

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE 449.161 del 23-6-76

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

6 MAR. 1978
CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION

11	NUMERO	461262
22	FECHA DE PRESENTACION	30-7-77

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	26563		23-6-75		Inglaterra
(la fecha de completación de la solíc. provisional se dará oportunamente)					

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D		1

64	TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDINAS.	

71	SOLICITANTE (S)
MAR-PHA SOCIETE D'ETUDE ET D'EXPLOITATION DE MARQUES.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
25 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris, Francia.	

72	INVENTOR (ES)
Jean-Claude Hardy; Jean Mardiguian; Michel Mestre y René Millischer, todos ellos de nacionalidad francesa.	

73	TITULAR (ES)

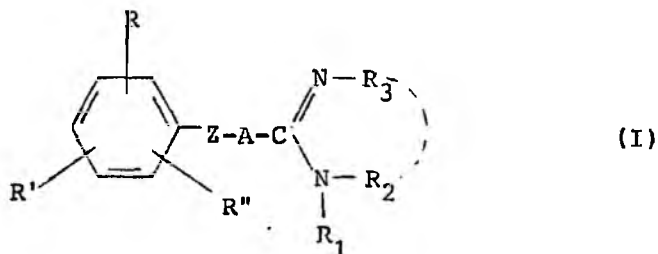
74	REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU	

1

Esta invención tiene por objeto nuevas amidinas utilizables como medicamentos.

Estos compuestos responden a la fórmula general:

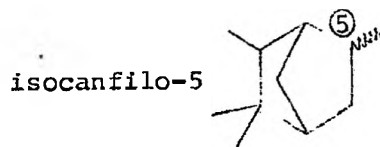
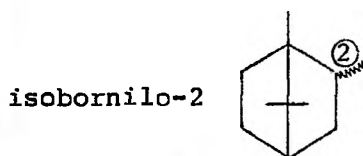
5



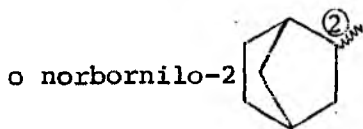
10

donde el sustituyente R, que se encuentra en posición orto, meta o para con respecto a Z, es uno de los radicales terpénicos siguientes, de configuración exo o endo:

15



20

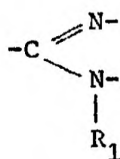


25

R' y R" son iguales o diferentes y representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o halógeno (Cl, Br, I o F), un grupo alquilo o alcoxi, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo nitro o ciano; Z es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno o de azufre; A es un radical alquileo, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono o el radical $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$; R₁ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo hidroxietilo o bencilo; R₂ y R₃ son átomos de hidrógeno o, unidos, representan un radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, formando así con el radical

30

1

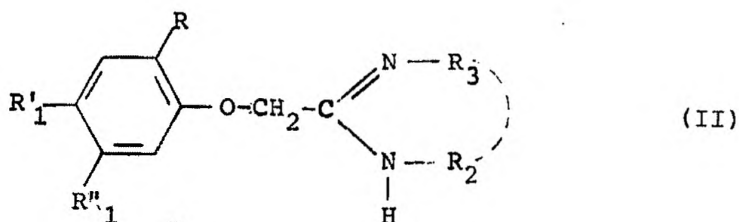


5

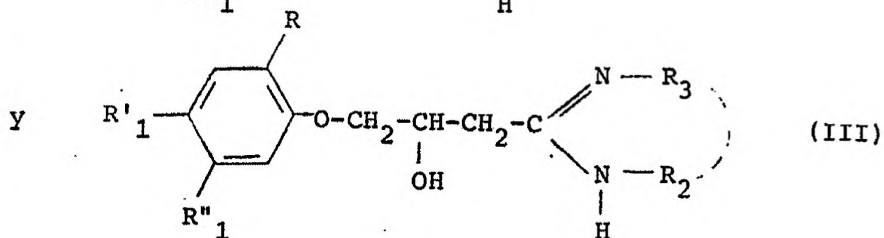
al que están unidos un ciclo de Δ^2 -imidazolina o de 1,4,5,6-tetrahidropirimidina.

Esta invención se refiere más especialmente a las amidinas de fórmula:

10



15

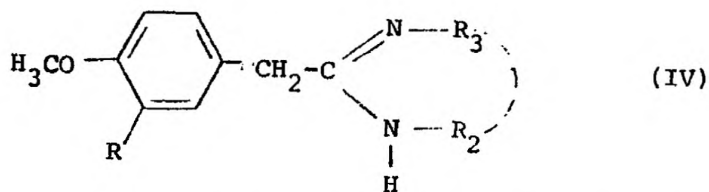


20

donde R, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que en la fórmula (I), R'₁ es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo metilo o nitro y R''₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Esta invención se refiere igualmente a las amidinas de fórmula:

25

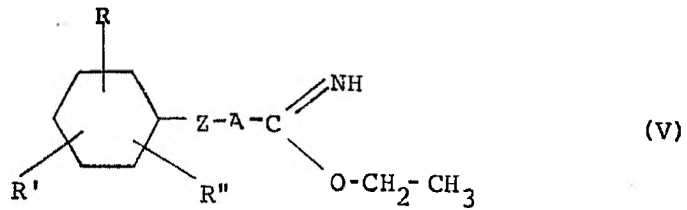


30

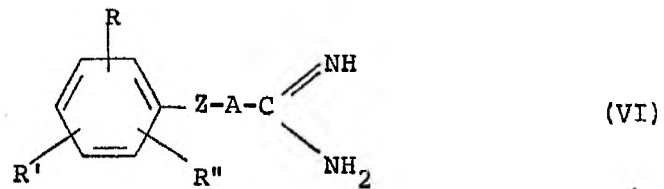
donde R, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que en la fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados

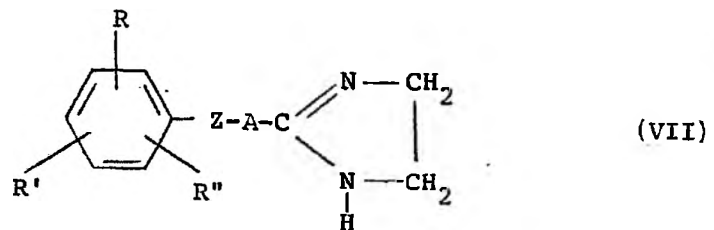
1 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



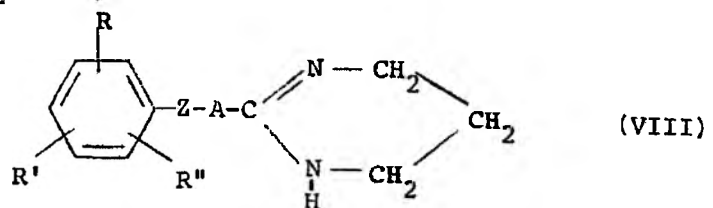
10 donde R, R', R'', Z y A tienen el mismo significado que en la fórmula (I), con amoníaco en medio alcohólico anhidro, cuando se desea preparar los compuestos de fórmula (I) donde R₁, R₂ y R₃ son átomos de hidrógeno, es decir, los compuestos de fórmula:



20 o con etilendiamina en medio alcohólico, a la temperatura de reflujo del disolvente, cuando se desea preparar los compuestos de fórmula (I) donde R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ y R₃ forman unidos un radical -CH₂-CH₂-, es decir, los compuestos de fórmula:



30 o con 1,3-diaminopropano en medio alcohólico, cuando se desea preparar los compuestos de fórmula (I) donde R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ y R₃ forman unidos un radical -CH₂-CH₂-CH₂-, es decir, los compuestos de fórmula:



1

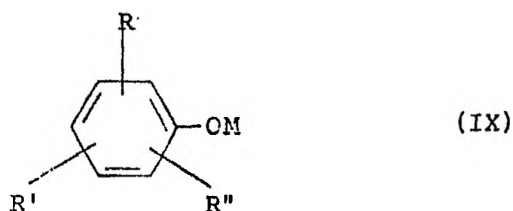
Como medios alcohólicos utilizables podemos citar, por ejemplo, los medios metanólico y etanólico.

5

Los compuestos de fórmula (I) donde R_1 es un grupo alquilo pueden ser obtenidos por alquilación de los compuestos de fórmula (I) donde R_1 es un átomo de hidrógeno.

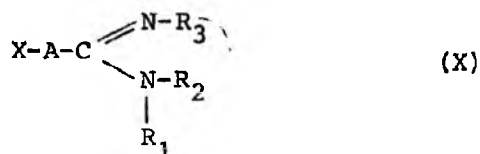
Los compuestos de fórmula (I) donde Z es un átomo de oxígeno pueden ser preparados también condensando un fenato de fórmula:

10



15

donde R, R' y R'' tienen el mismo significado que en la fórmula (I) y M es un metal alcalino, especialmente sodio, con un derivado de fórmula:



20

donde A, R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula (I) y X es un átomo de halógeno, en particular un átomo de cloro.

25

Los compuestos de fórmula (I) poseen propiedades farmacológicas interesantes. Presentan en especial actividades bacteriostáticas, espasmolíticas, coronarodilatadoras, analgésicas, anti-inflamatorias, antidepresivas, vasoconstrictoras y antisecretoras gástricas.

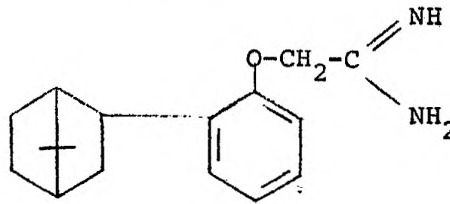
30

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

1

EJEMPLO 1

5



(orto-isobornilfenoxiacetamida)

Preparación

10

Se deja en reposo a la temperatura ambiente, durante 2 días, una solución de 14,06 g (0,04 moles) de clorhidrato de orto-isobornilfenoxiacetimidato de etilo en 400 ml de metanol saturado de amoniaco. Después de evaporar, se recristaliza el residuo en etanol y se obtienen 7,3 g de producto puro en forma de clorhidrato, p.f. 278-280°C.

