

In: COZC//A61K

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 PARA LA PRODUCCION
DE UN COMPUESTO DE AMIDINA SUSTITUIDA

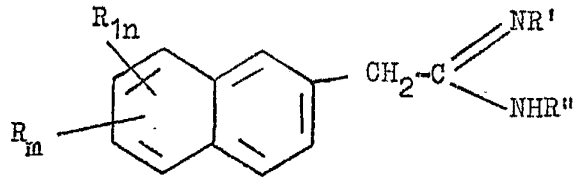
Prioridad: Patente estadounidense n.º 510.956 del 2-10-74

1

Esta invención se refiere a compuestos de amidina sustituidos, a procedimientos para su preparación y a las composiciones que los contienen.

5

Los compuestos corresponden a la fórmula:



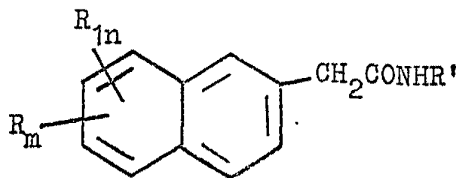
10

donde R y R_1 representan cada uno de ellos independientemente halógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ; m y n representan independientemente cada uno de ellos 0 ó 1 y R' y R'' representan independientemente cada uno de ellos alquilo C_{1-3} , y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

Los compuestos se preparan por un procedimiento que consiste en: (A) hacer reaccionar un compuesto de naftalenacetamida correspondiente a la fórmula

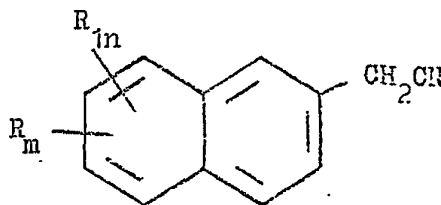
20



25

consecutivamente con un fluoroborato de trialquiloxonio y con una monoalquilamina C_{1-3} o (B) hacer reaccionar un compuesto de naftalenacetonitrilo correspondiente a la fórmula

30

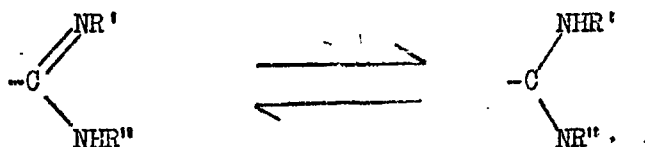


1 con una alquilamina de fórmula $R'NH_2$ y un ión alquilamonio de
fórmula $R''NH_3^+$.

5 Los compuestos de esta invención son sólidos cris-
talinos a las temperaturas normales y son diversamente solu-
bles en los disolventes convencionales como agua, alcoholes,
éter, benceno o hidrocarburos clorados. Las bases libres son
generalmente menos solubles en agua que las sales, especial-
mente en condiciones alcalinas mientras que las sales farma-
céticamente aceptables presentan una solubilidad entre mode-
10 rada y buena en el agua y los alcoholes.

En esta memoria y en las reivindicaciones, el tér-
mino "halógeno" o "halo" se emplea para designar uno de los
halógenos cloro o bromo.

15 Por comodidad, los compuestos pueden ser denomina-
dos genéricamente "amidinas sustituidas". Cuando R' y R'' son
diferentes, el radical amidina está sometido a tautomeriza-
ción, v.g.



25 y el compuesto generalmente se obtiene como mezcla de los
tautómeros. Estas mezclas de tautómeros son útiles en la
forma aquí descrita y, por comodidad, serán denominadas nom-
brando solamente una forma tautomérica. En general se pre-
fieren los compuestos donde R' y R'' son idénticos. El térmi-
no "sal farmacéuticamente aceptable", en el sentido empleado
aquí, se refiere a las sales de una amidina sustituida que
son esencialmente no tóxicas a las dosis que ejercen una bu-
30 na actividad farmacológica. Estas sales farmacéuticamente
aceptables incluyen las sales de adición de ácidos no tóxicos

1 con ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, sulfú-
rico o fosfórico o con ácidos orgánicos como acético, succíni-
co, málico, maleico, tartárico o cítrico o con ácidos sulfó-
nicos orgánicos como metanosulfónico o p-toluensulfónico.

