

CONCEDIDA

ES

NUMERO	459.297
FECHA DE PRESENTACION	30-5-1977

A1



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

P 25 21 357.4			14-5-1975			Rep. Fed. Alemana		
---------------	--	--	-----------	--	--	-------------------	--	--

FECHA DE PUBLICIDAD	CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 31/155 31/395	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA No. 447.732
---------------------	--	--

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

SOLICITANTE (S)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
(HOE 75/F 118 E Div. IV)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6230. Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

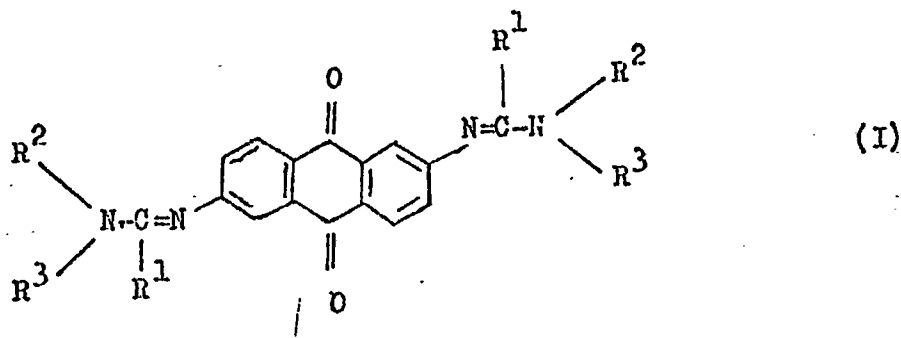
INVENTOR (ES)
Dr. Erhardt Winkelmann y Dr. Wolfgang Raether

TITULAR (ES)

REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ
(P.-65.985)

jga

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



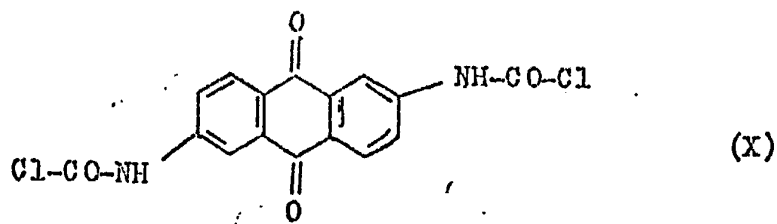
10

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 hexametenimino, o en donde R^2 y R^3 , como cadena alcoholeno con 4 ó 5 átomos de carbono conjuntamente con el átomos de nitrógeno del grupo amidino, pueden ser componentes de un anillo pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino, así como de las sales por adición de éstos compuestos (I) con un ácido fisiológicamente compatible, el cual procedimiento está caracterizado porque un bis-cloruro de ácido carbamídico de la fórmula X

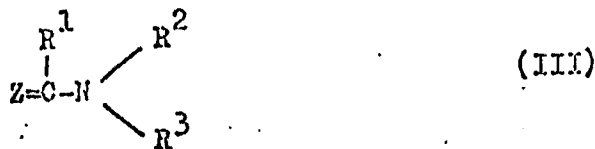
15

20

25



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



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

Como sustancias de partida de la fórmula III
 (amidas de ácido carboxílico y tioamidas de ácido carboxí
 lico entran en consideración, por ejemplo, formamida, tio
 20 formamida, N-metil-, N-etil-, N-propil-, N-isopropil-, N-bu
 til-, N-isobutil-, N,N-dimetil-, N,N-dietil-, N,N-dipropil-
 N,N-diisopropil-, N,N-dibutil-, N,N-diisobutil-formamidas,
 -tioformamidas, -acetamidas, -tioacetamidas, -propionamidas,
 -tiopropionamidas, -butiramidas, -tiobutiramidas, -valera
 25 midas, -tiovaleramidas, además N-formil-, N-acetil-, N-pro

pionil-, N-butiril-, N-valeril- pirrolidinas, -piperidinas, -morfolinas, -tiomorfolinas.

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), butirotiolactama, valerotiolactama, caprotiolactama, N-metil-, N-etil-, N-propil-, N-butil-butirolactamas, -valerolactamas, -caprolactamas, -butirotiolactamas, valerotiolactamas, caprotiolactamas.