15

Características analíticas

Peso molecular: 322,8

Fórmula empírica: C₁₈H₂₇ClN₂O

Composición centesimal:

20

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado	66,96	8,43	8,68	10,98
Encontrado	67,15	8,5	8,78	11,05

Espectro infrarrojo

25

En dispersión en KBr, las bandas características principales son las siguientes:

-C=N[⊕] 1695 cm⁻¹

Enlace éter 1220 cm⁻¹

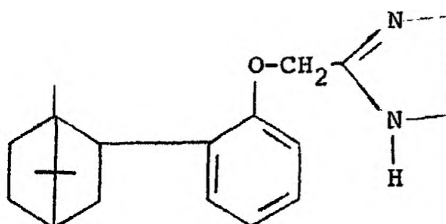
Resonancia magnética nuclear

30

En solución en dimetilsulfóxido, se observa con respecto al hexametildisilano (HMDS):

1	Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,55 ppm
		CH ₃ gemelos	0,75 ppm (doblete)
		protón endo	3,3 ppm (triplete)
	Amidina		9,2 ppm
5	Núcleo aromático		7,05 ppm (no resuelto).

EJEMPLO 2



2-(orto-isobornilfenoximetil)— Δ^2 -imidazolina

Preparación

15 A una solución de 35,2 g (0,1 moles) de clorhidrato de orto-isobornilfenoxi-acetimidato de etilo en 200 ml de etanol se añaden 8,6 ml (0,13 moles) de etilendiamina y se calienta a reflujo durante 7 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de evaporar, se alcaliniza el residuo con amoníaco y se extrae con éter. Después de varios lavados con agua
20 de la solución etérea y evaporación del disolvente, se obtienen 9,8 g de producto en forma de base, p.f. 136-138°C.

A partir de la base anterior se obtiene el clorhidrato por acción de una solución valorada de ácido clorhídrico. Se precipita por adición de éter. Así se obtienen 10,1 g del
25 clorhidrato que funde con descomposición a 310-315°C.

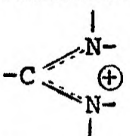
Características analíticas

Peso molecular: 348,0
Fórmula empírica: C₂₀H₂₉ ClN₂O
30 Composición centesimal:

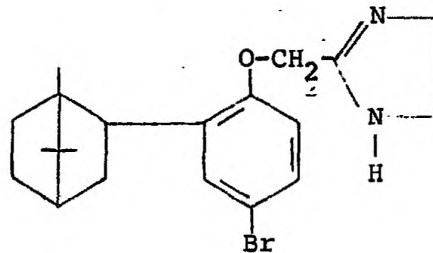
	C	H	N	Cl
Calculado	68,84	8,36	8,03	10,16
Encontrado	68,70	8,50	7,85	10,0

Espectro infrarrojo

En dispersión en KBr, se observan las siguientes bandas de absorción:

Isobornilo	CH ₂ , CH ₃	2940, 2870 cm ⁻¹ 1460, 1470 cm ⁻¹ 1370, 1380 cm ⁻¹
Imidazolina	NH	3050, 2800, 2660 cm ⁻¹
		1625 cm ⁻¹
Núcleo aromático		1600, 1490 cm ⁻¹
-O-CH ₂ -		1260, 1070 cm ⁻¹

EJEMPLO 3



2-(2-Isobornil-4-bromo-fenoximetil)- Δ^2 -imidazolina

Preparación

A una solución de 25,8 g (0,06 moles) de clorhidrato de 2-isobornil-4-bromo-fenoxi-acetimidato de etilo en 250 ml de etanol se añaden 5,2 ml (0,078 moles) de etilendiamina y se calienta a reflujo durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno. Después se evapora y el residuo se recoge en éter. El precipitado formado se lava abundantemente con agua y después se recrystaliza en metanol. Se obtienen 7,7 g de producto puro en forma de clorhidrato, p.f. 267-269°C.

1 Características analíticas

Peso molecular: 427,8
Fórmula empírica: $C_{20}H_{28}BrClN_2O$
Composición centesimal:

5

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Br</u>	<u>Cl</u>
Calculado	56,15	6,59	6,55	18,68	8,29
Encontrado	56,20	6,68	6,42		

Espectro infrarrojo

En dispersión en Nujol, las bandas principales son:

10 NH 3040, 2800, 2660 cm^{-1}



Núcleo aromático 1610, 1490 cm^{-1} .

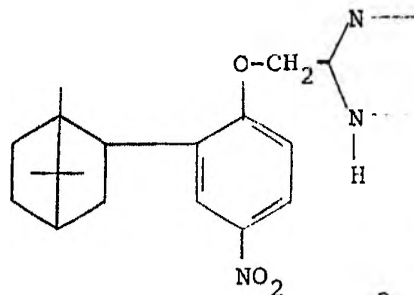
Resonancia magnética nuclear

15 En solución en metanol deuterado, se observa con respecto al trimetilsilano (TMS):

20

Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,6 ppm
	CH ₃ gemelos	0,78 ppm
Imidazolina	-CH ₂ -	3,95 ppm
	NH	3,9 ppm
	-O-CH ₂ -	5 ppm
	Núcleo aromático, protones	6,95, 7,23, 7,35 ppm

EJEMPLO 4



30 2-(2-Isobornil-4-nitro-fenoximetil)- Δ^2 -imidazolina

1 Preparación

5 A una solución de 27,8 g (0,07 moles) de clorhidrato de 2-isobornil-4-nitro-fenoxi-acetimidato de etilo en 300 ml de etanol se añaden 6 ml (0,09 moles) de etilendiamina y se calienta a reflujo durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de filtrar y evaporar, se aislan 15 g de cristales pardos que se tratan con cloroformo a ebullición y se recristalizan en una mezcla de isopropanol-etanol. Así se obtienen 8,2 g de producto puro en forma de clorhidrato, p.f. 264-266°C (con descomposición).

10

Características analíticas

Peso molecular: 379,9

Fórmula empírica: $C_{20}H_{28}ClN_2O_3$

Composición centesimal:

15

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado	63,23	7,44	7,37	9,33
Encontrado	63,1	7,25	7,50	9,45

Espectro infrarrojo

20

En dispersión en Nujol, las bandas de absorción principales son las siguientes:

NH 3040, 2820, 2660 cm^{-1}



NO₂ 1520, 1350 cm^{-1}

25

Resonancia magnética nuclear

En solución en metanol deuterado, se observa con respecto al HMDS:

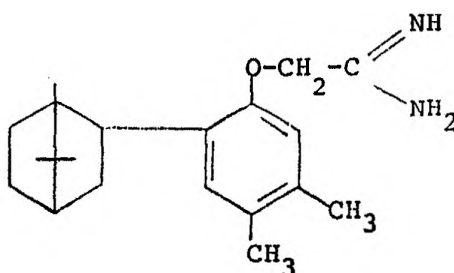
30

Isobornilo:	CH ₃ cabeza de puente	0,65 ppm
Isobornilo:	CH ₃ gemelos	0,8 ppm
	Protón endo	3,4 ppm (triplete)

1	Imidazolina	CH ₂	4,0 ppm
	-O-CH ₂ -		5,2 ppm
	Núcleo aromático		7,08, 8,05, 8,18 ppm

EJEMPLO 5

5



10

2-Isobornil-4,5-dimetil-fenoxiacetamidina

Preparación

15

Se deja en reposo a la temperatura ambiente, durante 4 días, una solución de 27 g (0,07 moles) de clorhidrato de 2-isobornil-4,5-dimetil-fenoxiacetimidato de etilo en 1 litro de etanol saturado de amoniaco. Se filtra y después se evapora a presión reducida. El producto crudo obtenido se cristaliza en una mezcla de alcohol/acetona (8:2). Finalmente se obtienen 12,9 g de producto puro en forma de clorhidrato, p.f. 268°C (con descomposición).

20

Características analíticas

Peso molecular: 350,9

Fórmula empírica: C₂₀H₃₁ClN₂O

Composición centesimal:

25

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado	68,45	8,90	7,98	10,11
Encontrado	68,30	8,80	8,12	9,90

Espectro infrarrojo

30

En dispersión en KBr, las bandas principales son las siguientes:

1



Núcleo aromático 1620, 1510 cm^{-1}

Enlace éter 1200 cm^{-1}

5

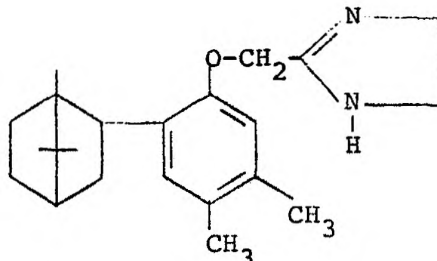
Resonancia magnética nuclear

En solución en dimetilsulfóxido, se observa con respecto al HMDS:

Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,55 ppm
	CH ₃ gemelos	0,73-0,79 ppm
10	Protón endo	3,3 ppm
	Núcleo aromático CH ₃	2,1 ppm
	Protones	6,63-7 ppm
	Amidina NH	9,15 ppm

15

EJEMPLO 6



20

2-(2-Isobornil-4,5-dimetil-fenoximetil)- Δ^2 -imidazolina

Preparación

25

A una solución de 30,8 g (0,08 moles) de clorhidrato de 2-isobornil-4,5-dimetil-fenoxiacetimidato de etilo en 250 ml de etanol se añaden 6,6 ml (0,1 moles) de etilendiamina y se calienta a reflujo durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de evaporar, se recoge el residuo en éter, se separa el precipitado y a continuación se alcaliniza con amoníaco y se extrae con éter. Después de evaporar el disolvente se aislan 22,15 g de producto en forma de base.

30

1 El clorhidrato se prepara por adición a la base de una solu-
ción valorada de ácido clorhídrico en etanol, evaporación
del disolvente y cristalización del residuo obtenido en éter
anhidro. Así se obtienen 24 g de clorhidrato puro que funde
5 a 262-264°C.

