



ESPAÑA

19 ES	11 449886	10 A1
21	FECHA DE PRESENTACION	
22	19 JUL. 1976	

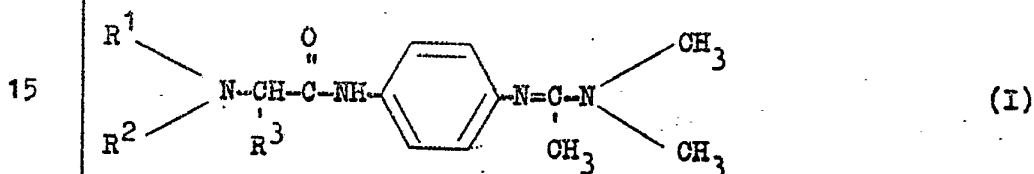
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 23 46 937.6	18 de septiembre de 1.973	REP. FEDERAL ALEMANA.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	430.131
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N'-(AMINOACILAMINOFENIL)-ACETAMIDINAS.		
71 SOLICITANTE (S)		
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Hartmund Wollweber., Dr. Ekkehard Niemers., Dr. Hans Peter Schulz., Herbert Thomas., Peter Andrews.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D, JAIME GOMEZ-ACHEBO Y MODET		

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

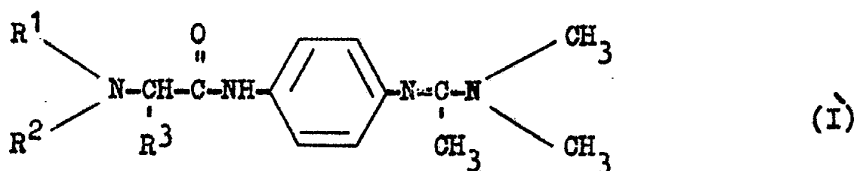
5 Ya se dió a conocer que N'-fenil-N,N-dimetil-acetamidinas son eficaces contra helmintos (Patentes publicadas no examinadas de la República Federal Alemana Nos. 2.029.298 y 2.029.299). Si bien esos compuestos son aplicables para la práctica, sin embargo, muestran un índice terapéutico relativamente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

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

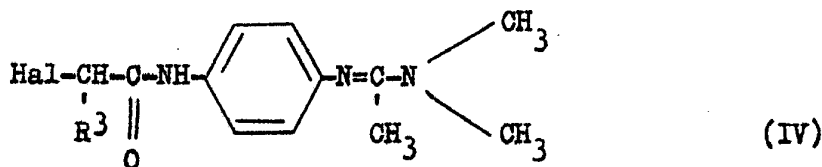


20 en la cual R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, arilo eventualmente sustituido o en la cual R¹ y R² conjuntamente con el átomo de nitrógeno encerrado por estos radicales, forman un anillo heterocíclico, y R³ representa hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, arilo eventualmente sustituido, aralquilo eventualmente sustituido, heteroarilo eventualmente sustituido o heteroarilalquilo eventualmente sustituido.

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



5 si compuestos de la fórmula



10

en la cual R³ tiene el significado arriba definido y Hal representa halógeno, se hacen reaccionar con aminas de la fórmula



15

en la cual R¹ y R² tienen los significados arriba indicados, eventualmente en presencia de un disolvente y eventualmente en presencia de un agente ligador de ácidos, y los productos finales formados se transforman eventualmente, por adición de ácidos, en sus sales fisiológicamente tolerables.

20

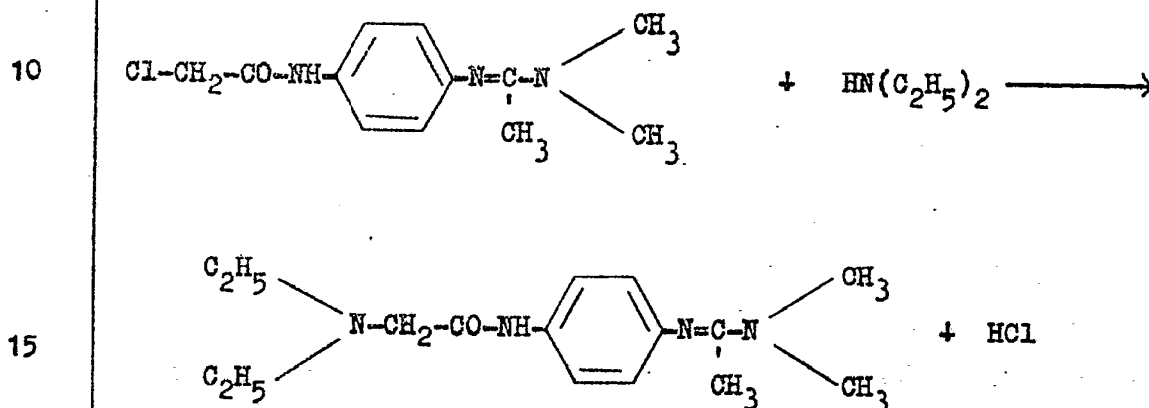
Sorprendentemente, las N'-(aminoacilaminofenil)-acetamidinas de efecto antihelmíntico según la invención, muestran un mejor índice terapéutico que las N'-fenil-N,N-dimetilacetamidinas conocidas de las Patentes publicadas no examinadas de la República Federal Alemana Nos. 2.029.298 y 2.029.299. En la 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 exco

