

REF: Case No. 15564Y



! 444259

Int. Cl. C07C, C07D / A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una
PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey, Estados Unidos.-

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
NUEVAS PERHALOALQUILLAMIDINAS SUSTITUIDAS.

Prioridades: de las solicitudes de patente estadou-
nidense nº 541.308 del 15 enero 1.975
nº 629.735 del 10 de noviembre 1.975.



1

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen nuevas perhaloalquilamidinas sustituidas que presentan un alto grado de actividad como estimulantes cardiacos. Los nuevos compuestos se preparan por reaccion de aminas apropiadamente sustituidas con un perhaloalquilnitrilo. Las composiciones y metodos para la administracion de estos compuestos para obtener los beneficios de su actividad como estimulantes cardiacos tambien estan descritos.

5

10

DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

Se conocen ciertas tricloroacetamidinas que han sido descritas para fines agricolas. Véase en la solicitud de patente alemana (Offenlegungsschrift) 2.121.401. Sin embargo, no hay ninguna indicacion de que las tricloroacetamidinas descritas allí posean ninguna propiedad farmacologica y no se hace ninguna referencia especifica a cualquier efecto cardiaco.

15

COMPENDIO DE LA INVENCION

Se han descubierto ciertos compuestos nuevos pertenecientes a la clase de perhaloalquilamidinas sustituidas, que presentan marcados efectos estimulantes cardiacos y son utilizados en composiciones para la administracion de dichos compuestos. Así, un objeto de esta invencion es describir los nuevos compuestos. Especificamente, es un objeto de esta invencion describir nuevas perhaloalquilamidinas

20

25



1 sustituidas. Otro objeto es describir la preparaci3n de di
ch as nuevas perhaloalquilamidinas sustituidas. Todavía
otro objeto es describir las composiciones y los métodos
de tratamiento utilizando dichos compuestos nuevos. Otros
5 objetos resultarán evidentes en la lectura de la siguiente
descripci3n y cláusulas.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Las nuevas perhaloalquilamidinas sustituidas de esta in
venci3n pueden ser descritas por la siguiente fórmula es-
10 tructural:



donde

15 R es un grupo alquile perhalogenado de 1 a 5 átomos
de carb3n e;

R₁ es hidrógeno, alquile inferior, alcanóile inferior,
fenilcarbamoile e alcohalile inferior;

20 R₂ es hidrógeno, alquile inferior e alcanóile inferior
y

R₃ es alquile inferior, fenilalquile inferior, alque-
nile inferior, alquinile inferior, cicloalquile, cicloal-
quenile, cuyes grupos están sustituidos con uno e más gru-
pos hidroxí, hidroxialquile inferior, alcoxi inferior, al-
25 quiltilio inferior, alcanóiloxi inferior, alcanóilamino in-



1976

1 ferior, fenilo, hidroxifenilo, alcoxfenilo inferior, fe-
noxi, fenilsulfinilo, naftilsulfinilo, cicloalquilo, al-
quilfenilo inferior, alquenilfenilo inferior, fenilciclo-
alquilo o halógeno;

5 R_3 es también fenilalquilo inferior sustituido con per-
haloalquilamidino-alquilo inferior;

R_3 también puede ser un grupo heterocíclico de 5 a 7
miembros unido al nitrógeno amidínico a través de un gru-
pe alquilo inferior. El grupo heterocíclico contiene uno
10 o dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno
o un grupo benzoheterocíclico opcionalmente sustituido con
alquilo inferior, alcoxi inferior, o benzoilo, donde el ra-
dical benzo está fusionado a un anillo heterocíclico de 5
a 7 miembros con uno o dos heteroátomos seleccionados en-
15 tre oxígeno y nitrógeno; y

R_2 y R_3 o R_1 y R_3 pueden estar unidos para formar un
anillo heterocíclico con un tamaño del anillo de 5 a 7 áto-
mos, incluidos en ellos los dos átomos de nitrógeno amidí-
nico; cuyo anillo heterocíclico está sustituido con grupos
20 hidroxi, alcoxi inferior, fenilo, halógeno o un grupo ben-
zo sustituido con alquilo inferior o alcoxi inferior;
y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; cuan-
do un compuesto particular contiene un protón lábil, tal
como un grupo amino o hidroxi, este protón puede ser con-
25 vertido en un glicósido tal como un glucósido y similares.



E. 1076

1 En esta memoria y en las cláusulas, el término "alqui-
le inferior" incluye los grupos alquile que contienen de
1 a 5 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, co-
me metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, isopropilo,
5 terc-butilo y similares.

 El término "alqueno inferior" incluye los grupos al-
queno de cadena lineal o ramificada que contienen de 2 a
5 átomos de carbono en configuración lineal o ramificada y
1 ó 2 insaturaciones, tal como vinilo, prepenilo, alilo,
10 butenilo, 2,4-pentadienilo y similares.

 El término "alquino inferior" incluye los grupos al-
quilo de 2 a 5 átomos de carbono en configuración lineal o
ramificada, conteniendo un triple enlace, tal como etinilo,
1-propinilo, propargilo, pentinilo y similares.

15 El término "cicloalquilo" incluye los grupos cicloalqui-
lo que contienen de 3 a 7 átomos de carbono como cicloprepi-
lo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

 El término "cicloalquemilo" incluye los grupos cicloal-
quilo de 4 a 7 átomos de carbono que contienen una o dos
20 insaturaciones, como ciclobutenilo, ciclohexenilo, ciclohep-
tenilo, ciclohexadienilo y similares.

 El término "halo" o "halógeno" incluye los átomos de
halógeno, flúor, cloro, bromo y yodo.

25 El término "grupo heterocíclico" incluye los heteroci-
clos de 5 a 7 miembros con uno o dos átomos de oxígeno o ni-

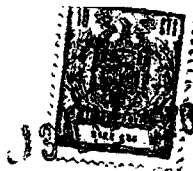


1 trógeno como heteroátomos. Dentro de este grupo se encuen-
tran los radicales furilo, tetrahidrefurilo, pirrolilo,
pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piridilo, pira-
nilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirazinilo, oxapinilo,
5 azepinilo y similares. De forma similar, los grupos benzo-
heterocíclicos comprenden los grupos donde un radical benze
está fusionado a uno de los grupos heterocíclicos anterio-
res, siendo preferido el grupo indolilo.

10 Es sabido que las amidinas N-sustituídas se encuentran
en equilibrio tautomérico. Así, en esta memoria y en las
cláusulas, siempre que se describa una amidina sustituida
que indique un sustituyente particular sobre uno de los áto-
mos de nitrógeno amidínicos, se pretende indicar realmente
la mezcla tautomérica. Sin embargo, el tautomerismo es des-
15 truido cuando un sólo átomo de nitrógeno amidínico está di-
sustituído y en las amidinas N,N,N'-trisustituídas.

Además, muchos de los compuestos anteriores son óptica-
mente activos. Es decir, se presentan normalmente como mez-
clas racémicas de los isómeros ópticos d y l. Así, cuando
20 un compuesto particular tiene un centro asimétrico y por
lo tanto se presenta en forma de mezcla de isómeros ópticos
d y l, están comprendidos dentro del ámbito de esta inven-
ción los isómeros individuales y asimismo la mezcla racé-
mica.

25



1 Los compuestos de esta invención presentan valiosas
propiedades farmacológicas. Fundamentalmente ejercen la
fuerza contráctil del músculo cardiaco. Aumentando la fuer
za contráctil del músculo cardiaco con el consiguiente au-
5 mento de la producción cardiaca, estos compuestos constitu-
yen un valioso medio de tratamiento del fallo cardiaco.

 El fallo cardiaco congestivo se produce cuando el ce-
razón bombea menos sangre de la requerida por las demandas
metabólicas del organismo. Los objetivos de la terapia son
10 restaurar el equilibrio entre el suministro y la demanda
de sangre. Este puede conseguirse mediante el uso de los
presentes agentes cardiotónicos que aumentan la contracti-
lidad del miocardio e influyen en la producción cardiaca
para cumplir las demandas del organismo.

15 El uso de los agentes actualmente utilizados para es-
timular un corazón que falla está limitado por sus efectos
tóxicos sobre el corazón o por los efectos secundarios per-
judiciales sobre la circulación periférica. Por ejemplo,
aunque los glicósidos cardiacos son estimulantes del mio-
20 cardio y pueden restablecer un corazón que falla, lo ha-
cen a dosis muy próximas a las que producen síntomas tóxi-
cos de arritmia cardiaca, náuseas y vómitos. El uso de
agentes simpatomiméticos está limitado por la arritmia,
taquicardia, taquifilaxis o resistencia periférica altera-
25 da asociadas al mismo.



1 Se ha encontrado que los derivados de perhalcoalquil-
amidina de esta invención son importantes estimulantes del
miocardio que evitan sustancialmente las manifestaciones
tóxicas de los estimulantes cardiacos de la técnica ante-
5 rior. Esta estimulación cardiaca se ha observado en los
animales midiendo el efecto contráctil sobre el músculo
cardiaco aislado e in vivo en perros anestesiados provis-
tos de un medidor de la tensión cardiaca. Los derivados de
perhalcoalquilamidina de esta invención se administran al
10 paciente con fallo cardiaco a niveles de unos 0,1 a 50
mg/kg de peso corporal por día.