Características analíticas

Peso molecular: 376,9

Fórmula empírica: $C_{22}H_{33}ClN_2O$

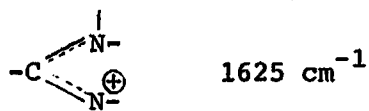
Composición centesimal:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
10 Calculado	70,09	8,83	7,43	9,40
Encontrado	70,20	8,72	7,60	9,25

Espectro infrarrojo

15 En dispersión en KBr, las bandas de absorción
principales son las siguientes:

NH 3040, 2800, 2660 cm^{-1}



20 -O-CH₂- 1260 cm^{-1}

Resonancia magnética nuclear

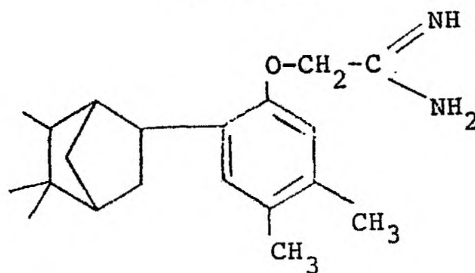
En solución en deuterocloroformo, se observa con
respecto al TMS:

25 Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,6 ppm
	CH ₃ gemelos	0,75-0,80 ppm
	Protón endo	3,3 ppm (triplete)
Imidazolina	-CH ₂ -	3,85 ppm
	NH	10,4 ppm
	-O-CH ₂	4,95 ppm
30 Núcleo aromático	CH ₃	2,15 ppm
	Protón	6,55-7 ppm

1

EJEMPLO 7

5



2-Isocanfil-4,5-dimetil-fenoxiacetamidina

Preparación

10

Se deja en reposo a la temperatura ambiente, durante 2 días, una solución de 26,6 g (0,07 moles) de clorhidrato de 2-isocanfil-4,5-dimetil-fenoxiacetimidato de etilo en 500 ml de etanol saturado de amoníaco. Después de evaporar, se cristaliza el residuo en alcohol y se obtienen 14 g de producto puro en forma de clorhidrato, p.f. 236-238°C.

15

Características analíticas

Peso molecular: 350,9

Fórmula empírica: C₂₀H₃₁ClN₂O

Composición centesimal:

20

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado	68,45	8,90	7,98	10,11
Encontrado	68,62	8,80	7,85	10,20

Espectro infrarrojo

25

En dispersión en KBr, las bandas de absorción características son las siguientes:

$\overset{\oplus}{\text{C}}=\text{N}$	1695 cm ⁻¹
Enlace éter	1210 cm ⁻¹

Resonancia magnética nuclear

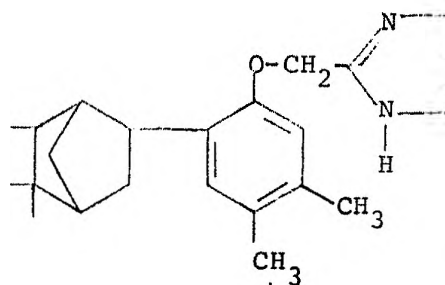
30

En solución en dimetilsulfóxido, se observa con respecto al HMDS:

1	Isocanfilo	CH ₃ cabeza de puente	0,75 ppm
		CH ₃ gemelos	0,80-0,95 ppm
		Protón endo	3 ppm (triplete)
	Amidina	-NH	7,75 ppm
5	-O-CH ₂		4,8 ppm
	Núcleo aromático	CH ₃	2,05 ppm
		Protones	6,7-6,8 ppm

EJEMPLO 8

10



15

2-(2-Isocanfil-4,5-dimetil-fenoximetil)- Δ^2 -imidazolina

Preparación

20

Se calienta a reflujo durante 5 horas, en atmósfera de nitrógeno, una solución de 26,6 g (0,07 moles) de clorhidrato de 2-isocanfil-4,5-dimetil-fenoxiacetimidato de etilo en 250 ml de etanol conteniendo 6 ml de etilendiamina. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se alcaliniza con amoníaco y después se extrae con éter. La fase orgánica se lava abundantemente con agua y después se evapora a sequedad. El residuo se recoge en una solución valorada de ácido clorhídrico en etanol. Por adición de éter precipita un producto crudo que se recristaliza en alcohol isopropílico. Así se obtienen 5,3 g de producto puro en forma de clorhidrato, p.f. 241-243°C.

25

30

Características analíticas

Peso molecular: 376,95

1

Fórmula empírica: $C_{22}H_{33}ClN_2O$

Composición centesimal:

5

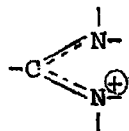
	C	H	N	Cl
Calculado	70,09	8,83	7,43	9,40
Encontrado	70,16	8,70	7,35	9,20

Espectro infrarrojo

En dispersión en KBr, las bandas de absorción principales son:

10

NH 3050, 2800, 2670 cm^{-1}



1620 cm^{-1}

-O-CH₂- 1265 cm^{-1}

Núcleo aromático 1510 cm^{-1}

15

Resonancia magnética nuclear

En solución en deuterocloroformo, se observa con respecto al TMS:

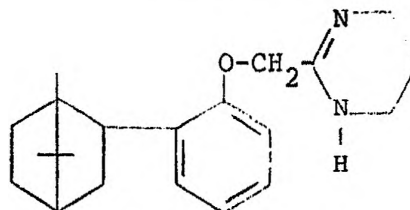
20

Isocanfilo	CH ₃	0,85 ppm
	CH ₃ gemelos	0,87-1,03 ppm
	Protón endo	3,05 ppm (triplete)
Imidazolina	-CH ₂ -	3,82 ppm
	NH	8,9 ppm
	-O-CH ₂ -	4,98 ppm
	Núcleo aromático	CH ₃
	Protones	6,6-6,9 ppm

25

30

EJEMPLO 9



2-(Orto-isobornil-fenoximetil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidina

Preparación

A una solución de 21,1 g (0,06 moles) de clorhidrato de orto-isobornilfenoxiacetimidato de etilo en 150 ml de etanol se añaden 5,5 ml (0,066 moles) de 1,3-diaminopropano, se calienta a reflujo durante 2 horas y después se deja durante 48 horas a la temperatura ambiente. Se separa la materia insoluble por filtración, se evapora el filtrado y el residuo se recoge en éter que contiene ácido clorhídrico. El precipitado formado se filtra, se lava con éter y después se alcaliniza con hidróxido sódico. Se extrae con éter, se lava el extracto abundantemente con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y después se evapora. Después de recristalizar el residuo en isooctano, se obtienen 8,6 g de producto en forma de base, p.f. 125-127°C.

Por adición a la base de una solución valorada de ácido clorhídrico en etanol, evaporación del disolvente y recristalización del residuo en éter, se obtienen 8,1 g de producto puro en forma de clorhidrato, p.f. 310-312°C.

Características analíticas

Peso molecular: 362,9
Fórmula empírica: $C_{21}H_{31}ClN_2O$
Composición centesimal:

1

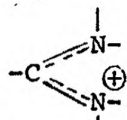
	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado	69,49	8,61	7,72	9,77
Encontrado	69,60	8,50	7,55	9,85

Espectro infrarrojo

5

En dispersión en KBr, las bandas características son:

NH 3120, 2740 cm^{-1}



1680 cm^{-1}

10

Resonancia magnética nuclear

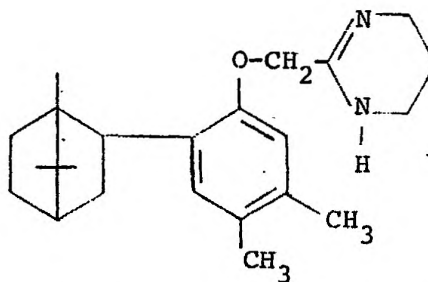
En solución en ácido trifluoracético, se observa con respecto al HMDS:

Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,32 ppm
	CH ₃ gemelos	0,5 ppm
Núcleo aromático		6,7 ppm (no resuelto)
Heterociclo	-CH ₂	3,25 ppm

15

EJEMPLO 10

20



25

2-[4,5-Dimetil-2-(2-isobornil)fenoximetil]-1,4,5,6-tetrahidropirimidina

Preparación

A una solución de 30,4 g (0,08 moles) de clorhidrato de 4,5-dimetil-2-(2-isobornil)fenoxiacetimidato de etilo en 200 ml de etanol se añaden 10 ml (0,12 moles) de 1,3-diamino-

30

1 propano y se calienta a reflujo durante 7 horas en atmósfe-
ra de nitrógeno. Después de filtrar, se evapora y se recoge
el residuo en éter que contiene ácido clorhídrico. El pre-
cipitado formado se filtra y después se alcaliniza con amo-
5 niaco. Se extrae el éter y después se lava el extracto abun-
dantemente con agua. Se seca la solución etérea sobre sulfa-
to sódico y después se evapora. El residuo se disuelve en
una solución etanólica de ácido clorhídrico. Después de eva-
porar y recrystalizar en agua, se obtienen 11 g de producto
10 puro en forma de clorhidrato, p.f. 300-301°C.

Características analíticas

Peso molecular: 391

Fórmula empírica: $C_{23}H_{35}ClN_2O$

Composición centesimal:

15

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado	70,65	9,02	7,17	9,07
Encontrado	70,8	8,9	7,05	8,85

Espectro infrarrojo

20 En dispersión en KBr, se observan las bandas carac-
terísticas siguientes:

NH 3110, 2720 cm^{-1}

Núcleo aromático: 1620, 1505 cm^{-1}

Enalce éter : 1260, 1200, 1050 cm^{-1}

25 Resonancia magnética nuclear

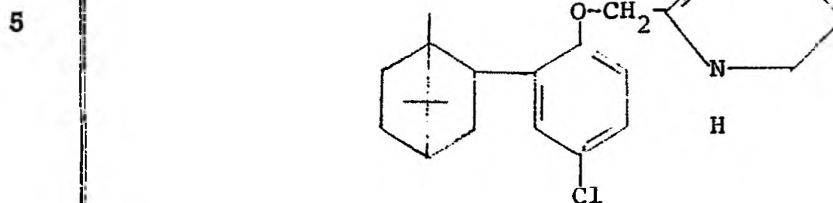
En el deuterocloroformo, se observa con respecto
al TMS:

30

Isobornilo	CH ₃	0,62 ppm
	CH ₃ gemelos	0,8-0,85 ppm
Núcleo aromático	Protones	6,6 y 7,2 ppm
	CH ₃	2,12 ppm

1 Heterociclo -CH₂ 3,4 ppm
>NH 9,35 ppm

EJEMPLO 11



2- [2-(2-Isobornil)-4-cloro-fenoximetil]- Δ^2 -imidazolina

10 Preparación

En un matraz de 3 bocas barrido por una corriente de nitrógeno se introducen 2,4 g (0,1 moles) de hidruro sódico en dimetilformamida seca y después se añaden poco a poco 10 g (0,035 moles) de 4-cloro-2-(2-isobornil)fenol en 50 ml de dimetilformamida. Cuando cesa el desprendimiento de hidrógeno, se agregan 5,86 g (0,038 moles) de clorhidrato de 2-clorometil- Δ^2 -imidazolina en suspensión en 50 ml de dimetilformamida. Se calienta a 80°C durante 6 horas con agitación. Después de enfriar, se diluye con 500 ml de agua y se extrae tres veces con 100 ml de cloroformo. Después de lavar con agua, se seca el extracto sobre sulfato sódico y se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en etanol. Se hace borbotear ácido clorhídrico seco a través de la solución, se separa el precipitado formado y se cristaliza en una mezcla de metanol-metiletilcetona. Se obtienen 2,7 g de producto puro en forma de clorhidrato, p.f. 284-286°C.

