

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

430.130

19 ES	11 NUMERO	10 AT
	21	
22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES	42 FECHA	43 PAIS
31 NUMERO		
P 23 46 939.8	18 de septiembre de 1.973	ALEMANIA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	42 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C//A01K	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ALCOXIACILAMINOFENILACETAMIDINAS.

71 SOLICITANTE (S)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, Republica Federal Alemana.

72 INVENTOR (S)

73 TITULAR (ES)

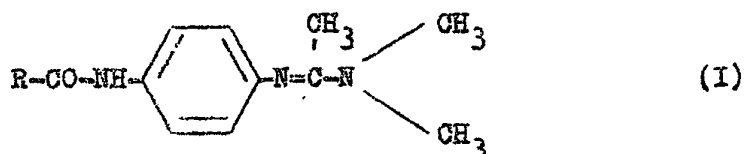
74 REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

**POOR
QUALITY**

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevas acilamino-fenil-acetamidinas, útiles como medicamentos, particularmente como parasiticidas.

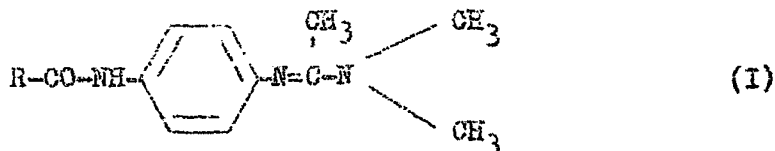
Ya se dió a conocer que N'-fenil-N,N-dimetilacetamidinas son eficaces contra helmintos (Patentes publicadas no examinadas de la República Federal Alemana Nos. 2.029.298 y 2.029.299), si bien esos compuestos son aplicables en la práctica, pero muestran un índice terapéutico relativamente bajo. Esta desventaja podría ser subsanada con un mejoramiento del índice terapéutico.

Se ha encontrado que las nuevas acilamino-fenil-acetamidinas de la fórmula general

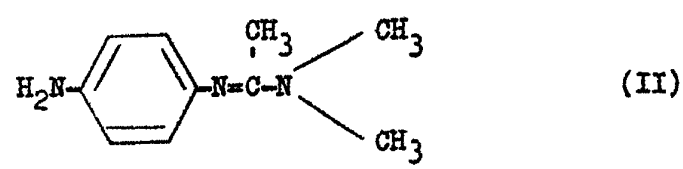


en la cual R representa alcoxilalquilo o alquencilorilalquilo lineal o ramificado con 3 a 8 átomos de carbono eventualmente sustituido por aloxi o por fenilo, tienen propiedades parasiticidas fuertes y un índice terapéutico muy bueno.

Además, se ha encontrado que se obtienen N'-fenil-N,N-dimetil-acetamidinas de la fórmula



si aminofenil-acetamidinas de la fórmula general



5

se hacen reaccionar con agentes acilantes de la fórmula



10

en la cual R tiene el significado arriba definido y Z representa un radical capaz de activar el grupo carbonilo y de facilitar el desdoblamiento, eventualmente en presencia de un disolvente y eventualmente en presencia de un agente ligador de ácidos y/o de un agente de condensación, se aíslan los productos de reacción y, en el caso dado, se transforman los productos de reacción, por adición de ácidos, en sales fisiológicamente tolerables.

15

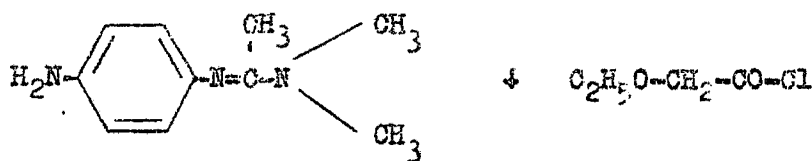
Sorprendentemente, las acilamino-fenil-acetamidinas según el invento muestran un mejor índice terapéutico que las N'-fenil-N,N-dimetilacetamidinas conocidas de las Patentes publicadas no examinadas de la República Federal Alemana Nos. 2.029.298 y 2.029.299. En la aplicación de las nuevas acilamino-fenil-acetamidinas para el tratamiento de helmintiasis, se requiere una menor cantidad de aplicación mientras que al mismo tiempo llega a ser considerablemente menor el peligro de una dosificación excesiva de efecto tóxico.

