

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11	NUMERO	479.110	10 A1
	21	FECHA DE PRESENTACION	30 MAR. 1979	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
	30523/77	20 julio 1977.	INGLATERRA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 261/14, 231/38 / A61K 31/415, 31/42	471.895

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZAMIDINA.

71 SOLICITANTE (S)
ARON S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
116, Rue Carnot, 92151, SURESNE, Francia.

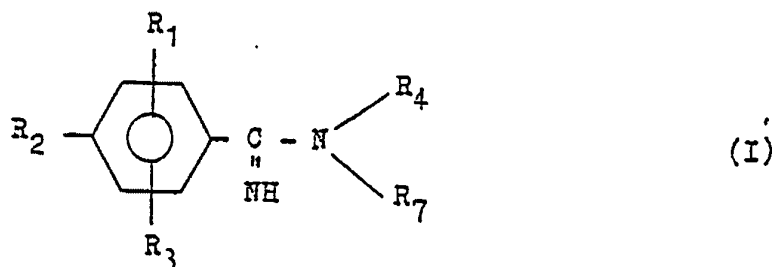
72 INVENTOR (ES)
Michel NOEL

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. José Miguel Gómez-Acebo y Pombo.

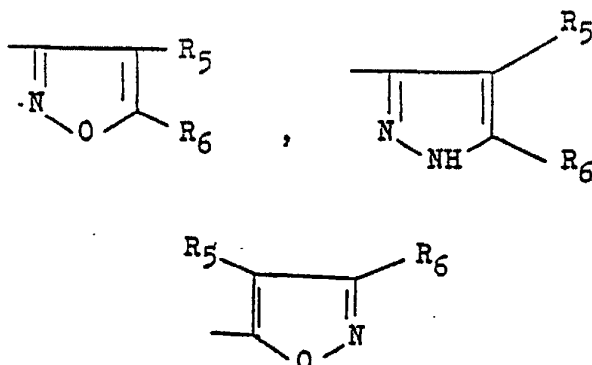
La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de benzamidina, utilizables en particular en el tratamiento de las úlceras gástricas o duodenosas.

5 Los derivados de benzamidina preparados según la invención son compuestos de fórmula:



10 en la que R₁, R₂, R₃ representan independientemente uno u otro un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo nitro o un grupo alcoxi en C₁-C₄ o un grupo alquilo en C₁-C₄,

R₄ representa un radical heterocíclico elegido entre los radicales de fórmulas:



15 en las que R₅ y R₆ representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo en C₁-C₄, un grupo fenilo o halofenilo,

R₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo

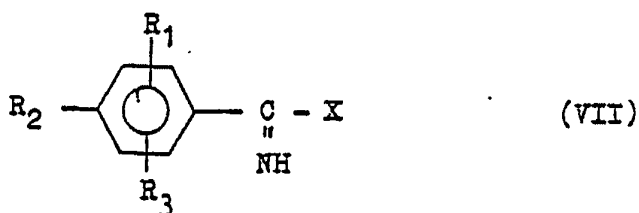
alquilo en C₁-C₄,

y sus sales de adición con ácidos farmacéutica-
mente aceptables.

5 Las sales de adición pueden en particular ser las
formadas con los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, meta
nosulfónico, maléico, succínico, pamoico, acético, fosfórico, me
láctico, aspártico, cítrico y cloracético.

Los compuestos de fórmula I se preparan como si-
gue:

10 se hace reaccionar un compuesto de fórmula



en los que X representa un grupo alcoxi o alkiltio, con un deri
vado de fórmula $\text{HN} \begin{cases} \text{R}_7 \\ \text{R}_4 \end{cases}$, teniendo R₄ y R₇ los significados men-
cionados.

15 Los ejemplos siguientes ilustran la preparación
de los compuestos.

EJEMPLO 1

N (5-metil-isoxazol-3-il) benzamidina.

20 En un matraz de 1 litro provisto de un refrigeran
te, de un termómetro y de una agitación, se introduce 93 g (0,5
moles) de clorhidrato de benzimidato de etilo, 74 g (0,75 moles)
de 3-amino-5-metil isoxazol y 800 ml de etanol. Se obtiene una
solución clara. Se calienta de modo a mantener la temperatura de
35°C durante 8 horas. El disolvente es eliminado a presión redu-
cida y el residuo es recuperado en 400 ml de isopropanol. Se eli
25 mina el insoluble. Se deja en reposo y el filtrado cristaliza.

Se filtra, se disuelve el sólido obteni-
 tilada y se alcaliniza con sosa concent-
 za, que se filtra y se recristaliza en
 Se obtiene 14 g (14%) c
 5 129°C.

