

417137

417137  
PATENTE DE INVENCION

O.Z. 538.

21 JUL



F. 7-7-75

Int. Cl.: C07 D/A61K

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDINAS CICLICAS

=====

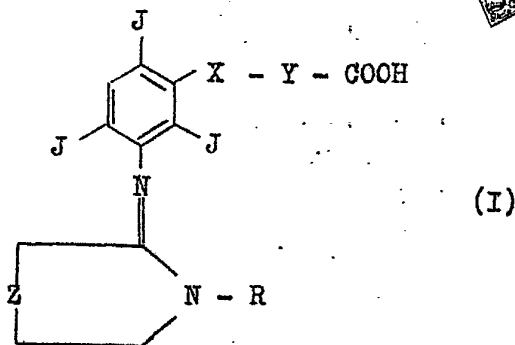
*Solicitante:* ÖSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad austriaca, residente en st. 224, Linz/Donau,  
Austria.

=====

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de nuevas amidinas cíclicas de fórmula general:



417137



en la que X significa un enlace carbono-carbono sencillo o

el grupo  $\text{-CO-N} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{R}_1$ , Y significa un resto alquileo de cade-

5. na recta o ramificada con un máximo de 4 átomos de carbono, Z significa un enlace sencillo o un resto étileno, R y R<sub>1</sub>,

que pueden ser iguales o diferentes, cada uno significa un átomo de hidrógeno o un resto alquilo o alqueno con un máxi-

10. mo de 4 átomos de carbono, un resto hidroxialquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, un resto alcoxialquilo con un máximo de 6 átomos de carbono, un resto ciclohexilo, bencilo o fenilo, así como de sus ésteres de alquilo inferior y sales farmacéuticamente compatibles.

Como los compuestos de fórmula I tienen carácter anfótero se han de entender, bajo las sales, tanto aquellas con ácidos como también con bases, pudiendo tanto los ácidos como también las bases ser de naturaleza orgánica o inorgánica.

15. Tienen aquí especial preferencia los compuestos de fórmula I en donde Y significa un resto metileno, etileno  $\alpha$ -metiletileno o  $\alpha$ -etiletileno, R significa un resto metilo, etilo, ciclohexilo,  $\beta$ -metoxietilo,  $\gamma$ -metoxipropilo,  $\beta$ -hidroxietilo o fenilo y R<sub>1</sub> significa un resto metilo, etilo, propilo, alilo o  $\gamma$ -metoxipropilo así como X el grupo

20.  $\text{-CO-N} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{R}_1$  y Z significa un enlace sencillo.



Son de destacar, además, los compuestos en los cuales en la fórmula I X y Z significan un enlace sencillo e Y, junto con el grupo carboxilo, representa un resto de ácido propiónico,  $\alpha$ -metilpropiónico ó  $\alpha$ -etilpropiónico.

5. Los compuestos de fórmula I son agentes de contraste de rayos X que se eliminan preferentemente a través de la vesícula biliar. Se destacan por una reducida toxicidad y rápida eliminación fuera del cuerpo y muestran un enlace con albúmina sorprendentemente bajo, lo que es un indicio de la rápida y fácil eliminación fuera del cuerpo. Entre éstos se encuentran también representantes que se pueden emplear como agentes de contraste intravenosos y también aquellos que se administran peroralmente, considerándose estos últimos como agentes de colecistografía rápidos, es decir, que después de 5 horas ya se han segregado en su mayor parte y, por lo tanto, permiten administración y comprobación en un solo día.
- 10.
- 15.

Agentes de contraste de la vesícula biliar intravenosos de fórmula I son en primer lugar aquellos compuestos de fórmula I donde X tiene el significado de  $-\text{CO}-\text{N}^{\text{R}_1}$ , en la que  $\text{R}_1$  significa hidrógeno y el resto R lleva un grupo hidroxilo, siendo de destacar especialmente el compuesto ácido  $\text{N}-[3-(1'-\beta'$ -hidroxi-etilpirrolidiniliden-(2')-amino)-2,4,6-triodobenzoil]- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico o bien sus sales.

