



ESPAÑA

|    |    |    |                       |         |    |     |
|----|----|----|-----------------------|---------|----|-----|
| 19 | ES | 11 | NUMERO                | 455294  | 10 | A 1 |
|    |    | 21 |                       |         |    |     |
|    |    | 22 | FECHA DE PRESENTACION | 24-1-77 |    |     |

PATENTE DE INVENCION

|    |              |        |         |    |              |
|----|--------------|--------|---------|----|--------------|
| 50 | PRIORIDADES: | 52     | FECHA   | 53 | PAIS         |
|    | 51           | NUMERO |         |    |              |
|    |              | 02895  | 26-1-76 |    | GRAN BRETAÑA |

|    |                     |    |                             |    |                                   |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 51 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|    |                     |    | C07D/A61K                   |    |                                   |

|    |   |
|----|---|
| 54 | TITULO DE LA INVENCION  |
|    | UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA FENILAMIDINA SUSTITUIDA. |

|    |                       |
|----|-----------------------|
| 71 | SOLICITANTE (S)       |
|    | LABORATOIRE L. LAFON. |

|  |   |
|--|---|
|  | DOMICILIO DEL SOLICITANTE                             |
|  | 1, rue Georges Méredic 94700 Maisons Alfort, Francia. |

|    |  |
|----|--|
| 72 | INVENTOR (ES)                          |
|    | Louis Lafon. De nacionalidad francesa. |

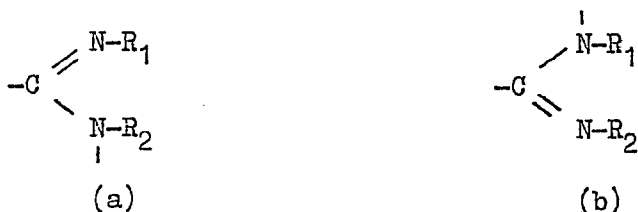
|    |              |
|----|--------------|
| 73 | TITULAR (ES) |
|    |              |

|    |                            |
|----|----------------------------|
| 74 | REPRESENTANTE              |
|    | D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU |

1           Esta invención se refiere, como productos industriales  
nuevos, a las fenilamidinas sustituidas de fórmula I dada  
más adelante y a sus sales de adición. Se refiere igualmente  
a la aplicación terapéutica de estos nuevos productos.

5           Por el término "amidinas" se entiende aquí los compues-  
tos que presentan un grupo funcional amidino cíclico o no  
cíclico. Están incluidos principalmente en esta definición  
los compuestos que presentan un grupo C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NHOH,  
2 Δ<sup>2</sup>-imidazolinilo, 2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo),  
10 2-pirimidinilo y 2-tetrazolilo.

Los grupos funcionales amidino cíclicos o no cíclicos  
han sido representados más adelante, de forma arbitraria,  
por el grupo nitrogenado (a) con el fin de facilitar la com-  
prensión del texto, aunque en general dicho grupo (a) está  
15 en equilibrio con el grupo (b):



20           Por la expresión "sales de adición" se entiende no so-  
lamente las sales de adición de ácidos sino también las sa-  
les de amonio cuaternario, principalmente las que se obtie-  
nen por reacción de la base libre con un halogenuro de alqui-  
lo tal como ICH<sub>3</sub>, IC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ClCH<sub>3</sub> y BrCH<sub>3</sub>.

25           Los nuevos compuestos de la invención están selecciona-  
dos entre el conjunto constituido por:

(i) las fenilamidinas sustituidas de fórmula general:



30

1 donde

A representa el grupo  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHOH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{SCH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{NHCOCH}_2-\text{CH}_2\text{NHCH}_2$  o  $-\text{NHCH}_2$

5  $X_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de haló-  
 geno (preferiblemente Cl y F), un grupo alquilo  
 $\text{C}_1-\text{C}_4$  (preferiblemente  $\text{CH}_3$ ), un grupo alcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_4$   
 (preferiblemente  $\text{OCH}_3$  y  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ),

10  $X_2$  representa un átomo de halógeno (preferiblemente Cl  
 y F), un grupo alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$  (preferiblemente  $\text{CH}_3$ )  
 o un grupo alcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_4$  (preferiblemente  $\text{OCH}_3$  y  
 $\text{OC}_2\text{H}_5$ );

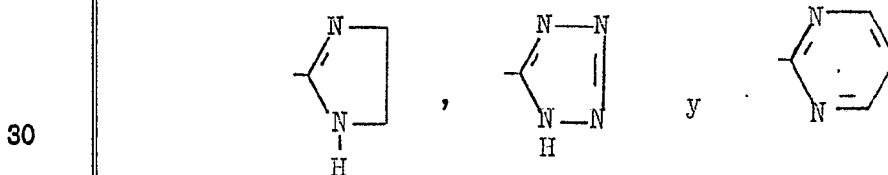
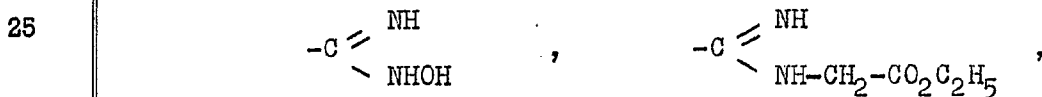
Z representa el grupo 2-pirimidinilo y el grupo



(donde  $R_1$  representa H,  $R_2$  representa H, OH. o  
 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  y  $R_1$  y  $R_2$  considerados juntos pueden formar un grupo seleccionado entre  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$   
 20 y  $-\text{N}=\text{N}-$ ); y

(ii) sus sales de adición.

Los compuestos preferidos según la invención son aquellos donde el grupo Z está representado por los grupos funcionales siguientes:



1

Un cierto número de compuestos de fórmula I según la invención han sido consignados de forma no limitativa, sino a título ilustrativo, en la siguiente Tabla I.

5

10

15

20

25

30

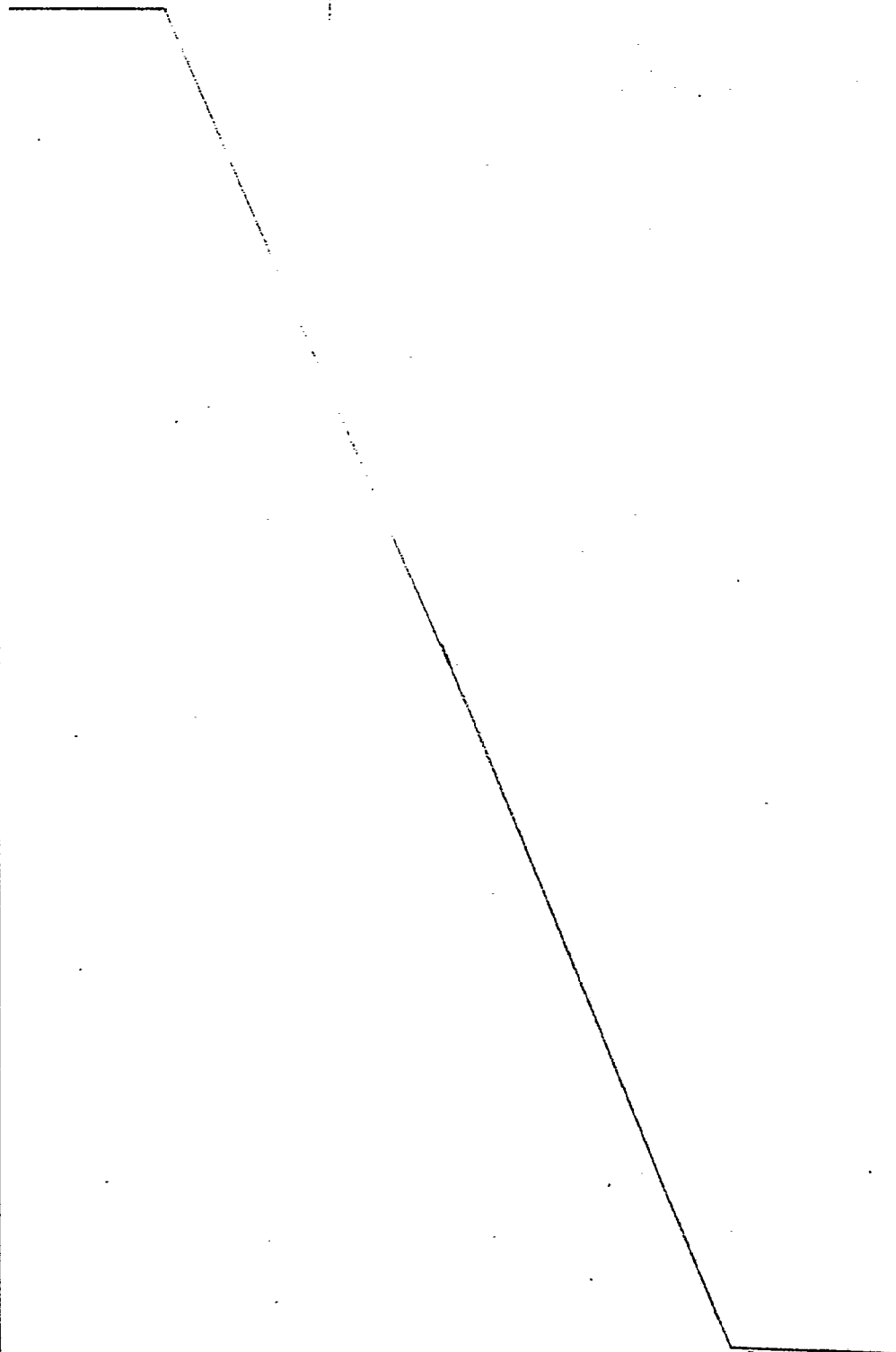
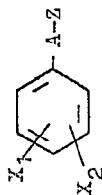