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

Las sustancias de partida de la fórmula X pueden ser preparadas de manera conocida por reacción de 2,6-diamino-antraquinona con fosgeno; de esta manera se forman los compuestos X desde baja temperatura hasta la temperatura ambiente.

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.

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.

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 ven-
tajoso 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.

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

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.

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*.

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.

Ejemplo 1

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

10 g de cloruro de ácido antraquinona-2,6-bis-carbámico son calentados en 250 ml de dimetilformamida a 160°C durante 2 horas. Se filtra la dimetilformamida en exceso por destilación bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en dimetilformamida.

De este modo se obtiene 2,6-bis-(dimetilamino-metilenimino)-antraquinona con un punto de fusión de 238°C.

Se obtiene el cloruro de ácido antraquinona-2,6-bis-carbámico por reacción de 2,6-diamino-antraquinona con fosgeno en xileno ó o-diclorobenceno a la temperatura ambiente. Se sigue reaccionando directamente el producto bruto obtenido de este modo.

Del mismo modo que en el ejemplo 1 se pueden obtener los compuestos según los ejemplos 1.1 hasta 1.51 siguientes, utilizándose compuestos de partida correspondientes de la fórmula III anteriormente indicada.

- 1.1) A partir de 2,6-diamino-antraquinona (DAC) y dimetil formamida, la 2,6-bis-(dimetilamino-metilenimino)-antraquinona.
- 5 1.2) A partir de DAC y formamida, la 2,6-bis-(amino-metilenimino)-antraquinona.
- 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.
- 10 1.5) A partir de DAC y N-n-propilformamida, la 2,6-bis-(n-propilamino-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-butilformamida, la 2,6-bis-(n-butilamino-metilenimino)-antraquinona.
- 15 1.8) A partir de DAC y N-isobutilformamida, la 2,6-bis-(isobutilamino-metilenimino)-antraquinona.
- 1.9) A partir de DAC y N-diethylformamida, la 2,6-bis-(diethylamino-metilenimino)-antraquinona de punto de fusión
- 20 173°C.
- 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.
- 25

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

5 1.13) A partir de DAC y N-diisobutilformamida, la 2,6-bis-(diisobutilamino-metilenimino)-antraquinona.

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

10 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.

15 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 acetamida, la 2,6-bis-(amino-1-etilenimino)-antraquinona.

20 1.19) A partir de DAC y N-metilacetamida, la 2,6-bis-(metilamino-1-etilenimino)-antraquinona.

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

25 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-butylacetamida, la 2,6-bis-(n-butylamino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 5 1.24) A partir de DAC y N-isobutilacetamida, la 2,6-bis-(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.
- 10 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.
- 15 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-butylamino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 1.30) A partir de DAC y N-diisobutilacetamida, la 2,6-bis-(diisobutilamino-1-etilenimino)-antraquinona.
- 20 1.31) A partir de DAC y N-acetilpirrolidina, la 2,6-bis-(pirrolidino-1-etilenimino)-antraquinona de punto de fusión 300°C.
- 1.32) A partir de DAC y N-acetilpiperidina, la 2,6-bis-
- 25 -(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.
- 5 1.35) A partir de 2,6-diamino-antraquinona (DAC) y propionamida, 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.
- 1.37) A partir de DAC y N-etilpropionamida, la 2,6-bis-(etilamino-1-propilenimino)-antraquinona.
- 10 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.
- 15 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.
- 1.42) A partir de DAC y N-dimetilpropionamida, la 2,6-bis-(dimetilamino-1-propilenimino)-antraquinona de punto de fusión 207°C.
- 20 1.43) A partir de DAC y N-dietilpropionamida, la 2,6-bis-(dietilamino-1-propilenimino)-antraquinona de punto de fusión 78°C.
- 25 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.

1.46) A partir de DAC y N-di-n-butylpropionamida, la 2,6-

5 -bis(-di-n-butylamino-1-propilenimino)-antraquinona.

1.47) A partir de DAC y N-diisobutilpropionamida, la 2,6-

-bis-(diisobutilamino-1-propilenimino)-antraquinona.

1.48) A partir de DAC y N-propionilpirrolidina, la 2,6-bis-

-(pirrolidino-1-propilenimino)-antraquinona.

