

282740



- 1. -

282740

Memoria Descriptiva

para

una patente de invención

por veinte años en España

a favor de

Dr. A. Bander A.G.

(sociedad suiza)

residente en

Nonbijoustr. 115

Bern (Suiza)

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS
POLIBASICOS".

=====

Inventor: Dr. Rudolf Hirt, de nacionalidad suiza.

=====

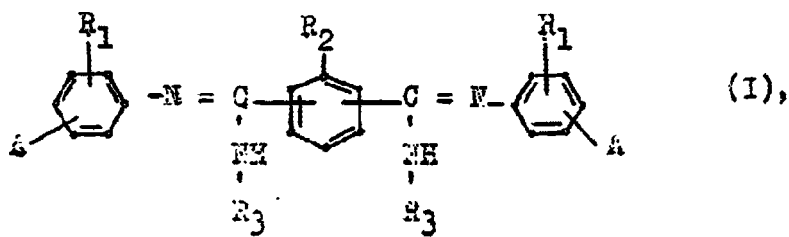
Prioridad: Solicitud patente suiza 13.652/61
del 24 de Noviembre de 1.961.

=====

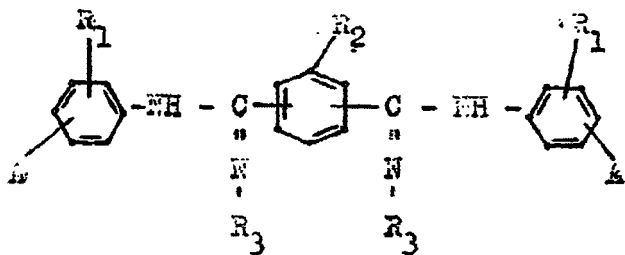


282740

El objeto de la invención es un procedimiento para la producción de compuestos polibásicos de acuerdo con la fórmula I:



que pueden presentarse también en la forma tautomérica



5 así como también en las sales de dichos compuestos.

En la fórmula I el símbolo A designa un residuo



que está unido al núcleo directamente o a través de un miembro intermedio -NH-, en cuyo residuo R' y R'' son iguales y diferentes y designan átomos de hidrógeno o residuos rectos o ramificados alkilo, alkenilo, hidroxialkilo o alcoxialkilo; con no más de cinco átomos de carbono; o en el cual R' y R'' juntas representan etileno o propileno, en el cual los átomos de hi-

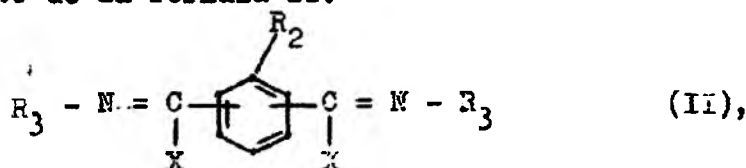
10



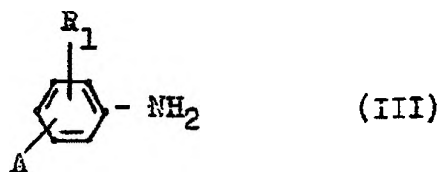
282740

drógeno individuales pueden ser reemplazados por residuos
 alkilo que en conjunto no tienen más de 4 átomos de carbono,
 R₁ designa un átomo de hidrógeno/^{o halógeno} un residuo alkilo o alko-
 xi que contiene 1 a 3 átomos de carbono. R₂ representa un
 5 átomo de hidrógeno o de halógeno, un residuo nitro o un re-
 siduo alkilo o alkoxi con no más de 3 átomos de carbono. R₃
 es un átomo de hidrógeno o un residuo alkilo con 1 a 5 áto-
 mos de carbono.

