

25 FEB 1978

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

CONCEDIDA

ES

NUMERO

459.295

A1

FECHA DE PRESENTACION

30-5-1977



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 25 21 357.4	14-5-1975	Rep.Fed.Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C, A61K 31/155 A61K 31/395	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA No. 447.732
------------------------	--	---

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTRAQUINON-BIS-AMIDINAS"

71 SOLICITANTE (S)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 75/F 118 C Div. II)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

6230 Frankfurt/Main 80, Rep.Fed.Alemana

72 INVENTOR (ES)

Dr. Erhardt Winkelmann y Dr. Wolfgang Raether

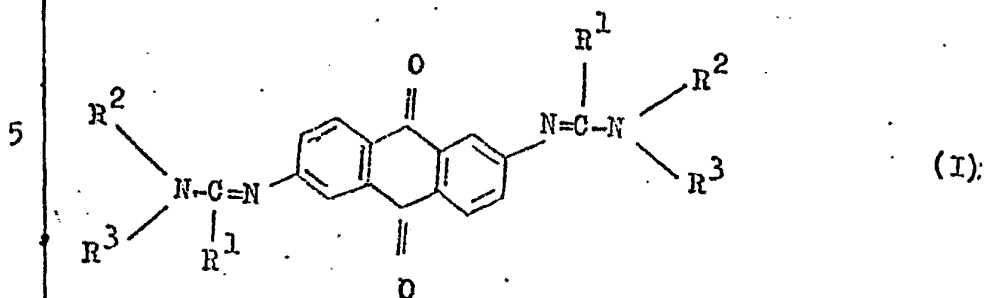
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-65.983)

JGA.

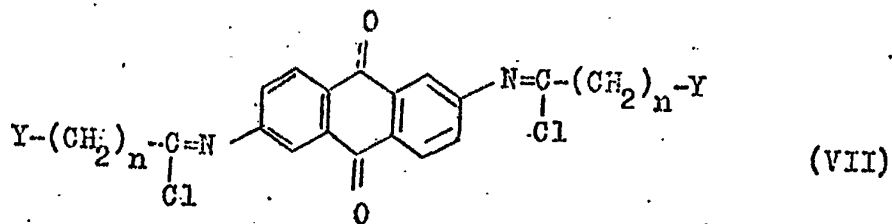
1 Objeto del invento es un procedimiento para la
preparación de antraquinón-bis-anidinas de la fórmula I



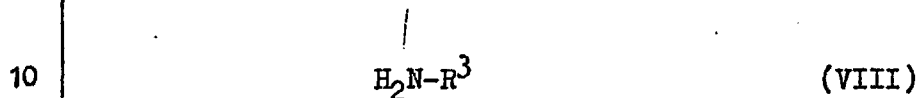
10 en donde R^1 , R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y sig-
nifican hidrógeno, alcoholo de cadena recta o ramificado
con 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, pro-
pilo, isopropilo, butilo o isobutilo, o en donde R^1 y R^2 ,
como cadena alcoholeno con 3 a 5 átomos de carbono conjun-
tamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del
15 grupo amidino, son componentes de un anillo pirrolidino,
piperidino o hexametenimino, o en donde R^2 y R^3 , como ca-
dena alcoholeno con 4 ó 5 átomos de carbono conjuntamente
con el átomo de nitrógeno del grupo amidino, pueden ser com-
ponentes de un anillo pirrolidino, piperidino, morfollao o
20 tiomorfolino, así como de las sales por adición de estos
compuestos (I) con un ácido fisiológicamente compatible,
el cual procedimiento está caracterizado porque un compues-
to bis-iminoclorurado de la 2,6-diamino-antraquinona de la
fórmula VII

25

22107



en donde Y significa halógeno, especialmente flúor, cloro o bromo, y n significa los números tres, cuatro o cinco, se hace reaccionar con una amina de la fórmula VIII



en donde R^3 tiene los significados indicados.

Como sustancias de partida de la fórmula VII entran en consideración, por ejemplo, antraquinon-2,6-bis- ω -cloro-(bromo)-butiro-imidocloruro, -valero-imidocloruro o -capro-imidocloruro.

15

Como sustancias de partida de la fórmula VIII entran en consideración, por ejemplo, amoníaco, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, isobutilamina.

