

Int. Cl. C07G

402567



PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 13 039-Des-Sp.

402567

Memoria Descriptiva

sobre:

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	_____
SUBCLASE	_____

Procedimiento para la producción de aminofenil-cicloamidinas.

=====

Solicitante

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas aminofenil-cicloamidinas, útiles como medicamentos, especialmente como parasiticidas e hipotensivos.

5.

Las fenilamidinas cíclicas ya son conocidas,



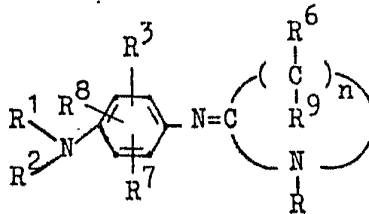
tal como la 2-(3,4-diclorofenilimino)-N-metilpirrolidina (Patente US 3.189.698). Estos compuestos no tienen,

sin embargo, eficacia alguna contra los helmintos. También se conocen fenilcicloamidinas con actividad farma-

5. codinámica, tal como la 2-(2,6-diclorofenilimino)-pirrolidina (Patente holandesa 6.805.573). En estos compuestos, sin embargo, la actividad farmacodinámica, tal como la reducción de la presión sanguínea, la actividad hiperglicémica y el efecto inhibitor del sistema nervioso central, está específicamente enlazada a la o-sustitución del núcleo fenílico.
- 10.

Otras 2-feniliminopirrolinas, sustituidas en la posición m y p, por ejemplo, por alquilo, cloro, halógeno, nitro o alcoxi, son farmacodinamicamente inactivas.

15. Se ha descubierto que las aminofenil-cicloamidinas de fórmula general (I),



I

20. en la que R significa hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno o alquinilo, recto o ramificado, en caso dado sustituido por halógeno, alcoxi o hidroxilo y R¹ significa hidrógeno, R² significa un grupo COR⁴ ó un grupo SO₂R⁵, donde R⁴ significa hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo, de cadena recta o ramificada, en caso dado sustituidos por cloro, hidroxilo, ciano o un grupo oxo,
25. un grupo cicloalquilo, en caso dado sustituido por uno o

402567



- 3 -

- varios grupos alquilo, que puede contener uno o dos enlaces dobles, un grupo cicloalquilalquilo, tetrahydrofurfurilo, tetrahydrofurfurilo o tetrahydropiranilo, en caso dado sustituidos por uno o varios grupos alquilo, un grupo trifluormetilo, un grupo carbalcoxialquilo, un grupo cicloalquil-alcoxi, cicloalcoxi, tetrahydrofurilalcoxi, fenalcoxi, fenoxialcoxi, fenoxi, fenilalquilo, fenilo o naftilo, en los cuales el anillo aromático puede estar sustituido por uno o varios grupos alquilo, alquenilo, al
5. coxi y/o nitro, átomos de halógeno, grupos trifluormetilo, ciano, alquilsulfonilo, acilamino o alquilsulfonilamino, ó significa un sistema de anillo heteroaromático conteniendo O ó N, y R⁵ significa un grupo alquilo o alquenilo, de cadena recta o ramificada, un grupo cicloalquilo, un
10. grupo fenilalquilo, fenilo o naftilo, donde el anillo aromático puede estar en caso dado, sustituido por uno o varios grupos alquilo, alquenilo, alcoxi o nitro, átomos de cloro, bromo o fluor, grupos trifluormetilo, ciano, acilamino, alquilsulfonilo o alquilsulfonilamino, y R³, R⁷ y
15. R⁸, que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, grupos alquilo, alquenilo o alcoxi, de cadena recta o ramificada, halógeno, grupos ciano o trifluormetilo y
20. R⁶ y R⁹, que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno o grupos alquilo y n representa un número entero de 3 a 5, y sus sales, son excelentemente adecuados para combatir parásitos, especialmente helmintos, en la
25. medicina humana y veterinaria.

Además, una parte de los compuestos son farmacodinámicamente activos. Así, bajan la presión sanguínea en la rata de alta presión de Goldblatt. Se pueden emplear

30.



por lo tanto como hipotensivos.

Los nuevos compuestos activos, según la presente invención, poseen carácter básico. Se pueden emplear como bases libres o en forma de sus sales, por ejemplo, hidrocloruros, sulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos o naftalendisulfonatos.

Los grupos alquilo R contienen 1 a 5, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono y los grupos alquenoilo y alquinoilo R se componen de 2 a 5, preferentemente 2 a 4 átomos de carbono. Como sustituyentes en estos grupos pueden encontrarse uno o varios, preferentemente 1 ó 2 átomos de halógeno, tales como, por ejemplo, fluor, cloro o bromo, grupos alcoxi con 1 a 4, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono o grupos hidroxilo.

Los grupos alquilo R^3 , R^7 y R^8 , así como las partes alquilo de los grupos alcoxi R^3 , R^7 y R^8 contienen 1 a 4, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono. Los grupos alquenoilo R^3 , R^7 y R^8 se componen de 2 a 4 átomos de carbono. Como halógenos en R^3 , R^7 y R^8 están fluor, cloro y bromo.

