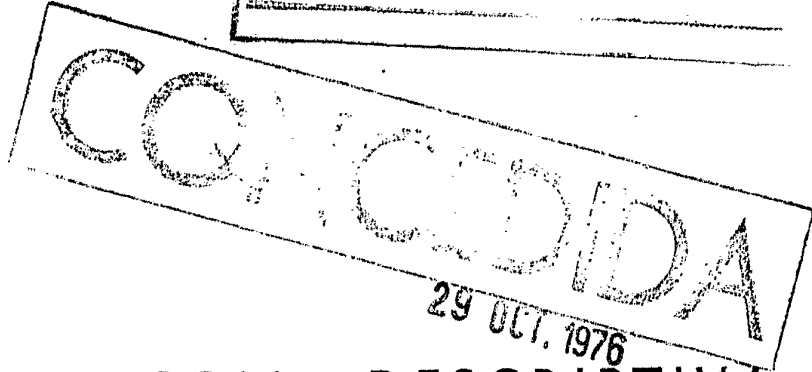


439.906

REF: DOW CASE NO. 17,412A-F

COTE/AGIK



# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: THE DOW CHEMICAL COMPANY

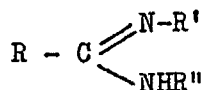
RESIDENCIA: MIDLAND, Michigan, Estados Unidos

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE  
UN COMPUESTO DE AMIDINA SUSTITUIDA"

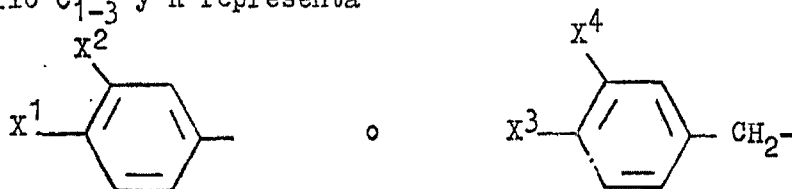
Prioridad: Patente ..... n.º ..... del .....

1           Esta invención se refiere a compuestos de amidina sus-  
tituidos, procedimientos para su preparación y composiciones  
que contienen los compuestos.

5           Los compuestos de la invención corresponden a la fór-  
mula:



10           donde R' y R'' representan cada uno de ellos independiemen-  
te alquilo C<sub>1-3</sub> y R representa



15           donde X<sup>1</sup> representa halógeno y X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> representan in-  
dependientemente cada uno halógeno o hidrógeno, con la con-  
dición de que por lo menos uno de los radicales X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> re-  
presenta halógeno y sus sales farmacéuticamente aceptables.

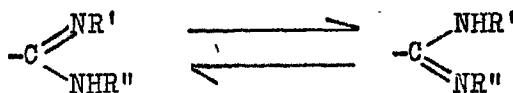
20           Los compuestos pueden ser preparados por (A) reacción  
de un nitrilo de fórmula R-CN o una amida de fórmula R-CONH<sub>2</sub>,  
donde R es el definido anteriormente, consecutivamente con un  
fluoborato de trialquiloxonio y con una monoalquilamina C<sub>1-3</sub>  
o (B) reacción de un nitrilo de fórmula C-CN con una alquil-  
25           amina de fórmula R-NH<sub>2</sub> y un ion amonio de fórmula R''-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>,  
donde R, R' y R'' son los definidos anteriormente.

30           Los compuestos de la invención son generalmente sólidos  
cristalinos a las temperaturas normales y presentan diver-  
sas solubilidades en los disolventes convencionales como agua,  
alcoholes, éter, benceno o hidrocarburos clorados. Las bases

1 libres son generalmente menos solubles en agua que las sales,  
en especial bajo condiciones alcalinas, mientras que las sa-  
les farmacéuticamente aceptables generalmente presentan una  
solubilidad en agua y alcoholes entre moderada y buena.

5 En esta memoria y en las reivindicaciones, el término  
"halógeno" se emplea para designar a uno de los radicales ha-  
lógeno, cloro o bromo.

10 Por comodidad, los compuestos pueden ser denominados  
genéricamente "amidinas sustituidas". Cuando R' y R" son dife-  
rentes, el radical amidina está sometido a tautomerización,  
v.g.