25 Características analíticas

Peso molecular: 383,36

Fórmula empírica: C₂₀H₂₈ClN₂O

Composición centesimal:

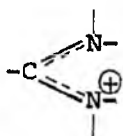
30

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado	62,66	7,36	7,31	18,50
Encontrado	62,60	7,25	7,40	18,35

Espectro infrarrojo

En dispersión en KBr, se observan las bandas características siguientes:

-NH 3040, 2800, 2660 cm^{-1}



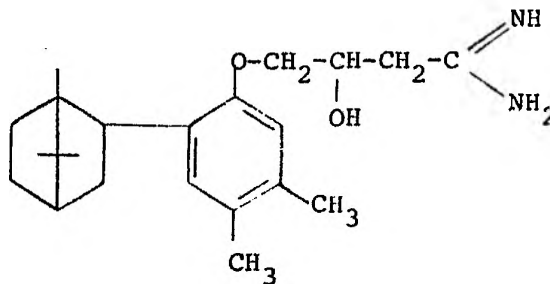
1620 cm^{-1}

Resonancia magnética nuclear

En solución en metanol deuterado, se observa con respecto al HMDS:

Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,6 ppm
	CH ₃ gemelos	0,78 ppm
Imidazolina	-CH ₂ -	3,75 ppm
	-O-CH ₂ -	5 ppm
Núcleo aromático		6,9, 7,1, 7,25 ppm

EJEMPLO 12



4- [4,5-Dimetil-2-(2-isobornil) fenoxi] -3-hidroxi-butiramidina

Preparación

Se disuelven 37,6 g (0,089 moles) de clorhidrato de 4-{4,5-dimetil-2-(2-isobornil)fenoxi}-3-hidroxi-butirimidato de etilo en 250 ml de etanol conteniendo 15 g de amoniaco. Se deja en reposo durante 3 horas y después se evapora, se

1 recoge el residuo en 200 ml de éter y se deja cristalizar en el frigorífico durante una noche. Después de recristalizar en 45 ml de etanol a 55°C, se obtienen 14,3 g de producto puro en forma de clorhidrato, p.f. 214-215°C.

5 Características analíticas

Peso molecular: 395,0

Fórmula empírica: C₂₂H₃₅ClN₂O₂

Composición centesimal:

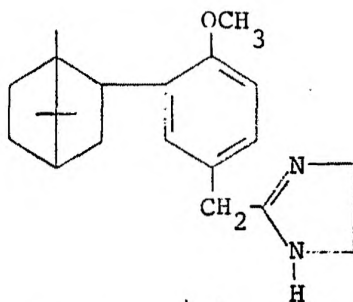
	C	H	N	Cl
10 Calculado	66,90	8,93	7,09	8,98
Encontrado	66,8	9,05	7,20	8,70

Espectro infrarrojo

En dispersión en Nujol, se observan las bandas características siguientes:

15 OH	3270 cm ⁻¹
Núcleo aromático	1615, 1505 cm ⁻¹
Enlace éter	1250, 1200, 1050 cm ⁻¹
C=N ⁺	1680 cm ⁻¹

20 EJEMPLO 13



25 2-{3-(2-Isobornil)-4-metoxi-bencil}-Δ²-imidazolina

Preparación

30 En un matraz de 3 bocas barrido con una corriente de nitrógeno, se lleva a reflujo durante 3 horas una solución

1 de 33,3 g (0,09 moles) de clorhidrato de 3-(2-isobornil)-4-
metoxi-fenilacetimidato de etilo en 300 ml de etanol absolu-
to conteniendo 6,7 ml de etilendiamina. Después de evaporar
5 a presión reducida, se recoge el residuo en una solución
de carbonato sódico al 10 % y después se extrae con cloroformo.
La fase orgánica se lava con agua y a continuación se
seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se recoge el residuo
en una solución de ácido clorhídrico en etanol, se evapora la
10 solución y se recristaliza el residuo en una mezcla de eta-
nol-metanol. Se obtienen 17 g de producto puro en forma de
clorhidrato, p.f. 305-307°C.

Características analíticas

Peso molecular: 362,95

Fórmula empírica: $C_{21}H_{31}ClN_2O$

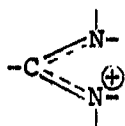
Composición centesimal:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado	69,49	8,61	7,72	9,77
Encontrado	69,40	8,72	7,61	9,70

Espectro infrarrojo

20 En dispersión en KBr, se observan las bandas principa-
les siguientes:

-NH 3050, 2690 cm^{-1}



1615 cm^{-1}

25 -O-CH₃ 12550, 1045 cm^{-1}

Resonancia magnética nuclear

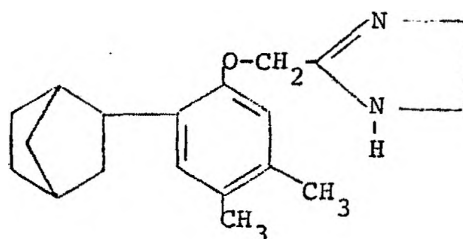
En solución en ácido trifluoroacético, se observa con res-
pecto al HMDS:

30 Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,3 ppm (s)
	CH ₃ gemelos	0,45 ppm
	H endo (triplete)	2,92 ppm

1	Imidazolina	-CH ₂ -	3,6 ppm
		NH	7,2 ppm
		-O-CH ₃	3,45 ppm (s)
		Ø-CH ₂ -	3,5 ppm (s)
5	Núcleo aromático	Protones	6,65 ppm (multiplete)

EJEMPLO 14

10



2-(4,5-Dimetil-2-(2-norbornil)fenoximetil)- Δ^2 -imidazolina

Preparación

15

En un matraz de 3 bocas barrido por una corriente de nitrógeno, se introducen 8,7 g (0,36 moles) de hidruro sódico en 100 ml de dimetilformamida y después se añaden 30 g (0,14 moles) de 2-(2-norbornil)-4,5-dimetilfenol disueltos en 100 ml de dimetilformamida. Se calienta a 80°C durante una hora y después se añaden 21,5 g (0,14 moles) de clorhidrato de 2-clorometil- Δ^2 -imidazolina en suspensión en 200 ml de dimetilformamida. Se continúa calentando durante 2 horas y, después de enfriar y diluir con 200 ml de agua, se extrae con cloroformo.

20

25

La fase orgánica se lava con agua y después se seca sobre sulfato sódico. Se precipita el clorhidrato por borboteo en la solución de ácido clorhídrico. Después de cristalizar en una mezcla de metanol-metiletilcetona, se obtienen 19 g de producto puro, p.f. 248°C.

30

1 Características analíticas

Peso molecular: 334,9

Fórmula empírica: C₁₉H₂₇ClN₂O

Composición centesimal:

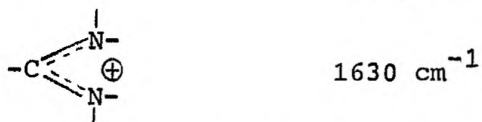
5

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado	68,14	8,13	8,37	10,58
Encontrado	68,25	8,0	8,52	10,35

Espectro infrarrojo

10 En dispersión en KBr, las bandas de absorción características son:

NH 3040, 2800, 2660 cm⁻¹



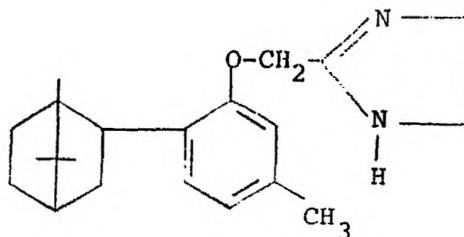
Resonancia magnética nuclear

15 En solución en cloroformo, se observan con respecto al TMS:

-O-CH ₂ -		4,95 ppm (s)
Imidazolina	-CH ₂ -	3,85 ppm (s)
	NH	10,5 ppm
20 Núcleo aromático	H	6,6-6,9 ppm
	CH ₃	2,12 ppm (s)
Norbornilo	H endo	3 ppm (triplete)

EJEMPLO 15

25



30

2- {2-(2-Isobornil)-5-metil-fenoximetil}-Δ²-imidazolina

1 Preparación

5 En un matraz de 3 bocas barrido por una corriente de nitrógeno, se introduce una solución de 30 g (0,123 moles) de 2-(2-isobornil)-5-metilfenol en 250 ml de tolueno y después se añaden 2,95 g de hidruro sódico. Se calienta a reflujo durante 4 horas y después se expulsa el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en 150 ml de dimetilformamida y después se agregan 2,95 g de hidruro sódico y 19,1 g (0,123 moles) de clorhidrato de 2-clorometil- Δ^2 -imidazolina. Se calienta durante 3 horas 30 minutos a 80°C, se diluye con agua y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a vacío. El residuo se recoge en una solución valorada de ácido clorhídrico en etanol. Se precipita por adición de éter y los cristales formados se recristalizan en alcohol absoluto. Se obtienen 9,5 g de producto puro en forma de clorhidrato, p.f. 292-294°C.