20. Los demás compuestos, incluyendo aquellos en los cuales X significa un enlace sencillo, son agentes de contraste de rayos X de administración peroral. Así, por ejemplo, el compuesto ácido  $\text{N}-[3-(1'-\gamma'$ -metoxipropil-pirrolidiniliden-(2')-amino)-2,4,6-triodobenzoil]- $\text{N}-\gamma$ -metoxi-propil- $\beta$ -aminopropiónico con una toxicidad i.v. de 1,38 g/kg y ningún enlace de albúmina se ha eliminado después de 5 horas en un 91 % de
- 25.
- 30.

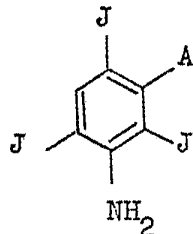


la administración a través de la vesícula biliar.

- Valores similamente favorables muestran, por ejemplo, los compuestos ácido N- $\beta$ -(1'- $\beta$ -metoxietil-pirrolidiniliden-(2')-amino)-2,4,6-triodobenzoil/ $\beta$ -amino-propiónico, ácido N- $\beta$ -(1'- $\gamma$ -metoxipropil-pirrolidiniliden-(2')-amino)-2,4,6-triodobenzoil/ $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico, ácido N- $\beta$ -(1'- $\gamma$ -metoxipropil-pirrolidiniliden-(2')-amino)-2,4,6-triodobenzoil/N- $\gamma$ -metoxipropil- $\beta$ -aminopropiónico y ácido N- $\beta$ -(1'- $\beta$ '-hidroxietil-pirrolidiniliden-(2')-amino)-2,4,6-triodobenzoil/N-alil- $\beta$ -aminopropiónico.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I que se caracteriza porque se hacen reaccionar compuestos amino de fórmula general

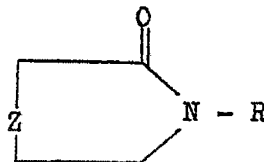
15.



(II)

en la que A significa el grupo COCl ó el grupo -X-Y-COO alquilo, donde X e Y tienen la definición como en la fórmula I y alquilo significa un resto alquilo inferior con lactamas de fórmula general

20.

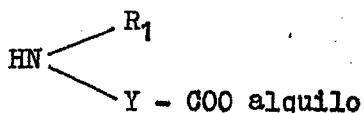


(III)

en la que Z y R tienen la definición dada en la fórmula I y como mínimo con 1 mol de oxiclórico de fósforo por mol de compuesto de fórmula II, donde los grupos hidroxil existentes



5. tanto en R como también en R<sub>1</sub> están protegidos, antes de la reacción, por grupos fácilmente saponificables, preferentemente restos acilo, a continuación los grupos existentes en el núcleo aromático, con el significado COCl, se transforman, por tratamiento con aminas de fórmula



10. donde alquilo significa un resto alquilo inferior y R<sub>1</sub> e Y tienen la definición dada en la fórmula I, en las correspondientes amidas de ácido y a continuación, los grupos protectores saponificables existentes, así como en caso deseado el grupo éster, se saponifican y los grupos ácidos o básicos existentes se transforman en sales o bien de estas sales se liberan los ácidos o bien las bases.

15. Convenientemente se efectúa la reacción de los compuestos de fórmula II con las lactamas de fórmula III en un disolvente. Este puede ser bien un disolvente orgánico indiferente, tal como cloroformo, dioxano, éter, éster acético o tolueno, pero también puede el participante en la reacción de fórmula III, que entonces estará presente en exceso, servir como disolvente y, finalmente, también es posible el empleo de POCl<sub>3</sub> en exceso como disolvente. Convenientemente se acelera la reacción mediante empleo de temperatura más elevada, preferentemente se trabaja en el punto de ebullición del disolvente. Durante esta etapa de la reacción se presenta desarrollo de cloruro de hidrógeno.
- 20.
- 25.

En el caso de que la lactama de fórmula III contenga un grupo hidroxilo, éste se ha de proteger antes de la reac-

