



P.- 57.641

Case: 2050

MEMORIA DESCRIPTIVA

427315

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de SCHERICO LTD.

entidad suiza

CO7C; A61K

establecida en Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMIDINAS SUSTITUIDAS"

(Clase Internacional CO7c)

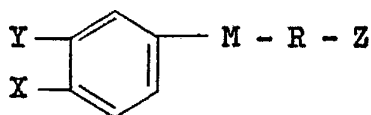
4-6-74.



Esta invención se refiere a amidinas sustituidas, terapéuticamente activas, valiosas, a composiciones que contienen estos compuestos, a procedimientos para la fabricación de estos compuestos y composiciones, y a métodos para la utilización de los mismos.

Las nuevas amidinas de esta invención están definidas por la fórmula estructural (I)

10

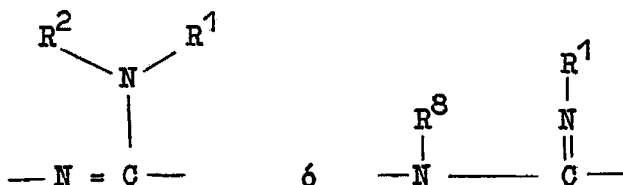


I

15

en la que M representa un grupo amidino que tiene la estructura

20



y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de las mismas.

25

En la fórmula anterior, R¹ representa hi-

4-6-74.



drógeno, alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior, hidróxilo, alcoxi inferior, cicloalcoxi inferior, fenilo no sustituido o fenilo sustituido por nitro, trifluorometilo o halógeno,

5 R^2 representa hidrógeno, alcoholo inferior o cicloalcoholo inferior, o bien

R^1 y R^2 representan juntos un radical alcoholeno que tiene de 3 a 7 átomos de carbono o el radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Q}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, seleccionándose Q de entre $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $>\text{NH}$ y $>\text{N}$ -alcoholo inferior;

10

R^8 es hidrógeno o alcoholo inferior,

X representa nitro, trifluorometilo, cloro, bromo o yodo,

15 Y representa hidrógeno, halógeno, nitro, amino, alcoholamino inferior, dialcoholamino inferior, alcoholo inferior, alcoxi inferior, polifluoro-alcoxi inferior, polifluoro-alcoholo inferior, polifluoro-alcoholtio inferior, $-\text{NR}^3-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{=} \\ \text{R}^5 \end{matrix}$ ó $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$ siendo R^3 hidrógeno o alcoholo inferior, siendo R^4 alcoholo inferior, aralcoholo o arilo, y siendo R^5 alcoxi inferior, aralcoxi, ariloxi, alcoholo inferior, aralcoholo o arilo,

20

R es un radical divalente derivado de un alcano o alqueno, cualquiera de los cuales contiene al menos un átomo de carbono secundario o terciario con la

25

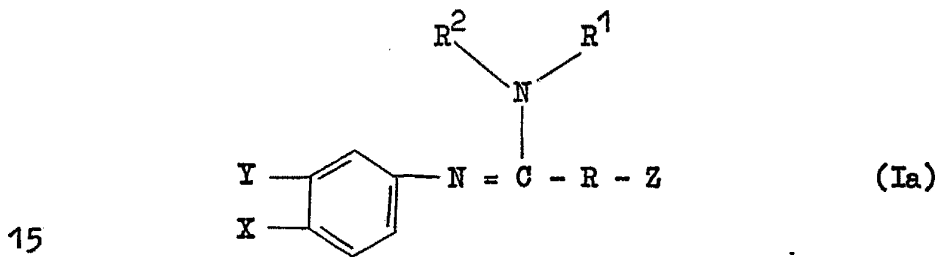
4-6-74.



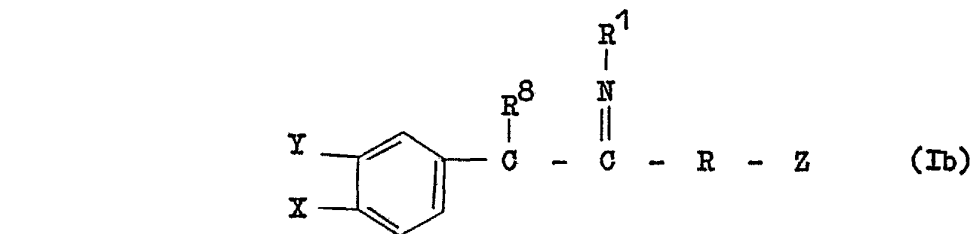
condición de que cualquier doble enlace existente en dicho radical divalente derivado de un alqueno no esté conjugado con el doble enlace de la amidina;

Z representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, arilalcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, arilalcanoiloxi inferior, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, mono- o di-alcoholo inferior-carbamoiloxi, o mono- o di-alcoholo inferior-tiocarbamoiloxi.

Aquellas amidinas de la fórmula (I), o más específicamente de la fórmula (Ia)



en las que uno o ambos de R¹ y R² representa hidrógeno pueden estar sometidas a la formación de un equilibrio tautómero, estando representada la otra forma tautómera por la fórmula estructural (Ib)



4-6-74.



en la que R^8 es hidrógeno y X, Y, R, R^1 y Z son como se ha definido arriba.

5 En las amidinas de fórmula (Ib) en las que X, Y, R y R^1 son como se ha definido arriba y R^8 es alcohol inferior, Z representa preferiblemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, arilalcoxi inferior, alcancoi
loxi inferior, arilalcancoi
loxi inferior, y di-alcohol inferior-carbamcoi
loxi.

10 Tal como se utiliza en esta memoria, debe entenderse que el término "inferior" utilizado para modificar términos tales como "alcohol", "cicloalcohol", "alcoxi", "cicloalcoxi", "alcanoílo", "alcancoi
loxi", incluye aquellos radicales que tienen hasta seis átomos de carbono inclusive. En tales casos, se prefiere que
15 dichos radicales (excepto cicloalcohol y cicloalcoxi) contengan menos de cuatro átomos de carbono. El término "polifluoro" incluye aquellos grupos en los que al menos dos átomos de hidrógeno hayan sido reemplazados por flúor, e incluye radicales parcialmente fluorados (p.
20 ej., difluorometilo) y perfluorados (p.ej., trifluorome
tilo).

25 Debe entenderse que el término "radical alcohileno que tiene de 3 a 7 átomos de carbono" incluye aquellos radicales que tienen las valencias libres en los átomos de carbono terminales de la cadena hidro-

4-6-74.



carburada (p.ej. butileno, pentileno).

El término "radical divalente derivado de un alcano o alqueno, cualquiera de los cuales contiene al menos un átomo de carbono secundario o terciario",
5 tal como se emplea para definir R, comprende preferible-
mente cualquier grupo de esta clase que tenga hasta
ocho átomos de carbono inclusive. Aun cuando el sustituyente Z puede estar unido a cualquiera de los átomos de
10 carbono del resto R, se prefiere que tal sustituyente Z
esté unido al átomo de carbono que está unido directa-
mente al átomo de carbono del grupo amidina.

Debe entenderse que el término "fenilo sustituido por nitro, trifluorometilo o halógeno" inclu-
ye radicales fenilo mono- o disustituidos de tal modo
15 que, en el caso de disustitución, los sustituyentes no
precisan ser iguales.

Como ejemplos de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) pueden citarse las formadas con los áci-
20 dos maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico,
málico, cinámico, sulfónico, clorhídrico, bromhídrico,
sulfúrico, fosfórico y nítrico. Las sales de adición de ácido se pueden preparar de la manera convencional, tra-
tando una solución o suspensión de la base libre en un
25 disolvente orgánico con el ácido deseado (un ácido orgá-

4-6-74.

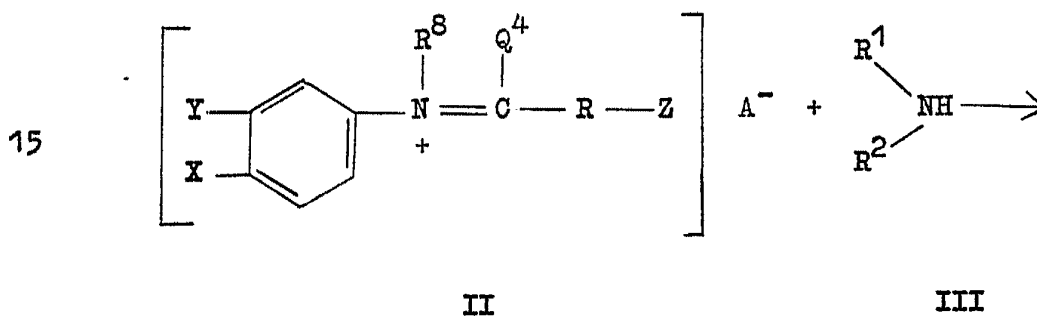


nico o inorgánico o un derivado reactivo del mismo), y recuperando después la sal que se forma por técnicas de cristalización.

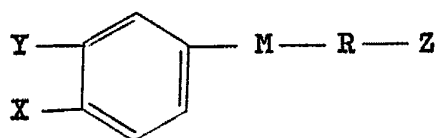
5 Los nuevos compuestos de esta invención se pueden preparar por métodos clásicos tales como los que se describen a continuación:

A) Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por condensación de un compuesto de tipo imido adecuadamente sustituido con una amina.

10 Este procedimiento puede ilustrarse por el esquema de reacción siguiente A:



20



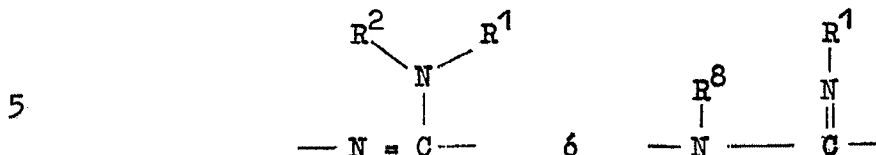
25

I

4-6-74.



En las fórmulas anteriores, M representa un grupo amidino que tiene la estructura



10 R^1 representa hidrógeno, alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, cicloalcoxi inferior, fenilo no sustituido o feni lo sustituido por nitro, trifluorometilo o halógeno,

R^2 representa hidrógeno, alcoholo inferior o cicloalcoholo inferior, o bien

15 R^1 y R^2 forman, juntos, un radical alcoholo leno que tiene de 3 a 7 átomos de carbono o el radical $-CH_2-CH_2-Q-CH_2-CH_2-$, seleccionándose Q de entre $-O-$, $-S-$, $>NH$ y $>N$ -alcoholo inferior;

R^3 es hidrógeno o alcoholo inferior,

20 X representa nitro, trifluorometilo, cloro, bromo o yodo,

Y representa hidrógeno, halógeno, nitro, amino, alcoholamino inferior, dialcoholamino inferior, alcoholo inferior, alcoxi inferior, polifluoro-alcoxi inferior, polifluoro-alcoholo inferior, polifluoro-alco

25 hilitio inferior, $-NR^3-C \begin{array}{l} \text{=} O \\ \diagdown \\ R^5 \end{array}$ ó $-NR^3SO_2R^4$ siendo R^3

4-6-74.



hidrógeno o alcoholo inferior, siendo R^4 alcoholo inferior, aralcoholo o arilo y siendo R^5 alcoxi inferior, aralcoxi, ariloxi, alcoholo inferior, aralcoholo o arilo,

5 R es un radical divalente derivado de un alcano o alqueno, cualquiera de los cuales contiene al menos un átomo de carbono secundario o terciario, con la condición de que cualquier doble enlace existente en dicho radical divalente derivado de un alqueno no esté
10 conjugado con el doble enlace del grupo amidina;

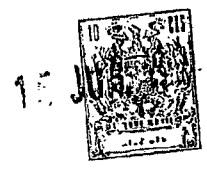
Z representa hidrógeno, alcoxi inferior, aril-alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, aril-alcanoiloxi inferior, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, mono- o di-alcoholo inferior-carbamoiloxi o mono- o di-alcoholo inferior-tiocarbamoiloxi;
15

A^- representa un anión, preferiblemente un anión inorgánico tal como, por ejemplo, BF_4^- , Cl^- , Br^- , SbF_6^- ;

Q^4 es halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o el grupo OG. G representa un resto orgánico
20 tal como un radical alcoholo o arilalcoholo, con inclusión de metilo, etilo o bencilo.

Con tal que R^8 sea hidrógeno, el compuesto de la fórmula (II) se puede utilizar en su forma libre.
25

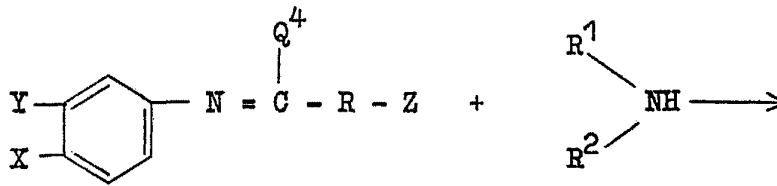
4-6-74.



Más específicamente, este procedimiento se puede ilustrar por los esquemas de reacción siguientes:

Esquema de reacción A1:

5

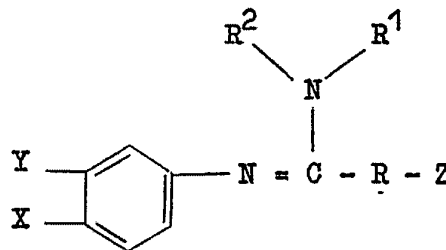


10

IIa

III

15



Ia

20

En éste, X, R, R¹ y R² son como se ha definido arriba, Q⁴ es halógeno, preferiblemente cloro o bromo, Y representa hidrógeno, halógeno, nitro, alcoholo inferior, alcoxilo inferior, polifluoro-alcoxilo inferior, polifluoro-alcoholo inferior, polifluoro-alcoholitio inferior, -NR³-C(=O)R⁵ ó -NR³SO₂R⁴, siendo R³ hidrógeno o alco-

25

4-6-74.



hilo inferior, siendo R^4 alcohol inferior, aralcohol
o arilo, y siendo R^5 alcoxi inferior, aralcoxi, ariloxi,
alcohol inferior, aralcohol y arilo,

5 Z es alcoxi inferior, arilalcoxi infe-
rior, o aciloxi, con inclusión de alcanoiloxi inferior,
arilalcanoiloxi inferior y di-alcohol inferior-carba-
moiloxi. La condensación se efectúa mezclando las sus-
tancias reaccionantes en un disolvente orgánico inerte
con o sin un aceptor de ácido. Los disolventes adecua-
10 dos incluyen éteres, alcoholes, benceno, y trietilami-
na. La reacción se puede efectuar a la temperatura am-
biente, aun cuando pueden emplearse también temperatu-
ras elevadas que pueden llegar hasta la temperatura de
reflujo de la mezcla de reacción. La condensación trans-
15 curre con rapidez y, a la terminación de la misma, la
mezcla se lava, se alcaliniza si es preciso, se seca y,
después de ello, el producto deseado se aísla preferi-
blemente por precipitación como una sal de adición de
ácido y filtración de la misma. El producto se puede
20 purificar adicionalmente por técnicas usuales, tales
como, por ejemplo, recristalización.