15 y el compuesto generalmente se obtendrá como mezcla de los  
tautómeros. Estas mezclas de tautómeros son útiles en la for-  
ma aquí descrita y por comodidad serán denominadas nombrando  
solamente una forma tautómera. En general se prefieren los  
compuestos donde R' y R" son idénticos. El término "sal far-  
20 macéuticamente aceptable", en el sentido empleado aquí, se  
refiere a las sales de una amidina sustituida que son esencial-  
mente no tóxicas a las dosis compatibles con una buena activi-  
dad farmacológica. Estas sales farmacéuticamente aceptables  
incluyen las sales de adición de ácidos no tóxicos con ácidos  
25 inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfóri-  
co o con ácidos orgánicos como acético, succínico, málico, ma-  
leico, tartárico o cítrico o con ácidos orgánicos sulfónicos  
como ácido metanosulfónico o p-toluensulfónico.

30 Se ha encontrado que las amidinas sustituidas de la in-  
vención son útiles para la administración a animales de labo-

1 ratorio en el estudio de los efectos de las drogas sobre el  
sistema nervioso central y se ha encontrado que son especial-  
mente útiles como antidepresores y agentes ansiolíticos o cal-  
mantes. Los compuestos donde X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> son cloro y X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> son  
5 hidrógeno o cloro presentan una excelente actividad antide-  
presora así como actividad calmante y son compuestos pre-  
feridos.

Las amidinas sustituidas de la invención pueden ser  
preparadas por reacción del fenilacetnitrilo o benzonitrilo  
10 sustituido correspondiente con un fluoborato de trialquiloxc-  
nio para preparar la correspondiente sal fluoborato de aril-  
nitrilio N-alquil-sustituido, seguido de reacción del fluobo-  
rato de arilnitrilio N-alquil-sustituido con una alquilamina  
primaria. Alternativamente, las amidinas sustituidas de la in-  
15 vención pueden ser preparadas por reacción de la correspon-  
diente N-alquil-fenilacetamida o N-alquilbenzamida con un  
fluoborato de trialquiloxonio para preparar la correspondiente  
sal acetimidato de N-alquilo, seguido de reacción del fluobo-  
rato de acetimidato de N-alquilo con una alquilamina prima-  
20 ria.

De preferencia, estas reacciones se llevan a cabo en  
presencia de un líquido orgánico inerte como cloruro de meti-  
leno o nitrometano.

25 En la preparación de las sales de fluoborato interme-  
dias, la reacción se produce cuando el nitrilo o la N-alquil-  
amida de partida y el fluoborato de trialquiloxonio se ponen  
en contacto y se mezclan en presencia de un medio de reacción  
líquido orgánico anhidro. La mezcla se realiza en vasijas de  
reacción secas, bajo una manta de gas inerte. La reacción  
30 transcurre a temperaturas comprendidas aproximadamente entre

1 0°C y la de ebullición a reflujo y convenientemente se lleva  
a cabo a temperaturas de 25 a 50°C. Las proporciones exactas  
de las sustancias reaccionantes a emplear pueden variar. Sin  
embargo, es conveniente emplear de 1 a 3 moles del reactivo  
5 fluoborato de trialquiloxonio por cada mol de nitrilo o ami-  
da de partida. La reacción es generalmente completa dentro de  
12 a 72 horas, según la temperatura empleada. La sal interme-  
dia puede ser separada por evaporación del medio de reacción,  
si se desea, o puede hacerse reaccionar con la alquilamina  
10 primaria sin separación. Preferiblemente, la sal fluoborato  
intermedia no se separa de la mezcla de reacción sino que se  
hace reaccionar directamente con una alquilamina primaria pa-  
ra preparar una amidina sustituida.