417137

- 6 -



- ción, ya que no es indiferente con relación al  $\text{POCl}_3$ . Asimismo se han de proteger los grupos hidroxilo en el resto X siempre que X represente la agrupación  $-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} / \\ \backslash \end{matrix} \text{R}_1$ . Cualquier grupo protector es adecuado que, a continuación, se pueda disociar por un tratamiento ácido o básico. Lo más conveniente ha demostrado ser una acilación.
- 5.
- Si en el compuesto de fórmula II A significa un grupo cloruro de ácido, entonces a la reacción con la lactama ha de seguir la formación de la agrupación amida de ácido.
10. Para esta reacción es conveniente emplear el hidrocloruro del cloruro de ácido, en bruto o las bases liberadas por alcalización y aisladas a continuación.
- La reacción con las aminas de fórmula IV es exotérmica, se puede completar mediante un breve calentamiento después de terminada la reacción.
15. Solo después de completar todas estas etapas de reacción se disocian los grupos protectores, pudiéndose acoplar esta disociación con la saponificación de los grupos éster en la cadena lateral de la molécula, siempre que éstas existan y el éster no represente el producto final. La disociación y saponificación se puede efectuar también consecutivamente, en secuencia arbitraria.
20. Los ácidos libres se precipitan de las soluciones acuosas, en la mayoría de los casos, en forma suficiente pura, pero amorfa y muestran puntos de fusión inexactos y no característicos.
25. Los compuestos obtenidos de fórmula I se pueden, siempre que sean ácidos y no ésteres, bien aislar como ácidos libres o como sus sales. También es posible aislar los compuestos como sales de la amidina tratando la base libre con
- 30.



ácidos fuertes, por ejemplo, ácidos minerales.

5. Sales adecuadas de los compuestos según la presente invención son especialmente las sales del sodio, litio, amonio, las sales de los metales alcalino-térreos tales como calcio y las sales de las bases orgánicas no tóxicas, tales como glucosamina, metilglucosamina, etanolamina, dietanolamina, glucamina, metilglucamina y otras. Como sales de las amidinas, también de los ésteres, se emplean por ejemplo los clorohidratos, sulfatos, acetatos, fumaratos, succinatos y tartratos. Debido a la estructura se puede presentar isomeria. Los isómeros se pueden separar y son asimismo objeto de la presente invención.

10. El cloruro 3-amino-2,4,6-triodobenzóilico empleado como producto de partida y las amidas derivadas de él, que asimismo pueden servir como productos de partida, se conocen por las patentes alemanas nº 1 117 135 y 1 085 648.

15. La obtención de los compuestos de la presente invención de fórmula I se describe con más detalle a base de los ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1

20. Se disuelven 106,6 g de cloruro 3-amino-2,4,6-triodobenzóilico en cloroformo y se agregan 100 cc de N-metilpirrolidona(2). En el plazo de 20 minutos se gotean 50 cc de  $POCl_3$  y después se hierve durante 2 horas. Se separa el cristalizado obtenido por succión y se lava con cloroformo.
25. A continuación se suspende en éter y se agita con NaOH diluido, frío, en exceso, hasta disolver. Después se separa la fase etérica, se lava con agua, se seca sobre  $Na_2SO_4$  y se concentra por evaporación hasta comenzar la cristalización. El rendimiento asciende a 102,7 g de cloruro 3-(1'-metil-pirrolidiniliden(2')-amino)-2,4,6-triodobenzóilico del p.f. 111 - 112°C.
- 30.

417137

- 8 -



- Se disuelven 30,7 g de este cloruro de ácido en cloroformo, se agregan 14,4 g de N-metil-β-amino-α-metil-propionato de metilo y terminada la reacción exotérmica se hierve durante 20 minutos bajo reflujo. Después de enfriar se
5. lava la solución cloroformica con agua y solución de  $\text{KHCO}_3$ , se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora. El residuo de la evaporación se saponifica mediante calentamiento con 200 cc de etanol, y 25 cc de NaOH 4-n y se seca. El residuo se disuelve en
10. agua, se mezcla con la cantidad calculada de ácido acético glacial, se separa el precipitado por succión y se seca en vacío. Se obtienen 19,0 g de ácido N-β-(1'-metil-pirrolidinilideno(2')-amino)-2,4,6-triidobenzóil-N-metil-β-amino-α-metil-propiónico del p.f. 130 - 142°C.

