

Int. Cl.²: C07C/A61K

442153

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE ESPAÑOLA 439.906.
DEL 31 JULIO 1975.

Int Cl.³ C07C123/00 // A61K31/155

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: THE DOW CHEMICAL COMPANY

RESIDENCIA: MIDLAND, Michigan, Estados Unidos

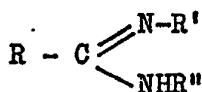
ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE

UN COMPUESTO DE AMIDINA SUSTITUIDA"

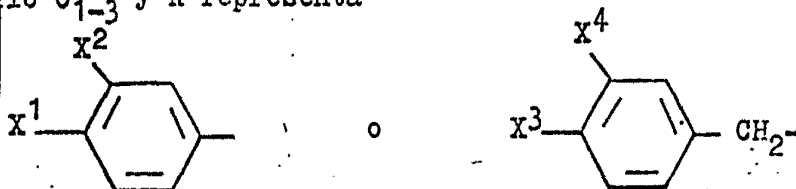
Prioridad: Patente n.º del

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 independientemen-
te alquilo C₁₋₃ y R representa



15 donde X¹ representa halógeno y X², X³ y X⁴ representan in-
dependientemente cada uno halógeno o hidrógeno, con la con-
dición de que por lo menos uno de los radicales X³ y X⁴ re-
presenta halógeno y sus sales farmacéuticamente aceptables.

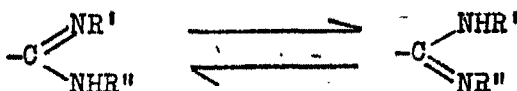
20 Los compuestos pueden ser preparados por (A) reacción
de un nitrilo de fórmula R-CN o una amida de fórmula R-CONH₂,
donde R es el definido anteriormente, consecutivamente con un
fluoborato de trialquiloxonio y con una monoalquilamina C₁₋₃
o (B) reacción de un nitrilo de fórmula C-CN con una alquil-
25 amina de fórmula R-NH₂ y un ion amonio de fórmula R''-NH₃[⊕],
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-toluenesulfónico.

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^1 y X^3 son cloro y X^2 y X^4 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 trialquiloxo-
nio para preparar la correspondiente sal fluoborato de aril-
nitrilio N-alkil-sustituido, seguido de reacción del fluobo-
rato de arilnitrilic N-alkil-sustituido con una alquilamina
primaria. Alternativamente, las amidinas sustituidas de la in-
15 vención pueden ser preparadas por reacción de la correspon-
diente N-alkil-fenilacetamida o N-alkilbenzamida con un
fluoborato de trialquiloxonio para preparar la correspondiente
sal acetimidato de N-alkilo, seguido de reacción del fluobo-
rato de acetimidato de N-alkilo 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-alkil-
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.

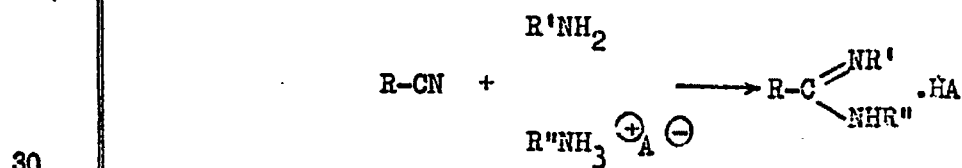
15 La reacción de la sal fluoborato intermedia con la al-
quilamina primaria se produce cuando las sustancias reaccionan-
tes se ponen en contacto y se mezclan en presencia de un me-
dio de reacción líquido orgánico inerte, como nitrometano o
cloruro de metileno. La reacción transcurre a temperaturas
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 trialquiloxonio 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:



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
10 atmosférica. En un procedimiento conveniente, el ion amonio
primario es adecuadamente proporcionado empleando una sal de
amonio primario, cuyo anión (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 comodidad de separación del producto del medio y mayores tiempo de reacción y requisitos de energía a medida que aumenta el exceso 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 carbono por cada mol del nitrilo. Los materiales se mezclan entre sí en un reactor herméticamente cerrado tal como una
10 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 preferible mantener durante este proceso unas condiciones esencialmente anhidras. El producto puede ser separado por procedimientos
15 convencionales tales como evaporación o destilación para eliminar el exceso de medio y los materiales de partida de bajo punto de ebullición. Puede ser purificado por procedimientos convencionales, como extracción líquido-líquido, lavado, recristalización y similares y puede ser convenientemente convertido en la base libre, purificado en esa forma y después
20 convertido en una sal farmacéuticamente aceptable para volverlo a purificar.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de las amidinas sustituidas 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 clorhídrico, bromhídrico, málico, maleico, p-toluensulfónico o succínico hasta que la precipitación de la sal correspondiente es
30 completa. La sal puede ser purificada además por recristalización 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-diclorofenilacetonitrilo. 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-diclorofenilacetonitrilio 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 hidrógeno gaseoso seco con lo que el producto precipita en
forma de hidrocioruro. La mezcla se enfría a unos 5°C y se
filtra para dar el hidrocioruro como torta del filtro. Se
obtiene una segunda masa de hidrocioruro de 2-(3,4-dicloro-
10 fenil)-N,N'-dietilacetamidina por evaporación del filtrado,
recogiendo el residuo en acetona y filtrando la mezcla acetónica. El producto combinado se recrystaliza en una mezcla
de acetona e isopropanol y se encuentra que funde a 230-232°C.
Por análisis elemental se demuestra que el producto contiene
15 carbono e hidrógeno en las proporciones de 48,79 y 5,85
%, 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 resonancia magnética nuclear.