Los grupos alquilo, alquiloxi, alcoxi alquiloxi y alcoxi alquilo R^4 contienen, por cada parte alquilo, preferentemente 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquenoilo, alquinoilo, alquenoiloxi y alquinoiloxi R^4 se componen preferentemente de 2 a 6, especialmente 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo R^4 , así como los anillos de los grupos cicloalquilo de los grupos cicloalcoxi y de los grupos cicloalquiloalcoxi R^4 , contienen 3 a 7, preferentemente 5 ó 6 miembros de anillo. Los anillos cicloalquilo o bien las

402567



- 5 -

- partes cicloalquilo de los restos cicloalquilalquilo R^4 pueden estar sustituidos por uno o varios, preferentemente 1 ó 2 grupos alquilo con 1 a 4, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono. Las partes alquilo y/o alcoxi de los
5. grupos cicloalquilalquilo, cicloalquil-alcoxi y cicloalcoxi mencionados en R^4 , así como del grupo carboetoxialquilo, tetrahidrofurilalcoxi, fenalcoxi, fenoxialcoxi y fenilalquilo contienen en cada caso 1 a 5, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono. Siempre que estos restos
10. contengan componentes aromáticos pueden estos estar sustituidos por uno o varios, preferentemente uno o dos de los restos siguientes: grupos alquilo, alcoxi, alquilsulfonilo, acilamino y alquilsulfonilamino, preferentemente con 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono y grupos
15. alqueno, preferentemente con 2 a 4 átomos de carbono. Como sistemas de anillo heteroaromáticos R^4 conteniendo O ó N, sean mencionados, como ejemplo, los grupos furilo, piridilo, isoxazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo o indolilo.
20. Los grupos alquilo R^5 contienen 1 a 6, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono y los grupos alqueno R^5 contienen 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo poseen 3 a 7, preferentemente 5 ó 6 miembros de anillo. La parte alquilo del grupo fenilalquilo R^5 contiene, preferentemente, 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono.
25. Las partes aromáticas de los restos mencionados bajo R^5 pueden llevar uno o varios, preferentemente 1 ó 2 sustituyentes. Si como sustituyentes se encuentran los grupos alquilo, alcoxi, acilamino, alquilsulfonilo o alquilsulfonilamino, entonces estos restos contienen 1 a 6, preferen
- 30.



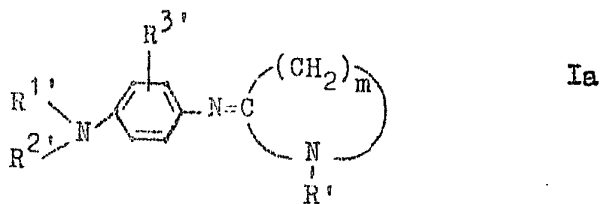
temente 1 a 4 átomos de carbono. Si como sustituyentes se encuentran los grupos alquenoilo, entonces estos contienen 2 a 6 átomos de carbono.

Los grupos alquilo R^6 y R^9 se componen de 1 a 6, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono.

5.

Compuestos preferentes poseen la fórmula general.

(Ia)



en la que R' significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada, en caso dado sustituido por un grupo hidróxi, un grupo metoxi ó un átomo de cloro, con 1 a 4 átomos

10.

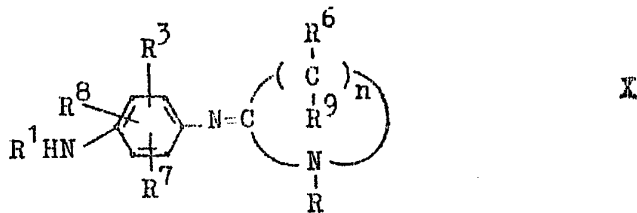
de carbono ó un grupo alquenoilo con 2 a 4 átomos de carbono y $R^{1'}$ significa hidrógeno y $R^{2'}$ significa el grupo $COR^{4'}$ ó el grupo $SO_2R^{5'}$, donde $R^{4'}$ significa hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, el resto

15.

fenilo, el resto furilo ó un resto alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y $R^{5'}$ significa el grupo metilo, y $R^{3'}$ significa hidrógeno, metilo o cloro y m representa 3, 4 ó 5, y sus sales, especialmente los hidrocioruros.

20.

La obtención de las fenilamidinas cíclicas (I) de la presente invención se logra haciendo reaccionar aminofenilamidinas de fórmula general (X)



402567

- 7 -



en la que n , R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 tienen el significado arriba indicado, con agentes acilantes o sulfonilantes de fórmula general (XI)

Y - Z

XI

en la que Z significa el grupo $-\text{COR}^4$ ó el grupo $-\text{SO}_2\text{R}^5$, donde R^4 y R^5 tienen el significado arriba indicado e Y significa un grupo ácido reactivo, en caso dado en presencia de un disolvente y, en caso dado, en presencia de un aceptor de ácido.

10. Como grupos ácido reactivos Y están, por ejemplo, los halógenos, preferentemente cloro, bromo y yodo. En el caso de que Z signifique el grupo $-\text{COR}^4$, representa Y el grupo $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{4''}$, donde $\text{R}^{4''}$ tiene el significado de R^4 y $\text{R}^{4''}$ y R^4 pueden ser iguales o diferentes, el grupo $-\text{O}-\text{R}^{4'''}$, donde $\text{R}^{4'''}$ puede tener el significado de R^4 , y $\text{R}^{4'''}$ pueden ser iguales o diferentes. Cuando Z significa el grupo $-\text{SO}_2\text{R}^5$ Y significa halógeno.
- 15.

Como Y-Z sean mencionados especialmente:

20. Los pirocarbonatos de alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo, cloroformatos de alquilo inferior, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono en el componente alquilo, cloruros y bromuros de ácido alquilocarbónico, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilo, formiato de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono en la parte éster, cloruro de ácido metansulfónico, cloruro de benzoilo y anhídrido acético.
- 25.

Los componentes de reacción se reúnen preferentemente en cantidades molares.

Las temperaturas de reacción se encuentran desde



unos 0 a unos 120°C, preferentemente a unos 20 a 90°C.

