes del sistema nervioso central que modulan normalmente la actividad de los centros bulbares
- 15.
20. incluyendo el centro vasomotor. Este último influencia directamente el tono de las paredes arteriales y, en consecuencia, el nivel de la presión sanguínea arterial.
25. Las causas fundamentales de la hipertensión en el hombre son desconocidas y se han desarrollado muchas teorías, ninguna de las cuales suministra una contestación completamente sa-

415267



- 5 -

tisfactoria. Sin embargo, es cierto que la hipertensión no se debe a una sola causa sino a una combinación de factores que pueden variar de un caso a otro.

5. En la actualidad existen numerosas sustancias que son capaces de reducir las altas presiones sanguíneas. Aunque muchas de estas sustancias proporcionan resultados satisfactorios con respecto a la hipertensión real misma, no están desprovistas sin embargo de efectos secundarios indeseables. Así, por ejemplo, los diuréticos pueden conducir a un agotamiento de reservas de potasio del cuerpo mientras que los antiadrenérgicos y, más particularmente, los agentes α -antiadrenérgicos que son adrenolíticos, pueden dar lugar a hipotensión ortostática, bradicardia, hiperacidez del sistema gastro-intestinal e incluso a una depresión severa. Aquellos que están basados en alanina son conocidos por causar retención de sal y agua, congestión nasal y, a veces, hipotensión ortostática, mientras que los agentes bloqueantes de β -receptores pueden conducir a fatiga, letargo y vértigo. Las hidrazino-ftalazinas pueden causar dolores de cabeza, náuseas y anorexia.
- 10.
- 15.
20. Un cierto número de los agentes antihipertensivos conocidos hasta el presente, ejercen un efecto ganglioplégico ya que interrumpen los impulsos simpaticotónicos causando de este modo la relajación de las paredes vasculares. Este fenómeno puede ser peligroso en aquellos casos en los cuales el paciente requiere una tonicidad incrementada de las paredes vasculares como
- 25.



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.

- Gran parte de estos inconvenientes son evitados o por lo menos mitigados, mediante los compuestos obtenidos según la invención y, en particular, por los compuestos preferidos:
5. 2-[1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamida y
- 2-[1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamida,
10. siendo empleados estos compuestos convenientemente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los hidroclocloruros que más adelante se definen, respectivamente, como compuesto A y compuesto B.
15. Por ejemplo, los compuestos obtenidos según la invención no ejercen ningún efecto gangliopléxico o adrenolítico a la vez que su acción antihipertensiva es fácil de controlar. Esta última ventaja se debe al hecho de que el efecto antihipertensivo es moderado al principio e incrementa gradualmente de
20. intensidad de acuerdo con la dosis administrada, eliminando de este modo el peligro de la caída repentina de presión arterial que puede ocurrir cuando se utilizan agentes que ejercen un efecto antihipertensivo demasiado rápido. En adición, la acción antihipertensiva de los compuestos de la invención se ejerce
25. con poco o ningún efecto lateral indeseable y con un grado de

415267

- 7 -



toxicidad extremadamente bajo, a la vez que no se ha observado ningún signo de pérdida de actividad debido a habituación.

5. Partiendo del hecho de que las causas de la hipertensión son desconocidas pero indudablemente numerosas y variadas, es evidente que ninguna sustancia simple puede tener una eficacia máxima en todos los casos. Por consiguiente, existe siempre un lugar para otras sustancias eficaces tales como las aquí descritas.

10. Finalmente, debe observarse que los compuestos de la invención proporcionan similarmente una valiosa medicación de reemplazamiento. Con frecuencia ocurre, de hecho, que cuando se administra el mismo agente terapéutico 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. Bajo estas
15. circunstancias, puede esperarse de los compuestos de la invención como antes se ha indicado, que constituyen unos agentes de reemplazamiento extremadamente valiosos.

20. Se han realizado ensayos farmacológicos al objeto de demostrar las propiedades antihipertensivas de los compuestos de la invención así como su efecto sedante sobre la capacidad motora, al igual que con el fin de detectar cualquier actividad ganglioplégica o adrenolítica.

