

402622



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

PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 13 070-Des-Sp.

402622

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la producción de aminofenilamidi-
nas.

=====

Solicitante FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad ale-
mana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República
Federal Alemana.

Int. Cl.: CO7C/A61K

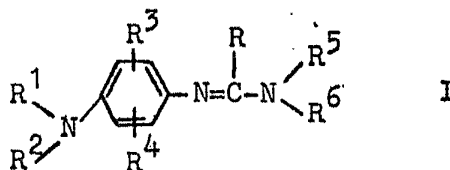
La presente invención se refiere a nuevas ami-
nofenilamidinas que tienen efectos antiparasitarios,
a procedimientos para su obtención y a su empleo como
medicamentos, especialmente como parasiticidas.

5. Las acilaminofenilformamidinas, tales como la



5. N-(p-acetamidofenil)-N',N'-dimetilformamidina (Patente US 3.184.482) ya son conocidas. Este compuesto, así como otros derivados de formamidina, son sin embargo ineficaces contra los helmintos. También se conocen N-fenil-acetamidinas, tales como la N-(p-clorofenil)-N',N'-dimetilacetamidina. También estos compuestos son ineficaces contra los helmintos.

Se ha descubierto que las aminofenilamidinas de fórmula general (I)



10. en la que R significa un grupo alquilo o alquenoilo, de cadena recta o ramificada, un grupo alcoxi, de cadena recta o ramificada y R¹ significa hidrógeno o un grupo alquilo o alquenoilo, de cadena recta o ramificada, y R² significa hidrógeno y R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, un grupo alquilo, alquenoilo o alcoxi, de cadena recta o ramificada, fluor, cloro, bromo, un grupo ciano o un grupo trifluormetilo y R⁵ significa un grupo alquilo, alquenoilo, alquinilo o alcoxi, de cadena recta o ramificada, y donde R y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno del amino y el átomo de carbono del grupo amidino pueden formar componentes de un anillo de cinco, seis o siete miembros, y R⁶ significa un grupo alquilo o alquenoilo de cadena recta o ramificada, o un grupo cicloalquilo, y sus sales, son excelentemente adecuados para combatir los parásitos, especialmente los helmintos en la medicina humana y veterinaria.
- 15.
- 20.
- 25.

402622 - 3 -



Los grupos alquilo y alcoxi R y el grupo alquile-
no R se componen preferentemente de 2 a 5 átomos de car-
bono.

5. Los grupos alquilo R² se componen preferentemente
de 1 a 5, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono y los
grupos alqueno R², preferentemente, de 2 a 5, especial-
mente de 2 a 4 átomos de carbono.

10. Los grupos alquilo y alcoxi R³ y R⁴ se componen
preferentemente de 1 a 6, especialmente de 1 a 3 átomos
de carbono. Los grupos alqueno R³ y R⁴ contienen prefe-
rentemente 2 a 6, especialmente 2 a 4 átomos de carbono.

15. Los grupos alquilo y alcoxi R⁵ contienen preferen-
temente 1 a 4, especialmente 1 a 3 átomos de carbono, Los
grupos alqueno y alquino R⁵ se componen preferentemen-
te de 2 a 4 átomos de carbono.

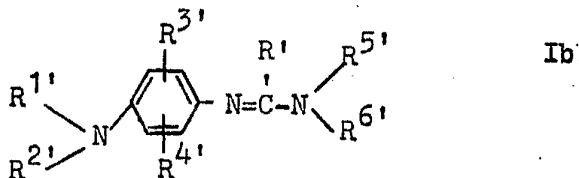
En el caso de que R y R⁵, junto con el átomo de
nitrógeno de la amina, formen un anillo de 5 a 7 miem-
bros, entonces R y R⁵ representan juntos preferentemente
el grupo $-(CH_2)_n$, donde n significa 3, 4 ó 5.

20. Los grupos alquilo R⁶ contienen preferentemente
1 a 5, especialmente 1 a 3 átomos de carbono y el grupo
alqueno R⁶ preferentemente 2 a 5, especialmente 2 ó 3
átomos de carbono. El grupo cicloalquilo R⁶ posee prefe-
rentemente 3 a 7 átomos de carbono.

25. Las sustancias activas de la presente invención
tienen caracter básico. Se pueden emplear como bases li-
bres o en forma de sus sales, por ejemplo de hidroháluros,
tales como, por ejemplo, los hidrocioruros, sulfatos, fos-
fatos, nitratos, acetatos, naftalindisulfonatos o pamao-
tos.
- 30.