Como disolventes se pueden emplear todos los disolventes orgánicos inertes. Como ejemplo sean mencionados los alcoholes alifáticos inferiores, tales como por ejemplo, metanol, etanol, hidrocarburos aromáticos, tales como, por ejemplo, benceno y tolueno, éter de petróleo, hidrocarburos clorados, tales como por ejemplo cloroformo y cloruro metilénico, así como tetrametilensulfona.

Los productos de partida a emplear en el procedimiento de la presente invención son conocidos o bien se obtienen según métodos conocidos.

Como productos de partida para la obtención de las aminofenil-cicloamidinas de la presente invención sean mencionados, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-carboetoxiamino-anilina, carbometoxiamino-anilina, carboisopropoxiamino-anilina, carbobutoxiamino-anilina, metilsulfonilamino-anilina, etilsulfonilamino-anilina, acetamino-anilina, propionilamino-anilina, butirilamino-anilina, isovaleroilamino-anilina, acriloilamino-anilina, metoxipropionil-anilina, carbaloiloxiamino-anilina, además: 2-(4-nitrofenilimino)-pirrolidina, 2-(4-nitrofenilimino)-1-metil-pirrolidina, 2-(nitrofenilimino)-1-metil-piperidina, 2-(nitrofenilimino)-1-metil-1-azacicloheptano, 4-carboetoxiamino-3-cloro-anilina, 4-carbalcoxiamino-2-cloro-anilina, 4-carboetoxiamino-3-cloro-5-metil-anilina, 4-carboetoxiamino-3,5-dimetil-anilina, 4-(N-carboetoxi-N-metilamino)-anilina, 4-carboetoxiamino-3-bromo-anilina, 4-carboetoxiamino-trifluormetil-anilina.

La obtención de los nuevos compuestos (I) se explica a base de los ejemplos siguientes.

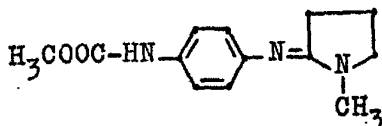
402567



- 9 -

Todas las temperaturas se indican en grados centígrados ($^{\circ}\text{C}$).

Ejemplo 1



- 22 g de 2-(4-nitrofenilimino)-1-metil-pirrolidina, disueltos en 200 cc de etanol, se hidrogenan a $70-80^{\circ}\text{C}$ con níquel Raney catalíticamente hasta la recepción de 2 moles de hidrógeno. Después de evaporar el disolvente se obtienen 15 g de 2-(4-aminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, p.eb. $0,07$ $170 - 175^{\circ}$, p.f. $85 - 86^{\circ}$.
10. El mismo compuesto se puede obtener también en forma correspondiente por hidrogenación de hidrocloreuro de 2-(4-nitrofenil-imino)-1-metil-pirrolidina en etanol con níquel Raney. Después de evaporar se obtiene el hidrocloreuro de la 2-(4-aminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, que con lejía sódica se puede transformar en la base libre.
15. A 18,9 g (0,1 mol) de 2-(4-aminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, disueltos en 200 cc de etanol, se gotean 12,5 g (0,11 moles) de pirocarbonato de metilo, se agita durante una hora a 20° y después se calienta durante 5 minutos a 80° . Después de evaporar y disolver y precipitar en éster acético se obtienen 21,4 g de 2-(4-carbometoxi-aminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, p.f. $149 - 151^{\circ}\text{C}$.
- 20.

402567

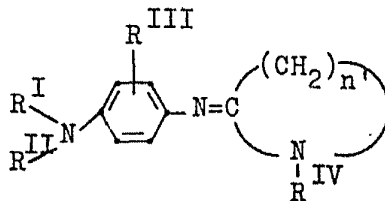


- 11 -

- imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-fenacetilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-fenetilcarbonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-[4-tetrahidrofurilcarbonil-(2)-imino]-1-metil-pirrolidina, 2-[4-(5-metil-tetrahidrofurilcarbonil-(2)-imino)-1-metil-pirrolidina,
5. 2-[4-(2-metiltetrahidrofurilcarbonil-(2)-aminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-[4-tetrahidrofurfurilcarbonil-(2)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina, 2-(4-tetrahidropirranilcarbonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina,
10. 2-(4-trifluormetilcarbonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-triclorometilcarbonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-carboetoximetilencarbonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-cianometilencarbonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-etilsulfonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina,
15. 2-(4-propilsulfonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-isopropilsulfonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-butilsulfonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-isobutilsulfonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina,
20. 2-(4-hexilsulfonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-alilsulfonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-metalilsulfonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-crotonilsulfonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina,
25. 2-(4-ciclopropilsulfonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-ciclobutilsulfonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-ciclohexilsulfonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, 2-(4-cicloheptilsulfonilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina.

