



ES	11	NUMERO	A1
	21	430131	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCIÓN

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
	51	NUMERO			
		P 23 46 937.6	18 de septiembre de 1.973		ALEMANIA

67	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C//A61K.		

64	TITULO DE LA INVENCIÓN
	PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N'-(AMINOACILAMINOFENIL)-ACETAMIDINAS.

71	SOLICITANTE (S)
	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Loverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

72	INVENTOR (ES)

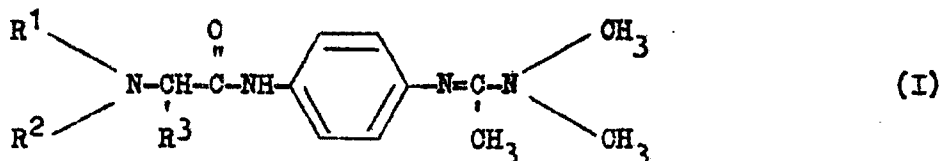
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevas N'-(aminoacilaminofenil)-acetamidinas, útiles como medicamentos, particularmente como antihelmínticos.

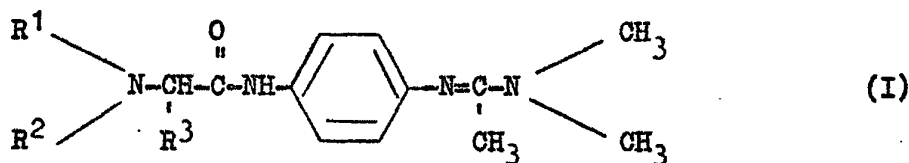
Ya se dió a conocer que N'-fenil-N,N-dimetil-acetamidinas son eficaces contra helmintos (Patentes publicadas no examinadas de la República Federal Alemana Números 2.029.298 y 2.029.299). Si bien esos compuestos son aplicables para la práctica, sin embargo, muestran un índice terapéutico relativamente bajo.

Se ha encontrado que muestran fuertes propiedades antihelmínticas las nuevas N'-(aminoacilaminofenil)-acetamidinas de la fórmula



en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, arilo eventualmente sustituido o en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno encerrado por estos radicales, forman un anillo heterocíclico, y R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, arilo eventualmente sustituido, aralquilo eventualmente sustituido, heteroarilo eventualmente sustituido o heteroarilalquilo eventualmente sustituido.

Además se ha encontrado que se obtienen N'-(aminoacilaminofenil)-acetamidinas de la fórmula



si compuestos de la fórmula



5

10

15

en la cual R<sup>3</sup> tiene el significado arriba definido y R<sup>4</sup> representa un grupo protector de amino usual en la química de péptidos, susceptible de ser desdoblado, se hace reaccionar con N'-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamidina con el empleo de un agente absorbente de agua usual en la química de péptidos, eventualmente en presencia de un compuesto de hidroxilo, y subsiguientemente se desdobla el grupo protector R<sup>4</sup> según métodos usuales en la química de péptidos y eventualmente se transforman los productos finales formados de la fórmula (I), por adición de ácidos, en sus sales fisiológicamente tolerables.

