

227123

F. W. 1438

227123



P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

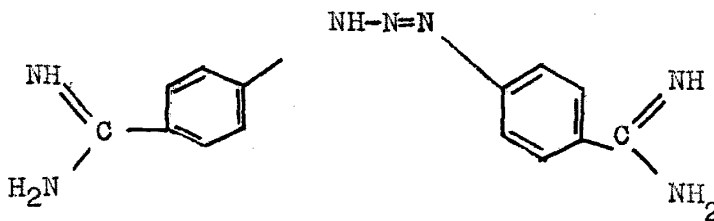
FARBWERKE HOECHST AG., vormalis Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, domiciliada en Frankfurt (M) Hoechst, República Federal Alemana por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES FACILMENTE SOLUBLES DE DI-(4-AMIDINO-FENIL)-TRIACENO-(N-1,3)".

Memoria Descriptiva

Por la Patente alemana 878.651 se conoce como medicamento dotado de excelente eficacia contra los parásitos de la sangre el di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3) de la fórmula siguiente:

5.



10.

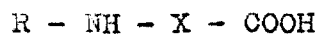
Sin embargo, la obtención de soluciones acuosas de este compuesto presenta dificultades porque las sales hasta aquí

227123



conocidas no son suficientemente solubles en agua para el uso terapeutico.

15. Ahora bien, se ha comprobado que pueden obtenerse sales bien solubles y al propio tiempo también suficientemente estables del di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3) si se hace que actúen mutuamente uno sobre otro en forma de soluciones o suspensiones el di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3) y un aminoácido acilado de la fórmula



20. donde R representa un resto acilo alifático con a lo sumo 4 átomos de carbono y X un grupo alquilenos.

25. Como aminoácidos acilados son de considerar especialmente compuestos de la fórmula indicada, donde X representa grupos alquilenos con 1 - 5 átomos de carbono. Citense a título de ejemplo : ácido acéturico, ácido β -acetilamino-propiónico, ácido ω -acetilamino-caprónico, glicina de propionilo y glicina de butirilo.

30. Para la ejecución del procedimiento según la invención indiquense a título de ejemplo las siguientes formas de aplicación:

35. Pueden agitarse en agua o en disolventes orgánicos soluciones de los aminoácidos acilados con di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3) diluyendo con agua la mezcla hasta su completa solución. Una vez enfriada la solución así obtenida, la sal deseada se separa por cristalización después de algún tiempo. Como disolventes orgánicos se emplean ventajosamente alcoholes alifáticos inferiores.

40. Otra forma de ejecución consiste en unirse una suspensión de di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3) en agua o disolventes orgánicos con una solución acuosa del ani-

227123



noácido acilado. La sal puede ser separada por cristalización de la solución obtenida por ejemplo por enfriamiento, o por adición de un disolvente en el cual es insoluble la sal formada, por ejemplo por mezcla con acetona hasta la turbidez.

45. Además puede por ejemplo mezclarse una suspensión de di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3) en disolventes orgánicos con el aminoácido acilado y separarse por precipitación la sal de la solución obtenida mediante adición, por ejemplo, de éster etílico del ácido acético.

50. Por fin, puede también unirse una solución del aminoácido acilado en disolventes orgánicos con una suspensión en agua de di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3), separando de la solución transparente la sal mediante adición, por ejemplo, de isopropanol.

55. La formación de la sal puede ser acelerada mediante remoción o agitación, así como mediante un prudente calentamiento de la mezcla que contiene los componentes.

Las sales del di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3) obtenibles según la presente invención, en condiciones aproximadamente iguales de tolerabilidad y de correspondiente eficacia contra los parásitos de la sangre, son más fácilmente solubles en agua y respectivamente más estables que las sales ya conocidas.

Ejemplo 1

65. Se disuelven en 450 cmc de metanol caliente 23,4 g de ácido acetúrico y se añaden removiendo a la solución 28,1 g de di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3). Se diluye con agua a 60 - 70° hasta que se produce una solución total y se deja reposar un día a 0° aproximadamente, separándose por cristalización 37 g del diaceturato. Punto de fusión 202° (con descompo-

227123



sición).

100 partes de agua disuelven a 20° 10 partes de la sal.

Ejemplo 2

75. Se suspenden en 300 cmc de metanol caliente 28,1 g de di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3) y se añaden 75 cmc de una solución acuosa al 35% de ácido β -acetilamino-propiónico. La mezcla que se ha hecho transparente es mezclada con acetona hasta la turbidez y se guarda durante un día en la nevera para su cristalización. Se obtienen 40,5 g del di- β -acetilaminopropionato que funde a 220° (con descomposición):
- 80.

100 partes de agua disuelven a 20° 20 partes de la sal.

Ejemplo 3

85. Se añaden 20 g de ácido ω -acetilamino-caprónico a una suspensión de 14 g de di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3) en 250 cmc de alcohol etílico, se filtra hasta la transparencia la solución obtenida y se separa por precipitación la sal con 250 cmc de éster etílico del ácido acético.

El rendimiento en di- ω -acetilamino-capronato, de punto de fusión 200° (con descomposición), es de 25 g.

90. 100 partes de agua disuelven a 20° 25 partes de la sal.

Ejemplo 4

95. Se disuelven en 50 cmc de metanol 7,86 g de glicina de propionilo y se añade la solución a una suspensión de 8,43 g de di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3) en 40 cmc de agua. Se obtiene una solución transparente de la que se separan, al añadirse isopropanol, 11 g del di-propionilaminoacetato. Punto de fusión 217° (con descomposición).

100 partes de agua disuelven a 20° 2-3 partes de la sal.

Ejemplo 5

100. Se disuelven en 15 cmc de metanol 2,90 g de glicina de

227123

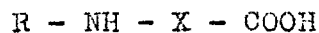


105. butirilo y se añade la solución a una suspensión de 2,81 g de di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3) en 15 cmc de agua. De la solución transparente se separa por precipitación con acetona el di-butirilaminoacetato. Punto de fusión 215° (con descomposición).

100 partes de agua disuelven a 20° 2 partes de la sal.

REIVINDICACIONES

110. 1).-Procedimiento para la obtención de sales fácilmente solubles de di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3), caracterizado por el hecho de hacerse actuar uno sobre otro, en forma de soluciones o de suspensiones, di-(4-amidino-fenil)-triaceno-(N-1,3) y un amino ácido acilado de la fórmula



115. en la que R indica un resto acilo alifático con a lo sumo 4 átomos de carbono y X un grupo alquileo.

2).-Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de emplearse el ácido acetúrico como aminoácido acilado.

120. 3).-PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE SALES FACILMENTE SOLUBLES DE DI-(4-AMIDINO-FENIL)-TRIACENO-(N-1,3).

Esta Memoria consta de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 15 de Junio de 1.956

baulanda