

MNL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	474.494	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	24 Octubre de 1.977	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
845. 096	25-10-1.977	ESTADOS UNIDOS

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, C07D / A51K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACETAMIDINAS
N-SUSTITUIDAS.

(71) SOLICITANTE (S)

MERCK & CO. INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

126 East Lincoln Avenue-Rahway, New Jersey ESTADOS UNIDOS

(72) INVENTOR (ES)

Howard Jones y Conrad P. Dorn,

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR
QUALITY

1
5
10
15
20
25
30

RESUMEN DE LA INVENCION

Se preparan mercaptometilacetamidinas N-sustituídas que son útiles como inmunorreguladores para corregir el desequilibrio de la homeostasis inmune, especialmente como inu
noestimulantes en el tratamiento de las enfermedades y tras-
tornos autoinmunes e inmunes deficientes.

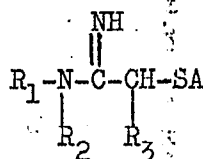
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En la actualidad, el levamisol, hidrocioruro de (S)-(F)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo-{2,1-b}tiazol, es uno de los pocos inmunorreguladores, o inmunopotenciadores, que se encuentran en la literatura clínica. La eficacia clínica del levamisol para corregir el desequilibrio de la homeos-
tasis inmune y por lo tanto su eficacia en el tratamiento de un cierto número de enfermedades y trastornos caracteriza-
dos o complicados por un desequilibrio de la homeostasis inmu-
ne, ha sido confirmada por estudios clínicos en múltiples centros, bien controlados, en varias enfermedades y trastor-
nos. Por consiguiente, los compuestos que poseen propiedades terapéuticas similares o superiores a las del levamisol cons-
tituirían una valiosa contribución a la medicina en el campo de la inmunología o en otros campos. Por consiguiente, ha
constituído un importante descubrimiento el hecho de que las mercaptometilacetaminas N-sustituídas de esta invención po-
sean propiedades inmunológicas similares pero superiores a las del levamisol y que por lo tanto sean valiosas en la correc-
ción del desequilibrio de la homeostasis inmune y para el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos caracte-
rizados o complicados por dicho desequilibrio de la homeosta-
sis inmune.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a mercaptometilacetamidi-
nas N-sustituidas, a métodos para su preparación, a un mé-
todo para corregir el desequilibrio de la homeostasis inmu-
ne con estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que
los contienen como ingredientes activos.

En especial, esta invencion se refiere a nuevos com-
puestos de fórmula estructural:

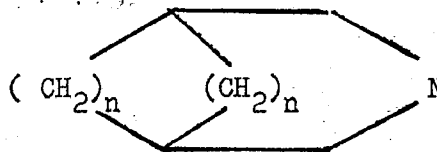


donde

R₁ es arilo, por ejemplo indanilo; haloarilo, por ejem-
plo clorofenilo; aralquilo, por ejemplo 1-(p-clorofe-
nil)bencilo, 1,2-difenil y 2,2-difeniletilo; y aral-
quenilo, por ejemplo cinamilo; y cicloalquilo, por
ejemplo biciclo {3.3.1}nonilmetilo;

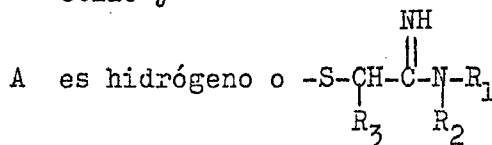
R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo y eti-
lo;

R₁ y R₂ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que
están enlazados representan un grupo morfolino o



donde n es 1 a 3, por ejemplo azabiciclo {3.2.2} nonano;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo y
etilo y



30

1 donde R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anteriormente;
y sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente las
sales de Bunte y las sales de ácido tiofosfórico de los mismos.