20

25

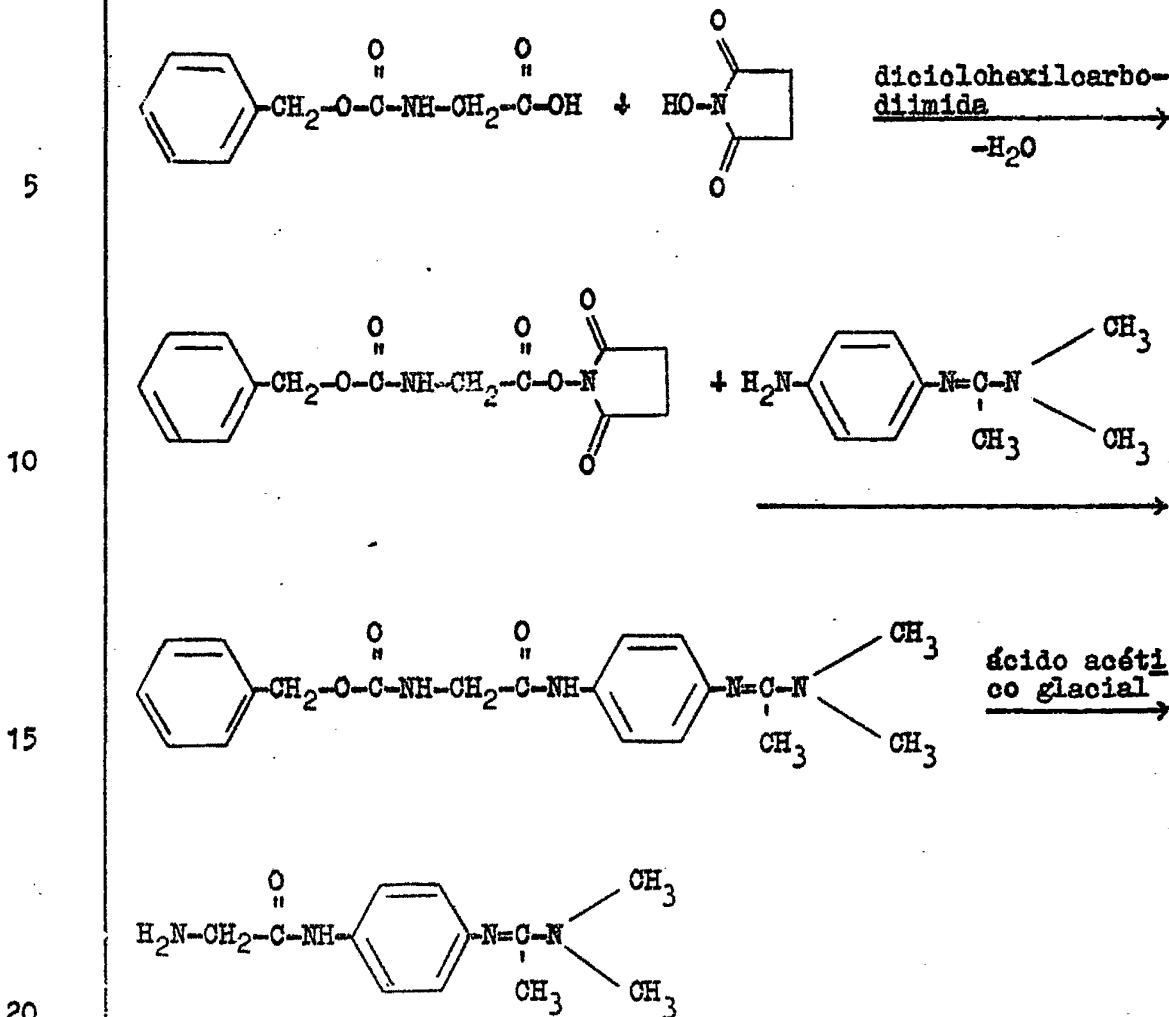
Sorprendentemente, las N'-(aminoacilaminofenil)-acetamidinas de efecto antihelmíntico según la invención, muestran un mejor índice terapéutico que las N'-fenil-N,N-dimetilacetamidinas conocidas de las Patentes publicadas no examinadas de la República Federal Alemana Números 2.029.298 y 2.029.299. En la aplicación de las N'-(aminoacilaminofenil)-acetamidinas según el invento, para el tratamiento de helmintiasis, se requiere menor cantidad de aplicación, mientras que al mismo tiempo llega a ser reducido considerablemente el peligro de dosificación excesiva de efecto tóxico.

Las nuevas sustancias representan así un enriquecimiento de la farmacia.

30

Si, como sustancia de partida, se emplean N-(carbobenzoil)-glicina y N'-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamidina, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente

te esquema de fórmulas:



25

Los radicales alquilo eventualmente sustituidos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  en las fórmulas I y II, son radicales alquilo lineales o ramificados con preferiblemente 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean mencionados metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo.

30

Los radicales arilo eventualmente sustituidos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son radicales arilo con preferiblemente 6 o con preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono en la parte arilo. A título de ejemplo, sean mencionados fenilo y naftilo eventualmente susti-

tuidos.