20

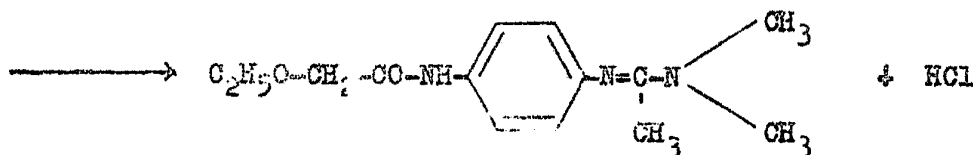
25

Si, como sustancias de partida, se emplean cloruro de etoxiacetilo y N'-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamidina, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas

5



10



15

En la fórmula (III), R representa preferiblemente los siguientes radicales, a saber: etoxiacetilo, propoxiacetilo, butoxiacetilo, isobutoxiacetilo, isopropoxiacetilo, ter-butoxiacetilo, amiloxiacetilo, isoamiloxiacetilo, metoxi- α - y - β -propionilo, etoxi- α - y - β -propionilo, propoxi- α - y - β -propionilo, isopropoxi- α - y - β -propionilo, metoxi- α -, - β - δ - γ -butirilo, etoxi- α -, - β - δ - γ -butirilo, aliloxiacetilo, crotiloxiacetilo, aliloxi- α - y - β -propionilo, crotiloxi- α - y - β -propionilo, benciloxiacetilo, benciloxi- α - y - β -propionilo, metoxi-etoxi-acetilo, etoxi-etoxi-acetilo, metoxi- α - y - β -propionilo.

20

En la fórmula (III), Z representa preferiblemente halógeno, particularmente cloro y bromo; además, un radical anhídrido, hidroxilo o un radical OR^1 , representando R^1 arilo, alquilo o alquilo eventualmente sustituido.

25

En el procedimiento de la invención, como agentes ligadores de ácidos, pueden aplicarse bases inorgánicas u orgánicas, pudiendo mencionarse, a título de ejemplo: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina o piridina.

30

La reacción según el procedimiento de la invención puede

de ser llevada a cabo en presencia de disolventes inertes. Disolventes apropiados son por ejemplo hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos clorados, tales como clorobenceno, diclorobencenos y tetracloroetileno.

5 Las temperaturas de reacción en el procedimiento de la invención pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre 10 y 130°C, preferiblemente entre 20 y 120°C.

10 Como sales fisiológicamente tolerables de los compuestos según la invención, a título de ejemplo, sean nombrados: hidroclo-
ruros, sulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos, metansul-
fonatos, disulfonatos de naftaleno o pamoatos.

15 En la realización del procedimiento de la invención, se aplican las sustancias de partida en cantidades aproximada-
mente equimolares y eventualmente se agrega una cantidad equi-
molar del agente ligador de ácido, pudiendo trabajarse en la
presencia o en la ausencia de disolventes. Por lo general, pri-
meramente se reúnen todos los componentes de reacción y recién
entonces se calienta la mezcla de reacción a temperaturas eleva-
20 das, generalmente a temperaturas de 80 a 120°C. La elaboración
puede ser efectuada por vertimiento en agua, separación, deshi-
dratación o secado, recristalización o destilación del produc-
to final.