20

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

Las sustancias de partida de la fórmula VII pueden ser preparadas por reacción de 2,6-diamino-antraquinona con cloruros de ácidos ω -halógeno-alcanoicos, tales como

25

1 -cloruro de ácido *W*-clorobutírico, cloruro de ácido
W-clorovalérico, cloruro de ácido *W*-clorocaproico, para
formar las correspondientes amidas, y por subsiguiente
transformación en los imidocloruros con pentacloruro de
5 fósforo.

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

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

Como disolventes o agentes de reparto entran en
consideración, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, even-
tualmente halogenados, de elevado punto de ebullición, ta-
les como tolueno, xileno, monoclorobenceno, diclorobenceno,
20 triclorobenceno, nitrobenceno; de modo especialmente venta-
joso se trabaja en tal caso sin disolvente o con un exceso
de los participantes en la reacción que pasan a reaccionar
de la fórmula VIII.

Las temperaturas de reacción se encuentran entre
25 0 y 200°C, preferiblemente entre 80 y 120°C.

1 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
20 va de 2 a 100 mg de sustancia activa por kilogramo del peso corporal del enfermo.

Ejemplo 1

2,6-bis-(1-metilpirrolidona-2-imino)-antraquinona

48,4 g (0,1 mol) de 2,6-bis-(omega-clorobutirili-

1 mido-cloruro) de antraquinona son suspendidos en 1500 ml
de éter dimetílico de etilenglicol y se introduce monome-
tilamina en forma gaseosa. La reacción es exotérmica. Al
disminuir la reacción exotérmica se sigue calentando a
5 85°C (reflujo) durante una hora y se sigue introduciendo
la monometilamina. Se filtra con succión el producto final
que ha cristalizado al enfriar y se recristaliza en tolu-
eno. De esta manera se obtienen 5,1 g (64 % de la teoría)
de 2,6-bis-(1-metilpirrolidona-2-imino)-antraquinona con
10 un punto de fusión de 268°C.

Se obtiene el 2,6-bis-(omega-clorobutirilimido-
-cloruro) de antraquinona, utilizado como sustancia de par-
tida, por reacción de 2,6-bis-(omega-clorobutirilamino)-an-
traquinona con pentacloruro de fósforo en benceno durante
15 30 minutos a 80°C y destilación siguiente del oxiclорuro
de fósforo formado bajo presión reducida. Se sigue reaccio-
nando directamente el producto bruto restante como residuo.
Se obtiene la 2,6-bis-(omega-clorobutirilemino)-antraquino-
na por reacción de 2,6-diamino-antraquinona con omega-clo-
20 robutiril-cloruro a 110°C sin diluyente; punto de fusión
300°C.

Del mismo modo que en el ejemplo 1 se pueden ob-
tener los compuestos según los ejemplos 1.1 hasta 1.14 si-
guientes utilizándose sustancias de partida correspondien-
25 tes de las fórmulas VII y VIII anteriormente indicadas.

1 1.1) A partir de 2,6-diamino-antraquinona (DAC) y pirrolidona-2-(butirolactama), la 2,6-bis-(pirrolidon-2-imino)-antraquinona.

5 1.2) A partir de DAC y 1-etilpirrolidona-2, la 2,6-bis-(1-etilpirrolidon-2-imino)-antraquinona.

1.3) A partir de DAC y 1-propilpirrolidona-2, la 2,6-bis-(1-propilpirrolidon-2-imino)-antraquinona.

1.4) A partir de DAC y 1-butilpirrolidona-2, la 2,6-bis-(1-butilpirrolidon-2-imino)-antraquinona.

10 1.5) A partir de DAC y piperidona-2 (valerolactama), la 2,6-bis-(piperidon-2-imino)-antraquinona.

1.6) A partir de DAC y 1-metilpiperidona-2, la 2,6-bis-(1-metilpiperidon-2-imino)-antraquinona de punto de fusión 289°C.

15 1.7) A partir de DAC y 1-etilpiperidona-2, la 2,6-bis-(1-etilpiperidon-2-imino)-antraquinona.

1.8) A partir de DAC y 1-propilpiperidona-2, la 2,6-bis-(1-propilpiperidon-2-imino)-antraquinona.