EJEMPLO 2

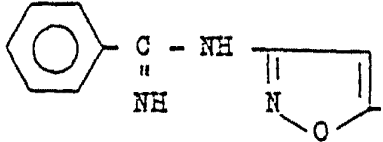
N (5-metil-isoxazol-3-:

En un matraz de 1 litro
 tante, de un termómetro y de una agita-
 10 de acetonitrilo, 24,5 g de 3-amino-5-m-
 ción obtenida se añaden 54 g de clorhid-
 propilo y selleva a reflujo la suspens-
 ción. El reflujo es mantenido durante
 taliza. Después de una noche, se filtr-
 15 Tras la recristalización en isopropano
 la cantidad necesaria de lejía de sosa
 metil-isoxazol-3-il) benzamidina.

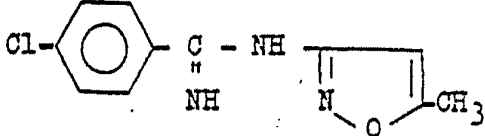
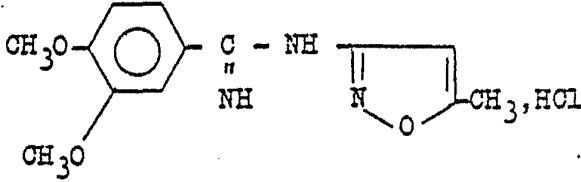
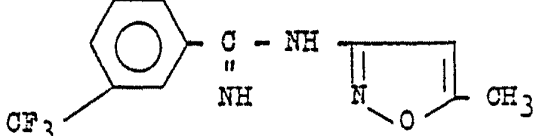
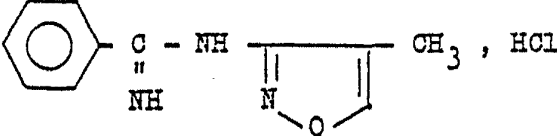
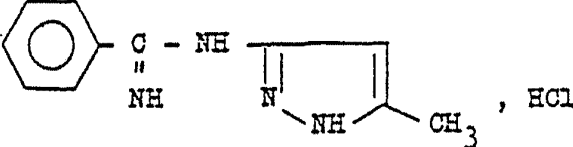
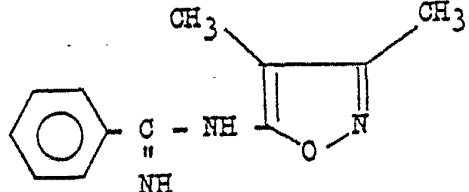
Rendimiento: 56% - Fus
 tubo capilar.

20 En el cuadro I se han
 cas de los compuestos preparados en lo
 las de otros compuestos preparados de

C U A D R O

Compuesto nº	Fórmula
1	

CUADRO I (Continuación)

Compuesto n°	Fórmula	F cap °C
2		165-166
3		246
4		103-104
5		225-227
6		248-250
7		122-124

En farmacología, los compuestos estudiados han mostrado una actividad sobre los modelos de úlceras experimentales inducidas por la fenilbutazona, la aspirina, la polimixina B, el esfuerzo, y sobre la úlcera de Shay.

5 Un estudio comparativo ha sido realizado en tres de estos modelos.

Úlcera producida por fenilbutazona:

10 Ratas macho Sprague Dawley de 350 g aproximadamente en ayunas desde 24 horas reciben 150 mg/kg por vía oral de fenilbutazona. Los animales son tratados 1 hora por el compuesto a ensayar por vía oral. El sacrificio tiene lugar 18 horas después. Los resultados son expresados en porcentaje de protección con respecto al grupo testigo.

Úlcera producida por aspirina:

15 Ratas de 200 a 250 g en ayunas desde 24 horas reciben aspirina (100 mg/kg, por vía oral) y son sacrificadas 4 horas después. El compuesto a ensayar es administrado como anteriormente y los resultados expresados del mismo modo.

Úlcera producida por polimixina B:

20 Ratas Wistar de 200 a 250 g, machos en ayunas desde 24 horas reciben 7,5 mg/kg, por vía subcutánea, de polimixina B y son sacrificados 2 horas después. El compuesto es administrado como anteriormente por vía intraperitoneal u oral 1 hora antes del agente ulcerógeno.

25 Resultados de estos ensayos se indican en el cuadro II. Los compuestos son administrados a la dosis de 100 mg/kg. La acotación adoptada es la siguiente:

1 : mas del 10% de protección con respecto a la serie testigo de la experiencia,

30 2 : mas del 25%,

3 : mas del 40%,

4 : mas del 60%.