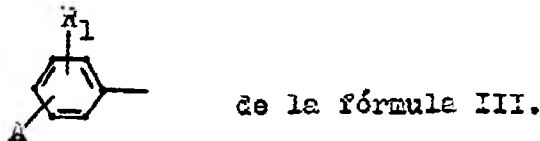
Dichos productos se obtienen haciendo reaccionar
 10 un compuesto de la fórmula II.



en la que X representa un radical reactivo con aminas, o una
 sal de adición con ácidos de este compuesto, con una amina
 de la fórmula III:



en cuyos compuestos el sustituyente de nitrógeno R₃ proce-
 15 dente de la fórmula II puede ser intercambiado con el substi-
 tuyente del nitrógeno,



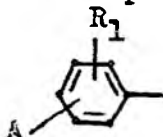
El radical reactivo X es, dependiendo de las otras condicio-



28275

nes de reacción, preferiblemente un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro, un residuo -- alkoxi o alkilmercapto o uno de los residuos -OSOCl o -OPOCl₂.

5 Si R₃ en la fórmula II designa un residuo alkilo, o R₃ en esta fórmula se cambia por



10 entonces X es preferiblemente un átomo de cloro o un residuo alkoxi o alkilmercapto. En este caso en lugar de los cloruros libres de la imida, pueden usarse también éteres imido a tio éteres imido sus sales de adición con ácidos apropiados, especialmente los clorhidratos. Si R₃ en la fórmula II designa un átomo de hidrógeno, X es preferiblemente un residuo alkoxi o alkilmercapto=

15 La reacción, por ejemplo, de éter imido libre (II; X = alkoxi) con la amina (III) se realiza preferiblemente en un solvente, por ejemplo dioxano, cloroformo, o un alcohol, calentado durante varias horas a la temperatura de reflujo. Usando el clorhidrato, se añade convenientemente, una base que liga el ácido clorhídrico, como piridina, que puede servir también como un solvente. Después de evaporar la mezcla de la reacción y disolver el residuo, la base puede liberarse con un hidróxido alcalino acuoso y si se desea puede convertirse de una manera conocida por se en una sal. El tio éter imido y el cloruro de imida reaccionan de una manera semejante.

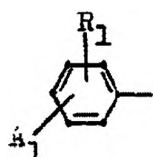
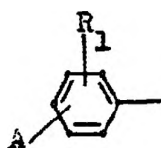
20



2740

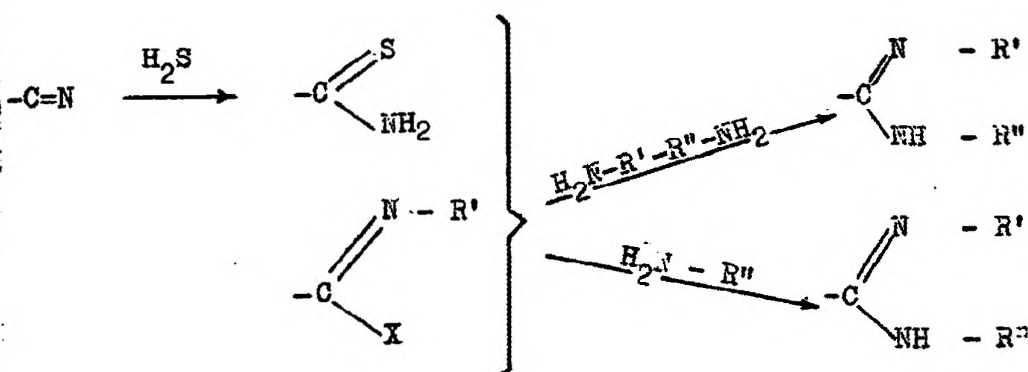
Los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden obtenerse también usando en las reacciones anteriormente descritas materias primas como las que tiene en lugar del radical básico:

5 un radical



en la que A_1 designa un residuo que puede ser convertido en el residuo A , y convirtiéndose este residuo A_1 después en A .

