

25 JUL 1977
CONCEDIDA

ES	11 21 22	NUMERO 459.294	10 A1
		FECHA DE PRESENTACION 30-5-1977	

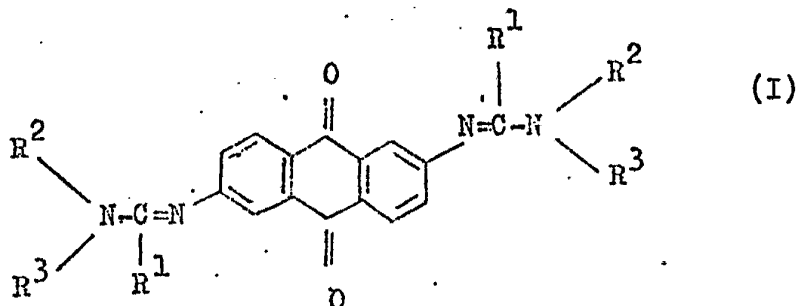


ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

90 PRIORIDADES:		
91 NUMERO P 25 21 357.4	92 FECHA 14-5-1975	93 PAIS Rep. Fed. Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD A	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; A61K 31/155 A61K 31/395	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA No. 447.732
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTRAQUINON-BIS-AMIDINAS"		
71 SOLICITANTE (S) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 75/F 118 B Div. I)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 6230 Frankfurt/Main 80, F.R.G.		
72 INVENTOR (ES) Dr. Erhardt Winkelmann y Dr. Wolfgang Raether		
73 TITULAR (ES) O		
74 REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-65.982)		

Objeto del invento es un procedimiento para la preparación de antraquinon-bis-amidinas de la fórmula I



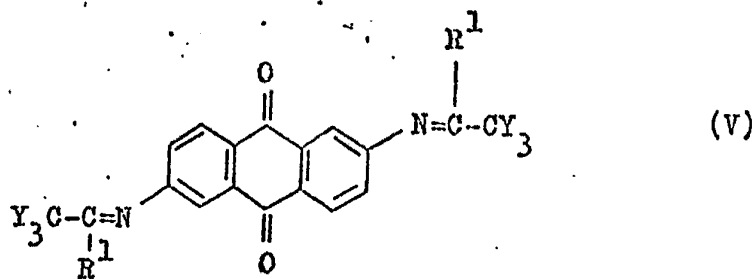
10 en donde R^1 , R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, alcoholo de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, o en donde R^1 y R^2 , como cadena alcoholeno con 3 a 5 átomos de carbono conjuntamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del grupo amidino, son componentes de un anillo pirrolidino, piperidino o hexametenimino, o en donde R^2 y R^3 , como cadena alcoholeno con 4 ó 5 átomos de carbono conjuntamente con el átomo de nitrógeno del grupo amidino, pueden ser componentes de un anillo pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino, así como de las sales por adición de estos compuestos (I) con un ácido fisiológicamente compatible, el cual procedimiento está caracterizado porque un compuesto bis-trihalogenoetilidénico de la fórmula V

15

20

25

1



5

en donde R^1 tiene los significados indicados e Y significa halógeno, especialmente flúor, cloro o bromo, se hace reaccionar con una amina de la fórmula VI

10



15

en donde R^2 y R^3 tienen los significados indicados.

Como sustancias de partida de la fórmula V entran en consideración, por ejemplo, 2,6-bis-trifluoro-(cloro, bromo)-etilidenimino-antraquinona, 2,6-bis-trifluoro-(cloro, bromo)-propilidenimino-antraquinona, 2,6-bis-trifluoro-(cloro, bromo)-butilidenimino-antraquinona.

20

Como sustancias de partida de la fórmula VI entran en consideración, por ejemplo, amoníaco, alcohilaminas, tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, isobutilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, dibutilamina, diisobutilamina, así como aminas cíclicas tales como pirrolidina,

25

24107

1 piperidina, morfolina, tiomorfolina.