5 Son representativos de los nuevos compuestos de esta
invención los siguientes:

hidrocloruro de N-(endo-2-norbornanilmetil)-2-mercaptoace-
tamidina

hidrocloruro de N-(m-clorofenil)-2-mercaptoacetamidina

hidrocloruro de N-(2,2-difeniletíl)-2-mercaptoacetamidina

10 N-(1-biciclo{3.3.1}nonilmetil)-2-mercaptoacetamidina

hidrocloruro de N-(1,2-difeniletíl)- α -mercaptoacetamidina

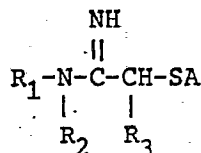
hidrocloruro de N-(2-mercaptoacetimidoil)-3-azabicyclo (3.2.2)
nonano

hidrocloruro de N-cinamil-2-mercaptoacetamidina

15 hidrocloruro de N-[1-(p-clorofenil)bencil]-2-mercaptoaceta-
midina

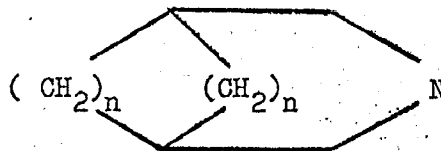
hidrocloruro de N-(1-indanil)-2-mercaptoacetamidina

20 Esta invención se refiere también especialmente a
un método de tratamiento y a compuestos para uso en la co-
rrección del desequilibrio de la homeostasis inmune, cuyos
compuestos tienen la siguiente fórmula estructural:



25 donde, cuando R_3 es hidrógeno, R_1 y R_2 son iguales o diferen-
tes y están seleccionados independientemente entre hidrógeno;
alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo y etilo; cicloalquilo C_{1-6} ,
por ejemplo ciclopentilo; arilo; haloarilo; aralquilo, por
ejemplo 1-adamantilmetilo; aralquenilo; y heterociclo-alqui-
30 lo C_{1-6} , por ejemplo 4-piridilmetilo; o R_1 y R_2 tomados jun-

1 tos con el átomo de nitrógeno al que están enlazados repre-
sentan morfolino o



donde n es 1 a 3 y, cuando R₃ es alquilo C₁₋₆ o arilo, R₁
y R₂ son hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

10 Son compuestos representativos que pueden ser utili-
zados para corregir el desequilibrio de la homeostasis inmu-
ne, además de los nuevos compuestos antes enumerados, los
siguientes:

hidrocloruro de N-(1-adamantilmetil)-2-mercaptoacetamidina
dihidrocloruro de 2,2'-ditio-bis{N-(1-adamantilmetil)aceta-
midina }

15 N-{2-(1-adamantil)etil}-2-mercaptoacetamidina y
dihidrocloruro de 2-mercapto-N-(4-piridilmetil)acetamidina.

20 Como ya se ha indicado, los compuestos de esta inven-
ción son útiles para corregir el desequilibrio de la homeos-
tasis inmune. Entre las enfermedades y trastornos que están
caracterizados o complicados por un desequilibrio de la ho-
meostasis inmune se encuentran diversas infecciones recu-
rrentes y crónicas y condiciones inflamatorias crónicas. Di-
versas infecciones virales, bacterianas, fúngicas y protozoa-
rias pueden ser sometidas a tratamiento. También puede conse-
guirse una mejora del potencial de ciertas vacunas y la pre-
vención de la inmunosupresión viral. Pueden ser tratadas va-
rias enfermedades deficientes inmunes primarias o autoinmunes
y pueden ser mejorados los trastornos alérgicos como el asma
bronquial. Pueden tratarse diversas enfermedades reumáticas,
30 incluida especialmente la artritis reumatoide. Ciertos tras-

1 tornos neurológicos y enfermedades gastrointestinales donde
desempeña un papel el desequilibrio de la homeostasis inmu-
ne pueden ser mejorados por el tratamiento. El tratamiento
de algunas enfermedades oncológicas puede ser aumentado. Es-
5 pecialmente puede ser mejorada la restauración de la homeosta-
sis inmune después del tratamiento con citostáticos o radio-
terapia.

10 Para corregir el desequilibrio de homeostasis inmune,
las mercaptometilacetamidas N-sustituídas de esta inven-
ción pueden ser administradas por vía oral, tópica, parente-
ral, por inhalación de pulverizaciones o por vía rectal, en
formulaciones de dosis unitarias que contienen los portado-
res, coadyuvantes y vehículos convencionales, no tóxicos y
farmacéuticamente aceptables. El término "parenteral" en el
15 sentido utilizado aquí incluye las inyecciones subcutáneas
y las técnicas de inyección o infusión intravenosa, intra-
muscular, intraesternal e intraarticular. Además del trata-
miento de los animales de sangre caliente como ratones, ra-
tas, caballos, perros, gatos, etc, los compuestos de esta
20 invención son eficaces en el tratamiento de las personas.