TABLA I



| Ej. | Nº de clave | X <sub>1</sub>                   | X <sub>2</sub>                   | A                                 | Z  | Sal de adición | p.f.          |
|-----|-------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--|----------------|---------------|
| 1   | ORL 1752    | 3-Cl                             | 4-Cl                             | CHOH                              | -C(=NH)NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | clorhidrato    | 203°C         |
| 2   | ORL 40056   | 2-Cl                             | 6-Cl                             | CHOH                              |  | clorhidrato    | 160-165°C     |
| 3   | ORL 40089   | 3-Cl                             | 4-Cl                             | CH <sub>2</sub>                   |  | clorhidrato    | 227-228°C     |
| 4   | ORL 40102   | 3-Cl                             | 4-Cl                             | CH <sub>2</sub>                   | -C(=NH)NHOH  | clorhidrato    | 146°C         |
| 5   | ORL 40236   | 2-Cl                             | 6-Cl                             | NHCOCH <sub>2</sub>               | -C(=NH)NHOH  | clorhidrato    | 220°C         |
| 6   | ORL 40243   | 2-Cl                             | 6-Cl                             | CH <sub>2</sub> NH                |  | clorhidrato    | 188°C         |
| 7   | ORL 40255   | 2-Cl                             | 6-Cl                             | CH <sub>2</sub> S                 |  | clorhidrato    | 260°C (a)     |
| 8   | ORL 40256   | 2-CH <sub>3</sub>                | 6-CH <sub>3</sub>                | NH                                | -C(=NH)NHOH  | clorhidrato    | -             |
| 9   | ORL 40264   | 3-OCH <sub>3</sub>               | 5-OCH <sub>3</sub>               | OCH <sub>2</sub>                  |  | clorhidrato    | -             |
| 10  | ORL 40306   | 2-Cl                             | 6-Cl                             | NH                                | -C(=NH)NHOH  | clorhidrato    | 200°C         |
| 11  | ORL 40344   | 2-Cl                             | 6-Cl                             | CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> | -C(=NH)NHOH  | diclorhidrato  | 174°C         |
| 12  | ORL 40315   | 3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 5-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | OCH <sub>2</sub>                  | -C(=NH)NHOH  | clorhidrato    | 174-176°C (a) |

1

5

10

15

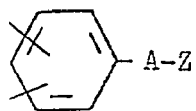
20

25

30



TABLA I



| Z   | Sal de adición | p.f.          |
|---|----------------|---------------|
| $-C \begin{array}{l} \diagup \text{NH} \\ \diagdown \end{array} \text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ | clorhidrato    | 203°C         |
|   | clorhidrato    | 160-165°C     |
|   | clorhidrato    | 227-228°C     |
| -C(=NH)NHOH   | clorhidrato    | 146°C         |
| -C(=NH)NHOH   | clorhidrato    | 220°C         |
|   | clorhidrato    | 188°C         |
|   | clorhidrato    | 260°C (a)     |
| -C(=NH)NHOH   | clorhidrato    | -             |
|   | clorhidrato    | -             |
| -C(=NH)NHOH   | clorhidrato    | 200°C         |
| -C(=NH)NHOH   | diclorhidrato  | 174°C         |
| -C(=NH)NHOH   | clorhidrato    | 174-176°C (a) |

TABLA I (continuación)

| Ej. | Nº de clave | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | A                 | Z           | Sal de adición | p.f.      |
|-----|-------------|----------------|----------------|-------------------|-------------|----------------|-----------|
| 13  | CRL 40375   | 3-Cl           | 4-Cl           | NHCH <sub>2</sub> | -C(=NH)NHOH | clorhidrato    | 160-162°C |
| 14  | CRL 40424   | 4-Cl           | H              | NHCH <sub>2</sub> | -C(=NH)NHOH | dichlorhidrato | 150°C     |
| 15  | CRL 40469   | 3-F            | H              | NHCH <sub>2</sub> | -C(=NH)NHOH | dichlorhidrato | 126-128°C |

Nota (a): con descomposición.

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA I (continuac

| <u>Ej.</u> | <u>Nº de clave</u> | <u>X<sub>1</sub></u> | <u>X<sub>2</sub></u> | <u>A</u>          | <u>Z</u>    |
|------------|--------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------|
| 13         | GRL 40375          | 3-Cl                 | 4-Cl                 | NHCH <sub>2</sub> | -C(=NH)NHOH |
| 14         | GRL 40424          | 4-Cl                 | H                    | NHCH <sub>2</sub> | -C(=NH)NHOH |
| 15         | GRL 40469          | 3-F                  | H                    | NHCH <sub>2</sub> | -C(=NH)NHOH |

5

Nota (a): con descomposición.

10

15

20

25

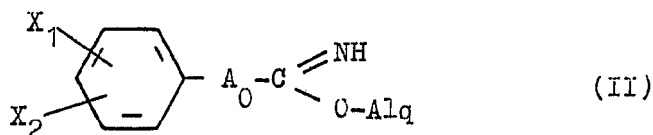
30

TABLA I (continuación)

| <u>Z</u>    | <u>Sal de adición</u> | <u>p.f.</u> |
|-------------|-----------------------|-------------|
| -C(=NH)NHOH | clorhidrato           | 160-162°C   |
| -C(=NH)NHOH | diclorhidrato         | 150°C       |
| -C(=NH)NHOH | diclorhidrato         | 126-128°C   |

1 Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados según un método conocido, por aplicación de principios reaccionantes clásicos. Según la invención, se preconizan los métodos A y B siguientes.

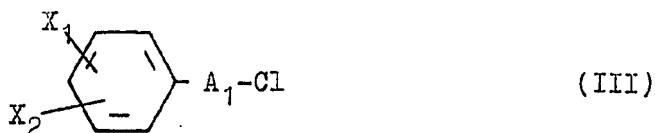
5 El método A comprende la reacción de un imino-alquil-éter de fórmula:



15 en forma de clorhidrato (donde X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son los definidos anteriormente; A<sub>0</sub> representa un grupo -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CH<sub>2</sub>NH-, -OCH<sub>2</sub>-, SCH<sub>2</sub>-, NH-, -NHCOCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>- o -NHCH<sub>2</sub> y alq es un grupo alquilo inferior C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) con un compuesto amínico seleccionado entre el grupo formado por H<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o Na-N  $\begin{matrix} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{matrix}$ , en un alcano inferior C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en presencia de HCl.

20 El imino-alquil-éter de fórmula II puede ser preparado por reacción del nitrilo correspondiente con un alcohol, en presencia de HCl y aislado antes de la reacción, o preparado in situ sin ser aislado.

25 El método B consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



1 (donde  $X_1$  y  $X_2$  son los definidos anteriormente y  $A_1$  representa de preferencia el grupo  $-\text{CH}_2-$ ), con un derivado amidino de fórmula:



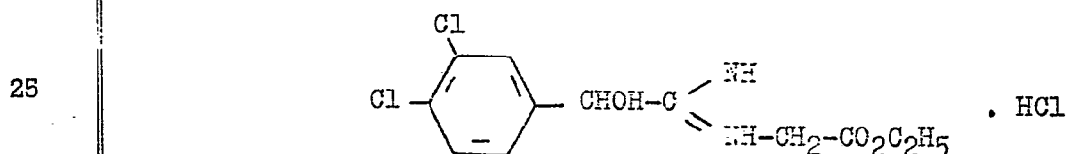
5 (donde X es NH o S y  $T_1$  representa el grupo 2-pirimidinilo, el grupo 2- $\Delta^2$ -imidazolinilo o el grupo 2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo).

10 Según la invención, se proponen composiciones terapéuticas que contienen en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable por lo menos un compuesto de fórmula I o una de sus sales de adición no tóxicas. Los compuestos de fórmula I son en conjunto agentes hipotensores útiles en el tratamiento de la hipertensión. Ciertos compuestos, en especial el producto del Ejemplo 3 (CRL 40089), actúan sobre el sistema nervioso central, principalmente como agentes anti-  
15 depresivos.

Otras ventajas y características de la invención serán comprendidas mejor mediante la lectura de la descripción que sigue de los ejemplos de preparación en modo alguno limitati-  
20 vos.

#### EJEMPLO 1

Glorhidrato de (3,4-dicloromandelamidino)acetato de etilo



número de clave: CRL 1752.

30 a) 3,4-dicloromandelimino-etil-éter

En un matraz de tres bocas de 1 litro, provisto de agi-

1 tación mecánica central, de un tubo de dos ramas remontado por  
un embudo de decantación y de un refrigerante provisto de un  
desecador de cloruro cálcico sobre una de las bocas laterales  
y de otro embudo de decantación sobre la otra boca lateral,  
5 se introducen 100 g (0,59 moles) de 3,4-diclorobenzaldehído,  
15 ml de bisulfito sódico en solución acuosa, trazas de  
o-cresol-sulfonftaleina y 170 ml de agua desmineralizada.  
Para mantener la coloración de la mezcla de reacción en la zo-  
na de viraje del indicador (pH 7,4 a 8,8) se añaden simultá-  
neamente 150 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico y  
10 40 g de cianuro potásico en solución en 150 ml de agua.