30

siva de efecto tóxico.

Las nuevas sustancias representan así un enriquecimiento de la farmacia.

Si, como productos de partida, se emplean N'-(4-cloroacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamida y dietilamina, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:



Los radicales alquilo eventualmente sustituidos R^1 , R^2 y R^3 en las fórmulas I, IV y V 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.

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 sustituidos.

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

mente 6 átomos de carbono en la parte arilo y con preferiblemen
te 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono en la parte
alquilo, pudiendo la parte alquilo ser de cadena recta o ramifi
cada. A título de ejemplo, sean mencionados feniletilo y benci
lo 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 heteroátom
os 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-alqui
lo preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de car
bono. 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 miem
bros 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 ejem
plos del anillo heterocíclico sean mencionadas: pirrolidina, pi
peridina, piperacina, hexametenimina, morfolina y N-metilpipe
racina.

Los radicales alquilo y arilo R^1 , R^2 y R^3 pueden lle
var uno o varios, preferiblemente 1 a 3, particularmente 1 o 2
sustituyentes iguales o distintos. Como sustituyentes sean ci
tados, 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 car
bono, tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-buti

loxi, 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; hidroxii; 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; carbalcoxi con preferiblemente 2 a 4, particularmente 2 o 3 átomos de carbono, tal como carbometoxi o carboetoxi; sulfo (-SO₃H); 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.

El radical Hal en la fórmula IV representa halógeno, preferiblemente cloro y bromo.

Los compuestos de las fórmulas IV y V, empleados como sustancias de partida, son en su mayor parte conocidos, o pueden ser producidos fácilmente según métodos en sí conocidos. Compuestos de la fórmula IV, por ejemplo, son preparados de tal manera que compuestos de la fórmula



en la cual R^3 tiene el significado arriba definido y Hal representa halógeno, particularmente cloro o bromo, se hacen reaccionar con N'-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamida eventualmente en presencia de un disolvente y eventualmente en presencia de un agente ligador de ácidos.

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.

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 hidroclocloruros, disulfonatos de naftaleno, 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.

En la realización del procedimiento de la invención, por lo general, a la temperatura ambiente se hace reaccionar 0,1 mol del compuesto IV con 0,1 mol del compuesto V en un disolvente orgánico polar, preferiblemente un alcohol alifático de bajo peso molecular, por ejemplo metanol o etanol, y subsiguientemente se calienta a una temperatura elevada, preferiblemente hasta la temperatura de ebullición del alcohol alifático de bajo peso molecular.

Como nuevas sustancias activas, en detalle, sean nombradas:

- 5 N,N-dimetil-N'-(4-L-valilaminofenil)-acetamidina,
N,N-dimetil-N'-(4-D-valilaminofenil)-acetamidina,
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,
10 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,
15 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,
20 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,
25 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,
30 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,
5 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,
10 N,N-dimetil-N'-(4-D-alanil-aminofenil)-acetamidina,
N,N-dimetil-N'-(4-DL-alanil-aminofenil)-acetamidina,
N,N-dimetil-N'-(4-L- α -amino-n-butiril-aminofenil)-acetamidina,
N,N-dimetil-N'-(4-DL- α -amino-n-butiril-aminofenil)-acetamidina,
N,N-dimetil-N'-(4- α -aminoisobutiril-aminofenil)-acetamidina,
15 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 inven-
ción muestran un efecto sorprendentemente bueno y amplio, por
ejemplo contra los siguientes nematodos y cestodos:

- 20 1. Anquilostomas (por ejemplo *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria
stenocephala*, *Bunostomum trigonocephalum*);
2. Tricostrongílidos (por ejemplo *Nippostrongylus muris*, *Nema-
tospiroides áubius*);
3. Estrongílidos (por ejemplo *Oesophagostomum columbianum*);
25 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*);
30 8. Filarias (por ejemplo *Litomosoides carinii*, *Dipetalonema w.
tei*);

9. Ciclofilidos (ténias) (por ejemplo *Taenia hydatigena*, *Taenia pisiformis*, *Hymenolepis nana*, *Hymenolepis diminuta*, *Hymenolepis microstoma*, *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus*).