 Para esta aplicación, los compuestos de esta inven-
ción pueden ser administrados por vía oral o parenteral
tal como están en mezcla con vehículos farmacéuticos con-
15 vencionales. Pueden ser administrados por vía oral en for-
mas como tabletas, polvos dispersables, gránulos, cápsulas,
jarabes y elixires y por vía parenteral como soluciones,
suspensiones, dispersiones, emulsiones y similares, v.g.
en forma de suspensión acuosa inyectable estéril. Las com-
20 posiciones para uso oral pueden contener uno e más coadyu-
vantes convencionales, como agentes edulcorantes, agentes
aromatizantes, agentes colerantes y agentes preservativos,
con objeto de formar un preparado de presentación y sabor
adecuados. Las tabletas pueden contener el ingrediente
25 activo en mezcla con excipientes convencionales farmacéuti-



1 camente aceptables, v.g. diluyentes inertes como carbena-
te cálcico, carbonato sódico, lactosa y talco; agentes
granulantes y desintegrantes, v.g. almidón y ácido algi-
nico; agentes ligantes, v.g. almidón, gelatina y goma
5 arábica y agentes lubricantes, v.g. estearato magnésico,
ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden estar sin
revestir o ser revestidas por técnicas conocidas para re-
trasar la desintegración y la absorción en el tracto gas-
treintestinal y con ello proporcionar una acción prolon-
10 gada durante un largo periodo de tiempo. Análogamente,
las suspensiones, jarabes y elixires pueden contener el
ingrediente activo en mezcla con cualquiera de los exci-
pientes convencionales utilizados para la preparación de
estas composiciones, v.g. agentes suspensores (metilcelu-
15 losa, tragacanto y alginato sódico), agentes humectantes
(lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de
polioxietilensorbitano) y preservativos (p-hidroxiben-
zoato de etilo). Las cápsulas pueden contener el ingre-
diente activo sólo o mezclado con un diluyente sólido
20 inerte, v.g. carbonato cálcico, fosfato cálcico y caolín.
Las composiciones inyectables se formulan de la forma co-
nocida en la técnica y pueden contener agentes dispersan-
tes o humectantes apropiados y agentes suspensores idéni-
ticos o similares a los mencionados antes. Estos prepara-
25 dos farmacéuticos pueden contener hasta alrededor del



1 90 % del ingrediente activo en combinación con el vehí-
culo e coadyuvante.

5 La dosis efectiva cardiotónica de ingrediente activo
empleada para el tratamiento del fallo cardiaco puede va-
riar con el compuesto particular empleado y con la gra-
vedad del estado en tratamiento. Sin embargo, en general,
se obtienen resultados satisfactorios cuando los compues-
tos se administran a una dosis diaria de unos 0,1 a unos
10 50 mg/kg de peso corporal del animal, administrados prefe-
riblemente en dosis fraccionadas 2 a 4 veces al día o en
forma de liberación prolongada. Para la mayoría de los ma-
míferos de gran tamaño que necesitan este tratamiento, la
dosis diaria total es alrededor de 0,7 a 50 mg/kg, admi-
nistrada preferiblemente por vía oral. Las formas de dosi-
15 ficación adecuadas para uso oral contienen alrededor de
1 a 500 mg del compuesto activo en mezcla íntima con un
vehículo o diluyente sólido o líquido, farmacéuticamente
aceptable.

20 Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el
punto de vista de su preparación y facilidad de adminis-
tración son las composiciones sólidas, especialmente las
cápsulas llenadas en seco y las tabletas que contienen al-
rededor de 10 a 250 mg de ingrediente activo.

25



1

REALIZACIONES PREFERIDAS DE LA INVENCION

Un aspecto de las realizaciones preferidas de esta invención se consigue en la forma estructural anterior cuando:

5

R es triclorometilo;

R₁ es hidrógeno o alquilo inferior;

R₂ es hidrógeno o alquilo inferior; y

10

R₃ es alquilo inferior, fenilalquilo inferior, alquile inferior o alquililo inferior, cuyos grupos están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcanoiloxi inferior, fenilo, hidroxifenilo, alcoxifenilo inferior, fenoxi, cicloalquilo, fenilcicloalquilo o halógeno.

15

Un grupo más preferido de compuestos contenidos dentro de este aspecto de las realizaciones preferidas es aquél en cuya fórmula estructural:

R₁ es hidrógeno o alquilo inferior;

R₂ es hidrógeno o alquilo inferior y

20

R₃ es alquilo inferior o fenilalquilo inferior, cuyos grupos están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, alcanoiloxi inferior, fenilo, alcoxifenilo inferior o fenoxi.

25

Las realizaciones más preferidas de este aspecto de las realizaciones preferidas se consiguen en la fórmula estructural anterior cuando R₁ y R₂ son independiente-

1 mente hidrógeno o alquilo inferior y R_3 es hidroxialqui-
lo inferior sustituido con fenilo o R_3 es alquilo infe-
rior sustituido cuyos sustituyentes sea uno o más gru-
pos hidroxifenilo, alcoxifenilo inferior, fenoxi o hidroxí.

5 Los compuestos específicos preferidos son:

N-(p-hidroxifenetil)tricloroacetamidina

N-(o-hidroxibencil)tricloroacetamidina

N-(2-hidroxí-3-fenoxipropil)tricloroacetamidina

N-(β -hidroxifenetil)tricloroacetamidina

10 N-(p-metoxibencil)tricloroacetamidina.

Otro aspecto de las realizaciones preferidas de es-
ta invención se consigue en la fórmula estructural ante-
rior cuando:

R es triclorometilo;

15 R_1 es hidrógeno o alquilo inferior;

R_2 es hidrógeno o alquilo inferior y

R_3 es un grupo alquilo inferior sustituido con un
grupo heterocíclico o benzoheterocíclico seleccionado en-
tre el grupo formado por indol, pirimidina, piperidina,
20 furano, tetrahydrofurano, piridina y piperazina, cuyos
grupos están opcionalmente sustituidos con alquilo infe-
rior, alcoxi inferior o benzóilo.

Otro grupo de compuestos de este aspecto de las
realizaciones preferidas es aquél donde R, R_1 y R_2 son
25 los definidos anteriormente y R_3 es alquilo inferior sus-



1 tituído con indol, pirimidina, piperidina o furano que op-
cionalmente está sustituido con metilo, metoxi o benzoilo.

5 El grupo más preferido de compuestos de este aspecto
de las realizaciones preferidas de esta invención es aquél
donde R_1 y R_2 son los definidos anteriormente y R_3 es meti-
lo o etilo sustituido con indol opcionalmente sustituido
con metilo o metoxi.

Los compuestos más preferidos son aquéllos donde el
indol no está sustituido.

10 Son compuestos específicos preferidos los siguientes:

N-(3-indolilmetil)tricloroacetamida

N-[2-(5-metil-3-indolil)etil]tricloroacetamida

N-(1-metil-3-indolilmetil)tricloroacetamida

N-(5-metoxi-3-indolilmetil)tricloroacetamida

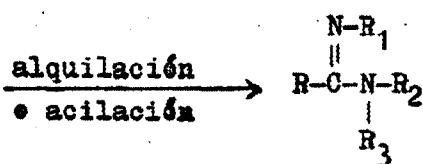
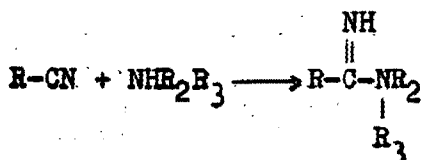
15 N-(1-benzoil-3-indolilmetil)tricloroacetamida

20 Debido a la complejidad de estos compuestos, con fre-
cuencia es posible nombrar apropiadamente un compuesto
particular de más de una manera. El nombre particular de-
penderá de la parte de la molécula que se selecciona como
raíz del nombre y con frecuencia es totalmente posible se-
leccionar partes de una molécula que pueden servir cada
una de ellas adecuadamente como raíz del nombre.

25 Un ejemplo sería N-[2-(5-metil-3-indolil)etil]tri-
cloroacetamida y 5-metil-3-(2-tricloroacetamidoetil)-
indol, nombres ambos que representan el mismo compuesto.



1 Los compuestos de esta invención pueden ser preparados a partir de un perhaloalquilnitrilo como se indica en el siguiente esquema de reacción:



donde

R es un grupo alquilo perhalogenado;

R₁ es alquilo inferior, alcanilo inferior, fenilcarbamoilo e alcoxalilo inferior;

15 R₂ es hidrógeno e alquilo inferior y

20 R₃ es alquilo inferior, fenilalquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo e cicloalqueno, cuyos grupos están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcanilo inferior, alcoxilamino inferior, fenilo, hidroxifenilo, alcoxifenilo inferior, fenoxi, fenilsulfinilo, naftilsulfinilo, cicloalquilo, alquifenilo inferior, alqueno inferior, fenilcicloalquilo, alcanilo inferior e halógeno;

25 R₃ también puede ser un grupo heterocíclico de 5 a



1 7 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos selecciona-
dos entre oxígeno y nitrógeno e un grupo benzoheterocí-
clico opcionalmente sustituido con alquilo inferior, al-
coxi inferior e benzeilo, donde el radical benzo está fu-
5 sionado a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, con
uno e dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitró-
geno;

y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables y
cuando un compuesto particular contiene un protón lábil,
10 tal como un grupo amina e hidroxil, este protón puede ser
sustituido por un glicósido.

En el esquema de reacción anterior, el perhaloalquil-
nitrilo se hace reaccionar con la amina primaria e secun-
daria apropiada para formar la perhaloalquilamida N-sus-
15 tituida e N,N-disustituida. La reacción se lleva a cabo
preferiblemente en un disolvente, sin embargo, este disol-
vente no es necesario. Cuando se emplea un disolvente, se
prefieren los disolventes orgánicos como los hidrocarburos
alifáticos e aromáticos. Son ejemplos el hexano, benceno,
20 telueno, éter de petróleo y similares. Otros disolventes
que pueden ser empleados son los éteres como éter dietíli-
ce, tetrahidrofurano y similares; los disolventes haloge-
nados como cloroformo, tetracloruro de carbono, cloroben-
ceno y similares; dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida,
25 hexametilfosforamida y similares. La reacción se lleva a



1 cabe entre 0 y 100°C o a la temperatura de reflujo del me-
dio de reacción si es inferior a 100°C. La reacción es ge-
neralmente completa en 1 a 48 horas. Se prefiere efectuar
5 la reacción prácticamente a la temperatura ambiente du-
rante 4 a 24 horas. El producto se aísla por técnicas co-
nocidas por los expertos en este campo.