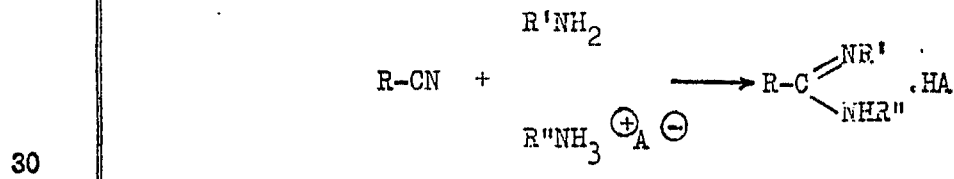
15 La reacción de la sal fluoborato intermedia con la al-  
quilamina primaria se produce cuando las sustancias reaccionan-  
tes se ponen en contacto y se mezclan en presencia de un me-  
dio de reacción líquido orgánico inerte, como nitrometano o  
cloruro de metileno. La reacción transcurre a temperaturas  
comprendidas entre -70°C y 30°C. Pueden variar las proporcio-  
20 nes exactas de las sustancias reaccionantes a emplear; sin  
embargo, la reacción consume las sustancias reaccionantes en  
proporciones equimoleculares y se prefiere utilizar los reac-  
tivos en estas proporciones o con un exceso de la alquilamina  
primaria. La reacción generalmente es completa en 1 a 18 ho-  
25 ras. El producto puede ser separado por evaporación a presión  
reducida, seguida de adición de un álcali acuoso para neutra-  
lizar el posible fluoborato residual, seguido de extracción  
con un disolvente orgánico como acetato de etilo. También el  
30 producto puede ser aislado directamente como sal fluoborato  
por evaporación del medio de reacción y lavado con agua. El

1 producto puede ser purificado por procedimientos convenciona-  
les como lavado, recristalización, extracción o tratamiento  
sobre resinas cambiadoras de ion. El producto base libre tam-  
bién puede ser purificado por conversión en una sal farma-  
5 céuticamente aceptable y purificación en la forma salina.  
Cuando el producto se obtiene como sal fluoborato, puede ser  
convenientemente neutralizado para obtener la base libre que  
puede ser purificada o convertida en una sal farmacéuticamen-  
te aceptable.

10 El procedimiento anterior presenta varios inconvenien-  
tes. Requiere un procedimiento en dos etapas; requiere un ma-  
terial de partida caro y algo poco común, la sal fluoborato  
de trialkiloxonio y la reacción requiere condiciones anhi-  
dras y una capa de gas inerte.

15 Además, se ha encontrado que los rendimientos de pro-  
ducto final son indeseablemente bajos, del orden del 30 al  
40 %. En consecuencia, la invención también proporciona un  
nuevo método para la preparación de las amidinas mediante un  
procedimiento en una sola etapa, utilizando sustancias reac-  
20 cionantes relativamente baratas, que pueden formar el produc-  
to en una forma deseable y con buenos rendimientos y sin ne-  
cesidad de un gas inerte para proteger a los reactivos.

25 En el nuevo procedimiento, las acetamidinas sustituidas  
son producidas por reacción del nitrilo correspondiente direc-  
tamente con la amina primaria correspondiente y el ion amonio  
primario correspondiente,



1 donde R, R' y R'' tienen el significado indicado anteriormente  
y A  $\ominus$  representa un anión. La estructura del radical amidina  
del producto en la fórmula anterior también puede ser escrita  
así:



10 La reacción se produce cuando las sustancias reaccionan-  
tes se ponen en contacto y se mezclan, a una temperatura com-  
prendida entre 130° y 180°C y bajo una presión superior a la  
atmosférica. En un procedimiento conveniente, el ion amonio  
primario es adecuadamente proporcionado empleando una sal de  
amonio primario, cuyo anion (A en la fórmula anterior) no  
reacciona de forma perjudicial con las otras sustancias reac-  
15 cionantes. Los aniones adecuados son los aniones inorgánicos  
cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, sulfato, carbonato y los  
aniones orgánicos como toluensulfonato, acetato, formiato, etc.,  
preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable como el  
cloruro o el bromuro.

20 Las proporciones de sustancias reaccionantes a emplear  
pueden variar considerablemente; sin embargo, es crítico em-  
plear un exceso de alquilamina. Cuando una parte de la alquil-  
amina se emplea en forma de sal, debe utilizarse por lo menos  
un mol de la sal por cada mol de nitrilo de partida con ob-  
25 jeto de proporcionar anión suficiente para obtener el producto  
en forma de sal. En general, pueden obtenerse buenos resulta-  
dos empleando, por cada mol del nitrilo, de 1 a 10 moles de  
sal de alquilamina y de 20 a 40 moles de alquilamina (base li-  
bre). Un alcohol inferior y un exceso de alquilamina también  
30 pueden servir como medio de reacción y las proporciones máxi-

1 mas a emplear están limitadas por factores tales como comodi-  
dad de separación del producto del medio y mayores tiempo de  
reacción y requisitos de energía a medida que aumenta el exce-  
so de medio de reacción.