25 Los compuestos producidos según la invención son, en
comparación con la conocida N'-(4-aminofenil)-N,N-dimetilaceta-
midina (A), sustancialmente menos tóxicos y tienen una eficacia
aproximadamente igualmente buena contra el anquilostoma de pe-
rros, *Ancylostoma caninum*. En comparación con la conocida N'-
-(metoxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida (B), los com-
30 puestos preparados según la invención muestran un efecto esen-

cialmente mejor y, con éste, un índice terapéutico más ventajoso, siendo de particular ventaja, en comparación con A, la cantidad de aplicación menor necesaria en el tratamiento de las helmintiasis (véase Tabla 1). En detalle, el efecto ventajoso de los compuestos producidos según la invención puede explicarse, por las concentraciones de la sustancia activa en la sangre que son de entre 4 y 8 g/ml de sangre, la buena actividad contra parásitos y la toxicidad.

Como nuevas sustancias activas, en detalle, pueden nombrarse:

N'-(etoxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida y el hidrocloreto,

N'-(propiloxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida y el hidrocloreto,

N'-(iso-propiloxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida y el hidrocloreto,

N'-(butiloxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida y el hidrocloreto,

N'-(isobutiloxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida y el hidrocloreto,

N'-(metoximetilacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida y el hidrocloreto,

N'-(metoxipropionilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida y el hidrocloreto,

N'-(etoxipropionilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida y el hidrocloreto,

N'-(α -metilpropiloxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida y el hidrocloreto,

N'-(γ, γ -dimetilpropiloxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida y el hidrocloreto,

N'-(aliloxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamidina,
N'-(crotiloxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamidina.

La provisión de los nuevos compuestos permite un enriquecimiento sustancial del tesoro de medicamentos.

5 In detalle, los compuestos producidos según la invención muestran, por ejemplo, un efecto sorprendentemente bueno y amplio contra los siguientes helmintos (nematodos y cestodos):

I Nematodos.

10 1. *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala* y *Bunostomum trigonocephalum* (anquilostomas) de la familia de los anquilostomatidos;

15 2. *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia punctata*, *Ostertagia circumcincta*, *Nippostrongylus muris* y *Nematospiroides dubius* (vermes estomacales y del intestino delgado de la familia de los tricostrongilidos);

3. *Esophagostomum columbianum* y *Chabertia ovina* (vermes del intestino grueso) de la familia de los estrongilidos;

4. *Strongyloides ratti* (gusanos nematodos enanos) de la familia de los rhabditidae;

20 5. *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina* y larvas de *Ascaris suum* (ascárides) de la familia de Ascaridae o Anisakidae;

6. *Aspicularis tetraptera* (oxiuros) de la familia de Oxyuridae;

7. *Heterakis spumosa* de la familia de Heterakidae.

25 II Cestodos.

1. *Hymenolepis nana* e *Hymenolepis microstoma* (tenias) de la superfamilia de Taenioidea.

Ensayo con anquilostomas/perro.

30 Unos perros infectados experimentalmente con *Ancylostoma caninum* fueron tratados, una vez transcurrido el tiempo de

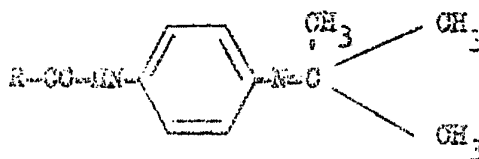
prepatencia de los parásitos.

La cantidad de sustancia activa fué administrada crecientemente en cápsulas de gelatina como sustancia activa pura o disuelta en ácido láctico al 10 %.

5 El grado de efecto fué determinado de tal manera que se cuentan los gusanos eliminados después del tratamiento y aquellos que después de la sección quedaron en el animal de ensayo, y que se calcula la proporción de los gusanos eliminados.

10 En la siguiente tabla, se compara la dosis máxima sobrevivida, en el caso de ratones, en mg/kg después de la administración peroral (columna I) con la dosis en mg/kg después de la administración peroral, con la cual fueron eliminados > 90 % de todos los gusanos (columna II de la tabla).