 Cuande se emplean como sustancias reaccionantes sa-
les de aminas primarias e secundarias, es necesario agregar
a la mezcla de reacción una base que libere la amina li-
10 bre deseada. Las bases adecuadas son las aminas terciarias
como trialkilaminas, piridina, N,N-dimetilanilina y simila-
res; las bases inorgánicas como hidróxidos, carbonatos y
bicarbonatos de metales alcalinos y alcalino-térreos y
15 las bases orgánicas metálicas como los alcóxidos de meta-
les alcalinos.

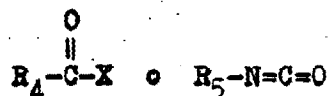
 La segunda etapa de la secuencia de reacción impli-
ca una alquilación de la perhaloalquil(inferior)amidina
N-sustituída e N,N-disustituída para formar la perhalo-
alquil(inferior)amidina N,N'-disustituída e N,N,N'-trisus-
20 tituída. La reacción de alquilación utiliza cualquier
agente alquilante habitual tal como los fluorsulfonatos
de alquilo inferior, los halures de alquilo inferior y si-
milares. La reacción se lleva a cabo opcionalmente en un
disolvente, como se ha descrito antes y se realiza entre
25 0 y 100°C o a la temperatura de reflujo de la mezcla de



1 reacción si es inferior a 100°C, durante 1 a 48 horas.
Se prefiere efectuar la reacción prácticamente a la tem-
peratura ambiente durante 4 a 24 horas. El producto se
aisla por procedimientos conocidos por los expertos en
5 este campo.

Otra segunda etapa alternativa de este procedi-
miento implica la acilación del nitrógeno amidínico de ma-
nera que quede sustituido con un grupo alcanilo inferior,
fenilcarbamoilo o alcoxalilo inferior. La acilación se
10 realiza con cualquier agente acilante habitual que produz-
ca los grupos deseados en R₁. Cuando R₁ es alcanilo in-
ferior, fenilcarbamoilo o alcoxalilo inferior, los grupos
acilantes típicos son los haluros de ácido, los anhídri-
dos e isocianatos de fórmula:

15



donde R₄ es alquilo inferior o alcoxicarbenilo inferior;
R₅ es fenilo y X es un haluro o el anhídrido:

20



25

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un
disolvente aprótico inerte tal como un disolvente hidrocar-
benado (benceno, tolueno, alcanos), hidrocarburos haloge-
nados (cloroformo, cloruro de metileno, tetracloruro de
carbono, clorobenceno) y similares. La reacción se efec-



1 túa entre la temperatura ambiente y la de reflujo de la
mezcla de reacción y es completa en 0,5 a 6 horas, sien
do aislado el producto por técnicas conocidas por los
expertos en este campo.

5 Cuande X es un haluro, durante la reacción se libe-
ra un mol del ácido halohídrico. Es ventajoso agregar a
la mezcla de reacción un equivalente molar de una amina
terciaria, como piridina o trietilamina, para que reaccio
ne con el ácido liberado.

10 Las amidinas cíclicas también pueden ser preparadas
a partir de perhaloalquil(inferior)nitrilo y una amina.
En este caso, sin embargo, se emplea una diamina tal co-
mo una alquildiamina que opcionalmente puede estar susti-
tuída con hidroxilo, alcoxi inferior, fenilo, halógeno o un
15 anillo benzo fusionado, cuyo anillo benzo está opcional-
mente sustituido con alquilo inferior o alcoxi inferior.
La diamina se combina con un perhaloalquil(inferior)ni-
trilo entre 0 y 100°C, opcionalmente en presencia de un
disolvente y se mantiene a esta temperatura durante 1 ho-
20 ra a 5 días. Preferiblemente la reacción se agita prácti-
camente a la temperatura ambiente durante 8 horas a 2 días.
La reacción es considerablemente facilitada por adición
de un equivalente molar de un aceptor de base tal como
ácido p-toluensulfónico, cloruro de hidrógeno y simila-
25 res. Esta adición es útil en la reacción porque durante



1 el cierre del anillo para formar la amidina cíclica se libera un mol de amoníaco. El aceptor de base reacciona con el amoníaco formando una sal que es fácilmente separada y facilita el aislamiento del producto.

5 Los siguientes ejemplos ilustran los compuestos y procedimientos de esta invención. Estos ejemplos no deben ser considerados limitativos de la invención.

EJEMPLO 1

N-(2-Hidroxietil)tricloroacetamidina

10 Se agita a 20-25°C, durante 4 horas, una solución de 18,3 g (0,30 moles) de etanolamina y 57,6 g (0,40 moles) de tricloroacetoxitrilo en 600 ml de benceno. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se recrystaliza dos veces en benceno-hexano y una vez en acetato de etilo-hexano para dar 31,8 g de N-(2-hidroxietil)tricloroacetamidina, p.f. 74-76°C.

EJEMPLO 2

Hidrocioruro de N-(4-metoxibencil)tricloroacetamidina

20 Una solución de 11,05 g (0,077 moles) de tricloroacetoxitrilo en 10 ml de benceno se agrega a una solución agitada de 10,0 g (0,073 moles) de p-metoxibencilamina en 50 ml de benceno a 25°C. Después de agitar a 20-25°C durante 20 horas, la solución se concentra a presión reducida a 30-40°C. El residuo se disuelve en cloroformo y se pasa por una columna que contiene 100 g de gel de sílice. Por

25



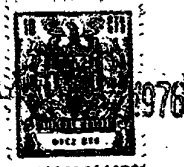
1 elución con cloroformo se obtiene una serie de fraccio-
nes. Las fracciones que contienen N-(4-metoxibencil)tri-
cloroacetamida, determinade por cromatografía en capa
5 fina, se combinan y concentran. El residuo se disuelve en
etanol, se trata con un exceso de solución etanólica de
cloruro de hidrógeno anhidro a 0°C y el hidrocioruro se
precipita con éter etílico. Por recristalización en etanol-
éter etílico se obtienen 17,5 g de hidrocioruro de N-(4-
10 metoxibencil)tricloraacetamida, p.f. 226-228°C.

10 EJEMPLO 3

5-Metoxi-3-(2-tricloraacetamidoetil)indol

Se agita a 20-25°C, durante 21 horas, una mezcla de
3,0 g (0,0132 moles) de hidrocioruro de 5-metoxitriptamina,
1,34 g (0,0132 moles) de trietilamina y 2,89 g (0,020 mo-
15 les) de tricloraacetomitrilo en 5 ml de benceno y 10 ml de
dimetilsulfóxido. Después la mezcla de reacción se diluye
con 50 ml de solución saturada de cloruro sódico. Se sepa-
ra la capa bencénica, se lava dos veces con 50 ml de agua
cada vez y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después
20 de filtrar y concentrar a presión reducida, el residuo se
recristaliza cuatro veces en benceno-hexano para dar
0,58 g de 5-metoxi-3-(2-tricloraacetamidoetil)indol, p.f.
152,5-153,5°C.

25 Siguiendo el procedimiento anterior, empleando hi-
drocioruro de 3-(2-aminoetil)-5-metilindol en lugar de



1 hidrocloruro de 5-metexitriptamina, se obtiene 3-(2-tri-
cloroacetamidinoetil)-5-metilindol, p.f. 102-103,5°C.

EJEMPLO 4

Hidrocloruro de N-(3,4-dihidroxifenetil)tricloroacetamida

5 Se agita a 25°C, durante 20 horas, una mezcla de
4,75 g (0,025 moles) de hidrocloruro de dopamina, 2,75 g
(0,027 moles) de trietilamina y 7,20 g (0,050 moles) de
tricloroacetronitrilo en 5 ml de dimetilformamida. Después
de filtrar, el filtrado se concentra a 70°C (0,5 mm Hg).
10 El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con
solución de carbonato sódico al 5 %, agua y una solución
saturada de cloruro sódico. Después de secar el extracto
en acetato de etilo sobre sulfato magnésico anhidro y fil-
trar, el filtrado se trata con un exceso de solución etanó-
15 lica de cloruro de hidrógeno anhidro y se concentra a pre-
sión reducida. El residuo se lava dos veces con 50 ml cada
vez de acetato de etilo, se disuelve en metanol y se con-
centra a 0,5 mm y 25°C para dar 7,0 g de hemihidrato de
hidrocloruro de N-(3,4-dihidroxifenetil)tricloroacetamidi-
20 na.

EJEMPLO 5

2-Triclorometil-3,4,5,6-tetrahidropirimidina

25 Se agita a 25°C durante 10 minutos una solución de
3,7 g (0,050 moles) de 1,3-diaminopropano y 9,5 g (0,050
moles) de hidrato de ácido p-toluensulfónico en 50 ml de



1 metanol, seguido de adición de 7,22 g (0,050 moles) de
tricloroacetnitrilo. Después de agitar a 25°C durante
5 días, se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se
concentra a presión reducida. El residuo se lava con
5 agua y se recristaliza en ciclohexano para dar 6,0 g de
2-triclorometil-3,4,5,6-tetrahidropirimidina, p.f. 113-
116°C.