5 Se ha encontrado que las amidinas sustituidas de la
invención son útiles para su administración a animales de la
laboratorio 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 antiansiolíticos o agentes
10 calmantes. Los compuestos donde R es hidrógeno presentan una
excelente actividad antidepresora así como actividad calman-
te y son los compuestos preferidos.

Las amidinas sustituidas de esta invención pueden
ser preparadas por reacción de la correspondiente naftilaceta-
15 mida sustituida con un fluoborato de trialquiloxonio para pre-
parar la correspondiente sal fluoborato de arilnitrilio susti-
tuído con un grupo N-alquilo, seguido de reacción del fluo-
borato de N-alquil-aril-nitrilio con una alquilamina prima-
ria.

20 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en pre-
sencia de un líquido orgánico inerte como cloruro de metileno
o nitrometano.

En la preparación de los fluoboratos intermedios, la
reacción transcurre cuando la acetamida de partida y el fluo-
25 borato de trialquiloxonio se ponen en contacto y se mezclan
en presencia de un medio de reacción constituido por un lí-
quido orgánico anhidro. La mezcla se efectúa en vasijas de
reacción secas bajo una manta de gas inerte. La reacción
transcurre a temperaturas comprendidas entre 0°C y la de ebu-
30 llición a reflujo y convenientemente se lleva a cabo a tem-

1 peraturas comprendidas entre 25° y 50°C. Las proporciones exactas de sustancias reaccionantes a emplear pueden variar. Sin embargo, es conveniente emplear de 1 a 3 moles del fluo-
5 borato de trialquiloxonio reactivo por cada mol de nitrilo o acetamida de partida. La reacción es completa generalmente dentro de 12 a 72 horas, según la temperatura empleada. La sal intermedia puede ser separada por evaporación del medio de reacción, si se desea, o puede hacerse reaccionar con la alquilamina primaria sin separación. Preferiblemente, el
10 fluoborato intermedio no se separa de la mezcla de reacción sino que se hace reaccionar directamente con una alquilamina primaria para preparar una amidina sustituida como producto.

La reacción del fluoborato intermedio con la alquil-
15 amina primaria se produce cuando las sustancias reaccionantes se ponen en contacto o se mezclan en presencia de un líquido orgánico inerte como medio de reacción, tal como nitrometano o cloruro de metileno. La reacción transcurre a temperaturas comprendidas entre -70°C y 30°C. Las proporciones exactas de las sustancias reaccionantes a emplear pueden variar; sin embargo, la reacción consume las sustancias reaccio-
20 nantes en proporciones equimoleculares y se prefiere utilizar las sustancias reaccionantes en estas proporciones o empleando un exceso de la alquilamina primaria. La reacción es generalmente completa en 1 a 18 horas. El producto puede ser se-
25 parado por evaporación a presión reducida, seguido de la adición de un álcali acuoso para neutralizar cualquier posible fluoborato residual, seguido de extracción con un disolvente orgánico como acetato de etilo. Alternativamente, el producto puede ser aislado directamente como fluoborato por evapora-
30 ción del medio de reacción y lavado con agua. El producto

1 puede ser purificado por procedimientos convencionales como
lavado, recristalización, extracción o tratamiento con resi-
nas cambiadoras de ión. La base libre puede también ser pu-
5 rificada por conversión en una sal farmacéuticamente acepta-
ble y purificación en forma salina. Cuando el producto se
obtiene como sal fluoborato, puede ser convenientemente neu-
tralizado para obtener la base libre que puede ser purifica-
da o convertida en una sal farmacéuticamente aceptable.