15 Características analíticas

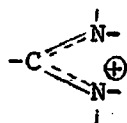
20 Peso molecular: 362,95
 Fórmula empírica: $C_{21}H_{31}ClN_2O$
 Composición centesimal:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado	69,49	8,61	7,72	9,77
Encontrado	69,62	8,55	7,60	9,90

25 Espectro infrarrojo

En dispersión en KBr, las bandas características son:

Imidazolina HN 3050, 2790, 2660 cm^{-1}



1630 cm^{-1}

30

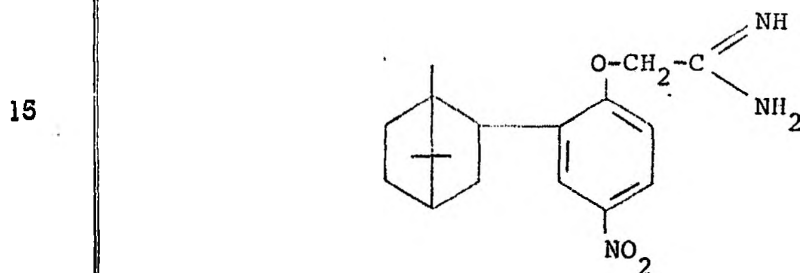
1 Enlace éter -O-CH₂- 1265, 1070 cm⁻¹

Resonancia magnética nuclear

En solución en ácido trifluoroacético, se observa con respecto al HMDS:

5	Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,28 ppm (s)
		CH ₃ gemelos	0,45 ppm (d)
		H endo	2,28 ppm (triplete)
	Imidazolina	CH ₂	3,70 ppm (s)
		NH	7,65 ppm
10	Núcleo aromático	Protones	6,22-6,45, 6,90 ppm
	-O-CH ₂		4,65 ppm (s)

EJEMPLO 16



2-(2-Isobornil)-4-nitro-fenoxiacetamidina

Preparación

20 Se deja en reposo a la temperatura ambiente, durante 3 días, una solución de 12,9 g (0,05 moles) de clorhidrato de 2-(2-isobornil)-4-nitro-fenoxiacetimidato de etilo en 500 ml de etanol conteniendo 36 g de amoniaco. Se filtra para eliminar un poco de sustancia insoluble y después se evapora a

25 presión reducida. El residuo se recoge en dimetilformamida y se precipita por adición de 8 volúmenes de éter. Así se obtienen 7,5 g de producto en forma de clorhidrato, p.f. 254°C.

Características analíticas

30

Peso molecular: 367,88

Fórmula empírica: C₁₈H₂₆ClN₃O₃

1

Composición centesimal:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado	58,77	7,12	11,42	9,64
Encontrado:	58,70	7,22	11,57	9,80

5

Espectro infrarrojo

En dispersión en KBr se observa principalmente:

-C=N^{\oplus}	1695 cm^{-1}
$\text{-O-CH}_2\text{-}$	1225 cm^{-1}
NO_2	$1525, 1350 \text{ cm}^{-1}$

10

Resonancia magnética nuclear

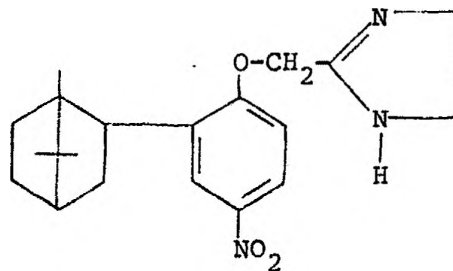
En solución en dimetilsulfóxido, se observa con respecto al HMDS:

Isobornilo	CH_3 cabeza de puente	0,60 ppm (s)
	CH_3 gemelos	0,87 ppm (s)
	H endo	3,5 ppm (triplete)
$\text{-O-CH}_2\text{-}$		5,15 ppm (s)
-N-H		8,5 ppm
Núcleo aromático	Protones	7,15-8,1 ppm

15

EJEMPLO 17

20



25

2-[2-(2-Isobornil)-4-nitro-fenoximetil]-1,4,5,6-tetrahidropirimidina

Preparación

30

A una solución de 31,7 g (0,08 moles) de clorhidrato de 2-(2-isobornil)-4-nitro-fenoxiacetimidato de etilo en 250 ml

1 de alcohol absoluto se añaden 7,3 ml de 1,3-diaminopropano,
después se calienta a reflujo durante 2 horas y se deja du-
rante una noche a la temperatura ambiente. Después de filtrar,
5 se precipita por adición de una solución de ácido clorhídri-
co en éter y después se alcaliniza el precipitado y se extrae
con éter. Después de lavar con agua y secar sobre sulfato só-
dico, se evapora el extracto a presión reducida. El residuo
se recoge en una solución de ácido clorhídrico en etanol. Por
10 precipitación con éter se aislan 7,5 g de clorhidrato, p.f.
252-254°C.

Características analíticas

Peso molecular: 407,94

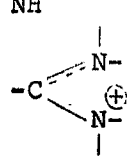
Fórmula empírica: $C_{21}H_{30}ClN_3O_3$

Composición centesimal:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
15 Calculado	61,83	7,41	10,30	8,69
Encontrado	61,80	7,52	10,25	8,82

Espectro infrarrojo

En dispersión en KBr, se observan principalmente:

20 NH	3120, 2740 cm^{-1}
	1675 cm^{-1}
NO ₂	1525, 1355 cm^{-1} .

Resonancia magnética nuclear

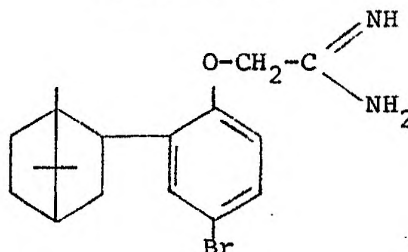
25 En solución en ácido trifluoracético, se observa con
respecto al HMDS:

Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,3 ppm (s)
	CH ₃ gemelos	0,45 ppm
	H endo	2,89 ppm
30 Tetrahidropirimidina CH ₂		3,28 (triplete)

1 -O-CH₂ 4,73 ppm (s)
 Núcleo aromático Protones 6,6, 7,65, 7,93 ppm

EJEMPLO 18

5



2-(2-Isobornil)-4-bromo-fenoxiacetamida

10

Preparación

Se deja en reposo durante 3 días una solución de 59 g (0,138 moles) de clorhidrato de 2-(2-isobornil)-4-bromo-fenoxiacetimidato de etilo en 250 ml de etanol absoluto saturado de amoníaco. Se evapora a presión reducida y el residuo se recoge en éter. Enfriando a unos 5°C se forma un precipitado que se cristaliza en una mezcla de etanol/metanol (1:1). Así se obtienen 31 g de producto puro en forma de clorhidrato, p.f. 272°C.

15

Características analíticas

Peso molecular: 401,78

Fórmula empírica: C₁₈H₂₆BrClN₂O

Composición centesimal:

20

25

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Br</u>	<u>Cl</u>
Calculado	53,81	6,52	6,97	19,89	8,83
Encontrado	53,76	6,45	7,02		8,77

Espectro infrarrojo

En dispersión en KBr, se observan las bandas siguientes:

30

-C=N⁽⁺⁾ 1695 cm⁻¹
 -O-CH₂- 1225 cm⁻¹

1

Resonancia magnética nuclear

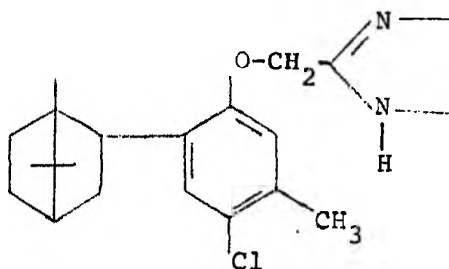
En solución en ácido trifluoroacético, se observa con respecto al HMDS:

5

Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,32 ppm (s)
	CH ₃ gemelos	0,45 ppm
	H endo	2,85 ppm (triplete)
-O-CH ₂		4,6 ppm
Núcleo aromático	Protones	6,3, 6,85, 7,18 ppm

10

EJEMPLO 19



15

2- {2-(2-Isobornil)-4-cloro-5-metil-fenoximetil}- Δ^2 -imidazolina

Preparación

20

En un matraz de 3 bocas barrido por una corriente de nitrógeno, se introducen 0,82 g (0,036 moles) de sodio en 70 ml de tolueno y después se añade una solución de 10 g (0,036 moles) de 2-(2-isobornil)-4-cloro-5-metil-fenol en 70 ml de tolueno. Se calienta a reflujo durante 4 horas y después se evapora el disolvente a presión reducida y se recoge el residuo en 150 ml de dimetilformamida. Después de agregar una solución de 4,77 g (0,036 moles) de clorhidrato de 2-clorometil- Δ^2 -imidazolina en 50 ml de dimetilformamida, se calienta la mezcla de reacción a 80°C durante 5 horas. Después de enfriar, se diluye con agua y se extrae con cloroformo. Haciendo borbotear ácido clorhídrico precipita el clorhidrato que se recrystaliza en metiletilcetona. Se obtienen 6 g de produc

25

30

1 to puro, p.f. 269-270°C.

Características analíticas

Peso molecular: 397,39

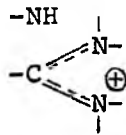
Fórmula empírica: C₂₁H₃₀ClN₂O

5 Composición centesimal:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado	63,47	7,61	7,05	17,84
Encontrado	63,35	7,80	6,87	17,72

Espectro infrarrojo

10 En dispersión en KBr, se observan principalmente:

-NH	3050, 2800, 2660 cm ⁻¹
	1625 cm ⁻¹
-O-CH ₂ -	1255, 1085 cm ⁻¹

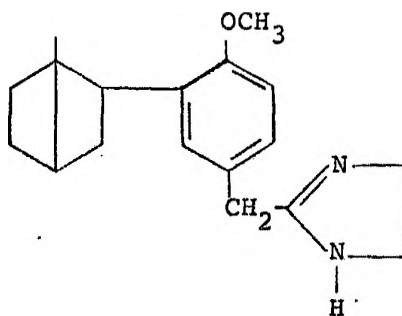
15 Resonancia magnética nuclear

En solución en una mezcla 1:1 de DMSO y acetona, se observa con respecto al HMDS:

Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,6 ppm (s)
	CH ₃ gemelos	0,75 (s)
20 Imidazolina	CH ₂	3,85 ppm (s)
	-O-CH ₂ -	5,1 ppm (s)
Núcleo aromático	Protones	7,05-7,2 ppm
	CH ₃	2,25 ppm (s).

EJEMPLO 20

25



30

2-{3-(2-Isobornil)-4-metoxi-bencil}-1,4,5,6-tetrahidropiridina

1 Preparación

Operando bajo nitrógeno, se lleva a reflujo durante 4 horas una solución de 14,2 g (0,04 moles) de clorhidrato de 3-(2-isobornil)-4-metoxi-fenilacetimidato de etilo y 0,04 moles de 1,3-diaminopropano en 100 ml de etanol. Se elimina el disolvente y el residuo se recoge en una solución de carbonato sódico al 10 % y después se extrae con cloroformo. El extracto se lava abundantemente con agua y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora a presión reducida. El residuo se recoge en una solución de ácido clorhídrico en etanol. Se precipita por adición de una mezcla de éter-pentano y se recristaliza el precipitado en alcohol absoluto.

