



ESPAÑA

25 ENE. 1978
CONCEDIDA

ES	11	NUMERO	A1
	21	459.296	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		30-5-1977	

PATENTE DE INVENCION

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

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C 07C: A61K 31/155 A61K 31/395		No. 447.732

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA REPARACION DE ANTRAQUINON-BIS-AMIDINAS"

71	SOLICITANTE (S)
	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 75/F 118D Div. III)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	6230 Frankfurt/Main 80, R.F.A.

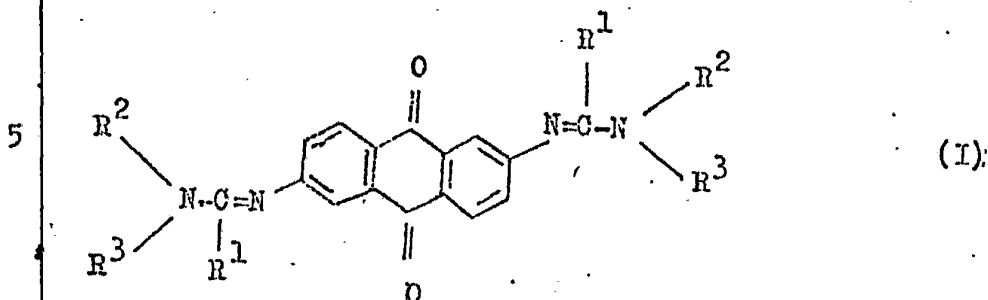
72	INVENTOR (ES)
	Dr. Erhardt Winkelmann y Dr. Wolfgang Raether

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-65.984)

jga.

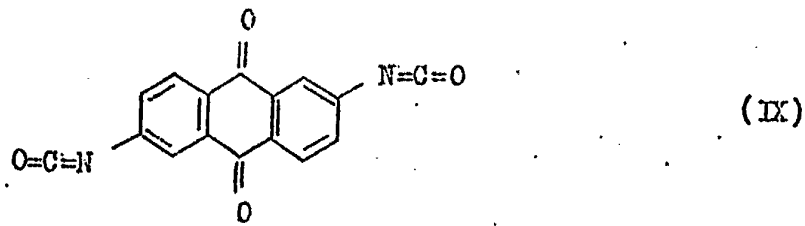
Objeto del invento es un procedimiento para la preparación de antraquinon-bis-amidinas de la fórmula I



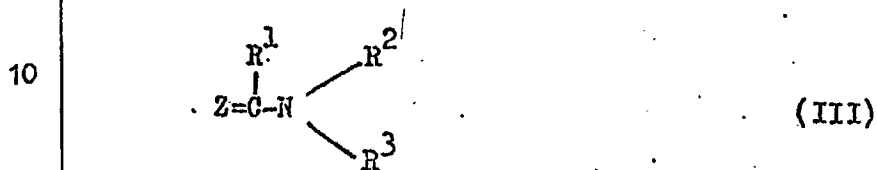
10 en donde R^1 , R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, alcoholo de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, o en donde R^1 y R^2 , como cadena alcoholeno con 3 a 5 átomos de carbono conjuntamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del grupo amidino, son componentes de un anillo pirrolidino, piperidino o hexametilenimino, 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 bis-isocianato de la fórmula IX

25

22107



se hace reaccionar con una amida de ácido carboxílico, tioamida de ácido carboxílico, lactama o tiolactama de la fórmula III



en donde Z significa oxígeno o azufre y R^1 , R^2 así como R^3 tienen los significados indicados.

15 Como sustancias de partida de la fórmula III (amidas de ácido carboxílico y tioamidas de ácido carboxílico) entran en consideración, por ejemplo, formamidas, tioformamida, N-metil-, N-etil-, N-propil-, N-isopropil-, N-butil-, N-isobutil-, N,N-dimetil-, N,N-dietyl-, N,N-dipropil-,
 20 N,N-diisopropil-, N,N-dibutil-, N,N-diisobutil-formamidas, -tioformamidas, -acetamidas, -tioacetamidas, -propionamidas, -tiopropionamidas, -butiramidas, -tiobutiramidas, -valeramidas, -tiovaleramidas, además N-formil-, N-acetil-, N-propionil-, N-butil-, N-valeril- piperidinas, -piperi
 25 dinas, -morfolinas, -tiomorfolinas.