25. En los ensayos relacionados con la actividad antihipertensiva, se adoptó la siguiente escala de valores:



<u>Valor</u>	<u>Reducción de presión arterial</u>
1 corresponde a	5 a 10 mm. Hg
2 corresponde a	10 a 20 mm. Hg
3 corresponde a	20 a 30 mm. Hg
5. 4 corresponde a	30 a 40 mm. Hg

En todos los ensayos antihipertensivos, el compuesto a ensayar fué administrado intragastricamente, a menos que se especificara lo contrario. En los ensayos agudos, se administró una sola dosis y se midió la presión sanguínea cada hora durante 6 horas después de la administración. En los ensayos crónicos, la presión sanguínea fué medida cada día justamente antes de que se administrara la dosis diaria.

El primer ensayo antihipertensivo fué realizado sobre ratas machos que pesaban entre 140 y 170 g y en las cuales se había inducido la hipertensión renal crónica mediante la técnica de Grollman [*Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 57, 102 (1944)]. Según esta técnica, los animales son anestesiados con éter y uno de los riñones se desplaza de su sitio sin desunirse del cuerpo, habiendo sido primeramente liberada la glándula suprarrenal del riñón pero por lo demás permaneciendo intacto. El riñón se ata entonces con hilo en forma de un ocho, lo suficientemente fuerte para alterar ligeramente la forma elipsoidal del órgano. Transcurridos 10 días, se extrae completamente el otro riñón junto con su glándula suprarrenal. Aproximadamente cuatro semanas después de la segunda operación, la mayor parte de los animales

415267



- 9 -

experimentó una severa hipertensión, excediendo la presión sistólica en la mayoría de los casos de 180 mm de Hg.

5. Grupos de ratas, tratadas de este modo, recibieron los compuestos de la invención en una dosis de 100 mg/kg por vía intragástrica. La presión arterial se midió inmediatamente y 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas después de la administración.

Los compuestos preferidos citados anteriormente, proporcionaron los resultados máximos mostrados a continuación junto con los tiempos .

10.	<u>Compuesto</u>	<u>Valor</u>
	A	4 después de 5 horas
	B	3 después de 4 horas

15. En este mismo ensayo, el compuesto A fué también administrado intragastricamente en dosis de 12,5, 25 y 50 mg/kg, que proporcionaron, respectivamente, un valor de 1 de reducción de la presión después de 4 horas, un valor de 2 después de 5 horas y un valor de 3 después de 5 horas.

20. Por vía duodenal, en una dosis de 50 mg/kg, el compuesto A proporcionó, en el mismo ensayo, un valor de reducción de la presión de 3 después de 1 hora y un valor de 4 después de 3, 4, 5 y 6 horas.

25. En el mismo ensayo realizado con un agente antihipertensivo conocido, en especial α -metil-(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina, se encontró que era necesario una dosis intragástrica de 400 mg/kg de este compuesto para obtener un valor de activi-



dad de 3.

Otro agente reconocido por poseer propiedades antihipertensivas, en especial hidroclorotiazida, resultó ser inactivo en este ensayo a una dosis de 200 mg/kg por vía intragástrica.

5.

El compuesto A fué administrado también intragastricamente a ratas, en dosis diarias de 12,5, 25 y 50 mg/kg en ensayos crónicos de una duración de 11 días. A continuación, se resumen los valores máximos de reducción por dosis junto con la indicación del tiempo:

10.

<u>Dosis</u>	<u>Valor</u>
12,5 mg/kg por día	1 después de 7 días
25,0 mg/kg por día	2 después de 8 días
50,0 mg/kg por día	4 después de 8 días

15.

En el segundo ensayo antihipertensivo, se provocó en ratas hembras, que pesaban 100 g aproximadamente, un estado de hipertensión notable. Bajo anestesia, se extrajo un riñón con la correspondiente glándula adrenal, tras lo cual se administró subcutáneamente una dosis diaria de 50 mg/kg de acetato de desoxicorticosterona, cinco días a la semana durante cuatro semanas consecutivas. Durante todo este periodo, el agua de beber de los animales contenía 1 % de cloruro sódico. Hacia el final del tratamiento, la presión arterial subió a 200 mm de Hg aproximadamente.

20.

25.

El compuesto A se administró a estas ratas en dosis

415267

- 11 -



de 12,5, 25 y 50 mg/kg tanto en los ensayos agudos como en los crónicos.