Las materias de partida de cloro- ó bro-
mo-imidato (IIa) se pueden obtener fácilmente haciendo
reaccionar las anilidas sustituidas correspondientes
25 (IIb) con cantidades equivalentes de agentes de haloge-

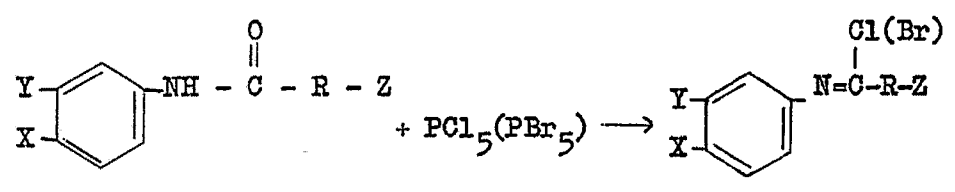
4-6-74.



nación con inclusión de PCl_5 , PBr_5 , POCl_3 , POBr_3 , COCl_2 , SOCl_2 . Esta reacción tiene lugar en un disolvente no reactivo tal como tolueno, benceno y análogos, tomando precauciones a fin de que la reacción se verifique en condiciones anhidras con objeto de impedir la hidrólisis del halo-imidato. La reacción que antecede se puede representar esquemáticamente como sigue:

Esquema de Reacción A5

10



15

IIb

IIc

donde X, Y, R y Z son como se ha definido anteriormente.

20

Las anilidas sustituidas (IIb) se pueden preparar por la condensación de una anilina apropiada sustituida en X e Y con un haluro de acilo, efectuándose se la condensación por calentamiento de una mezcla de al menos cantidades equimolares de las sustancias reaccionantes en presencia de un aceptor de ácido. Preferiblemente, el calentamiento de las sustancias reaccionan

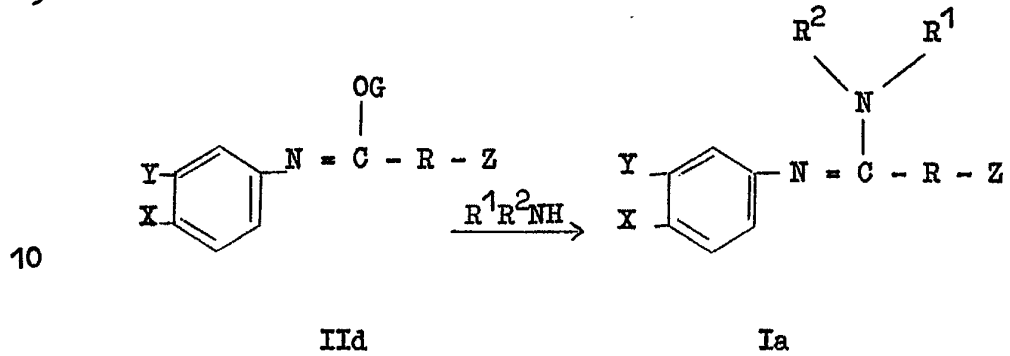
4-6-74.



tes tiene lugar en un disolvente a temperaturas elevadas hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Esquema de reacción A2:

5



Donde X, Y, R, R¹, R², Z y G son como se ha definido arriba.

15

Los compuestos (IIId) pueden utilizarse también en forma de sales. Aniones típicos de las sales son BF₄⁻, Cl⁻, Br⁻, SbF₆⁻.

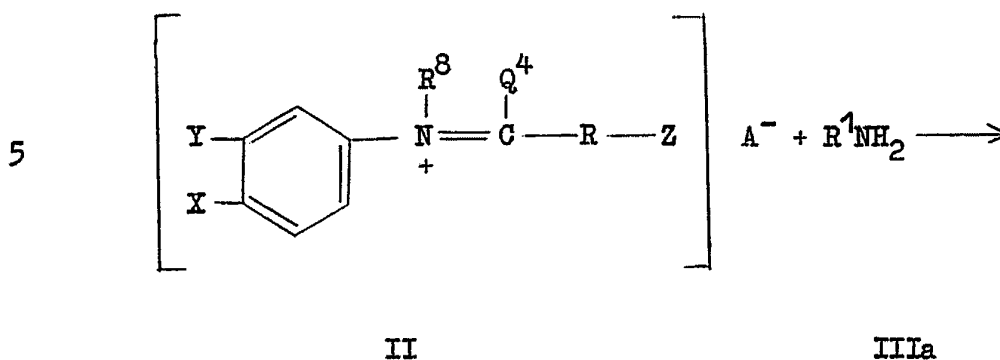
20

Las materias de partida (IIId) se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de, p.ej., la fórmula (IIc), (IIa) ó (II) con GOH o una sal del mismo, siendo G como se ha definido anteriormente.

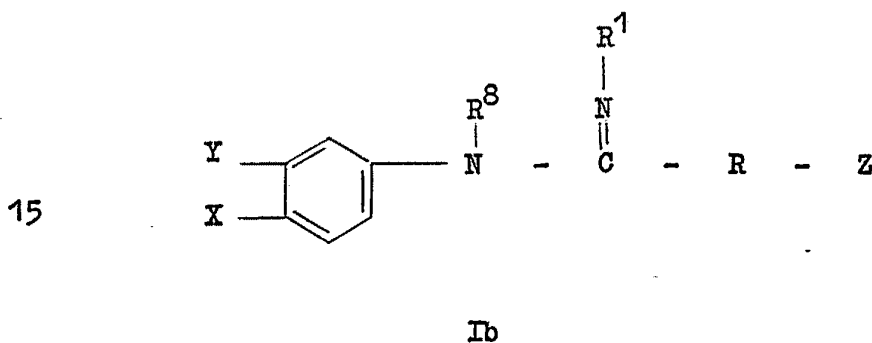
4-6-74.



Esquema de reacción A3:



10



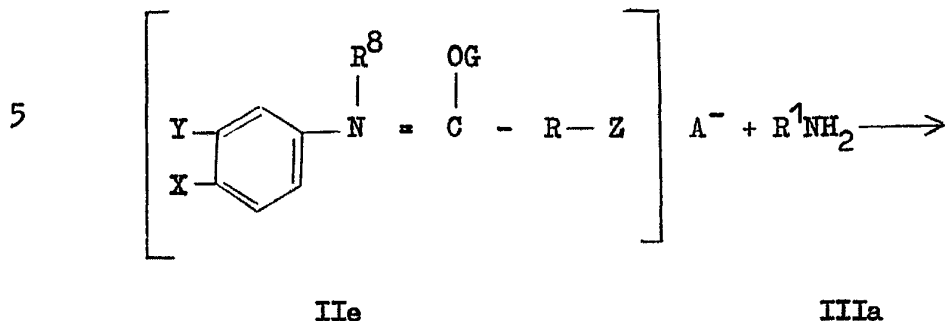
20 En este esquema, Y, R, R¹, Z y A⁻ son como se ha defini
do arriba, Q⁴ es un halógeno, preferiblemente cloro o
bromo, R⁸ es alcoholo inferior y X representa trifluoro
metilo, cloro, bromo o yodo. Las condiciones de reacción
aplicadas son sustancialmente las que se han descrito
arriba.

25

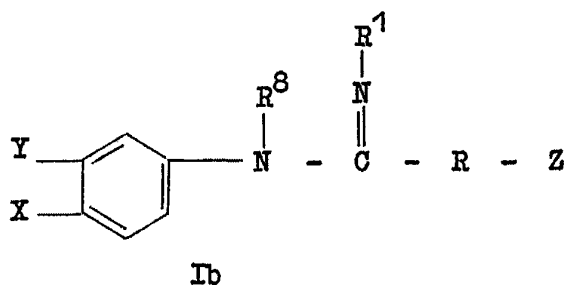
4-6-74.



Esquema de reacción A4:



10



15

En lugar de utilizar el halo-imidato del esquema de la reacción A3, puede utilizarse un imidato (IIe) en la reacción del esquema A3. Los sustituyentes son como se ha definido arriba.

20

B) Otro método conveniente para la preparación de las amidinas de la fórmula (I) es la condensación de una anilina sustituida en X e Y o un derivado reactivo de la misma con un imidato adecuadamente sustituido, o una sal del mismo.

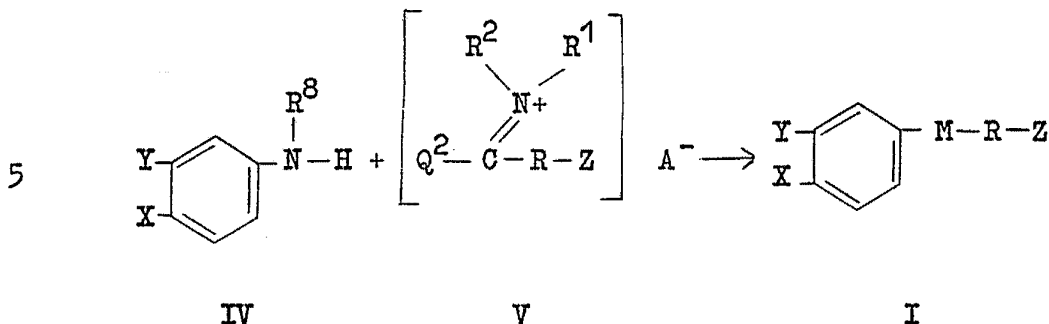
25

Este procedimiento puede ilustrarse por

4-6-74.



el esquema de reacción B siguiente:

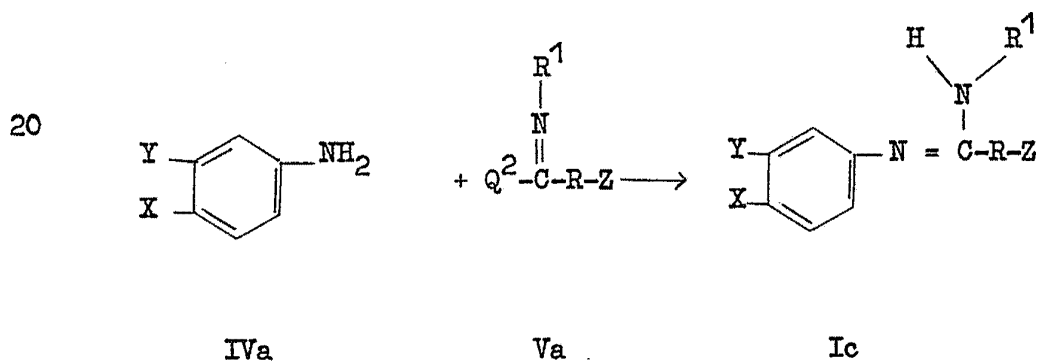


10 en el que X, Y, R¹, R², R⁸, Z y M son como se ha defini-
do anteriormente en el procedimiento A,

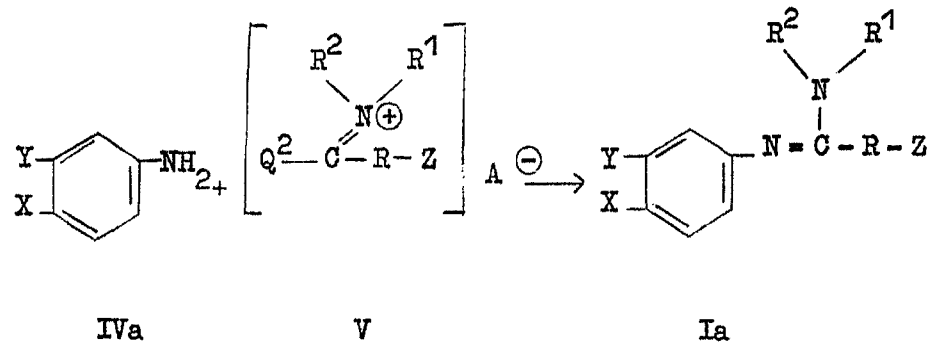
Q² representa un grupo capaz de ser elimi-
nado en las condiciones de reacción aplicadas, y A⁻ re-
presenta un anión.

15 Más específicamente, este procedimiento
se puede ilustrar por los esquemas de reacción siguien-
tes:

Esquemas de reacción B1 ó B2:



25 6
4-6-74.



5

10

15

20

25

donde los sustituyentes son como se ha definido arriba. Preferiblemente, Z representa hidrógeno, alcoxi inferior, arilalcoxi inferior o aciloxi, con inclusión de alcanciloxi inferior, di-alcohilo inferior-carbamociloxi, o arilalcanciloxi. Q² puede representar cualquier grupo eliminable energético tal como halógeno, alcoxi y tialcoxi. A⁻ puede representar cualquier anión, con inclusión de BF₄⁻, Cl⁻, Br⁻, SbF₆⁻. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte con inclusión de éteres, alcoholes y benceno. La temperatura no es crítica, y la reacción se efectúa convenientemente a la temperatura ambiente con o sin la adición de un aceptor de ácido.

Una vez que se ha completado la condensación, la mezcla se lava, se alcaliniza, si es preciso, se seca, y el producto deseado se aísla preferiblemente por precipitación en forma de una sal de adición de ácido y filtración de la misma.

La materia de partida (V, Va) se puede

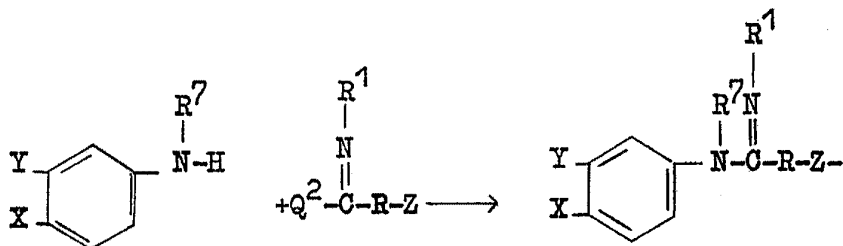
4-6-74.



preparar por tratamiento de una amida correspondiente con un compuesto capaz de introducir el resto Q^2 , tales como agentes de halogenación que incluyen $POCl_5$, $POCl_3$, $COCl_2$, $SOCl_2$, PBr_5 , y agentes de alcoholación que incluyen $(alcohol)_3O^+BF_4^-$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como cloruro de metileno o tolueno, y preferiblemente a una temperatura inferior a la temperatura ambiente o a la temperatura ambiente.

Esquema de reacción B3:

10



15

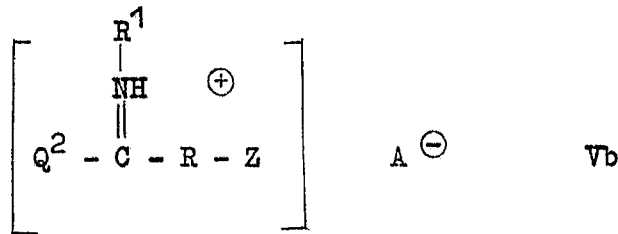
IVb

Va

Id

En éste, los sustituyentes son como se ha definido arriba, y R^7 es alcoholo inferior. El compuesto de la fórmula (Va) se puede utilizar también en la forma de su sal (Vb)

20



25

4-6-74.



Puede emplearse cualquier temperatura hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, y la reacción se lleva a cabo convenientemente a la temperatura ambiente, con o sin la adición de un aceptor de ácido. La reacción puede verificarse como se ha descrito para los esquemas de reacción B1 y B2. Las materias de partida de imidato se pueden preparar como se ha descrito arriba.

Por ejemplo, se prepara la N¹-metil-N¹-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-N²-metil-isobutiramidina de acuerdo con la reacción arriba descrita de la manera siguiente: A N-metilisobutiramida en un disolvente tal como tolueno, se añade pentacloruro de fósforo a la temperatura ambiente. Una vez que se ha completado la reacción, se calienta a reflujo la mezcla resultante durante 24 horas. Se expulsan el disolvente y el oxiclорuro de fósforo, y el cloruro de N-metil-isobutirimidilo así obtenido junto con N-metil-4-nitro-3-trifluorometilanilina se mezcla con un disolvente inerte tal como etanol y la mezcla se agita durante varios días. Se alcaliniza la mezcla de reacción, se elimina el disolvente, se redissuelve el residuo en un disolvente adecuado tal como éter y se lava y seca después, precipitando el producto deseado como su sal de adición de ácido. La amidina puede purificarse por métodos de recris-

4-6-74.

