



ESPAÑA

ES 449895 A1
FECHA DE PUBLICACION
6 6 1973

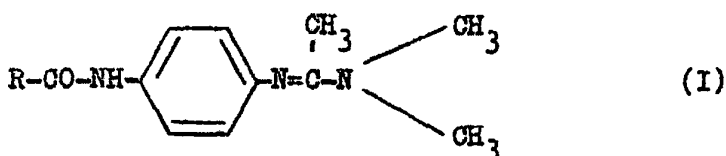
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 23 46 939.8	18 de septiembre de 1.973	REP. FEDERAL ALEMANA
(42) FECHA DE PUBLICACION	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C / A61K	430.130
(72) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ALCOXIACILAMINOFENILACTAMIDAS.		
(71) SOLICITANTE (S)		
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.		
(73) INVENTOR (ES)		
Dr. Hartmund Wollweber., Dr. Ekkehard Niemers., Dr. Hans Peter Schulz., Dr. Herbert Thomas., Peter Andrews		
(74) TITULAR (ES)		
(75) REPRESENTANTE		
D. JAIME GOMEZ-ACERBO Y MODET		

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

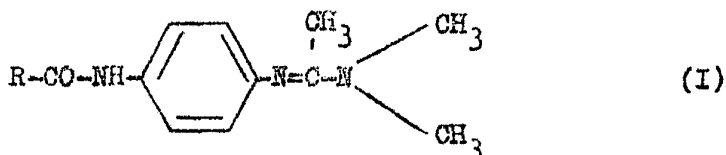
Ya se dió a conocer que N'-fenil-N,N-dimetilacetamidinas son eficaces contra helmintos (Patentes publicadas no examinadas de la República Federal Alemana Nos. 2.029.298 y 2.029.299), si bien esos compuestos son aplicables en la práctica, pero muestran un índice terapéutico relativamente bajo. Esta desventaja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

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

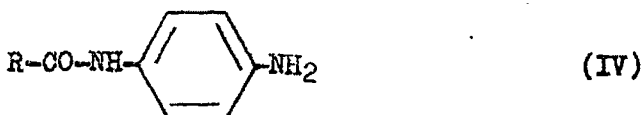


en la cual R representa alcoxilalquilo o alqueniloxialquilo lineal o ramificado con 3 a 8 átomos de carbono eventualmente sustituido por alcoxi o por fenilo, tienen propiedades parasiticidas fuertes y un índice terapéutico muy bueno.

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



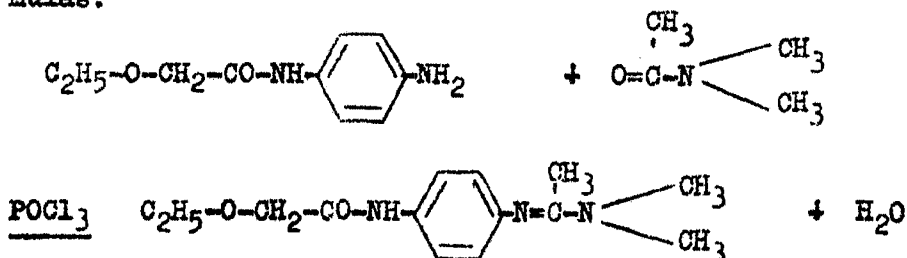
si acilaminoanilinas de la fórmula general



en la cual R tiene el significado arriba definido, se hacen reaccionar con N,N-dimetilacetamida o un derivado funcional de dimetilacetamida, eventualmente en presencia de un agente de condensación, se aíslan las amidinas así obtenidas y eventualmente se las transforman por adición de ácidos en sales fisiológicamente tolerables.

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.