Una vez terminada la adición, se mantiene la agitación  
durante 1 hora a la temperatura ambiente. (15-25°C) y después  
el aceite inferior orgánico se extrae dos veces con 350 ml de  
15 éter cada vez. La fase orgánica se lava con agua hasta pH  
neutro de las aguas de lavado y después se seca sobre sulfato  
sódico. A la solución etérea seca que contiene el 3,4-diclo-  
romandelonitrilo se añaden 60 ml de etanol y después se hacen  
absorber 30 g (0,85 moles) de ácido clorhídrico gaseoso y se-  
20 co por borboteo a través de la solución orgánica. Al cabo  
de un fin de semana de reposo a la temperatura ambiente y des-  
pués de añadir 200 ml de éter, se obtienen por filtración  
105 g de clorhidrato de 3,4-dicloromandelinino-etil-éter, p.f.  
150°C (con descomposición). Rendimiento: 61,5 %.

25 b) CRL 1752

A 30 g (0,215 moles) de clorhidrato de aminoacetato de  
etilo en solución en 100 ml de metanol se añade gota a gota,  
manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción alrede-  
dor de 4°C, una solución de metilato sódico preparada a par-  
30 tir de 4,95 g de sodio (0,215 moles). Una vez terminada la

1 adición, se filtra y después se evapora la solución alcohó-  
lica al vacío de la trompa de agua sin pasar de 30-35°C. El  
residuo se recoge en 100 ml de éter y después la solución se  
filtra de nuevo y se evapora hasta sequedad. Así se obtienen  
5 18 g de aminoacetato de etilo base (inestable, a utilizar en  
las 12 horas siguientes).

En un matraz de 250 ml. provisto de agitador magnético,  
se introducen 14,2 g (0,05 moles) de clorhidrato de 3,4-di-  
cloromandelimino-etil-éter y 100 ml de etanol, se enfría la  
10 solución alcohólica a 5°C en un baño de hielo y después se  
agregan de una sola vez 6 g (0,058 moles) de aminoacetato de  
etilo (base).

Después de un contacto de 5 horas con agitación a 5°C  
y una noche en el refrigerador, la solución se evapora a se-  
15 quedad y el residuo se recoge en 100 ml de ácido clorhídrico  
3 N y 100 ml de acetato de etilo. Se filtra la materia inso-  
luble. Así se obtienen 7,5 g de LL 1752, p.f. 203°C. Rendi-  
miento: 44 %.

Valoración del nitrógeno (Kjeldahl): N calculado = 8,2%  
20 N encontrado = 7,9%

Valoración de amina en medio acético con ácido percló-  
rico:

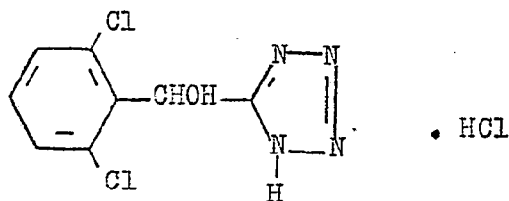
Equivalente de amina calculado = 341,5

Equivalente de amina encontrado = 346.

25

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 2-(α-hidroxi-2,6-diclorobencil)tetrazol



30

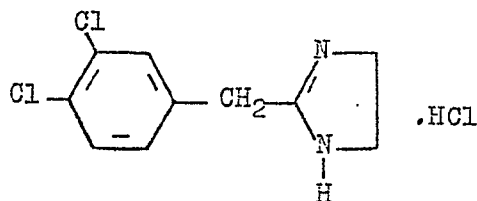
1 Número de clave: CRL 40056

Se agita durante 2 horas a 20°C una solución de 2,3 g (0,035 moles) de azida sódica y 9,5 g (0,035 moles) de clorhidrato de 2,6-dicloromandelimino-metil-éter en 100 ml de metanol. Se filtra el precipitado de cloruro sódico y se evapora a sequedad a vacío. El residuo se recoge en 150 ml de agua, se filtra, se lava con agua y se recristaliza en etanol. La base en solución en 50 ml de etanol se acidula con etanol clorhídrico; se filtra y se recristaliza en metanol. Se obtiene el compuesto CRL 40056 en forma de polvo blanco con un rendimiento del 80 %; p.f. instantáneo: 160-165°C.

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 2-(3,4-diclorobencil)- $\Delta^2$ -imidazolina

15



Número de clave: CRL 40089

a) 3,4-diclorofenil-acetonitrilo

20

25

30

En un reactor de 10 litros se cargan 2 litros de etanol y 977,5 g (5 moles) de cloruro de 3,4-diclorobencilo. Se calienta hasta llegar a reflujo y se vierten lentamente a lo largo de 2 horas, 6 moles de cianuro potásico en solución en 750 cm<sup>3</sup> de agua. Se mantiene el reflujo durante 1 hora. A lo largo de 40 minutos se añade otro mol de cianuro y se lleva a reflujo durante 30 minutos más. Se enfría y se diluye con agua. Se decanta el nitrilo que precipita formando un aceite. Se lava la fase acuosa con 2 litros de éter di-isopropílico y se reúnen la solución orgánica con el aceite. Se lava dos veces la solución del nitrilo en éter di-isopropílico con

1 1,5 litros de agua cada vez. Esta solución se recoge sobre  
125 g de sulfato magnésico anhidro y 12,5 g de negro de hu-  
mo. Se agita y después se deja en reposo. Se filtra y se la-  
va el filtro con 3 litros de éter di-isopropílico que se  
5 reunen con la solución de nitrilo.

b) Clorhidrato de 2-(3,4-diclorofenil)-1-imino-1-metoxi-  
etano

La solución de nitrilo anterior se carga en un reactor  
de 10 litros. Se destila 1 litro de éter di-isopropílico y  
se agregan 176 g (5,5 moles) de metanol anhidro. Se hace  
borbotear el ácido clorhídrico gaseoso manteniendo la tempe-  
ratura del medio de reacción entre 20 y 30°C. Después de pre-  
cipitar el clorhidrato de iminoéter, se mantiene el paso  
de HCl gaseoso durante 1 hora y después se enfría en hielo  
15 hasta descender a unos 5°C. Se filtra, se lava dos veces  
con 800 cm<sup>3</sup> de éter di-isopropílico, se escurre y se seca  
en estufa de vacío a unos 40°C.

Peso de clorhidrato de iminoéter = 931 g (3,85 moles).

Rendimiento con respecto al cloruro de 3,4-dicloroben-  
cilo = 77, 1 %.

P.f. instantáneo (Kofler) = 110-115°C con descompo-  
sición.

Este producto debe ser utilizado rápidamente en la eta-  
pa siguiente.

25 c) 2-(3,4-diclorobencil)- $\Delta^2$ -imidazolina

En un reactor de 10 litros se cargan 5 litros de iso-  
propanol y el iminoéter anterior. Se agregan 462 g (7,7 mo-  
les) de etilendiamina y se calienta a reflujo durante 3 ho-  
ras. Entonces se destilan 5 litros de isopropanol y sobre la  
30 suspensión restante se vierten lentamente 6 litros de solu-

1 ción acuosa de HCl hasta que se obtiene un pH igual o infe-  
rior a 1. Esta solución se lava tres veces con 1 litro de  
éter di-isopropílico y se vierte lentamente con intensa agi-  
tación sobre 1,5 litros de NaOH ( $d = 1,33$ ) diluída en 5 li-  
5 tros de agua. Se desencadena la cristalización mediante la  
base libre del CRL 40089 preparada con antelación y se deja  
cristalizar. Se filtran los cristales y se lavan suspendién-  
dolos dos veces en 4 litros de agua cada vez. Se filtra y se  
lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. La  
10 base se seca en estufa de vacío a  $40^{\circ}\text{C}$ . Se obtiene un peso de  
"base cruda" de 718 g.

d) CRL 40089

Se disuelve la base en 4,8 litros de etanol anhidro con  
14 g de negro de humo y se deja a reflujo durante 30 minutos.  
15 Se filtra en caliente y se hace borbotear ácido clorhídrico  
gaseoso en caliente hasta que el pH es inferior o igual a 2.  
Se deja cristalizar y enfriar a unos  $5-8^{\circ}\text{C}$ . Se filtra, se es-  
curre y se lava tres veces con  $500\text{ cm}^3$  de etanol anhidro. Se  
seca en estufa de vacío a  $40^{\circ}\text{C}$ .

20 La primera masa cristalina da un peso de 576 g de  
CRL 40089.

Se concentra el filtrado hasta unos 2,5 litros, se ha-  
ce hervir durante 15 minutos con 2 g de negro de humo, se  
filtra en caliente y se deja enfriar a unos  $8^{\circ}\text{C}$ . Se filtra de  
25 nuevo, se escurre y se lava tres veces con  $75\text{ cm}^3$  cada vez de  
etanol anhidro. Se seca en estufa de vacío a  $40^{\circ}\text{C}$ .

Se obtiene una segunda masa cristalina de 76 g de  
CRL 40089.

30 Peso total de CRL 40089 = 652 g (2,46 moles).

1 Rendimiento con relación al iminoéter = 63,9 %.  
Rendimiento con respecto al cloruro de 3,4-dicloro-  
bencilo = 49,2 %.

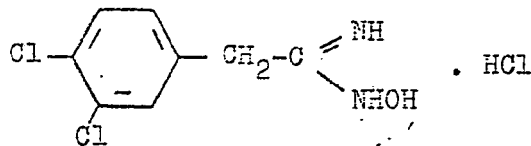
Polvo cristalino acicular blanco.