El residuo A_1 puede ser, por ejemplo, un residuo ciano, tio amida, éter imido, tio éter imido o haluro de imida, que puede ser convertido de una manera conocida per se en el residuo A , por ejemplo de las siguientes maneras:



En este caso X, como anteriormente, designa, un radical reactivo, especialmente un átomo de halógeno o un radical alcoxí o alkilmercapto. La reacción del haluro de imida

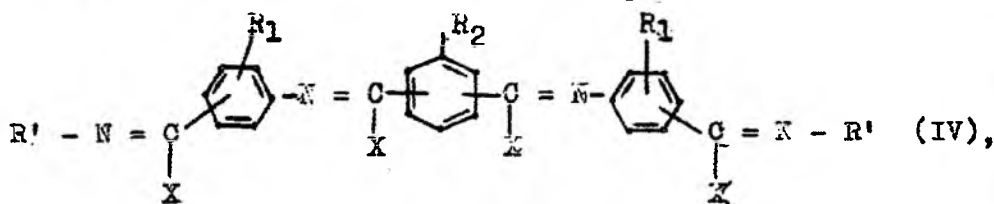


282740

imido éter o tio éter imido con una amina $R''-NH_2$ corresponde a la reacción anteriormente descrita de los dos compuestos II y III y se realiza de una manera análoga. El cierre del anillo se produce usando una diamina.

5 La transformación del nitrilo en la tioamida se realiza, por ejemplo, disolviendo el nitrilo en dimetilformamida y pasando ácido sulfhídrico a través de la solución a la temperatura ambiente en presencia de una base fuerte, como piperidina o trietilamina. Después de precipitar con agua la tioamida se calienta, sin la adición de un solvente, con un ex-
10 ceso de la amida o la diamina deseada, a una temperatura de aproximadamente 110°C.

En la medida en que en la fórmula I los radicales R'' y R_3 son idénticos pueden introducirse también simultáneamente haciendo reaccionar una materia prima de la fórmula IV:



en la que X tiene el significado que se ha mencionado antes, con amoníaco o con una monoalkilamina correspondiente.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden obtenerse como bases libres o en la forma de sus sales con
20 ácidos inorgánicos u orgánicos. Como sales de las bases de acuerdo con la fórmula I, pueden mencionarse las de los ácidos sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, iofosfórico



282740

5 co, fórmico, acético, propiónico, butírico, tartárico, maléico, oxálico, cítrico, salicílico, etc. Las sales de los ácidos hidrocarboxílicos, cetocarboxílicos y aminocarboxílicos, y especialmente las sales de los ácidos glicólico, láctico, sacárico, mícico, ascórbico, heptagluconico, galactosido-gluconico, galactosido-heptagluconico, levulínico y glutámico, son notables en virtud de su excelente solubilidad.

10 La fabricación de sales solubles se realiza convenientemente suspendiendo el compuesto polibásico en agua y añadiendo a la cantidad del ácido deseado necesaria para su neutralización, disolviéndose entonces la base. Si se desea, la sal puede obtenerse en forma sólida evaporando o añadiendo acetona. Las sales solubles resultantes dan soluciones estables esterilizables que son apropiadas para su inyección.

15 Las soluciones pueden contener también otras sustancias, pero debe tenerse cuidado en que dichas sustancias no sean precipitantes.

20 Los compuestos polibásicos obtenidos de la manera que se ha descrito antes, y sus sales, son compuestos nuevos que muestran acciones biológicas. Tienen una intensa acción inhibidora del crecimiento en diversas bacterias y protozoarios, especialmente Mycobacterium-tuberculosis y tripanosomas. Por consiguiente, son apropiadas para usarlas como agentes terapéuticos, especialmente tuberculostáticos. Pueden usarse también para el tratamiento del cáncer, especialmente para

25 el tratamiento de la leucemia. Finalmente, pueden usarse como productos intermedios para la fabricación de otros com-



282740

puestos, especialmente compuestos farmacológicamente activos.