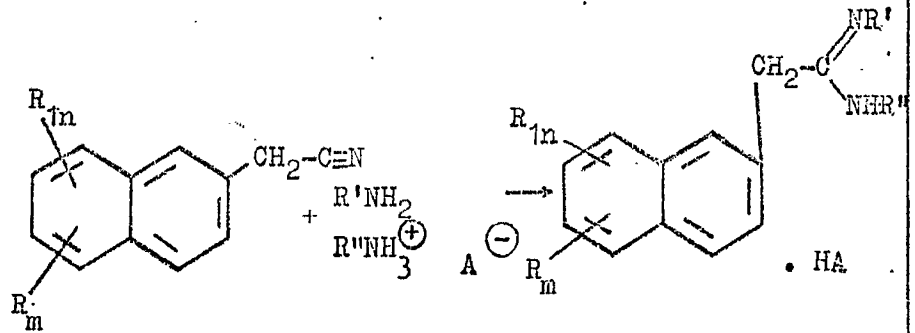
10 El procedimiento anterior presenta varios inconve-
nientes. Requiere un proceso en dos etapas; requiere un ma-
terial de partida costoso y algo esotérico, la sal fluobo-
rato de triálquiloxonio y la reacción requiere condiciones
anhídras y una manta de gas inerte.

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

25 En el nuevo procedimiento, las 2-naftalenacetamidi-
nas N,N'-disustituídas son producidas por reacción del 2-
naftilacetonitrilo correspondiente directamente con la amina
primaria correspondiente y el ión amonio primario correspon-
diente,

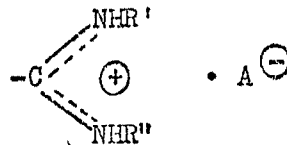
1

5



10

donde m, n, R, R₁, R' y R'' tienen el significado dado anteriormente y A representa un anión. La estructura del radical sal de amidina del producto en las fórmulas anteriores puede escribirse también así:



15

20

25

La reacción se produce cuando las sustancias reaccionantes se ponen en contacto y se mezclan, a una temperatura comprendida entre 130 y 180°C y bajo una presión superatmosférica. En un procedimiento conveniente, el ión amonio primario es convenientemente suministrado utilizando una sal de amonio primario, cuyo anión (A en la fórmula anterior) no reaccione perjudicialmente con las otras sustancias reaccionantes. Los aniones adecuados son los aniones inorgánicos como cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, sulfato o carbonato y los aniones orgánicos como toluensulfonato, acetato o formiato. Preferiblemente, el anión es un haluro farmacéuticamente aceptable como cloruro o bromuro.

30

Las proporciones de sustancias reaccionantes a emplear pueden variar considerablemente; sin embargo, es crítico emplear un exceso de la alquilamina. Con el ión alquilamónio suministrado como sal de alquilamina, debe utilizarse por lo menos un mol de la sal por cada mol del nitrilo de

1 partida con objeto de proporcionar una cantidad suficiente
del anión para obtener el producto en forma de sal. En ge-
neral, pueden obtenerse buenos resultados utilizando, por
5 cada mol del nitrilo, de 1 a 10 moles de sal de alquilamina
y de 20 a 40 moles de alquilamina (base libre). El alcohol
inferior y el exceso de alquilamina también pueden servir
como medio de reacción y las proporciones máximas a emplear
están limitadas por factores tales como comodidad de separa-
ción del producto del medio y aumento del tiempo de reacción
10 y de las necesidades de energía a medida que aumenta el ex-
ceso de medio de reacción.

En un procedimiento conveniente, se emplean de 20 a
40 moles de alquilamina, de 1 a 10 moles de sal de alquil-
amina y de 20 a 100 moles de un alcohol inferior de 1 a 3
15 átomos de 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 al cabo de
20 12 a 20 horas. Es preferible mantener durante este proceso
unas condiciones prácticamente anhidras. El producto puede
ser separado por procedimientos convencionales tales como
evaporación o destilación para separar el exceso de medio y
los materiales de partida de bajo punto de ebullición. Pue-
de ser purificado por procedimientos convencionales, como
25 extracción líquido-líquido, lavado o recristalización y pue-
de ser convenientemente convertido en la base libre, purifi-
cado en esa forma y después convertido en una sal farmacéu-
ticamente aceptable para una nueva purificación.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de las amidi-

1 nas sustituidas en forma de base libre pueden ser prepara-
das disolviendo la base libre en una cantidad mínima de al-
cohol, éter o cloroformo y agregando una solución alcohóli-
ca de un ácido como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,
5 ácido málico, ácido maleico, ácido p-toluensulfónico o ácido
succínico, hasta que la precipitación de la sal correspon-
diente es completa. La sal puede ser purificada de nuevo por
recristalización o convertida en la forma de base libre.