El radical aralquilo eventualmente sustituido  $R^3$  es un radical aralquilo eventualmente sustituido en la parte arilo y/o en la parte alquilo con preferiblemente 6 o 10, particularmente 6 átomos de carbono en la parte arilo y con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono en la parte alquilo, pudiendo la parte alquilo ser de cadena recta o ramificada. A título de ejemplo, sean mencionados feniletilo y bencilo eventualmente sustituido.

Los radicales  $R^1$  y  $R^2$  pueden formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno de amina un anillo heterocíclico saturado o insaturado.

El anillo heterocíclico puede contener como heteroátomos ulteriores 1 a 3, preferiblemente un átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno, y como heterogrupos preferiblemente un grupo  $SO_2$  o N-alquilo, conteniendo el alquilo del grupo N-alquilo preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono. Como radicales alquilo sean mencionados metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo. El anillo heterocíclico contiene 5 a 7, preferiblemente 5 o 6 miembros de anillo. El anillo heterocíclico de 6 miembros contiene el heteroátomo o el heterogrupo preferiblemente en la posición para con relación al átomo de nitrógeno de amina. Como ejemplos del anillo heterocíclico sean mencionadas: pirrolidina, piperidina, piperacina, hexametenimina, morfolina y N-metilpiperacina.

Los radicales alquilo y arilo  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  pueden llevar uno o varios, preferiblemente 1 a 3, particularmente 1 o 2 sustituyentes iguales o distintos. Como sustituyentes sean citados, a título de ejemplo: alquilo con preferiblemente 1 a 4,

particularmente 1 o 2 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o ter-butilo; alcoxi con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi o ter-butiloxi; alquiltio con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono, tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio o ter-butiltio; halogenoalquilo con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono, y con 1 a 5, particularmente 1 a 3 átomos de halógeno, pudiendo los átomos de halógeno ser iguales o distintos y siendo los átomos de halógeno preferiblemente átomos de fluor, cloro o bromo, particularmente de fluor, tal como trifluormetilo; hidroxilo; halógeno, preferiblemente fluor, cloro, bromo y yodo, particularmente cloro y bromo; ciano; nitro; amino; monoalquilamino y dialquilamino con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono por grupo alquilo, tal como metilamino, metil-etil-amino, n-propilamino e isopropilamino y metil-n-butilamino; carboxilo; carbaloxi con preferiblemente 2 a 4, particularmente 2 o 3 átomos de carbono, tal como carbometoxi o carboetoxi; sulfo ( $-SO_3H$ ); alquilsulfonilo con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono, tal como metilsulfonilo o etilsulfonilo; arilsulfonilo con preferiblemente 6 o 10 átomos de arilcarbono, tal como fenilsulfonilo.

Como grupos protectores de amino  $R^4$  en las fórmulas generales I y II sirven preferiblemente los siguientes grupos protectores usuales en la química de péptidos: benciloxicarbonilo, ter-butiloxicarbonilo, p-tosilo, ftalilo, trifluoracetilo.

Los compuestos de fórmula II, empleados como sustancias de partida, son en su mayor parte conocidos, o pueden ser

producidos fácilmente según métodos en sí conocidos.

Como productos de partida de la fórmula II (siendo Z benciloxicarbonilo y ter-butiloxicarbonilo (t.Bu), a título de ejemplo, pueden citarse: Z-L-alanina, Z-D-alanina, ácido Z-L- $\alpha$ -amino-n-butírico, ácido Z- $\alpha$ -aminoisobutírico, Z-L-isoleucina, Z-D-isoleucina, Z-L-valina, Z-D-valina, Z-DL-fenilglicina, Z-D-fenilglicina, Z-DL-leucina, Z-D-fenilalanina, Z-L-fenilalanina, Z-L-prolina, Z-DL-histidina, Z-L-histidina, Z-D-metionina, Z-L-metionina, Z-L-triptofano, Z-DL-triptofano, Z-glicina, t,Bu-L-alanina, t,Bu-glicina, t,Bu-L-fenilalanina, t,Bu-L-leucina, t,Bu-L-triptofano, t,Bu-DL-metionina.

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes para la reacción según el procedimiento de la invención. A éstos pertenecen preferiblemente hidrocarburos, tales como benceno, nafta, tolueno; éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno y cloroformo; además alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol.