EJEMPLO 2

15. Se disuelven 160,0 g de cloruro 3-amino-2,4,6-triidobenzóilico en cloroformo, se agregan 77,0 g de 1-(2'-acetoxietil)-pirrolideno(2) y 137,0 g de  $\text{POCl}_3$  y se hierve durante unas 5 horas; se separa el cristalizado en frío por succión y se lava con cloroformo. Rendimiento 163,0 g de hidrocioruro de cloruro de 3-β-(1'-(β'-acetoxietil)-pirrolidinilideno(2')amino)-2,4,6-triidobenzóilico del p.f. 198 - 209°C.
20. Se suspenden 28,9 g de este hidrocioruro en cloroformo, se disuelve mediante adición de 30,0 g de trietilamina y se agregan 15,3 g de β-aminopropionato de etilo. Después de terminar la
25. reacción exotérmica se calienta durante 1 hora hasta hervir. La solución enfriada se lava con agua y ácido acético diluido, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora. El resto de evaporación se saponifica mediante calentamiento en metanol con NaOH 4-n en exceso y se seca. El residuo, disuelto en agua, se acidifica
30. con ácido acético glacial con lo que el producto se precipita



- primero en forma oleaginosa y solidifica al tratar con agua. Para purificar se disuelve en la cantidad calculada de NaOH diluido y se precipita con ácido acético. Se obtienen 12,8 g de ácido N- $\sqrt{3}$ -(1'- $\beta$ '-hidroxietil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil/ $\sqrt{3}$ -amino-propiónico, amorfo, del p.f. 125 - 135°C.

#### EJEMPLO 3

- Se suspenden 28,9 g del hidrocloruro de cloruro de ácido descrito en el ejemplo 2 en cloroformo, se disuelve mediante adición de trietilamina, se agregan 11,7 g de  $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropionato de metilo, después de lo cual se hierve la mezcla durante unos 30 minutos. Después de enfriar se lava la solución clorofórmica con agua y ácido acético diluido, se seca sobre NaCl y se evapora. La saponificación del grupo éster y la disociación del resto acetilo se logra mediante calentamiento con metanol y NaOH 4-n en exceso. El resto de la evaporación se disuelve en agua, se filtra hasta estar claro y el filtrado se acidifica con ácido acético glacial. El precipitado, inicialmente oleaginoso, solidifica al tratar con agua, después se separa por succión y se seca en vacío. Se obtienen 13,2 g y por concentración de la lejía madre de la precipitación otros 5,1 g de ácido N- $\sqrt{3}$ -(1'- $\beta$ '-hidroxietil-pirrolidiniliden(2'')amino)-2,4,6-triodobenzoil/ $\sqrt{3}$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico del p.f. 110-135°C.

#### EJEMPLO 4

- Se disuelven 53,3 g de cloruro 3-amino-2,4,6-triodobenzóilico en cloroformo, se agregan 42,0 g de 1-( $\beta$ -metoxietil)-pirrolidona(2) y 45,0 g de POCl<sub>3</sub> y la solución se hierve durante 6 horas. Se separa el cristalizado obtenido por succión, se lava con cloroformo y se seca. El rendimiento

417137

- 10 -



asciende a 62,0 g de hidrocioruro del cloruro 3-(1'- $\beta$ '-metoxi-  
etil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triiodobenzoílico del  
p.f. 125 - 140°C bajo descomposición.

5. Se suspenden 41,64 g del hidrocioruro del cloruro  
de ácido en cloroformo y después de agregar 18,0 g de trietil-  
amina se mezcla con 15,0 g de  $\beta$ -aminopropionato de etilo.  
Terminada la reacción se calienta aún durante 30 minutos, des-  
pués se lava la solución de reacción con agua, se seca durante  
la noche y se evapora. La saponificación se efectúa mediante  
10. calentamiento con metanol y NaOH 4-n en exceso. Terminada la  
saponificación se separa el disolvente por destilación y se  
recoge el residuo de la evaporación en agua; se acidifica la  
solución obtenida después de filtrar, hasta estar clara, con  
ácido acético glacial, se separa el precipitado formado por  
15. succión y se seca en vacío. Se obtienen 29,8 g de ácido  
N- $\beta$ -(1'- $\beta$ '-metoxietil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-tri-  
iodobenzoil]- $\beta$ -aminopropiónico, amorfo, del p.f. 97 - 109°C.

#### EJEMPLO 5

20. Se disuelven 30,7 g de N-(3-amino-2,4,6-triiodo-  
benzoil)- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropionato de metilo en cloroformo,  
se agregan 14,3 g de 2-metoxietil-pirrolidona y 15,3 g de  
POCl<sub>3</sub> y se hierve durante 7 horas. Después del tratamiento  
de la solución clorofórmica con hielo, NaOH enfriado, diluido  
y agua se separa la fase acuosa y después de secar de la fase  
25. clorofórmica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se prepara el residuo de evaporación.  
Este se frota con agua, el agua se separa por succión y el  
residuo de filtración se recrystaliza en una mezcla de metanol  
y dioxano. Se obtienen 27,3 g de N- $\beta$ -(1'- $\beta$ '-metoxietil-pi-  
rrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triiodobenzoil]- $\beta$ -amino- $\alpha$ -  
30. metil-propionato de metilo del p.f. 184 - 185°C.