5 En un procedimiento adecuado, se emplean de 20 a 40  
moles de alquilamina, de 1 a 10 moles de sal de alquilamina y  
de 20 a 100 moles de un alcohol inferior de 1 a 3 átomos de  
10 carbono por cada mol del nitrilo. Los materiales se mezclan  
entre sí en un reactor herméticamente cerrado tal como una  
bomba y se calientan a una temperatura de 130 a 180°C, bajo  
una presión de 15 a 30 atmósferas, hasta que la reacción es  
prácticamente completa, generalmente de 12 a 20 horas. Es pre-  
ferible mantener durante este proceso unas condiciones esencial-  
15 mente anhidras. El producto puede ser separado por procedimien-  
tos convencionales tales como evaporación o destilación para  
eliminar el exceso de medio y los materiales de partida de ba-  
jo punto de ebullición. Puede ser purificado por procedimien-  
tos convencionales; como extracción líquido-líquido, lavado,  
recristalización y similares y puede ser convenientemente con-  
20 vertido en la base libre, purificado en esa forma y después  
convertido en una sal farmacéuticamente aceptable para volver-  
lo a purificar.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de las amidinas  
sustituídas básicas pueden ser preparadas disolviendo la base  
libre en una cantidad mínima de alcohol, éter o cloroformo y  
añadiendo una solución alcohólica de un ácido como clorhídri-  
co, bromhídrico, málico, maleico, p-toluensulfónico o succíni-  
co hasta que la precipitación de la sal correspondiente es  
30 completa. La sal puede ser purificada además por recristaliza-  
ción o convertida en la base libre.

1           La amidina sustituida básica puede ser preparada por  
hidrólisis de la sal en una base acuosa. La sal se mezcla con  
una cantidad equimolecular de hidróxido sódico en solución  
acuosa, un exceso de solución acuosa de carbonato sódico o si-  
5           milar, después de lo cual la base libre puede ser separada por  
extracción en un disolvente orgánico. El disolvente puede ser  
separado por métodos convencionales como evaporación o desti-  
lación. El producto puede ser purificado por procedimientos  
convencionales como lavado o recristalización.

10           Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

15           Se disuelven 21 g (0,1 moles) de fluoborato de trietil-  
oxonio en 150 ml de cloruro de metileno anhidro y se añaden  
18,6 g (0,1 moles) de 3,4-diclorofenilacetnitrilo. Todo el  
material de vidrio empleado ha sido previamente secado a 125°C  
y mantenido en un desecador antes de su uso. La adición se  
realiza bajo nitrógeno seco. La mezcla resultante se calienta  
con agitación durante unas 72 horas, a una temperatura de 35-  
45°C, bajo nitrógeno seco. La mezcla de reacción, conteniendo  
20           el fluoborato de N-etil-3,4-diclorofenilacetnitrilio interme-  
dio resultante, se enfría a una temperatura de -70°C en un ba-  
ño de acetona y hielo seco y se añaden 10 g (0,22 moles) de mo-  
noetilamina seca. Se deja calentar la mezcla resultante a la  
temperatura ambiente (alrededor de 25°C) y se mantiene a esa  
25           temperatura durante unas 18 horas con agitación. Se concentra  
la mezcla por evaporación a presión reducida y el residuo se  
recoge en una cantidad mínima de agua y se alcaliniza fuerte-  
mente por adición de un exceso de solución acuosa de hidróxido  
sódico al 20 %. La solución básica se extrae con un volumen  
30           aproximadamente igual de acetato de etilo y el extracto en ace-