Como ligadores de agua en la reacción, pueden aplicarse los agentes usuales en la química de péptidos, preferiblemente dicitclohexilcarbodiimida.

En la reacción, las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja a temperaturas entre 0° y 100°C.

Como sales fisiológicamente tolerables de los compuestos de la fórmula I entran en consideración, por ejemplo, hidrohalegenuros, particularmente hidroclozuros, disulfonatos de nafaleno, sulfonatos de metano, pamoatos, sulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos.

La reacción según el procedimiento de la invención, es

llevada a cabo generalmente a la temperatura normal.

5 El desdoblamiento del grupo protector de amino R<sup>4</sup> procede según los métodos usuales en la química de péptidos. Así puede desdoblarse el radical carbobenzoxi por hidrogenación o con ácido bromhídrico ácido acético glacial o con sodio en amoniacco líquido.

El grupo ter-butiloxicarbonilo puede ser desdoblado bien con HBr/ácido acético glacial o con ácido trifluoracético anhidro.

10 En la realización del procedimiento de la invención, se hace reaccionar 0,1 mol del compuesto II con 0,1 mol de N'-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamidina preferiblemente en presencia de N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol o 3-hidrox-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriacina con el empleo de preferiblemente dicitclohexilcarbodiimida como agente ligador de agua.

15 Como nuevas sustancias activas, en detalle, sean nombradas:

- N,N-dimetil-N'-(4-L-valilaminofenil)-acetamidina,
- N,N-dimetil-N'-(4-D-valilaminofenil)-acetamidina,
- 20 N,N-dimetil-N'-(4-DL-valilaminofenil)-acetamidina,
- N,N-dimetil-N'-(4-L-tirosil-aminofenil)-acetamidina,
- N,N-dimetil-N'-(4-DL-tirosil-aminofenil)-acetamidina,
- N,N-dimetil-N'-(4-L-triptofil-aminofenil)-acetamidina,
- N,N-dimetil-N'-(4-DL-triptofil-aminofenil)-acetamidina,
- 25 N,N-dimetil-N'-(4-L-treonil-aminofenil)-acetamidina,
- N,N-dimetil-N'-(4-DL-treonil-aminofenil)-acetamidina,
- N,N-dimetil-N'-(4-L-seril-aminofenil)-acetamidina,
- N,N-dimetil-N'-(4-D-seril-aminofenil)-acetamidina,
- N,N-dimetil-N'-(4-DL-seril-aminofenil)-acetamidina,
- 30 N,N-dimetil-N'-(4-sarcosil-aminofenil)-acetamidina,

- N,N-dimetil-N'-(4-L-prolil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-L-fenilalanil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-D-fenilalanil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-DL-fenilalanil-aminofenil)-acetamidina,  
5 N,N-dimetil-N'-(4-L-metionil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-DL-metionil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-L-leucil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-D-leucil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-DL-leucil-aminofenil)-acetamidina,  
10 N,N-dimetil-N'-(4-L-isoleucil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-DL-isoleucil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-L-histidil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-DL-histidil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-glicil-aminofenil)-acetamidina,  
15 N,N-dimetil-N'-(4-L-fenilglicil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-D-fenilglicil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-DL-fenilglicil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-L-lisil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-DL-lisil-aminofenil)-acetamidina,  
20 N,N-dimetil-N'-(4-L-glutamil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-DL-glutamil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-L-asparagil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-DL-asparagil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-L-alanil-aminofenil)-acetamidina,  
25 N,N-dimetil-N'-(4-D-alanil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-DL-alanil-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-L- $\alpha$ -amino-n-butiril-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4-DL- $\alpha$ -amino-n-butiril-aminofenil)-acetamidina,  
N,N-dimetil-N'-(4- $\alpha$ -aminoisobutiril-aminofenil)-acetamidina,  
30 N,N-dimetil-N'-(4-L-cisteinil-aminofenil)-acetamidina,

N,N-dimetil-N'-(4-D-cisteinil-aminofenil)-acetamidina.