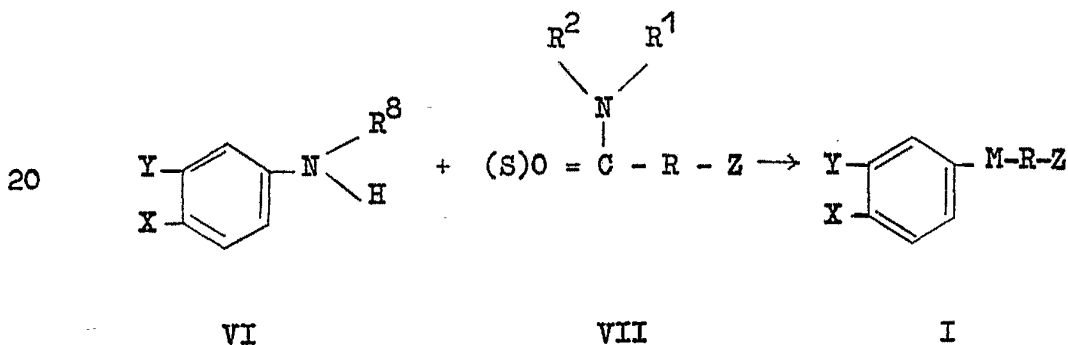


talización conocidos en la técnica.

C) Las amidinas de la fórmula (I) arriba descritas, se pueden preparar también por condensación de una amida o tioamida con una amina o derivado reactivo de la misma.

5 La amida o tioamida contiene los grupos R y Z y o bien los grupos R¹ y R² ó el resto fenilo sustituido con X e Y de la amida deseada de la fórmula general (I) y la amina o el derivado reactivo de la misma contiene aquellos elementos estructurales de la amidina de la fórmula (I) que faltan en la amida o tioamida. En los compues-
10 tos descritos, Z es como se ha definido en el procedimiento A y, cuando R⁸ es alcoholo inferior, R² es hidrógeno, siendo los restantes sustituyentes como se ha definido anteriormente. Este procedimiento puede ilustrarse por el esquema de reacción siguiente, C:

15 Esquema de reacción C:

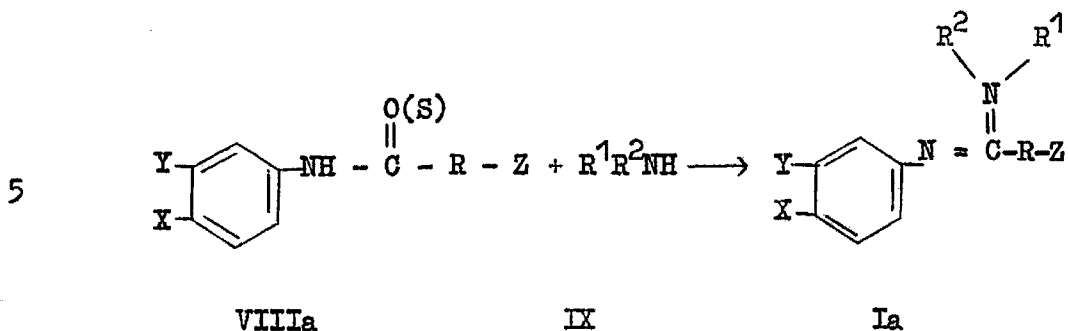


25 ó

4-6-74.



Esquema de reacción C2:



10 En los esquemas de reacción C1 y C2, X, Y, Z, R, R¹ y R² son como se ha definido previamente (procedimiento A), y D representa -NH₂, -N=C=O ó -NH-CO-halógeno. Ambas reacciones (C1) y (C2) se efectúan en presencia de un agente de condensación que incluye PCl₅, POCl₃, PCl₃, SOCl₂ y COCl₂. En la reacción (C2), la amina que contiene R¹ y R² puede reemplazarse por el correspondiente isocianato que contiene R¹ ó por el correspondiente haluro del ácido carbámico que contiene R¹ (R¹-N=C=O, R¹-NH-C(O)hal).

15

20 La reacción (C2) se puede efectuar también en presencia de agentes de condensación tales como ácido p-toluensulfónico o tetracloruro de titanio. En aquellos casos en que R¹ y R² representan alcohol inferior, la amina que contiene R¹ y R² que se utiliza en la reacción (C2) puede reemplazarse con un compuesto de tetra-

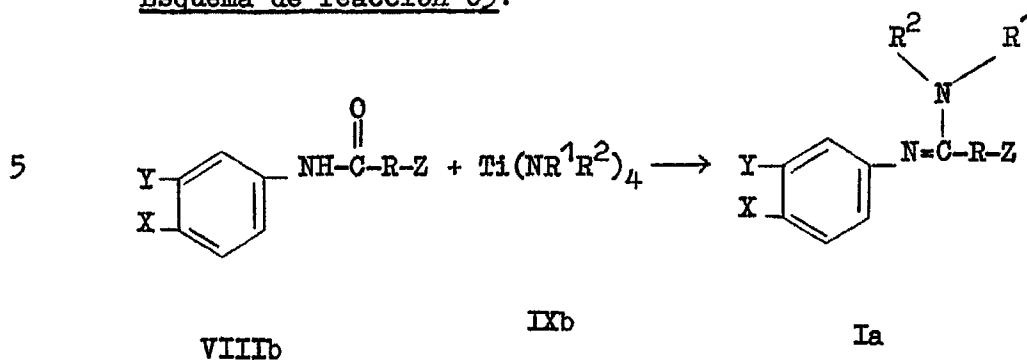
25 quis(di-alcohilamino inferior)titanio de acuerdo con la

4-6-74.



representación esquemática siguiente:

Esquema de reacción C3:



10

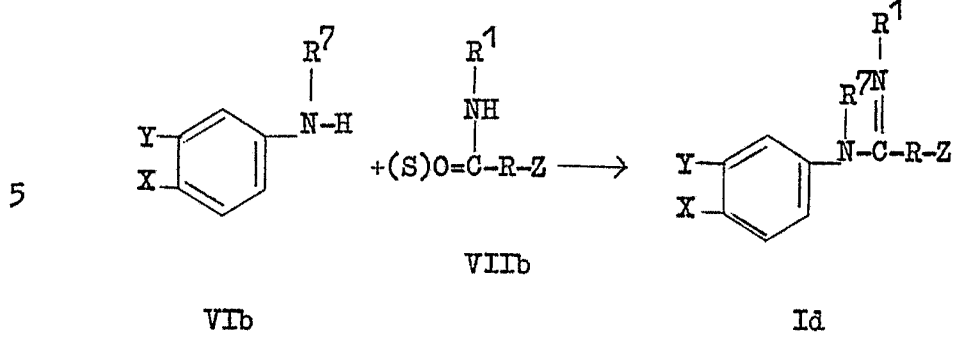
donde X, Y y R son como se ha definido previamente, Z representa hidrógeno, alcoxi inferior o arilalcoxi inferior, y tanto R¹ como R² son alcoholo inferior. En el caso de que se utilice un compuesto de tetraquis(di-alcoholamino inferior)titanio, no es preciso que esté presente un agente de condensación, y las sustancias reaccionantes pueden mezclarse en un disolvente no reactivo tal como éter, benceno o tetrahidrofurano con objeto de obtener la amidina deseada. Puede utilizarse también el correspondiente tiocompuesto de (VIIIb).

20

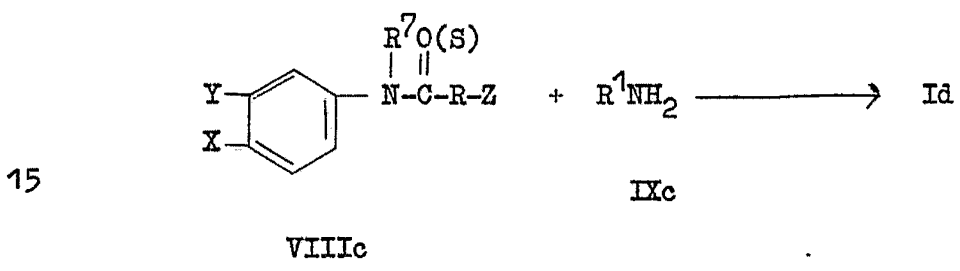
4-6-74.



Esquema de reacción C4:



10 Esquema de reacción C5:

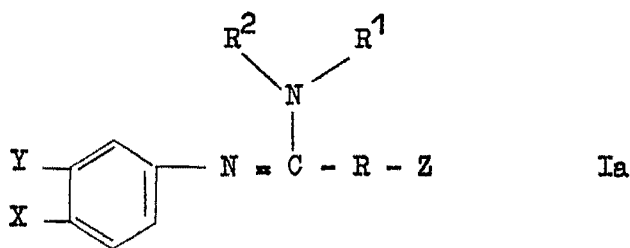


20 En las fórmulas de los esquemas de reacción C4 y C5, X, Y, Z, R y R¹ son como se ha definido arriba, y R⁷ es alcohol inferior.

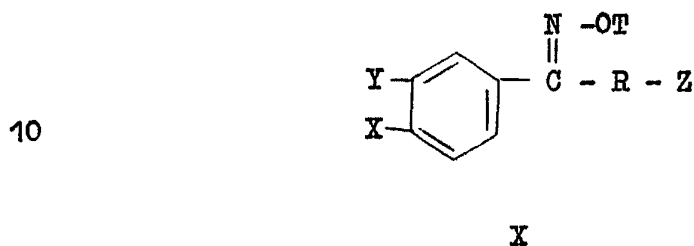
Las condiciones de reacción aplicadas son las que se han descrito para los esquemas de reacción C1, C2 y C3.

25 D) Un método para la obtención de compuestos de la fórmula (Ia)

4-6-74.



5 comprende someter un compuesto de la fórmula general (X)



15 en la que X, Y, Z y R son como se ha definido arriba, T es un resto orgánico tal como un radical acilo que incluye -SO₂-alcoholo, -SO₂-arilo y -SO₂-arilalcoholo, a condiciones que hacen posible tenga lugar una transposición de Beckmann en presencia de una amina R¹R²NH, en la que R¹ y R² son como se ha definido previamente. Las

20 condiciones de reacción son las conocidas en la técnica para esta clase de reacción. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de ácidos, PCl₅ ó AlCl₃.

25 E) Un método conveniente adicional para la preparación de amidinas de la fórmula (I) consiste en hacer reaccio

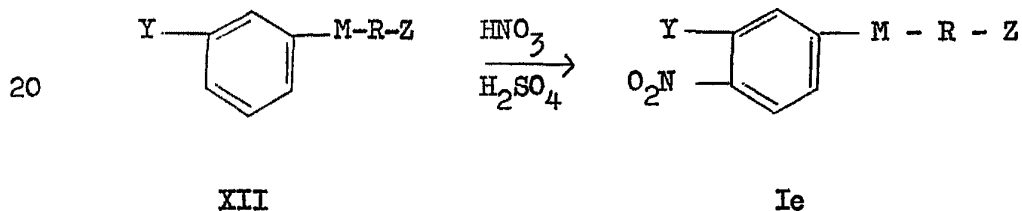
4-6-74.



15
ración de compuestos en los que R¹ y R² son alcohol, la reacción se efectúa en la presencia de un compuesto capaz de introducir el grupo deseado tal como un agente de alcoholación enérgico que incluye (alcohol)₃O⁺BF₄⁻.
5 F) Otro método para la preparación de amidinas de la fórmula (I) es la introducción del sustituyente X en una molécula de amidina que posee todos los restantes sustituyentes deseados. La reacción se efectúa conforme a las reacciones de sustitución de aromáticos conocidas en la técnica.
10

Por ejemplo, el grupo nitro se introduce sometiendo el material de partida a una mezcla que contiene ácido nítrico y ácido sulfúrico. La reacción puede describirse por la representación esquemática siguiente:
15

Esquema de reacción F:



25 en el que R y M son como se ha definido arriba (p.ej., en el procedimiento A),

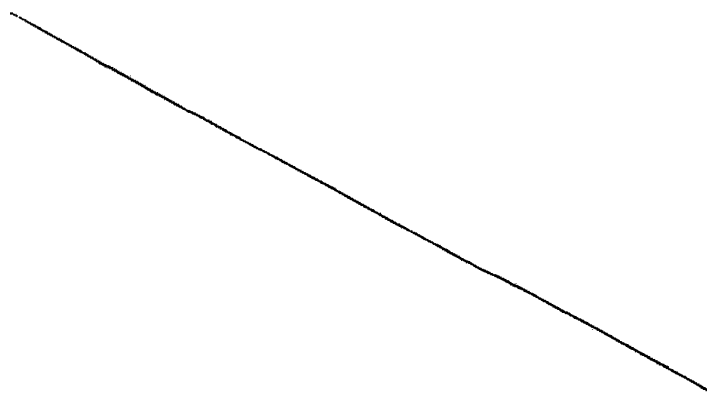
4-6-74.



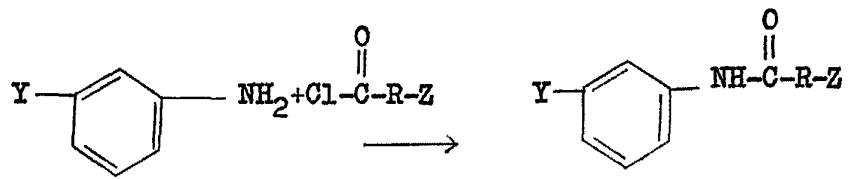
Z representa hidroxilo, hidrógeno, alcoxi inferior, arilalcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, arilalcanoiloxi inferior, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, mono- o di-alcoholo inferior-carbamoiloxi o mono- o di-alcoholo inferior-tiocarbamoiloxi; e

Y representa hidrógeno, halógeno, nitro, alcoholo inferior, alcoxi inferior, polifluoro-alcoxi inferior, polifluoro-alcoholo inferior, polifluoro-alcoholo inferior, $-\text{NR}^3-\text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{O} \\ \text{---} \text{R}^5 \end{array}$ ó $-\text{NR}^3-\text{SO}_2\text{R}^4$, siendo R^3 hidrógeno o alcoholo inferior, siendo R^4 alcoholo inferior, aralcoholo o arilo y siendo R^5 alcoxi inferior, aralcoxi, ariloxi, alcoholo inferior, aralcoholo y arilo.

El material de partida (XII) se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción F1:



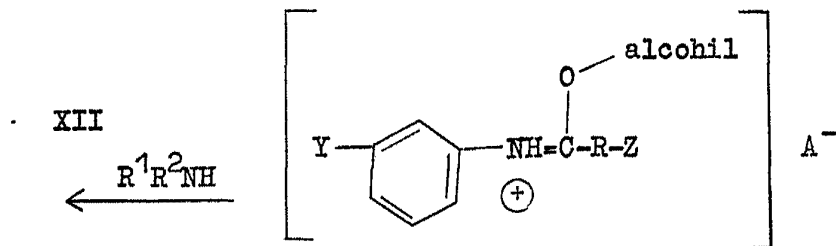
4-6-74.



5

agente de alcohilación enérgico,
p.ej., $\text{etil}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$

10



15

en el que Y, R, R¹, R², Z y A⁻ son como se ha definido arriba. La formación de la amida por reacción de la anilina con el cloruro de ácido, preparación de la sal de imidato y reacción de la misma con la amina que contiene R¹ y R² se efectúan en las condiciones que se han descrito arriba para reacciones semejantes.

20

En aquellos casos en que las sustancias reaccionantes requeridas de X,Y-anilina no son conocidas per se, entonces tales sustancias reaccionantes pueden prepararse de acuerdo con experiencias bien conoci-

25

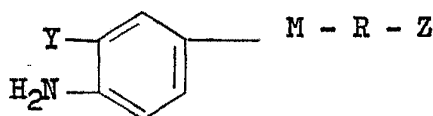
4-6-74.



das en la técnica. Por ejemplo, en aquellos casos en que el sustituyente Y es un radical polifluoro-alcohilo inferior (distinto de un radical perfluorado) tal como un difluorometilo o α, α -difluoroetilo, el compuesto que
5 lleva tal sustituyente se puede preparar por calentamiento de m-nitrobenzaldehido ó m-nitroacetofenona con tetrafluoruro de azufre a presión para formar el correspondiente compuesto difluorado. La hidrogenación del grupo nitro proporciona la anilina sustituida en posición m, la cual puede acilarse como se ha descrito arriba.
10 ba.