EJEMPLO 6

Hidrocloreuro de N-propargiltricloroacetamidina

10 Se agita a 20-25°C, durante 16 horas, una mezcla
de 1,82 g (0,020 moles) de hidrocloreuro de propargilamina,
4,5 g (0,031 moles) de tricloroacetnitrilo y 2,1 g (0,020
moles) de trietilamina en 5 ml de dimetilformamida. La
mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con ben-
15 ceno. Después de lavar el extracto bencénico con agua cua-
tre veces, secar sobre sulfato magnésico anhidro, filtrar
y concentrar a presión reducida, el residuo se disuelve en
benceno y se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno
anhidro etanólico. Los disolventes se separan a presión
20 reducida y el residuo se lava con éter etílico y se recris-
taliza en etanol-éter etílico para dar 2,8 g de hidroclo-
reuro de N-propargiltricloroacetamidina, p.f. 180°C
(desc.).

EJEMPLO 7

N-(4-Metoxicinamil)-tricloroacetamidina

25 Se agita a 20-25°C, durante 2 horas, una mezcla de



1 3,0 g (0,015 moles) de hidrocloreuro de 4-metoxicinamil-
amina, 1,5 g (0,015 moles) de trietilamina y 3,2 g
(0,022 moles) de tricloreacetnitrilo en 15 ml de dime-
5 tilfermamida. La mezcla de reacción se diluye con agua
y se extrae con benceno. Después de lavar el extracto
bencénico con agua cuatro veces, se seca sobre sulfato
magnésico anhidro, se filtra y concentra a presión redu-
cida. El residuo se recrystaliza en benceno-hexano para
10 dar 2,11 g de N-(4-metoxicinamil)tricloreacetamidina,
p.f. 77-79,5°C. Después de dos recrystalizaciones más
en benceno-hexano se obtiene una muestra analítica, p.f.
79-80°C.

15 Siguiendo el procedimiento anterior, empleando hi-
drocloreuro de 2,3-dimetil-4-hidroxibencilamina en lugar
de hidrocloreuro de 4-metoxicinamilamina, se obtiene N-
(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)tricloreacetamidina, p.f. 145,5-
148,5°C.

EJEMPLO 8

N-(2-Ciclohexenil)tricloreacetamidina

20 Se agita a 20-25°C, durante 18 horas, una mezcla de
2,6 g (0,019 moles) de hidrocloreuro de 2-ciclohexenilami-
na, 1,9 g (0,019 moles) de trietilamina y 4,5 g (0,031 mo-
les) de tricloreacetnitrilo. Después de concentrar a 0,2
mm y 50°C, el residuo se disuelve en benceno y se lava tres
25 veces con 50 ml cada vez de agua y 50 ml de solución satura



1 da de cloruro sódico. El extracto bencénico se seca sobre
sulfato magnésico anhidro, se filtra y concentra. Por re-
cristalización del residuo en hexano se obtiene 1,0 g de
N-(2-ciclohexenil)tricloroacetamida, p.f. 61-63°C.

5 Siguiendo el procedimiento anterior, empleando hi-
drocloruro de 3-(4-acetamidofenoxi)-2-hidroxiopropilamina
en lugar de hidrocloreuro de 2-ciclohexenilamina, se obtie-
ne N-[3-(4-acetamidofenoxi)-2-hidroxiopropil]tricloroaceta-
midina, p.f. 124,5-131,5°C (desc.).

10 EJEMPLO 9

N-(2-Hidroxibencil)-tricloroacetamida

15 Se agita a 20-25°C, durante 20 horas, una solución
de 3,26 g (0,023 moles) de tricloroacetnitrilo y 2,53 g
(0,021 moles) de 2-hidroxibencilamina en 25 ml de dimetil-
sulfóxido. La solución se vierte en 200 ml de agua fría
y el producto crudo se extrae dos veces con 150 ml cada
vez de benceno. Los extractos bencénicos se combinan, se
lavan con agua saturada de cloruro sódico, se secan sobre
20 sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran. El resi-
duo se disuelve en cloroformo y se pasa por una columna
de gel de sílice. Por elución con cloroformo se obtiene
una serie de fracciones. Las fracciones que contienen el
producto, determinado por cromatografía en capa fina, se
combinan y concentran. El residuo se recrystaliza en ci-
25 clohexano para dar 2,6 g de N-(2-hidroxibencil)tricloro-



1 acetamidina, p.f. 112-115°C.

EJEMPLO 10

N-(4-Hidroxifenetil)tricloroacetamidina

5 A una mezcla agitada de 10,41 g (0,060 moles) de hidrocloreuro de tiramina y 60 ml de dimetilformamida a 0-5°C se añaden 6,06 g (0,060 moles) de trietilamina seguido de 12 g (0,083 moles) de tricloroacetonitrilo. Después de agitar a 0-5°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se agita a 20-25°C durante 3 horas más y después se vierte en 10 600 ml de agua. El producto crudo se extrae con benceno, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se satura de cloruro de hidrógeno gaseoso. La gema precipitada se separa por decantación, se lava con acetato de etilo y se disuelve en agua. 15 Después de agregar un exceso de solución saturada de carbonato sódico, el producto se extrae en benceno. El extracto bencénico se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y concentra a presión reducida. Por recristalización en benceno-hexano se obtienen 20 8,5 g de N-(4-hidroxifenetil)tricloroacetamidina, p.f. 94-95°C.

EJEMPLO 11

Trans-N-(2-fenilcicleprepilmetil)tricloroacetamidina

25 Se agita a 20-25°C, durante 17 horas, una solución



1 de 7,42 g (0,0404 moles) de hidrocloreuro de trans-2-fenil-
ciclopropilmetilamina, 4,09 g (0,0404 moles) de trietil-
amina y 8,81 g (0,061 moles) de tricloreacetomitrilo en
20 ml de dimetilsulfóxido y 15 ml de benceno. Se añaden
5 50 ml de benceno y, después de verter la mezcla de reac-
ción en 100 ml de solución saturada de cloruro sódico que
contiene 5 ml de solución saturada de bicarbonato sódico,
se separa la capa bencénica. Después de lavar el extracto
bencénico dos veces con 100 ml de agua cada vez, el ex-
10 tracto orgánico se extrae dos veces con 20 ml cada vez de
ácido clorhídrico 3 N. El extracto ácido se diluye con
25 ml de agua, se alcaliniza con solución saturada de bi-
carbonato sódico y se extrae tres veces con 100 ml cada
vez de benceno. Los extractos bencénicos se combinan, se
15 lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro,
se filtran y concentran para dar 8,98 g de trans-N-(2-
fenilciclopropilmetil)tricloreacetamidina.

20 Siguiendo el procedimiento anterior, empleando hi-
drocloruro de 2-aminoetilfenilsulfóxido o hidrocloreuro de
2-aminoetil-2-naftilsulfóxido en lugar de hidrocloreuro de
trans-2-fenilciclopropilmetilamina, se obtiene hidrocloreu-
re de 2-tricloreacetamidinoetilfenilsulfóxido, p.f. 184-
186°C (desc.) e hidrocloreuro de 2-tricloreacetamidino-
etil-2-naftilsulfóxido, p.f. 194,0-195,0°C, respectiva-
25 mente.



EJEMPLO 12

N-(2,3-Dicloro-4-hidroxibencil)tricloroacetamidina

A. Oxima de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehido

Una solución de 10 g (0,052 moles) de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehido y 10,84 g (0,15 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina en 75 ml de etanol y 75 ml de piridina se trata a reflujo durante 5,5 horas y después se concentra a presión reducida. El residuo se recrystaliza dos veces en agua caliente para dar 7,44 g de oxima.

B. Hidrocloreuro de 2,3-dicloro-4-hidroxibencilamina

Una mezcla de 4,0 g (0,0194 moles) de oxima de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehido y 0,5 g de un catalizador de rodio al 5 % en carbón en 100 ml de etanol y 8 ml de solución etanólica 8,0 N de cloruro de hidrógeno anhidro se hidrogena a una presión inicial de 30 psi (2,1 kg/cm²) y 25°C hasta que se han absorbido dos equivalentes de hidrógeno. Después de filtrar, el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recrystaliza en etanol-éter etílico para dar 3,37 g de hidrocloreuro de 2,3-dicloro-4-hidroxibencilamina.

C. N-(2,3-Dicloro-4-hidroxibencil)tricloroacetamidina

Se agita a 20-25°C, durante 20 horas, una mezcla de 1,5 g (6,6 milimoles) de hidrocloreuro de 2,3-dicloro-4-hidroxibencilamina, 0,99 g (6,9 milimoles) de tricloroacetoneitrilo y 0,70 g de trietilamina en 14 ml de dimetil-



1 sulfóxido. Después de concentrar a presión reducida a 40°C
durante 15 minutos, el residuo se vierte en 150 ml de
agua. El precipitado pardo se separa por filtración, se
seca y se recristaliza en ciclohexano para dar 1,03 g
5 (46,4 %) de N-(2,3-dicloro-4-hidroxi-bencil)tricloroaceta-
midina, p.f. 165-168°C.

Siguiendo el método de la parte C del procedimiento
anterior, empleando hidrocloreuro de 3-aminometil-1-ben-
zoilindol en lugar de hidrocloreuro de 2,3-dicloro-4-hidro-
10 xibencilamina, se obtiene N-(1-benzoil-3-indolilmetil)tri-
cloroacetamidina, p.f. 113,5-115,5°C.