En detalle, los compuestos producidos según la invención muestran un efecto sorprendentemente bueno y amplio, por ejemplo contra los siguientes nematodos y cestodos:

- 5 1. Alquilostomas (por ejemplo *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*, *Bunostomum trigonocephalum*);
2. Tricostrongílicos (por ejemplo *Nippostrongylus muris*, *Nematospiroides dubius*);
3. Estrongílicos (por ejemplo *Oesophagostomum columbianum*);
- 10 4. Rhabditidos (por ejemplo *Strongyloides ratti*);
5. Ascárides (por ejemplo *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Ascaris suum*);
6. Oxiuros (por ejemplo *Aspicularis tetraptera*);
7. Heteráquidos (por ejemplo *Heterakis spumosa*);
- 15 8. Filarias (por ejemplo *Litomosoides carinii*, *Dipetalonema witei*);
9. Ciclofflidos (ténias) (por ejemplo *Taenia hydatigena*, *Taenia pisiformis*, *Hymenolepis nana*, *Hymenolepis diminuta*, *Hymenolepis microstoma*, *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus*).
- 20

El efecto fué ensayado, en ensayos con animales, después de la administración oral y parenteral, con animales fuertemente atacados por parásitos. Las dosis aplicadas fueron toleradas muy bien por los animales de ensayo.

25 Las nuevas sustancias activas pueden ser empleadas como antihelmínticos en la medicina tanto humana, como también veterinaria.

Las nuevas sustancias activas pueden ser elaboradas de la manera conocida en las formulaciones usuales.

30 Los nuevos compuestos pueden encontrar aplicación ya

5 sea como tales o sea en combinación con vehículos farmacéutica-  
mente aceptables. Como formas de administración en combinación  
con diversos vehículos inertes, entran en consideración pasti-  
llas, cápsulas, granulados, suspensiones acuosas, soluciones in-  
10 yectables, emulsiones y suspensiones, elixires, jarabes, pastas  
y preparados similares. Tales vehículos comprenden diluyentes  
o rellenos sólidos, un medio acuoso esteril, así como diversos  
disolventes orgánicos atóxicos y sustancias similares. Natural-  
mente, las pastillas y preparados similares que entran en con-  
sideración para una administración oral, pueden estar provistos  
de un agregado edulcorante o lo similar. En el precitado caso,  
el compuesto terapéuticamente activo ha de estar presente en  
una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la  
mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcan-  
15 zar el margen de dosificación arriba indicado.

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, por ejemplo en el ca-  
so de la utilización de agua como diluyentes, eventualmente di-  
20 solventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Como sustancias auxiliares, a título de ejemplo, pue-  
den citarse: agua, disolventes orgánicos, tales como parafinas  
(por ejemplo fracciones de aceite mineral), aceites vegetales  
(por ejemplo aceite de maní y/o sésamo), alcoholes (por ejem-  
25 plo alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo propi-  
lenglicol, polietilenglicol) y agua, vehículos sólidos, tales  
como por ejemplo minerales naturales molidos (por ejemplo cao-  
lines, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molidos  
30 (por ejemplo ácido silícico altamente disperso, silicatos),

azúcares (por ejemplo azúcar de caña, lactosa y glucosa); emulsivos, tales como emulsivos no ionógenos y aniónicos (por ejemplo ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, ésteres 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 administración oral, las pastillas naturalmente pueden contener, además de los vehículos mencionados: también agregados, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, conjuntamente con diversos aditivos de relleno, tales como almidón, preferiblemente fécula de papas (patatas), gelatina y lo similar. Además, pueden emplearse concomitantemente 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 administraciones orales, en adición a las sustancias auxiliares arriba mencionadas, las sustancias activas pueden ser mezcladas con diversos correctivos de sabor o con colorantes.

Para el caso de la administración parenteral, pueden aplicarse soluciones de las sustancias activas con el empleo de vehículos líquidos apropiados.

Las sustancias activas pueden estar contenidas en cápsulas, tabletas, pastillas, gráneas, ampollas, etc., también en forma de unidades de dosificación, estando adaptada cada unidad de dosificación 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.

5 Las nuevas sustancias activas pueden ser aplicadas en forma usual. La administración se hace preferiblemente por vía bucal, pero la administración parenteral, particularmente subcutánea, y hasta una administración dermal es también posible.

10 Por lo general, se ha comprobado ser ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 1 mg hasta alrededor de 100 mg de los nuevos compuestos por kg de peso de cuerpo para lograr resultados eficaces.