1 Como otras sustancias de partida de la fórmula
III (lactamas y tiolactamas) entran en consideración, por
ejemplo, butirolactama (pirrolidona-2), valerolactama
(piperidona-2), caprolactama (2-oxohexametilenimina), bu-
5 tirotiolactama, valerotiolactama, caprotiolactama, N-metil-,
N-etil-, N-propil-, N-butil-butiro lactamas, -valerolacta-
mas, -caprolactamas, -butirotiolactamas, valerotiolactamas,
caprotiolactamas.

10 Las sustancias de partida de la fórmula III son
conocidas de la bibliografía.

 Las sustancias de partida de la fórmula IX pue-
den ser preparadas de manera conocida por reacción de 2.6-
-diamino-antraquinona con fosgeno; los compuestos IX se
forman a temperaturas por encima de 100°C.

15 Las reacciones de acuerdo con el procedimiento
de preparación se llevan a cabo convenientemente en canti-
dades equivalentes de las correspondientes sustancias de
partida. En el caso de participantes en la reacción voláti-
les se aconseja, no obstante, el empleo de un exceso.

20 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
sigue.

25 Como disolventes o agentes de reparto entran en

1 -consideración, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, even-
tualmente halogenados, de elevado punto de ebullición, ta-
les como tolueno, xileno, monoclorobenceno, diclorobence-
no, triclorobenceno, nitrobenceno; de modo especialmente
5 ventajoso se trabaja en tal caso sin disolvente o con un
exceso de los participantes en la reacción que pasan a
reaccionar de la fórmula III.

Las temperaturas de reacción se encuentran entre
0 y 200°C, preferiblemente entre 150 y 180°C.

10 Los tiempos de reacción, dependiendo del margen
de temperaturas, son desde unos pocos minutos hasta algu-
nas horas.

En caso necesario una purificación de los produc-
tos del procedimiento puede efectuarse por recristalización
15 en un disolvente apropiado o en una mezcla de disolventes
apropiados.

Los nuevos compuestos de la fórmula I son bien
compatibles y son bien apropiados para combatir enfermeda-
des protozoarias en hombres y en animales, tal como son pro-
20 vocadas por ejemplo por infecciones con Entamoeba histoly-
tica. Además de ello actúan contra trichomonades como Tri-
chomonas foetus.

La administración por vía oral se efectúa en pre-
parados farmacéuticamente usuales, por ejemplo en forma de
25 tabletas o cápsulas, que por cada dosis contienen aproxima-

1 -damente 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
5 del peso corporal del enfermo.

Ejemplo 1

2,6-bis-(dimetilemino-metilenimino)-antraquinona

10 14,5 g de antraquinona-2,6-diisocianato son sus-
pendidos en 250 ml de dimetilformamida y se calienta a
160°C (reflujo) durante 2 horas. Se escapa entonces el dió-
xido de carbono que se separa. Se filtra por destilación
la dimetilformamida en exceso bajo presión reducida y se
recristaliza el residuo en dimetilformamida.

15 De este modo se obtiene 2,6-bis-(dimetilemino-me-
tilenimino)-antraquinona con un punto de fusión de 238°C.

Se obtiene el antraquinona-2,6-diisocianato uti-
lizado como sustancia de partida por reacción de 2,6-diami-
no-antraquinona con fosgeno en xileno hirviente o en o-di-
20 clorobenceno a 140°C. Después de la filtración del disolven-
te por destilación bajo presión reducida se extrae el pro-
ducto bruto mediante tetrahidrofurano, se concentra por eva-
poración y se sigue reaccionando directamente.