Las sustancias de partida de la fórmula VI son conocidas de la bibliografía.

5 Las sustancias de partida de la fórmula V pueden ser preparadas por reacción de 2,6-diamino-antraquinona con trifluoro-(cloro, bromo)-acetaldehído (fluoral, cloral, bromal) o con 1,1,1-trifluoro-(cloro, bromo)-acetona a temperatura elevada con separación de agua.

10 Las reacciones de acuerdo con el procedimiento de preparación se llevan a cabo convenientemente en cantidades equivalentes de las correspondientes sustancias de partida. En el caso de participantes en la reacción volátiles se aconseja, no obstante, el empleo de un exceso.

15 Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un disolvente o agente de reparto, pero determinadas reacciones pueden ser llevadas a cabo también sin disolvente ni agente de reparto, tal como se especifica en lo que sigue.

20 Como disolventes o agentes de reparto entran en consideración, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, eventualmente halogenados, de elevado punto de ebullición, tales como tolueno, xileno, monoclorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, nitrobenceno; de modo especialmente ventajoso se trabaja en tal caso sin disolvente o con un exceso de los participantes en la reacción que pasan a reaccionar
25 de la fórmula VI.

1 Las temperaturas de reacción se encuentran entre 0 y 200°C, preferiblemente entre 80 y 120°C.

Los tiempos de reacción, dependiendo del margen de temperaturas, son desde unos pocos minutos hasta algunas horas.

5 En caso necesario una purificación de los productos del procedimiento puede efectuarse por recristalización en un disolvente apropiado o en una mezcla de disolventes apropiados.

10 Los nuevos compuestos de la fórmula I son bien compatibles y son bien apropiados para combatir enfermedades protozoarias en hombres y en animales, tal como son provocadas por ejemplo por infecciones con *Entamoeba histolytica*. Además de ello actúan contra trichomonades como *Trichomonas foetus*.

15 La administración por vía oral se efectúa en preparados farmacéuticamente usuales, por ejemplo en forma de tabletas o cápsulas, que por cada dosis contienen aproximadamente 5 a 750 mg de la sustancia activa en mezcla con una sustancia excipiente habitual y/o con un agente de constitución habitual. La dosis unitaria depende de cada caso y va de 2 a 100 mg de sustancia activa por kilogramo del peso corporal del enfermo.

20

1 Ejemplo 12,6-bis-(morfolino-metilenimino)-antraquinona

5 g de 2,6-bis-(triclora-etilenimino)-antraquinona son calentados bajo reflujo a 130°C durante 2 horas en 100 ml de morfolina sin diluyente. Se escapa entonces el cloro formo que se ha separado. Se separa por destilación la morfolina en exceso bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en dimetilformamida.

10 De este modo se obtiene la 2,6-(morfolino-metilenimino)-antraquinona con un punto de fusión de 300°C.

Se obtiene la 2,6-bis-(triclora-etilenimino)-antraquinona utilizada como sustancia de partida por reacción de la 2,6-diamino-antraquinona con cloral anhydro en exceso (triclora-acetaldehído) en ácido polifosfórico en presencia de pentóxido de fósforo durante 5 horas a 70°C.

15 Del mismo modo que en el ejemplo 1 se pueden preparar los compuestos según los ejemplos 1.1. hasta 1.51 siguientes utilizándose sustancias de partida correspondientes de las fórmulas V y VI anteriormente indicadas.

20 1.1) A partir de 2,6-diamino-antraquinona (DAC) y dimetilformamida, la 2,6-bis-(dimetilamino-metilenimino)-antraquinona.

1.2) A partir de DAC y formamida, la 2,6-bis-(amino-metilenimino)-antraquinona.