1 tato de etilo se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La  
solución en acetato de etilo de la base libre 2-(3,4-dicloro-  
5 rofenil)-N,N-dietilacetamidina se satura con cloruro de hi-  
drógeno gaseoso seco con lo que el producto precipita en  
forma de hidrocioruro. La mezcla se enfría a unos 5°C y se  
10 filtra para dar el hidrocioruro como torta del filtro. Se  
obtiene una segunda masa de hidrocioruro de 2-(3,4-dicloro-  
rofenil)-N,N'-dietilacetamidina por evaporación del filtrado,  
recogiendo el residuo en acetona y filtrando la mezcla ace-  
tónica. El producto combinado se recristaliza en una mezcla  
de acetona e isopropanol y se encuentra que funde a 230-232°C.  
Por análisis elemental se demuestra que el producto contie-  
ne carbono e hidrógeno en las proporciones de 48,79 y 5,85  
15 %, respectivamente, siendo la proporción teórica de 48,75 y  
5,80% respectivamente. La estructura del producto citado es  
confirmada por espectroscopía infrarroja y análisis de reso-  
nancia magnética nuclear.

En un procedimiento similar, se preparan los si-  
guientes compuestos: hidrocioruro de N,N'-dinetil-2-(3,4-di-  
20 bromofenil)-acetamidina, hidrobromuro de 2-(3-cloro-4-bromo-  
fenil)-N,N'-dietilacetamidina e hidrobromuro de 2-(3,4-di-  
bromofenil)-N,N'-dipropilacetamidina.

#### EJEMPLO 2

25 Utilizando vasijas de vidrio secadas a 125°C an-  
tes de su uso, se dispersan 18,4 g (0,1 moles) de N-metil-2-  
(4-clorofenil)acetamida en una mezcla de 150 ml de cloruro de  
metileno y 19 g (0,1 moles) de fluoroborato de trietiloxonio.  
La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente du-  
rante 72 horas y después se enfría en un baño de acetona y  
30 hielo seco mientras se añaden 10 g (0,33 moles) de monometi-

1 lamina. Después la mezcla se agita durante 18 horas más a  
la temperatura ambiente. Durante las adiciones anteriores  
y la mezcla de las sustancias reaccionantes, la mezcla se  
5 mantiene bajo una manta de nitrógeno seco. Después la mez-  
cla de reacción se concentra a vacío y el residuo se sus-  
pende en agua, se alcaliniza fuertemente por adición de una  
solución acuosa fría de hidróxido sódico al 20% y se extrae  
con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se seca  
10 sobre sulfato sódico anhidro. Se introduce un exceso de clo-  
ruro de hidrógeno gaseoso seco en la mezcla y la mezcla re-  
sultante se evapora a presión reducida, se recoge el aceite  
residual en metil-etil-cetona, se filtra y se evapora el fil-  
trado. Se obtiene el producto en forma de residuo que se re-  
15 cristaliza en isopropanol. El hidroccloruro de 2-(4-clorofe-  
nil)-N,N'-dimetilacetamidina se obtiene con un rendimiento  
de 4 g, correspondiente al 17,1 % sobre la acetamida de par-  
tida. Se encuentra que el producto funde a 242,5-243,5°C. El  
análisis infrarrojo y de resonancia magnética nuclear tam-  
bién confirma la estructura atribuida.

20 EJEMPLO 3

Se disuelven 1,15 moles de metilamina anhidra y  
100 ml de metanol anhidro y se añaden 0,05 moles de 2-(4-  
clorofenil)-acetonitrilo y 0,1 moles de hidroccloruro de me-  
tilamina. La mezcla resultante se introduce en una bomba de  
25 300 ml y se calienta durante 15 horas a 140°C. La presión en  
la bomba durante este periodo de reacción es alrededor de  
300 psig, alrededor de 21,4 atmósferas o 16.275 mm de mercurio  
absolutos. La mezcla se deja volver a la temperatura y  
presión normales y después se evapora a sequedad bajo presión  
30 reducida. El residuo se recoge en una mezcla de 100 ml de clo

1 roformo y 100 ml de una solución acuosa fría (0°C) de hi-  
dróxido sódico al 10%. La capa orgánica se lava tres veces  
5 con 100 ml cada vez de cloruro sódico acuoso, se seca so-  
bre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad a va-  
cío. El residuo se recoge en una cantidad mínima de cloro-  
formo y se añade una solución etérea de cloruro de hidróge-  
no con lo que precipita el producto en forma de sal hidro-  
cloruro. Se filtra la mezcla para obtener el producto hidro-  
10 cloruro como torta del filtro y se seca a vacío a la tempe-  
ratura ambiente para obtener el hidrocioruro de N,N'-dimetil-  
2-(4-clorofenil)acetamidina. Se recristaliza en 2-propanol,  
p.f. 242,5-243,5°C.