Ejemplo 3

Según los métodos descritos en los ejemplos 1 y 2 se obtienen los compuestos siguientes:

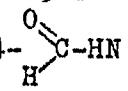


$\begin{matrix} R^I \\ \\ N \\ \\ R^{II} \end{matrix}$	R^{III}	R^{IV}	n'	Constantes, Punto de fusión ó ebullición/Torr ó análisis
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	C ₂ H ₅	3	170°/0,2
4-(CH ₃) ₂ HC-OOC-HN	H	CH ₃	3	Aceite
4-C ₃ H ₇ OOC-HN	H	CH ₃	3	95 - 96°
4-C ₄ H ₉ OOC-HN	H	CH ₃	3	117-118°
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	C ₄ H ₉	3	63 - 64,5°
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	CH ₂ -CH=CH ₂	3	160 - 170°/0,001
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	CH ₂ -CH=CH-CH ₃	3	160 - 170°/0,001
4-H ₃ COOC-HN	H	H	3	186° (descomposición)
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	H	3	158°
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	3-CH ₃	CH ₃	3	125 - 127°
4-H ₉ C ₄ OOC-HN	3-CH ₃	CH ₃	3	Aceite Calculado: C=67,3 H=8,3 Hallado: C=67,1 H=8,5
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	3-CH ₃	C ₄ H ₉	3	Aceite Calculado: C=68,1 H=8,6 Hallado: C=67,8 H=8,4
4-CH ₃ -CO-HN	3-CH ₃	CH ₃	3	Hidrocloruro P.f. 230-231°
4-H ₇ C ₃ -CO-HN	3-CH ₃	CH ₃	3	Hidrocloruro P.f. 215-217°
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	2-CH ₃	H	3	Aceite Calculado: C=66,29 H=7,22 Hallado: C=66,11 H=7,33
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	3-Cl	C ₃ H ₇	3	Hidrocloruro P.f. 213° (descomposición)
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	3-Cl	CH ₂ -CH=CHCl	3	170°/0,001
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	3-Cl	CH(CH ₃) ₂	3	91 - 92°
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	3-Cl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	3	160-165°/0,001
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	3-Cl	CH ₃	3	87°
4-C ₃ H ₇ -CO-HN	2-Cl	CH ₃	3	189 - 191°
4-CH ₃ -CO-HN	2-Cl	CH ₃	3	Hidrocloruro P.f. 220 - 224°

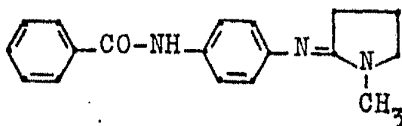
402567

- 13 -



I II-N-	R-III	R-IV	n'	Constantes, Punto de fusión ó ebullición/Torr ó análisis
4-(CH ₃) ₂ CH-CO-HN	2-Cl	CH ₃	3	123 - 125°
4-C ₂ H ₅ OOC-HN	2-Cl	CH ₃	3	Aceite
4-CH ₃ OOC-HN	2-Cl	CH ₃	3	165 - 168°
4-CH ₂ -C ₂ H ₅ OOC-HN	2-Cl	CH ₃	3	Hidrocloruro P.f. 222-226°
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	CH ₃	4	149 - 150°
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	CH ₃	5	127 - 128°
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	CH ₂ -CH ₂ OH	3	157 - 158°
4-  -HN	H	CH ₃	3	180-185°/0,2
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	CH=C(CH ₃) ₂	3	122 - 125°

Ejemplo 4



A 18,9 g de 2-(4-aminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina, disueltos en 150 cc de etanol, se gotean a 20°, 14,05 g de cloruro de benzoilo y se calienta durante una hora bajo reflujo. Después de enfriar se separa por succión el hidrocloruro de 2-(4-benzoilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina precipitado, que se obtiene en una cantidad de 23,7 g en forma pura, p.f. 252-253° (descomp.). Después de agregar lejía sódica se obtiene la base libre.

10.

En forma correspondiente se obtienen:

- 2-[4-(4-clorobenzoilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina,
- 2-[4-(3-clorobenzoilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina,
- 2-[4-(2-clorobenzoilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina,



9 MAYO 1972

- 2- \int 4-(4-metilbenzoilaminofenil-imino \int -1-metil-pirrolidina,
 2- \int 4-(3-metilbenzoilaminofenil-imino \int -1-metil-pirrolidina,
 2- \int 4-(2-metilbenzoilaminofenil-imino \int -1-metil-pirrolidina,
 2- \int 4-(2,6-diclorobenzoilaminofenil-imino \int -1-metil-pirroli-
5. dina,
- 2- \int 4-(4-nitrobenzoilaminofenil-imino \int -1-metil-pirrolidina,
 2- \int 4-(4-nitro-2-clorobenzoilaminofenil-imino \int -1-metil-pi-
- rrolidina,
- 2- \int 4-(4-bromobenzoilaminofenil-imino \int -1-metil-pirrolidina,
 10. 2- \int 4-(2,4-diclorobenzoilaminofenil-imino \int -1-metil-pirroli-
- dina,
- 2- \int 4-(2,3-diclorobenzoilaminofenil-imino \int -1-metil-pirroli-
- dina,
- 2- \int 4-(3,4-diclorobenzoilaminofenil-imino \int -1-metil-pirroli-
15. dina,
- 2- \int 4-(2,3,6-triclorobenzoilaminofenil-imino \int -1-metil-pirro-
- lidina,
- 2- \int 4-(4-fluorbenzoilaminofenil-imino \int -1-metil-pirrolidina,
 2- \int 4-(3-trifluormetilbenzoilaminofenil-imino \int -1-metil-pi-
- rrolidina,
20. 2- \int 4-(3-cloro-6-acetiloxibenzoilamino)-fenil-imino \int -1-me-
- til-pirrolidina,
- 2- \int 4-(4-metoxibenzoilamino)-fenil-imino \int -1-metil-pirroli-
- dina,
25. 2- \int 4-(3-metoxibenzoilamino)-fenil-imino \int -1-metil-pirroli-
- dina,
- 2- \int 4-(2-metoxibenzoilamino)-fenil-imino \int -1-metil-pirroli-
- dina,
- 2- \int 4-(3-cloro-6-metoxibenzoilamino)-fenil-imino \int -1-metil-
30. -pirrolidina,