EJEMPLO 6

5. Se disuelven 106,6 g de cloruro 3-amino-2,4,6-triiodobenzóilico en cloroformo, se agregan 44,0 g de caprolactama y 90,0 g de  $\text{POCl}_3$  y se hierve la mezcla neutralizada durante 15 horas. Después se separa el cristalizado por succión, se lava con cloroformo y se seca. El rendimiento asciende a 59,1 g de hidrocioruro del cloruro 3'-ciclo-1'-azaheptiliden-(2')-amino-2,4,6-triiodobenzóilico, p.f. a partir de 200°C bajo descomposición.
10. Se suspenden 21,98 g del hidrocioruro del cloruro de ácido en cloroformo, se disuelve mediante adición de trietilamina, se mezcla con 14,3 g de N-alil- $\beta$ -aminopropionato de metilo y se hierve durante 30 minutos. A continuación se lava con agua y ácido acético diluido, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora. El resto de evaporación se disuelve en metanol e hirviendo con NaOH 4-n en exceso se saponifica. Después de separar el disolvente por destilación se disuelve el residuo en agua, se filtra hasta estar claro y se precipita el ácido libre con ácido acético. Se separa por succión, se lava con agua y se seca en vacío. El rendimiento en ácido N- $\beta$ -(ciclo-1'-aza-heptiliden(2')amino)-2,4,6-triiodobenzóil-N-alil- $\beta$ -aminopropiónico asciende a 15,4 g, p.f. 132 - 145°C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 7

25. Se disuelven 58,5 g de  $\beta$ -(3-amino-2,4,6-triiodofenil)- $\alpha$ -etil-propionato de metilo en cloroformo, se mezcla con 20,0 g de N-metilpirrolidona(2) y 30,6 g de  $\text{POCl}_3$  y se hierve durante 8 horas. Después se vierte la solución sobre hielo, se lava con NaOH diluido frío y agua, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora. El resto de evaporación, 71,5 g de aceite oscuro, se digiere en agua, se decanta después el agua y el éster olegi-
- 30.

417137

- 12 -



5. noso se saponifica. Para ello se disuelve en metanol, se mezcla con 84 cc de una NaOH metanólica 2,4-n y se hierve durante 2 horas. Después de separar el disolvente por destilación se disuelve el residuo en agua y con HCl diluido se ajusta a un pH de 5. El precipitado se separa por succión, se lava con agua y se seca en vacío. El rendimiento asciende a 57,6 g de ácido  $\beta$ - $\sqrt{3}$ -(1'-metil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triiodofenil/ $\alpha$ -etilpropiónico del p.f. 95 - 115°C.

10. Mediante tratamiento del ácido con ácido clorhídrico 1-n caliente se precipita el clorhidrato del compuesto en forma cristalina. Funde a partir de 200°C bajo descomposición.

EJEMPLO 8

15. Se suspenden 6,5 g de hidrocloruro de cloruro 3-(1'-metil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triiodobenzoílico en 50 cc de  $\text{CHCl}_3$ , se agregan 4,0 g de  $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropionato de metilo y se calienta durante 30 minutos bajo reflujo. Después de enfriar el producto de reacción se lava la solución clorofórmica con agua y NaOH diluido, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora. El resto de evaporación se puede hacer cristalizar en metanol. Rendimiento: 3,3 g de N- $\sqrt{3}$ -(1'-metil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triiodobenzoil/ $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropionato de metilo, p.f. 111 - 119°C.