25 Las diversas formas en las cuales pueden prepararse
las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente
activo y los materiales y técnicas empleados en la formula-
ción de estas diversas formas están al alcance del experto
en este campo.

30 Unas dosis del orden de 0,1 mg a 140 mg por kg de
peso corporal al día son útiles para corregir el desequili-
brio de la homeostasis inmune (25 mg a 7 g por paciente al
día). Por ejemplo, las enfermedades y trastornos caracteri-
zados o complicados por un desequilibrio de la homeostasis

1 inmune son eficazmente tratados por administración de apro-
ximadamente 0,5 a 50 mg del compuesto por kg de peso corpo-
ral por día (5 mg a 3,5 g por paciente y día). Ventajosamen-
te, alrededor de 1 a 15 mg por kg de peso corporal como do-
5 sis diaria producen resultados muy eficaces (50 mg a 1 g
por paciente y día).

La cantidad de ingrediente activo que puede combinar-
se con los materiales portadores para producir una dosis in-
dividual varía con el huésped en tratamiento y con la forma
10 particular de administración. Por ejemplo, una formulación
destinada a la administración por vía oral al hombre puede
contener de 5 mg a 5 g de agente activo formulado con una
cantidad apropiada y conveniente de un vehículo que puede
constituir del 5 al 95 % de la composición total. Las dosis
15 unitarias generalmente contienen alrededor de 25 a 500 mg
de ingrediente activo.

Sin embargo, se sobreentiende que la dosis específica
para cualquier paciente particular depende de diversos fac-
tores como la actividad del compuesto específico empleado,
20 la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el
sexo y la dieta del paciente, el tiempo y la vía de adminis-
tración, la velocidad de excreción, la combinación de drogas
y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

Además de los compuestos mercapto o tiol de esta in-
25 vención antes descritos, pueden emplearse formas retardadas
o latenciadas de los compuestos mercapto o tiol.

Es sabido que el grupo mercapto puede reaccionar con
los aldehidos y cetonas para formar hemimercaptales y hemimer-
30 captos. También es sabido, Field y colaboradores, J. Med.
Chem. 12, 624-628 (1969), que muchos de estos hemimercaptales

1 y hemimercaptos preparados a partir de mercaptanos biológicamente activos sirven como derivados "latenciados" o como modificaciones químicas de compuestos biológicamente activos para formar nuevos compuestos que, por transformación enzimática o química in vivo, liberan los compuestos originales. 5 La latenciación también puede proporcionar un medio de influir favorablemente en la absorción, transporte, distribución, localización, metabolismo, toxicidad y duración de la acción, así como en la estabilidad. Dentro del grupo de aldehidos y cetonas adecuados para este fin se encuentran el 10 cloral, la hexafluoracetona, la acetona, el benzaldehído, el piruvato y el cetomalonato. Como la latenciación de los grupos mercapto por este método es conocida en este campo, estos derivados latenciados se consideran dentro de los límites del nuevo método de tratamiento de los nuevos compuestos de esta invención. 15

Otro método de latenciación consiste en la adición de los trioles de esta invención a los ácidos α, β -insaturados como el ácido maleico y el ácido cinámico, como ha descrito Srivistava y colaboradores, J. Med. Chem., 16, 428-429 (1973). 20

La latenciación también puede conseguirse sustituyendo el hidrógeno del grupo mercapto por un grupo 1-metil-4-nitroimidazol-5-ilo como en la azatioprina o por un grupo pivaloiloximetilo. 25

Las mercaptometilacetamidas N-sustituídas de esta invención pueden prepararse de acuerdo con los ejemplos ilustrativos que siguen. Algunos de los compuestos también pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en las siguientes referencias bibliográficas: (1) Westland 30

1 y colaboradores, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 15,
n° 12, págs. 1313-1321 (1972), (2) Bauer y Sandberg, Journal
5 of Medicinal Chemistry, vol. 7, págs. 766-768 (1964), (3)
Conway y colaboradores, Journal of Pharmaceutical Sciences,
vol. 57, n° 3, págs. 455-459 (Marzo de 1968) y (4) Bayer
y Welsh, Journal of Organic Chemistry, vol. 27, págs. 4382-
4385 (Diciembre 1962).