25 Del mismo modo que en el ejemplo 1 se pueden obte-
ner los compuestos según los ejemplos 1.1 hasta 1.51 siguen

1 -tes utilizándose sustancias de partida correspondientes de
la fórmula III anteriormente indicada.

5 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-
no-metilenimino)-antraquinona.

1.3) A partir de DAC y N-metilformamida, la 2,6-
-bis-(metilamino-metilenimino)-antraquinona.

10 1.4) A partir de DAC y N-etilformamida, la 2,6-
-bis-(etilamino-metilenimino)-antraquinona.

1.5) A partir de DAC y N-n-propilformamida, la
2,6-bis-(n-propilamino-metilenimino)-antraquinona.

15 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-butilformamida, la 2,6-
-bis-(n-butilamino-metilenimino)-antraquinona.

1.8) A partir de DAC y N-isobutilformamida, la
2,6-bis-(isobutilamino-metilenimino)-antraquinona.

20 1.9) A partir de DAC y N-dietilformamida, la 2,6-
-bis-(dietilamino-metilenimino)-antraquinona de punto de
fusión 173°C.

25 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 1.11) A partir de DAC y N-diisopropilformamida, la 2,6-bis-(diisopropilamino-metilenimino)-antraquinona.

5 1.12) A partir de DAC y N-di-n-butylformamida, la 2,6-bis-(di-n-butylamino-metilenimino)-antraquinona de punto de fusión 50°C.

1.13) A partir de DAC y N-diisobutilformamida, la 2,6-bis-(diisobutilamino-metilenimino)-antraquinona.

10 1.14) A partir de DAC y N-formilpirrolidina, la 2,6-bis-(pirrolidino-metilenimino)-antraquinona de punto de fusión 293°C.

1.15) A partir de DAC y N-formilpiperidina, la 2,6-bis-(piperidino-metilenimino)-antraquinona de punto de fusión 300°C.

15 1.16) A partir de DAC y N-formilmorfolina, la 2,6-bis-(morfolino-metilenimino)-antraquinona de punto de fusión 300°C.

1.17) A partir de DAC y N-formiltiomorfolina, la 2,6-bis-(tiomorfolin-metilenimino)-antraquinona de punto de fusión 275°C.

20 1.18) A partir de 2,6-diamino-antraquinona (DAC) y acetamida, la 2,6-bis-(amino-1-etilenimino)-antraquinona.

1.19) A partir de DAC y N-metilacetamida, la 2,6-bis-(metilamino-1-etilenimino)-antraquinona.

25 1.20) A partir de DAC y N-etilacetamida, la 2,6-bis-(etilamino-1-etilenimino)-antraquinona.

1 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.

5 1.23) A partir de DAC y N-n-butylacetamida, la 2,6-bis-(n-butylamino-1-etilenimino)-antraquinona.

1.24) A partir de DAC y N-isobutylacetamida, la 2,6-bis-(isobutylamino-1-etilenimino)-antraquinona.

10 1.25) A partir de DAC y N-dimetilacetamida, la 2,6-bis-(dimetilamino-1-etilenimino)-antraquinona de punto de fusión 306°C.

1.26) A partir de DAC y N-dietilacetamida, la 2,6-bis-(dietilamino-1-etilenimino)-antraquinona de punto de fusión 176°C.

15 1.27) A partir de DAC y N-di-n-propilacetamida, la 2,6-bis-(di-n-propilamino-1-etilenimino)-antraquinona.

1.28) A partir de DAC y N-diisopropilacetamida, la 2,6-bis-(diisopropilamino-1-etilenimino)-antraquinona.

20 1.29) A partir de DAC y N-di-n-butylacetamida, la 2,6-bis-(di-n-butylamino-1-etilenimino)-antraquinona.

1.30) A partir de DAC y N-diisobutylacetamida, la 2,6-bis-(diisobutylamino-1-etilenimino)-antraquinona.

25 1.31) A partir de DAC y N-acetilpirrolidina, la 2,6-bis-(pirrolidino-1-etilenimino)-antraquinona de punto de fusión 300°C.