15 T A B L A



20

R	I	II
H	100	5
CH ₃ -O-CH ₂	500	25
C ₂ H ₅ -O-CH ₂	250	5
C ₃ H ₇ -O-CH ₂	250	10
Iso-C ₃ H ₇ -O-CH ₂	1000	10
C ₄ H ₉ -O-CH ₂	100	5

25

30

TABLA (Continuación)

R	I	II
Iso-C ₄ H ₉ O-CH ₂	250	5
5 CH ₃ O-CH(CH ₃)-	1000	10
CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂	500	5
C ₂ H ₅ -O-CH ₂ -CH ₂	500	5
C ₂ H ₅ -CH(CH ₃)-O-CH ₂	500	10
10 (CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂	1000	5

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

No obstante, puede ser eventualmente necesario que uno se aparte de las cantidades indicadas y ésto en dependencia del peso de cuerpo del animal de ensayo o del tipo de la vía de administración, pero también a causa de la especie de animal y de su reacción individual al medicamento, respectivamente del tipo de la formulación del último y del tiempo o intervalo de tiempo a que se hace la administración. Así en ciertos casos puede ser suficiente menos que la cantidad mínima precitada, mientras que en otros casos ha de sobrepasarse del citado límite superior. En el caso de la administración de mayores cantidades, puede ser recomendable repartir 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 precedentes.

Los nuevos compuestos pueden ser aplicados ya sea como tales o sea en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con diversos vehículos inertes, entran en consideración pastillas, cápsulas, granulados, suspensiones acuosas, elixires, jarabes, pastas y similares. Tales vehículos comprenden diluyentes o aditamentos sólidos, un medio líquido estéril, así como diversos disolventes orgánicos atóxicos y similares. Naturalmente las pastillas y preparados similares que entran en consideración para una administración oral, pueden estar provistos de un aditivo edulcorante o lo similar. En el precitado caso, el compuesto terapéuticamente activo ha de estar presente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, vale decir, en mezclas suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.

Las formulaciones son preparadas en forma conocida, por ejemplo por dilución de las sustancias activas con disolventes y/o vehículos, eventualmente con el empleo de emulsivos y/o agentes dispersantes, pudiendo emplearse, eventualmente por ejemplo en el caso de la utilización del agua como diluyente, disolventes orgánicos como agentes auxiliares.

Como sustancias auxiliares, a título de ejemplo, pueden mencionarse:

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) y agua; vehículos sólidos, tales como por ejemplo minerales naturales molidos (por ejemplo caolines, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molidos (por ejem

5 plo ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar de caña, lactosa y glucosa); emulsivos, tales como emulsivos no ionógenos y aniónicos (por ejemplo ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, ésteres de polioxietileno y alcoholes grasos, sulfonatos alquílicos y arílicos), agentes dispersantes (por ejemplo lignina, leñas de desecho de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y sulfato laurílico de sodio).

10 En el caso de la aplicación oral, las pastillas pueden contener naturalmente, además de los citados vehículos, también aditivos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, conjuntamente con diversos aditamentos de relleno, tales como almidón, preferiblemente fécula de papa (patata), gelatina o lo similar.

15 Además, pueden emplearse lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio y talco para prensar las pastillas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires destinados para la administración oral, las sustancias activas pueden ser mezcladas, en adición a las sustancias auxiliares arriba mencionadas, con diversos correctivos de sabor o colorantes.

20 Para el caso de la administración parenteral pueden aplicarse soluciones de las sustancias activas con el empleo de vehículos líquidos apropiados, tales como aceite de sésamo o de maní, N,N-dimetilformamida o propilenglicol acuoso.