Así se obtienen 10,7 g de producto en forma de clorhidrato, p.f. 280-283°C.

15 Características analíticas

Peso molecular: 367,97

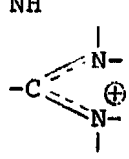
Fórmula empírica: $C_{22}H_{33}ClN_2O$

Composición centesimal:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
20 Calculado	70,09	8,83	7,43	9,41
Encontrado	70,15	8,75	7,62	9,30

Espectro infrarrojo

En dispersión en KBr, se observan principalmente las bandas siguientes:

25 NH	3110, 2760 cm^{-1}
	1660 cm^{-1}
-O-CH ₃	1250, 1040 cm^{-1}

30 Resonancia magnética nuclear

En solución en ácido trifluoracético, se observa con res

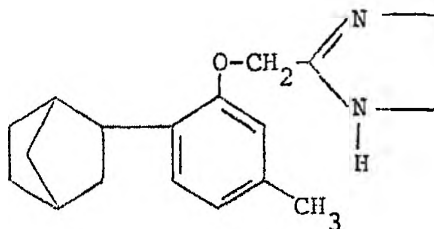
1

pecto al HMDS:

Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,3 ppm (s)
	CH ₃ gemelos	0,45 ppm
Heterociclo	CH ₂	3,05 ppm (triplete)
5	-Ø-CH ₂ -	3,4 ppm (s)
	-O-CH ₃	3,42 ppm (s)
Núcleo aromático	Protones	6,7 ppm (multiplete)

EJEMPLO 21

10



15

2-(5-Metil-2-norbornil-fenoximetil)- Δ^2 -imidazolina

Preparación

20

En un matraz de 3 bocas barrido por una corriente de nitrógeno, se introducen 30,3 g (0,15 moles) de 6-norbornilmetacresol disueltos en 250 ml de tolueno anhidro y después se agregan 3,6 g de hidruro sódico. Se calienta a reflujo durante 6 horas, se elimina el disolvente y el residuo se recoge en 250 ml de dimetilformamida. Después de agregar 0,15 moles de 2-clorometil- Δ^2 -imidazolina, la mezcla de reacción se calienta durante 6 horas a 80°C. Después de enfriar, se recoge con agua y luego se extrae con cloroformo. Se lava el extracto hasta neutralidad, se evapora el disolvente y el residuo se recoge en 50 ml de una solución 3N de ácido clorhídrico en etanol. Después de evaporar el disolvente, se obtiene un aceite que cristaliza por adición de acetona. Por recristalización en una mezcla de acetona-etanol, se obtienen

30

1 15 g de producto puro en forma de clorhidrato, p.f. 252-254°C.

Características analíticas

Peso molecular: 320,87

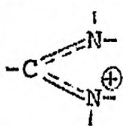
Fórmula empírica: C₁₈H₂₅ClN₂O

5 Composición centesimal:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calculado	67,38	7,85	8,73	11,05
Encontrado	67,20	7,92	8,60	11,15

Espectro infrarrojo

10 En dispersión en Nujol, se observan las siguientes bandas características:

	1630 cm ⁻¹
>NH	1580 cm ⁻¹
-O-CH ₂	1255, 1075 cm ⁻¹

15

Resonancia magnética nuclear

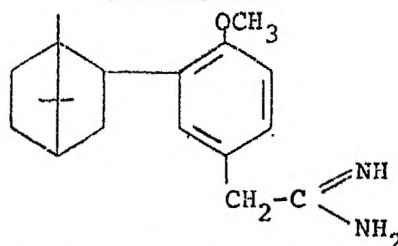
En solución en una mezcla de deuterocloroformo-DMSO, se observa con respecto al TMS:

20

Imidazolina	-CH ₂	3,95 ppm
	>NH	10,5 ppm
Norbornilo	Protón endo	3 ppm (triplete)
CH ₃ aromático		2,3 ppm
-O-CH ₂		5,05 ppm
H aromáticos		6,7, 6,75, 7,05 ppm

25

EJEMPLO 22



30

3-(2-Isobornil)-4-metoxi-fenilacetamida

1

Preparación

Se deja en reposo a la temperatura ambiente, durante 24 horas, una solución de 36 g (0,1 moles) de clorhidrato de 3-(2-isobornil)-4-metoxi-fenilacetimidato de etilo en 250 ml de etanol conteniendo 30 g de amoniaco.

5

Después se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en benceno y los cristales obtenidos se recrystalizan en 75 ml de una mezcla 2:1 de benceno/cloroformo. Así se obtienen 22 g del producto en forma de clorhidrato, p.f. 251-253°C.

10

Características analíticas

Peso molecular: 336,9

Fórmula empírica: C₁₉H₂₉ClN₂O

Composición centesimal:

15

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	67,74	8,68	8,32
Encontrado	67,68	8,72	8,30

Espectro infrarrojo

20

En dispersión en KBr, las bandas características son las siguientes:

-C=N ⁺	1695 cm ⁻¹
Núcleo aromático	1615 cm ⁻¹ , 1505 cm ⁻¹
Enlace éter	1255, 1050 cm ⁻¹

Resonancia magnética nuclear

25

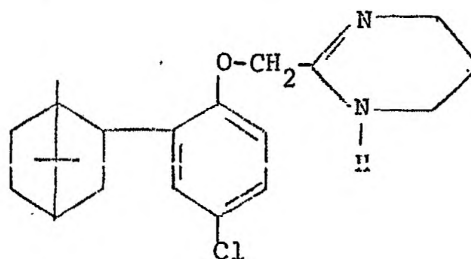
En solución en ácido trifluoracético, se observa con respecto al HMDS:

Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,30 ppm
	CH ₃ gemelos	0,45 ppm
	Protón endo	2,95 ppm (triplete)
Amidina	NH	6,7 ppm, 7,38 ppm

30

1	-O-CH ₃	3,45 ppm
	Metileno bencílico	3,5 ppm
	Protones aromáticos	6,75 ppm

EJEMPLO 23



10 2-(4-Cloro-2-(2-isobornil)fenoximetil)-1,4,5,6-tetrahidro-
pirimidina

Preparación

15 En un matraz de 3 bocas barrido por una corriente de
nitrógeno, se introducen 26,5 g (0,1 moles) de 4-cloro-2-
(2-isobornil)fenol en 200 ml de tolueno y después se añaden
2,4 g de hidruro sódico. Se calienta a reflujo durante 6 ho-
ras y después se elimina el disolvente a presión reducida.
20 El residuo se disuelve en 200 ml de dimetilformamida y des-
pués se añaden 13,4 g (0,1 moles) de 2-clorometil-1,4,5,6-
tetrahidropirimidina. Se calienta a 80°C durante 5 horas, se
diluye después con agua y se extrae con cloroformo. La fase
orgánica se lava con agua hasta neutralidad, se seca y se
25 evapora a presión reducida. El residuo se recoge en una so-
lución valorada de ácido clorhídrico en etanol. Se evapora
el disolvente y los cristales obtenidos se lavan con aceto-
na. Se recristaliza en etanol y se obtienen 21,7 g de produc-
to en forma de clorhidrato, p.f. 285°C.

30 Características analíticas

Peso molecular: 397,39

1

Fórmula empírica: C₂₁H₃₀Cl₂N₂O

Composición centesimal:

5

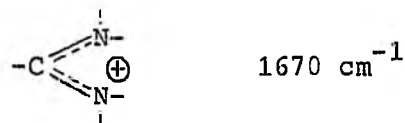
	C	H	N
Calculado	63,47	7,61	7,05
Encontrado	63,15	7,65	6,94

Espectro infrarrojo

En dispersión en KBr, las bandas características son:

NH 3100, 2760 cm⁻¹

10



Resonancia magnética nuclear

En solución en ácido trifluoroacético, se observa con respecto al HMDS:

15

Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,75 ppm
	CH ₃ gemelos	0,9 ppm
	Protón endo	3,25 ppm (triplete)

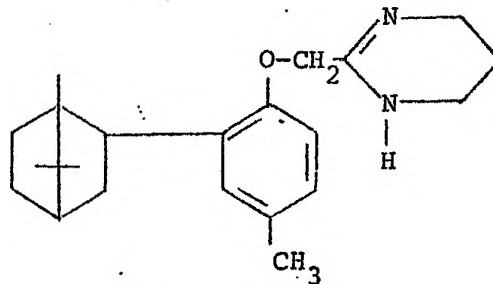
Heterociclo	CH ₂	3,7 ppm
	NH	8 ppm

20

Núcleo aromático	6,8-7,45 ppm (multiplete)
-O-CH ₂ -	4,95 ppm

EJEMPLO 24

25



2-[2-(2-Isobornil)-4-metil-fenoximetil]-1,4,5,6-tetrahidropirimidina

30

1 Preparación

En un matraz de 3 bocas barrido por una corriente de nitrógeno, se introduce una solución de 24,4 g (0,1 moles) de 2-(2-isobornil)-4-metilfenol en 250 ml de tolueno y después se añaden 2,4 g (0,1 moles) de hidruro sódico. Se calienta a reflujo durante 6 horas, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se recoge en 250 ml de dimetilformamida. A esta solución se añaden 13,4 g (0,1 moles) de 2-clorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina. Se calienta a 80°C durante 5 horas, después se diluye con agua y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava con agua hasta neutralidad, se seca y se evapora a presión reducida. El residuo se recoge en una solución valorada de ácido clorhídrico en etanol. Se concentra la solución y los cristales formados se lavan con acetona. Después de recrystalizar en una mezcla de etanol-acetona, se obtienen 23 g de producto en forma de clorhidrato, p.f. 270°C.