402567

- 15 -



- 2- \int 4-(2-cloro-4-metoxibenzoilamino)-fenil-imino \int -1-metil-
-pirrolidina,
- 2- \int 4-(2,3-dimetoxibenzoilamino)-fenil-imino \int -1-metil-pi-
rrolidina,
5. 2- \int 4-(3-carboetoxiamino-4-metoxibenzoilamino)-fenil-imino \int -1-metil-pirrolidina,
- 2- \int 4-(4-acetilaminobenzoilamino)-fenil-imino \int -1-metil-pi-
rrolidina,
- 2- \int 4-(3-butoxiaminobenzoilamino)-fenil-imino \int -1-metil-pi-
rrolidino,
10. 2- \int 4-(4-etoxiaminobenzoilamino)-fenil-imino \int -1-metil-pi-
rrolidina,
- 2- \int 4-(3,4,5-trimetoxiaminobenzoilamino)-fenil-imino \int -1-me-
til-pirrolidina,
15. 2- \int 4-(4-metilsulfonilaminobenzoilamino)-fenil-imino \int -1-me-
til-pirrolidina,
- 2- \int 4-(2-metilsulfonilbenzoilamino)-fenil-imino \int -1-metil-pi-
rrolidina,
- 2- \int 4-(3,4-dimetilsulfonilbenzoilamino)-fenil-imino \int -1-me-
til-pirrolidina,
20. 2- \int 4-(2-metilsulfonilaminobenzoilamino)-fenil-imino \int -1-me-
til-pirrolidina,
- 2- \int 4-(4-fenoxiacetilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina,
. Sal hidrocioruro, p.f. 237-240^o (descomp.).
25. 2- \int 4-(2-fenoxipropionilamino)-fenil-imino \int -1-metil-pirro-
lidina,
- 2- \int 4-(2-fenoxibutirilamino)-fenil-imino \int -1-metil-pirroli-
sina,
- 2- \int 4-(2-metilfenoxiacetilamino)-fenil-imino \int -1-metil-pirro \int -
lidina,
- 30.



- 2- \square 4-(2-metoxifenoxiacetilamino)-fenil-imino \square -1-metil-pi-
rrolidina,
- 2- \square 4-(2-isopropilfenoxiacetilamino)-fenil-imino \square -1-metil-
-pirrolidina,
5. 2- \square 4-(3,4-dimetilfenoxiacetilamino)-fenil-imino \square -1-metil-
-pirrolidina,
- 2- \square 4-(3,5-dimetoxifenoxiacetilamino)-fenil-imino \square -1-metil-
-pirrolidina,
- 2- \square 4-(2-clorofenoxiacetilamino)-fenil-imino \square -1-metil-pi-
rrolidina,
10. 2- \square 4-(2-metil-4-clorofenoxiacetilamino)-fenil-imino \square -1-me-
til-pirrolidina,
- 2- \square 4-(2,4-diclorofenoxiacetilamino)-fenil-imino \square -1-metil-
-pirrolidina,
15. 2- \square 4-(2,5-diclorofenoxiacetilamino)-fenil-imino \square -1-metil-
-pirrolidina,
- 2- \square 4-(4-nitrofenoxiacetilamino)-fenil-imino \square -1-metil-pi-
rrolidina,
- 2-(cinamoilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina,
20. 2- \square 4-(2,6-diclorocinamoilamino)-fenil-imino \square -1-metil-pirro-
lidina,
- 2- \square 4-(1-naftoilamino)-fenil-imino \square -1-metil-pirrolidina,
- 2- \square 4-(2-naftoilamino)-fenil-imino \square -1-metil-pirrolidina,
- 2- \square 4-(2-idenilcarbonilamino)-fenil-imino \square -1-metil-pirroli-
dina,
25. 2- \square 4-(1-tetralilcarbonilamino)-fenil-imino \square -1-metil-pirro-
lidina,
- 2- \square 4-(2-tetralilcarbonilamino)-fenil-imino \square -1-metil-pirro-
lidina,
30. 2- \square 4-(5-tetralilcarbonilamino)-fenil-imino \square -1-metil-pirro-
lidina,

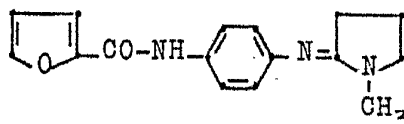
402567



2-[4-(4-benzoilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina,

2-[4-(4-benzoilaminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina,

Ejemplo 12



- Según el método de trabajo descrito en el ejemplo 11
5. se obtienen de 18,9 g de 2-(4-aminofenil-imino)-1-metil-pirrolidina y 15,7 g de cloruro de ácido 2-furancarboxílico en etanol 23,4 g de hidrocioruro de 2-[4-(2-furilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina. Después de agregar lejía sódica se obtiene la base libre.
 10. En forma correspondiente se obtiene:
 - 2-[4-(5-metilisoxazolilcarbonil)-(3)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
 - 2-[4-(2-piridilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
 15. 2-[4-(3-piridilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
 - 2-[4-(4-piridilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
 - 2-[4-(2-tienilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
 20. 2-[4-(2-furfurilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
 - 2-[4-(2-indolilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
 25. 2-[4-(2-tianafilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,



- 2-[4-(3-indolilacetil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
- 2-[4-(3-quinolilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
5. 2-[4-(2-fenotiazinilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
- 2-[4-(2-tienilacetil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
10. 2-[4-(3-pirazolilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
- 2-[4-(4-metil-3-pirazolilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
- 2-[4-(2-imidazolilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
15. 2-[4-pirazinilcarbonilaminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
- 2-[4-(4-pirimidinilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina,
- 2-[4-(5-tiazolilcarbonil)-aminofenil-imino]-1-metil-pirrolidina
- 20.