20. En forma análoga se obtienen los compuestos siguientes:

25. Acido N- $\sqrt{3}$ -(1'-metil-pirrolidiniliden(2')-amino)-2,4,6-triiodobenzoil/ $\beta$ -N-alil-aminopropiónico, p.f. 112-115°C;

Acido N- $\sqrt{3}$ -(1'-metil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triiodobenzoil/ $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico, p.f. 142 - 145°C;

30. Acido N- $\sqrt{3}$ -(1'-etil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triiodobenzoil/ $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico, p.f. 126 - 137°C;



- Acido N- $\beta$ -(1'- $\beta$ '-hidroxi-etil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]-N-isopropil- $\beta$ -amino-propiónico, p.f. 10 - 133°C;
5. Acido N- $\beta$ -(1'- $\beta$ '-hidroxi-etil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]-N-alil- $\beta$ -amino-propiónico, p.f. 95-110°C;
- Hidrocloruro de ácido N- $\beta$ -(1'- $\beta$ '-metoxi-etil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]-aminoacético, p.f. 178 - 193°C;
- Acido N- $\beta$ -(1'- $\beta$ '-metoxi-etil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]-N-metil- $\beta$ -amino-propiónico, p.f. 86 - 108°C;
10. Acido N- $\beta$ -(1'- $\beta$ '-metoxi-etil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]-N-etil- $\beta$ -amino-propiónico, p.f. 90-100°C;
- N- $\beta$ -(1'- $\beta$ '-metoxi-etil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]-N-alil- $\beta$ -amino-propiónico, p.f. 78 - 90°C;
- Acido N- $\beta$ -(1'- $\beta$ '-metoxi-etil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]- $\beta$ -amino- $\alpha$ -etil-propiónico, p.f. 94 - 100°C;
15. Acido N- $\beta$ -(1'- $\gamma$ '-metoxipropil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]- $\beta$ -amino-propiónico, p.f. 85 - 100°C;
- Acido N- $\beta$ -(1'- $\delta$ '-metoxipropil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]-N-alil- $\beta$ -aminopropiónico, p.f. 70 - 80°C;
20. Acido N- $\beta$ -(1'- $\gamma$ '-metoxipropil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]-N-3''-metoxipropil- $\beta$ -amino-propiónico, p.f. 70 - 84°C;
- Acido N- $\beta$ -(1'- $\delta$ '-metoxipropil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico, p.f. 90 - 95°C;
25. Acido N- $\beta$ -(1'-ciclohexil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico, p.f. 136 - 148°C;
- Acido N- $\beta$ -(1'-fenil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metil-propiónico, p.f. 133 - 145°C;
- Acido  $\beta$ - $\beta$ -(1'-metil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodofenil]-propiónico, p.f. 105 - 110°C;
- 30.

417137

- 14 -



Acido  $\beta$ - $\sqrt{3}$ -(1'- $\beta$ '-hidroxietil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodofenil]-propiónico, p.f. 100 - 125°C;

Acido  $\beta$ - $\sqrt{3}$ -(1'- $\beta$ '-metoxietil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodofenil]-propiónico, p.f. 70 - 77°C;

5. Acido  $\beta$ - $\sqrt{3}$ -(1'- $\beta$ '-metoxietil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodofenil]- $\alpha$ -etil-propiónico, p.f. 65 - 90°C; y

Acido  $\beta$ - $\sqrt{3}$ -(1'- $\beta$ '-hidroxietil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodofenil]- $\alpha$ -etil-propiónico, p.f. 102 - 115°C.

10. Se pueden transformar los ácidos mediante tratamiento con soluciones acuosas de hidróxido alcalino o soluciones de aminas orgánicas en las sales correspondientes que después de evaporar se obtienen como masa amorfa o se pueden cristalizar de disolventes adecuados, tales como agua o alcohol.

15. Por ejemplo, de etanol absoluto se puede obtener la sal de Na cristalizada del ácido N- $\sqrt{3}$ -(1'-fenil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico con un punto de fusión de 200-215°C.

20. La sal sódica del ácido N- $\sqrt{3}$ -(1'-etil-pirrolidiniliden(2')amino)-2,4,6-triodobenzoil]- $\beta$ -amino- $\alpha$ -metilpropiónico cristaliza en agua y tiene el p.f. 190 - 200°C.