5 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.

10 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.

15 Los nuevos compuestos pueden encontrar aplicación ya sea como tales o sea en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con diversos vehículos inertes, entran en consideración pastillas, cápsulas, granulados, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, emulsiones y suspensiones, elixires, jarabes, pastas
20 y preparados similares. Tales vehículos comprenden diluyentes o rellenos sólidos, un medio acuoso esteril, así como diversos disolventes orgánicos atóxicos y sustancias similares. Naturalmente, las pastillas y preparados similares que entran en consideración para una administración oral, pueden estar provistos de
25 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 alcanzar el
30 margen de dosificación arriba indicado.

Las formulaciones son preparadas en forma conocida por

ejemplo por dilución de las sustancias activas con disolventes y/o vehículos, eventualmente con el empleo de emulsivos y/o agentes dispersantes, pudiendo emplearse, por ejemplo en el caso de la utilización de agua como diluyentes, eventualmente disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Como sustancias auxiliares, a título de ejemplo, pueden 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 ejemplo alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo propilenglicol, polietilenglicol) y agua, vehículos sólidos, tales como por ejemplo minerales naturales molidos (por ejemplo caolines, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molidos (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, éteres 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 granear

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, grágeas, 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.

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.

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.

No obstante, en el caso dado, puede ser necesario que uno se aparte de las citadas cantidades y ésto 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 ad-
ministrar 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 recomen-
5 dable repartir éstas sobre el día en varias administraciones in-
dividuales. Para la aplicación en la medicina humana y veteri-
naria vale el mismo margen de dosificación. Debidamente inter-
pretadas valen también las demás indicaciones arriba dadas.

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

Ejemplo A

Ensayo con anquilostomas / perro

Unos perros experimentalmente infectados con uncina-
15 ria 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.

El grado de eficacia fué determinado contándose los
20 gusanos eliminados después del tratamiento y los gusanos que
quedaron en el animal de ensayo después de la sección y calcu-
lándose el porcentaje de los gusanos eliminados.

En la tabla 1 está indicada cada vez la dosis mínima
que reduce en más de un 90 % el ataque de gusanos en los anima-
25 les de ensayo. La dosis está indicada en mg de sustancia acti-
va por kg del peso de cuerpo.

Ejemplo B

Ensayo con ascárides / perro, rata

A unos perros infectados natural o experimentalmente
30 con Toxocara canis, se administró oralmente la cantidad de sus

tancia activa como sustancia activa pura en cápsulas de gelatina.

5 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.

10 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.

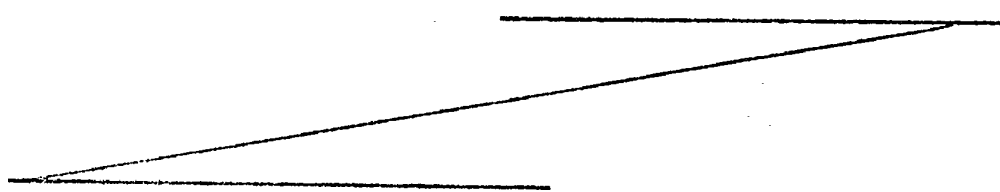
15 El grado de eficacia del preparado es determinado de tal manera que se cuentan los gusanos que después de la sección quedaron en el animal de ensayo en comparación con aquellos en animales testigos no tratados y según el resultado se calcula el porcentaje del efecto.

Ejemplo C

Hymenolepis nana / ratón

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

25 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.



T A B L A 1

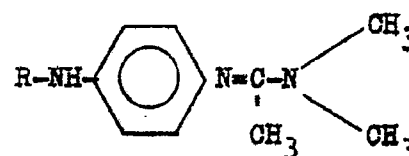
En esta tabla están indicadas cada vez las dosis mínimas de sustancia activa (mg/kg p.p.) que reducen en más de un 90 % el ataque de gusanos en los animales de ensayo. Tolerabilidad significa dosis máxima sobrevivida (mg/kg) administrada de una sola vez por vía bucal.