Como ya se ha mencionado, los nuevos compuestos muestran una eficacia muy buena contra los helmintos y, además, propiedades reductoras de la presión sanguínea. Al emplear las nuevas sustancias activas como antihelmínticos, el efecto reductor de la presión sanguínea no repercute en forma desfavorable, ya que este efecto, en los preparados de una única administración, es negligiblemente reducido. Ha de considerarse manifiestamente sorprendente y no previsible el hecho de que por la introducción de un grupo acil amino o de un grupo sulfonilamino en el núcleo fenílico de

25.

30.

402567



- 19 -

- las fenilcicloamidinas, en los compuestos de la presente invención se presente una elevada actividad antihelmíntica. Además, los compuestos actúan en forma esencialmente mejor que otros antihelmínticos conocidos de igual esfera de acción tales como, por ejemplo, hidroxinaftoatos de bifenio, diisotiocianato-(1,4) de fenileno, percloroetileno, tiabendazoles y perbendazoles. Además se ha hallado en una parte de los compuestos de la presente invención, sorprendentemente, un efecto reductor de la presión sanguínea (dosis activa en la rata de alta presión per os aproximadamente 0,5 a 5,0 mg/kg aproximadamente). No se presentan efectos secundarios indeseados, tales como amortiguación del sistema nervioso central, tampoco en dosis que sea 10 veces mas fuerte a la de la aplicación terapéutica. Los compuestos son por lo tanto también valiosos para combatir la alta presión de la sangre.

La puesta a disposición de los nuevos compuestos permite un enriquecimiento esencial del tesoro de los medicamentos.

- En detalle, los compuestos producidos según la invención, muestran, por ejemplo, una acción sorprendentemente buena y de espectro amplio contra los siguientes helmintos (nemátodos y cestodos):

I. Nemátodos

1. *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala* y *Bunostomum trigenocephalum* (anquilostomas) de la familia de las *Ancylostomatidae*;
2. *Haemonchus contortus*, *Trichstrongylus colubriformis*, *Cooperia punctata*, *Ostertagia circumcincta*, *Nippostrongylus muris* y *Nematospiroides dubius* (gusanos del estó



mago y del intestino delgado) de la familia de las Trichostongylidas;

5. 3. Oesophagostomum columbianum y Chabertia ovina (gusanos del intestino grueso) de la familia de las Strongylidae;

4. Strongyloides ratti (gusanos nemátodos enanos) de la familia de las Rhabditidae;

10. 5. Toxocara canis, Toxascaris leonina y larvas de Ascaris suum (ascárides) de la familia de las Ascarididae;

6. Aspiculuris tetraptera (oxiuros) de la familia de las Oxyurodae;

7. Heterakis spumosa de la familia de las Heterakidae.

15. II. Cestodos

1. Hymenolepis nana y Hymenolepis microstoma (tenias) de la superfamilia de las Taenioidae.

20. La eficacia fué verificada en el ensayo con animales después de la administración oral y perenteral en animales de ensayo fuertemente atacados por parásitos. Las dosis administradas fueron toleradas muy bien por los animales de ensayo.

25. La superioridad inesperada de los compuestos obtenidos según la invención, en comparación con los compuestos conocidos de igual indicación, así como su efecto sobresaliente de los ejemplos de ensayo A hasta C (Tablas 1 a 3). Es de destacar especialmente que los excelentes resultados de los ensayos se lograron con una sola aplicación.

402567

- 21 -



Ejemplo A

Ensayo con anquilostomas / perro

Unos perros infectados experimentalmente con Ancylostome caninum, fueron tratados una vez transcurridos el tiempo de prepatencia de los parásitos.

5.

La cantidad de sustancia activa administrada como sustancia activa pura o disuelta al 10 % en ácido láctico en cápsulas de gelatina por vía bucal.

El grado de eficacia es determinado de tal manera que se cuentan los gusanos expulsados después del tratamiento y los gusanos que después de la sección quedaron en el animal de ensayo, y que se calcula el porcentaje de los gusanos expulsados.

10.

Las sustancias activas ensayadas, las dosis aplicadas y los resultados están resumidos en la siguiente tabla.

15.

T A B L A 1

Ensayo con anquilostomas / perro

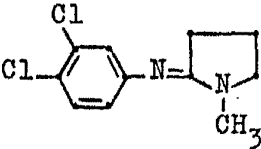

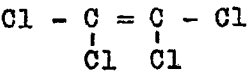
Sustancias activas	dosis mg/kg	efecto en %
Sustancias conocidas como comparación		
	25	0
	50	51
	300	82


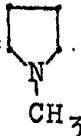
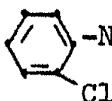
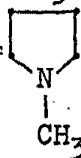

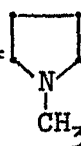


TABLA 1 (Continuación)

Sustancias activas	dosis mg/kg	efecto en %
	60	46
	100	65
*)		
	100	0
**)		
	100	77
	200	93
***)		
	10	66
	25	98
	50	99
****)		
	5	53
	10	87
	25	98
*****)		
	25	100



TABLA 1 (Continuación)

<u>Sustancias activas</u>	<u>dosis mg/kg</u>	<u>efecto en %</u>
$\text{H}_3\text{C}-\text{OC}-\text{NH}-$  $-\text{N}=\text{N}$ 	50	100
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC}-\text{NH}-$  $-\text{N}=\text{N}$ 	25	67
$\text{CH}_3-\text{SO}_2-\text{NH}-$  $-\text{N}=\text{N}$ 	25	41

*) Lit.: Rawes, D.A. (1961):

The Activity of Bephenium Hydroxynaphthoate Against Hookworms in the Dog.