EJEMPLO 1

Hidrocloruro de 2-mercapto-N-(endo-2-norbornanil)acetamidina

10 A una solución de 5,4 g (0,03 moles) de tiofosfa -
to trisódico en 40 ml de agua se añaden 6,7 g (0,03 moles)
de hidrocioruro de 2-cloro-N-(endo-2-norbornanil)acetamidina
{ Can. J. Chem. 47, 1233-1237 (1962)}. La solución se agita a
15 la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añaden 30 ml
de HCl 6N y la solución se calienta en un baño de vapor du-
rante 10 minutos bajo nitrógeno. La solución se evapora a
sequedad a 40-60°C a presión reducida. El producto se extrae
con 35 ml de isopropanol. La solución filtrada se diluye con
20 éter. Se recuperan por filtración 5,3 g de un sólido blanco
(p.f. 160-165°C). Este sólido se recristaliza de isopropa-
nol (p.f. 161,5-164°C).

EJEMPLO 2

Hidrocloruro de N-(2-indanil)-2-mercaptoacetamidina

Etapa A: Hidrocioruro de N-cloroacetimidoil-2-aminoindano

25 A una solución agitada de 0,54 g (0,01 moles) de me-
tóxido sódico en 100 ml de metanol se añaden 7,6 g (0,1 mo-
les) de cloroacetnitrilo mientras se enfría. La solución
se agita a la temperatura ambiente durante hora y media y
después se agrega a una solución de 10,9 g (0,1 moles) de
30 2-aminoindano en 50 ml de metanol y 16,66 ml (0,1 moles) de

1 ácido clorhídrico etanólico 6N. La solución se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas y se concentra a sequedad a la temperatura ambiente bajo alto vacío. El producto se recristaliza de isopropanol.

5 Etapas B: Hidrocloruro de N-(2-indanil)-2-mercaptoacetamida

Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 empleando 4,0 g (0,0149 moles) del producto de la Etapa A anterior y 2,68 g (0,0149 moles) de tiofosfato trisódico en 25 ml de agua. El producto se recristaliza de etanol/éter (p.f. 102-103°C con descomposición).

10 EJEMPLO 3

Hidrocloruro de N-(1-indanil)-2-mercaptoacetamidina

15 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 2 anterior, empleando 1-aminoindano en lugar del 2-aminoindano de dicho ejemplo. Así se obtiene hidrocloruro de N-(1-indanoil)-2-mercaptoacetamidina (p.f. 163-166°C).

EJEMPLO. 4

Hidrocloruro de α -mercapto-N,N'-dimetilbenzamidinio

20 Etapas A: Dihidrocloruro de α -isotiouronio-N,N'-dimetilbenzamidinio

25 Una suspensión de 3,4 g (0,005 moles) de tiourea y 16,65 g (0,05 moles) de cloruro de α -cloro-N,N'-dimetilbenzamidinio en 50 ml de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 48 horas. El sólido se separa por filtración y se recristaliza de metanol absoluto.

Etapas B: Hidrocloruro de α -mercapto-N,N'-dimetilbenzamidinio

30 Se calientan a reflujo 15,45 g (0,05 moles) de la sal de isotiouronio anterior en 100 ml de etanol acuoso 1:1 durante 4 horas. El sólido resultante se filtra y se lava con agua. El producto seco se disuelve en tetrahidrofurano seco

1 y se hace pasar a través de la solución cloruro de hidrógeno gaseoso seco. El producto se filtra y recristaliza de etanol.

EJEMPLO 5

Hidrocloruro de N-(2-mercaptoacetamidinil)-3-azabicyclo{3.2.2}

5

nonano

Etapa A: Hidrocloruro de N-(2-cloroacetamidil)-3-azabicyclo
{3.2.2}nonano

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa A, antes descrito, empleando los siguientes materiales:

10

7,6 g (0,1 moles) de cloroacetnitrilo,

0,54 g (0,01 moles) de metóxido sódico

12,5 g (0,1 moles) de 3-azabicyclo{3.2.2}nonano y

16,66 ml (0,01 moles) de ácido clorhídrico etanólico 6N.

15

Se obtienen 12,8 g de hidrocloruro de N-(2-cloroaceta-
midil)-3-azabicyclo{3.2.2}nonano (p.f. 210-220°C).

Etapa B: Hidrocloruro de N-(2-mercaptoacetamidinil)-3-azabi-
ciclo{3.2.2}nonano

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa B, antes descrito, empleando los siguientes materiales:

20

7,1 g (0,03 moles) del producto de la Etapa A ante-

rior y

5,4 g (0,03 moles) de fosforotioato trisódico.