15 Características analíticas

Peso molecular: 376,9

20 Fórmula empírica: $C_{22}H_{33}ClN_2O$

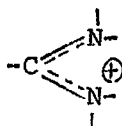
Composición centesimal:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	70,10	8,82	7,43
Encontrado	70,15	8,88	7,30

25 Espectro infrarrojo

En dispersión en KBr, las bandas características son:

-NH 3110, 2740 cm^{-1}



1675 cm^{-1}

30

1

Resonancia magnética nuclear

En solución en ácido trifluoroacético, siendo la referencia HMDS, se obtienen:

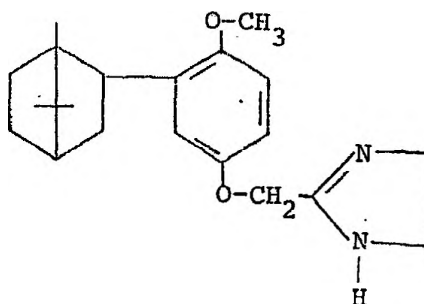
5

Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,30 ppm
	CH ₃ gemelos	0,45 ppm y 0,5 ppm
	Protón endo	2,85 ppm (triplete)
Heterociclo	-CH ₂ -	3,25 ppm
	-NH	7,55 ppm
Núcleo aromático	CH ₃	1,85 ppm
	Protones	6,3-6,9 (multiplete)
	-O-CH ₂	4,5 ppm

10

15

EJEMPLO 25



20

2- {3-(2-Isobornil)-4-metoxi-fenoximetil} - Δ^2 -imidazolina

Preparación

25

En un matraz de 3 bocas barrido por una corriente de nitrógeno, se introduce una solución de 15 g (0,057 moles) de 3-(2-isobornil)-4-metoxifenol en 150 ml de tolueno y después se añaden 1,4 g (0,057 moles) de hidruro sódico. Se calienta a reflujo durante 6 horas y después se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en 150 ml de dimetilformamida y después se añaden 6,7 g (0,057 moles) de 2-clorometil- Δ^2 -imidazolina. Se calienta a 80°C durante 6 horas, después se diluye con agua y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y

30

1 se evapora el disolvente. El residuo se recoge en una solu-
ción valorada de ácido clorhídrico en etanol. Se concentra
la solución y los cristales formados se lavan con acetona.
Después de recristalizar en una mezcla de metanol-éter, se
5 obtienen 7,65 g de producto en forma de clorhidrato, p.f.
265°C.

Características analíticas

Peso molecular: 378,9

Fórmula: $C_{21}H_{31}ClN_2O_2$

Composición centesimal:

10

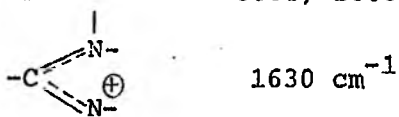
	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	66,56	8,25	7,39
Encontrado	66,61	8,40	7,58

Espectro infrarrojo

15

En dispersión en KBr, las bandas de absorción principa-
les son:

-NH 3060, 2660 cm^{-1}



20

Núcleo aromático 1500, 1600 cm^{-1}

Resonancia magnética nuclear

En solución en ácido trifluoracético, se observa con
respecto al TMS:

25

Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,72 ppm
	CH ₃ gemelos	0,88 y 0,90 ppm
	H endo	3,30 ppm (tripleto)
	-O-CH ₃	3,9 ppm
	-O-CH ₂	5,05 ppm
	Heterociclo	
	CH ₂	4,15 ppm
	NH	8,25 ppm

30

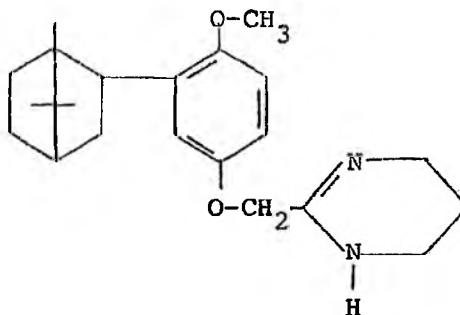
1

Protones aromáticos

7 ppm (masivo)

EJEMPLO 26

5



10

2-(3-(2-Isobornil)-4-metoxi-fenoximetil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidina

Preparación

15

En un matraz de 3 bocas barrido por una corriente de nitrógeno, se introduce una solución de 15 g (0,057 moles) de 3-(2-isobornil)-4-metoxifenol en 150 ml de tolueno y después se añaden 1,4 g (0,057 moles) de hidruro sódico. Se lleva a reflujo durante 6 horas y después se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 250 ml de dimetilformamida y después se añaden 7,6 g (0,057 moles) de 2-clorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina. Se calienta a 80°C durante 5 horas y después se diluye con agua y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava con agua hasta neutralidad, se seca y evapora. El clorhidrato se prepara por adición de una solución valorada de ácido clorhídrico en metanol. evaporación del disolvente, lavado de los cristales obtenidos con acetona y recristalización en una mezcla de etanol-acetona. Se obtienen 10 g de producto, p.f. 271°C.

25

Características analíticas

Peso molecular: 392,9

30

Fórmula empírica: C₂₂H₃₃ClN₂O₂

1

Composición centesimal:

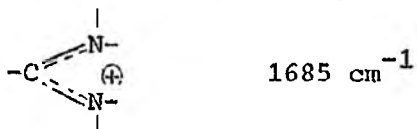
	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	67,24	8,46	7,13
Encontrado	67,61	8,64	7,04

5

Espectro infrarrojo

En dispersión en KBr, se observa principalmente:

-NH 3120, 2740 cm^{-1}



10

Ciclo aromático 1600 cm^{-1} , 1505 cm^{-1} , 815 cm^{-1}

Resonancia magnética nuclear

En solución en ácido trifluoracético, se observa con respecto al TMS:

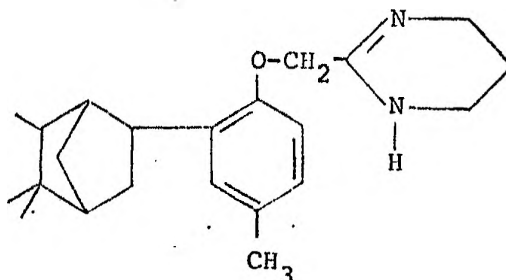
15

Isobornilo	CH ₃ cabeza de puente	0,78 ppm
	CH ₃ gemelos	0,90 y 0,92 ppm
	H endo	3,30 ppm
Tetrahidropirimidina	-CH ₂ -	3,65 ppm
	NH	8,05 ppm
-O-CH ₃		3,90 ppm
-O-CH ₂ -		4,95 ppm
Protones aromáticos		7 ppm (masivo)

20

EJEMPLO 27

25



30

2-{4-Metil-2-(exo-2,2,3-trimetil-exo-5-norbornil)fenoximetil}-
1,4,5,6-tetrahidropirimidina

1 Preparación

En un matraz de 3 bocas barrido por una corriente de nitrógeno, se introduce una solución de 24,4 g (0,1 moles) de 4-metil-2-(exo-2,2,3-trimetil-exo-5-norbornil)fenol en 250 ml de tolueno anhidro y después se añaden 2,4 g (0,1 moles) de hidruro sódico. Se lleva a reflujo durante 5 horas y después se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se recoge en 250 ml de dimetilformamida y después se añaden 13,4 g (0,1 moles) de 2-clorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina. Se calienta a 80°C durante 4 horas, se diluye con agua y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava abundantemente con agua, se seca y después se hace borbotear ácido clorhídrico seco. Se concentra y se separa el precipitado formado que se recristaliza dos veces en agua. Se obtienen 19,2 g de un producto en forma de clorhidrato, p.f. 250°C.

15 Características analíticas

Peso molecular: 376,9

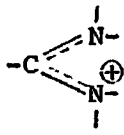
Fórmula empírica: $C_{22}H_{33}ClN_2O$

Composición centesimal:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado	70,10	8,82	7,43
Encontrado	70,26	8,86	7,27

20 Espectro infrarrojo

En dispersión en KBr, se observan las siguientes bandas de absorción:

-NH	3120 cm^{-1} , 2740 cm^{-1}
	1675 cm^{-1}
Ciclo aromático	1615 cm^{-1} , 1590 cm^{-1} , 1495 cm^{-1}
-O-CH ₂ -	1245 cm^{-1} , 1065 cm^{-1}

30

1

Resonancia magnética nuclear

5

Isocanfilo	CH ₃	0,55 ppm (doblete)
	CH ₃ gemelos	0,55 y 0,63 ppm
	H endo	2,55 ppm
Heterociclo	-CH ₂ -	3,2 ppm (masivo)
	-NH	7,5 ppm
	-O-CH ₂	4,5 ppm
Ciclo aromático	CH ₂	1,90 ppm
	H	6,3 ppm, 6,7 ppm (multiplete)

10

Propiedades toxicológicas

15

Las toxicidades agudas de los compuestos de la invención han sido determinadas en el ratón CD (Charles River) por vía intravenosa y oral. Se han calculado las DL₅₀ por el método acumulativo de Reed, J.J. y Muench, H. (Am.J.Hyg., 27, 493 (1938)). Las DL₅₀ obtenidas se encuentran en la tabla siguiente:

20

25

30

Ej.	DL ₅₀ (mg/kg)	
	Vía intravenosa	Vía oral
1	43	superior a 900
2	-	400
3	superior a 25	1750
4	50	2000
5	-	atóxico a 900
6	33	1500
7	-	superior a 900
8	33	superior a 900
9	59	superior a 900
10	40	3300
11	superior a 25	atóxico a 900
12	47	3300

1	Productos		DL ₅₀ (mg/kg)
	Ejemplo	Vía intravenosa	Vía oral
	13	-	superior a 900
	14	56	600
5	15	30	600
	17	85	atóxico a 900
	18	28	atóxico a 900
	19	-	atóxico a 900
	20	-	atóxico a 900
10	21	21	525
	22	62	atóxico a 900
	23	-	atóxico a 900
	24	48	superior a 900
	25	48	superior a 900
15	26	39	atóxico a 900
	27	41	superior a 900

En conjunto, los compuestos de la invención son poco tóxicos, principalmente por vía oral.

Propiedades bacteriostáticas

20 La actividad bacteriostática de los productos descritos anteriormente, fué evaluada por el método de las estrías en medio gelosado. Este método consiste en efectuar diluciones crecientes del producto a ensayar, en gelosa nutritiva colada en discos Petri. Estos discos se siembran a continuación, en estrías paralelas con los diferentes gérmenes a estudiar, mediante un lazo de platino sumergido en un caldo de cultivo de 24 horas de cada germen.

25
30 La dosis bacteriostática corresponde a la concentración menor para la cual el germen no se desarrolla a lo largo de la estría de siembra.

1 Se ha estudiado la actividad de los productos de la invención frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

5 La tabla dada a continuación indica, para algunos compuestos de la invención, las concentraciones mínimas de inhibición expresadas en mg/litro.