5 P.f. instantáneo (Kofler) = 227-228°C.  
% de Cl<sup>-</sup> = 13,38 % (teórico = 13,37 %).

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 3,4-diclorofenil-acetamidoxima

10



Número de clave: CRL 40102

15

En un matraz de 500 ml de fondo plano, con agitación magnética, se introducen 200 ml de metanol y 75 ml de agua. Se enfría a 10°C y se agita lentamente. Se añade poco a poco una mezcla de 100 g de bicarbonato potásico y 69,5 g (1 mol) de clorhidrato de hidroxilamina. Se desprende gas carbónico y la temperatura llega a -5°C. Se mantiene la agitación hasta que cesa el desprendimiento de CO<sub>2</sub>. Se filtra el KCl, insoluble en esta mezcla y el precipitado se lava dos veces con 65 ml de metanol.

20

25

Se introduce la solución de hidroxilamina base en un matraz de tres bocas y 1 litro de capacidad, con agitación mecánica, refrigerante y embudo de decantación. Se enfría a 0°C y se agita lentamente. Se introduce la totalidad del nitrilo en solución en el metanol (0,424 moles) y se mantiene la mezcla a 0°C durante 2 horas.

30

Transcurridas éstas, se prepara una solución de hidro-

1 xilamina base a partir de 100 ml de CH<sub>3</sub>OH, 37,5 ml de agua,  
50 g de CO<sub>3</sub>HK y 35 g de clorhidrato de hidroxilamina y des-  
pués se filtra el KCl y se lava el precipitado dos veces con  
20 ml de CH<sub>3</sub>OH. Esta solución se introduce en la mezcla de  
5 reacción, se agita a 0°C durante 14 horas y durante un fin  
de semana a la temperatura ambiente (15-25°C).

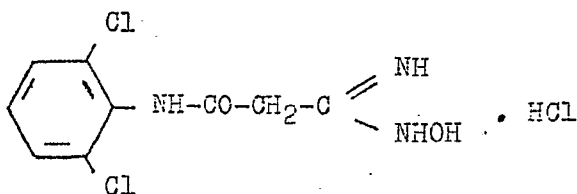
A continuación se agregan a la mezcla 400 ml de agua y  
200 ml de ácido clorhídrico concentrado y después, cambiando  
de recipiente, 750 ml de agua. Se agita durante 1 hora, se  
10 filtra una ligera cantidad de materia insoluble y se expul-  
sa el metanol en el evaporador rotatorio. Se filtra de nue-  
vo una ligera cantidad de materia insoluble. La solución  
acuosa se neutraliza con 270 g de lejía de sosa. Aparece un  
precipitado oleoso que se extrae tres veces con 200 ml de  
15 éter. Se evapora el éter y se expulsan bien las trazas de  
NH<sub>2</sub>OH en el evaporador rotatorio. Se recoge el éter, se se-  
ca el éter sobre sulfato sódico durante una noche.

Se precipita el clorhidrato del producto con 100 ml de  
éter clorhídrico 5 N. Se filtra el precipitado, se lava con  
20 acetato de etilo a reflujo y se seca. Se obtienen 10,8 g de  
CRL 40102, p.f. = 146°C.

Rendimiento = 10 %.

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 2.6-dicloroformanilido-acetami-  
doxima

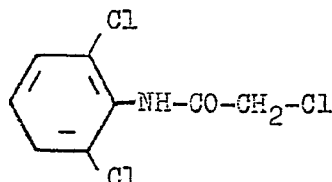


1 Número de clave: CRL 40236

a)  $\alpha$ -cloro-2,6-dicloroacetanilida

5 En un matraz de tres bocas y 1000 ml de capacidad se cargan 0,3 moles (50 g) de 2,6-dicloroanilina y 300 ml de acetona pura. Mientras se agita, se vierten a lo largo de 17 minutos 0,45 moles (50,85 g) de cloruro de cloroacetilo. Se lleva a reflujo 15 minutos después de terminar la introducción del cloruro de ácido. Se enfría. Se vierte en 210 ml de una solución de 100 g de carbonato potásico y 310 ml de agua. Esta solución se vierte en un erlenmeyer de 2000 ml que contiene 300 ml de agua y hielo. Se forma un precipitado. Se filtra y se seca el producto precipitado. Se obtienen 67,8 g de  $\alpha$ -cloro-2,6-dicloroacetanilida de fórmula:

15



Rendimiento = 94 %.

20

b)  $\alpha$ -ciano-2,6-dicloroacetanilida

25

En un erlenmeyer de 1000 ml, con agitación magnética y un refrigerante, se disuelven 20,28 g (0,312 moles) de cianuro potásico en 170 ml de agua destilada. A lo largo de 1 hora se agrega una solución de 67,8 g (0,284 moles) del derivado halogenado anterior en 500 ml de una mezcla de etanol y agua (95:5) en volumen. Se lleva a reflujo durante 4 horas. Se enfría y el etanol se expulsa en el evaporador rotatorio. La fase acuosa residual se extrae tres veces con 100 ml cada vez de  $\text{CHCl}_3$ . La materia insoluble a la vez en agua y en cloroformo se filtra. Está constituida por la casi

30

1 totalidad del nitrilo esperado. Se seca. Peso = 17,4 g. Rendimiento = 26 %.

c) CRL 40236

5 Enfriando en un baño de hielo, se mezcla una solución de 17,06 g (0,316 moles) de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  en metanol y una solución de 22 g (0,316 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en metanol. Se agita durante 10 minutos y se filtra el cloruro sódico. Se introduce el filtrado en un erlenmeyer de 1000 ml. con agitación magnética y refrigeración por baño de hielo. Se  
10 vierte sobre esta solución una solución de 17,4 g (0,076 moles) del nitrilo obtenido en b) en metanol. Se deja agitando durante una noche.

Una cromatografía en capa fina: Eluyente  $\{\text{C}_6\text{H}_6\text{-CH}_3\text{COCH}_3$  (50:50 en volumen)}

15 Placa de gel de sílice (Merck F 254)

Revelado ultravioleta + Draggendorf  
demuestra que el nitrilo ha desaparecido.

20 Se evapora el metanol y el residuo se recoge en 200 ml de agua destilada y se filtra la materia insoluble. Esta materia insoluble se recoge en etanol anhidro. Se seca sobre sulfato magnésico y el sulfato magnésico se elimina después por filtración. Precipita el CRL 40236 con éter clorhídrico.

25 Se recristaliza este clorhidrato en una mezcla de acetato de etilo-metanol.

Peso = 12 g.

Rendimiento = 52,8 %.

% de  $\text{Cl}^-$  medido = 11,43 %.

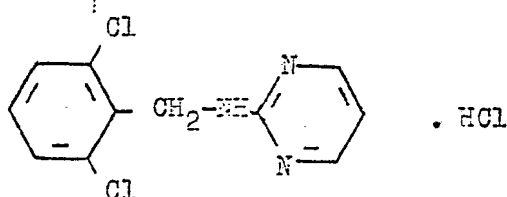
30 % de  $\text{Cl}^-$  teórico = 11,88 %.

1 Punto de fusión instantáneo = 220°C.

EJEMPLO 6

Clorhidrato de 2-(2,6-diclorobencilamino)pirimidina

5



Número de clave: CRL 40243

10

En una solución a 90-95°C de 38 g (0,4 moles) de 2-aminopirimidina, 10,5 g (0,125 moles) de bicarbonato sódico y 100 ml de agua destilada se introducen a lo largo de 1 hora 19,55 g (0,1 moles) de cloruro de 2,6-diclorobencilo y después se deja a 90-95°C durante 4 horas. Se enfría y la materia insoluble se filtra y se lava abundantemente con agua destilada. Esta materia insoluble se recristaliza en acetato de etilo. A continuación se disuelve en caliente en acetato de etilo y se precipita el clorhidrato con éter clorhídrico.

15

Peso = 14 g

20

Rendimiento = 48 %

% de N medido = 4,70 %

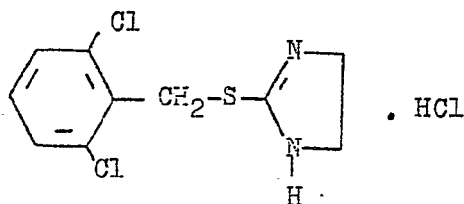
% de N teórico = 4,81 %

Punto de fusión instantáneo = 188°C.

EJEMPLO 7

25

Clorhidrato de 2-(2,6-diclorobencilmercaptop)-Δ<sup>2</sup>-imidazolina



30

Número de clave: CRL 40255

1            Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla cons-  
tituída por 25 g (0,127 moles) de cloruro de 2,6-dicloroben-  
cilo, 12,9 g (0,127 moles) de 2-mercaptoimidazolina y una mez-  
5            cla de 62 ml de etanol al 95 % y 30 ml de etanol. Se filtra  
en caliente y la materia insoluble se lava con etanol en ca-  
liente. La materia insoluble se seca y se valora el nitrógeno  
de esta última mediante ácido perclórico.

          % de N medido = 4,73 %.

          % de N teórico = 4,70 %.

10           Se disuelve el producto en metanol a 40°C y se preci-  
pita el clorhidrato con 40 ml de éter clorhídrico 3,5 N. Se  
filtra y se seca el producto. Se obtienen 21 g de CRL 40255.

          Rendimiento = 55 %.

          Punto de fusión = 260°C (descomposición).