En un procedimiento similar al de los Ejemplos  
1-3, se preparan los siguientes compuestos de la invención:  
15 Hidrocioruro de N,N'-dietil-2-(4-bromofenil)acetamidina,  
p.f. 173-174°C (recristalizado de isopropanol);  
Hidrocioruro de N,N'-di-isopropil-2-(3-bromofenil)acetami-  
dina;  
Hidrocioruro de N,N'-dimetil-2-(3,4-diclorofenil)acetamidi-  
20 na;  
Hidrocioruro de N,N'-di-n-propil-2-(4-clorofenil)acetamidi-  
na.

#### EJEMPLO 4

25 Se disuelven 34 g (0,18 moles) de fluoborato de  
trietilxonio en 300 ml de cloruro de metileno anhidro y se  
añaden 0,09 moles de N-metil-4-clorobenzamida. (Todo el ma-  
terial de vidrio empleado ha sido previamente secado a 125°C  
y mantenido en un desecador antes de su uso). La adición  
se realiza bajo nitrógeno seco. La mezcla resultante se agi-  
30 ta durante unas 72 horas a una temperatura de unos 25°C, ba

1 jo nitrógeno seco. La mezcla de reacción, conteniendo el  
fluoborato de bencimidato sustituido intermedio resultante,  
se enfría a una temperatura de unos  $-70^{\circ}\text{C}$  en una bañó de  
5 acetona y hielo seco y se añaden 15 g de monometilamina se-  
ca. La mezcla resultante se deja calentar a la temperatura  
ambiente (alrededor de  $25^{\circ}\text{C}$ ) y se mantiene durante unas 18  
horas a esa temperatura con agitación. Se concentra la mez-  
cla por evaporación a presión reducida y el residuo se di-  
luye con cloruro de metileno y hexano, con lo que se forma  
10 un precipitado blanco. Se filtra la mezcla y el filtrado se  
concentra por evaporación a presión reducida. El residuo se  
recoge en 30 ml de una solución acuosa fría de hidróxido só-  
dico al 25%. La solución básica se extrae con 200 ml de ace-  
tato de etilo y el extracto en acetato de etilo se lava con  
15 agua hasta que se obtiene un pH inferior a 8 y después se  
seca sobre sulfato sódico anhidro. La solución en isopropa-  
nol de la base libre N,N'-dimetil-4-clorobenzamidina se sa-  
tura con cloruro de hidrógeno gaseoso seco con lo que preci-  
pita el producto en forma de la sal hidrocioruro. La mezcla  
20 se enfría a unos  $5^{\circ}\text{C}$  y se filtra para obtener el producto  
hidrocioruro como torta del filtro. El hidrocioruro de N,N'-  
dimetil-4-clorobenzamidina se recristaliza en isopropanol  
se encuentra que funde a  $285-286^{\circ}\text{C}$ .

Utilizando un procedimiento similar, se preparan  
25 los siguientes productos:

Hidrocioruro de N,N'-di-isopropil-3,4-dibromobenzamidina;

Hidrocioruro de N,N'-dimetil-3,4-diclorobenzamidina, p.f.

$320-321^{\circ}\text{C}$  (recristalizado en isopropanol);

N,N'-di-n-propil-4-clorobenzamidina (base libre), p.f.

30  $97-98^{\circ}\text{C}$  (recristalizado en hexano).