15 No obstante, en el caso dado, puede ser necesario que uno se aparte de las citadas cantidades 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 o de la clase de su formulación y del tiempo a intervalo de tiempo a que se hace la administración. Así, en ciertos casos puede ser suficiente administrar menos que la precitada cantidad mínima, mientras que en otros debe sobrepasarse el límite superior indicado. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable repartir éstos sobre el día en varias administraciones individuales. Para la aplicación en la medicina humana y 25 veterinaria vale el mismo margen de dosificación. Debidamente interpretadas valen también las demás indicaciones arriba dadas.

El efecto antihelmíntico de las sustancias activas según el invento queda ilustrado más detalladamente en base a unos ejemplos en la Tabla 1.

Ejemplo A

Ensayo con alquilostomas / perro

5 Unos perros experimentalmente infectados con uncinaria stenocephala o Ancilostoma caninum, fueron tratados una vez transcurrida la prepatencia de los parásitos.

La cantidad de sustancia activa fué administrada oralmente como sustancia activa pura en cápsulas de gelatina.

10 El grado de eficacia fué determinado contándose los gusanos eliminados después del tratamiento y los gusanos que quedaron en el animal de ensayo después de la sección y calculándose se el porcentaje de los gusanos eliminados.

15 En la tabla 1 está indicada cada vez la dosis mínima que reduce en más de un 90 % el ataque de gusanos en los animales de ensayo. La dosis está indicada en mg de sustancia activa por kg del peso de cuerpo.

Ejemplo B

Ensayo con ascárides / perro, rata

20 A unos perros infectados natural o experimentalmente con Toxocara canis, se administró oralmente la cantidad de sustancia activa como sustancia activa pura en cápsulas de gelatina.

25 El grado de eficacia es determinado de tal manera que se cuentan los gusanos eliminados después del tratamiento y los gusanos que quedaron en el animal de ensayo después de la sección y que se calcula el porcentaje de los gusanos eliminados.

Unas ratas experimentalmente infectadas con Ascaris suum fueron tratadas 1 a 3 días después de la infección. La cantidad de sustancia activa fué administrada oralmente como suspensión acuosa.

30 El grado de eficacia del preparado es determinado de

tal manera que se cuentan los gusanos que después de la sección quedaron en el animal de ensayo en comparación con aquellos en animales testigos no tratados y según el resultado se calcula el porcentaje del efecto.

5 Ejemplo C

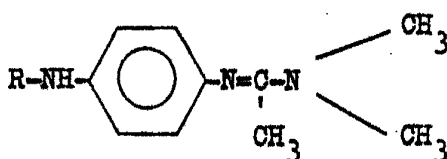
Hymenolepis nana / ratón

Unos ratones experimentalmente infectados con Hymenolepis nana, fueron tratados una vez transcurrido el tiempo de prepatencia de los parásitos. La cantidad de sustancia activa  
10 fué administrada oralmente como suspensión acuosa.

El grado de eficacia del preparado es determinado de tal manera que se cuentan los gusanos que después de la sección quedaron en el animal de ensayo en comparación con aquellos en animales testigos no tratados y según el resultado se calcula  
15 el porcentaje del efecto.

T A B L A 1

En esta tabla están indicadas cada vez las dosis mínimas de sustancia activa (mg/kg p.o.) que reducen en más de un 90 % el ataque de gusanos en los animales de ensayo. Tolerabilidad significa dosis máxima sobrevivida (mg/kg) administrada  
20 de una sola vez por vía bucal.

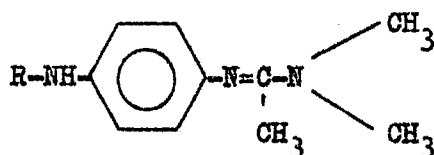


25

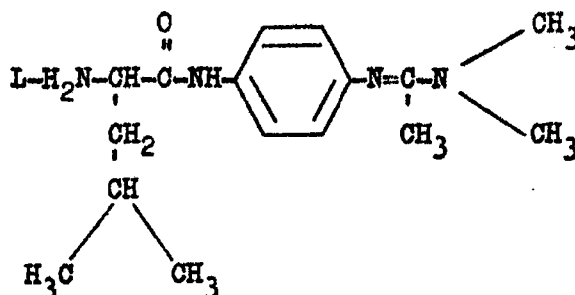
R	Tolera- bilidad (ratón)	Larvas de as- carides (rata)	Hymeno- lepis nana (ratón)	Ancy- losto- mas ca- ninum (perro)	Unci- naria (pe- rro)	Toxo- cara (pe- rro)
H-(preparado de comparación)	100	25	100	5	10	2,5