5 En el ratón, con la leucemia inducida artificialmente por la transferencia de células de cáncer, la acción anti-leucémica se obtiene con cantidades de sustancia activa comprendidas entre aproximadamente 1 y 500 mg/kg/día y se manifiesta en una prolongación del tiempo de supervivencia comparado con los animales de control no tratados. Si el tiempo de supervivencia de los animales de control se considera como 100%, el tiempo de supervivencia por ejemplo después
10 de la administración diaria de 22 mg/kg del producto de acuerdo con el Ejemplo siguiente 6 (diclorhidrato) es 350%. La sustancia activa se inyecta i.v. o i.p. en solución o suspensión acuosa, si se desea isotonicizada.

15 Para el tratamiento de otras clases de cáncer y para fines quimioterapéuticos generales, especialmente el tratamiento de la tuberculosis y las infecciones tripanosómicas, son también apropiadas otras formas farmacéuticas y otros modos de administración. Por ejemplo, pueden tratarse localmente las carcinomas, sarcomas o focos tuberculosos.
20 Además de soluciones o suspensiones, pueden usarse también para estos fines preparaciones en forma de polvo o unguento, que contiene los vehículos y los excipientes farmacéuticos usuales además de la sustancia activa.

Ejemplo 1

25 11.5 gm. (0.05 mole) de tereftalbis (metilimidocloruro) se calientan con 23.6 gm. (0.1 mole) de diclorhidrato de p- (N',N''- dimetilamidino) anilina en una mezcla de 150 ml.



282740

de dimetilformamida y 15 ml. de piridina durante 6 horas a 120°C. Después de enfriar el producto precipitado se extrae con succión y se lava con éter. El residuo se disuelve en 100 ml. de agua y a la solución se le añade un exceso de una solución de carbonato sódico, precipitándose entonces la base libre. Disolviendo la base libre en etanol en presencia de una pequeña cantidad de ácido acético glacial y añadiendo ácido clorhídrico etéreo, se forma el tetraclorhidrato que se succiona, se lava con éter y se seca al vacío. Se obtienen 15.0 gm. de tetrahidroclorhidrato de N',N''-bis(p-(N',N''-dimetilamidino) fenil-N'', N''''-dimetiltereftalamidina de punto de fusión 325°C. (descomposición).

Ejemplo 2

14.7 gm (0.05 mole de diclorhidrato de tereftal bis(imidietiléter) y 23.4 gm. (0.1 mole) de diclorhidrato de p-aminofenilimidazolina se calientan en una mezcla de 200 ml. de etanol absoluta y 50 ml. de piridina absoluta durante 2 horas bajo reflujo. La mezcla de la reacción se evapora a sequedad al vacío. El residuo se disuelve en agua y a la solución acuosa se le añade un exceso de una solución acuosa saturada de carbonato sódico, precipitándose entonces la base libre. Esta base se separa filtrando y se lava con agua. Disolviendo la base en etanol absoluto y añadiendo ácido clorhídrico etéreo a la solución etanólica, se obtienen 17.0 gm. de tetraclorhidrato de N',N''-bis(p-2-imidazolina-2-ilfenil)-tereftalamidina de punto de fusión 360°C (descomposición: a partir de 320°C coloración café)



282750

Ejemplo 3

23.2 gm (0.05 mole) de N',N''-bis(p-(N',N''-dime-
tilamidino)-fenil)tereftalimidocloruro se añaden en porciones
a 500 ml. de una solución de 3.1 gm de monoetilamina en eta-
5 nol. Después de reposar durante la noche la mezcla de la reac-
ción se evapora al vacío. El residuo se disuelve en agua, la
solución acuosa se filtra para separar el material insoluble
y al filtrado se le añade una lejía de sosa, precipitándose
entonces la base libre formada. Esta base se separa filtran-
10 do, se lava y después se disuelve en etanol en presencia de
una pequeña cantidad de ácido acético glacial. La solución se
mezcla con ácido clorhídrico esterec y el sólido precipitado
se extrae por succión, se lava con éter, con etanol y después
con éter, y luego se seca al vacío. Se obtienen 18.5 gm de
15 tetraclorhidrato de N',N''-bis(p-N',N''-dimetilamidino) fe-
nil)-N',N''-dimetiltereftalamidina de punto de fusión 325°C.
(descomposición). El producto es idéntico al compuesto obte-
nido de acuerdo con el Ejemplo 1.