C U A D R O II

Administración de los compuestos: 100 mg/Kg V.O. ó I.P.			
N° del compues to	Protección sobre las úlceras inducidas por		
	fenilbutazona	Aspirina	polimixina
1	3	4	4
2		1	2

5 Ha de hacerse notar que para estos compuestos los resultados ópticos aparecen a veces para dosis inferiores o superiores a 100 mg/kg, no habiendo sido señalada esta dosis media mas que con fines comparativos.

10 El modelo de úlceras inducidas por aspirina ha sido tenido en cuenta para el estudio de la influencia de la dosis administrada sobre la actividad. Los resultados han sido recogidos en el cuadro III y están expresados en porcentaje de protección con respecto a los testigos.

C U A D R O III

N°del compues to	dosis mg/kg - via oral					
	25	50	75	100	150	300
15 1	42	-	72	--	78,5	--

En los compuestos estudiados, una sección atropí
nica, vagolíticos, de la que se sabe los inconvenientes en tera-

péutica humana, no ha sido observada. La acidez gástrica ha permanecido sin variación. Por lo contrario, aparece una estimulación de la secreción del moco gástrico protector de la pared que a menudo es visible desde el momento mismo del examen macroscópico.

5

Esta acción ha sido confirmada por el examen histológico e histoquímico.

Este efecto fisiológico, particularmente favorable, se acompaña de una toxicidad notablemente débil, dejando para la mayoría de los compuestos un amplio margen de utilización. El cuadro IV da cuenta de la toxicidad aguda de los compuestos administrados por vía oral en el ratón.

10

C U A D R O IV

N° del compuesto	dosis	Número de fallecimientos sobre 10
1	1 g/kg	0
2	1 g/kg	0

15

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para el tratamiento de las úlceras gástricas o deudenosas, como protectores de los efectos secundarios de los anti-inflamatorios, así como protector de la mucosa digestiva en general, en virtud de sus propiedades muco-secretoras.

20

Los compuestos pueden administrarse en el hombre por vía oral, rectal o parenteral en particular en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

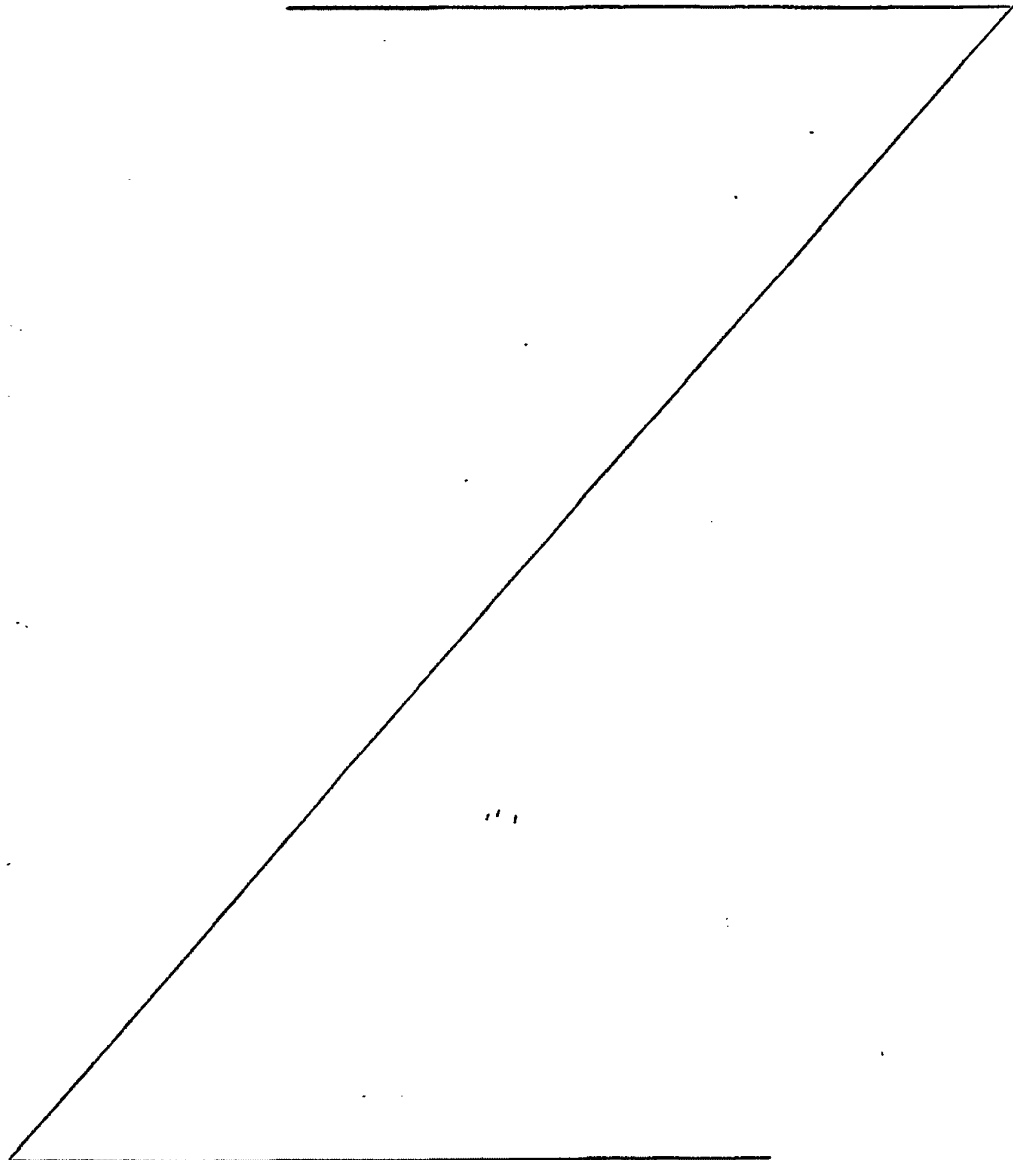
Pueden presentarse en particular en forma de so-