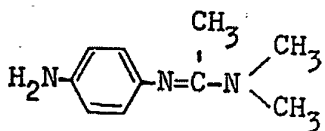


Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula general (Ib)



- en la que R' significa un grupo alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono y R^{1'} significa hidrógeno ó un grupo alquilo, en caso dado conteniendo un enlace doble, con 1 a 3 átomos de carbono y R^{2'} significa hidrógeno y R^{3'} significa hidrógeno, metilo, cloro, bromo o el grupo ciano y R^{4'} significa hidrógeno, alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, metoxi, trifluormetilo, cloro, bromo o el grupo ciano y R^{5'} significa un grupo alquilo o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono y donde R' y R^{5'} juntos representan un grupo $-(CH_2)_m$ donde m es un número entero de 3 a 5 y R^{6'} significa un grupo alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono.
- 5.
- 10.
15. La obtención de los nuevos compuestos se explica con más detalle a base de los ejemplos siguientes:
- Todas las temperaturas se indican en grados centígrados ($^{\circ}C$).
- Todos los compuestos de partida son conocidos o se pueden obtener según procedimientos conocidos.
- 20.

Ejemplo 1

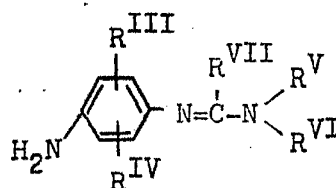


402622 5 -



5. 620 g (3 moles) de N-(4-nitrofenil)-N',N'-dimetilacetamida se hidrogenan en 1250 cc de ácido clorhídrico etanólico (3,3 moles) con ayuda de níquel Raney como catalizador a 70 - 80° y 80 a 100 atmósferas de sobrepresión de hidrógeno. Se evapora en vacío, el residuo se recoge en agua, se pone alcalino con lejía sódica, la base precipitada se extrae con éter, se evapora y el residuo se destila en vacío, P.eb. 0,2 158 - 165°, p.f. 93-95° (en éter acético); rendimiento: 426,5 g, monohidrocloruro, p.f. 273 - 274°.
- 10.

En forma correspondiente se obtienen los compuestos siguientes:



H ₂ N	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	R ^{VI}	R ^{VII}	p.eb./Torr.
4-NH ₂	H	2-Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	172°/0,3
4-NH ₂	H	3-Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	170°/0,3
4-NH ₂	2-Cl	6-Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	190°/0,5
4-NH ₂	H	2-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	175°/0,6
4-NH ₂	H	2-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	180°/0,4
4-NH ₂	H	2-CF ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	173°/0,3
4-NH ₂	H	2-CN	CH ₃	CH ₃	CH ₃	168°/0,2
4-NH ₂	2-CN	6-CN	CH ₃	CH ₃	CH ₃	184°/0,3
4-NH ₂	H	2-Br	CH ₃	CH ₃	CH ₃	185°/0,4
4-NH ₂	H	2-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	183°/0,4



H ₂ N	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	R ^{VI}	R ^{VII}	p.eb./Torr
4-NH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	166°/0,3
4-NH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₇	174°/0,3
4-NH ₂	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	171°/0,3
4-NH ₂	H	H	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	178°/0,3
4-NH ₂	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	180°/0,3
3-NH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	142°/0,3
4-NH ₂	H	H	H	CH ₃	CH ₃	154°/0,2
4-NH ₂	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	160°/0,2
4-NH ₂	H	H	H	C ₃ H ₇	CH ₃	168°/0,2
4-NH ₂	H	H	H	H	CH ₃	
4-NH ₂	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	163°/0,2
4-NH ₂	H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃	168°/0,2
4-NH ₂	2-Cl	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	175°/0,2

Ha de considerarse manifiestamente sorprendente y no previsible el hecho de que las nuevas aminofenilamidinas tengan una elevada actividad anti-helmíntica.

- Además, los compuestos actúan en forma esencialmente mejor que otros antihelmínticos conocidos de igual esfera de acción, tales como por ejemplo hidroxinaftoatos de befenilo, diisotiocianato-(1,4) de fenileno, percloroetileno, tiabendazoles y perbendazoles.
- 5.

- Ha de llamarse la atención particularmente sobre el hecho de que se obtienen resultados excelentes con una sola dosificación.
- 10.

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

15. 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):

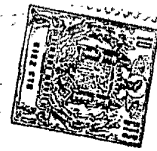


I. Nemátodos

1. *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala* y *Bunostomum trigonocephalum* (anquilostomas) de la familia de las *Ancylostomatidae*;
5. 2. *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubri-formis*, *Cooperia punctata*, *Ostertagia circumcincta*, *Nippostrongylus muris* y *Nematospiroides dubius* (gusanos del estómago y del intestino delgado) de la familia de las *Trichostrongylidae*;
10. 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*;
15. 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 *Oxyrodae*;
7. *Heterakis spumosa* de la familia de las *Heterakidae*.
- 20.