10 La amidina sustituida en forma de base libre puede
ser preparada por neutralización de la sal en una base acuo-
sa. La sal se mezcla con una cantidad equimolecular de hi-
dróxido sódico en solución acuosa, un exceso de carbonato
sódico acuoso o una base similar, después de lo cual la base
15 libre puede ser separada por extracción con un disolvente
orgánico. El disolvente puede ser separado por métodos con-
vencionales como evaporación o destilación. El producto pue-
de ser purificado por procedimientos convencionales como la-
vado o recristalización.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

20

EJEMPLO 1

25

30

Utilizando vasiijas de vidrio secadas a 125°C antes
de su empleo, se dispersan 19,9 g (0,1 moles) de N-metil-2-
naftilacetamida en una mezcla de 150 ml de cloruro de meti-
leno y 19 g (0,1 moles) de fluoborato de trietiloxonio. La
mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente duren-
te 24 horas y después se enfría en un baño de acetona en hie-
lo seco mientras se añaden 10 g (0,33 moles) de monometil-
amina. Después la mezcla se agita durante 18 horas más a la
temperatura ambiente. Durante las adiciones anteriores y
mezclas de las sustancias reaccionantes, la mezcla se man-

1 tiene bajo una manta de nitrógeno seco. Después la mezcla
de reacción se concentra a vacío, se suspende en agua, se
alcaliniza fuertemente por adición de una solución acuosa
fría de hidróxido sódico al 20 % y se extrae con acetato
5 de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y
se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se introduce en la
mezcla un exceso de cloruro de hidrógeno gaseoso seco y se fil-
tra la mezcla resultante. El producto se obtiene en forma
de torta de filtro sólida que se cristaliza en isopropanol.
10 El hidrocioruro de 2-(2-naftalen)-N,N'-dimetilacetamidina
se obtiene con un rendimiento de 9 g que corresponde a un
rendimiento del 36.5 % sobre la acetamida de partida. Se en-
cuentra que el producto funde a 223,5-224,5°C. Por análisis
elemental se encuentra que el producto contiene carbono, hi-
15 drógeno y nitrógeno en las proporciones de 67,37, 7,14 y
11,24 %, respectivamente, en comparación con un contenido
teórico de 67,59, 6,89 y 11,26 %, respectivamente. Se recris-
taliza dos veces más en isopropanol y el análisis elemental
de C, H y N da 67,12, 6,97 y 11,16. Los análisis infrarrojo
20 y de resonancia magnética nuclear también confirman la es-
tructura citada.

EJEMPLO 2

Se disuelven 36 g (1,15 moles) de metilamina anhi-
dra en 100 ml de metanol anhidro y se añaden 8,35 g (0,05
25 moles) de 2-naftilacetonitrilo y 6,75 g (0,1 moles) de hi-
drocloruro de metilamina. La mezcla resultante se introduce
en una bomba de 300 ml y se calienta durante 15 horas a una
temperatura de 140°C. La presión en la bomba durante este
periodo de reacción es de 300 libras/pulgada² manométricas,
30 alrededor de 21,4 atmósferas o 16.274 mm de mercurio. La

1 mezcla se deja volver a la temperatura ambiente y a la presión normal y después se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se recoge en una mezcla de 100 ml de cloroformo y 100 ml de una solución acuosa fría (0°C) de hidróxido sódico al 10 %. La capa orgánica se lava con tres volúmenes de 100 ml de cloruro sódico acuoso, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad a vacío. El residuo se recoge en una cantidad mínima de cloroformo y se añade una solución etérea de cloruro de hidrógeno con lo que precipita el producto en forma de hidrocioruro. Se filtra la mezcla para obtener el producto en forma de la sal hidrocioruro como torta del filtro y se seca a vacío a la temperatura ambiente. Se obtienen 8,9 g de hidrocioruro de N,N'-dimetil-2-naftalenacetamidina, con un rendimiento del 68 % calculado sobre el nitrilo de partida. Se encuentra que el producto funde a 216,5-222°C. Después de recrystalizar en agua, se obtiene un producto en forma de placas cristalinhas que al parecer contienen agua de hidratación, fundiendo a 219-224°C. Por recrystalización en isopropanol se obtiene el producto en forma de cristales blancos que funden a 223,5-224,5°C.