luciones bebibles, grageas, comprimidos, supositorios, ampollas inyectables que contienen de 50 a 500 mg de principio activo.

La dosis diaria en el adulto puede ser de 50 a 3.000 mg.

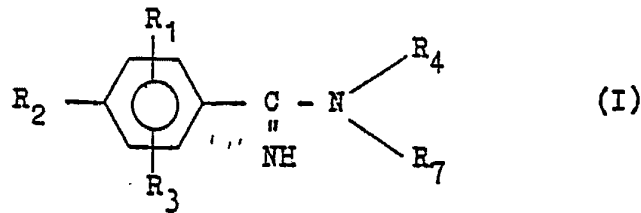
5

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

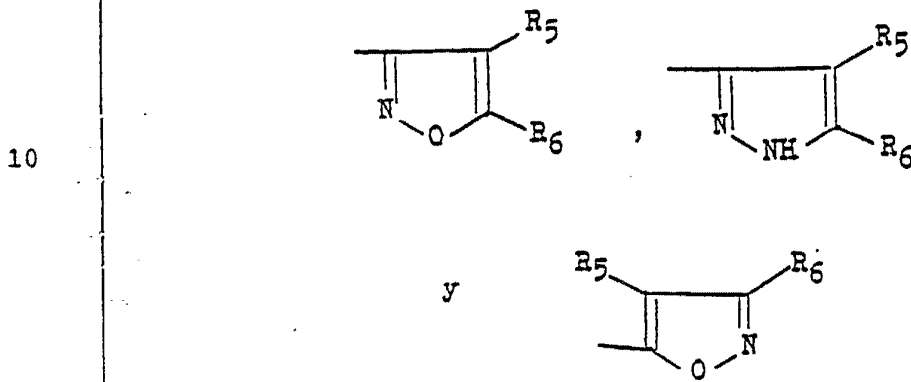


REIVINDICACIONES

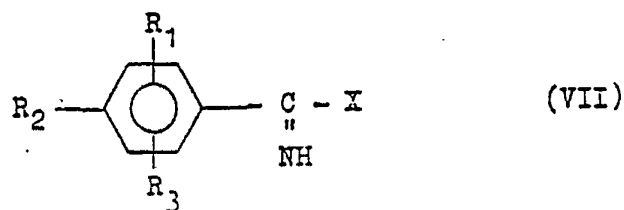
1.- Procedimiento para preparar derivados de benzamidina de fórmula:



5 en la que R_1, R_2, R_3 representan independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo nitro o un grupo alcoxi en C_1-C_4 o un grupo alquilo en C_1-C_4 ; R_4 representa un radical heterocíclico elegido entre los radicales de fórmulas:



15 en las que R_5 y R_6 representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo en C_1-C_4 , un grupo fenilo o halofenilo; R_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C_1-C_4 ; y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que X representa un grupo alcoxi o alkiltio, con un deriva-
do de fórmula $\text{HN} \begin{cases} \text{R}_7 \\ \text{R}_4 \end{cases}$, teniendo R_4 y R_7 los significados men-
cionados.

5 2.- Procedimiento para preparar derivados de ben-
zamidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presen-
te Memoria.

Esta Memoria consta de 17 hojas, escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid,

30 MAR. 1979

ARON S.A.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO

p. p. Firmado: Alejandro Calle López