30

TABLA 1 (Continuación)



	R	Tolera- bilidad (ratón)	Larvas de ascá- rides (rata)	Hymeno- lepis nana (ratón)	Ancy- losto- ma ca- ninum (perro)	Uncina- ria (perro)	Toxo- cara (perro)
5							
10	$  \begin{array}{c}  \text{O} \\     \\  \text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}- \\  \text{(preparado de} \\  \text{comparación)}  \end{array}  $	500	500	-	25	25	25
15	$  \begin{array}{c}  \text{O} \\     \\  \text{D-Ph}-\text{CH}-\text{C}- \\    \\  \text{NH}_2  \end{array}  $	500	10	-	-	-	-
15	$  \begin{array}{c}  \text{O} \\     \\  \text{L-Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}- \\    \\  \text{NH}_2  \end{array}  $	1000	25	250	5	5	10
20	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \quad \text{O} \\  \diagdown \quad    \\  \text{L}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}- \\  \diagup \quad   \\  \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2  \end{array}  $	500	25	50	2,5	5	
25	$  \begin{array}{c}  \text{O} \\     \\  \text{H}_2\text{H}-\text{CH}_2-\text{C}- \\  \\  \text{CH}_3 \quad \text{O} \\  \diagdown \quad    \\  \text{L}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}- \\  \diagup \quad   \\  \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2  \end{array}  $	500	100	10	5	5	5
25	$  \begin{array}{c}  \text{O} \\     \\  \text{L}-\text{CH}_3-\text{CH}-\text{C}- \\    \\  \text{NH}_2  \end{array}  $	1000	50	10	2,5	10	-
30	$  \begin{array}{c}  \text{O} \\     \\  \text{L}-\text{CH}_3-\text{CH}-\text{C}- \\    \\  \text{NH}_2  \end{array}  $	1000	25	-	10	5	-

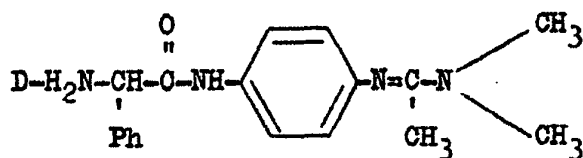
Ejemplo 1

En una solución de 32,8 g (0,1 mol) de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(ter-butiloxi-carbonil)-L-leucina en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto a la temperatura de 0 a 5°C se instiló una solución de 17,7 g (0,1 mol) de N'-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamida en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto. Subsiguientemente se agitó la mezcla durante la noche a la temperatura ambiente, luego se eliminó el disolvente en vacío. Se disolvió el residuo bajo refrigeración fuerte en 250 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó la solución durante media hora a la temperatura ambiente, entonces se la concentró en el evaporador giratorio, siendo la temperatura de baño de aproximadamente 35°C. Se disolvió el residuo en un poco de agua y bajo fuerte refrigeración se alcalinizó la solución con lejía concentrada de sosa cáustica. Subsiguientemente se extrajo varias veces con tolueno. Se secaron los extractos orgánicos y se los concentraron en vacío. Se recristalizó el residuo en éter. Se obtuvieron 14,3 g (44 % de la teoría) de N,N-dimetil-N'-(4-L-leucilaminofenil)-acetamida del P.f. = 106-107°C.  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$ ; peso molecular = 290,4.