Ejemplo 4

20 Se hace pasar ácido sulfhídrico a través de una so-
lución de 15.8 gm (0.05 mole) de N',N''-bis(cianofenil) te-
reftalamidina en una mezcla de 80 ml. de dimetilformamida y
10 ml. de piperidina. Después de reposar durante la noche se
mezcla la mezcla de la reacción con agua y el producto preci-
25 pitado se separa filtrando.

La bis-tioamida obtenida de esta manera se calienta



202740

de
con 50 ml./etilenediamina durante 2 horas a 110°C succionan-
do el exceso de etilenediamina al vacío. El residuo se disuel-
ve en 100 ml. de etanol absoluto y a la solución etanólica
se le añade ácido clorhídrico etéreo. Se obtienen 9.5 gm de
5 tetraclorhidrato de N',N''-bis(p-2-imidazolina-2-ilfenil)
tereftalamidina de punto de fusión 260°C (descomposición).
El producto es idéntico al producto obtenido de acuerdo con
el ejemplo 2.

Ejemplo 5

10 13.6 gm (0.025 mole) de diclorhidrato de N'-N''-
bis(p-(N-metilimidocloruro)-fenil)-N'''.N''''-dietiltereftala-
midina se disuelven en 150 ml. de etanol absoluto, a la so-
lución se le añaden 20 ml. de etilamina y la mezcla se ca-
lienta durante 4 horas a 60°C. La mezcla de la reacción se
15 evapora a sequedad y el residuo se disuelve en 50 ml. de
ácido acético glacial. Añadiendo ácido clorhídrico alcohóli-
co a la solución resultante se obtiene un precipitado que
se separa filtrando y se lava con éter. Se obtienen 6.1 gm
de tetraclorhidrato de N',N''-bis [p-(N'-metil-N''etilami-
20 dino)fenil] -N''-N''''-dietiltereftalamidina de punto de fusión
245°C. (Descomposición).

Ejemplo 6

25 25.2 gm. (0.05 mole) de N',N''-bis(N-metilimidoclo-
ruro)-fenil)tereftalimidocloruro se añaden a 500 ml. de me-
tanol saturado con amoníaco gaseoso. Después de reposar du-
rante 3 días se evapora la mezcla de la reacción al vacío.
El residuo se disuelve caliente en ácido acético diluido y



2740

la solución se filtra. Al filtrado se le añade una solución concentrada de sosa, separándose entonces un sólido que se aísla filtrando, se lava con agua y se seca al vacío. La base obtenida de esta manera se disuelve en etanol absoluto. A la solución se le añade ácido clorhídrico etanólico, separándose entonces un sólido. Este sólido se extrae con succión después de añadir acetona, se lava con acetona y éter y se seca al vacío. Se obtienen 12.6 gm. de tetraclorhidrato de N',N''-bis(p-N'-metilamidino)fenil)tereftalamidina de punto de fusión 240°C. (descomposición).

Ejemplo 7

Por el mismo procedimiento del Ejemplo 6 se obtiene, tratando 26.6 gm. (0.05 mole) de N',N''-bis(p-(N-etilimidocloruro)fenil)tereftalimidocloruro con metanol amoniacal, 17.5 gm. de tetraclorhidrato de N',N''-bis(p-(N'-etilamidino)-fenil)tereftalamidina de punto de fusión 248°C. (descomposición).