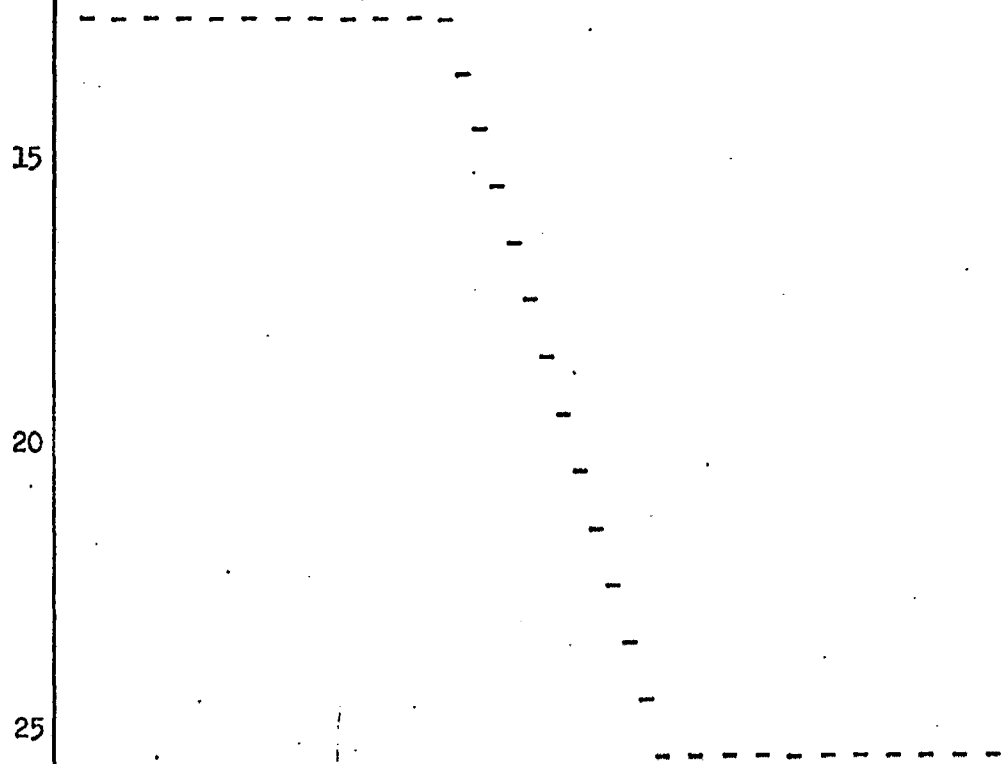
- 1 1.3) A partir de DAC y N-metilformamida, la 2,6-bis-(metilamino-metilenimino)-antraquinona.
- 1.4) A partir de DAC y N-etilformamida, la 2,6-bis-(etilamino-metilenimino)-antraquinona.
- 5 1.5) A partir de DAC y N-n-propilformamida, la 2,6-bis-(n-propilemino-metilenimino)-antraquinona.
- 1.6) A partir de DAC y N-isopropilformamida, la 2,6-bis-(isopropilamino-metilenimino)-antraquinona.
- 1.7) A partir de DAC y N-n-butylformamida, la 2,6-bis-(n-butilamino-metilenimino)-antraquinona.
- 10 1.8) A partir de DAC y N-isobutilformamida, la 2,6-bis-(isobutilemino-metilenimino)-antraquinona.
- 1.9) A partir de DAC y N-dietilformamida, la 2,6-bis-(dietilemino-metilenimino)-antraquinona de punto de fusión 173°C.
- 15 1.10) A partir de DAC y N-di-n-propilformamida, la 2,6-bis-(di-n-propilamino-metilenimino)-antraquinona de punto de fusión 110°C.
- 1.11) A partir de DAC y N-diisopropilformamida, la 2,6-bis-(diisopropilamino-metilenimino)-antraquinona.
- 20 1.12) A partir de DAC y N-di-n-butylformamida, la 2,6-bis-(di-n-butilamino-metilenimino)-antraquinona de punto de fusión 50°C.
- 1.13) A partir de DAC y N-diisobutilformamida, la 2,6-bis-(diisobutilemino-metilenimino)-antraquinona.