1 Las amidinas sustituidas de la invención presen-  
tan actividad farmacológica en el alivio de la depresión  
en el sistema nervioso central y en el alivio de los sínto-  
mas de ansiedad o agitación nerviosa. Por lo tanto, pueden  
5 ser administrados a los mamíferos por vías convencionales  
tales como vía oral o por inyección intraperitoneal, intra-  
muscular o intravenosa para aliviar la depresión del siste-  
ma nervioso central o los síntomas de ansiedad. Una ventaja  
especial de los compuestos es que ejercen poco o ningún efecto  
10 sobre el sistema cardiovascular aparte de la actividad anti-  
trombótica a dosis concordantes con una buena actividad so-  
bre el sistema nervioso central. Los compuestos pueden ser  
formulados con excipientes farmacéuticos convencionales pa-  
ra facilitar su administración. Como en el caso de la mayo-  
15 ría de los compuestos conocidos farmacológicamente activos,  
la actividad de las amidinas sustituidas varía algo de unas  
a otras y la cantidad de compuesto a emplear en una situa-  
ción dada dependerá de factores tales como el compuesto exac-  
to o la sal farmacéuticamente aceptable empleada, la vía de  
20 administración, el animal tratado, la formulación empleada,  
etc.

Se ha encontrado que el hidrocloreuro de N,N'-dime-  
til-3,4-diclorobenzamidina protege a los ratones contra la  
depresión del sistema nervioso central y la ptosis resultan-  
25 te de la inyección intraperitoneal de reserpina a una dosis  
de 2,5 mg de reserpina por kg de peso corporal. Se ha encon-  
trado que el compuesto presenta una  $DE_{50}$  intraperitoneal de  
9,3 miligramos por kg (mg/kg). Se ha encontrado que su  $DL_{50}$   
aguda intraperitoneal es de 60 mg/kg y su  $DL_{50}$  aguda oral  
30 es de 200 mg/kg. Cuando se administra por vía oral, se ha

1 encontrado que la  $DE_{50}$  es de 10,8 mg/kg para el mismo com-  
puesto en el mismo procedimiento con ratones y de 9,1 mg/kg  
5 en un procedimiento similar con ratas. También se ha encon-  
trado que el compuesto potencia la hiperactividad, la agre-  
sividad y la muerte resultante de la administración subcu-  
tánea de 20 mg/kg de hidrocioruro de yohimbina a ratones  
aglomerados en pequeñas jaulas. En estas operaciones, el  
10 compuesto es administrado por inyección intraperitoneal 30  
minutos antes del ataque con yohimbina y se ha encontrado  
que potencia la letalidad con una  $DE_{50}$  de 2,4 mg/kg, lo que  
constituye una indicación de una intensa acción antidepre-  
sora. En operaciones similares, se ha encontrado que el hi-  
drocloruro de N,N'-dimetil-4-clorobenzamidina antagoniza a  
15 la ptosis inducida por la reserpina en ratones con una  $DE_{50}$   
oral de 6,2 mg/kg y una  $DL_{50}$  oral de 200 mg/kg. Se ha en-  
contrado que el compuesto de ensayo N,N'-dipropil-3,4-dibro-  
mobenzamidina inhibe la ptosis inducida por la reserpina  
cuando se administra intraperitonealmente a razón de 30  
mg/kg.

20 En otras operaciones se ha ensayado el hidroclo-  
ruro de N,N'-dimetil-4-clorobenzamidina para evaluar su  
efecto sobre el comportamiento de los ratones adiestrados  
para evitar una descarga eléctrica suave, administrada a  
través del piso de la jaula, mediante salto a una platafor-  
25 ma aislada. Se ha encontrado que la administración intraperi-  
toneal de 4, 10 y 21,5 mg/kg del compuesto de ensayo no ejer-  
ce ningún efecto significativo sobre el comportamiento apren-  
dido de evitación de la descarga.