Ejemplo 8

Por el mismo procedimiento del ejemplo 6 se obtienen, tratando 25.2 gm. (0.05 mole) de N',N''-bis(p-(N-metilimidocloruro)fenil)isofталimidocloruro con metanol amoniacal, 13,8 gm. de tetraclorhidrato/^{de} N',N''-bis(p-(N'-metilamidino)fenil)-isofталamidina de punto de fusión 260°C. (descomposición).

Ejemplo 9

Por el mismo procedimiento del Ejemplo 6 se obtienen tratando 28.6 gm. (0.05 mole) de 2-cloro-N',N''-bis(p-(N-metilimidocloruro)fenil)isofталimidocloruro con metanol



282740

amoniacal, 19.6 gm. de tetraclorhidrato de 2-cloro-N',N''-bis-(p-N'-metilamidino)fenil)isoftalamidina de punto de fusión 268°C. (con formación de espuma).

Ejemplo 10

5 Por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6 se obtiene, tratando 26.6 gm. (0.05 mole) de N',N''-bis(p-(N-etilamidino)fenil)isoftalimidocloruro con metanol amoniacal, 11.0 gm. de tetraclorhidrato de N',N''-bis(p-(N-etilamidino)fenil)-isoftalamidina de punto de fusión 245°C (masa fundida amarilla)

10

Ejemplo 11

Por el mismo procedimiento del Ejemplo 6 se obtienen, tratando 28.6 gm. (0.05 mole) de 2-cloro-N',N''-bis-(p-(N-metilimidocloruro)fenil)tereftalimidocloruro con metanol amoniacal, 20.1 gm. de tetraclorhidrato de 2-cloro-N',N''-bis(p-(N'-metilamidino)fenil)tereftalamidina de punto de fusión 265°C. (descomposición; masa fundida amarilla).

15

Ejemplo 12

25.2 g. (0.1 mole) de N',N''-bis(p-(N-metilimidocloruro)fenil)tereftalimidocloruro se añaden en porciones a 100 ml. de una solución al 33% de monoetilamina en etanol. Después de reposar durante la noche se evapora la mezcla de la reacción al vacío. El residuo se disuelve en agua, la solución se filtra y el filtrado se mezcla con una lejía concentrada de sosa. Se precipita así un sólido que se separa filtrando, se lava con agua y se disuelve en etanol absoluto. La solución se mezcla con ácido clorhídrico etanólico, se

20

25



282740

filtra y el filtrado se evapora al vacío hasta que tiene la consistencia de un jarabe. Después de añadir una pequeña cantidad de ácido clorhídrico etanólico, se deja reposar el conjunto, separándose entonces lentamente el tetraclorhidrato.

5 Después de añadir acetona se extrae con succión el sólido, se lava con etanol-acetona y se seca al vacío. Se obtienen así 3.5 gm. de tetraclorhidrato de N',N'''-bis(p-(N'-etil-N''-etilamidino)fenil)-N'',N''''-dietiltereftalamidina de punto de fusión 245°C. (descomposición). El producto es idéntico
10 al compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 5.

Utilizando de una manera adecuada los procedimientos descritos más exactamente en los Ejemplos anteriores se obtienen, por ejemplo, los siguientes compuestos adicionales de acuerdo con la fórmula I:

15 Tetraclorhidrato de N',N'''-bis(p-2-imidazolina-2-ilfenil)-N'',
N''''-dimetiltereftalamidina.

Tetraclorhidrato de N',N'''-bis(p-2-imidazolina-2-ilfenil)
isofaltamidina.

20 Tetraclorhidrato de N',N'''-bis [p-(N'-etilamidino)fenil]-N'',
N''''-dietiltereftalamidina.

Tetraclorhidrato de N',N'''-bis [p-(N'-etilamidino)fenil]-N'',
N''''-di-n-butiltereftalamidina.