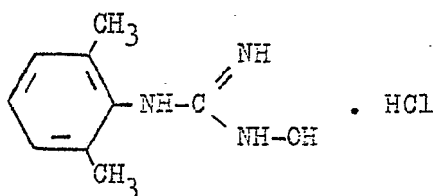
15           % de Cl<sup>-</sup> medido = 11,79 %

          % de Cl<sup>-</sup> teórico = 11,93 %.

#### EJEMPLO 8

#### Glorhidrato de N-(2,6-dimetilfenil)-N'-hidroxiguanidina

20



Número de clave: CRL 40256

25

#### a) N-(2,6-dimetilfenil)tiourea

30

Se disuelve en caliente una suspensión de 0,6 moles  
(72,60 g) de 2,6-dimetilanilina en 600 ml de agua con 0,66 mo-  
les (55 ml) de ácido clorhídrico concentrado 12 N. Se agregan  
0,33 moles (25,08 g) de tiocianato amónico y se calienta du-  
rante 1 hora a 100°C con un baño de aceite. Se enfría y se  
agita durante una noche. Aparece un precipitado. Se deja en-

1 friar la mezcla durante una noche en el refrigerador. Se filtra y se lava con agua helada. Se obtiene la tiourea deseada.

Peso = 41,2 g.

Rendimiento = 38 %.

5 b) 2,6-dimetilfenil-cianamida

Se lleva a 100°C una suspensión de 0,228 moles (41,2 g) de tiourea y 340 ml de agua. Se agrega una solución a ebullición de 2,28 moles de KOH (127,68 g) en 340 ml de agua. Inmediatamente se agrega lo más rápidamente posible una solución saturada caliente de 0,251 moles (95,18 g) de  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  en agua. Se deja a reflujo durante 6 minutos. Se enfría a 0°C. Se filtra el PbS. Se acidula con 150 ml de ácido acético. Precipita la cianamida que se filtra y se lava con agua helada.

15 Peso = 6,6 g.

Rendimiento = 20 %.

c) CRL 40256

Se prepara una solución de 0,108 moles de  $\text{NH}_2\text{OH}$  base en metanol, mezclando y enfriando con un baño de hielo una mezcla de 7,5 g (0,108 moles) de  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  en solución en metanol y 5,83 g (0,108 moles) de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  en solución en metanol. Se filtra el cloruro sódico y el filtrado se introduce en un erlenmeyer con agitación magnética y refrigeración por un baño de hielo. Se introducen 8 g (0,054 moles) de la cianamida anterior y se agita durante 8 horas a 5°C y durante una noche a la temperatura ambiente. Una cromatografía en capa fina {eluyente: etanol-acetona (50:50); placa de gel de sílice (Merck F 254); revelado ultravioleta + Draggendorf} demuestra que la cianamida ha desaparecido. Se evapora el metanol y se recoge en agua destilada.

1           Primero se extrae con éter y después con acetato de etilo. Se ajusta el pH a 11 con hidróxido sódico; se extrae con éter y después con acetato de etilo. Se agrega a la fase acuosa un volumen igual de lejía de sosa y se extrae con éter y  
5           después con acetato de etilo. Una cromatografía en capa fina demuestra que estas seis fracciones así obtenidas tienen una composición idéntica y se reúnen y se secan sobre sulfato magnésico en presencia de negro de humo durante un fin de semana.

10           Se filtra y sobre el filtrado se vierten 11 ml de éter clorhídrico 5 N. El clorhidrato precipita en forma de aceite. Se decanta el aceite en un matraz de fondo redondo y se seca en un desecador durante 24 horas en presencia de  $P_2O_5$  y KOH. Finalmente cristaliza este aceite. Se valora el cloro:

15           % de  $Cl^-$  medido = 14,96 %.  
            % de  $Cl^-$  teórico = 16,47 %.  
            % de  $Cl^-$  teórico para el producto monohidratado = 15,20%

20           Se disuelven 4,30 g del sólido en 43 ml de agua. Se filtra y se despreja la materia insoluble (0,270 g). La fase acuosa tiene un volumen de 45 ml.

            Mediante una pipeta se recoge un miliequivalente = 215,5 mg o sea 2,403 ml de solución y se valora el cloro para controlar.

25           % de  $Cl^-$  medido = 15,81 %.  
            % de  $Cl^-$  teórico = 16,47 %.  
            % de  $Cl^-$  teórico (monohidrato) = 15,20 %.

            Así se obtienen 4,03 g de CRL 40256.

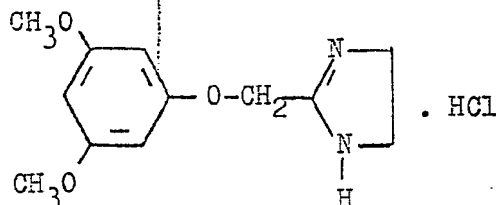
            Rendimiento = 34,7 %.

            La pureza del producto es alrededor del 95 %.

30

EJEMPLO 9

Clorhidrato de 2-(3,5-dimetoxifenoximetil)- $\Delta^2$ -imidazolina



Número de clave: CRL 40264.

10 a) Se disuelven 87,15 g (0,451 moles) de 3,5-dimetoxifenoxi-acetonitrilo en 200 ml de cloroformo anhidro secado sobre cloruro cálcico. Se enfría con un baño de hielo y se añaden 23 g (0,50 moles) de etanol anhidro. Se hace borbotear HCl gaseoso hasta saturación. Se filtra el precipitado y se lava con benceno anhidro. Se seca en el desecador en presencia de KOH y P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtiene el imino-etil-éter correspondiente.

Peso = 50 g.

Rendimiento = 40,3 %.

b) CRL 40264

20 Se disuelven 27,55 g (0,1 moles) del clorhidrato del iminoéter obtenido anteriormente en 100 ml de etanol anhidro. Se añade gota a gota una solución de 6,6 g (0,11 moles) de etilendiamina en etanol anhidro y se lleva a reflujo durante 2 horas. Se enfría y se evapora el disolvente. El residuo se recoge en agua destilada y se extrae con acetato de etilo. Se 25 seca el acetato de etilo sobre sulfato magnésico y se filtra. El clorhidrato se precipita con éter clorhídrico. Se filtra y se recristaliza el clorhidrato en una mezcla de acetona-etanol (50:50 en volumen).

Peso = 14 g.

Rendimiento = 51 %.

30

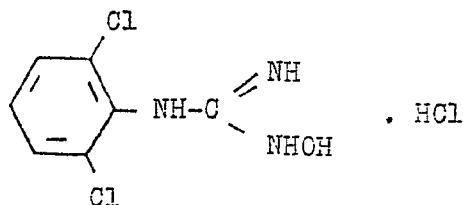
1           % de Cl<sup>-</sup> medido = 13,20 %.

          % de Cl<sup>-</sup> teórico = 13,02 %.

EJEMPLO 10

Clorhidrato de N-(2,6-diclorofenil)-N'-hidroxiguanidina

5



10          Número de clave: CRL 40306

          Enfriando con un baño de hielo, se mezcla una solución de 34,7 g (0,5 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en metanol y una solución de 27 g (0,5 moles) de metilato sódico en metanol. Se filtra el cloruro sódico y esta solución se introduce en un erlenmeyer de 2000 ml con agitación mecánica y refrigeración por baño de hielo. Sobre esta solución se vierte una solución de 39,6 g (0,21 moles) de 2,6-diclorofenil-  
15          cianamida en metanol y se agita a la temperatura ambiente (15-25°C) durante una noche. Se filtra una ligera materia insoluble. Se agrega a la solución metanólica dos veces su volumen de agua destilada. Se filtra una materia insoluble que se desprecia. El filtrado se introduce durante 3 horas en el congelador y se filtra una materia insoluble que se desprecia.  
20          El filtrado se evapora a sequedad, el residuo se recoge en 1000 ml de agua y se pasa a medio ácido con HCl concentrado. Se filtra una materia insoluble que se desprecia. La fase acuosa se lava con éter y el pH se ajusta a 8 teniendo cuidado de no pasar de este valor, con NaOH. Se extrae el éter, se  
25          seca sobre sulfato magnésico y se precipita en el éter el clorhidrato del producto haciendo borbotear HCl gaseoso.  
30

1 Se obtienen 27,6 g de URL 40306.

Rendimiento = 51 %.

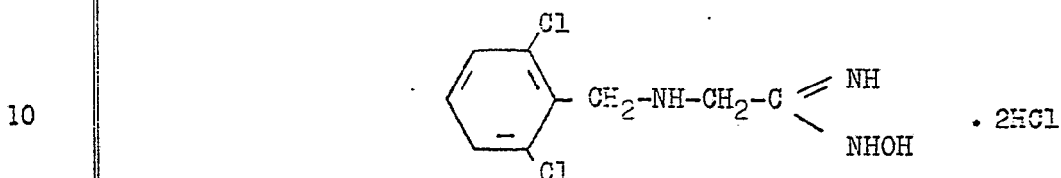
Punto de fusión = 200°C.

% de Cl<sup>-</sup> medido = 13,34 %.

5 % de Cl<sup>-</sup> teórico = 13,84 %.