La halogenación del compuesto (XII), así como la introducción del grupo trifluorometilo se puede llevar a cabo también de acuerdo con métodos conocidos.
15 G) Un método adecuado para la preparación de aquellos compuestos de fórmula (I), en los que X es cloro, bromo o yodo, comprende reemplazar el grupo NH_2 de la posición 4' de la amidina de la fórmula general (XIII)

20



XIII

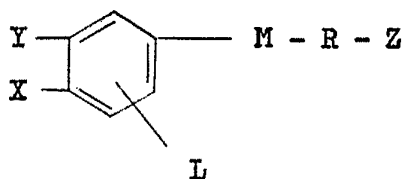
en la que M, R y Z son como se ha definido arriba e Y es hidrógeno, halógeno, nitro, alcohilo inferior, alco
25
4-6-74.



xi inferior, polifluoro-alcoxi inferior, polifluoro-alcohilo inferior, polifluoro-alcohilitio inferior, $-NR^3-C \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^5 \end{matrix}$ ó $-NR^3SO_2R^4$, siendo R^3 hidrógeno o alcohilo inferior, siendo R^4 alcohilo inferior, aralcohilo o arilo y siendo R^5 alcoxi inferior, aralcoxi, ariloxi, alcohilo inferior, aralcohilo o arilo, por cloro, bromo o yodo, sometiendo el compuesto (XIII) a diazotación y a subsiguiente reacción de desplazamiento de tipo de Sandmeyer.

5
10 H) Otro método para la preparación de amidinas de la fórmula general (I) comprende eliminar un grupo capaz de ser eliminado en condiciones que no den lugar a cambios estructurales de la formación de amidina a partir de un compuesto de la fórmula general:

15



20

XIV

en la que X, Y, Z, M y R son como se ha definido arriba y L representa un grupo capaz de ser eliminado en las condiciones de reacción aplicadas.

25

El sustituyente L puede representar el

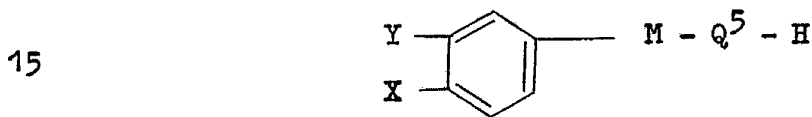
4-6-74.



grupo $-NH_2$, el cual se elimina por diazotación (cuando Y no es un resto amino) y reducción en condiciones clásicas. La reducción puede llevarse a cabo con un alcohol, ácido hipofosforoso o formaldehído.

5 El sustituyente L puede representar también cloro, bromo o yodo si X e Y no representan nitro o halógeno. La eliminación de los mismos se puede efectuar por hidrogenación.

10 I) Otro método para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en la que Z representa hidrógeno y R representa un resto hidrocarburado saturado comprende reducir un compuesto de la fórmula general:



XV

20 en la que X, Y y M son como se ha definido arriba y Q^5 representa un radical divalente derivado de un alqueno que tiene al menos un átomo de carbono secundario o terciario con lo cual el doble enlace de dicho radical divalente derivado de un alqueno se conjuga con el doble enlace de la amidina. Un ejemplo típico del grupo $-Q^5-H$

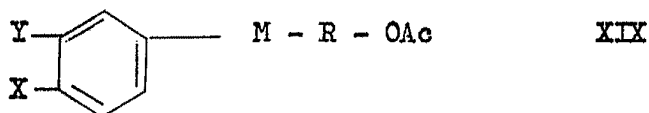
25 es isopropenilo. La reducción se puede llevar a cabo con

4-6-74.



hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pt ó Pd.

J) Un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula general (I), en la que Z es hidroxilo libre, comprende someter una amidina de la fórmula general (XIX)



10

en la que X, Y, M y R son como se ha definido arriba y Ac es un radical acilo, a hidrólisis. La reacción se puede llevar a cabo en un medio ácido o básico. El radical acilo puede derivarse de cualquier ácido orgánico e incluye radicales alcanóilo inferior y arilalcanoílo inferior. El material de partida de tipo éster puede obtenerse, por ejemplo, por cualquiera de las reacciones apropiadas descritas en esta memoria, y preferiblemente por la reacción que se ha ilustrado por los esquemas de reacción B1 a B4.

20

Si se desea, un compuesto obtenido por cualquier procedimiento apropiado de entre los procedimientos (A) a (J) puede someterse a al menos uno de los post-tratamientos siguientes:

25

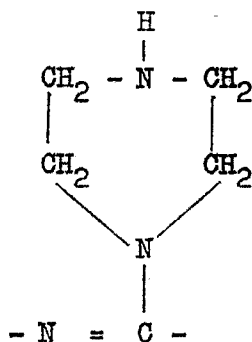
i) Alcohilar una amidina de la fórmula

4-6-74.



(I) en la que M es

5



10

con objeto de reemplazar el átomo de hidrógeno unido al nitrógeno con un grupo alcoholo inferior.

15

ii) Alcohilar una amidina de la fórmula general (I), en la que R^1 es hidrógeno o hidroxilo, y/o R^2 es hidrógeno, por medio de un agente de alcoholación con el fin de obtener los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 representa alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior, alcoxi inferior, o cicloalcoxi inferior, y/o R^2 representa alcoholo inferior o cicloalcoholo inferior. La alcoholación se efectúa sometiendo el

20

compuesto de amidina a reacción con un compuesto $R^9 - Q^3$ (XX), en el que R^9 representa alcoholo inferior o cicloalcoholo inferior y Q^3 es un grupo capaz de ser eliminado en las condiciones de reacción aplicadas (p.ej. halógeno, arilsulfonilo, alcohol sulfonilo).

25

iii) Reemplazar el sustituyente Y de una

4-6-74.



amidina de la fórmula (I) que es un grupo amino por un grupo amino alcoholado, un grupo amino acilado o un grupo halógeno de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Esto incluye alcoholación por la vía de la base de Schiff, y someter el compuesto a diazotación y sub-
5 siguiente reacción de desplazamiento de tipo de Sandmeyer.

iv) Hidrolizar selectivamente una amidina de la fórmula (I) en la que Y es un grupo amino acilado para obtener el grupo amino libre.
10

v) Reducir una amidina de la fórmula (I), en la que Y es nitro, para obtener una amidina en la que Y es amino.

vi) Someter una amidina de la fórmula (I), en la que Z representa alcoxi inferior, arilalcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, arilalcanoiloxi inferior o di-alcoholo inferior-carbamoiloxi a escisión o hidrólisis del grupo éter, con objeto de obtener una amidina en la que Z es hidroxilo libre.
15

vii) Someter una amidina de la fórmula (I), en la que Z representa hidroxilo libre, a esterificación o eterificación para producir un compuesto de la fórmula (I) en la que Z representa alcoxi inferior, arilalcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, arilalcanoiloxi inferior, o di-alcoholo inferior-carbamoiloxi.
20
25

4-6-74.



viii) Someter una amidina de la fórmula (I), en la que R es un radical divalente derivado de un alqueno que contiene al menos un átomo de carbono secundario o terciario, en el que no está conjugado ningún doble enlace con el doble enlace de la amidina, a hidrogenación, con lo cual se obtiene el compuesto correspondiente de la fórmula (I) que contiene un radical divalente derivado de un alcano.

ix) Transformar la amidina de la fórmula general (I) en su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Las realizaciones tangibles de los compuestos representados por la fórmula (I) poseen la característica inherente en sus aplicaciones de ejercer una respuesta anti-andrógena cuando se administran dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corpóreo al día, y por consiguiente son útiles en el tratamiento, alivio y/o mitigación de estados causados por andrógenos y/o dependientes de andrógenos tales como la hiperplasia prostática (p.ej., la hipertrofia prostática benigna, el carcinoma prostático), el síndrome de Stein-Leventhal, el hirsutismo idiopático, el acné, el carcinoma de mama, etcétera. Además de las aplicaciones antes mencionadas como agentes terapéuticos, los compuestos de esta invención

4-6-74.



ción tienen aplicación en veterinaria.

En su aplicación veterinaria, la administración de estos compuestos es útil para reducir el olor causado por los andrógenos asociado normalmente con la carne de las especies de animales macho, para controlar y/o eliminar el nacimiento de machos normales, y para reducir las tendencias agresivas de las especies de animales macho; siendo acusadamente dependientes estas acciones, por supuesto, del tiempo de administración del agente anti-andrógeno.

En aquellas especies que se ven afectadas por la hipertrofia prostática, la frecuencia de la condición hipertrófica parece aumentar con la edad y representa así un serio problema incluso entre los animales domésticos viejos de la familia de los cánidos. Por regla general, la terapia con hormonas, tal como por ejemplo, la administración de sustancias estrógenas, no ha demostrado ser un tratamiento particularmente deseable, no solamente a causa de los efectos secundarios indeseables debidos a las propiedades inherentes de los estrógenos, sino también por el hecho de que tales agentes no han demostrado ser plenamente eficaces para proporcionar remisiones y curaciones significativas. La extirpación quirúrgica, aun cuando efectiva, presenta un grado de mortalidad esperado del 2 al 3%, y muchos pa-

4-6-74.



5 cientos experimentan complicaciones no fatales tales como epididimitis, neumonía, pielonefritis, resección secundaria, etc. Por ello, el tratamiento quimioterápico de la hipertrofia prostática con la ausencia concomitante de los efectos secundarios inducidos por el agente anti-andrógeno ha constituido un objetivo buscado desde hace largo tiempo.

10 Se ha determinado por procedimientos de ensayo normalizados de laboratorio que los compuestos de esta invención producen remisiones notables en casos de hiperplasia prostática sin los efectos indeseables surgidos como consecuencia de la administración de estrógenos o de complicaciones inherentes a cualesquiera procedimientos quirúrgicos. Usualmente, dependiendo de la gravedad del estado del paciente, se consigue una respuesta terapéutica satisfactoria en aquellas especies de mamíferos que tienen un peso corpóreo en la edad adulta de aproximadamente 70 kg cuando se han administrado a dichas especies de 1 a 4 unidades de dosificación de las formulaciones farmacéuticas que se describen más adelante en esta memoria. Así, un intervalo de dosificación adecuado para un mamífero de 70 kg de peso está comprendido entre aproximadamente 25 mg y 500 mg diarios de los ingredientes activos preferidos hasta que se obtiene una disminución de los síntomas a crite-

25
4-6-74.



rio de la persona experta en el diagnóstico correspondiente.

5 Como se ha indicado arriba, los compuestos de esta invención pueden utilizarse como agentes químicos de castración en el campo de la veterinaria.

10 Se sabe desde hace largo tiempo que los animales macho de las especies de bovinos y porcinos no son particularmente adecuados como animales productores de carne. Es sabido también que el macho crece con mayor velocidad, usualmente pesa más y produce una res muerta más pobre en carne que la hembra correspondiente. Un intento para convertir el macho en una fuente comercial de carne más adecuada ha consistido en la castración quirúrgica (esto es, la extirpación de la

15 fuente andrógena). Sin embargo, este método no ha sido completamente satisfactorio porque implica un procedimiento que requiere tiempo y porque conduce con frecuencia a problemas post-quirúrgicos tales como infecciones.

20 De un modo totalmente inesperado, se ha encontrado que, como resultado de la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de esta invención, se obtienen sustancialmente los mismos resultados buscados por la castración quirúrgica. Por ello, se hace referencia a estos agentes como

25

4-6-74.



agentes de castración química. De este modo se evitan las características indeseables antes mencionadas del crecimiento y de la carne, y puede disponerse así de una especie animal más apropiada para aplicación comercial. Además de las características de crecimiento mejoradas, se ha encontrado también que estas especies de animales machos castrados químicamente están exentas del olor desagradable asociado habitualmente a tales animales. Este olor desagradable es particularmente manifiesto en la especie del cerdo, en la que la carne de los machos, durante su enfriamiento, emite el bien conocido y francamente repugnante "olor a cerdo macho" que hace que el producto de carne sea intolerable al paladar. La carne procedente de los animales castrados químicamente no presenta este inconveniente y, por tanto, es totalmente agradable al paladar. Este descubrimiento tiene una gran importancia económica, por el hecho de que los productos de carne previamente inadecuados comercialmente constituían la fuente de una gran pérdida económica. Aun cuando la aplicación de este descubrimiento es particularmente adecuada para el tratamiento de los lechones, puede utilizarse también para tratar otras especies de animales tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, bueyes, cerdos adultos, cabras, etcétera. De hecho, los compuestos de esta invención se pueden utilizar

5
10
15
20
25

4-6-74.



17 JUN 1974

también para la castración química con objeto de producir el efecto deseado en especies de aves tales como patos, gansos, gallos, pavos, etcétera; tal aplicación, por supuesto, puede hacerse solamente durante el desarrollo de las características sexuales secundarias.

En otra de sus aplicaciones veterinarias, estos anti-andrógenos, cuando se utilizan como agentes de castración química tienen el efecto de reducir las tendencias agresivas asociadas normalmente con las especies de animales macho. Este aspecto es particularmente útil para el tratamiento de especies zoológicas variadas tales como leones, tigres y elefantes.

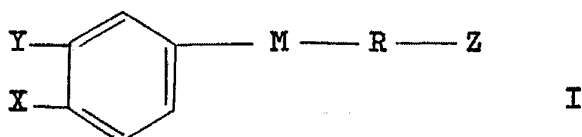
El procedimiento de castración química descrito anteriormente en esta memoria puede llevarse a cabo de dos maneras. En los mamíferos, se obtiene el efecto deseado administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la fórmula (I) a la hembra del mamífero grávida poco tiempo antes de y/o durante el período de formación genital del feto. Los resultados de esta administración son que la cría producida estará exenta de toda especie de macho normal y estará constituida únicamente por hembras y "pseudo-hermafroditas", teniendo estos últimos ciertas estructuras anatómicas de la hembra (p.ej. un pene que se asemeja al clítoris y un tracto vaginal).

4-6-74.



El segundo procedimiento para la castración química en especies animales comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto (I) a una especie de animal macho poco tiempo antes de y/o durante el desarrollo de sus caracteres sexuales secundarios a fin de suscitar un efecto anti-andrógeno durante dicho período y después del mismo. El animal así tratado será apropiado para uso como una fuente comercial de carne. Las otras manifestaciones de la castración química son también conocidas en estos animales.

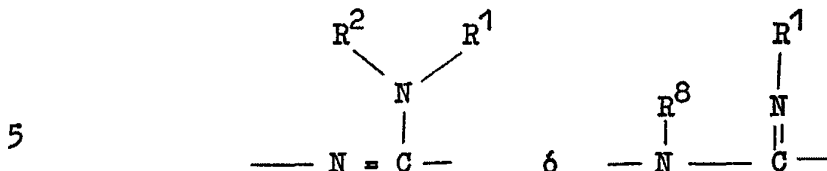
Así pues, en su aspecto de procedimiento, la presente invención puede describirse como residiendo en el concepto de ejercer un efecto anti-andrógeno que comprende administrar una formulación terapéutica que contiene como el ingrediente esencial un miembro del grupo de compuestos de la fórmula estructural general (I)



25 en la que M representa un grupo amidino que tiene la estructura
4-6-74.



estructura



10 en la que R^1 representa hidrógeno, alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, cicloalcoxi inferior, fenilo no sustituido o fenilo sustituido por nitro, trifluorometilo o halógeno,

R^2 representa hidrógeno, alcoholo inferior o cicloalcoholo inferior, o bien

15 R^1 y R^2 representan, juntos, un radical alcoholeno que tiene de 3 a 7 átomos de carbono o el radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Q}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, seleccionándose Q de entre $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $>\text{NH}$ y $>\text{N}$ -alcoholo inferior;

R^8 es hidrógeno o alcoholo inferior,

20 X representa nitro, trifluorometilo, cloro, bromo o yodo,

Y representa hidrógeno, halógeno, nitro, amino, alcoholamino inferior, dialcoholamino inferior, alcoholo inferior, alcoxi inferior, polifluoro-alcoxi inferior, polifluoro-alcoholo inferior, polifluoro-alcoholo inferior, $-\text{NR}^3-\text{C} \begin{array}{l} \text{=} \text{O} \\ \text{<} \text{R}^5 \end{array}$ ó $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, siendo

25
4-6-74.