Tetraclorhidrato de N',N'''-bis(3-cloro-4-(2-imidazolina-2-
15 il)fenil)-N'',N''''-dimetiltereftalamidina.

25 Tetraclorhidrato de N',N'''-bis(3-metil-4-(2-imidazolina-2-il)-
fenil)-N'',N''''-dimetiltereftalamidina.

Tetraclorhidrato de N',N'''-bis(3-metoxi-4-(2-imidazolina-2-il)



282740

- fenil)-N^o,N^o-dimetiltereftalamidina.
- Tetraclorhidrato de N^o,N^o-bis(p-(N^o,N^o-dizetilguanidino)fenil)-N^o,N^o-dimetiltereftalamidina.
- 5 Tetraclorhidrato de N^o,N^o-bis(p-(1,4,5,6-tetranidro-2-pirimidinil)fenil)-N^o,N^o-dimetiltereftalamidina.
- Tetraclorhidrato de N^o,N^o-bis(p-(4-metil-2-imidazolina-2-il)fenil)-N^o,N^o-dimetiltereftalamidina.
- Tetraclorhidrato de N^o,N^o-bis(p-(N^o-n-butilamidino)fenil)-N^o,N^o-dimetiltereftalamidina.
- 10 Tetraclorhidrato de N^o,N^o-bis(p-(N^o-metoxi-n-propil-N^o-metilamidino)fenil)-N^o,N^o-dimetiltereftalamidina.
- Tetraclorhidrato de N^o,N^o-bis(m-2-imidazolina-2-ilfenil)-N^o,N^o-dimetiltereftalamidina.
- Tetraclorhidrato de N^o,N^o-bis(m-(N^o-n-propilemidino)fenil)-N^o,N^o-dimetiltereftalamidina.
- 15 Tetraclorhidrato de N^o,N^o-bis(p-2-imidazolina-2-ilfenil)-N^o,N^o-dimetilisoftalamidina.
- Tetraclorhidrato de 2-cloro-N^o,N^o-bis(p-2-imidazolina-2-ilfenil)-N^o,N^o-dimetiltereftalamidina.
- 20 Tetraclorhidrato de 2-nitro-N^o,N^o-bis(p-2-imidazolina-2-ilfenil)-N^o,N^o-dimetiltereftalamidina.
- Tetraclorhidrato de 3-metil-N^o,N^o-bis(m-2-imidazolina-2-ilfenil)-N^o,N^o-dimetilisoftalamidina.
- Tetraclorhidrato de N^o,N^o-bis(p-N^o-n-pentil-N^o-metilamidino)fenil)-N^o,N^o-dieterftalamidina.
- 25 Tetraclorhidrato de N^o,N^o-bis(p-N^o-metilamidino)fenil)-N^o,N^o-di-n-propiltereftalamidina.



Tetraclorhidrato de N',N''-bis(p-(N',N''-dimetilamidino)-
fenil)tereftalamidina.

Tetraclorhidrato de N',N''-bis(p-(4,5,6-tetrahidro-2-pirimi-
dinil)fenil)-tereftalamidina.

Tetraclorhidrato de N',N''-bis(p-(N',N''-diethylamidino)fenil)
tereftalamidina.

=====



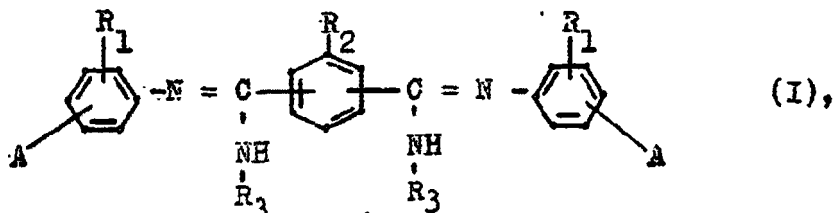
282740

N O T A .-

=====

Habiendo descrito el invento, consideramos como una novedad y por lo tanto reclamamos como de nuestra propiedad, lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5 1.-Un procedimiento para la producción de compuestos polibásicos de acuerdo con la fórmula I:



en la que A designa un residuo



que está unido al núcleo benzeno directamente o a través de un miembro intermedio -NH-, en cuyo residuo R' y R'' son iguales o diferentes y representan átomos de hidrógeno o residuos rectos o ramificados alkilo, alkenilo, hidroxialkilo o alko-