EJEMPLO 11

Diclorhidrato de (2,6-diclorobencilamino)acetamidoxima



Número de clave: 40344

a) N-(2,6-diclorobencil)ftalimida

15 Se agita a reflujo en 400 ml de dimetilformamida 100 g (0,51 moles) de cloruro de 2,6-diclorobencilo y 103,6 g (0,56 moles) de ftalimida potásica. Se enfría y la materia insoluble se filtra y se lava con agua destilada.

b) 2,6-diclorobencilamina

20 La materia insoluble anterior se disuelve en 500 ml de etanol al 95 %. Se añaden 29,4 g (0,56 moles) de hidrazina hidratada al 98 % y se calienta a reflujo durante 2 horas. Se acidula con HCl concentrado. La materia insoluble se filtra y se desprecia. Se recoge en agua y se neutraliza con lejía de  
25 sosa. Se extrae con acetato de etilo y se separa la fase acuosa. Se lava la fase de acetato de etilo con agua destilada y el acetato de etilo se seca sobre sulfato magnésico. Se filtra el sulfato magnésico y se evapora a sequedad.

c) 2,6-diclorobencilamino-acetonitrilo

30 El residuo anterior se disuelve en 200 ml de etanol

1 anhidro. Se añaden 34 g (0,45 moles) de cloroacetonitrilo y  
50 ml de piridina y después se calienta a reflujo durante  
6 horas. Se enfría, se evapora el etanol y el residuo se re-  
coge en agua destilada. Se extrae con acetato de etilo. El  
5 acetato de etilo se lava con agua destilada y se seca sobre  
sulfato magnésico. Se evapora el acetato de etilo y el resi-  
duo se recoge en metanol.

d) CRL 40344

Se agrega la solución anterior a una solución de 1 mol  
10 de hidroxilamina base en metanol. Se agita a la temperatura  
ambiente durante una noche. Se evapora el metanol y el resi-  
duo se recoge en agua destilada. Se extrae con acetato de  
etilo y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico.  
Precipita el clorhidrato haciendo borbotear clorhídrico ga-  
15 seoso y se recristaliza este último en una mezcla de acetona-  
etanol anhidro (50:50 en volumen).

Peso = 3,4 g.

Rendimiento = 2,1 %

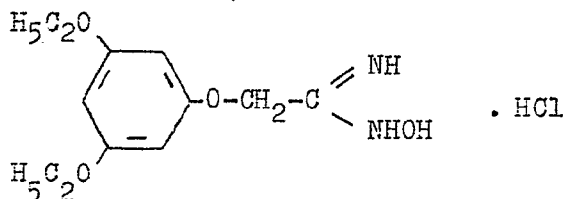
Punto de fusión = 174°C.

20

EJEMPLO 12

Clorhidrato de (3,5-dietoxifenoxi)acetamidoxima

25



Número de clave: CRL 40315

a) (3,5-dietoxifenoxi)acetonitrilo

30

Se mezcla en frío en un matraz de una sola boca, de  
250 ml de capacidad, provisto de un refrigerante, 18,2 g

1 (0,1 moles) de 3,5-dietoxifenol, 14 g (alrededor de 0,1 moles) de carbonato potásico, algunos cristales de yoduro potásico 60 ml de acetona anhidra y 10 ml (0,16 moles aproximadamente) de cloroacetonitrilo.

5 La mezcla de reacción así obtenida se lleva a reflujo y después se sigue la evolución de la reacción por cromatografía; se añaden 10 ml de cloroacetonitrilo 2 horas después de iniciarse el reflujo. Se mantiene a reflujo durante 2 horas más y después se enfría, se evapora la acetona a vacío, se recoge en agua, se extrae con éter, se lava con sosa 1 N y después con agua hasta pH neutro de las aguas de lavado. La fase etérea se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el éter. Se recogen así 19,9 g (rendimiento 90 %) de un aceite cromatográficamente puro.

15 b) CRL 40315

Se disuelven 0,09 moles de (3,5-dietoxifenoxi)acetonitrilo en 100 ml de 1-butanol y se añade esta solución de una sola vez a una solución de 0,2 moles de hidroxilamina base en 20 ml de agua (la hidroxilamina base se ha preparado por neutralización en agua de 14 g de clorhidrato de hidroxilamina con 20 g de bicarbonato potásico). El medio de reacción se lleva a reflujo y se sigue la evolución de la reacción por cromatografía.

25 Al cabo de 2 horas 30 minutos de reflujo se enfría, se evapora el 1-butanol y se recoge en agua; cristaliza la base libre del CRL 40315. Se escurre, se seca y se recogen 21,4 g (rendimiento: 94 %) de base libre (p.f. instantáneo = 138°C). El CRL 40315 se obtiene a partir de una solución de la base en acetato de etilo por adición de etanol clorhídrico y después 30 recristalización en isopropanol.

1

Peso: 20,8 g.

Rendimiento global: 72 %.

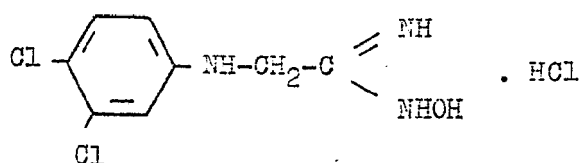
Punto de fusión instantáneo: 174-176°C (descomposición).

5

EJEMPLO 13

Clorhidrato de (3,4-dicloroanilino)acetamidoxima

10



Número de clave: CRL 40375

a) (3,4-diclorofenilamino)acetnitrilo

15

Sobre una solución de 1,5 moles (285 g) de metabisulfito sódico en 600 ml de agua se añaden 300 g de una solución al 30 % de formaldehído. Se lleva a reflujo durante 10 minutos. Se enfría la solución, se filtra la materia insoluble y se completa el volumen a 1000 ml. Se obtiene una solución de 3 M de combinación bisulfítica del formol.

20

Se calienta a reflujo una suspensión de 0,2 moles de 3,4-dicloroanilina en 100 ml de la solución 3 M anterior hasta obtener una solución homogénea. Entonces se prosigue el reflujo durante 10 minutos y se enfría. Aparece un precipitado que se filtra, se lava con agua helada y etanol y después se seca; se obtienen 40 g (rendimiento: 84 %) de 3,4-dicloroanilinometilsulfato sódico.

25

Se disuelven en caliente 40 g del producto anterior en 100 ml de agua y se agrega una solución de 0,16 moles (10,4g) de cianuro potásico en 20 ml de agua. Se lleva a reflujo du-

30

1 rante 1 hora. Aparece un aceite que cristaliza al enfriar.  
Se extrae con cloroformo, se seca el cloroformo sobre sul-  
fato magnésico y se evapora a sequedad. El residuo se reco-  
5 ge en metanol. Se obtiene así una solución metanólica de  
(3,4-dicloroanilino)acetonitrilo.

b) GRL 40375

Se prepara una solución de 0,3 moles de hidroxilamina  
base en metanol (con  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl} + \text{CH}_3\text{ONa}$ ). Se agrega a esta  
solución la solución en metanol del nitrilo obtenido ante-  
10 riormente y se agita durante una noche a la temperatura am-  
biente ( $15-25^\circ\text{C}$ ). Se evapora la solución a sequedad. Se re-  
coge con agua destilada y se extrae con acetato de etilo. Se  
seca el disolvente sobre sulfato magnésico en presencia de  
negro de humo. Precipita el clorhidrato con etanol clorhí-  
15 drico y se recristaliza en metanol.

Peso = 18 g.

Rendimiento = 44 %.

Punto de fusión =  $160-162^\circ\text{C}$ .

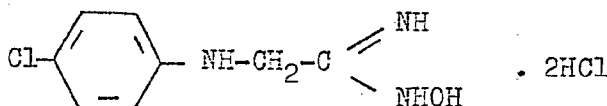
% de  $\text{Cl}^-$  medido = 13,40 %.

20 % de  $\text{Cl}^-$  teórico = 13,12 %.

Dado el caso, la pureza puede ser controlada por cromatografía en capa fina (disolvente: metanol-acetona (50:50 en volumen); placa: gel de sílice (Merck F 254); revelado ultravioleta + Draggendorf).

25 EJEMPLO 14

Diclorhidrato de (4-cloroanilino)acetamidoxima



1 Número de clave: CRL 40424

a) (4-cloroanilino)acetonitrilo

5 Se calienta a reflujo durante 10 minutos una mezcla de 51 g (0,4 moles) de paracloroanilina y 200 ml de una solución 3 M de la combinación bisulfítica del formol. Se enfría y la materia insoluble que aparece se filtra y se lava con agua helada y etanol.

10 Se calienta a reflujo durante 40 minutos la sal anterior en una mezcla de 200 ml de agua y 28,60 g (0,44 moles) de cianuro potásico. Se enfría, se extrae con cloroformo, se seca el cloroformo sobre sulfato magnésico y se filtra. Se evapora el cloroformo y el residuo se recoge en metanol. Se obtiene así una solución metanólica de (4-cloroanilino)-acetonitrilo.

15 b) CRL 40424

20 Se trata la solución anterior con una solución de 0,88 moles de hidroxilamina base en metanol, preparada por la acción de 55,60 g de clorhidrato de hidroxilamina sobre 43,20 g de metilato sódico. Se agita durante una noche a la temperatura ambiente. Se añaden 200 ml de agua a la solución y se evapora el metanol. Se extrae el acetato de etilo. En la solución de acetato de etilo, previamente secada, se precipita el clorhidrato del producto con etanol clorhídrico. Este último se recristaliza en la mezcla de etanol-acetato de etilo 50:50 en volumen.

25 Peso: 24,5 g.

Rendimiento global: 24 %

Punto de fusión: 150°C.

30 % de Cl<sup>-</sup> medido: 26,02 %.