EJEMPLO 13

5-Fenil-2-triclorometil-3,4,5,6-tetrahidropirimidina

15 Se agita a 20-25°C, durante 3 días, una solución de
100 mg (0,67 milimoles) de 2-fenil-1,3-diaminopropano,
113 mg de hidrato de ácido p-toluensulfónico y 100 mg de
tricloroacetoneitrilo en 5 ml de metanol. Después de concen-
trar a presión reducida a 25°C, el residuo se disuelve en
cloroforme y se pasa por una columna de gel de sílice.
20 Por elución con cloroforme se obtiene una serie de frac-
ciones. Las fracciones que contienen el producto, deter-
minado por cromatografía en capa fina, se combinan y con-
centran a presión reducida. El residuo se disuelve en eta-
25 nol, se trata con un exceso de solución etanólica de clo-
ruro de hidrógeno anhidro y se diluye con éter etílico



1 para dar 24 mg de hidrocloreuro de 5-fenil-2-triclorometil-3,4,5,6-tetrahidropirimidina, p.f. 265-270°C (desc.).

EJEMPLO 14

Maleato hidrógeno de N-alil-N-metiltricloroacetamidina

5 Una solución de 3,6 g (0,0506 moles) de N-metilalilamina en 30 ml de benceno se agrega a lo largo de 20 minutos sobre una solución agitada de 6 ml de tricloroacetoni-
trile en 30 ml de benceno a 10-15°C. Una vez completada la
adición, la solución se agita a 20-25°C durante 20 horas
10 y después se concentra a 50°C bajo presión reducida. Por
destilación del residuo se obtienen 6,2 g de N-alil-N-
metiltricloroacetamidina, p.e. 66-70°C a 0,2mm. A una so-
lución de 5 g de N-alil-N-metil-tricloroacetamidina base
en etanol se añaden 2,5 g de ácido maleico. Por adición de
15 acetato de etilo y enfriamiento se obtienen 4,9 g de malea-
to hidrógeno de N-alil-N-metiltricloroacetamidina, p.f.
101-107°C. Por recristalización en etanol-acetato de etilo
se obtiene una muestra pura, p.f. 101-106°C.

EJEMPLO 15

20 N-(2-Hidroxi-3-fenoxipropil)-tricloroacetamidina
Se agita a 20-25°C, durante 23 horas, una mezcla de
10,6 g (0,0635 moles) de 2-hidroxi-3-fenoxipropilamina y
11,0 g (0,0762 moles) de tricloroaceténitrilo en 250 ml
de benceno y 150 ml de acetato de etilo. Después de fil-
25 trar, el disolvente se separa a presión reducida. El re-
siduo se recristaliza en benceno-hexano para dar 15,4 g



1976

1 de N-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)tricloroacetamidina, p.f.
86-87°C.

EJEMPLO 16

Hidroclore de N-(2-acetoxi-3-fenoxipropil)tricloroaceta-
5 midina

A. Hidroclore de 2-acetoxi-3-fenoxipropilamina

Una solución de 6,09 g (0,030 moles) de 2-hidroxi-3-
fenoxipropilamina en 100 ml de ácido acético glacial se
satura con cloruro de hidrógeno gaseoso. Se añaden 2,6 g
10 (0,033 moles) de cloruro de acetilo y la solución se agi-
ta a 20-25°C durante 3 días. Después de concentrar a pre-
sión reducida, se agrega benceno y la mezcla se concen-
tra de nuevo a presión reducida. Este proceso se repite
una vez más con benceno, dos veces con tolueno y dos ve-
ces con éter de petróleo para dar 7,68 g de hidroclore
15 de 2-acetoxi-3-fenoxipropilamina crudo que se utiliza sin
purificarlo más en la siguiente etapa.

B. Hidroclore de N-(2-acetoxi-3-fenoxipropil)tricloro-
acetamidina

20 Se añaden poco a poco, a lo largo de 10 minutos,
0,50 g (5,0 milimoles) de trietilamina a una mezcla bien
agitada de 1,23 g (5,0 milimoles) de hidroclore de 2-
acetoxi-3-fenoxipropilamina y 1,44 g (10 milimoles) de
tricloroacetronitrilo en 5 ml de dimetilformamida, a 20-25°C.
25 Después de agitar durante hora y media, la mezcla de reac-



1 ción se diluye con agua y se extrae con benceno. Los ex-
tractos bencénicos se lavan cinco veces con agua, se se-
can sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y concen-
tran. El residuo se disuelve en benceno y se trata con un
5 exceso de cloruro de hidrógeno anhidro etanólico. Después
de concentrar a presión reducida, el residuo se seca so-
bre pentóxido de fósforo a 56°C y 0,2 mm durante 20 horas
para dar 0,97 g de hidrocloreto de N-(2-acetoxi-3-fenoxi-
prepil)tricloraacetamidina, p.f. 70-77°C (desc.).

10 Siguiendo el método de la parte B del procedimiento
anterior, empleando hidrocloreto de 3,4-dipivaloiloxi-
fenetilamina o hidrocloreto de 4-β-diacetoxi-fenetilamina en
lugar de hidrocloreto de 2-acetoxi-3-fenoxiprepilamina,
se obtiene hidrocloreto de N-(3,4-dipivaloiloxi-
15 fenetil)-tricloraacetamidina, p.f. 115-121°C (desc.) e hidroclore-
to de N-(4,β-diacetoxifenetil)tricloraacetamidina, p.f.
200,5-204,5°C, respectivamente.

EJEMPLO 17

Hidrocloreto de N-(2-metiltioetil)tricloraacetamidina

20 Se agita a 20-25°C, durante 20 horas, una solución de
500 mg (5,5 milimoles) de 2-metiltioetilamina y 1,50 g
(10,4 milimoles) de tricloroacetoneitrilo en 10 ml de ben-
ceno y después se concentra a presión reducida. El resi-
duo se disuelve en éter etílico y se trata con un exceso
25 de solución etanólica de cloruro de hidrógeno anhidro.



1 La materia insoluble se separa por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo a 25°C y 0,2 mm de presión durante 20 horas para dar 1,1 g de hidrocloreuro de N-(2-metiltioetil)tricloroacetamidina.

5 Siguiendo el procedimiento anterior, empleando 4-metoxibencilamina en lugar de 2-metiltioetilamina y bromodichloroacetoneitrilo en lugar de tricloroacetoneitrilo, se obtiene hidrocloreuro de N-(4-metoxibencil)bromodichloroacetamidina, p.f. 209,5-210,0°C (desc.).

10 EJEMPLO 18

Hidrocloreuro de 3-hidroxi-N-tricloroacetimidopiperidina

15 Se agita a 20-25°C, durante 20 horas, una mezcla de 2,02 g (0,020 moles) de 3-hidroxi-piperidina y 5,0 g (0,035 moles) de tricloroacetoneitrilo en 100 ml de benceno. Después de agregar carbón decolorante y filtrar, el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en éter etílico y se trata con un exceso de solución etanólica de cloruro de hidrógeno anhidro. La sal precipitada se recoge y recristaliza en metanol-acetato de etilo para dar 2,65 g de hidrocloreuro de 3-hidroxi-N-tricloroacetimidopiperidina, p.f. 151-156°C (desc.).

20 EJEMPLO 19

N-Tetrahidrofurfuriltricloroacetamidina

25 Se agita a 20-25°C, durante 20 horas, una solución de 5,05 g (0,050 moles) de tetrahidrofurfurilamina y 9,5 g



1 (0,066 moles) de tricloroacetnitrilo en 50 ml de bence-
ne y después se concentra a presión reducida. El residuo
se recristaliza dos veces en benceno-hexano para dar
5 8,3 g de N-tetrahidrofurfuriltricloroacetamidina, p.f.
75-78°C.

Si siguiendo el procedimiento anterior, empleando 3-amino-
metil-1-metilindol en lugar de tetrahidrofurfurilamina,
se obtiene N-(1-metil-3-indolilmetil)tricloroacetamidina,
p.f. 90,0-91,5°C.

10 EJEMPLO 20

N-(2-Hidroximetilbencil)tricloroacetamidina

15 Se agita a 20-25°C, durante 3 días, una solución de
3,0 g (0,022 moles) de alcohol 2-aminometilbencílico y
3,32 g (0,024 moles) de tricloroacetnitrilo en 12 ml de
benceno. Después de concentrar a presión reducida, se añaden
100 ml de cloroforme y se filtra la mezcla. El filtra-
do cloroformico se pasa por una columna que contiene 200 g
de gel de sílice y se recoge una serie de fracciones. Las
20 fracciones que contienen N-(2-hidroximetilbencil)tricloro-
acetamidina, determinadas por cromatografía en capa fina,
se combinan y concentran. El residuo se recristaliza dos
veces en ciclohexano para dar 2,0 g de N-(2-hidroximetil-
bencil)tricloroacetamidina, p.f. 110,0-112,0°C.

25 Siguiendo el procedimiento anterior, empleando 4-metil-
bencilamina o 1,3-bis-aminometilbenceno en lugar de alco-



1 hol 2-aminometilbencílico, se obtiene N-(4-metilbencil)-
tricloraacetamidina, p.f. 78,0-81,0°C y 1,3-bis(tricloro-
acetamidinometil)benceno, p.f. 91-94°C, respectivamente.

EJEMPLO 21

5 N-(3-Indelilmetil)tricloraacetamidina

Una solución de 4,76 g (0,033 moles) de tricloroa-
etonitrilo en 15 ml de benceno se agrega a lo largo de 15
minutos sobre una solución agitada de 3,18 g (0,022 mo-
les) de 3-aminometilindol en 25 ml de dimetilsulfóxido se
10 se a 20-25°C. Después de agitar a 20-25°C durante 20 horas,
se concentra la mezcla a presión reducida hasta formar un
aceite viscoso. El residuo se extrae dos veces con 100 ml
cada vez y una vez con 50 ml de cloroforme caliente. Des-
pués de filtrar, los extractos cloroformicos combinados
15 se lavan primero con dos porciones de 100 ml de agua y
después con tres porciones de ácido clorhídrico diluido.
Se combinan los extractos acuosos ácidos, se extraen dos
veces con 100 ml cada vez de cloroforme y se filtran. El
filtrado acuoso transparente se alcaliniza con una solu-
20 ción acuosa saturada de bicarbonato sódico y el producto
se extrae en tres porciones de 200 ml de cloroforme. Los
extractos cloroformicos combinados se lavan con agua, se
secan sobre sulfato magnésico, se filtran y concentran pa-
ra dar N-(3-indelilmetil)tricloraacetamidina. Después de
25 tres recristalizaciones en una mezcla de benceno-hexano



1 se obtiene una mezcla analítica, p.f. 135,5-138,5°.