- 1 1.14) A partir de DAC y N-formilpirrolidina, la 2,6-bis-
--(pirrolidino-metilenimino)-antraquinona de punto de
fusión 293°C.
- 5 1.15) A partir de DAC y N-formilpiperidina, la 2,6-bis-
--(piperidino-metilenimino)-antraquinona de punto de
fusión 300°C.
- 1.16) A partir de DAC y N-formilmorfolina, la 2,6-bis-
--(morfolino-metilenimino)-antraquinona de punto de
fusión 300°C.
- 10 1.17) A partir de DAC y N-formiltiomorfolina, la 2,6-bis-
--(tiomorfolin-metilenimino)-antraquinona de punto de
fusión 275°C.
- 1.18) A partir de 2,6-diamino-antraquinona (DAC) y aceta-
mida, la 2,6-bis-(amino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 15 1.19) A partir de DAC y N-metilacetamida, la 2,6-bis-(me-
tilamino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 1.20) A partir de DAC y N-etilacetamida, la 2,6-bis-(etil-
amino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 20 1.21) A partir de DAC y N-n-propilacetamida, la 2,6-bis-
--(n-propilamino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 1.22) A partir de DAC y N-isopropilacetamida, la 2,6-bis-
--(isopropilamino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 1.23) A partir de DAC y N-n-butilacetamida, la 2,6-bis-
--(n-butilamino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 25 1.24) A partir de DAC y N-isobutilacetamida, la 2,6-bis-

- 1 - (isobutilamino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 1.25) A partir de DAC y N-dimetilacetamida, la 2,6-bis-
-(dimetilamino-1-etilenimino)-antraquinona de punto
de fusión 306°C.
- 5 1.26) A partir de DAC y N-dietilacetamida, la 2,6-bis-
-(dietilamino-1-etilenimino)-antraquinona de punto
de fusión 176°C.
- 1.27) A partir de DAC y N-di-n-propilacetamida, la 2,6-
-bis-(di-n-propilamino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 10 1.28) A partir de DAC y N-diisopropilacetamida, la 2,6-
-bis-(diisopropilamino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 1.29) A partir de DAC y N-di-n-butylacetamida, la 2,6-bis-
-(di-n-butilemino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 15 1.30) A partir de DAC y N-diisobutilacetamida, la 2,6-bis-
-(diisobutilemino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 1.31) A partir de DAC y N-acetilpirrolidina, la 2,6-bis-
-(pirrolidino-1-etilenimino)-antraquinona de punto
de fusión 300°C.
- 20 1.32) A partir de DAC y N-acetilpiperidina, la 2,6-bis-
-(piperidino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 1.33) A partir de DAC y N-acetilmorfolina, la 2,6-bis-
-(morfolino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 1.34) A partir de DAC y N-acetiltiomorfolina, la 2,6-bis-
-(tiomorfolin-1-etilenimino)-antraquinona.
- 25 1.35) A partir de 2,6-diamino-antraquinona (DAC) y propio-

- 1 namida, la 2,6-bis-(amino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 1.36) A partir de DAC y N-metilpropionamida, la 2,6-bis-(metilamino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 5 1.37) A partir de DAC y N-etilpropionamida, la 2,6-bis-(etilamino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 1.38) A partir de DAC y N-n-propilpropionamida, la 2,6-bis-(n-propilamino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 1.39) A partir de DAC y N-isopropilpropionamida, la 2,6-bis-(isopropilamino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 10 1.40) A partir de DAC y N-n-butilpropionamida, la 2,6-bis-(n-butilamino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 1.41) A partir de DAC y N-isobutilpropionamida, la 2,6-bis-(isobutilamino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 15 1.42) A partir de DAC y N-dimetilpropionamida, la 2,6-bis-(dimetilamino-1-propilenimino)-antraquinona de punto de fusión 207°C.
- 1.43) A partir de DAC y N-dietilpropionamida, la 2,6-bis-(dietilamino-1-propilenimino)-antraquinona de punto de fusión 78°C.
- 20 1.44) A partir de DAC y N-di-n-propilpropionamida, la 2,6-bis-(di-n-propilamino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 1.45) A partir de DAC y N-diisopropilpropionamida, la 2,6-bis-(diisopropilamino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 25 24107