Se obtienen 4,02 g de hidrocloruro de N-(2-mercapto-
acetamidinil)-3-azabicyclo{3.2.2}nonano (p.f. 173-175°C)

25

Siguiendo el procedimiento antes descrito y empleando las aminas particulares enumeradas a continuación, se obtienen los siguientes compuestos de esta invención:

30

Amina de partida	Hidrocloruro de cloroacetamido intermedio	Mercaptoacetamidina producida
Morfolina	Hidrocloruro de 4-(2-cloroacetimidil) morfolina (p.f. 162-165°C)	Hidrocloruro de 4-(2-mercaptoacetimidil) morfolina (p.f. 147-149°C)
Difenilmetilamina	Hidrocloruro de N-difenilmetil-2-cloroacetamidina (p.f. 234-235°C)	Hidrocloruro de N-difenilmetil-2-mercaptoacetamidina (p.f. 225-226,5°C)
m-Cloranilina	Hidrocloruro de 3-(N-cloroacetamidino) clorobenceno	Hidrocloruro de 3-(N-mercaptoacetamidin) clorobenceno (p.f. 126-128°C)
Anilina	Hidrocloruro de N-fenil-2-cloroacetamidina (p.f. 160-163°C)	Hidrocloruro de N-fenil-2-mercaptoacetamidina (p.f. 129-132°C)
Cinamilamina	Hidrocloruro de N-cloroacetimidol-cinamilamina	Hidrocloruro de N-cinamil-2-mercaptoacetamidina (p.f. 55-60°C, desc.)
N-Metilbencilamina	Hidrocloruro de N-bencil-N-metil-2-cloroacetamidina (p.f. 158,5-160,5°C)	Hidrocloruro de N-bencil-N-metil-2-mercaptoacetamidina (p.f. 201,5-203°C)
4-Piridinilmetilamina	Dihidrocloruro de N-(4-piridinilmetil)-2-cloroacetamidina	Dihidrocloruro de N-(4-piridinilmetil)-2-mercaptoacetamidina (p.f. 190-194°C)
Biciclo (3.3.1)nonilmetilamina	Hidrocloruro de N-(1-biciclo (3.3.1)nonilmetil)-2-cloroacetamidina	Hidrocloruro de N-(1-biciclo (3.3.1)nonilmetil)-2-mercaptoacetamidina (p.f. 211-212,5°C)
1,2-Difeniletilamina	Hidrocloruro de N-(1,2-difeniletil)- α -cloroacetamidina	Hidrocloruro de N-(1,2-difeniletil)- α -mercaptoacetamidina (p.f. 187°C)
1-Norbornilmetilamina	Hidrocloruro de 2-cloro-N-(1-norbornilmetil)acetamidina	Hidrocloruro de 2-mercapto-N-(1-norbornilmetil)acetamidina (p.f. 135°C)