Si, como sustancias de partida, se emplean 4-etoxiacetilaminoanilina y N,N-dimetilacetamida, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:



Como agentes de condensación para el procedimiento de la invención, encuentran aplicación preferiblemente halogenuros de ácidos inorgánicos, tales como oxiclorigenuro de fósforo, tricloruro de fósforo, clorigenuro de tionilo, fosgenio, trifluoruro de boro o sulfatos dialquílicos, por ejemplo sulfato de dimetilo o de dietilo, o halogenuros de ácidos orgánicos, tales como clorigenuro

de benzoilo o cloruro de ácido p-toluensulfónico; aplicándose di-
metiltioacetamida, se aplican preferiblemente compuestos de mer-
curio, por ejemplo HgO, como agentes de condensación.

5 La reacción según el procedimiento de la invención pue-
de ser llevada a cabo en presencia de disolventes inertes. Disol-
ventes apropiados son por ejemplo hidrocarburos aromáticos, ta-
les como benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos clorados, ta-
les como clorobenceno, diclorobencenos y tetracloroetileno.

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

15 Como derivados funcionales de la N,N-dimetilacetamida,
a título de ejemplo, pueden mencionarse: N,N-dimetiltioacetamida,
acetales dialquílicos de N,N-dimetilacetamida, acetales dialquí-
licos de N,N-dimetiltioacetamida, 1-dimetilamino-1-alcoxi-etile-
no ó 1-dimetilamino-1-alquimercapto-etileno.

20 Como sales fisiológicamente tolerables de los compues-
tos según la invención, a título de ejemplo, sean nombrados: hi-
drocloruros, sulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos, metansulfo-
natos, disulfonatos de naftaleno o pamoatos.

25 En la realización del procedimiento de la invención, se
aplican las sustancias de partida en cantidades aproximadamente
equimolares y eventualmente se agrega, una cantidad equimolar del
agente desdoblador de agua, pudiendo trabajarse en la presencia
o en la ausencia de disolventes. Por lo general, primeramente se
30 reúnen todos los componentes de reacción y recién entonces se ca-
lienta la mezcla de reacción a temperaturas elevadas, generalmen-
te a temperaturas de 80 a 120°C. La elaboración puede ser efectua-
da por vertimiento en agua, separación, deshidratación o secado,
recristalización o destilación del producto final.

Los compuestos producidos según la invención son, en comparación con la conocida N'-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamida (A), sustancialmente menos tóxicos y tienen una eficacia aproximadamente igualmente buena contra el anquilostoma de perros, *Ancylostoma caninum*. En comparación con la conocida N'-(metoxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida (B), los compuestos preparadas según la invención muestran un efecto esencialmente 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'-(metoximetilacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida y el hi-

drocloruro,

N⁴-(metoxipropionilaminofenil)-N,N-dimetilacetamidina y el hidroc-
loruro,

5

N¹-(etoxipropionilaminofenil)-N,N-dimetilacetamidina y el hidroc-
loruro,

N¹-(α -metilpropiloxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamidina y
el hidrocioruro,

N¹-(γ , γ -dimetilpropiloxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamidi-
na y el hidrocioruro,

10

N¹-(aliloxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamidina,

N¹-(crotiloxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamidina,

La provisión de los nuevos compuestos permite un enri-
quecimiento sustancial del tesoro de medicamentos.

15

En detalle, los compuestos producidos según la inven-
ción muestran, por ejemplo, un efecto sorprendentemente bueno y
amplio contra los siguientes helmintos (nematodos y cestodos):

I Nematodos

20

1. *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala* y *Bunostomum trigonocephalum* (anquilostomas) de la familia de los anqui-
lostomatidos;

2. *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia punctata*, *Ostertagia circumcincta*, *Nippostrongylus muris* y *Nematospiroides dubius* (vermes estomacales y del intesti-
no delgado de la familia de los tricostonglidos;

25

3. *Oesophagostomum columbianum* y *Chabertia ovina* (ver-
mes del intestino grueso) de la familia de los estronglidos;

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

30

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

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

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

II Cestodos

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

Ensayo con anquilostomas/perro

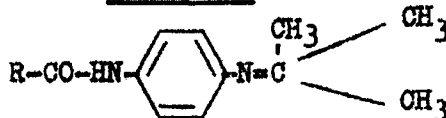
10 Unos perros infectados experimentalmente con *Ancylostoma caninum* fueron tratados, una vez transcurrido el tiempo de prepatencia de los parásitos.