5 Siguiendo el procedimiento anterior, empleando 3-aminometil-5-metoxi-indol en lugar de 3-aminometilindol, se obtiene N-(5-metoxi-3-indolilmetil)tricloroacetamidina, p.f. 131,5-132,5°.

EJEMPLO 22

N-(p-Metoxibencil)trifluoroacetamidina

10 A unos 9,50 g (0,010 moles) de trifluoroacetnitrilo, enfriado con un baño de hielo seco y acetona, se añaden a lo largo de 15 minutos 6,85 g (0,050 moles) de p-metoxibencilamina. La mezcla se agita y se deja calentar a 20-25°C a lo largo de 20-22 horas. Mediante dos recristalizaciones en hexano se obtienen 5,08 g de N-(p-metoxibencil)-trifluoroacetamidina, p.f. 83,5-86,5°C. Se obtiene una muestra analítica, p.f. 86,5-87,5°C, después de otra recristalización en hexano.

EJEMPLO 23

N-(p-Metoxibencil)pentacloropropionamidina

20 Se agita a 20-25°C, durante 3 días, una mezcla de 8,30 g (0,036 moles) de pentacloropropionitrilo, 3,29 g (0,024 moles) de p-metoxibencilamina y 35 ml de benceno. Después de filtrar, el filtrado se concentra hasta formar una goma sólida a presión reducida. El residuo se disuelve en 60 ml de cloroformo y se extrae tres veces con 25 ml
25 cada vez de ácido clorhídrico 3 N seguido de dos extraccio-



1

nes con 25 ml de agua cada vez. Se combinan los extractos acuosos, se alcalinizan con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extraen tres veces con 100 ml de cloroforme cada vez. Los extractos cloroformicos combinados se lavan tres veces con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y concentran a presión reducida. Mediante dos recristalizaciones en hexano se obtienen 0,53 g de N-(p-metoxibencil)pentacloropropionamida, p.f. 104,0-105,0°C. Mediante una nueva recristalización se obtiene una muestra analítica, p.f. 105,0-106,0°C.

5

10

EJEMPLO 24

N-Acetiltricloroacetamidina

15

Se añaden gota a gota 4,9 g (0,062 moles) de cloruro de acetilo a una solución agitada de 10,0 g (0,062 moles) de tricloroacetamidina y 6,3 g (0,062 moles) de trietilamina en 100 ml de tetrahidrofurano seco a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos más a 25°C, se filtra el hidrocloreuro de trietilamina y se lava con tetrahidrofurano. Por evaporación del filtrado se obtiene un residuo sólido que se recristaliza en cloruro de metileno-éter dietílico para dar N-acetiltricloroacetamidina, p.f. 125,5-126,5°C.

20

25



EJEMPLO 25

N-[3-(2-Alilfenoxi)-2-hidroxiopropil]tricloroacetamida

A. Hidrocloruro de 3-(2-Alilfenoxi)-2-hidroxiopropilamina

Se agita a reflujo durante 24 horas una solución de 19,0 g (0,10 moles) de 3-(2-alilfenoxi)-1,2-epoxipropano y 10,0 g (0,10 moles) de succinimida en 100 ml de etanol absoluto y 1 ml de piridina. Después de concentrar a sequedad a presión reducida, el residuo se recristaliza una vez en una mezcla de benceno-hexano y una vez en una mezcla de isopropanol-hexano para dar N-[3-(2-alilfenoxi)-2-hidroxiopropil]succinimida, p.f. 66-68°C.

Se calienta a reflujo durante 14 horas una solución de 15,0 g (0,052 moles) de N-[3-(2-alilfenoxi)-2-hidroxiopropil]succinimida en 200 ml de etanol absoluto y 100 ml de solución etanólica 9 N de cloruro de hidrógeno anhidro. Después de concentrar a sequedad a presión reducida, el residuo se recristaliza en una mezcla de etanol-benceno-hexano para dar hidrocloruro de 3-(2-alilfenoxi)-2-hidroxiopropilamina, p.f. 103-111,5°C.

B. N-[3-2-(Alilfenoxi)-2-hidroxiopropil]-tricloroacetamida

La base libre obtenida neutralizando 1,22 g (5,0 milimoles) de hidrocloruro de 3-(2-alilfenoxi)-2-hidroxiopropilamina con carbonato potásico y extrayendo con benceno, se disuelve en 30 ml de benceno. Se añade 1,0 g (6,93 milimo-



1 les) de tricloroacetoneitrilo y la mezcla se mantiene a
20-25°C durante 20 horas. Después de concentrar a pre-
sión reducida, el residuo se disuelve en cloroformo y pre-
cipita un sólido por adición de hexano. El filtrado que
5 queda después de filtrar el sólido se concentra para dar
N-[3-2-(alilfenoxi)-2-hidroxiopropil]tricloroacetamida
en forma de aceite.

EJEMPLO 26

N-(4-Metoxibencil)-N'-fenilcarbamoiltricloroacetamida

10 Se añaden 0,30 g (2,5 milimoles) de isocianato de fe-
nilo a una solución agitada de 0,70 g (2,5 milimoles) de
N-(4-metoxibencil)tricloroacetamida en 25 ml de benceno
a 20-25°C y la solución resultante se agita a 20-25°C du-
rante 20 horas. Después de concentrar a presión reducida,
15 el residuo se recristaliza en una mezcla de benceno-hexa-
no para dar N-(4-metoxibencil)-N'-fenilcarbamoiltricloro-
acetamida, p.f. 126-127°C.

EJEMPLO 27

N-(2-Acetoxi-3-fenoxipropil)-N'-etiloxaliltricloroaceta- midina

20 Se agita a reflujo durante 5 horas, hasta disolución
completa, una mezcla de 0,98 g (2,5 milimoles) de hidre-
cloruro de N-(2-acetoxi-3-fenoxipropil)-tricloroacetamidi-
na, 0,50 g (3,9 milimoles) de cloruro de exalile y 40 ml
25 de tetracloruro de carbono. Después de concentrar a pre-



1 sión reducida, el residuo se agita con 25 ml de etanol
absoluto durante 3 horas y después se vuelve a concen-
trar a sequedad. El residuo se cromatografía sobre dos
5 placas de gel de sílice de 2000 micras de espesor con 5 %
de metanol y 95 % de cloroformo para dar N-(2-acetoxi-3-
fenoxipropil)-N'-etiloxaliltricloroacetamida, p.f. 49-
53°C.

EJEMPLO 28

N-Etilexalil-N'-metiltricloroacetamida

10 Per reacción de N-metiltricloroacetamida con cloru-
re de exalilo y etanol por el procedimiento del ejemplo
anterior, se obtiene N-etilexalil-N'-metiltricloroaceta-
midina, p.f. 130-133°C.

EJEMPLO 29

15 7-Metil-3-triclorometil-4,5-dihidro-1H-2,4-benzodiazepina

A. Dihidrocloruro de 1,2-bis(aminometil)-4-metilbenceno

20 Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de
7,94 g (0,042 moles) de 1,2-bis(clorometil)-4-metilben-
ceno, 16,70 g (0,090 moles) de ftalimida potásica y 125 ml
de dimetilformamida. Después de verter la mezcla de reac-
ción enfriada sobre 800 ml de agua, se filtra el precipi-
tado, se lava con agua y se seca para dar el intermedia-
rio bis-ftalimidometílico, p.f. 241-244°C que experimenta
25 contracción a 236°C.

Se agita a reflujo durante 22 horas una solución de



1 14,5 g (0,035 moles) de 1,2-bis(ftalimidometil)-4-metil-
benceno y 2,70 g (0,080 moles) de hidrazina al 95 % en
250 ml de metanol y después se enfría en un baño de hie-
lo. Después de acidular con 15 ml de ácido clorhídrico
5 concentrado, la mezcla se calienta a reflujo durante 30
minutos, se enfría y se filtra. El filtrado se concentra
a presión reducida hasta pequeño volumen. El producto
crudo se separa por filtración y se recristaliza dos ve-
ces en etanol al 95 % para dar dihidrocloruro de 1,2-bis-
10 (aminometil)-4-metilbenceno, p.f. 277°C (desc.).

B. 7-Metil-3-triclorometil-4,5-dihidro-1H-2,4-benzodia-
zepina

15 A una solución de 1,67 g (7,48 milimoles) de dihidre-
cloruro de 1,2-bis(aminometil)-4-metilbenceno en 30 ml de
metanol caliente se añaden con agitación 0,81 g (15 mili-
moles) de metóxido sódico. Al cabo de 30 minutos, se aña-
den 1,43 g (75 milimoles) de hidrato de ácido p-toluensul-
fónico y 1,08 g (75 milimoles) de tricloroacetonitrilo y
la mezcla se agita a 20-25°C durante 18 horas. Se separan
20 los disolventes a presión reducida y el residuo se extrae
con benceno caliente. El extracto bencénico se trata con
carbón decolorante, se filtra a través de sulfato magnési-
co y se concentra para dar 7-metil-3-triclorometil-4,5-
dihidro-1H-2,4-benzodiazepina, p.f. 110,5-112,5°C que
25 se centra a 105°C.