10 1.49) A partir de DAC y N-propionilpiperidina, la 2,6-bis-

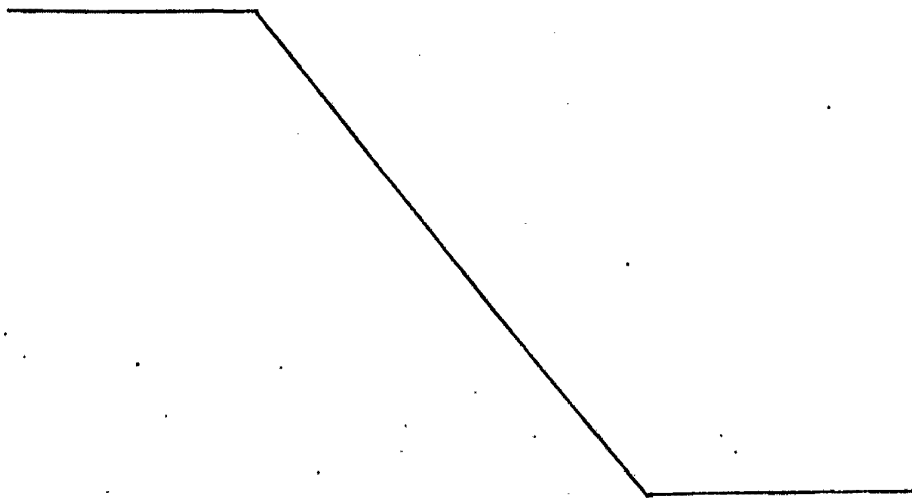
-(piperidino-1-propilenimino)-antraquinona.

1.50) A partir de DAC y N-propionilmorfolina, la 2,6-bis-

-(morfolino-1-propilenimino)-antraquinona.

1.51) A partir de DAC y N-propioniltiomorfolina, la 2,6-bis-

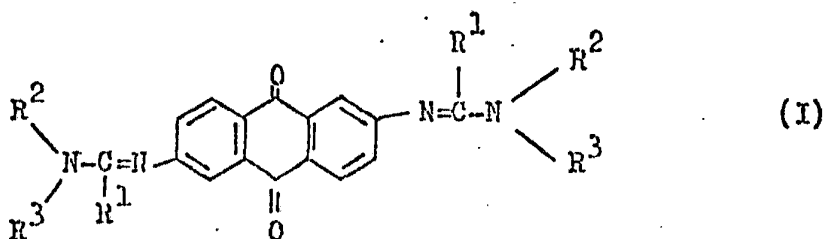
15 -(tiomorfolin-1-propilenimono)-antraquinona.



- 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

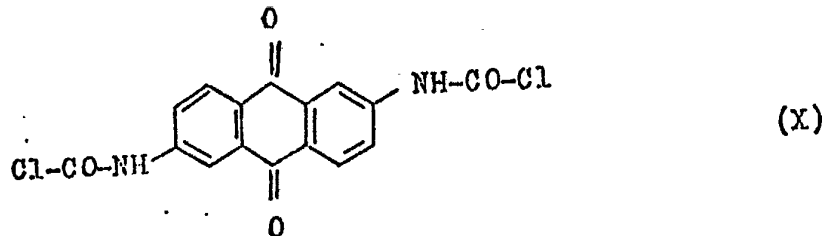


20 en donde R¹, R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, alcohol de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono o en donde R¹ y R², como cadena alcoholeno con 3 a 5 átomos de carbono conjuntamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del grupo amidino, son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

25 átomo de nitrógeno del grupo amidino, pueden ser componen-

tes de un anillo pirrolidino, piperidino, morfolino o tio morfolino, así como de sus sales por adición con un ácido fisiológicamente compatible, caracterizado porque un bis-cloruro de ácido carbamídico de la fórmula X

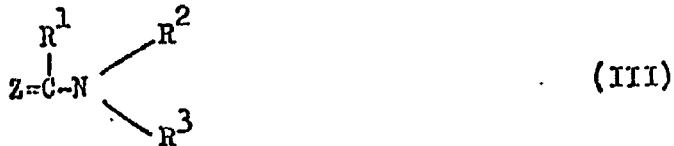
5



10

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

15



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

20

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

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-

25107

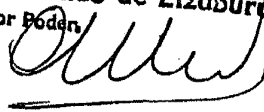
tecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 31.OCT.1977

P.A.

Fernando de Elizaburo
Por Poderes



5

24107

fb.