En el ensayo agudo, se registraron los siguientes valores máximos de reducción:

5.	<u>Dosis</u>	<u>Valor</u>
	12,5 mg/kg	1 después de 4 horas
	25,0 mg/kg	2 después de 5 horas
	50,0 mg/kg	3 después de 4 horas

Los resultados correspondientes en el ensayo crónico, fueron:

10.	<u>Dosis</u>	<u>Valor</u>
	12,5 mg/kg por día	1 después de 5 días
	25,0 mg/kg por día	2 después de 5 días
	50,0 mg/kg por día	3 después de 8 días

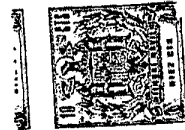
15. En el tercer ensayo antihipertensivo, ratas machos de 21 a 23 días de edad y con un peso de aproximadamente 55 g, recibieron, durante las seis semanas después del destete, alimento normal al cual se había añadido 6 % de cloruro sódico. Al término de este periodo, la presión arterial sistólica media era

20. de 180 mm de Hg.

Igualmente, se efectuaron aquí ensayos agudos y crónicos con el compuesto A, en dosis de 12,5, 25 y 50 mg/kg.

Los valores máximos de reducción obtenidos en el ensayo agudo, fueron los siguientes:

25.	<u>Dosis</u>	<u>Valor</u>
	12,5 mg/kg	1 después de 4 horas



<u>Dosis</u>	<u>Valor</u>
25,0 mg/kg	2 después de 3 horas
50,0 mg/kg	4 después de 3 horas

En el ensayo crónico, se registraron los siguientes

5. resultados:

<u>Dosis</u>	<u>Valor</u>
12,5 mg/kg por día	1 después de 6 días
25,0 mg/kg por día	2 después de 4 días
50,0 mg/kg por día	3 después de 6 días

10. En el cuarto ensayo antihipertensivo, ratas jóvenes, tan pronto como fueron destetadas, experimentaron nefrectomía unilateral tras lo cual recibieron la dieta normal a la que se había añadido 6 % de cloruro sódico. Al término de 5 ó 6 semanas, la presión arterial media era superior a 180 mm de Hg.

15. El compuesto A fué administrado, tanto en los ensayos agudos como en los crónicos, en dosis de 12,5, 25 y 50 mg/kg.

Los valores máximos de reducción de la presión obtenidos en el ensayo agudo, fueron los siguientes:

	<u>Dosis</u>	<u>Valor</u>
20.	12,5 mg/kg	1 después de 4 horas
	25,0 mg/kg	2 después de 5 horas
	50,0 mg/kg	3 después de 5 horas

Los resultados correspondientes en el ensayo crónico, fueron:

	<u>Dosis</u>	<u>Valor</u>
25.	12,5 mg/kg por día	2 después de 8 días

415267

- 13 -



<u>Dosis</u>	<u>Valor</u>
25,0 mg/kg por día	2 después de 8 días
50,0 mg/kg por día	3 después de 9 días

5. En el quinto ensayo antihipertensivo, se produjo la hipertensión en ratas machos que pesaban de 200 a 250 g, mediante denervación sinocarótida y aórtica de acuerdo con la técnica descrita por E.M. KRIEGER en *Circulation Research*, Vol. XV, Diciembre 1964.

10. Igualmente, el compuesto A se administró aquí en dosis de 12,5, 25 y 50 mg/kg en los ensayos agudos y crónicos.

Los resultados obtenidos en el ensayo agudo, fueron los siguientes:

<u>Dosis</u>	<u>Valor</u>
12,5 mg/kg	2 después de 4 horas
15. 25,0 mg/kg	3 después de 5 horas
50,0 mg/kg	4 después de 3 horas

Los resultados correspondientes en el ensayo crónico fueron:

<u>Dosis</u>	<u>Valor</u>
20. 12,5 mg/kg por día	1 después de 8 días
25,0 mg/kg por día	2 después de 9 días
50,0 mg/kg por día	4 después de 4 días

25. Se realizó el sexto ensayo antihipertensivo sobre ratas macho pertenecientes a una raza que ha sido especialmente criada para producir animales que tienen elevada presión sangui-



nea. Los animales utilizados en este ensayo tenían 10 semanas de edad y una lectura de presión sanguínea en la región de 180 mm de Hg.

5. En esta serie, el compuesto A dió los siguientes resultados en los ensayos agudos y crónicos, en las dosis de 25, 50 y 100 mg/kg en el ensayo agudo y en las dosis de 25, 100 y 200 mg/kg en el ensayo crónico.