- 1 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.
- 5 1.34) A partir de DAC y N-acetiltiomorfolina, la 2,6-bis-(tiomorfolin-1-etilenimino)-antraquinona.
- 1.35) A partir de 2,6-diamino-antraquinona (DAC) y propionamida, la 2,6-bis-(amino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 10 1.36) A partir de DAC y N-metilpropionamida, la 2,6-bis-(metilamino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 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, 15 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.
- 1.40) A partir de DAC y N-n-butylpropionamida, la 2,6-bis-(n-butilemino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 20 1.41) A partir de DAC y N-isobutilpropionamida, la 2,6-bis-(isobutilamino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 1.42) A partir de DAC y N-dimetilpropionamida, la 2,6-bis-(dimetilamino-1-propilenimino)-antraquinona de punto de fusión 207°C.
- 25 1.43) A partir de DAC y N-dietilpropionamida, la
- 22107

1 -2,6-bis-(dietilamino-1-propilenimino)-antraquinona de punto de fusión 78°C.

5 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.

10 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-diisobutilpropionamida, la 2,6-bis-(diisobutilamino-1-propilenimino)-antraquinona.

15 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.

20 1.51) A partir de DAC y N-propioniltiomorfolina, la 2,6-bis-(tiomorfolin-1-propilenimino)-antraquinona.

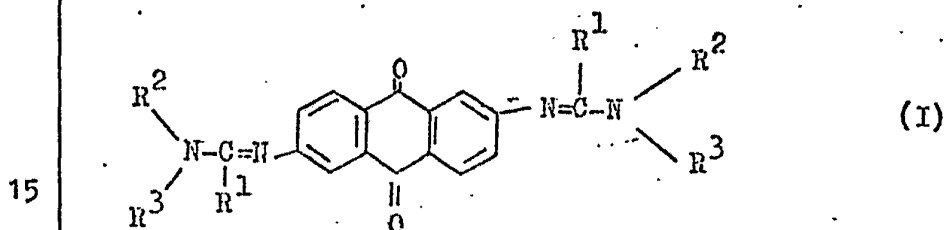
25

22107

- REIVINDICACIONES -

5 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:

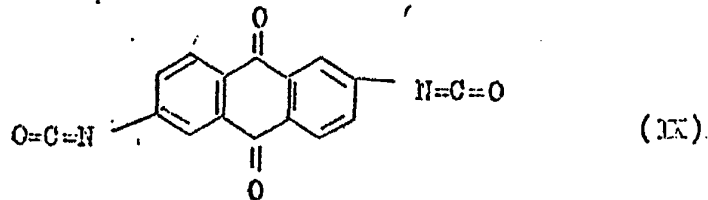
10 1ª.- Procedimiento para la preparación de antraquinon-bis-amidinas de la fórmula I



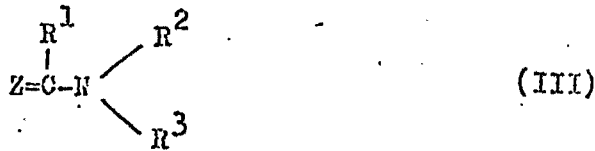
20 en donde R¹, R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, alcoholo de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono o en donde R¹ y R², como cadena alcoholeno con 3 a 5 átomos de carbono conjuntamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del grupo amidino, son componentes de un anillo pirrolidino, piperidino o hexa-

25 4 ó 5 átomos de carbono conjuntamente con el átomo de nitró

1 geno del grupo amidino, pueden ser componentes de un anillo
 5 pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino, así
 como de sus sales por adición con un ácido fisiológicamente
 compatible, caracterizado porque un bis-isocianato de la
 fórmula IX



10 se hace reaccionar con una amida de ácido carboxílico, tio-
 amida de ácido carboxílico, lactama o tiolactama de la fór-
 mula III



15

en donde Z significa oxígeno o azufre y R¹, R² así como R³
 tienen 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 ante
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a má
quina por una sola cara.

5 Madrid, 27.OCT.1977

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.

10

15

20

DNM 25

22107