NOTA

25. Describa 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 Alemania con el nº P 22 35 915.5 de 21 de julio de 1.972, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Conve-

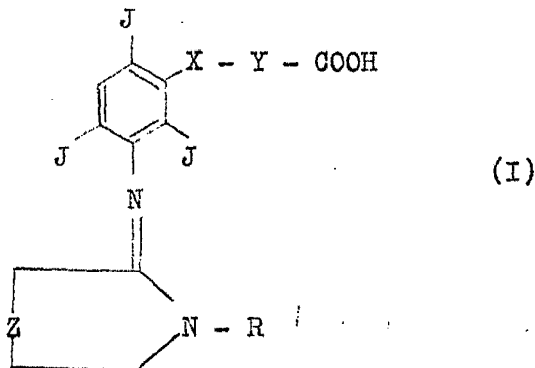
30.



nios 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 OBTENCION DE AMIDINAS CICLICAS; caracterizándose por lo siguiente:

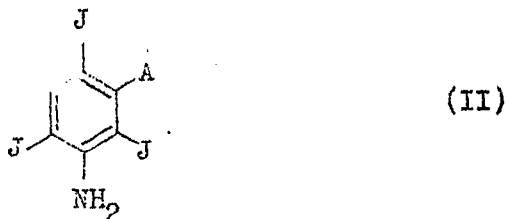
5.

1.- Procedimiento para la obtención de amidinas cíclicas, de fórmula general



en la que X significa un enlace carbonó-carbono sencillo o el

10. grupo  $\text{-CO-N} \begin{matrix} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \end{matrix}$ , Y significa un resto alquileo de cadena recta o ramificada con un máximo de 4 átomos de carbono, Z significa un enlace sencillo o un resto etileno, R y  $\text{R}_1$ , que pueden ser iguales o diferentes, cada uno significa un átomo de hidrógeno o un resto alquilo o alquenilo con un máximo de
15. 4 átomos de carbono, un resto hidroxialquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, un resto alcoxialquilo con un máximo de 6 átomos de carbono, un resto ciclohexilo, bencilo o fenilo, así como de sus ésteres de alquilo inferior y sales farmacéuticamente compatibles; caracterizado porque se hacen reaccionar
20. compuestos amino de fórmula general



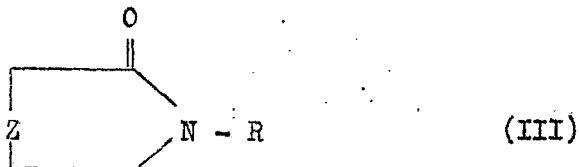
417137

- 16 -



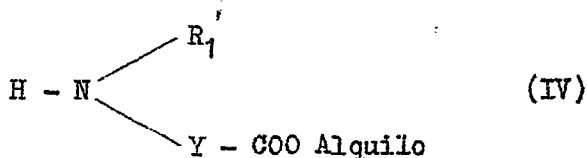
en la que A significa el grupo COCl o el grupo -X-Y-COO alquilo, donde X e Y tienen la definición como en la fórmula I y alquilo significa un resto alquilo inferior con lactamas de fórmula general

5.



en la que Z y R tienen la definición dada en la fórmula I y como mínimo con 1 mol de oxiclорuro de fósforo por mol de compuesto de fórmula II, donde los grupos hidroxil existentes tanto en R como también en R<sub>1</sub> están protegidos, antes de la reacción, por grupos fácilmente saponificables, preferentemente restos acilo, a continuación los grupos existentes en el núcleo aromático, con el significado COCl, se transforman, por tratamiento con aminas de fórmula

10.



15.

donde alquilo significa un resto alquilo inferior y R<sub>1</sub> e Y tienen la definición dada en la fórmula I, en las correspondientes amidas de ácido y a continuación, los grupos protectores saponificables existentes, así como en caso deseado el grupo éster, se saponifican y los grupos ácidos o básicos existentes se transforman en sales o bien de estas sales se liberan los ácidos o bien las bases.

20.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción de los compuestos amino con la lactama y el oxiclорuro de fósforo en un disolvente or-



gánico, inerte para el  $\text{POCl}_3$ , a temperatura más elevada, como máximo a la temperatura de ebullición del disolvente.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los participantes en la reacción de fórmula III existentes en exceso sirven como disolventes.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque  $\text{POCl}_3$  en exceso sirve como disolvente.

10. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción del compuesto de fórmula II con la lactama de fórmula III se efectúa bajo calentamiento, preferentemente bajo ebullición del disolvente.

6.- Procedimiento para la obtención de amidinas cíclicas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

21 JUL. 1973

Madrid,

ÖSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT.

\* GOMEZ ACEBO Y MODER  
p. p. Firmados L. Gasta Fernández