Agudo

	<u>Dosis</u>	<u>Valor</u>
10.	25 mg/kg	2 después de 4 horas
	50 mg/kg	3 después de 4 horas
	100 mg/kg	4 después de 4 horas

Crónico

	<u>Dosis</u>	<u>Valor</u>
15.	25 mg/kg por día	0
	100 mg/kg por día	3 después de 8 días
	200 mg/kg por día	4 después de 6 días

20. En los seis ensayos antihipertensivos crónicos descritos anteriormente, se observó que los valores máximos de reducción de la presión arterial, así obtenidos, se mantuvieron como mínimo hasta el final de los ensayos.

25. Los seis ensayos antihipertensivos descritos anteriormente, demostraron que el compuesto A ejerce un efecto antihipertensivo sobre los seis tipos de hipertensión arterial crónica experimental empleada. Puesto que las causas de la hipertensión son numerosas y variadas, es esencial, para que un agen

415267



- 15 -

te antihipertensivo sea útil, que sea eficaz contra la hipertensión de diversos orígenes. Esto ha demostrado ser particularmente exacto en el caso del compuesto A. Además, se observó, en los ensayos crónicos, que la reducción en la presión sanguínea producida por el compuesto A se mantuvo a lo largo de todo el tiempo en el cual se administró el compuesto y que la presión experimentó una subida muy gradual después del cese del tratamiento, tomando varios días para retornar a su nivel inicial.

5.

10.

15.

Se realizó también un ensayo farmacológico sobre el gato anestesiado al objeto de demostrar que el compuesto A está desprovisto de actividad gangliopléctica. Primeramente, se anotó el tono de la membrana nictitante tras lo cual se ensayó la reacción contractil de la membrana a estimulaciones eléctricas de la fibra pregangliónica del nervio simpático cervical. Se encontró que la dosis intravenosa de compuesto A hasta 10 mg/kg no modificó la intensidad de las contracciones de la membrana provocadas por la estimulación eléctrica. Esto provó que el compuesto A está libre de efectos ganglioplécticos.

20.

Otro ensayo farmacológico realizado sobre el perro anestesiado con pentobarbital sódico y atropinizado, demostró que dos dosis intravenosas de 10 mg/kg de compuesto A no modificó el efecto hipertensivo de la epinefrina inyectada en la vena. Esto provó que el compuesto A está libre también de propiedades adrenolíticas.

25 .

Finalmente, se realizaron ensayos farmacológicos con



ratones al objeto de determinar la acción sedante de los compuestos de la invención sobre la capacidad motora.

5. Los animales se dividieron primeramente en dos grupos, de los cuales uno recibió 50 mg/kg de compuesto a estudiar, por vía intragástrica, y el otro grupo, que constituía el grupo de control, recibió una cantidad equivalente del excipiente utilizado con el compuesto a estudiar. Transcurridos 30 minutos, se colocó cada grupo en un recipiente cilíndrico, a través del cual se proyectó un rayo de luz. Por medio de una célula fotoeléctrica,
10. se efectuó un registro del número de veces que los animales de cada grupo pasaban a través del rayo de luz durante un período de 15 minutos. Al final de estos dos ensayos, se compararon las cifras obtenidas para el grupo tratado con las obtenidas para el grupo de control. Con esta finalidad, la cifra del grupo de control fué considerada como representativa del 100 %. La cifra correspondiente al número de veces que el grupo tratado interrumpía el rayo de luz, se convirtió en un valor mediante el mismo cálculo que el utilizado para convertir la cifra del grupo de control a 100 %. El valor del grupo tratado fué entonces deducido del 100 % del grupo de control y la diferencia se consideró
15. como el valor del efecto depresivo de la capacidad motora para el compuesto que había sido suministrado al grupo tratado. De este modo, un valor de efecto depresivo de la capacidad motora (M.D.E.) expresado como 63 M.D.E. significa que el compuesto relacionado redujo la actividad motora del animal tratado en un
- 20.
- 25.

415267



- 17 -

63 %, en comparación con los animales de control.

En este ensayo, se examinaron los siguientes compuestos:

Compuesto A.