R^3 hidrógeno o alcoholo inferior, siendo R^4 alcoholo inferior, aralcoholo o arilo, y siendo R^5 alcoxi inferior, aralcoxi, ariloxi, alcoholo inferior, aralcoholo o arilo;

5 R es un radical divalente derivado de un alcano o alqueno, cualquiera de los cuales contiene al menos un átomo de carbono secundario o terciario con la condición de que ningún enlace doble existente en dicho radical divalente derivado de un alqueno esté conjugado
10 con el enlace doble de la amidina;

Z representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, arilalcoxi inferior, alcancoiloxi inferior, arilalcancoiloxi inferior, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, mono- ó di-alcoholo inferior-carbamoiloxi, o mono- ó
15 di-alcoholo inferior-tiocarbamoiloxi;

y las sales de adición de ácido farmacéu-
ticamente aceptables de los mismos.

En sus conceptos subgenéricos, la presente invención se refiere a la aplicación de los compues-
20 tos de esta invención a mamíferos para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna, el acné, el hirsu-
tismo, el carcinoma de mama, el carcinoma prostático y otras alteraciones funcionales del cuerpo dependientes de las sustancias andrógenas, así como a su empleo en
25 las aplicaciones veterinarias antes mencionadas.

4-6-74.



Las amidinas sustituidas activas de esta invención se pueden administrar por vía oral en forma de tabletas, cápsulas, elixires, y similares, o bien pueden administrarse tópicamente, por vía parenteral, o mediante inyección o supositorios. En forma de tabletas, dichas amidinas sustituidas se mezclan con un vehículo farmacéutico inerte que puede contener un aglutinante adecuado tal como, por ejemplo, gomas, almidones, y azúcares. Dichas sustancias pueden incorporarse también en cápsulas de gelatina o formularse en forma de elixires que tienen la ventaja de ser susceptible de manipulaciones en lo referente a aroma por adición de agentes aromatizantes clásicos, naturales o sintéticos. Puede conseguirse también una administración sumamente satisfactoria en la forma de una suspensión parenteral acuosa. Los compuestos de esta invención provocan efectivamente un efecto anti-andrógeno a una dosis comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corpóreo sobre una base diaria. Preferiblemente, estas formulaciones se hacen en proporciones tales que suministren una dosis unitaria comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg de amidina activa. Son particularmente preferidas dosis unitarias comprendidas entre aproximadamente 5 y aproximadamente 25 mg. Preferiblemente, los compuestos se administran por la vía

5
10
15
20
25

4-6-74.



oral.

Adicionalmente, el ingrediente terapéu-
ticamente activo puede mezclarse con los alimentos de la
especie animal a la que haya de hacerse la administra-
5 ción, obteniéndose así un nivel de dosificación terapéu-
ticamente eficaz.

Tal como sucede en la mayoría de las cla-
ses de compuestos adecuados para cualquier fin, se ha
encontrado que ciertos miembros son más deseables que
10 otros de esta clase. En la presente invención, los re-
sultados de los ensayos realizados indican que presen-
ta interés el grupo de compuestos de la fórmula (I) en
el que

R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, R, y Z, son tal como
15 se han definido anteriormente con la condición de que
cuando X es cloro, bromo o yodo al menos uno de los sus-
tituyentes R^1 , R^2 ó R^3 respectivamente y Z es distinto
de hidrógeno, particularmente en donde

R^1 representa hidrógeno, alcohol inferior, cicloalcohol inferior, hidroxilo, alcoxi infe-
20 rior, cicloalcoxi inferior, fenilo no sustituido o feni-
lo sustituido por nitro, trifluorometilo o halógeno;

R^2 representa hidrógeno, alcohol infe-
rior o cicloalcohol inferior, o bien R^1 y R^2 represen-
25 tan, juntos, un radical alcohileno que tiene de 3 a 7

4-6-74.



átomos de carbono o el radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Q}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, seleccionándose Q de entre $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $>\text{NH}$ y $>\text{N}$ -alcoholo inferior;

R^8 es hidrógeno o alcoholo inferior;

5 X es un miembro del grupo constituido por nitro, trifluorometilo, cloro, bromo y yodo;

Y es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, amino, alcoholamino inferior, dialcoholamino inferior, alcoholo inferior, alcoxi inferior, polifluoro-alcoxi inferior, polifluoro-alcoholo inferior;

10 R es un radical divalente como se ha definido arriba que contiene hasta 8 átomos de carbono;

Z es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, arilalcoxi inferior, alcanciloxi inferior, arilalcanciloxi inferior;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos; más particularmente, que presentan interés aquellos compuestos en los que

20 R^1 representa hidrógeno, alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoholo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxilo o fenilo no sustituido;

25 R^2 representa hidrógeno o alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono o

4-6-74.



R¹ y R² representan juntos el radical
-(CH₂)₅- ó -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂- ,

R³ representa hidrógeno o alcoholo que
contiene de 1 a 3 átomos de carbono;

5 X representa nitro, cloro, bromo, yodo o
trifluorometilo;

Y representa trifluorometilo, cloro, bro-
mo, yodo, hidrógeno, nitro o amino;

10 R representa alcoholeno que contiene de 3
a 6 átomos de carbono o alquencileno que contiene de 4 a
7 átomos de carbono;

Z representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi
y alcanciloxi que contienen cada uno 1 a 6 átomos de
carbono o fenilacetoxi;

15 y las sales de adición de ácido farmacéu-
ticamente aceptables de los mismos, especialmente aque-
llas en que:

20 R¹ representa hidrógeno, alcoholo que con-
tiene 1 a 6 átomos de carbono, fenilo no sustituido o
hidroxi;

R² representa hidrógeno o alcoholo que
contiene 1 a 6 átomos de carbono;

R³ representa hidrógeno o alcoholo que
contiene 1 a 3 átomos de carbono,

25 X representa nitro, cloro, bromo, yodo o
4-6-74.



trifluorometilo,

Y representa trifluorometilo, cloro, bromo, yodo, hidrógeno, nitro o amino,

5 R representa alcoholeno que contiene 3 a 6 átomos de carbono o alquienileno que contiene 4 a 7 átomos de carbono,

Z representa hidrógeno, hidroxí, alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono o fenilacetoxi,

10 en donde, cuando X es cloro, bromo o yodo, al menos uno de los sustituyentes R^1 , R^2 ó R^8 respectivamente y Z es distinto de hidrógeno;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15 De los compuestos anteriormente descritos son de interés los nuevos compuestos en donde Z es hidroxí y/o R^8 es alcoholo que contiene 1 a 3 átomos de carbono.

20 Puede llegarse a la conclusión de resultados de ensayo que son de particular interés los compuestos de la fórmula (I) en donde R^1 representa hidrógeno, alcoholo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxí o fenilo no sustituido;

R^2 representa hidrógeno o alcoholo que contiene 1 a 3 átomos de carbono;

25 R^8 representa hidrógeno o alcoholo que contiene 1 a 3

4-6-74.



átomos de carbono;

X representa nitro,

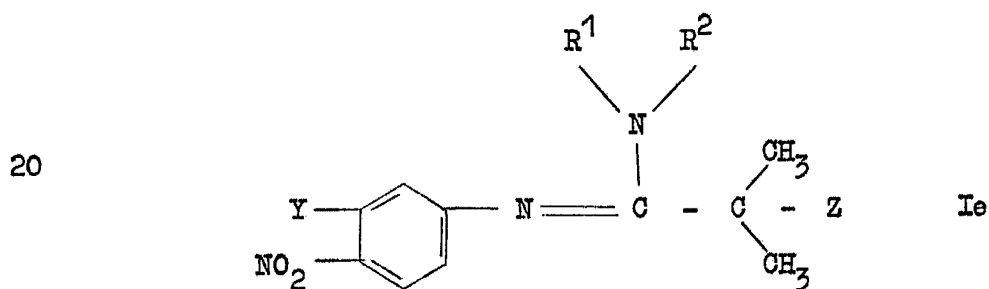
Y representa trifluorometilo, bromo, yodo o amino,

5 R representa alcoholeno que contiene 3 a 6 átomos de
carbono o alquencileno que contiene 4 a 7 átomos de car-
bono,

Z representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi que contiene 1
a 6 átomos de carbono o fenilacetoxi,

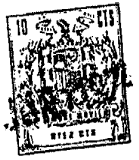
10 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente acep-
tables; especialmente los compuestos de fórmula (I) en
donde X es nitro e Y es bromo o preferiblemente tri-
fluorometilo.

15 Un grupo preferido de compuestos, para
los cuales los resultados de ensayo indican interesante
actividad antiandrógena puede resumirse por la fórmula
general (Ie)



25 en donde R¹ es hidrógeno, metilo, hidroxilo o fenilo, R²

4-6-74.



es hidrógeno o metilo, Y es bromo o trifluorometilo y Z es hidrógeno, hidroxí, metoxi o etoxi y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, especialmente los compuestos en donde Z es hidrógeno. De estos compuestos son preferidos aquellos en que Y es trifluorometilo.

Compuestos específicos de interés particular son N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutiramidina, N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-cloro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina, N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-bromo-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina, N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-yodo-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina, N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(3-bromo-4-nitrofenil)isobutiramidina, N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(3-yodo-4-nitrofenil)isobutiramidina, N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(3-cloro-4-nitrofenil)isobutiramidina, N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-3-metil-3-butenamida, N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2-hidroxí-isobutiramidina, N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isovaleramida, N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2,3-dimetilbutiramidina, N^1 -metil- N^2 -(3-trifluorometil-4-nitrofenil)isobutiramidina, N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina, N^1 -hidroxí- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina y N^1 -metil- N^1 -fenil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina.

4-6-74.



Realizaciones representativas de las formulaciones que contienen los compuestos de esta invención son como sigue:

FORMULACION DE TABLETAS

	<u>Ejemplo A</u>	<u>Miligramos por Tableta</u>
5	<u>Fórmula A (5 mg)</u>	
	N ¹ ,N ¹ -dimetil-N ² -(3-trifluorometil-4-nitrofenil)isobutiramidina.....	5,0
	Almidón, calidad para alimentos	5,0
10	Lactosa, Farmacopea de los EE.UU. (seca por pulverización)	89,5
	Estearato de magnesio, Farmacopea de los EE.UU.	0,5
		<hr/>
		100,0

	<u>Ejemplo B</u>	<u>Miligramos por Tableta</u>
	<u>Fórmula B (25 mg)</u>	
	N ¹ ,N ¹ -dimetil-N ² -(3-trifluorometil-4-nitrofenil)isobutiramidina	25,0
20	Almidón, calidad para alimentos	10,0
	Lactosa, Farmacopea de los EE.UU. (seca por pulverización)	164,0
	Estearato de magnesio, Farmacopea de los EE.UU.	1,0
		<hr/>
		200,0

25
4-6-74.



Se hace pasar la N¹,N¹-dimetil-N²-(3-trifluorometil-4-
-nitrofenil)isobutiramidina a través de un molino de al
ta velocidad equipado con un tamiz de 105 a 149 micras
de abertura de malla. Se mezcla la N¹,N¹-dimetil-N²-(3-
5 -trifluorometil-4-nitrofenil)-isobutiramidina con el al
midón en un recipiente de mezclado adecuado. Se añade
un peso igual de la lactosa secada por pulverización a
la mezcla, y se realiza un mezclado hasta que se alcan-
za uniformidad. Se combina la mezcla resultante con el
10 resto de la lactosa secada por pulverización y se mez-
cla hasta uniformidad. Se carga el estearato de magne-
sio con una porción de la mezcla de tableta activa, y
se mezcla. Se mezcla después la mezcla de estearato de
magnesio con la base de tableta activa restante. Se con-
15 tinúa el mezclado hasta haber alcanzado la uniformidad.
Se fabrican los comprimidos conforme al peso deseado
(100,0 mg para la tableta de 5 mg, y 200,0 mg para la
tableta de 25 mg).

4-6-74.



FORMULACION DE CAPSULAS

Ejemplo C

	<u>Fórmula</u>	<u>Miligramos por Cápsula</u>
5	N ¹ ,N ¹ -dimetil-N ² -(3-trifluorometil- -4-nitrofenil)-isobutiramidina	5,0
	Lactosa, Farmacopea de los EE.UU (secada por pulverización)	292,0
10	Estearato de magnesio (Farmacopea de los EE.UU.)	<u>3,0</u>
		300,0

Se mezclan los ingredientes hasta que se obtiene una mezcla uniforme. Se llenan con ellos cápsulas de gelatina dura.

15 SUSPENSIONES PARENTERALES

Ejemplo D

	<u>Fórmula A (5 mg)</u>	<u>Miligramos por Mililitro</u>
	N ¹ ,N ¹ -dimetil-N ² -(3-trifluorometil-4-ni- trofenil)-isobutiramidina	5,00
20	Metilcelulosa 15 cps, Farmacopea de los EE.UU.	0,05
	Citrato de sodio dihidratado	6,00
	Alcohol Bencílico, N.F.	9,00
	Metilparabén, Farmacopea de los EE.UU.	1,80
	Propilparabén, Farmacopea de los EE.UU.	0,20
25	Agua para Inyecciones, Farmacopea de los EE.UU.	1,00

4-6-74.



Ejemplo E

	<u>Fórmula B (25 mg)</u>	<u>Miligramos por Mililitro</u>
	N ¹ ,N ¹ -dimetil-N ² -(3-trifluorometil-	
5	-4-nitrofenil)-isobutiramidina	25,00
	Metilcelulosa 15 cps, Farmacopea de los	
	EE.UU.	0,25
	Citrato de sodio dihidratado	30,00
	Alcohol Bencílico, N.F.	9,00
10	Metilparabén, Farmacopea de los EE.UU. ..	1,80
	Propilparabén, Farmacopea de los EE.UU..	0,20
	Agua para Inyecciones, Farmacopea de los	
	EE.UU., cant. suf. a.d.	1,00
	.Se cargan 45 litros de agua para inyecciones en un re-	
15	cipiente de acero inoxidable adecuado y se calienta a	
	85-90°C. Con agitación enérgica, se rocía lentamente la	
	metilcelulosa en el agua caliente (5 mg para la fórmula	
	A ó 25 para la fórmula B). Se agita hasta que la metil	
	celulosa se ha dispersado y mojado a fondo. Se añaden	
20	aproximadamente 30 litros de agua fría (entre 0 y 5°C)	
	para inyecciones. Se enfría la mezcla total a 8°C. Se	
	disuelve el citrato de sodio (600 g para la fórmula A ó	
	3000 g para la fórmula B) en cantidad suficiente de agua	
	para inyecciones para preparar 5 litros de solución.	
25	Lentamente y con agitación, se añade esta solución a la	

4-6-74.



solución enfriada de metilcelulosa. Se disuelven los
parabéns (180 g de derivado metílico y 20 g de deriva-
do propílico) en 900 g de alcohol bencílico que se ha
calentado a 30°C. Se añade esta solución a la solución
5 enfriada de metilcelulosa. Se lleva la solución resul-
tante a 90 litros con agua para inyecciones, y se agita
hasta alcanzar uniformidad. En un área esterilizada, se
pasa la carga a través de un filtro esterilizado. Se
transfieren asépticamente alrededor de 3,5 litros de la
10 solución esterilizada de metilcelulosa a un recipiente
separado, reservando el resto de la carga en un depósi-
to de mezclado de acero inoxidable, asimismo esterilizado.
Se prepara una suspensión espesa de la N¹,N¹-dime-
til-N²-(3-trifluorometil-4-nitrofenil)-isobutiramidina
15 en un molino coloidal esterilizado con aproximadamente
2 litros de la solución de metilcelulosa separada y se
añade la suspensión espesa a la solución contenida en
el depósito de mezclado. Se enjuagan el recipiente de
la suspensión espesa y el molino con los 1,5 litros res-
20 tantes de solución de metilcelulosa reservada y se aña-
de el líquido de enjuagado al depósito de mezclado. Se
enjuagan el recipiente de la suspensión espesa y el mo-
lino con 2 litros de agua para inyecciones, y se añade
el líquido de enjuagado al depósito de mezclado. Se ajus
25 ta el volumen en el depósito de mezclado a 100 litros

4-6-74.



con agua para inyecciones y se agita hasta adquirir uniformidad. La carga proporciona 100 litros de suspensión estéril que tiene las proporciones de la fórmula A ó de la fórmula B.