- 1 1.46) A partir de DAC y N-di-n-butylpropionamida, la 2,6-bis-(di-n-butylamino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 1.47) A partir de DAC y N-diisobutylpropionamida, la 2,6-bis-(diisobutylamino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 5 1.48) A partir de DAC y N-propionilpirrolidina, la 2,6-bis-(pirrolidino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 1.49) A partir de DAC y N-propionilpiperidina, la 2,6-bis-(piperidino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 1.50) A partir de DAC y N-propionilmorfolina, la 2,6-bis-(morfolino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 10 1.51) A partir de DAC y N-propioniltiomorfolina, la 2,6-bis(tiomorfolin-1-propilenimino)-antraquinona.

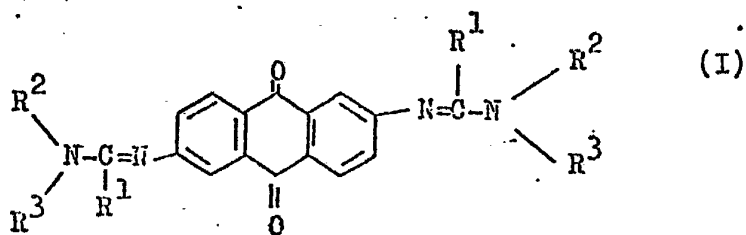


24107

1 REIVINDICACIONES

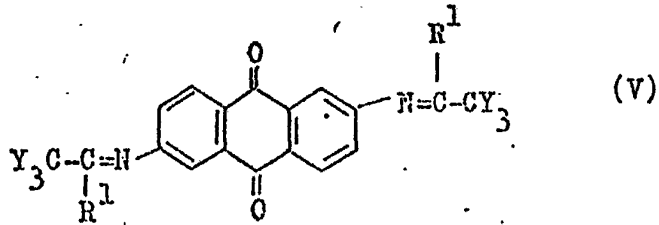
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se re-
 5 cogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de antraqui-
 non-bis-amidinas de la fórmula I



15 en donde R^1 , R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, alcoholo de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono o en donde R^1 y R^2 , como cadena alcoholeno con 3 a 5 átomos de carbono conjun-
 20 tamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del grupo amidino, son componentes de un anillo pirrolidino, piperidino o hexametenimino, o en donde R^2 y R^3 , como cadena alcoholeno con 4 ó 5 átomos de carbono conjun-
 25 tamente con el átomo de nitrógeno del grupo amidino, pueden ser componentes de un anillo pirrolidino, piperi

1- dino, morfolino o tiomorfolino, así como de sus sales por adición con un ácido fisiológicamente compatible, caracterizado porque un compuesto bis-trihalogenoetilidénico de la fórmula V



10 en donde R^1 tiene los significados indicados e Y significa halógeno, se hace reaccionar con una amina de la fórmula VI



en donde R^2 y R^3 tienen los significados indicados.

2ª.- Procedimiento para la preparación de antraquinon-bis-amidinas.

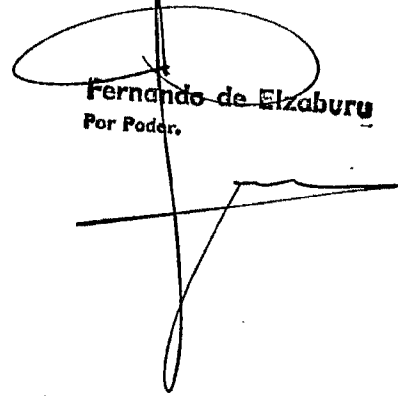
20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 28.001.1977

P.A.

5

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized loop at the top, followed by a vertical stroke that curves to the right and then loops back down. The signature is written over the typed name and title.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.

10

15

20

25