5. Compuesto B.

2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-etil-3-aza-pentametileno)-acetamidina (Compuesto C)

2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-isopropil-3-aza-pentametileno)-acetamidina (Compuesto D)

10. 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-n-butil-3-aza-pentametileno)-acetamidina (Compuesto E)

2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-pentametileno-acetamidina (Compuesto F)

15. 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-oxa-pentametileno)-acetamidina (Compuesto G)

2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-[3-(4-clorofenil)-3-azapentametileno]-acetamidina (Compuesto H)

2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-[3-(4-fluorfenil)-3-azapentametileno]-acetamidina (Compuesto I)

20. 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-[3-(2-piridil)-3-azapentametileno]-acetamidina (Compuesto J)

2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-[3-(3-trifluormetil-fenil)-3-aza-pentametileno]-acetamidina (Compuesto K)

25. 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-heptametileno-acetamidina (Compuesto L)

2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-metil-pentametileno)-acetamidina (Compuesto M)

2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-metil-3-aza-hexametileno)-

acetamidina (Compuesto N)

Todos estos compuestos fueron utilizados en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, tal como el hidrocloreuro.

5. Se registraron los siguientes resultados:

	<u>Compuesto</u>	<u>M.D.E.</u>
	A	42
	B	41
	C	39
10.	D	63
	E	57
	F	60
	G	50
	H	58
15.	I	61
	J	34
	K	47
	L	29
	M	45
20.	N	10

25. Se realizaron ensayos de toxicidad aguda por vía intragástrica sobre ratas y ratones que fueron mantenidos bajo observación durante 7 días después de la administración. Se encontró que con el compuesto A el valor LD_{50} para las ratas era de 1900 mg/kg y para los ratones de 1800 mg/kg. Estas cifras se comparan muy favorablemente con la dosis activa intragástrica de 50 mg/kg y 100 mg/kg cuyos efectos se han descrito anteriormente, y demuestran que existe un margen de seguridad muy amplio

415267



- 19 -

entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica.

- Podrá apreciarse que para utilizar terapéuticamente los compuestos de la invención, éstos se administrarán normalmente en forma de una composición farmacéutica que puede encontrarse en forma de una unidad de dosificación apropiada al modo deseado de administración. La composición puede administrarse oral o rectalmente o por inyección y, por lo tanto, puede tener la forma de, por ejemplo, una tableta revestida o sin revestir, una cápsula de gelatina dura o blanda o una suspensión oleosa para administración oral, un supositorio para administración rec-
5. tal o una solución no acuosa para la administración por inyección.
10.

- Independientemente de la forma que tome la composición, la composición farmacéutica 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 exci-
15. piente farmacéutico para los mismos. Ejemplos de excipientes que pueden ser utilizados son azúcar de leche, almidones, talco, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido algínico y sílice coloidal. La composición puede contener también un agente
20. barnizante tal como acetofalato de celulosa y/o un plastificante tal como ftalato de dietilo y, si se desea, un agente sazonante.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención así como las composiciones farmacéuti-
cas que contienen los compuestos de la invención.

25.

EJEMPLO 1

Hidrocloruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-n-propil-3-



aza-pentametileno)-acetamidina

- A una solución de 12,8 g (0,1 moles) de 1-n-propil-piperazina en 100 ml de metanol, se añaden 25,7 g (0,1 moles) de hidrocloreto de (1,4-benzodioxan)-2-il-iminoacetato de etilo.
5. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 72 horas, tras lo cual el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo oleoso, muy viscoso, formado, se recibe en 70-100 ml de acetona. La mezcla se calienta suavemente en un baño de agua y el precipitado que se forma se filtra después de enfriar.
10. Mediante este procedimiento, se obtienen 17,7 g de hidrocloreto de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina (p.f. 178-182°C), que representa un rendimiento en producto bruto del 52 % del valor teórico.

Dihidrocloreto

15. El hidrocloreto de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina obtenido como se ha descrito anteriormente, se convierte a la sal dihidrocloreto del siguiente modo:
- Mientras se agita rápidamente, se acidifica una solución de 156 g de hidrocloreto de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina, en aproximadamente 900 ml de isopropanol, por medio de una solución etérea de ácido clorhídrico seco. La agitación se mantiene hasta que precipita la parte superior del dihidrocloreto del anterior derivado de amidina. Se deja reposar durante 12 horas a 0°C. El
- 20.
- 25.