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

15 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.

20 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).

T A B L A



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

TABLA (Continuación)

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

10 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.

15 No obstante, puede ser eventualmente necesario que uno se aparte de las cantidades indicadas y esto 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
20 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
25 humana y veterinaria se provee el mismo margen de dosificación. Debidamente interpretadas valen también las demás indicaciones precedentes.

30 Los nuevos compuestos pueden ser aplicados ya sea como tales o sea en combinación con vehículos farmacéuticamente

5 aceptables. Como formas de administración en combinación con di-
versos vehículos inertes, entran en consideración pastillas, cápsu-
las, granulados, suspensiones acuosas, elixires, jarabes, pas-
tas y similares. Tales vehículos comprenden diluyentes o adita-
mentos sólidos, un medio líquido estéril, así como diversos di-
solventes orgánicos atóxicos y similares. Naturalmente las pas-
tillas 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
10 terapéuticamente activo ha de estar presente en una concentra-
ción 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.

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

20 Como sustancias auxiliares, a título de ejemplo, pue-
den mencionarse:

25 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 ejem-
plo alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo propilen-
glicol, polietilenglicol) y agua; vehículos sólidos, tales como
por ejemplo minerales naturales molidos (por ejemplo caolines,
arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molidos (por ejem-
plo ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por
30 ejemplo azúcar de caña, lactosa y glucosa); emulsivos, tales co

mo 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 lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y sulfato laurílico de sodio).

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.

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.

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.

Las sustancias activas pueden estar contenidas en cápsulas, tabletas, pastillas, grágeas, ampollas, etc. también en forma de unidades de dosificación, pudiendo cada unidad de dosificación estar adaptada como para suministrar una dosis individual del componente activo.

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; 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.

Ejemplo 1

En 93,2 g de N,N-dimetilacetamida disueltos en 1000 ml de tolueno, a 20° se instilan 79,5 g de oxloruro de fósforo, se agita durante 3 horas a 20°, se agregan 97 g de 4-etoxiacetilaminoanilina, se agita durante la noche a 20° y subsiguientemente se calienta durante una hora a 100°. Después de la separación del tolueno por decantación, se recoge el residuo en una mezcla de agua y cloroformo, bajo refrigeración se agrega mezclando lejía de sosa cáustica, se separa la fase orgánica y, después de la destilación en vacío, se obtienen 43 g de N'-(4-etoxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilamidina del P.e._{0,1} = 192 - 194°.

Se obtiene el mismo compuesto también si, como agente de condensación, se emplea fosgeno o cloruro de ácido p-toluen-sulfónico o sulfato de dimetilo.

Ejemplo 2

Una solución de 51,5 g de N,N-dimetiltioacetamida y de 80 g de 4-etoxiacetilaminoanilina en 500 ml de etanol es agitado fuertemente bajo adición de 185 g de óxido de mercurio durante 8 horas a 0° y luego durante 15 horas a 80°. Se aspira del precipitado, se destila el residuo en vacío y se obtienen 18,6 g de N'-(etoxiacetilaminofenil)-N,N-dimetil-acetamidina, P.e._{0,1} = 192-194°.

Ejemplo 3

Se calientan 19,4 g de 4-etoxiacetilamino-anilina con 30 g de acetal dietílico de N,N-dimetilacetamida paulatinamente hasta 80 a 100°, hasta que se haya desdoblado la cantidad teórica de alcohol. Después de la destilación del producto de reacción, se obtienen 21 g de N'-(4-etoxiacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamidina, P.e.O.₁ = 192-194°.

Se obtiene el mismo compuesto también si, en lugar del acetal dietílico de N,N-dimetilacetamida, se emplea su producto de desdoblamiento de alcohol, el 1-dimetilamino-1-etoxietileno o el 1-dimetilamino-1-metoxietileno, o el acetal dietílico de N,N-dimetilacetamida o el acetal S,S-dietílico de N,N-dimetilacetamida.

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.