EJEMPLO 30

N-(2-β-D-Glucosiloxibencil)tricloroacetamidina

A. 2,3,4,6-Tetraacetil-1β-(2-azidometilfenil)-D-glucopiranosido

Se añaden 2,0 g (31 milimoles) de azida sódica a una solución de 8,0 g (16 milimoles) de 2,3,4,6-tetraacetil-1β-(2-bromometilfenil)-D-glucopiranosido en 100 ml de dimetilformamida seca a 25°C. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en 300 ml de agua y se extrae dos veces con 150 ml cada vez de éter etílico. La fase orgánica se lava dos veces con 100 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo sólido se recristaliza en una mezcla de cloroforme-éter etílico para dar la azida, p.f. 143-149°C.

B. N-(2-β-D-Glucosiloxibencil)tricloroacetamidina

Se hidrogenan 0,58 g de 2,3,4,6-tetraacetil-1β-(2-azidometilfenil)-D-glucopiranosido en 25 ml de acetato de etilo a la presión atmosférica, durante 22 horas, sobre 0,1 g de paladio al 10 % en carbón como catalizador. Después de filtrar el catalizador, el filtrado se concentra a presión reducida hasta formar un aceite. El 2,3,4,6-tetraacetil-1β-(2-aminometilfenil)-D-glucopiranosido crudo se disuelve en 5 ml de metanol anhidro y se trata con 3 gotas aproximadamente de solución metanólica 0,1 N de metóxido



1976

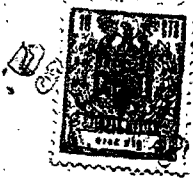
1 sódico. Después de calentar a reflujo durante 20 minutos
en condiciones anhidras, el disolvente se separa a pre-
sión reducida para dar 1 β -(2-aminometilfenil)-D-glucepira-
mósido crudo. Este material se disuelve en 1,4 ml de dime-
5 tilfermamida seca y se trata con 0,40 g (2,8 milimoles)
de tricloroacetnitrilo. Después de agitar durante 2 horas
a 25°C, se añaden 40 ml de éter haciendo que precipite una
goma sólida. Por cromatografía preparativa en capa (gel de
10 sílice, 20 % de metanol-cloroformo) se separan los compo-
nentes y el producto (Rf 0,55) se separa con metanol. Por
evaporación del metanol se obtiene un vidrio que se macha-
ca, se suspende en éter, se filtra y se seca para obtener
el producto deseado, p.f. 85°C (desc.).

EJEMPLO 31

Hidrocloruro de N-(2-Metoxibencil)bromodicloroacetamidina

15 Se agita a 20-25°C, durante 18 horas, una solución
de 3,29 g (0,024 moles) de o-metoxibencilamina y 5,17 g
(0,027 moles) de bromodicloroacetnitrilo en 20 ml de ben-
ceno. Después de filtrar y concentrar el filtrado a pre-
20 sión reducida, el residuo se disuelve en 20 ml de etanol
absoluto y se acidula con un exceso de solución etanólica
de cloruro de hidrógeno anhidro. Por adición de éter etili-
co se induce la cristalización de hidrocloruro de N-(2-me-
toxicibencil)bromodicloroacetamidina.

25



EJEMPLO 32

Pueden prepararse tabletas adecuadas para administración oral que contienen los siguientes ingredientes, por técnicas convencionales. Estas tabletas son útiles en el tratamiento de los fallos cardíacos a una dosis de una o dos tabletas 2 a 4 veces al día.

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso (mg)</u>
N-(p-hidroxifenetil)tricloroacetamida	10
Tragacante	10
Lactosa	237,5
Almidón de maíz	25
Talco	15
Estearato magnésico	2,5

EJEMPLO 33

Cápsulas llenadas en seco

Se preparan por métodos convencionales unas cápsulas adecuadas para la administración oral que contienen los siguientes ingredientes. Estas cápsulas son útiles como estimulantes cardíacos a una dosis de una o dos cápsulas 2 a 4 veces al día.

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso (mg)</u>
N-(2-hidroxibencil)tricloroacetamida	20
Diluyente sólido inerte (almidón, lactosa, caolina, etc.)	280



1

EJEMPLO 34

Suspensión estéril para inyección y suspensión líquida oral

5

Las siguientes composiciones farmacéuticas se formulan con la cantidad indicada de ingrediente activo, empleando técnicas convencionales. La suspensión inyectable y la suspensión líquida oral representan formulaciones útiles como dosis unitarias y pueden ser administradas en el tratamiento del fallo cardiaco. La suspensión inyectable es adecuada para la administración una vez al día mientras que la suspensión líquida oral se administra adecuadamente 2 a 4 veces al día para este fin.

10

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso (mg)</u>	
	<u>Suspensión</u>	<u>Suspensión</u>
N-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)- tricloretacetamida	50	10
Carboximetilcelulosa sódica, Far- macopea de Estados Unidos	1,25	
Metilcelulosa	0,4	
Polivinilpirrolidona	5	
Lecitina	3	
Alcohol bencílico	0,01	
Silicate aluminico magnésico		47,5
Aroma		c.s.
Color		c.s.
Metilparaben, Farmacopea de Esta- dos Unidos		4,5

15

20

25



1
5
10

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso (mg)</u>	
	<u>Suspensión</u>	<u>Suspensión</u>
Propilparaben, Farmacopea de Estados Unidos		1,0
Polisorbato 80, Farmacopea de Estados Unidos		1,5
Solución de sorbital al 70 %, Farmacopea de Estados Unidos		2500
Agente regulador para ajustar el pH	c.s.	c.s.
Agua, c.s. hasta	1 ml	5 ml

EJEMPLO 35

Tabletas y cápsulas adecuadas para administración oral

15

Pueden prepararse por técnicas convencionales tabletas y cápsulas que contienen los ingredientes indicados a continuación y que son útiles como estimulantes cardíacos a una dosis de una o dos tabletas o cápsulas 1 a 4 veces al día.

20
25

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso (mg)</u>	
	<u>Tabletas</u>	<u>Cápsulas</u>
N-(β -hidroxifenetil)tricloreacetamida	25	100
Tragacante	20	
Lactosa	212,5	200
Almidón de maíz	25	
Talco	15	
Estearato magnésico	<u>2,5</u>	
Total	300,0	300,0



1 Los materiales de partida para algunos de los ejemplos anteriores están descritos en las siguientes preparaciones.

PREPARACION 1

5 Compuestos intermedios para la síntesis de N-(2,3-dimetil-4-hidroxibencil)tricloroacetamida

A. Oxima de 2,3-dimetil-4-hidroxibenzaldehido

10 Se calienta a reflujo durante 5,5 horas una solución de 3,75 g (0,075 moles) de 2,3-dimetil-4-hidroxibenzaldehido y 5,21 g (0,075 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina en 30 ml de etanol y 30 ml de piridina y después se concentra a presión reducida. El residuo se recristaliza en una mezcla de etanol-agua para dar la oxima, p.f. 172,5-174,5°C.

15 B. Hidrocloreuro de 2,3-dimetil-4-hidroxibencilamina

20 Una mezcla de 3,3 g (0,020 moles) de oxima de 2,3-dimetil-4-hidroxibenzaldehido y 0,30 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón en 100 ml de etanol y 50 ml de una solución etanólica 9,6 N de cloruro de hidrógeno anhidro se hidrogena a una presión inicial de 30 psi (2,1 kg/cm²) y 20-25°C, durante 20 horas. Después de filtrar, el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recristaliza en una mezcla de etanol-éter etílico para dar hidrocloreuro de 2,3-dimetil-4-hidroxibencilamina, p.f. 252-255°C.



PREPARACION 2

Compuestos intermedios para la síntesis de N-(1-benzoil-3-indolilmetil)-tricloroacetamida

A. terc-Butilcarbamate de N-(3-indolilmetilo)

Se agita a reflujo durante 17 horas una mezcla de 3,75 g (0,026 moles) de 3-aminometilindol, 7,62 g (0,026 moles) de 2,4,5-triclorofenilcarbenato de terc-butilo, 3,2 g (0,032 moles) de tristilamina y 150 ml de cloroformo. La solución enfriada se lava dos veces con 50 ml cada vez de solución 1 N de hidróxido sódico, dos veces con 30 ml cada vez de ácido clorhídrico 1 N, dos veces con 50 ml cada vez de solución 1 N de hidróxido sódico y tres veces con 50 ml cada vez de agua. El extracto cloroformico se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y concentra. El residuo se recristaliza en una mezcla de éter etílico y éter de petróleo para dar terc-butilcarbamate de N-(3-indolilmetilo), p.f. 102-103°C.

B. Hidrecloruro de 3-aminometil-1-benzoilindol

Se añaden 3,70 g (0,015 moles) de terc-butilcarbamate de N-(3-indolilmetilo) a una mezcla agitada de 0,72 g (0,015 moles) de hidruro sódico (dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral lavada para eliminar el aceite mineral con éter de petróleo) en 30 ml de dimetilformamida. Después de agitar a 50°C durante 20 minutos y enfriar a 20-25°C, se añaden 2,1 g (0,015 moles) de clo-



1 ruro de benzoilo. La mezcla de reacción se agita a 20-25°C.
durante 2 horas y después se diluye con agua y éter etílico.
Se separa la capa etérea, se lava con agua, se seca
sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y concentra a
5 presión reducida. El residuo se cromatografía sobre 250 g
de gel de sílice y se eluye con benceno, 50 % de cloroformo
en benceno y cloroformo. Se combinan y concentran las frac-
ciones que contienen terc-butilcarbamato de N-(1-benzoil-
3-indolilmetilo) puro.