10 xialquilo con no más de 5 átomos de carbono; o en el cual R' y R'' juntas representan etileno o propileno, en la cual los los átomos de hidrógeno individuales pueden estar reemplaza-

15 dos por residuos alkilo con todos ellos juntos no excediendo 4 átomos de carbono; R₁ designa un átomo de hidrógeno o halógeno o un residuo alkilo o alkoxi que contienen 1 a 3 átomos de carbono; R₂ designa un átomo de hidrógeno o halógeno, un residuo nitro o un residuo alkilo o alkoxi con no más de 3

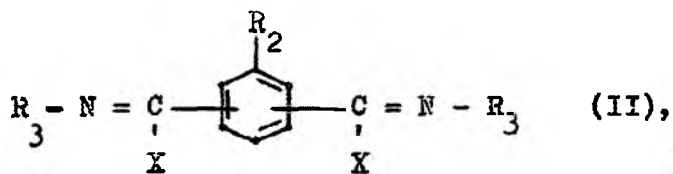
20 átomos de carbono, y R₃ designa un átomo de hidrógeno o un



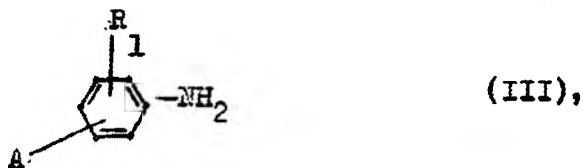
282740

residuo alquilo con 1 a 5 átomos de carbono; así como también las sales de dichas bases; en el cual se hace reaccionar

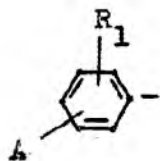
a) un compuesto de la fórmula II;



en la que X representa un radical reactivo con aminas, o una sal de adición con un ácido de este compuesto, con una amina de la fórmula III;



en cuyos compuestos el sustituyente de nitrógeno R₃ procedente de la fórmula II puede ser cambiado con el sustituyente de nitrógeno.



de la fórmula III, o

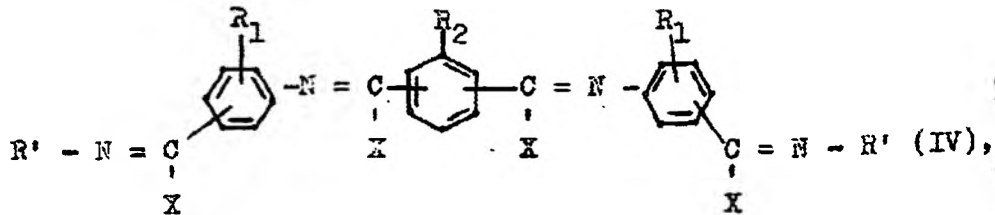
b) la reacción de acuerdo con a) se realiza usando una materia prima en la cual A es reemplazada por A₁, designando A₁ un residuo que puede ser convertido en el residuo A, y A₁ es convertida después en A;

obteniéndose el producto en la forma de la base libre o de una sal de adición de un ácido de la misma.



282740

2.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, en el cual los compuestos de la fórmula IV;



en la que R_1 , R_2 , R' y X tienen el significado que se ha identificado antes, se hace reaccionar con una amina de la fórmula R_3-NH_2 .

3.- Procedimiento para la producción de compuestos polibásicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva y se ilustra con los dibujos que a la misma se acompañan.

Consta esta memoria de diez y nueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 23 de Noviembre de 1962.

CARLOS ROEB
P.A.

=====