1

5

10

15

20

25

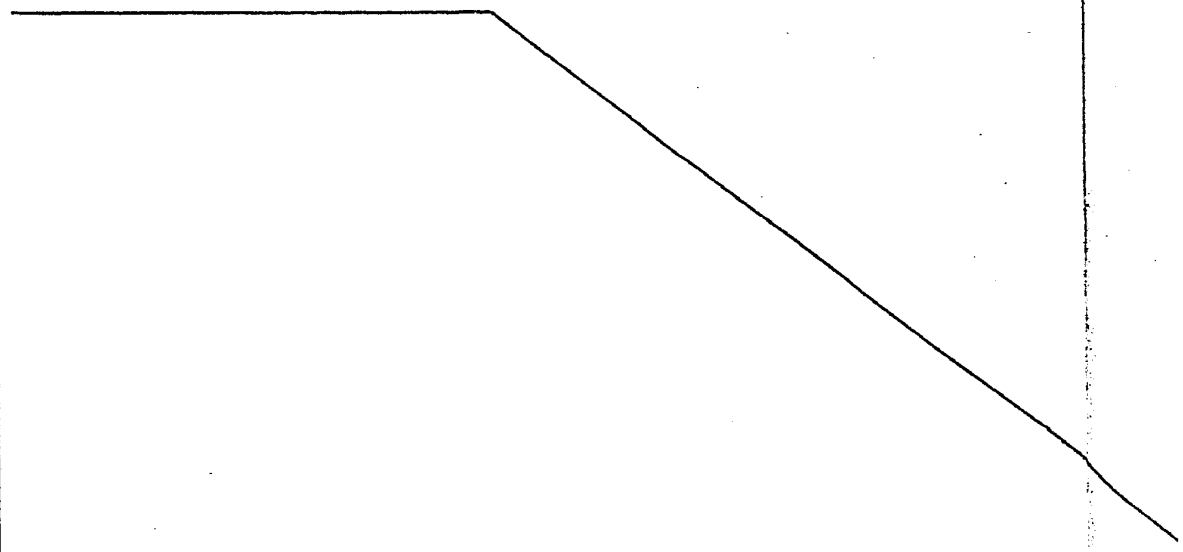
30

1	<u>Amina de partida</u>	<u>Hidrocloruro de cloroacetamidilo intermedio</u>
	Morfolina	Hidrocloruro de 4-(2-cloroacetimidil) morfolina (p.f. 162-165°C)
	Difenilmetilamina	Hidrocloruro de N-difenilmetil-2-cloroacetamidina (p.f. 234-235°C)
5	m-Cloranilina	Hidrocloruro de 3-(N-cloroacetamidino) clorobenceno
	Anilina	Hidrocloruro de N-fenil-2-cloroacetamidina (p.f. 160-163°C)
	Cinamilamina	Hidrocloruro de N-cloroacetimidiloil-cinamilamina
10	N-Metilbencilamina	Hidrocloruro de N-bencil-N-metil-2-cloroacetamidina (p.f. 158,5-160,5°C)
	4-Piridinilmetilamina	Dihidrocloruro de N-(4-piridinilmetil)-2-cloroacetamidina
	Biciclo (3.3.1)nonilmetilamina	Hidrocloruro de N-(1-biciclo (3.3.1)nonilmetil)-2-cloroacetamidina
15	1,2-Difeniletilamina	Hidrocloruro de N-(1,2-difeniletil)-2-cloroacetamidina
	1-Norbornilmetilamina	Hidrocloruro de 2-cloro-N-(1-norbornilmetil)acetamidina

20

25

30



Hidrocloruro de cloroacetamidilo
intermedio

Hidrocloruro de 4-(2-cloroacetimidil)
morfolina (p.f. 162-165°C)

Hidrocloruro de N-difenilmetil-2-cloro
acetamidina (p.f. 234-235°C)

Hidrocloruro de 3-(N-cloroacetamidino)
clorobenceno

Hidrocloruro de N-fenil-2-cloroaceta-
midina (p.f. 160-163°C)

Hidrocloruro de N-cloroacetimidiloil-cina-
milamina

Hidrocloruro de N-bencil-N-metil-2-clo-
roacetamidina (p.f. 158,5-160,5°C)

Dihidrocloruro de N-(4-piridinilmetil)-2-
cloroacetamidina

Hidrocloruro de N-(1-biciclo {3.3.1}nonil-
metil)-2-cloroacetamidina

Hidrocloruro de N-(1,2-difeniletil)- α -clo-
roacetamidina

Hidrocloruro de 2-cloro-N-(1-norbornil-
metil)acetamidina

Mercaptoacetamidina producida

Hidrocloruro de 4-(2-mercaptoacetimidil)
morfolina (p.f. 147-149°C)

Hidrocloruro de N-difenilmetil-2-mercap-
toacetamidina (p.f. 225-226,5°C)

Hidrocloruro de 3-(N-mercaptoacetamidin)
clorobenceno (p.f. 126-128°C)

Hidrocloruro de N-fenil-2-mercaptoaceta-
midina (p.f. 129-132°C)

Hidrocloruro de N-cinamil-2-mercaptoace-
tamidina (p.f. 55-60°C, desc.)