Mediante un procedimiento similar, pueden prepararse los siguientes compuestos de la invención:

Hidrocioruro de N,N'-dietil-2-naftalenacetamidina,

Hidrocioruro de N,N'-di-isopropil-2-naftalenacetamidina,

Hidrocioruro de N,N'-dimetil-5-cloro-6-metoxi-2-naftalenacetamidina,

Hidrocioruro de N,N'-dimetil-1-bromo-2-naftalenacetamidina,

Hidrocioruro de N,N'-trimetil-2-naftalenacetamidina,

Hidrocioruro de N,N'-tetrametil-2-naftalenacetamidina,

- 1 Hidrocloruro de 3,N,N'-trimetil-2-naftalenacetamidina,
Hidrocloruro de N,N'-dimetil-5,8-dicloro-2-naftalenacetami-
dina,
5 Hidrocloruro de N,N'-dimetil-6,7-dimetoxi-2-naftalenaceta-
midina,
Hidrocloruro de 6,N,N'-trimetil-2-naftalenacetamidina,
Hidrocloruro de 6,N,N'-triethyl-5-cloro-2-naftalenacetamidina,
Hidrocloruro de N,N-di-n-propil-6-etoxi-2-naftalenacetamidi-
na.

10 Las amidinas sustituidas de la invención poseen ac-
tividad farmacológica ya que alivian la depresión del sis-
tema nervioso central y alivian los síntomas de ansiedad o
agitación nerviosa. Así, pueden ser administrados a los ma-
míferos por las vías convencionales tales como por vía oral
15 o mediante inyección intraperitoneal, intramuscular o intra-
venosa para aliviar los síntomas de depresión del sistema
nervioso central o de ansiedad. Una ventaja especial de los
compuestos es que presentan poco o ningún efecto sobre el
sistema cardiovascular y poca o ninguna actividad anticoli-
20 nérgica a las dosis que ejercen una buena actividad sobre el
sistema nervioso central. Los compuestos pueden ser formula-
dos con excipientes farmacéuticos convencionales para faci-
litar su administración. Como con la mayoría de los compues-
tos conocidos farmacológicamente activos, la actividad de
25 las amidinas sustituidas varía algo y la cantidad de com-
puesto a emplear en una situación dada dependerá de facto-
res tales como el compuesto exacto o la sal farmacéuticamen-
te aceptable empleada, la vía de administración, el animal
tratado o la formulación empleada.

30 En operaciones representativas, se ha encontrado que

1 el hidrocloreuro de N,N'-dimetil-2-naftalenacetamidina pro-
tege a los ratones contra la depresión del sistema nervioso
central y contra la ptosis resultante de la inyección intra-
peritoneal de reserpina a una dosis de 2,5 mg de reserpina
5 por kilogramo de peso corporal. Se ha encontrado que el com-
puesto de ensayo presenta una DE₅₀ intraperitoneal de 12,6 mg
por kilogramo, alrededor de un sexto de su DL₅₀ aguda intra-
peritoneal y alrededor de la cuarenta y seisava parte de
su DE₅₀ aguda oral. Cuando se administra por vía oral, se
10 ha encontrado que la DE₅₀ es de 17,1 mg/kg para el mismo
compuesto en el mismo ensayo. También se ha encontrado que
el compuesto potencia la hiperactividad, la agresividad y
la muerte resultantes de la administración subcutánea de
15 20 mg/kg de hidrocloreuro de yohimbina a los ratones agrega-
dos en pequeñas jaulas. En estas operaciones, el compuesto
de ensayo se administra por inyección intraperitoneal 30 mi-
nutos antes del ataque con yohimbina y se ha encontrado que
potencia la letalidad con una DE₅₀ de 0,8 mg/kg, indicando
una potente acción antidepresora.