10 Una solución de 2,1 g (6,0 milimoles) de terc-butil-
carbamato de N-(1-benzoil-3-indolilmetilo) en 50 ml de
acetato de etile se enfría en un baño de hielo mientras se
hace pasar a través de la solución, durante 10 minutos,
una corriente de cloruro de hidrógeno anhidro. Después de
15 separar el exceso de cloruro de hidrógeno gaseoso purgando
con nitrógeno, se agrega éter etílico para precipitar hi-
drocloruro de 3-aminometil-1-benzoilindol, p.f. 247-253°C.

PREPARACION 3

Productos intermedios para la síntesis de hidrocloruro de

20 N-(4,β-diacetoxifenetil)-tricloroacetamida

Hidrocloruro de 4,β-diacetoxifenetilamina

25 Se agita a reflujo durante 2 horas y después a 20-
25°C durante 2 días, una mezcla de 4,75 g (0,025 moles) de
hidrocloruro de d,l-octopamina, 50 ml de cloruro de aceti-
lo y 50 ml de ácido acético glacial. Después de concentrar



1 a sequedad a presión reducida, se agrega benceno al resi-
due y se vuelve a concentrar de nuevo. Se añade éter de
petróleo al residuo. Por filtración se obtiene hidroclore-
ro de 4,β-diacetoxifenilamina.

5 PREPARACION 4

Compuestos intermedios para la síntesis de N-[3-(4-acetami-
defenoxi)-2-hidroxiopropil]tricloraacetamida

A. Hidrocloreuro de N-[3-(4-acetamidofenoxi)-2-hidroxi-pre-
pil]bencilamina

10 Se calienta a 100°C durante 1,25 horas una solución
de 10,4 g (0,0502 moles) de 1-(4-acetamidofenoxi)-2,3-epo-
xipropeno y 5,40 g (0,0504 moles) de bencilamina en 20 ml
de dimetilformamida y después se enfría. Se añaden 400 ml
de hexano a la mezcla de reacción. Después de triturar, el
15 sólido insoluble se filtra y se recrystaliza en acetato de
etilo para dar 12,4 g de N-[3-(4-acetamidofenoxi)-2-hidro-
xiopropil]bencilamina en forma básica, p.f. 117,5-123,5°C.
El hidrocloreuro se obtiene acidulando una solución de la
base en metanol con un exceso de solución etanólica de clo-
20 ro de hidrógeno anhidro y concentrando a presión reduci-
da.

B. Hidrocloreuro de 3-(4-acetamidofenoxi)-2-hidroxiopropil-
amina

25 Una solución de 5,5 g (0,0157 moles) de hidrocloreuro
de N-[3-(4-acetamidofenoxi)-2-hidroxiopropil]bencilamina en



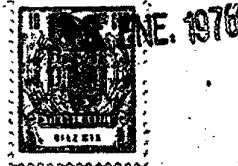
1 100 ml de etanol y 50 ml de agua se hidrogena sobre 1 g
de catalizador de paladio al 10 % en carbón a 40-53°C y
una presión inicial de 37,5 psi (26,2 kg/cm²) durante 2 ho-
5 ras. Después de filtrar y concentrar a presión reducida, el
residue se recristaliza en etanol absoluto para dar 3,26 g
de hidrocloreuro de 3-(4-acetamidofenoxi)-2-hidroxi-propil-
amina, p.f. 194-197°C.

PREPARACION 5

10 Compuestos intermedios para la síntesis de hidrocloreuro de
2-tricloroacetamidoetil-2-naftilsulfóxido

A. N-[2-(2-Naftiltioetil)]ftalimida

15 A una solución de 4,60 g (0,20 átomos-gramo) de sodio
en 150 ml de metanol bajo nitrógeno se añaden 32,0 g (0,20
moles) de 2-naftiltiol. Al cabo de 10 minutos, se añaden
50,8 g (0,20 moles) de 2-bromoetilftalimida y la mezcla se
20 agita a 20-25°C durante 2 horas y después se agita a refluj-
jo durante 2 horas. Después de concentrar hasta aproximada-
mente la mitad del volumen original bajo presión reducida
a 40°C, se añade agua. El sólido precipitado se separa por
filtración y se recristaliza en 300 ml de acetona para dar
52,1 g de N-[2-(2-naftiltioetil)]ftalimida, p.f. 73,0-79,0°C.
Per adición de agua a las aguas madres precipitan otros
5 g de producto, p.f. 75,0-80,0°C. Mediante una nueva re-
25 cristalización en acetona-agua y acetato de etilo-hexano se
obtiene una muestra analítica, p.f. 80,0-81,5°C.



1 **B. Hidrocloruro de 2-(2-aminoetil)naftaleno**

5 Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de
57,6 g (0,173 moles) de N-[2-(2-naftiltioetil)]ftalimida,
5,77 ml de hidrazina al 95 %, 300 ml de etanol, 100 ml de
5 metanol y 12 ml de agua. Se añaden 25 ml de ácido clorhí-
drice concentrado y, después de calentar a reflujo durante
hora y media, se filtra en caliente. Después de enfriar a
la temperatura ambiente y filtrar de nuevo, el filtrado se
concentra a presión reducida a 40°C hasta unos 250 ml y se
10 enfría. Por filtración se obtienen 27,6 g de hidrocloruro
de 2-(2-aminoetil)naftaleno, p.f. 167,7-174,7°C.

15 **C. Hidrocloruro de 2-aminoetil-2-naftilsulfóxido**

15 A lo largo de 5 minutos, se añaden 2,3 ml de peróxido
de hidrógeno al 30 % a una solución de 5,44 g (0,0227
moles) de hidrocloruro de 2-(2-aminoetil)naftaleno en
50 ml de agua y 50 ml de metanol, a 20-25°C. Después de agi-
tar a reflujo durante 8 horas, se añaden 100 mg de sulfito
potásico y la mezcla de reacción se deja en reposo a 20-
25°C durante 3 días. Se filtra la mezcla y se concentra a
20 sequedad a presión reducida en un baño de vapor. Se añaden
10 ml de etanol al residuo y después se vuelve a concentrar
a presión reducida. Después de repetir este proceso dos
veces más, el residuo se lava con isopropanol y etanol y
se seca para dar 4,72 g de hidrocloruro de 2-aminoetil-2-
25 naftilsulfóxido, p.f. 136-142°C (desc.). Se obtiene una

30 4 1977

1 muestra analítica, p.f. 145-153,7°C (desc.) por re-
cristalización en metanol-acetato de etilo.

PREPARACION 6

Producto intermedio para la síntesis de N-(5-metoxi-3-
5 indolilmetil)-tricloroacetamidina

3-Aminometil-5-metoxi-indol

10 Se añaden 0,95 g (0,019 moles) de hidrato de hidra-
zina a una suspensión agitada de 5,13 g (0,017 moles) de
N-(5-metoxi-3-indolilmetil)ftalimida en 60 ml de metanol
seco y se agita a 20-25°C durante 18 horas. Después de
15 agregar 60 ml de metanol seco y 40 ml de ácido clorhí-
drico 3 N, la mezcla se agita a 20-25°C durante otras 2 ho-
ras y después se filtra. El filtrado se concentra a pre-
sión reducida, se calienta con 50 ml de agua en el baño
de vapor y se filtra. Este filtrado se alcaliniza con hi-
15 druro potásico 5 N y el producto se extrae en cloroformo.
Después de secar el extracto cloroformico sobre sulfato
magnésico y filtrar, el cloroformo se separa a presión
reducida para dar 3-aminometil-5-metoxi-indol, p.f. 98,0-
20 100,5°C.

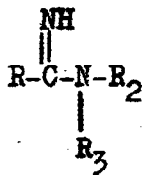
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la preparación de nuevas per
haloalquilamidinas sustituidas de fórmula:

30 4 107

1



5 donde

- R es un grupo alquilo inferior perhalogenado;
- R₂ es hidrógeno, alquilo inferior o alcanilo inferior;
- R₃ es alquilo inferior, fenilalquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo o cicloalqueno, cuyos grupos están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcanilo inferior, alcanilamino inferior, fenilo, hidroxifenilo, alcoxifenilo inferior, fenoxi, fenilsulfinilo, naftilsulfinilo, cicloalquilo, alquifenilo inferior, alquifenilo inferior, fenilcicloalquilo o halógeno;
- R₃ es también fenilalquilo inferior sustituido con perhaloalquilamidino-alquilo inferior;
- R₃ también puede ser un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos unidos al nitrógeno amidinicos a través de un grupo alquilo inferior seleccionados entre oxígeno y nitrógeno o un grupo benzoheterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior o benzoilo, donde el radical benzo está fusionado a un anillo hete

10

15

20

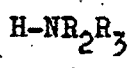
25

pe

30 4107

1 rocíclico de 5 a 7 miembros con uno o dos hetero-
 átomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno;
 y donde cada grupo amino o hidroxilo con un protón lá-
 bil es opcionalmente convertido en un glicósido;
5 y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables;
 cuyo procedimiento consiste en:

1) hacer reaccionar un alquilnitrilo inferior perhalo-
genado con una amina de fórmula:



10 donde R_2 y R_3 son los definidos anteriormente.

2) opcionalmente, cuando R_1 es hidrógeno, hacer reaccio-
nar el compuesto obtenido en la etapa anterior con un
agente alquilante o un agente acilante.

15 2. Se reivindica por último como objeto sobre el
 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PERHALO-
ALQUILAMIDINAS SUSTITUIDAS.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
 presente memoria descriptiva, que consta de cincuenta y
 cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 13 Enero 1.976
BERNARDO UNGRÍA
P.P.

25