Vet. Rec. 73 (16), 390 - 392

5. **) Lit.: Theodorides, V.J. and M. Laderman (1968):

Parbendazole in Treatment of Intestinal Nematodes of Dogs and Monkeys.

Vet. Med. 63 (10), 985.

Ejemplo B

10. Ensayo con anquilostomas/oveja:

Unas ovejas infectadas experimentalmente con *Bunostomum trigonocephalum*, fueron tratadas una vez transcurrido el tiempo de prepatencia de los parásitos.

15. La cantidad de sustancia activa fué administrada como sustancia activa pura en cápsulas de gelatina por vía bucal.

El grado de eficacia es determinado de tal manera que se cuentan los gusanos expulsados después del tratamiento y los gusanos que después de la sección quedaron en



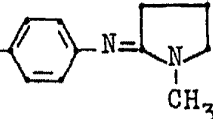
los animales de ensayo, y que se calcula el porcentaje de los gusanos expulsados.

Las sustancias activas ensayadas, las dosis aplicadas y los resultados se encuentran indicados en la siguiente tabla.

5.

T A B L A 2

Ensayo con alquilstomas/oveja

Sustancia activa	Dosis mg/kg	efecto en %
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC-NH}$ 	25	98

Ejemplo C

Ensayo con gusanos del intestino grueso / oveja

10.

Unas ovejas experimentalmente infectadas con *Oesophagostomum columbianum* fueron tratadas una vez transcurrido el tiempo de prepatencia.

La sustancia activa fué administrada oralmente como sustancia activa pura en cápsulas de gelatina.

15.

El grado de eficacia es determinado de tal manera que se cuentan los gusanos expulsados después del tratamiento y los gusanos que, después de la sección, quedaron en los animales de ensayo, y que se calcula el porcentaje de los gusanos expulsados.

20.

Las sustancias activas ensayadas, las dosis aplicadas y los resultados pueden apreciarse de la siguiente tabla.

402567

- 25 -



T A B L A 3

Ensayo con gusanos del intestino grueso / oveja

<u>Sustancia activa</u>	<u>dosis mg/kg</u>	<u>efecto en %</u>
<chem>CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)N2CCN(C)C2</chem>	5	92
	25	96

Por lo general, se ha comprobado ser ventajoso administrar diariamente cantidades de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de los nuevos compuestos por kg del peso del cuerpo, para lograr resultados eficaces.

5. No obstante, eventualmente puede ser necesario que uno se aparte de las cantidades indicadas, y es decir, en dependencia del peso del cuerpo del animal de ensayo, respectivamente del tipo de la vía de administración, pero también en atención a la especie de animal y su reacción individual al medicamento o al tipo de su formulación o al tiempo, respectivamente al intervalo, a que procede la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente administrar una cantidad menor que la mínima indicada, mientras que en otros casos ha de sobrepasarse el citado límite superior. En el caso de la administración de mayores cantidades, puede ser recomendable distribuir éstas sobre el día en varias administraciones individuales. Para la aplicación en la medicina humana y veterinaria, se provee el mismo margen de dosificación. Debidamente interpretadas valen también las demás indicaciones arriba dadas.
- 10.
- 15.
- 20.

Los nuevos compuestos pueden encontrar aplicación ya sea como tales o sea en combinación con sustancias de



- vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formas de administración en combinación con diversas sustancias inertes de vehículo, pueden ser pastillas, cápsulas, granulados, suspensiones acuosas, soluciones inyectables,
5. emulsiones y suspensiones, elixires, jarabes, pastas y sus similares. Tales sustancias de vehículo comprende diluyentes o rellenos sólidos, un medio acuoso esteril, así como diversos disolventes orgánicos etóxicos y lo similar. Naturalmente, las pastillas que entran en con-
10. sideración para la administración oral, y otras formas de administración por vía bucal pueden estar provistas de un aditivo edulcorante o similar. En el caso precitado el compuesto terapéuticamente eficaz ha de estar presente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficien-
15. tes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.

Las formulaciones son producidas en forma conocida, por ejemplo por dilución de las sustancias activas con di-

20. solventes y/o sustancias de vehículo, eventualmente con el empleo de emulsivos y/o agentes dispersantes, pudiéndose, por ejemplo en el caso de la utilización del agua como diluyente, emplear eventualmente disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

25. Como sustancias auxiliares pueden citarse, a título de ejemplo:

Agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales como parafinas (por ejemplo fracciones de aceite mineral), aceites vegetales (por ejemplo aceite de maní/aceite de

30. sésamo), alcoholes (por ejemplo alcohol etílico, glicerol

402567

- 27 -



- na), glicoles (por ejemplo propilenglicol, polietilenglicol); sustancias sólidas de vehículo, tales como minerales naturales molidos (por ejemplo caolines, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molidos (por ejemplo ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar en bruto, lactosa y glucosa); emulsivos, tales como emulsivos no ionógenos y aniónicos (por ejemplo ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, sulfonatos alquílicos y arílicos), agentes dispersantes (por ejemplo lignina, lejías de desecho de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y sulfato laurílico de sodio).
- 5.
- 10.
15. En el caso de la administración oral, las pastillas naturalmente pueden contener, además de las mencionadas sustancias de vehículo, también adiciones, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, conjuntamente con diversos aditivos, tales como almidón, preferiblemente fécula de para, gelatina y similares. Además, pueden emplearse concomitantemente con agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio y talco, para la producción de las pastillas.
- 20.
25. En el caso de suspensiones acuosas y/o los elixires, destinados para la administración oral, las sustancias activas pueden mezclarse, en adición de las precipitadas sustancias auxiliares, con diversos agentes correctivos de sabor o con colorantes.
30. Para el caso de la administración parenteral, las



soluciones de las sustancias activas pueden ser aplicadas con el empleo de materiales de vehículo líquidos apropiados.