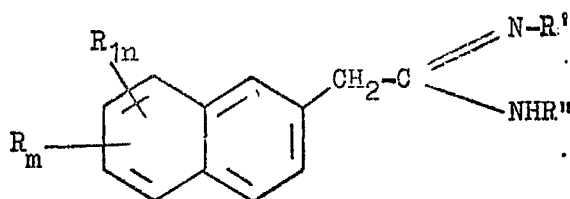
20 En otras operaciones, se ensayó el mismo compuesto
para evaluar su efecto sobre el comportamiento de los rato-
nes entrenados para evitar una descarga eléctrica suave admi-
nistrada a través del piso de la jaula, saltando a una pla-
taforma aislada. La administración intraperitoneal de 10,
25 21,5 y 46 mg/kg del compuesto de ensayo no ejerce ningún
efecto significativo sobre el comportamiento aprendido de
evitación de la descarga. La actividad calmante o ansiolíti-
ca se evaluó en un ensayo similar en el que se combinaron
los ratones en una pequeña jaula de vidrio y se sometieron
30 a una descarga eléctrica suave a través del piso de la

1 jaula. En este procedimiento, el ratón no tratado presentó
síntomas de agresión y lucha. Se ha encontrado que el com-
puesto de ensayo hidrocloreto de N,N'-dimetil-2-naftalen-
5 acetamida inhibe la agresión inducida por una descarga
eléctrica con una DE₅₀ intraperitoneal de 12,6 mg/kg, cuan-
do se administra 30 minutos antes del ensayo.

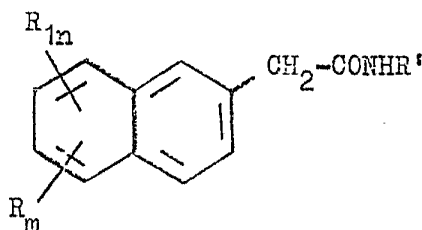
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

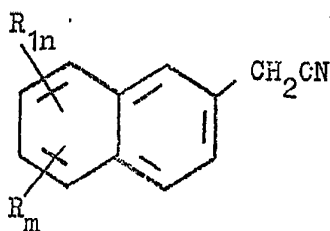
10 1. Un procedimiento para la producción de un com-
puesto de amidina sustituida correspondiente a la fórmula



20 donde R y R₁ representan cada uno de ellos independiemen-
te halógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃; m y n representan
independientemente cada uno de ellos 0 ó 1 y R' y R'' repre-
sentan independientemente cada uno de ellos alquilo C₁₋₃,
cuyo procedimiento consiste en: (A) hacer reaccionar un com-
puesto de naftalenacetamida correspondiente a la fórmula:



30 consecutivamente con un fluoborato de trialquiloxonio y con
una monoalquilamina C₁₋₃ o (B) hacer reaccionar un compuesto
de naftalenacetonitrilo correspondiente a la fórmula:



1
5
con una alquilamina de fórmula $R'NH_2$ y un ión alquilamonio de fórmula $R''NH_3^+$.

10 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde en (A) la reacción con el fluoborato de trialquiloxonio se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre $0^\circ C$ y la temperatura de ebullición.

15 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde en (A) la reacción con el fluoborato de trialquiloxonio se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 25 y $50^\circ C$.

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 ó 3, donde en (A) la reacción con la alquilamina se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -70° y $30^\circ C$.

20 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la reacción (B) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 130 y $180^\circ C$, bajo una presión de 15 a 30 atmósferas.

25 6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde la cantidad molar de ión alquilamonio es por lo menos igual a la cantidad molar del compuesto de naftalenacetamida y se encuentra en forma de una sal de alquilamonio.

30 7. Un procedimiento según las Reivindicaciones 5 ó 6, donde la alquilamina se emplea en un exceso como mínimo diez molar sobre la cantidad del compuesto de naftalenacetamida.

1 8. Un procedimiento según las Reivindicaciones 5 ó
6, donde la alquilamina se emplea en un exceso de 20 a 40
molar sobre la cantidad del compuesto de naftalenacetami-
da.

5 9. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN COMPUES-
TO DE AMIDINA SUSTITUIDA.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de dieciseis pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 24 Septiembre de 1975
BERNARDO UNGRIA.

P.P.

15 

20

25

30