5

Ejemplo F

<u>Preparación para uso tópico</u>	<u>Miligramos por mililitro</u>
N ¹ ,N ¹ -dimetil-N ² -(3-trifluorometil-4-nitrofenil)-isobutiramidina	2,5 g
10 Propilenglicol	50 ml
Etanol	50 ml

Se mezclan los ingredientes hasta que se obtiene una mezcla uniforme.

15 La preparación de los compuestos de la fórmula (I) se ilustra por los ejemplos específicos siguientes.

EJEMPLO 1

N¹,N¹-Dimetil-N²-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutiramidina

20

A una solución de 25,2 g (0,56 moles) de dimetilamina en 125 ml de etanol, se añaden 75,0 g (0,255 moles) de cloruro de N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutirimidilo en 500 ml de éter, gota a gota y con enfriamiento. Se agita a la temperatura ambiente durante 1,5 horas, se añaden 500 ml de agua, se extrae con

25

4-6-74.



éter, se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua, y se seca sobre sulfato de magnesio. Se filtra y se precipita el producto de este ejemplo como su sal clorhidrato, por adición de 120 ml de cloruro de hidrógeno etéreo 4,5 N, decantación del éter y trituración con acetato de etilo.

Se recrystaliza en metanol-acetato de etilo y se obtiene un producto analíticamente puro, p.f. = 205 a 209°C, con descomposición.

10

Ejemplo 2

N²-(4-Nitro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina

A una solución de 29 ml (0,13 moles) de una solución etanólica de amoníaco 4,5 N se añaden 17,7 g (0,060 moles) de cloruro de N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutirimidilo en 200 ml de éter seco y se agita durante dos horas. Se añade bicarbonato de sodio saturado, se extrae con éter, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se añaden 16 ml de cloruro de hidrógeno etéreo 4,5 N al filtrado y se obtiene el producto de este ejemplo en forma de su sal clorhidrato. Se recrystaliza en metanol-acetato de etilo y se obtiene un producto analíticamente puro, p.f. = 238-239°C, con descomposición.

15

20

Ejemplo 3

N¹-Hidroxi-N²-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutira-

25
4-6-74.



midina

Se prepara una solución de hidroxilamina en metanol por adición de una solución de 5,0 g (0,072 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 50 ml de metanol seco a una solución de 3,6 g (0,066 moles) de metóxido de sodio en 30 ml de metanol, con agitación y enfriamiento. A esta solución, se añaden 8,84 g (0,030 moles) de cloruro de N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutirimidilo en 100 ml de éter, con agitación y enfriamiento. Se agita durante dos horas a la temperatura ambiente, se añade agua, se extrae con éter y se lava bien con agua. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se añaden 20 ml de cloruro de hidrógeno etéreo 4,5 N y se obtiene el producto de este ejemplo en forma de su sal clorhidrato. Se recristaliza en metanol-acetato de etilo y se obtiene un producto analíticamente puro, p.f. 183 a 186°C, con descomposición.

Ejemplo 4

N¹-Metil-N¹-fenil-N²-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina

A una solución de 7,3 g (0,068 moles) de N-metil-anilina y 3,45 g (0,034 moles) de trietilamina en 50 ml de éter seco, se añaden 10,0 g (0,034 moles) de cloruro de N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutirimidilo en 50 ml de éter seco y se agita durante una

4-6-74.



hora. Se lava con agua, se extrae con ácido clorhídrico al 10%, se alcaliniza el extracto ácido con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrae con éter. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se añaden 6 ml de cloruro de hidrógeno etéreo 5,4 N. Se deja que se sedimente el aceite y se lava tres veces con éter por decantación. Se añaden al residuo 100 ml de éter y 100 ml de agua, y después de la disolución completa del residuo se recoge la capa etérea, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se separa el disolvente y se tritura el material resultante con hexano frío para obtener el producto de este ejemplo. Se recristaliza en hexano a -20°C para dar un producto analíticamente puro, p.f. $52,5$ a 54°C .

15

Ejemplo 5

N^1 -Metil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina

Método 1:

Se añaden 8,84 g (0,030 moles) de cloruro de N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutirimidilo en 100 ml de éter seco a 220 ml (0,066 moles) de solución etanólica 3,0 M de metilamina. Se agita durante una hora y posteriormente se añade agua. Se extrae con éter, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se elimina el disolvente y se obtiene el producto de esta reac-

4-6-74.



ción, p.f. = 58 a 60°C. Se prepara la sal clorhidrato analíticamente pura disolviendo la base en éter, añadiendo un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo y recristalizando en metanol-acetato de etilo, p.f. = 202-203°C, con descomposición.

5

Método 2:

A. N-(3-trifluorometilfenil)isobutirimidato de etilo

Se añade una solución de 5,0 g (0,03 moles) de fluoborato de trietiloxonio en 13 ml de diclorometano a una solución de 7,3 g (0,03 moles) de 3'-trifluorometilisobutiranilida en 60 ml de diclorometano y se calienta a reflujo durante 20 horas. Se eliminan 50 ml de diclorometano y se añaden 150 ml de éter seco para separar por precipitación el producto de este ejemplo como su sal de fluoborato, p.f. = 95 a 100°C.

10

15

B. N¹-Metil-N²-(3-trifluorometilfenil)isobutiramidina

A una solución de 3,6 g (1,16 moles) de metilamina en 30 ml de etanol absoluto, se añaden 20,0 g (0,05 moles) de fluoborato de N-(3-trifluorometilfenil)isobutirimidato de etilo, y se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente. Se elimina el disolvente, se añaden 60 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrae con éter. Se seca sobre sulfato de magnesio, se separa el éter, se tritura con hexano y se obtiene el producto analíticamente puro de este ejemplo,

20

25

4-6-74.



p.f. = 52-54°C.

C. N¹-Metil-N²-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina

5 A una mezcla agitada de 3,0 ml de ácido sulfúrico concentrado y 0,14 ml (0,0029 moles) de ácido nítrico al 90%, enfriada a 5°C, se añaden por porciones durante un período de ocho minutos 0,611 g (0,0025 moles) de N¹-metil-N²-(3-trifluorometilfenil)isobutiramidina. Se mantiene la temperatura entre 5 y 10°C. Se agita durante 1,5 horas, se vierte en 40 ml de agua de hielo, se añade bicarbonato de sodio acuoso saturado (mientras que se enfría en un baño de hielo) hasta que la mezcla es alcalina, y se extrae con éter. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se añade 1 ml de cloruro de hidrógeno etéreo 4,5 N y se obtiene el producto de este ejemplo en forma de su sal clorhidrato.

10

15

Ejemplo 6

N¹-Metil-N²-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-2-acetoxi-isobutiramidina

20 Durante un período de cinco minutos, se añade una solución de 17,5 g (0,10 moles) de fluoborato de trietiloxonio en 50 ml de cloruro de metileno a una mezcla de 15,9 g (0,10 moles) de N-metil-2-acetoxi-isobutiramida en 200 ml de cloruro de metileno seco a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Se deja que se

25

4-6-74.



caliente a la temperatura ambiente y se agita durante dieciséis horas. Se expulsa el disolvente a vacío y se obtiene el producto bruto de esta reacción en forma de su sal de fluoborato. Se disuelve la sal de fluoborato bruta en 150 ml de etanol anhidro, se añaden 24,0 g (0,10 moles) de 4-bromo-3-trifluorometilnilina y se agita durante tres días. Se elimina el disolvente a vacío y se reparte el residuo entre éter y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se retiene la solución etérea, se seca sobre sulfato de sodio y se precipita el producto de esta reacción como su sal de clorhidrato, por adición de 0,10 moles de cloruro de hidrógeno etéreo (25 ml de una solución 4,0 N).

Ejemplo 7

15 N¹-Metil-N²-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-2-hidroxi-
-isobutiramidina

A una solución de 38,1 g (0,1 moles) de N¹-metil-N²-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-2-acetoxi-isobutiramidina en 500 ml de etanol, se añaden 5,6 g (0,1 moles) de hidróxido de potasio, manteniendo la reacción a la temperatura ambiente. Se agita a la temperatura ambiente durante varias horas (hasta que no se puede apreciar la presencia del éster de partida por cromatografía en capa delgada). Se elimina el disolvente a vacío, se reparte el residuo entre éter y agua, se seca

25
4-6-74.



el extracto etéreo sobre sulfato de sodio, se filtra, y se precipita el producto de esta reacción como su sal de clorhidrato, por adición de 25 ml de cloruro de hidrógeno etéreo 4,0 N.

5

Ejemplo 8

N¹,N¹-Dimetil-N²-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-2-acetoxi-isobutiramidina

10

Durante un período de cinco minutos, se añade una solución de 14,8 g (0,10 moles) de fluoborato de trimetiloxonio en 50 ml de cloruro de metileno a una mezcla de 38,1 g (0,10 moles) de N¹-metil-N²-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-2-acetoxi-isobutirimidina en 200 ml de cloruro de metileno seco a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C. Se deja que se caliente moderadamente a la temperatura ambiente y se agita durante dieciséis horas. Se elimina el disolvente y se obtiene el producto de este ejemplo en forma de su sal de fluoborato. Se obtiene la base libre por tratamiento con bicarbonato de sodio, y se obtiene la sal clorhidrato por disolución de la base libre en éter y precipitación de la sal por adición de cloruro de hidrógeno etéreo.

15

20

Ejemplo 9

N¹,N¹-Dimetil-N²-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-2-hidroxi-isobutiramidina (V)

25

4-6-74.

A una solución de 39,5 g (0,1 moles) de



1150

5 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-2-ace-
toxi-isobutiramidina en 500 ml de etanol, se añaden 5,6
g (0,1 moles) de hidróxido de potasio, manteniendo la
reacción a la temperatura ambiente. Se agita durante va-
rias horas (hasta que no puede apreciarse la presencia
del éster de partida por cromatografía en capa delgada).
Se elimina el disolvente a vacío, se reparte el residuo
entre éter y agua, se seca el extracto etéreo sobre sul-
fato de sodio, se filtra y se precipita el producto de
10 esta reacción en forma de su sal clorhidrato, por adi-
ción de 25 ml de cloruro de hidrógeno etéreo 4,0 N.

Análogamente a los ejemplos anteriores y
a los dados más adelante, se preparan compuestos corres-
pondientes, tales como por ejemplo:

15 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(3-bromo-4-nitrofenil)isobutiramidina,
 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(3-yodo-4-nitrofenil)isobutiramidina,
 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(3-cloro-4-nitrofenil)isobutiramidina,
 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-cloro-3-trifluorometilfenil)isobuti-
ramidina,
20 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-bromo-3-trifluorometilfenil)isobuti-
ramidina,
 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-yodo-3-trifluorometilfenil)isobuti-
ramidina,
25 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2-me-
toxi-isobutiramidina,

4-6-74.



- N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-3-me-
til-3-butenoamidina,
 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-3-me-
toxi-isovaleroamidina,
5 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2,3-
-dimetil-valeroamidina,
 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2,3-
-dimetilbutiramidina,
10 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2-me-
tilbutiramidina,
 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isovale
roamidina,
 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2-
-etilbutiramidina,
15 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2,3-
-dimetil-3-butenoamidina,
 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2,3-
-dimetil-4-pentenoamidina,
20 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2,3-
-dietil-3-butenoamidina,
 N^1 -ciclopropil- N^1 -metil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfe-
nil)isobutiramidina,
 N^1 -ciclohexil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobu
tiramidina,
25 N^1, N^1 -pentametilen- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-
4-6-74.



-isobutiramidina, 1-(4-metil-1-piperazil)-N-(4'-nitro-
-3'-trifluorometilfenil)isobutiraldimina,
N²-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina,
N¹-hidroxi-N²-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutira-
5 midina,
N¹-metil-N¹-fenil-N²-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)iso
butiramidina,
N¹-metil-N²-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutirami-
dina,
10 N¹-metil-N²-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-2-acetoxi-
-isobutiramidina,
N¹-metil-N²-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-2-hidroxi-
-isobutiramidina,
N¹,N¹-dimetil-N²-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-2-ace-
15 toxi-isobutiramidina,
N¹,N¹-dimetil-N²-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-2-hidro
xi-isobutiramidina,
N¹-metil-N²-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-acetoxi-
-isobutiramidina y la correspondiente 2-hidroxi-isobuti
20 ramidina,
N¹,N¹-dimetil-N²-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aceto
xi-isobutiramidina y la correspondiente 2-hidroxi-isobu
tiramidina,
N¹-metil-N²-(3-bromo-4-nitrofenil)-2-acetoxi-isobutirami
25 dina y la correspondiente 2-hidroxi-isobutiramidina,

4-6-74.



N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(3-bromo-4-nitrofenil)-2-acetoxi-isobu-
tiramidina y la correspondiente 2-hidroxi-isobutiramida-
dina,

5 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2-ace-
toxi-isobutiramidina y la correspondiente 2-hidroxi-iso-
butiramidina,

N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2-hexa-
noiloxi-isobutiramidina,

10 N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2-feni-
lacetoxi-isobutiramidina,

N^1, N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2-hi-
droxi-isobutiramidina,

N^1 -hexil- N^2 -(3-trifluorometilfenil)-isobutiramidina,

15 N^1 -propil- N^1 -metil- N^2 -(3-trifluorometil-4-nitrofenil)-
-isobutiramidina,

N^1 -metil- N^2 -(3-amino-4-nitrofenil)isobutiramidina,

N^1, N^1 -dipropil- N^2 -(3-nitro-4-trifluorometilfenil)-2-
-hidroxi-isobutiramidina.

20 Seleccionando los materiales de partida
adecuadamente sustituidos, se pueden preparar análoga-
mente los compuestos de la fórmula (Ib). Ejemplos de
estos compuestos son aquéllos en los que los sustituyen-
tes X, Y, R, R^1 y Z son como se especifica en los com-
24 puestos anteriores y R^8 es metilo, etilo o propilo.

4-6-74.