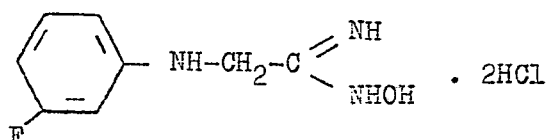
% de Cl<sup>-</sup> teórico: 26,05 %.

1

EJEMPLO 15

Diclorhidrato de (3-fluoranilino)acetamidoxima

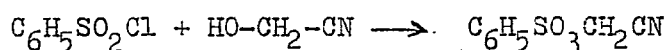
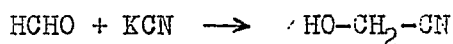
5



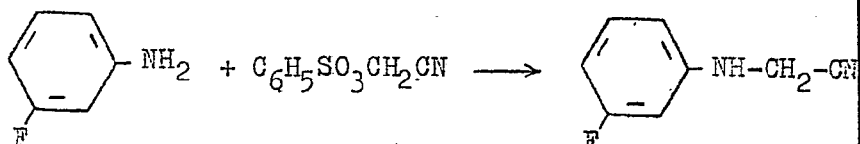
Número de clave: CRL 40469

10

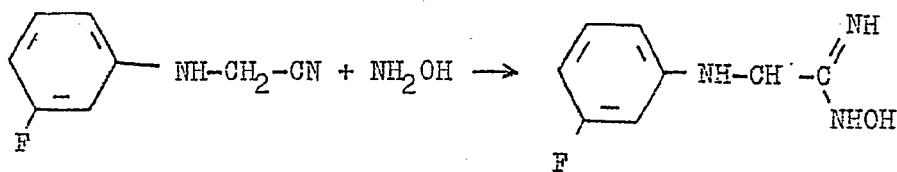
Este compuesto se obtiene con un rendimiento global del 10 % operando según el mecanismo siguiente:



15



20



Punto de fusión: 126-128°C.

% de Cl<sup>-</sup> medido: 27,86 %.

% de Cl<sup>-</sup> teórico: 27,73 %.

25

La pureza es controlada por cromatografía en capa fina (eluyente: tolueno-acetona-amoniaco (30:70:2 en volumen); placa: gel de sílice (Merck F 254); revelado: ultravioleta + Draggendorf).

30

A continuación se resumen los resultados de los ensayos farmacológicos que han sido realizados con los produc-

1       tos de fórmula I.

CRL 1752 (Ejemplo 1)

5       Este producto, en el ratón, presenta por vía intraveno-  
sa una  $DL_{50}$  de  $90 \pm 3$  mg/kg, siendo la  $DL_0$  del orden de  
75 mg/kg.

10       Las propiedades hipotensoras se han estudiado en la  
rata (cuatro animales normotensos y dos animales hiperten-  
sos), recibiendo cada animal 100 mg/kg de CRL 1752 por vía  
oral. Por término medio, la presión arterial disminuyó en  
un 20 % y se observó el retorno a la normalidad al cabo de  
3 horas 30 minutos. La frecuencia cardiaca no fue sensible-  
mente modificada.

CRL 40089 (Ejemplo 3)

15       Este producto es activo sobre el sistema nervioso cen-  
tral.

Interacción con la apomorfina

20       Unos lotes de seis ratas reciben una inyección subcutá-  
nea de apomorfina (0,5 mg/kg) 30 minutos después de la admi-  
nistración de CRL 40089.

El CRL 40089 no modifica la intensidad y la duración  
de las estereotipias inducidas por la apomorfina.

Interacción con la anfetamina

25       Treinta minutos después de la administración de CRL  
40089, las ratas (6 por dosis) reciben una inyección intra-  
peritoneal de 2 mg/kg de anfetamina.

Desde la dosis de 0,25 mg/kg, el CRL 40089 provoca un  
aumento de la duración de las estereotipias anfetamínicas.  
Este efecto aparece netamente a partir de la dosis de 1 mg/kg.

30       Con el fin de verificar si esta potencialización de los  
efectos de la anfetamina era verdadera o debida a un bloqueo

1 de la degradación de la anfetamina, se investigó la acción  
del CRL 40089 en presencia de SKF 525 A (12 animales por  
dosis).

5 El CRL 40089 potencializa la duración de las estereotipias  
producidas por la asociación anfetamina-SKF 525 A.

Interacción con la reserpina

Cuatro horas después de la administración intraperitoneal de 2,5 mg/kg de reserpina, los ratones reciben el CRL 40089 (6 animales por dosis).

10 1 - Acción sobre la temperatura

A unas dosis de 0,5 y 2 mg/kg, el CRL 40089 ejerce un antagonismo muy parcial frente a la hipotermia reserpinica.

2 - Acción sobre la ptosis

15 Desde la dosis de 0,5 mg/kg, el CRL 40089 desencadena una elevación de la ptosis palpebral inducida por la reserpina. Este efecto es casi máximo a 2 mg/kg.

Interacción con la oxotremorina

20 Treinta minutos después de la administración de CRL 40089, los ratones (6 por dosis) reciben una inyección de oxotremorina (0,5 mg/kg I.P.).

1 - Acción sobre la temperatura

Desde la dosis de 0,5 mg/kg, el CRL 40089 se opone al efecto hipotermizante de la oxotremorina.

25 La oxotremorina produce una mortalidad importante en los ratones que han recibido el CRL 40089 a la dosis de 32 mg/kg.

2 - Acción sobre los temblores

30 El CRL 40089 no modifica la intensidad de los temblores producidos por la oxotremorina.

1        3 - Acción sobre los síntomas colinérgicos periféricos

El CRL 40089 no modifica prácticamente la exageración de las secreciones lacrimales y salivares y de la defecación que aparece en el ratón que ha recibido una inyección de oxotremorina.

5        Acción sobre el ensayo de las cuatro placas, la tracción y el electrochoque

10        El ensayo se practica sobre lotes de 10 ratones sensibles (IVIC CEBA), 30 minutos después de la administración de CRL 40089.

El CRL 40089 no produce modificación del número de pasos castigados, no provoca incapacidad motriz mayor ni se opone a los efectos convulsivos del electrochoque pero agrava sus efectos letales (8 a 32 mg/kg).

15        Acción sobre la motilidad

1 - Motilidad espontánea

La motilidad de los ratones se registró 30 minutos después de la administración del CRL 40089 (6 animales por dosis, 12 testigos).

20        Desde la dosis de 0,5 mg/kg, el CRL 40089 produce una disminución de la locomoción. Este efecto aumenta con la dosis de CRL 40089.

2 - Motilidad residual

25        Después de 18 horas de permanencia en los actímetros, los ratones (6 por dosis, 12 testigos), reciben el CRL 40089 y el registro de la motilidad comienza 30 minutos después de la administración del producto.

30        El CRL 40089 no provoca modificación neta de la motilidad de los ratones habituados a su recinto.

1        3 - Recuperación motriz después de la agresión hipóxica

Los ratones (10 por dosis, 20 testigos) son sometidos a una anoxia por depresión 30 minutos después de la administración del CRL 40089 y después se mide su motilidad durante 10 minutos.

El CRL 40089 no produce mejora de la recuperación motriz en el ratón anoxiado.

5        Acción sobre la agresividad entre grupos

10        Unos lotes de 3 ratones que han permanecido durante tres semanas en cada una de las mitades de una misma jaula son puestos en presencia 30 minutos después de haber recibido el CRL 40089 y se observa el número de combates que se producen durante los 15 minutos siguientes.

15        A todas las dosis ensayadas, el CRL 40089 inhibe el comportamiento agresivo de los ratones.

En conclusión, el CRL 40089 es un agente antidepresor de intensidad moderada que ejerce efectos sedantes y efectos sobre la excitación simpática periférica.

20        CRL 40306 (Ejemplo 10)

Este producto, que tiene propiedades hipotensoras, ha sido estudiado en la rata normotensa con un primer lote de 5 animales que reciben cada uno:

a) una primera dosis (100 mg/kg) de CRL 40306 por vía oral.

25        La presión arterial de los animales pasa por término medio de 114 a 84 mm Hg, es decir -24 % en 1 hora (significativo al 5 % en este momento, aunque una de las ratas no presenta hipotensión. Si el porcentaje de variación se calcula sobre las cuatro ratas que reaccionan, se obtiene una hipotensión del 31 %). La presión arterial aumenta a continuación progresivamente y es de 94 mm Hg al cabo de 2 horas de

30

1 la administración del producto y permanece a este nivel durante 4 horas (-18 % no significativo).

5 Su frecuencia cardiaca pasa de 480 a 330 latidos por minuto en 30 minutos, permanece a este nivel durante 2 horas (-28 %, significativo al 5 %) y después aumenta progresivamente para ser de 460 latidos/minutos al cabo de 4 horas. Todas las ratas han presentado bradicardia.

b) una segunda dosis (100 mg/kg) 4 horas más tarde, por vía oral.

10 La presión arterial pasa a 80 mm Hg (-29 % con relación al principio del ensayo) en 30 minutos y durante más de las 2 horas que dura la observación (significativo al 1 %). Todas las ratas presentan hipotensión. La frecuencia cardiaca no disminuye como después de la primera administración, pasa  
15 solamente a 420 latidos/minuto (-13 % no significativo).

Un segundo lote de ratas recibe el CRL 40306 por vía oral a dosis de 10 mg/kg administradas en seis veces cada 30 minutos.