20 1.9) A partir de DAC y 1-butilpiperidona-2, la 2,6-bis-(1-butilpiperidon-2-imino)-antraquinona.

1.10) A partir de DAC y 2-oxohexametilenimina (caprolactama), la 2,6-bis-(2-oxohexametilenimino-2-imino)-antraquinona.

25 1.11) A partir de DAC y 1-metil-2-oxohexametilenimina, la 2,6-bis-(1-metil-2-oxohexametilenimino-2-imino)-

1 --antraquinona de punto de fusión 310°C.

1.12) A partir de DAC y 1-etil-2-oxohexametileni-
mina, la 2,6-bis-(1-etil-2-oxo-hexametilenimino-2-imino)-
-antraquinona.

5 1.13) A partir de DAC y 1-propil-2-oxohexametile
nimina, la 2,6-bis-(1-propil-2-oxohexametilenimino-2-imino)-
-antraquinona.

10 1.14) A partir de DAC y 1-butil-2-oxohexametile-
nimina, la 2,6-bis-(1-butil-2-oxohexametilenimino-2-imino)-
-antraquinona.

15

20

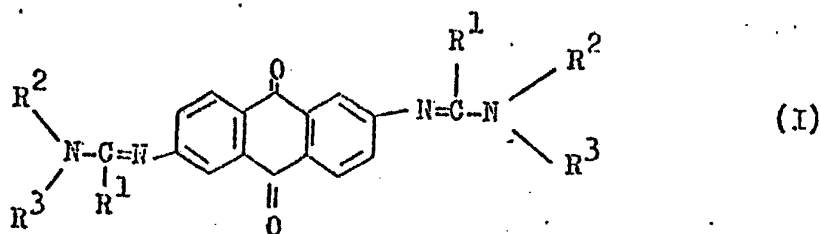
25

22107

- REIVINDICACIONES -

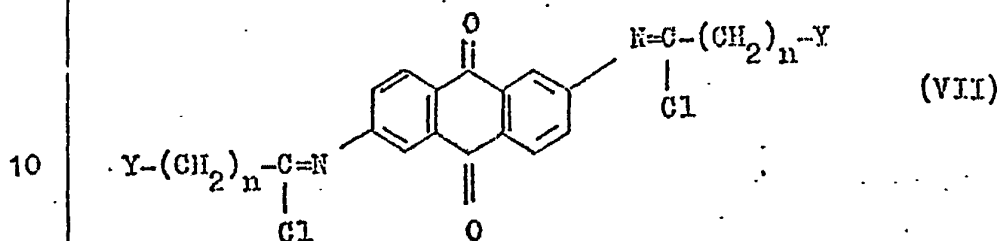
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



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 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

1 de nitrógeno del grupo amidino, pueden ser componentes de
 un anillo pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfoli-
 no, así como de sus sales por adición con un ácido fisioló-
 gicamente compatible, caracterizado porque un compuesto
 5 bis-iminoclorurado de la 2,6-diamino-antraquinona de la
 fórmula VII



en donde Y significa halógeno, y n significa los números
 tres, cuatro o cinco, se hace reaccionar con una amina de
 15 la fórmula VIII



en donde R^3 tiene los significados indicados.

20 2ª.- Procedimiento para la preparación de antra-
 quinon-bis-amidinas.

25

22107

1

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

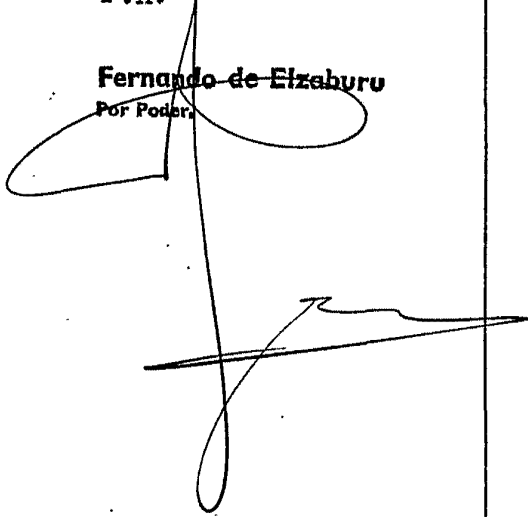
Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 27.OCT.1977

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poderes



10

15

20

DNM 25

22107