Ejemplo 10

1-N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutanimidato-
-pirrolidina

A. Metil-N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutir-
tioimidato

5

A 80 ml de una solución $4,5 \times 10^{-3}$ M de etóxido sódico en etanol enfriada con hielo se añaden 3,4 g (0,07 moles) de metanotiol seguidos por 10,0 g (0,034 moles) de N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)clo
10 roimidato, y se agita durante 20 minutos a 0-5°C. Se vierte en 450 ml de una solución de hidróxido sódica acuosa $4,5 \times 10^{-3}$ M, se extrae con éter y se lava con agua. Se seca sobre sulfato sódico, se elimina el disol
15 vente, se recristaliza en 100 ml de éter isopropílico que contiene 1 g de carbón vegetal descolorante y se ob
tiene el producto de este ejemplo. El producto analíticamente puro funde a 84,5-85,5°C.

20

B. A una solución de 3,92 g (0,055 moles) de pirrolidi
na en 30 ml de metanol absoluto, se añaden 15,3 g
20 (0,05 moles) de metil-N-(4-nitro-3-trifluorometilfe-
nil)isobutiritioimidato y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente, se añaden 30 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y se ex
trae con éter. Se seca sobre sulfato de magnesio, se
25 elimina el éter, y se obtiene el producto de este Ejem-

4-6-74.



no y se recoge el residuo en agua/éter, haciendo la mezcla ligeramente alcalina con hidróxido sódico. Se separa la fase orgánica, se lava bien con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y elimina el disolvente hasta obtener el producto de este Ejemplo.

Ejemplo 12

N',N'-Dimetil-N²-(3-bromo-4-nitrofenil)isobutiramidina

Se añaden gota a gota, 22,40 g (0,10 moles) de tetrakis(dimetilamino)titanio a una solución agitada de 47,8 g (0,167 moles) de 3'-bromo-4'-nitroisobutiranilida en 400 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se lleva a reflujo durante tres días se elimina el dióxido de titanio por filtración, se elimina el disolvente a vacío, se disuelve el residuo a 200 ml de éter y se precipita el producto de este ejemplo en forma de su sal clorhidrato añadiendo 50 ml de solución etérea de cloruro de hidrógeno 4,0N.

Ejemplo 13

N'-etil-N²-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina

A 20,9 g (0,11 moles) de fluoroborato de trietiloxonio en 100 ml de diclorometano se añaden 7,6 g (0,11 moles) de isobutironitrilo. Se añaden 200 ml de tolueno anhidro, y 20,6 g (0,10 moles) de 4-nitro-3-trifluorometilanilina. Se separa por destilación el diclo-

4-6-74.



rometano y se lleva a reflujo durante cuatro horas. Se prepara por decantación el tolueno y se recoge el residuo en éter/agua haciendo ligeramente alcalina la mezcla con hidróxido sódico. Se separa la fase orgánica, se lava bien con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se elimina el disolvente para obtener el producto de este ejemplo.

Ejemplo 14

N',N'-dimetil-N²-(4-bromo-3-clorofenil)isobutiramidina.

En 5,86 g (0,13 moles) de dimetilamina y 43,1 g (0,10 moles) de p-bromo-m-cloroisobutirofenona-O-tosiloxima en 250 ml de tolueno anhidro, se añaden gota a gota 15,3 g de oxiclорuro de fósforo y se lleva a reflujo durante cinco horas. Se separa por decantación el tolueno, se recoge el residuo en agua/éter, haciendo la mezcla ligeramente alcalina con hidróxido sódico. Se separa la fase orgánica, se lava bien con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y elimina el disolvente hasta obtener el producto de este ejemplo.

Ejemplo 15

N',N'-dimetil-N²-(3-iodo-4-nitrofenil)isobutiramidina.

A una solución de 27,5 g (0,94 moles) de N',N'-dimetil-N²-(3-amino-4-nitrofenil)isobutiramidina en 150 ml de ácido acético glacial y 100 ml de agua, al

4-6-74.



nismo tiempo que se mantiene la temperatura de la mezcla a 10^o-20^oC, se añaden lentamente 17 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se enfría la mezcla resultante a aproximadamente 0^oC y se añaden lentamente 8,5 g de nitrito sódico en 15 ml de agua, manteniendo la temperatura, de la reacción a aproximadamente 0^oC durante 30 minutos. Se añaden 50 g de yoduro de potasio en 150 ml de agua, se agita la mezcla resultante durante una hora, y luego se neutraliza cuidadosamente la mezcla enfriada con hidróxido sódico. Se separa por filtración el precipitado, se lava con agua y se disuelve en 300 ml de éter y se elimina el yodo por lavado con solución de sulfito sódico al 10%. Se seca la solución etérea con sulfato de magnesio, se filtra, se elimina el disolvente y se obtiene el producto de este ejemplo.

Ejemplo 16

N',N'-Dimetil-N²-(3-cloro-4-nitrofenil)isobutiramidina

Se prepara una solución de diazotación añadiendo lentamente 37,3 g (0,54 moles) de nitrito sódico a una mezcla enfriada con hielo de 1 litro de ácido sulfúrico concentrado y 0,5 l de agua. A esta solución a -5^oC, se añaden 238 g (1,8 moles) de ácido hipofosforoso al 50% frío. A la mezcla resultante agitada se le añade lentamente una solución de 65,5 g (0,2 moles) de N',N'-dimetil-N²-(3-amino-5-cloro-4-nitrofenil)

4-6-74.



isobutiramidina en 1,85 l de ácido acético, manteniendo la temperatura a -10 a -15°C. Después de que es completa la adición, se agita durante dos horas a esta temperatura y luego se deja que la temperatura se eleve a 5°C manteniendo esta temperatura durante 36 horas. Se neutraliza cuidadosamente la mezcla de reacción en frío (5-10°C) con hidróxido sódico acuoso, se extrae con éter, se lava bien con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se elimina el disolvente y se obtiene el producto de este Ejemplo.

Ejemplo 17

N',N'-dimetil-N²-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina

En 100 ml de etanol, se hidrogenan 5,8 g (0,02 moles) de N',N'-dimetil-N²-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)metacrilamidina a presión atmosférica, con agitación en presencia de 0,1 g de catalizador de Adams (óxido de platino) y 0,002 g de morfolina, hasta que se absorben 0,02 moles de hidrógeno. Se filtra, se elimina el disolvente a vacío y se obtiene el producto de este Ejemplo.

Ejemplo 18

N',N'-dimetil-N²-(3-acetamido-4-nitrofenil)isobutiramidina.

A una solución de 29,2 g (0,10 moles) de
4-6-74.



5 N',N' -dimetil- N^2 -(3-amino-4-nitrofenil)isobutiramidina en 500 ml de piridina se añaden 8,64 g (0,11 moles) de cloruro de acetilo y se calienta en un baño de vapor de agua durante cuatro horas. Se elimina la piridina a vacío, se añaden 50 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrae con éter, se lava bien con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra se elimina el disolvente y se obtiene el producto de este Ejemplo.

Ejemplo 19

10 N',N' -dimetil- N^2 -(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-2-metoxiisobutiramidina.

15 A una solución de 36,7 g (0,10 moles) de N',N' -dimetil- N^2 -(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-2-hidroxisobutiramidina en 500 ml de dimetilformamida anhidra en una atmósfera de nitrógeno seco, se añaden 5,5 g (0,11 moles) de hidruro sódico (al 50% en aceite mineral) y se agita hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno. Se añade 17,0 g (0,12 moles) de ioduro de metilo y se calienta moderadamente en un baño de vapor de agua
20 durante cuatro horas. Se destruye cualquier exceso de hidruro con unas pocas gotas de agua, y luego se vierte en 2 litros de agua. Se extrae con éter, se lava bien con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra,
24 y se obtiene el producto de este Ejemplo.

4-6-74.



Ejemplo 2o

1-N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutirimidoil-4-metilpiperazina.

5 A 34,4 g (0,10 moles) de 1-N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutanimidoilpiperazina en 500 ml de dimetilformamida anhidra, en una atmósfera de nitrógeno, se añaden 4,4 g (0,11 moles) de hidruro potásico y se agita hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno. Se añaden 17,0 g (0,12 moles) de yoduro de metilo y se agita durante cuatro horas a temperatura ambiente. Se destruye cualquier exceso de hidruro con unas pocas gotas de agua y luego se vierte en 2 litros de agua. Se extrae con éter, se lava bien con agua se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se separa el éter y se obtiene el producto de este Ejemplo.

10

15

La presente solicitud que corresponde a las presentadas en los Estados Unidos de América, el 20 de Junio de 1973, bajo el N° 371.790 y en Suiza, el 14 de Junio de 1974, bajo el N° 8168/74 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

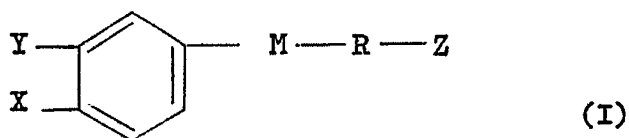
20



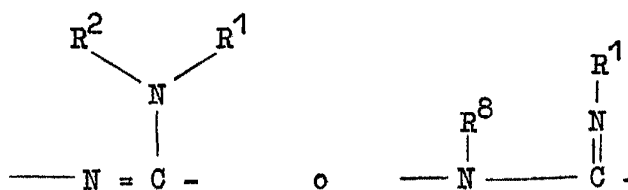
REIVINDICACIONES

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

5 1a.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de la fórmula general (I)



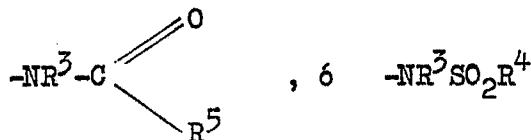
en la que M representa un grupo amidino que tiene la estructura



4-6-74.



en la que R^1 representa hidrógeno, alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, cicloalcoxi inferior, fenilo no sustituido o fenilo sustituido por nitro, trifluorometilo o halógeno, R^2 representa hidrógeno, alcoholo inferior o cicloalcoholo inferior, o bien R^1 y R^2 representan juntos un radical alcoholeno que tiene de 3 a 7 átomos de carbono o el radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Q}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, seleccionándose Q de entre -O-, -S-, $>\text{NH}$ y $>\text{N}$ -alcoholo inferior; R^3 es hidrógeno o alcoholo inferior, X representa nitro, trifluorometilo, cloro, bromo o yodo, Y representa hidrógeno, halógeno, nitro, amino, alcoholamino inferior, dialcoholamino inferior, alcoholo inferior, alcoxi inferior, polifluoroalcoxi inferior, polifluoroalcoholo inferior, polifluoroalcoholito inferior,

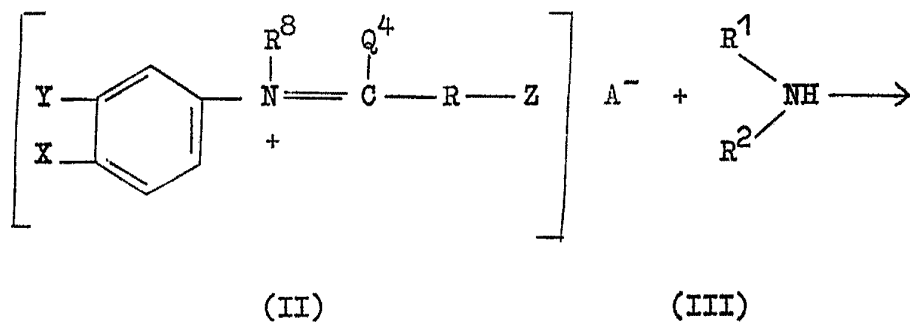


siendo R^3 hidrógeno o alcoholo inferior, siendo R^4 alcoholo inferior, aralcoholo o arilo y siendo R^5 alcoxi inferior, aralcoxi, ariloxi, alcoholo inferior, aralcoholo o arilo, R es un radical divalente derivado de un alcano o alqueno, cualquiera de los cuales contiene al

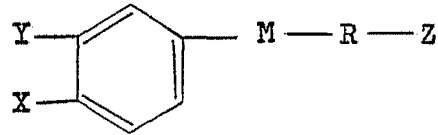
20
4-6-74.

17 JUN 1954

menos un átomo de carbono secundario o terciario, con la condición de que ningún enlace doble existente en dicho radical divalente derivado de un alqueno está conjugado con el enlace doble de la amidina; Z representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, arilalcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, arilalcanoiloxi inferior, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, mono- ó di-alcoholo inferior-carbamoiloxi o mono- o di-alcoholo inferior-tiocarbamoiloxi; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido se preparan por un procedimiento apropiado seleccionado de entre los procedimientos siguientes (a) a (j): a) condensar un compuesto de tipo imido de la fórmula (II) o, siempre que R⁸ sea hidrógeno, la forma libre del mismo, con una amina de la fórmula (III) o un derivado reactivo de la misma

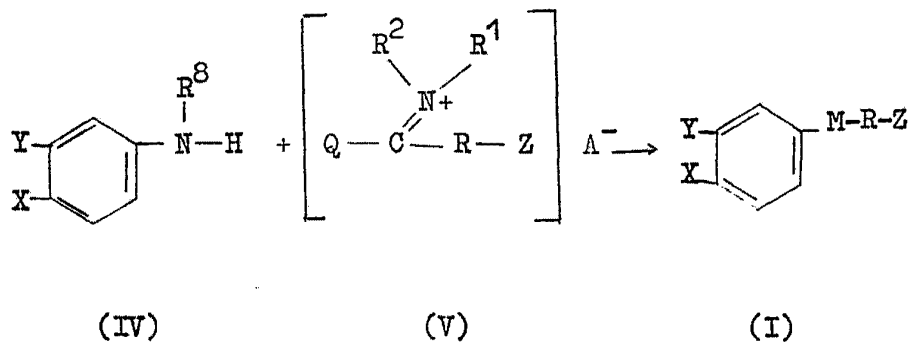


4-6-74.



(I)

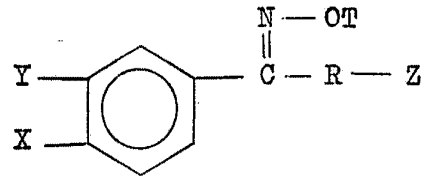
en las que X, Y, R, R¹, R², R⁸ y M son como se han de-
 finido anteriormente, Z representa hidrógeno, alcoxi in-
 ferior, arilalcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, ari-
 lalcanoiloxi inferior, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi,
 5 mono- o di-alcoholo inferior-carbamoiloxi o mono- o
 di-alcoholo inferior-tiocarbamoiloxi; A⁻ representa un
 anión, y Q⁴ es halógeno o el grupo OG, y G representa
 un resto orgánico tal como un radical alcoholo o arilal-
 cohilo; b) condensar una anilina (IV) o un derivado
 10 reactivo de la misma con un imidato o una sal del mismo
 (V)



4-6-74.