En un procedimiento similar, se preparan los siguientes compuestos: hidrocioruro de N,N'-dimetil-2-(3,4-dibromofenil)-acetamidina, hidrobromuro de 2-(3-cloro-4-bromofenil)-N,N'-dietilacetamidina e hidrobromuro de 2-(3,4-dibromofenil)-N,N'-dipropilacetamidina.

EJEMPLO 2

25 Utilizando vasijas de vidrio secadas a 125°C antes 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 fluoborato de trietiloxonio. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 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-
cristaliza en isopropanol. El hidrocloruro de 2-(4-clorofe-
15 nil)-N,N'-dimetilacetamida 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 hidrocloruro 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 hidróxido sódico al 10%. La capa orgánica se lava tres veces
5 con 100 ml cada vez 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 sal hidroc
10 cloruro. Se filtra la mezcla para obtener el producto hidroc
cloruro como torta del filtro y se seca a vacío a la temperatura ambiente para obtener el hidroc
cloruro de N,N'-dimetil-2-(4-clorofenil)acetamida. 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 Hidroc
cloruro de N,N'-di-etil-2-(4-bromofenil)acetamida, p.f. 173-174°C (recristalizado de isopropanol);
Hidroc
cloruro de N,N'-di-isopropil-2-(3-bromofenil)acetamida;
20 Hidroc
cloruro de N,N'-dimetil-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
Hidroc
cloruro de N,N'-di-n-propil-2-(4-clorofenil)acetamida.

EJEMPLO 4

25 Se disuelven 34 g (0,18 moles) de fluoborato de trietiloxonio en 300 ml de cloruro de metileno anhidro y se añaden 0,09 moles de N-metil-4-clorobenzamida. (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 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°C en una bañõ 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°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°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 DE₅₀ intraperitoneal de
9,3 miligramos por kg (mg/kg). Se ha encontrado que su DL₅₀
aguda intraperitoneal es de 60 mg/kg y su DL₅₀ 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 compuesto en el mismo procedimiento con ratones y de 9,1 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 subcutánea de 20 mg/kg de hidrocloreuro de yohimbina a ratones aglomerados en pequeñas jaulas. En estas operaciones, el 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 antidepresora. En operaciones similares, se ha encontrado que el hidrocloreuro de N,N'-dimetil-4-clorobenzamidina antagoniza a 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 encontrado que el compuesto de ensayo N,N'-dipropil-3,4-dibromobenzamidina 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 hidrocloreuro 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 plataforma aislada. Se ha encontrado que la administración intraperitoneal de 4, 10 y 21,5 mg/kg del compuesto de ensayo no ejerce ningún efecto significativo sobre el comportamiento aprendido de evitación de la descarga.

25 Se ha encontrado que el hidrocloreuro de N,N'-dimetil-2-(4-clorofenil)acetamidina protege a los ratones contra

30

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
10 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
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
15 aglomerados en pequeñas jaulas. En estas operaciones, el com-
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'-dietil-
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'-dietil-
2-(4-bromofenil)acetamidina también inhibe la ptosis induci-
da por la reserpina.

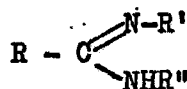
25 Se ha ensayado el hidrocloreuro de N,N'-dimetil-
2-(4-clorofenil)acetamidina para evaluar su efecto sobre el
comportamiento de los ratones adiestrados para evitar una
suave descarga eléctrica, administrada a través del piso de
la jaula, mediante salto a una plataforma aislada. Se ha en-
30 contrado 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 hidrocloreuro de
10 N,N'-dimetil-2-(4-clorofenil)acetamidina inhibe la agre-
sión inducida por la descarga eléctrica con una DE₅₀ intra-
peritoneal de 43 mg/kg, cuando se administra 30 minutos an-
tes del ensayo.

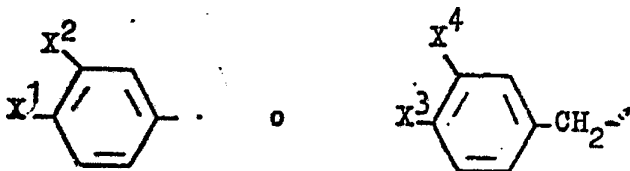
En resumen la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

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 C₁₋₃ y R representa



30 donde X¹ representa halógeno y X², X³ y X⁴ representan cada
uno de ellos independientemente halógeno, o hidrógeno, con
la condición de que por lo menos uno de los radicales X³ y

1 X⁴ representa halógeno; cuyo procedimiento se caracteriza
por hacer reaccionar un nitrilo de fórmula R-CN con una al-
quilamina de fórmula R'-NH₂ y un ion amonio de fórmula
5 R''-NH₃[⊕], donde R, R' y R'' son los definidos anteriormente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una tem-
peratura comprendida entre 130 y 180°C, bajo una presión su-
perior a la atmosférica.

10 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
SUSTITUIDA.

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

Madrid, 28 octubre 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.


20

25

30