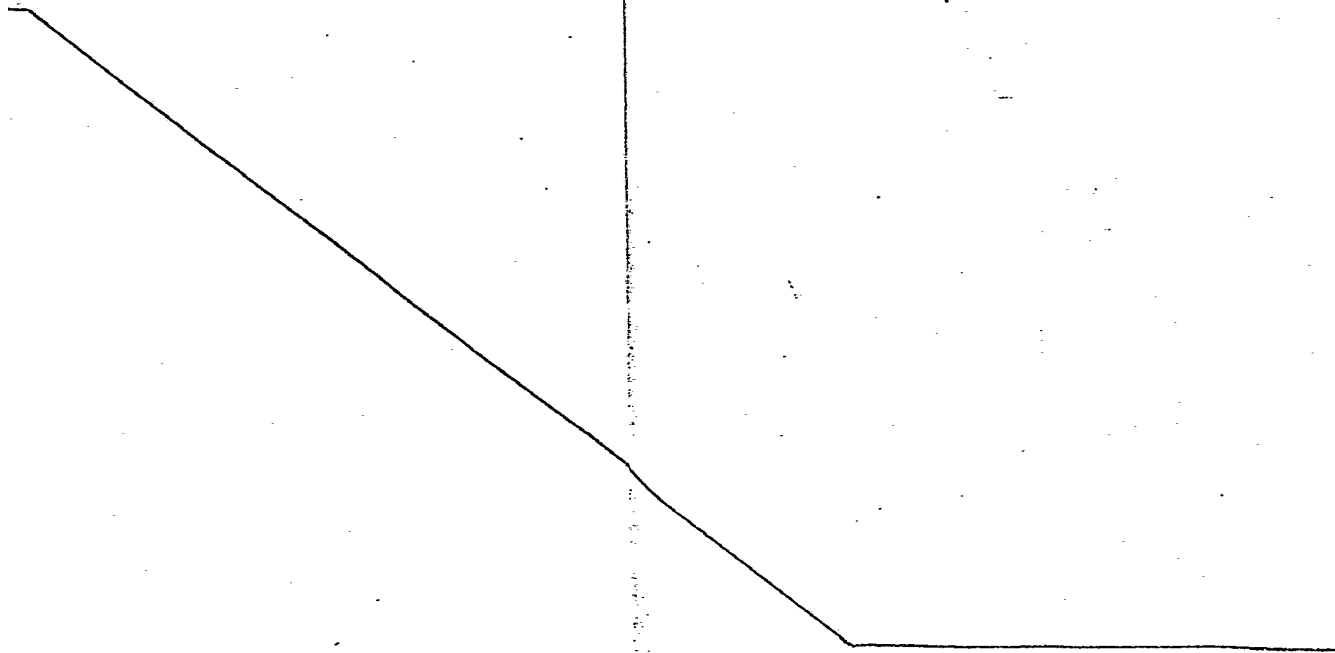
Hidrocloruro de N-bencil-N-metil-2-mer-
captoacetamidina (p.f. 201,5-203°C)

Dihidrocloruro de N-(4-piridinilmetil)-
2-mercaptoacetamidina (p.f. 190-194°C)

Hidrocloruro de N-(1-biciclo {3.3.1}nonil-
metil)-2-mercaptoacetamidina (p.f.
211-212,5°C)

Hidrocloruro de N-(1,2-difeniletil)- α -
mercaptoacetamidina (p.f. 187°C)

Hidrocloruro de 2-mercapto-N-(1-norbor-
nilmetil)acetamidina (p.f. 135°C)



EJEMPLO 6

Preparación de las sales de Bunte

Se calienta a 100°C, durante una hora, 0,1 moles de los compuestos 2-cloroacetamidínicos descritos antes en el Ejemplo 5, Etapa B y 0,1 moles de tiosulfato sódico pentahidratado en 50 ml de agua. Al enfriar en un baño de hielo cristaliza el producto que se recoge y purifica.

EJEMPLO 7

Preparación de las sales de ácido tiofosfónico

A una solución agitada de 0,02 moles del cloruro de 2-cloroacetamidinilo descrito antes en el Ejemplo 2, Etapa B, se añaden 0,02 moles de tiofosfato trisódico (Acta.Chem. Scand. 14, 1980 (1960), J.Org.Chem. 32, 1261 (1967)) en 30 ml de agua. Esta solución se agita durante 10 minutos a 25°C. El filtrado se diluye con 50 ml de metanol y se enfría la mezcla. El producto que cristaliza se recoge, se seca y purifica.

EJEMPLO 8

Preparación de compuestos disulfuro

Pueden emplearse los siguientes métodos para preparar los compuestos disulfuro de esta invención:

Método A:

Se calienta a reflujo durante 24 horas una solución de 0,06 moles de las sales de Bunte preparadas como se ha descrito en el Ejemplo 6 anterior en 250 ml de ácido clorhídrico 6N. La mezcla de reacción se evapora a vacío y el residuo se recrystaliza de isopropanol.