25 Las sustancias activas pueden estar contenidas en cápsulas, tabletas, pastillas, gráneas, ampollas, etc. también en forma de unidades de dosificación, pudiendo cada unidad de dosificación estar adaptada como para suministrar una dosis indivi-
30

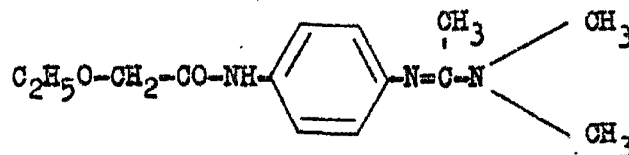
dual del componente activo.

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

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

Todas las temperaturas y puntos de fusión indicados en adelante se entienden en grados centígrados.

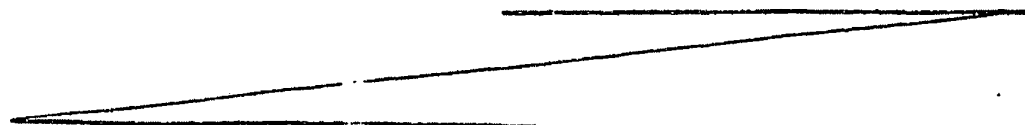
10 Ejemplo 1

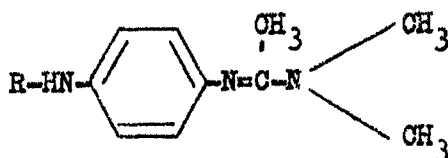


15 En una solución de 161 g de cloruro de etoxiacetilo en 500 ml de cloruro de metileno se instilan a 5° 212 g de N'-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamida disueltos en 500 ml de cloruro de metileno. Se agita durante 30 minutos, se concentra por evaporación en vacío, se redisuelve el residuo en una mezcla de éster acético/alcohol y, después de la filtración, se obtienen 326 g de hidrocloreto de N'-(etoxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida,

20 P.f. = 186-187°. La base libre es obtenida por adición de lejía de sosa cáustica, P.e.O.₁ = 192-194°.

25 Con un modo operativo correspondiente, a partir de cloruros de acilo y de N'-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamida, se preparan los siguientes compuestos:





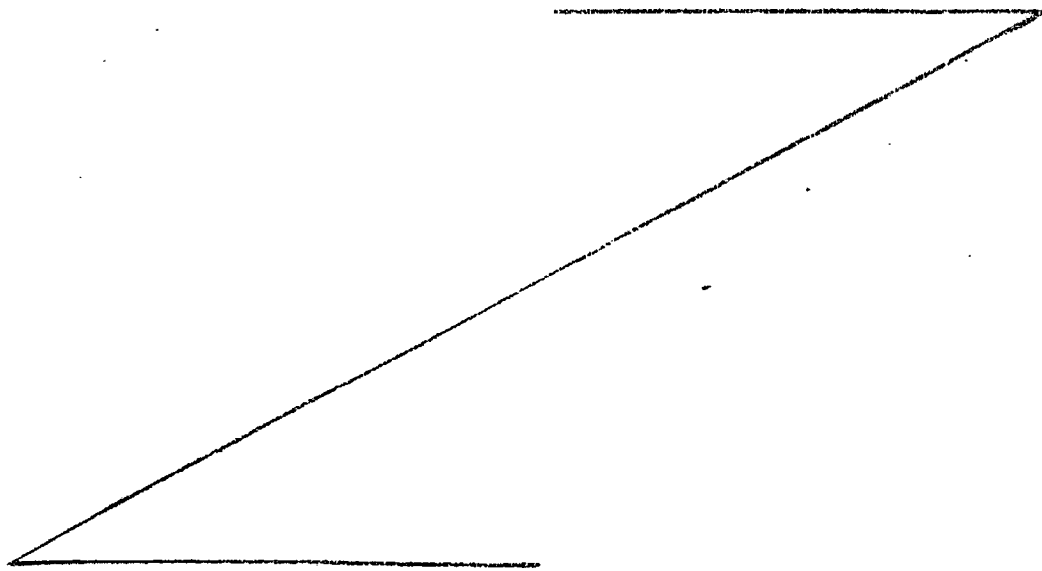
	R	Base: F.e. (°C)	Hidrocloruro P.f. (°C)
5			
	$C_3H_7-O-CH_2-CO$	206-210/1 mm	190-191
	$C_4H_9-O-CH_2-CO$		194-196
10	$(CH_3)_2CH-O-CH_2-CO$		205-207
	$(CH_3)_2CH-CH_2-O-CH_2-CO$	196-200/0, 1	202-204
	$CH_3-CH_2-CH(CH_3)-O-CH_2-CO$		179-180
15	$(CH_3)_2CH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CO$		193-195
	$CH_3-O-CH(CH_3)-CO$		202-204
	$C_2H_5-O-CH(CH_3)-CO$		183-185
20	$CH_3-O-CH_2-CH_2-CO$		199-201
	$C_2H_5-O-CH_2-CH_2-CO$		167-169
	$C_3H_7-O-CH_2-CH_2-CO$		213-215
	$(CH_3)_2CH-O-CH_2-CH_2-CO$		206-208
25	$C_6H_5-CH_2O-CH_2-CH_2-CO$		199-201
	$C_6H_5-CH_2-O-CH_2-CO$		207-209
	$CH_2=CH-CH_2-O-CH_2-CO$	196-198/0, 1 mm	197-199
30	$CH_2=C(CH_3)CH-O-CH_2-CO$	194-196/0, 1 mm	