II. Cestodos

1. *Hymenolepis nana* y *Hymenolepis microstoma* (tenias) de la superfamilia de las *Taenioidae*.
- La eficacia fué verificada en el ensayo con animales después de la administración oral y parenteral en animales de ensayo fuertemente atacados por parásitos. Las dosis administradas fueron toleradas muy bien por los animales de ensayo. Hasta con 10 a 100 veces la dosis terapéuticamente necesaria, los animales de ensayo sobrevivieron los tratamientos.
- 25.
 - 30.



- La superioridad inesperada de los compuestos obtenidos según la invención, en comparación con los compuestos conocidos, así como el efecto sobresaliente contra una multitud de parásitos, surgen de los ejemplos de ensayo A hasta D (Tablas 1 a 4).
- 5.

Ejemplo A

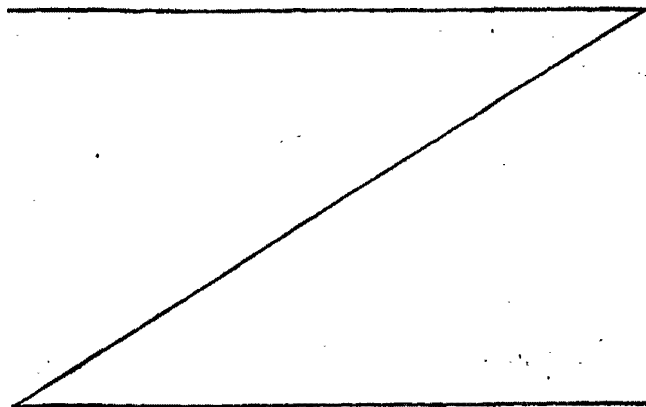
Ensayo con anquilostomas/perro

- Unos perros infectados experimentalmente con *Ancylostome caninum*, fueron tratados una vez transcurridos el tiempo de prepatencia de los parásitos.
- 10.

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.
- 15.

- Las sustancias activas ensayadas, las dosis aplicadas y los resultados están resumidos en la siguiente tabla.
- 20.



402622₉



T A B L A 1

Ensayo con anquilostomas/perro

Sustancias activas	dosis mg/kg	efecto en %
Sustancias conocidas como comparación		
$\text{CH}_3\text{-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-N=CH-N(CH}_3\text{)}_2 \cdot \text{HCl}$	50	0
$\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-N=C(CH}_3\text{)-N(CH}_3\text{)}_2$	25	0
$\text{Cl-C} \begin{matrix} \text{=} \\ \text{C} \end{matrix} \text{-Cl}$	300	82
$\text{S=C=N-C}_6\text{H}_4\text{-N=C=S}$	50	51
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-N}^+\text{(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ *)	60	46
$\text{C}_6\text{H}_4\text{(OH)(CO}_2\text{)}_2$	100	65
$\text{H}_3\text{C}_4\text{-C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{-NH-C(=O)OCH}_3$ **)	100 200	77 93
	100	0



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

The activity of Bephenium Hydrocynaphthoate 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.

TABLA 1 (Continuación)

Sustancias activas	dosis mg/kg	efecto en %
	5	99
	2,5	99
	1	69
	10	94
	5	76
	2,5	72
	1	17
	10	92
	5	27
	25	71
	25	100
	10	99



Ejemplo B

Ensayo con anquilostomas / oveja

Unas ovejas onfectadas experimentalmente con *Bu-nostomum trigonocephalum*, fueron tratadas una vez trans-currido el tiempo de prepatencia de los parásitos.

5.

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

10.

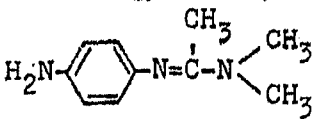
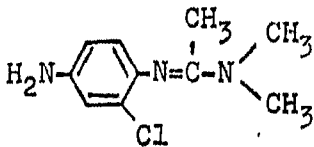
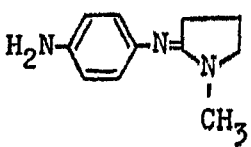
El grado de eficacia es determinado de tal manera que se cuentan los gusanos expulsados después del trata-miento y los gusanos que después de la sección quedaron en los animales de ensayo, y que se calcula el porcentaje de los gusanos expulsados.

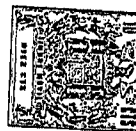
15.

Las sustancias activas ensayadas, las dosis aplica-das y los resultados se encuentran indicados en la siguien-te tabla.