Método B:

Una solución de 0,06 moles de los hidrocloruros de mercaptoacetamídina descritos en los ejemplos anteriores en 100ml

1 de agua se agrega a una solución acuosa de peróxido de hidró-
geno al 30 % (86 ml es 1 mol) (0,06 moles) a 0-5°C, a lo lar-
go de 30 minutos con agitación. La solución se vierte en una
5 solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y el disulfuro
precipitado se separa por filtración y se cristaliza para pu-
rificarlo.

Método C:

10 Se disuelven 0,1 moles de los hidroclouros de cloroace-
tamidinilo descritos en los ejemplos anteriores junto con
0,1 moles de tiourea en 250 ml de etanol al 99 % y se calien-
ta a reflujo durante 30 minutos. Al enfriar cristaliza el
hidrocloruro de isotiouronio-acetamidinilo. Este compuesto
se agita después a 50° con 600 ml de HCl 1N y a continuación
15 se hidroliza con solución acuosa de NaOH al 10 % que contiene
una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 10 %. Cuando
la solución final se neutraliza con ácido clorhídrico al 10 %,
precipita el disulfuro que se recoge y purifica.

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

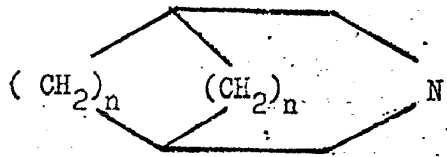
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de deri-
vados de acetamidas N-sustituídas de fórmula



30 donde R₁ y R₂ son iguales o diferentes y están selecciona-
dos independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cí-
cloalquilo, arilo, haloarilo, aralquilo, aralquenilo, hete-
rocicloalquilo o bien R₁ y R₂ tomados junto con el átomo

1 de nitrógeno, al que están enlazados representan morfolino



5 donde n es 1 a 3;

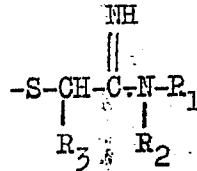
R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo;

con la condición de que cuando R₃ es alquilo o arilo, R₁ y

R₂ son hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y

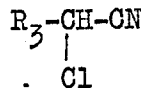
A es hidrógeno o

10



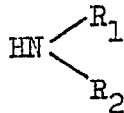
15 y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con una amina de fórmula

20



b) hacer reaccionar el producto de la etapa anterior o una sal del mismo con tiosulfato trisódico;

25

c) si se desea formar el derivado disulfuro de los compuestos obtenidos.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1,

donde

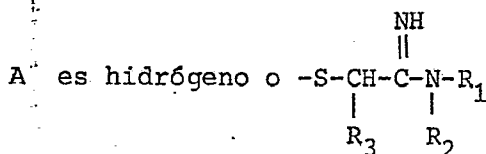
30

1 R_1 es indanilo, clorofenilo, biciclo {3.3.1}nonilmetilo, 1-(p-clorofenil)bencilo, 1,2-difeniletilo, 2,2-difeniletilo o cinamilo;

R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

5 R_1 y R_2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan morfolino o azabicyclo {3.2.2}nonano;

R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y



donde R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anteriormente; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto obtenido es hidrocloreto de N-(endo-2-norbornanilmetil)-2-mercaptoacetamida.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto obtenido es el hidrocloreto de N-(m-clorofenil)- α -mercaptoacetamida.

20 5.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto obtenido es hidrocloreto de N-(2,2-difeniletil)-2-mercaptoacetamida.

25 6.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto obtenido es N-(1-biciclo- {3,3,1} nonilmetil)-2-mercaptoacetamida.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto obtenido es el hidrocloreto de N-(1,2-difeniletil)- α -mercaptoacetamida.

30 8.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto obtenido es el hidrocloreto de N-(2-mer-

1 captoacetamidoil)-3-azabicyclo {3.2.2,} nonano.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto obtenido es el hidrocioruro de N- cinamil -2-mercaptoacetamidina.

5 10.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto obtenido es el hidrocioruro de N- { 1-(p-clorofenil)bencil } -2-mercaptoacetamidina.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto obtenido es el hidrocioruro de N-(1-inda nil)-2-mercaptoacetamidina. 10

12.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACETAMIDINAS N-SUSTITUIDAS.

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

Madrid, 24 Octubre 1.978

BERNARDO UNGRIA

D.P.

20

25

30