415267



- 21 -

precipitado se filtra, se lava con isopropanol fresco y con éter etílico. El producto bruto se seca bajo vacío en un horno de secado a 50°C.

5. De esta forma, se obtienen 155 g de dihidrocloruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina, p.f. 198-202°C.

Base libre

10. Mientras se agita, se añade una solución de 16,98 g (0,05 moles) de hidrocloreuro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina, en 150 ml de etanol seco, a etilato sódico preparado a partir de 1,15 g (0,05 átomos-gramo) de sodio en 100 ml de etanol seco. Una vez filtrado el precipitado inorgánico, el disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se recibe en 300 ml de éter etílico seco. La solución así obtenida se trata con carbón animal y el disolvente se evapora a presión reducida. Después de secar bajo un elevado vacío, se obtienen 15,1 g de un residuo oleoso constituido por 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina, que representa un rendimiento del 100 % del valor teórico.

Fumarato

A partir de la base libre obtenida anteriormente, se prepara el fumarato del siguiente modo:

25. Mientras se agita, se añade una solución de 1,16 g (0,01 moles) de ácido fumárico, en 50 ml de isopropanol, a una



solución de 3,04 g (0,01 moles) de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina en 25 ml de isopropanol. Una vez que la mezcla de reacción se ha dejado reposar durante 24 horas a 20°C, el precipitado formado se filtra y se lava con isopropanol y éter etílico.

5.

De esta manera, se obtienen 3 g de fumarato de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina el cual, cuando se recristaliza en una mezcla de isopropanol/etanol, tiene un p.f. de 155-158°C.

10.

Mediante el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero utilizando los productos de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula I:

	Compuestos	Punto de fusión °C.
15.	Hidrocioruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-pentametileno-acetamidina	220-224
	Hidrocioruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-metil-pentametileno)-acetamidina	180-184
	Hidrocioruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-heptametileno-acetamidina	184-187
20.	Hidrocioruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-(3-oxa-pentametileno)-acetamidina	224-227
	Hidrocioruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-[3-(4-clorofenil)-3-aza-pentametileno]-acetamidina	192-195
25.	Hidrocioruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]-N,N-[3-(4-fluorfenil)-3-aza-pentametileno]-acetamidina	205-208

415267



- 23 -

	<u>Compuestos</u>	<u>Punto de fusión °C.</u>
	Hidrocloruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]- N,N-[3-(2-piridil)-3-aza-pentametileno]-acetamida	142-145 (descomposi ción)
5.	Hidrocloruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]- N,N-(3-metil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	185-188
	Hidrocloruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]- N,N-(3-etil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	212-214
10.	Hidrocloruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]- N,N-(3-n-butil-3-aza-pentametileno)-acetamida	172-174
	Hidrocloruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]- N,N-(3-metil-3-aza-hexametileno)-acetamidina	178-181
15.	Hidrocloruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]- N,N-(3-isopropil-3-aza-pentametileno)-acetamida	161-164
	Hidrocloruro de 2-[(1,4-benzodioxan)-2-il]- N,N-[3-(3-trifluormetilfenil)-3-aza-pentametileno]-acetamidina	150-154
20.	<u>EJEMPLO 2</u>	

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>
25.	Hidrocloruro de 2-[(1,4-benzodioxan)- 2-il]-N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	50
	Azúcar de leche	125

415267



- 24 -

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg. por tableta</u>
	Almidón de maíz	50
	Polivinilpirrolidona	11
	Almidón de carboximetil-sodio	7
5.	Talco	5
	Sílice coloidal	0,5
	Estearato de magnesio	1,5
		<hr/>
		250,0 mg.

EJEMPLO 3

10. 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>
15.	Hidrocioruro de 2- \int (1,4-benzodioxan)-2-il- \int -N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	100
	Azucar de leche	100
	Almidón de maíz	25
	Polivinilpirrolidona	12
20.	Almidón de carboximetil-sodio	7
	Talco	4
	Sílice coloidal	0,5
	Estearato de magnesio	1,5
		<hr/>
		250 mg

25.