calculado : C = 66,2    H = 9,0    N = 19,3

encontrado: C = 66,6    H = 9,1    N = 19,1

Ejemplo 2



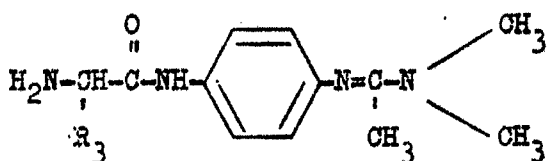
5  
10  
15  
20  
25  
30

A una solución de 15 g (0,039 moles) de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(carbобензоxi)-D-fenilglicina en 250 ml de tetrahidrofurano absoluto, se agregaron bajo agitación 7 g (0,039 moles) de N'-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamidina. Se agitó la mezcla durante la noche a la temperatura ambiente. Entonces se concentró en vacío, a 0-5°C se alcalinizó con lejía diluida de sosa cáustica y se extrajo varias veces con cloroformo. Se secaron los extractos orgánicos y se los concentraron. Se disolvió el residuo en un poco de tetrahidrofurano y se volvió a precipitarlo por adición de éter. Se obtuvieron 9 g que se introdujeron lentamente bajo refrigeración en 100 ml de HBr/ácido acético glacial. Se agitó la mezcla durante 2 horas a la temperatura ambiente y subsiguientemente se la introdujo bajo agitación en 700 ml de éter seco. Se formó un precipitado cristalino que se recogió por succión y se lavó con éter y entonces se disolvió en agua. Entonces se alcalinizó la solución acuosa bajo refrigeración y se la extrajo varias veces con cloroformo. Se secaron los extractos orgánicos con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se los concentraron en vacío y se recristalizó el producto obtenido en tetrahidrofurano + éter. Se obtuvieron 4,4 g (36 % de la teoría) de N,N-dimetil-N'-(4-D-fenilglicilaminofenil)-acetamidina del P.f. = 141-143°C. C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O; pero molecular = 310,4.

calculado :	C = 69,7	H = 7,0	N = 18,1
encontrado :	C = 69,5	H = 7,0	N = 18,1

Por el mismo procedimiento fueron preparados los siguientes compuestos:

5



10

R <sub>3</sub>	configuración	rendimiento	punto de fusión
Ph	D,L	35 %	134 - 136°C
H	-	65 %	142 - 145°C
CH <sub>3</sub>	L	63 %	dihidrocloruro 220 - 223°C
Ph-CH <sub>2</sub>	L	60 %	81 - 85 °C
$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \diagdown \\ \quad \quad \text{OH} \\ \text{H}_3\text{C} \diagup \end{array}$	L	42 %	dihidrocloruro 190 - 195°C

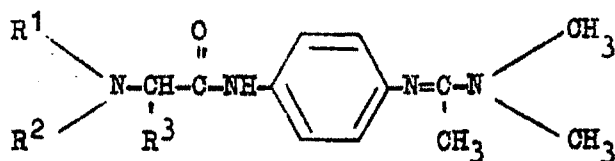
15

20

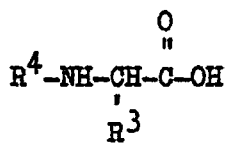
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar N'-(aminoacilaminofenil)-acetamidas, de fórmula



10 en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, arilo eventualmente sustituido o en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno encerrado por estos radicales, forman un anillo heterocíclico, y R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, arilo eventualmente sustituido, aralquilo eventualmente sustituido, heteroarilo eventualmente sustituido o heteroarilalquilo eventualmente sustituido, caracterizado porque  
15 compuestos de fórmula



25 en la cual R<sup>3</sup> tiene el significado arriba definido y R<sup>4</sup> representa un grupo protector de amino usual en la química de péptidos, susceptible de ser desdoblado, se hace reaccionar con N'-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamida con el empleo de un agente absorbente de agua usual en la química de péptidos, eventualmente en presencia de un compuesto de hidroxilo, y subsiguientemente se desdobra el grupo protector R<sup>4</sup> según métodos usuales en la química de péptidos y eventualmente se transforman los productos finales formados de la fórmula (I), por adición de ácidos,  
30

~~12~~

en sus sales fisiológicamente tolerables; efectuándose la reacción a temperaturas entre 0 y 100°C.

2ª.- Procedimiento para preparar N'-(aminoacilaminofenil)-acetamidinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

Esta Memoria consta de 20 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

16 JUL 1976

Madrid

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

L. GOMEZ MOLES Y MOJER  
P. p. Firmados (Firmados L. G.)

*Eni Suarez*

*(Handwritten mark)*