30 Se ha encontrado que el hidrocioruro de N,N'-dime-  
til-2-(4-clorofenil)acetamidina protege a los ratones contra

1 la depresión del sistema nervioso central y la ptosis resul  
tante de la inyección intraperitoneal de reserpina a una do  
sis de 2,5 mg de reserpina por kg de peso corporal. Se ha  
5 encontrado que el compuesto de ensayo posee una  $DE_{50}$  intra  
peritoneal de 2 mg/kg, alrededor de la treintaicincoava par  
te de su  $DL_{50}$  aguda intraperitoneal y alrededor de la dos-  
cientoscincuentava parte de su  $DL_{50}$  aguda oral. Cuando se  
administra por vía oral, la  $DE_{50}$  es de 3 mg/kg para el mis-  
mo compuesto en el mismo procedimiento con ratones y de 2  
10 mg/kg en un procedimiento similar con ratas. También se ha  
encontrado que el compuesto potencia la hiperactividad, la  
agresividad y la muerte resultante de la administración sub  
cutánea de 20 mg/kg de hidrocloreuro de yohimbina a ratones  
aglomerados en pequeñas jaulas. En estas operaciones, el com  
15 puesto de ensayo se administra por inyección intraperitoneal  
30 minutos antes del ataque con yohimbina y se ha encontra-  
do que potencia la letalidad con una  $DE_{50}$  de 15 mg/kg, lo  
que constituye una indicación de una intensa acción antide-  
presora. Se ha encontrado que el hidrocloreuro de N,N'-dietyl-  
20 2-(3,4-diclorofenil)acetamidina antagoniza la ptosis induci-  
da por la reserpina con una  $DE_{50}$  intraperitoneal de 3 mg/kg  
y una  $DE_{50}$  oral de 7 mg/kg. El hidrocloreuro de N,N'-dietyl-  
2-(4-bromofenil)acetamidina también inhibe la ptosis induci-  
da por la reserpina.

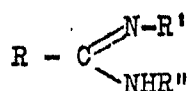
25 Se ha ensayado el hidrocloreuro de N,N'-dimetil-  
2-(4-clorofenil)acetamidina para evaluar su efecto sobre el  
comportamiento de los ratones adiestrados para evitar una  
suave descarga eléctrica, administrada a través del piso de  
la jaula, mediante salto a una plataforma aislada. Se ha en  
30 contrado que la administración intraperitoneal de 10, 21,5

1 y 46 mg/kg del compuesto de ensayo no ejerce ningún efecto  
significativo sobre el comportamiento aprendido de evita-  
ción de la descarga. Se ha evaluado la actividad calmante  
o ansiolítica en un ensayo similar en el que se reúnen dos  
5 ratones en una pequeña jaula de vidrio y se someten a una  
descarga eléctrica suave a través del piso de la jaula. En  
este procedimiento, los ratones no tratados presentan agre-  
sividad y luchan. Se ha encontrado que el hidrocloreto de  
N,N'-dimetil-2-(4-clorofenil)acetamida inhibe la agre-  
10 sión inducida por la descarga eléctrica con una DE<sub>50</sub> intra-  
peritoneal de 43 mg/kg, cuando se administra 30 minutos an-  
tes del ensayo.

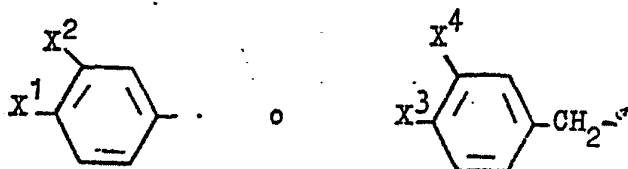
En resumen la Patente de Invención que se solici-  
ta deberá recaer sobre las siguientes:

15 REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento de producción de un compues-  
to de amidina sustituida que corresponde a la fórmula:



donde R' y R'' representan cada uno de ellos independientemen-  
te alquilo C<sub>1-3</sub> y R representa



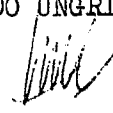
30 donde X<sup>1</sup> representa halógeno y X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> representan cada  
uno de ellos independientemente halógeno, o hidrógeno, con  
la condición de que por lo menos uno de los radicales X<sup>3</sup> y

1 X<sup>4</sup> representa halógeno; cuyo procedimiento se caracteriza  
por hacer reaccionar un nitrilo de fórmula R-CN o una amida  
de fórmula R-CONH<sub>2</sub>, donde R es el definido anteriormente ,  
consecutivamente con un fluoborato de trialquiloxonio y con  
5 una monoalquilamina C<sub>1-3</sub>.

2.- Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
caracterizado porque en la reacción con un fluoborato de  
trialquiloxonio se lleva a cabo a una temperatura comprendi  
da entre 0º y la temperatura de ebullición y la reacción  
10 con una alquilamina se lleva a cabo a una temperatura com-  
prendida entre -70º y 30ºC.

3.- Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE UN COMPUESTO DE AMIDINA  
15 SUSTITUIDA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de dieciocho páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 31 Julio 1.975  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.  


20

25

30