T A B L A 2

Ensayo con anquilostomas / oveja

Sustancia activa	dosis mg/kg	efecto en %	
	Base Base Hidrocloruro	2,5 10 5	95 100 100
		10	97
		23	83

Ejemplo CEnsayo con gusanos del intestino grueso / oveja

5. Unas ovejas experimentalmente infectadas con *Chabertia ovina* fueron tratadas una vez transcurrido el tiempo de prepatencia.

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

10. 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.

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

T A B L A 3

Ensayo con gusanos del intestino grueso / oveja

Sustancia activa	dosis mg/kg	efecto en %
	10	97

Ejemplo DEnsayo con ascárides / perro

20. Unos perros infectados naturalmente con *Toxocara canis*, respectivamente *Toxascaris leonina* fueron tratados oralmente.

La cantidad de sustancia activa fué administrada



oralmente en cápsulas de gelatina como sustancia activa pura o disuelta al 10 % en ácido láctico.

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

T A B L A 4

Ensayo con ascárides / perro

Sustancia activa	Parásito	dosis mg/kg	efecto en %
<chem>CN(C)C(=N)c1ccc(N)cc1</chem> · HCl	Toxocara Toxascaris	2.5 5.0	100 96
<chem>CN(C)C(=N)c1ccc(N)c(Cl)c1</chem> · HCl	Toxocara Toxoscaris	10,0 10,0	60 80

Por lo general, se ha comprobado ser ventajoso administrar diariamente cantidades de aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 50 mg de los nuevos compuestos por kg del peso del cuerpo, para lograr resultados eficaces.

15. 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
20. 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.
- 5.
- 10.

- Los nuevos compuestos pueden encontrar aplicación ya sea como tales o sea en combinación con sustancias de vehículo farmacéuticamente aceptables. Las formas de administración en combinación con diversas sustancias inertes de vehículo, pueden ser pastillas, cápsulas, granulados, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, 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 consideración para la administración oral, y otras formas de administración por vía bucal pueden estar provistas de un aditivo edulcorante o lo similar. En el precitado caso, el compuesto terapéuticamente eficaz ha de estar presente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezola total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.
- 15.
- 20.
- 25.

30. Las formulaciones son producidas en forma conocida,

402622

- 15 -



- por ejemplo, por dilución de las sustancias activas con disolventes 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
5. agua como diluyente, emplear eventualmente disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Como sustancias auxiliares pueden citarse, a título de ejemplo:

10. Agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales como parafinas (por ejemplo fracciones de aceite mineral), aceites vegetales (por ejemplo aceite de maní/aceite de sésamo), alcoholes (por ejemplo alcohol etílico, glicerina), 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
15. 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
20. ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y sulfato laurílico de sodio. 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
25. fosfato dicálcico, conjuntamente con diversos aditivos,
- 30.



- tales como almidón, preferiblemente fécula de papa, gelatina y lo similar. Además, pueden emplearse concomitantemente con agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio y talco, para la
5. producción de las pastillas. 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.
10. 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.
15. Las sustancias activas pueden estar contenidas en cápsulas, tabletas, pastillas, grageas, 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.
20. Los nuevos compuestos pueden estar presentes en las formulaciones también en mezcla con otras sustancias activas conocidas.
- La administración es efectuada preferiblemente por vía bucal; una administración parenteral, particularmente subcutánea, sin embargo, también es posible.
25. NOTA
30. 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

402622

- 17 -

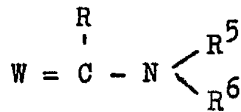


- hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 13 de junio de 1970, bajo el número P 20 29 299.3, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la
5. esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE AMINOFENILAMIDINAS, caracterizándose por lo siguiente:
10. 1º.- Procedimiento para la producción de aminofenilamidinas, de fórmula general
-
- en la que R significa un grupo alquilo o alquenilo de cadena recta o ramificada, un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada, R¹ significa hidrógeno o un grupo alquilo o alquenilo de cadena recta o ramificada, R² significa hidrógeno, R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes significan hidrógeno, un grupo alquilo, alquenilo o alcoxi, de cadena recta o ramificada, fluor, cloro, bromo, un grupo ciano o un grupo trifluormetilo, R⁵ significa un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi, de cadena recta o ramificada, pudiendo R y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno del amina y el átomo de carbono del grupo amidino ser conjuntamente componentes de un anillo de cinco, seis o siete miembros, y R⁶ significa un grupo alquilo o alqueni
15. lo de cadena recta o ramificada o un grupo cicloalquilo, y sus sales, caracterizado porque se reducen nitrofenilami
- 20.
- 25.
- mc*

402622

- 18 -

dinas de fórmula general



en la que R, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados arriba indicados y/o sus sales.

5. 2ª.- Procedimiento para la producción de aminofenilamidinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10 MAYO 1972

Madrid

10.

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER
Ingenieros y Químicos

mte