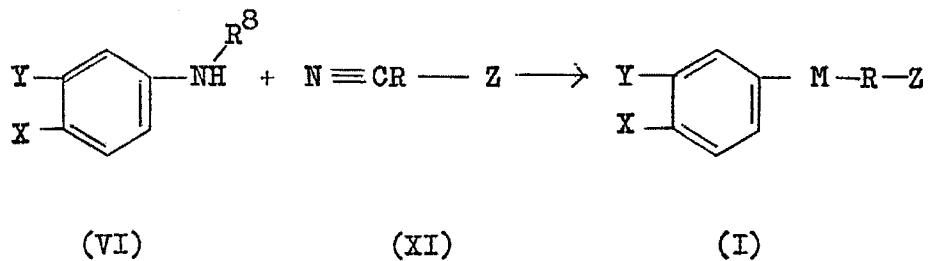


donde X, Y, R¹, R², R³ y M son como se han definido anteriormente, Z es hidrógeno, alcoxi inferior, arilalcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, arilalcanoiloxi inferior, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, mono- o di-alcoholo inferior-carbamoiloxi o mono- o di-alcoholo inferior-tiocarbamoiloxi; Q² representa un grupo capaz de ser eliminado en las condiciones de reacción aplicadas y A⁻ representa un anión; c) condensar una amida o tioamida con una amina o un derivado reactivo de la misma, donde la amida o tioamida contiene los grupos R y Z y, o bien los grupos R¹ y R² o el resto fenilo sustituido con X e Y de la amidina deseada de la fórmula general (I) y la amina o el derivado reactivo de la misma contiene aquellos elementos estructurales de la amidina de la fórmula (I) que faltan en la amida o tioamida, donde la fórmula (I) y sus sustituyentes X, Y, M y R son como se define anteriormente, Z es hidrógeno, alcoxi inferior, arilalcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, arilalcanoiloxi inferior, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, mono- o di-alcoholo inferior-carbamoiloxi o mono- o di-alcoholo inferior-tiocarbamoiloxi; d) someter un compuesto de la fórmula general



(X)

5 en la que X, Y, Z y R son como se ha definido anterior-
 mente, T es un resto orgánico tal como un radical acilo
 que incluye -SO₂-alcoholo, -SO₂-arilo y -SO₂-arilalcoholo,
 a condiciones que hacen posible una transposición
 de Beckmann en presencia de una amina R¹R²NH, en la que
 R¹ y R² son como se han definido anteriormente con lo
 que se obtiene una amidina de la fórmula (Ia); e) hacer
 10 reaccionar una anilina de la fórmula (VI) o una sal de
 la misma con un nitrilo de la fórmula (XI) y, siempre
 que los sustituyentes deseados R¹ y R² sean distintos
 de hidrógeno, en presencia de un compuesto capaz de in-
 troducir el (los) grupo(s) deseado(s),



13 de tal modo que, en las sustancias reaccionantes ante-
 4-6-74.



riores, X, Y, R, y R⁸ son como se han definido anterior-
mente; M representa un grupo amidino que tiene la es-
tructura

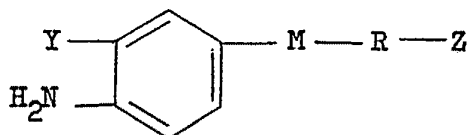


5 Z representa hidrógeno, alcoxi inferior, arilalcoxi in-
ferior, alcanoiloxi inferior, arilalcanoiloxi inferior,
carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi, mono- o di-alcoholo in-
ferior-carbamoiloxi o mono- o di-alcoholo inferior-tio-
carbamoiloxi; y R¹ representa hidrógeno, alcoholo infe-
rior, cicloalcoholo inferior, fenilo no sustituido o
10 fenilo sustituido por nitro, trifluorometilo o halógeno,
y R² y R⁸ y la combinación de R¹ y R² son como se ha de-
finido anteriormente; f) introducir el sustituyente X
en una amidina que difiere de la amidina de la fórmula
(I) definida anteriormente en que no contiene el susti-
15 tuyente X, Z representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi in-
ferior, arilalcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, ari-
lalcanoiloxi inferior, carbamoiloxi, tiocarbamoiloxi,
mono- o di-alcoholo inferior-carbamoiloxi o mono- o
di-alcoholo inferior-tiocarbamoiloxi; e Y representa
20 hidrógeno, halógeno, nitro, alcoholo inferior, alcoxi

4-6-74.



inferior, polifluoro-alcoxi inferior, polifluoro-alcoholo inferior, polifluoro-alcoholitio inferior, $-\text{NR}^3-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{R}^5 \end{matrix}$ ó $-\text{NR}^3-\text{SO}_2\text{R}^4$, siendo R^3 hidrógeno o alcoholo inferior, siendo R^4 alcoholo inferior, aralcoholo o arilo y siendo R^5 alcoxi inferior, aralcoxi, ariloxi, alcoholo inferior, aralcoholo y arilo; g) reemplazar el grupo NH_2 de la posición 4' de la amidina de la fórmula general (XIII)



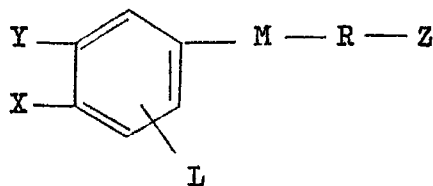
(XIII)

en la que M, R y Z son como se define anteriormente; Y representa hidrógeno, halógeno, nitro, alcoholo inferior, alcoxi inferior, polifluoro-alcoxi inferior, polifluoro-alcoholo inferior, polifluoro-alcoholitio inferior, $-\text{NR}^3-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{R}^5 \end{matrix}$ o $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, siendo R^3 hidrógeno o alcoholo inferior, siendo R^4 alcoholo inferior, alcoholo inferior, aralcoholo o arilo, y siendo R^5 alcoxi inferior, aralcoxi, ariloxi, alcoholo inferior, aralcoholo o arilo, por cloro, bromo o yodo, sometiendo el compuesto (XIII) a diazotación y reacción subsiguiente de desplazamiento

4-6-74.

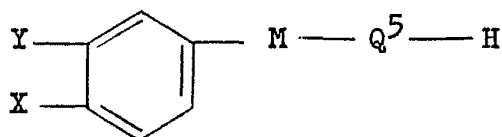


de tipo Sandmeyer; h) eliminar un grupo capaz de ser eliminado en condiciones que no dan lugar a cambios estructurales de la formación de amidina a partir de un compuesto de la fórmula general



(XIV)

5 en la que X, Y, M, Z y R son como se han definido anteriormente y L representa un grupo capaz de ser eliminado en las condiciones de reacción aplicadas; i) reducir un compuesto de la fórmula general



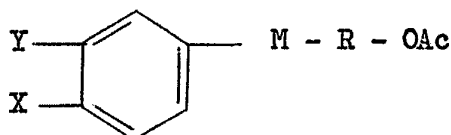
(XV)

10 en la que X, Y y M son como se han definido anteriormente, y Q⁵ representa un radical divalente derivado de un

4-6-74.

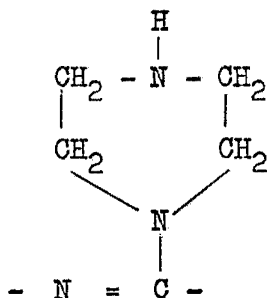


alqueno que tiene al menos un átomo de carbono secundario o terciario en el que el enlace doble de dicho radical divalente derivado de un alqueno está conjugado con el enlace doble de la amidina; j) someter una amidina de la fórmula general (XIX)



(XIX)

en la que X, Y, M y R son como se han definido anteriormente y Ac es un radical acilo, a hidrólisis con objeto de obtener un compuesto de la fórmula general (I) en la que Z es hidroxilo; y, si se desea, someter un compuesto obtenido por cualquier método apropiado de los procedimientos (a) a (j) a al menos uno de los post-tratamientos siguientes: i) alcoholación de una amidina de la fórmula (I) en la que M es



4-6-74.



con el fin de reemplazar el átomo de hidrógeno unido al
nitrógeno por alcoholo inferior; ii) alcoholación de una
amidina de la fórmula (I), en la que R^1 representa hi-
drógeno o hidroxilo y/o R^2 es hidrógeno; iii) reempla-
5 miento del sustituyente Y de una amidina de la fórmula
(I) que es un grupo amino por un grupo amino alcoholado,
un grupo amino acilado o halógeno; iv) hidrolización se-
lectiva de una amidina de la fórmula (I) en la que Y es
un grupo amino acilado para obtener el grupo amino li-
10 bre; v) reducción de una amidina de la fórmula (I), en
la que Y es nitro, para obtener una amidina en la que
Y es amino; vi) sometimiento de una amidina de la fórmu-
la (I), en la que Z representa alcoxi inferior, arilal-
coxi inferior, alcanoiloxi inferior, arilalcanoiloxi in-
15 ferior o di-alcoholo inferior-carbamoiloxi a escisión
o hidrólisis del grupo éter, con el fin de obtener una
amidina en la que Z es hidroxilo libre; vii) sometimien-
to de una amidina de la fórmula (I), en la que Z repre-
senta hidroxilo libre, a esterificación o eterificación
20 que produce un compuesto de la fórmula (I) en la que Z
representa alcoxi inferior, arilalcoxi inferior, alca-
noiloxi inferior, arilalcanoiloxi inferior o di-alcoholo
inferior-carbamoiloxi; viii) sometimiento de una
amidina de la fórmula (I), en la que R es un radical di-
25 valente derivado de un alqueno que contiene al menos un

4-6-74.



átomo de carbono secundario o terciario, de tal modo que cualquier enlace doble que exista no está conjugado con el enlace doble de la amidina, a hidrogenación, con lo que se obtiene el correspondiente compuesto de la fórmula (I) que contiene un radical divalente derivado de un alcano; ix) transformación de la amidina de la fórmula general (I) en su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

5
10
2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a (a), caracterizado por el hecho de que Q⁴ es halógeno.

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2^a, caracterizado por el hecho de que Q⁴ es cloro o bromo.

15
4^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a (a), caracterizado por el hecho de que Q⁴ es el grupo OG, en el que G es un resto orgánico, preferiblemente un radical alcoholilo o arilalcoholilo.

20
5^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4^a, caracterizado por el hecho de que G es metilo, etilo o bencilo.

6^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a (b), caracterizado por el hecho de que Q² representa halógeno, alcoxi, o tioalcoxi.

25
7^a.- Un procedimiento de acuerdo con cual

4-6-74.



quiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado por el hecho de que el anión A^- representa un grupo inorgánico tal como BF_4^- , Cl^- , Br^- , SbF_6^- .

5 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª (c), caracterizado por el hecho de que R^2 es hidrógeno y R^8 es alcoholo inferior.

10 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª (e), caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de alcoholación.

10ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9ª, caracterizado por el hecho de que el agente de alcoholación es $(alcohol)_3O^+BF_4^-$.

15 11ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª (f), caracterizado por el hecho de el sustituyente X que es el grupo nitro se introduce sometiendo el material de partida a una mezcla que con tiene ácido nítrico y ácido sulfúrico.

20 12ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª (h), caracterizado por el hecho de que el sustituyente L consistente en un grupo amino se elimina por diazotación y reducción.

25 13ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª (i), caracterizado por el hecho de que el grupo $-Q^5-H$ es isopropenilo.

4-6-74.



14^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a (i) o 13^a, caracterizado por el hecho de que la reducción se lleva a cabo con hidrógeno en presencia de un catalizador.

5 15^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2^a (i), caracterizado por el hecho de que el grupo acilo es alcanilo inferior.

10 16^a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1^a a 15^a, caracterizado por el hecho de que se prepara un compuesto de la fórmula (I) en la que R¹, R², R³, X, Y, R y Z son tal como se han definido anteriormente y en la que cuando X es cloro, bromo o yodo, al menos uno de los sustituyentes R¹, R² ó R³ respectivamente y Z es distinto de hidrógeno.

15 17^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16^a, caracterizado por el hecho de que se prepara un compuesto de la fórmula (I) en donde R¹ representa hidrógeno, alcohol inferior, cicloalcohol inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, cicloalcoxi inferior, fenilo no sustituido o fenilo sustituido por nitro, trifluorometilo o halógeno, R² representa hidrógeno, alcohol inferior o cicloalcohol inferior, o R¹ y R² juntos representan un radical alcohol que tiene 3 a 7 átomos de carbono o el radical -CH₂-CH₂-Q-CH₂-CH₂- siendo Q seleccionado de -O-, -S-, >NH y >N-alcohol inferior;

20

25

4-6-74.



R^8 es hidrógeno o alcoholo inferior, X es nitro, trifluorometilo, cloro, bromo o yodo, Y es hidrógeno halógeno, nitro, amino, alcoholamino inferior, dialcoholamino inferior, alcoholo inferior, alcoxi inferior, polifluoroalcoxi inferior, o polifluoroalcoholo inferior; R es un radical divalente tal como se ha definido en la reivindicación 16^a que contiene hasta 8 átomos de carbono; Z es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, arilalcoxi inferior, alcanoiloxi inferior o arilalcanoiloxi inferior, o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

18^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17^a, caracterizado por el hecho de que se prepara un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 representa hidrógeno, alcoholo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoholo que contiene 3 a 6 átomos de carbono, hidroxilo o fenilo no sustituido; R^2 representa hidrógeno o alcoholo que contiene 1 a 6 átomos de carbono o R^1 y R^2 juntos representan el radical $-(CH_2)_5-$ ó $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$, R^8 representa hidrógeno o alcoholo que contiene 1 a 3 átomos de carbono; X representa nitro, cloro, bromo, yodo o trifluorometilo; Y representa trifluorometilo, cloro, bromo, yodo, hidrógeno, nitro o amino; R representa alcoholeno que contiene 3 a 6 átomos de carbono o alquencileno que contiene 4 a 7

4-6-74.



fórmula (I) en donde Z es hidroxilo.

21a.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1a a 20a, caracterizado por el hecho de que se prepara un compuesto de la fórmula (I) en donde R³ es alcoholilo que contiene 1 a 3 átomos de carbono.

22a.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1a a 19a, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula (I) en donde R¹ representa hidrógeno, alcoholilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxilo o fenilo no sustituido; R² representa hidrógeno o alcoholilo que contiene 1 a 3 átomos de carbono; R³ representa hidrógeno o alcoholilo que contiene 1 a 3 átomos de carbono; X representa nitro; Y representa trifluorometilo, bromo, yodo o amino; R representa alcoholileno que contiene 3 a 6 átomos de carbono o alquencileno que contiene 4 a 7 átomos de carbono; Z representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono o fenilacetoxi o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

23a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22a, caracterizado por el hecho de que se prepara un compuesto de la fórmula (I), en donde X es nitro e Y es bromo.

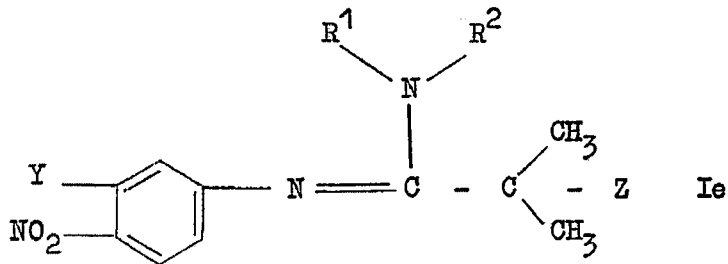
24a.- Un procedimiento de acuerdo con la

25
4-6-74.



reivindicación 22a, caracterizado por el hecho de que se prepara un compuesto de la fórmula (I), en donde X es nitro e Y es trifluorometilo.

5 25a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22a, caracterizado por el hecho de que se prepara un compuesto que tiene la fórmula general (Ie)



10 en la que R¹ es hidrógeno, metilo, hidroxilo o fenilo, R² es hidrógeno o metilo, Y es bromo o trifluorometilo y Z es hidrógeno, hidroxilo, metoxi o etoxi o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15 26a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 25a, caracterizado por el hecho de que se prepara un compuesto de la fórmula (Ie), en la que R¹, R² e Y son tal como se han definido en la reivindi

4-6-74.



cación 25ª y Z es hidrógeno.

5 27ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 25ª ó 26ª, caracterizado por el hecho de que se prepara un compuesto de la fórmula (Ie) en la que Y es trifluorometilo.

10 28ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 15ª, caracterizado por el hecho de que se prepara N²-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina o N¹-metil-N²-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina.

15 29ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 15ª, caracterizado por el hecho de que se prepara N¹-metil-N¹-fenil-N²-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina.

30ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 15ª, caracterizado por el hecho de que se prepara N¹-hidroxi-N²-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)isobutiramidina.

20 31ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 15ª, caracterizado porque se prepara N¹,N¹-dimetil-N²-(3-trifluorometilfenil-4-nitrofenil)isobutiramidina.

32ª.- Procedimiento para preparar amidinas sustituidas.

25 4-6-74. Tal y como se ha descrito en la Memoria



que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de noventa y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

17 DE JUNIO

P. A.

[Handwritten signature]

4-6-74.

G.D.S.