Germen	Producto del Ejemplo							
	3	4	5	7	8	11	12	
<u>Staphylococcus aureus</u>	7,5	10	5	5	5	7,5	5	
<u>Streptococcus pyogenes</u>	10	20	10	7,5	100	20	7,6	
10 <u>Diplococcus pneumoniae</u>	20	10	20	20	7,5	7,5	7,5	
<u>Streptococcus faecalis</u>	7,5	20	20	7,5	5	7,5	5	
<u>Escherichia coli</u>	5	10	10	50	7,5	7,5	5	
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	5	10	10	10	5	5	5	

Propiedades farmacológicas

15 1°. Actividades espasmolíticas

Las actividades espasmolíticas de los compuestos de la invención fueron puestas en evidencia mediante la técnica de Magnus, R (Arch. Ges. Physiol., 182, 123, 1904) en el duodeno aislado de la rata. Los espasmolíticos neurotropos inhiben 20 las contracciones de los órganos provocadas por la acetilcolina, mientras que los musculotropos impiden los espasmos inducidos por el cloruro de bario.

La tabla siguiente resume los resultados expresados en 25 concentración eficaz al 50 % (CE₅₀) en mg/l:

		Actividades espasmolíticas sobre el duodeno aislado de rata (CE50 mg/l)	
	Pròducto del Ejemplo	Neurotròpo (frente a acetilcolina)	Musculotrope (frente a cloruro bàrico)
1		0,9	3,5
5	2	0,12	0,16
	3	0,06	-
	4	0,17	0,3
	5	superior a 1	superior a 3
	6	0,08	-
10	7	1	1
	8	0,3	0,6
	9	0,4	3
	10	0,5	5
	11	-	0,08
	12	0,14	0,7
15	14	-	0,23
	15	0,05	-
	17	1	1
20	18	3,3	superior a 3
	21	0,05	0,16
	22	0,13	1
	23	0,3	0,3
	24	0,3	0,3
	25	-	0,45
	26	-	0,55

Todos estos productos poseen potentes propiedades espasmolíticas a la vez musculotropas y neurotropas, en particular los de los Ejemplos 21, 15, 3, 6 y 12.

2°. Actividades coronarodilatadoras

30 La técnica del corazón aislado de conejo según Langendorff,

1 modificada por Anderson, F.E. (J.Pharmacol.exp.Therap., 91,
135, 1948), permite estudiar los productos con actividad co-
5 ronarodilatadora. En este ensayo, el líquido de perfusión
cardiaca contiene 0,5 U.I./l de post-hipófisis y las adminis-
traciones de productos a ensayar son efectuadas directamente
por inyección de 1 ml en 1 minuto al nivel de la cánula
aórtica. Los resultados se expresan en porcentaje de variación
del caudal coronario después de afusión del producto a ensa-
10 yar, con respecto al caudal inicial.

Efecto coronarodilatador

Producto del Ejemplo	Dosis en mg/ml	Aumento del caudal coronario en %	Duración del efecto en min.
15	1 0,003	+8	0,5
	0,010	+74	4
20	2 0,001	+22	2
	0,003	+47	4
	0,010	+78	6
	3 0,001	+16	1
	0,003	+76	10
	4 0,003	+83	15
25	0,010	+121	15
	5 0,010	+68	5
	6 0,001	+40	40
	7 0,001	+15	2
	0,003	+64	8
	0,010	+110	10
30	8 0,001	+44	15
	0,003	+86	7
	0,010	+115	20

1

Efecto coronarodilatador

Producto del Ejemplo	Dosis en mg/ml	Aumento del caudal coronario en %	Duración del efecto en min.	
5	9	0,003	+50	2,5
		0,010	+170	4
10	10	0,001	+31	5
		0,003	+77	16
		0,010	+126	23
	12	0,001	+22	3
15		0,003	+46	5
		0,010	+96	9
	14	0,003	+34	3
		0,010	+72	8
	15	0,003	+160	9
	17	0,001	+36	1
20		0,003	+60	10
		0,010	+113	10
	24	0,001	+27	4
		0,003	+79	9
25		0,010	+84	20
	25	0,001	+58	2
		0,003	+105	20
	26	0,003	+56	9
27		0,010	+123	15
	27	0,001	+16	8
		0,003	+120	15
30		0,010	+195	10

Los productos de la invención ejercen efectos coronarodilatadores potentes y duraderos, en especial los de los Ejemplos 15, 25, 27, 10, 4 y 8.

1

3°. Actividades analgésicas

5

Las actividades analgésicas fueron investigadas frente a los espasmos abdominales provocados en el ratón por la inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinona según Siegmund, E., Cadmus, R. y Lu, G. (Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 95, 729, 1957).

10

La tabla siguiente da a título de ejemplo la DA₅₀ obtenida con algunos de los productos de la invención, administrados por vía oral:

Productos del Ejemplo	Actividad analgésica en el ratón (DA ₅₀ mg/kg p.o.)
2	100
6	210
8	300
15	155
21	45

15

4°. Actividades anti-inflamatorias

20

Las actividades anti-inflamatorias de los productos de la invención fueron puestas en evidencia mediante la técnica del edema de la planta con carragenina en la rata CD (Charles River). Utilizamos el protocolo de Winter, C.A., Risley, R.A. y Nuss, G.W. (Proc.Soc.exp.Biol.Med., 111, 544, 1963). Algunos ejemplos de los resultados obtenidos después de tratamiento por vía oral con los productos de la invención, expresados por las DA₅₀ en mg/kg, se encuentran en la siguiente tabla:

25

30

1	Producto del Ejemplo	Efecto anti-inflamatorio en la rata (DA ₅₀ mg/kg p.o.)
	2	70
	4	400
5	7	300
	9	100
	12	210
	21	20
	24	300
10	25	200

Los productos de los Ejemplos 21 y 2 presentan las actividades más intensas.

5°. Efectos antidepresivos

15 Las propiedades antidepresivas de los productos de la invención se pusieron en evidencia en la técnica de la ptosis palpebral con tetrabenazina en la rata CD (Charles River) según el protocolo de Giurgea, M., Dauby, J., Levis, S. y Giurgea, C. (Med.exp., 9, 249, 1963). Los productos a ensayar son administrados por vía oral.

20 Los resultados se expresan en forma de DA₅₀ en mg/kg. El producto del Ejemplo 21 presenta una DA₅₀ que es de 3 mg/kg p.o. El producto del Ejemplo 21, por lo tanto, resulta especialmente activo.

25 6°. Propiedades vasoconstrictoras

30 Se pusieron de manifiesto las propiedades vasoconstrictoras de los compuestos de la invención, especialmente del producto del Ejemplo 21. Se demostraron en el perro anestesiado, por registro mediante una sonda electromagnética perivascular del efecto sobre el caudal arterial femoral. El producto se inyecta localmente en la arteria y se mide delante del

1 punto de inyección las variaciones del caudal sanguíneo expresadas en porcentaje con respecto al caudal inicial.

5 El compuesto del Ejemplo 21 ejerce un efecto vasoconstrictor local muy potente que se traduce a la dosis de 0,0001 mg/kg en una disminución del 21 % del caudal femoral y a la dosis de 0,001 mg/kg en una disminución del 56 % de este mismo caudal.

7°. Propiedades antisecretoras gástricas

10 Los efectos de los productos de la invención sobre la secreción gástrica se pusieron en evidencia en la rata CD (Charles River) de píloro ligado, según la técnica de Shay, H., Komarov, S.A., Fels, S.S., Meranze, D., Gruenstein, M. y Siplet, H. (Gastroenterology, 5, 43, 1945). Inmediatamente después de la ligadura del píloro, los productos son administrados mediante una sonda exofágica. Cinco horas después, se sacrifican los animales y se recoge el contenido gástrico. Se mide su volumen y se determinan las acideces libres y conjugadas según Lecoq, R. (Manuel d'analyses médicales et de biologie clinique, Douin Ed., París 1967, págs. 109-114).

20 Los resultados se expresan en porcentaje de variación con respecto a los valores de los mismos parámetros registrados con los animales del grupo testigo. La tabla siguiente da los valores obtenidos con algunos compuestos de la invención:

25

30

1

Producto del Ejemplo	Dosis en mg/kg p.o.	Variaciones de la secreción gástrica en %	
		Acidez libre	Acidez total
1	300	-41	-35
5	4	11	-58
		33	-45
		100	-70
	11	100	-88
	21	33	-33
10		100	-100
			-88

Utilización terapéutica

15

Los productos de la invención pueden ser utilizados en terapéutica humana, según los casos como bacteriostáticos, como coronarodilatadores y ansiolíticos, como espasmolíticos musculotropos y neurotropos, como analgésicos, como anti-inflamatorios, como antidepresivos o como vasoconstrictores periféricos.

20

Pueden ser administrados en forma de comprimidos, grageas, píldoras, papelillos, supositorios, ampollas inyectables o ingeribles, gotas, etc, a dosis unitarias comprendidas según las formas y los compuestos entre 10 y 500 mg.

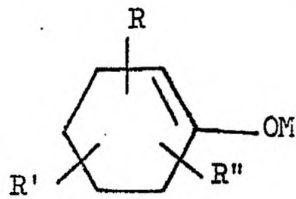
25

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

30

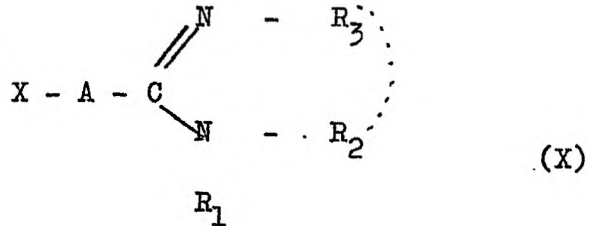
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de nuevas amidi
nas, en donde Z es un átomo de oxígeno, caracterizado porque
consiste en condensar un fenato de fórmula:



(IX)

en donde R, R', R'' tienen los mismos significados que en la
fórmula (I) y M es un metal alcalino, con un derivado de fó
mula:



en donde A, R₁, R₂, R₃ tienen los mismos significados que en
la fórmula (I) y X es un átomo de halógeno.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer sobre la patente de Invención que se solicita
por: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDINAS.

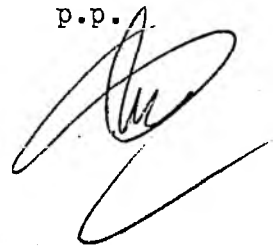
1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre
sente memoria descriptiva, que consta de cincuenta y seis
páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 30 Julio de 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30