5. Las sustancias activas pueden estar contenidas en cápsulas, tabletas, pastillas, grágeas, ampollas, etc., también en forma de unidades de dosificación, estando cada unidad de dosificación adaptada de tal modo que se suministra una dosis individual del componente activo.

10. Los nuevos compuestos pueden estar presentes en las formulaciones también en mezcla con otras sustancias activas conocidas.

15. La administración es efectuada preferiblemente por vía bucal; una administración parenteral, particularmente subcutanea, sin embargo, también es posible.

- N O T A -

20. 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. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 13 de junio de 1970, bajo el número P 20 29 297.1, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE AMINOFENIL-CICLOAMIDINAS; caracterizándose por lo siguiente:

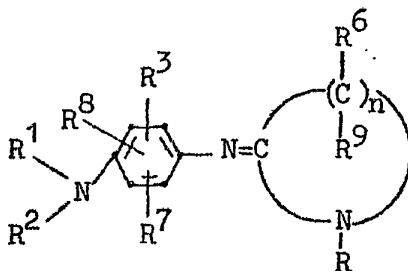
30.

402567

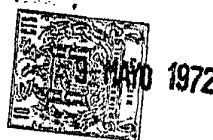
- 29 -



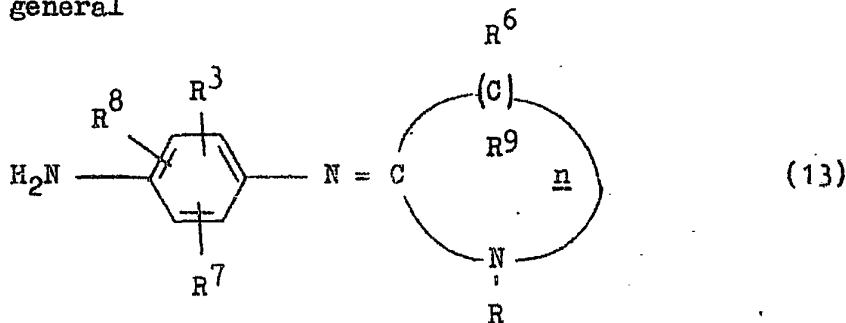
13.- Procedimiento para la producción de amino-fenil-cicloamidinas, de fórmula general



- en la que R significa hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno o alquinilo, de cadena recta o ramificada, en caso
5. dado sustituida por halógeno, alcoxi o hidroxí, R¹ significa hidrógeno, R² significa un grupo COR⁴ ó SO₂R⁵, en donde R⁴ significa hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, alcoxialquilo, alquenoiloxi o alcoxialquilo, de cadena recta o ramificada, en
10. caso dado sustituida por cloro, hidroxí, ciano e un grupo oxo, un grupo cicloalquilo en caso dado sustituido por uno o varios grupos alquilo, que puede contener uno o dos enlaces dobles, un grupo cicloalquilalquilo, tetrahidrofurfurilo, tetrahidrofurilo o tetrahidropirano, en caso
15. dado sustituido por uno o varios grupos alquilo, un grupo trifluormetilo, un grupo carbalcoxialquilo, un grupo cicloalquil-alcoxi, cicloalcoxi, tetrahidrofurilalcoxi, fenalcoxi, fenoxialcoxi, fenoxi, fenilalquilo, fenilo o nafilo, en los cuales el anillo aromático puede estar sustituido por uno o varios grupos alquilo, alqueno, alquenoil y/o nitro, átomos de halógeno, trifluormetilo, ciano, alquilsulfoniloxi, acilamino o alquilsulfonilamino, o un sistema de anillo heteroaromático conteniendo O ó N, R⁵ significa un grupo alquilo o alqueno de cadena recta o ramificada un grupo cicloalquilo, un grupo fenilalquilo,
- 25.



- fenilo o naftilo, en los cuales el anillo aromático puede estar en caso dado por uno o varios grupos de alquilo, alqueno, alcoxi o nitro, átomos de cloro, bromo o fluor, grupo trifluormetilo, ciano, acilamino, alquilsulfonilo o alquilsulfonilamino, R^3 , R^7 y R^8 que pueden ser iguales o diferentes significan hidrógeno, grupos alquilo, alqueno o alcoxi de cadena recta o ramificada, halógeno, grupos ciano o trifluormetilo, R^6 y R^9 , que son iguales o diferentes significan hidrógeno o grupos alquilo y n representa un número entero de tres a cinco y sus sales, caracterizado porque aminofenilamidinas de fórmula general



- en la que n , R , R^1 , R^3 , R^6 , R^7 y R^8 y R^9 tienen los significados arriba indicados se tratan con agentes acilantes o sulfonilantes de fórmula general

Y - Z

- en la que Z significa el grupo $-COR^4$ ó el grupo $-SO_2R^5$, donde R^4 y R^5 tienen los significados arriba indicados e Y significa un grupo ácido reactivo, en caso dado en presencia de un disolvente y en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido, y los compuestos obtenidos según este procedimiento en caso dado se transforman en una sal.

402567

- 31 -



2ª.- Procedimiento para la producción de amino-fenil-cicloamidinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 31 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid - 9 MAYO 1972

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO
de la Escudería de Gascón Fernández