R	Base: P.e. (°C)	Hidrocloruro P.f. (°C)
$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}$	202-204/0,1 mm	138-139
$\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}$		133-135
$\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CO}$		152

Ejemplo 2

Se calientan 17,7 g de N'-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamidina en 50 ml de anhídrido de ácido etoxiacético a 100°, se concentra por evaporación en vacío, se alcaliniza el residuo con lejía de sosa cáustica, se recoge la fase orgánica en cloroformo/éter y, después de la destilación en sodio, se obtienen 22,5 g de N'-(4-etoxi-acetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamidina, P.e. 0,1 = 192-194°.

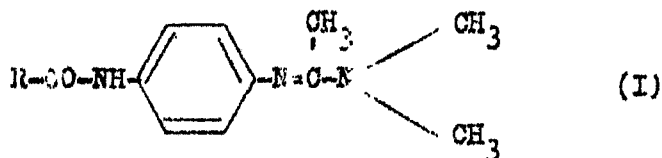
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



RE:VINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar alcoxisilaminofenil-acetamidinas, de la fórmula general

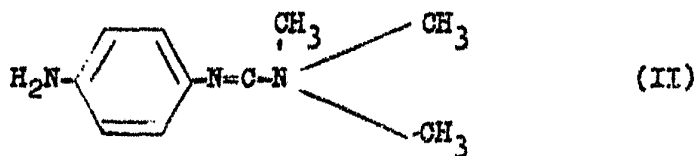
5



10

en la cual R representa alcoxilalquilo o alquenciloxialquilo lineal o ramificado con 3 a 8 átomos de carbono eventualmente sustituido por alcoxi o por fenilo, caracterizado por que aminofenil-acetamidinas de fórmula general

15



se hacen reaccionar con agentes acilantes de fórmula

20



25

en la cual R tiene el significado arriba definido y Z representa un radical capaz de activar el grupo carbonilo y de facilitar el doblamiento, eventualmente en presencia de un disolvente y eventualmente en presencia de un agente ligador de ácidos y/o de un agente de condensación, se aíslan los productos de reacción y, en el caso dado, se transforman los productos de reacción, por adición de ácidos, en sales fisiológicamente tolerables; efectuándose la reacción a temperaturas entre 10 y 130°C, con preferencia entre 20 y 120°C.

30

2ª.- Procedimiento para preparar alcoxiacilaminofenil

acetamidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 16 JUL 1910

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEA Y MOJET

p. p. Firmados J. Suarez DIAZ

Juan Suarez