EJEMPLO 4

Se preparan cápsulas de gelatina dura con un revesti-

415267



- 25 -

miento entérico, a partir de los siguientes ingredientes, de acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas:

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg. por cápsula</u>
5.	Hidrocloruro de 2- \sphericalangle (1,4-benzodioxan)-2-il \sphericalangle -N,N-(3-n-propil-3-aza-pentametileno)-acetamidina	200
	Azúcar de leche	110
	Almidón de maíz	43
	Polivinilpirrolidona	16
10.	Polietilenglicol 400	3
	Almidón de carboximetil-sodio	15
	Talco	8
	Sílice coloidal	0,5
	Estearato de magnesio	1,5
15.	Para el revestimiento entérico, se utilizaron los siguientes ingredientes expresados en mg:	
	Acetofalato de celulosa	20
	ftalato de dietilo	5
	Gelatina	2
20.	Goma arábiga	2
	Azúcar cristalizada	154
	Azúcar en polvo	16
	Almidón de maíz	16
	Talco	27
25.	Almidón de trigo	6
	Oxido de titanio	6



Sílice coloidal	3
Dioctilsulfosuccinato sódico	1,2/ug
Cera dura	0,5
Cera blanca	0,1

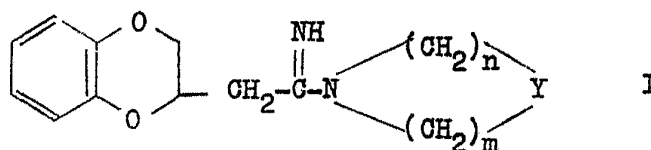
5.

N O T A

=====

- 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 25.697 de 1 de junio 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 LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACETAMIDINA; caracterizándose por lo siguiente:
- 1.- Procedimiento para la preparación de derivados de acetamidina, de fórmula general:

20.

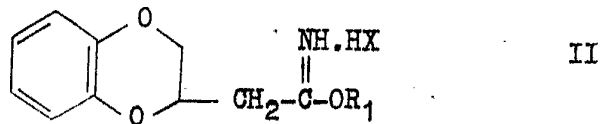


y las sales de adición de ácido simples (mono) y dobles (di) farmacéuticamente aceptables de estos derivados, en cuya fórmula Y representa un átomo de oxígeno, un grupo CH_2 ó $\text{CH}-\text{CH}_3$

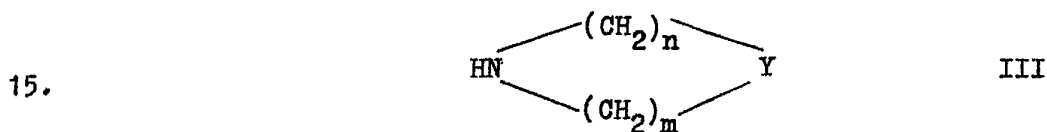
leg



- o un grupo NH ó NH sustituido, tal como un grupo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, 2-hidroxi-etilamino, 2-hidroxi-n-propilamino, carbetoxiamino, fenilamino, clorofenilamino, fluorfenilamino, trifluorometil-fenilamino, bencilamino, 2-piridilamino ó 4-piridilamino;
5. n representa un entero de 1 a 3; y m representa el entero 2 ó 3, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de imino-éster de fórmula general:



10. en la que R₁ representa un radical alquilo inferior de cadena recta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y X representa el anión de un ácido inorgánico fuerte, en un medio orgánico inerte, con una amina cíclica secundaria de fórmula general:



15. en la que Y, n y m se definen como anteriormente, para formar la correspondiente sal del derivado de acetamida requerido, la cual puede convertirse en una sal doble por reacción con la cantidad requerida del ácido apropiado, o puede hacerse reaccionar con una base para dar el derivado de acetamida requerido en forma de la base libre la cual, si se de-
- 20.

20

415267



- 28 -

sea, puede hacerse reaccionar entonces con una cantidad estequiométrica de un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal de adición de ácido simple (mono) o doble (di), diferentes, farmacéuticamente aceptable.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el medio orgánico inerte es un medio alcohólico.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el medio alcohólico es metanol o etanol.

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de la sal de iminoéster de fórmula II con la amina cíclica secundaria de fórmula III, se efectúa a temperatura ambiente.

15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el anión de un ácido inorgánico fuerte representado por X es Br^- , Cl^- ó SO_4H^- .

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

20. 7.- Procedimiento para la preparación de derivados de acetamidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

25.

23 MAR 1973
28 MAR 1973
Madrid,

L A B A Z.

L. GONZÁLEZ Y ROJAS
F. P. Firmado: L. Costa Fernández