20 La presión arterial disminuye progresivamente después de cada administración; esta hipotensión es significativa al 5 % para la dosis global de 30 mg/kg (la presión arterial pasa por término medio de 108 a 84 mm Hg, es decir -20 %), al 1 % para 40 mg/kg (-26 %, la presión arterial mínima llega a 78 mm Hg); al 1 0/00 para 50 mg/kg (la misma hipotensión pero  
25 efecto más regular).

La frecuencia cardiaca disminuye desde las primeras administraciones pero esta bradicardia solo es significativa a partir de la dosis de 40 mg/kg (-20 % por paso de 455 a 360 latidos/minuto); la dosis suplementaria de 10 mg/kg ya no es  
30 bradicardizante.

1 Una dosis suplementaria de 50 mg/kg produce una hipotensión un poco más importante (-29 %, nivel mínimo alcanzado: 75 mm Hg, significativo al 1 °/oo durante más de 2 horas).

5 La frecuencia cardiaca disminuye al cabo de 30 minutos en 24 % durante menos de 1 hora (significativo al 5 %).

La acción hipotensora de la dosis única de 100 mg/kg por vía oral ha sido confirmada en 8 ratas normotensas. La presión arterial disminuye por término medio un 22 %, pasa  
10 de 113 a 86 mm Hg en 30 minutos; este efecto es significativo al 1 % y dura 5 horas, en cuyo momento la presión arterial ha subido a 102 mm Hg.

La frecuencia cardiaca de todos los animales disminuye; pasa por término medio de 420 a 350 latidos/minuto, es decir  
15 -17 % significativo al 1 %, durante 2 horas. La frecuencia cardiaca vuelve a su nivel inicial al cabo de 3 horas.

Los ensayos efectuados en el perro despierto y en el perro anestesiado con Nembutal demuestran que el CRL 40306 es una sustancia hipotensora que actúa a nivel ganglionar  
20 (D.M.P.P. disminuído) por una parte, y al nivel de la terminación nerviosa simpática (efecto  $\alpha$ -bloqueador) por otra parte.  
CRL 40344 (Ejemplo 11)

Este producto, a la dosis de 100 mg/kg por vía oral, reduce la tensión arterial de la rata despierta normotensa  
25 en un 20 % aproximadamente.

CRL 40315 (Ejemplo 12)

Este producto ha sido estudiado en suspensión en una solución gomosa (goma arábica) por vía intraperitoneal bajo un volumen de 20 ml/kg en el ratón.  
30

1 Pretoxicidad

A grandes dosis, 256 mg/kg, 512 mg/kg y 1024 mg/kg, se observa una sedación con temblores. La DL<sub>0</sub> es superior a 256 mg/kg en el ratón.

5 Acción sobre la motilidad

1) Motilidad espontánea

Treinta minutos después de la administración del CRL 40315, se observa una disminución a la mitad de la motilidad espontánea.

10 2) Motilidad residual

Al cabo de 18 horas de permanencia en los actímetros, los ratones reciben el CRL 40315 (6 animales por dosis, 12 testigos), al cabo de 30 minutos sin registro, se observa su motilidad durante 30 minutos. A la dosis de 32 mg/kg, el CRL 40315 produce una recuperación de la actividad en el ratón habituado a su recinto.

15

3) Recuperación motriz después de agresión hipóxica

Treinta minutos antes de sufrir una anoxia hipóbara, los ratones (10 por dosis, 20 testigos) reciben CRL 40315, y después se observa su motilidad durante 10 minutos. Según esta técnica se constata que no se produce ninguna mejora motriz en el ratón que ha sufrido una anoxia hipóbara.

20

CRL 40375 (Ejemplo 13)

Este producto fue administrado en solución acuosa a un volumen de 5 ml/kg en la rata y de 20 ml/kg en el ratón.

25

Toxicidad

La DL<sub>50</sub> del CRL 40375 por vía oral en la rata macho es de 245 mg/kg. En el ratón, por vía oral, el CRL 40375, a unas dosis de 512 mg/kg y 1024 mg/kg, produce la aparición de temblores preconvulsivos y después de convulsiones clónicas se-

30

1 guidas de la muerte, 45 minutos (a 512 mg/kg) y respectivamente 20 minutos (a 1024 mg/kg) después de la administración. En el ratón, la DL<sub>0</sub> por vía oral es superior a 128 mg/kg.

Acción sobre el sistema nervioso central

5 El CRL 40375 a dosis altas produce una prolongación de las estereotipias anfetamínicas en la rata. A unas dosis de 32 y 128 mg/kg, el CRL 40375 se opone de forma moderada a la acción hipotermizante de la exotremorina. Finalmente, en el ratón, disminuye la motilidad espontánea.

10 Acción sobre la tensión arterial

En la rata despierta espontáneamente hipertensa, las medidas de la presión arterial dieron los resultados siguientes:

15 a) por vía no sangrante, a la dosis por vía oral de 10 mg/kg/día durante 5 días, se observa una hipotensión máxima del 16 % alcanzado en las primeras 24 horas;

20 b) por vía sangrante, la dosis de 5 mg/kg de CRL 40375 por vía oral produce una hipotensión significativa del 12 %; la dosis máxima hipotensora por vía oral es de 5 mg/kg pero es necesario utilizar una dosis de 10 mg/kg para observar todavía un efecto hipotensor al cabo de 24 horas.

25 En la rata despierta normotensa (por vía no sangrante), el CRL 40375 por vía intravenosa a las dosis sucesivas de 0,5, 1 y 2,5 mg/kg, posee un efecto hipotensor durante más de 24 horas y el síntoma de relajamiento de la membrana nictitante dura igualmente varios días.

En el perro despierto o anestesiado con Nembutal, el CRL 40375 por vía oral es hipotensor a la dosis de 5 mg/kg.

30 En el ratón anestesiado con Nembutal, el CRL 40375 es hipotensor a la dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa.

1 En el hombre, el CRL 40375, en forma de píldoras, comprimidos o ampollas inyectables, ha dado buenos resultados en el tratamiento de la hipertensión a razón de 1 a 2 ampollas por día conteniendo 5 mg de CRL 40375 y de 1 a 2 comprimidos o píldoras por día conteniendo cada uno 10 mg de CRL 40375.

5 CRL 40424 (Ejemplo 14)

El CRL 40424 en solución en agua destilada ha sido administrado por vía intraperitoneal a un volumen de 20 ml/kg en el ratón y 5 ml/kg en la rata.

10 Toxicidad

En el ratón, la  $DL_{50}$  es superior a 256 mg/kg. En la rata, por vía oral, la  $DL_{50}$  es de 450 mg/kg.

Acción sobre el sistema nervioso central

15 En la rata, el CRL 40424 ejerce un efecto sedante con hipomotilidad y disminución de la agresividad; potencializa las estereotipias anfetamínicas y presenta un antagonismo moderado de la hipotermia provocada por la oxotremorina.

Acción sobre la presión arterial

20 El CRL 40424 en la rata despierta espontáneamente hipertensa ejerce una acción hipotensora por vía oral a la dosis de 10 mg/kg/día.

25 En el hombre, en forma de píldora dosificada a 10 mg, con 2 a 3 tomas al día, el CRL 40424 ha dado excelentes resultados como hipotensor.

CRL 40469 (Ejemplo 15)

La acción hipotensora del CRL 40469 ha sido puesta en evidencia en la rata despierta espontáneamente hipertensa.

30 A la dosis de 100 mg/kg por vía oral, el CRL 40469 provoca una disminución de la presión arterial en todos los ani-

1 males (lote de ensayo de 7 ratas) que pasa por término me-  
dio en 30 minutos de 165 a 110 mm Hg, es decir -31 % (dismi-  
nución significativa) permanece a este nivel durante 5 horas  
5 y después disminuye todavía ligeramente en porcentaje (-32%)  
la frecuencia cardiaca disminuye (-5 %) al cabo de hora y  
media.

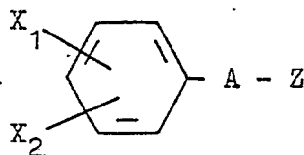
A la dosis de 40 mg/kg por vía oral, 2 horas después  
de la primera administración, la presión arterial disminu-  
ye en todos los animales (6 ratas) y pasa por término medio  
10 de 165 a 120 mm Hg, es decir -28 % (disminución significati-  
va) y permanece a este nivel durante 5 horas (duración de las  
observaciones); la frecuencia cardiaca no es modificada, per-  
manece en 370 latidos/minuto.

15 A la dosis de 10 mg/kg, por vía oral, en un lote de  
ensayo de 6 ratas, se observa que la presión arterial de  
5 ratas no es modificada siendo la 6ª rata la única que pre-  
senta una disminución (-30%) de la presión arterial en 1 ho-  
ra.

20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-  
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una fenilamidi-  
na sustituida de fórmula general:



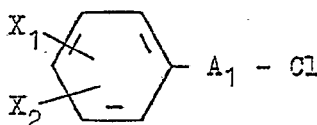
30 donde



1 en presencia de HCl.

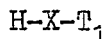
2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

5



10

(donde X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son los definidos anteriormente y A<sub>1</sub> representa preferiblemente el grupo -CH<sub>2</sub>-) con un derivado amidino de fórmula:



(donde X es NH o S y T<sub>1</sub> representa el grupo 2-pirimidinilo, el grupo 2- $\Delta^2$ -imidazolinilo o el grupo 2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo)).

15

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA FENILAMIDINA SUSTITUIDA.

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y dos páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 24 enero de 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.

30