R	Tolerabilidad (ratón)	Larvas de ascarídes (rata)	Hymenolepis nana (ratón)	Ancylostoma caninum (pg ratón)	Uncinaria (perro)	Toxocara (perro)
H-(preparado de comparación)	100	25	100	5	10	2,5
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}-\text{CH}_2-\text{C}-$ (preparado de comparación)	500	500	-	25	25	25
$\text{D-Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}-\text{CH}-\text{C}-$ NH ₂	500	10	-	-	-	-
$\text{L-Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}-\text{CH}-\text{C}-$ NH ₂	1000	25	250	5	5	10
L- $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}- \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array}$	500	25	50	2,5	5	5
$\text{H}_2\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}-\text{CH}_2-\text{C}-$	500	100	10	5	5	5

T A B L A 1

En esta tabla están indicadas cada vez las dosis mínimas de sustancia activa en los animales de ensayo. Tolerabilidad significa dosis máxima



R	Tolerabilidad (ratón)	larva oáric
H-(preparado de comparación)	100	
$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ (preparado de comparación)	500	!
$\text{D-Ph}-\underset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	500	
$\text{L-Ph}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	1000	
$\text{L-} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} -\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	500	
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	500	1

activa (mg/kg p.p.) que reducen en más de un 90 % el ataque de
gáxima sobrevivida (mg/kg) administrada de una sola vez por vía bucal.

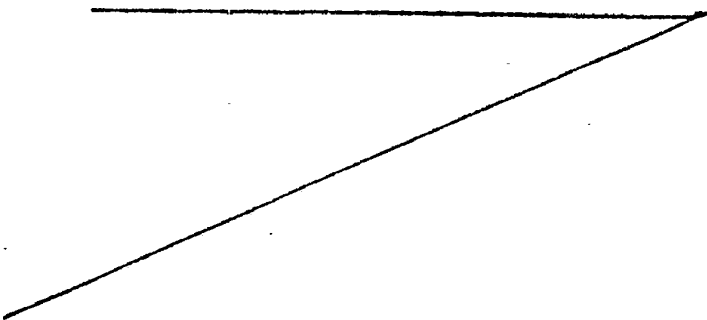
larvas de as- cáridas (rata)	Hymenolepis nana (ratón)	Ancylostoma caninum (pe- rro)	Uncinaria (perro)	Toxocara (perro)
25	100	5	10	2,5
500	-	25	25	25
10	-	-	-	-
25	250	5	5	10
25	50	2,5	5	
100	10	5	5	5

T A B L A 1 (con

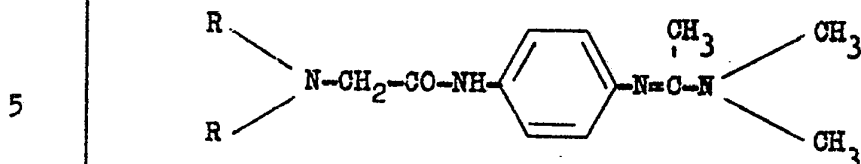
R	Tolerabilidad (ratón)	larvas de asca- rides (rata)	E, D
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{O} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \parallel \\ \text{L-} \quad \quad \quad \text{CH-CH-C-} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array} $	1000	50	
$ \begin{array}{c} \quad \quad \quad \text{O} \\ \quad \quad \quad \quad \parallel \\ \text{L-CH}_3\text{-CH-C-} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array} $	1000	25	



(continuación)

Hymenolepis nana (ratón)	Ancylostoma caninum (perro)	Uncinaria (perro)	Toxocara (perro)
10	2,5	10	-
-	10	5	-



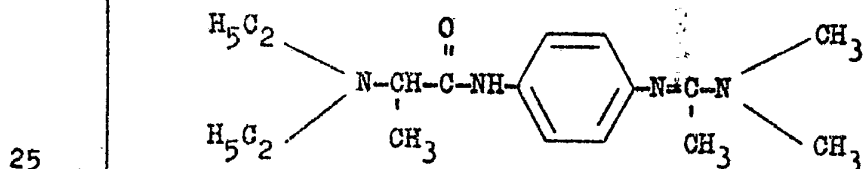
-cloroacetilaminofenil)-N,N-dimetilacetamidina y de amoniaco, aminas primarias y secundarias:



NRR	P.e. [°C/mm Hg]	disulfonato de naftaleno P.f. [°C]
HN-CH ₃	210 - 212°C/0,5	>280°C (descomposición)
HN-C ₂ H ₅		>260°C (descomposición)
HN-C ₄ H ₉		>260°C (descomposición)
N(CH ₃) ₂		>290°C (descomposición)
		>260°C (descomposición)
		>260°C (descomposición)

20 NH₂ Base : P.f. = 142 - 145°C

Ejemplo 2

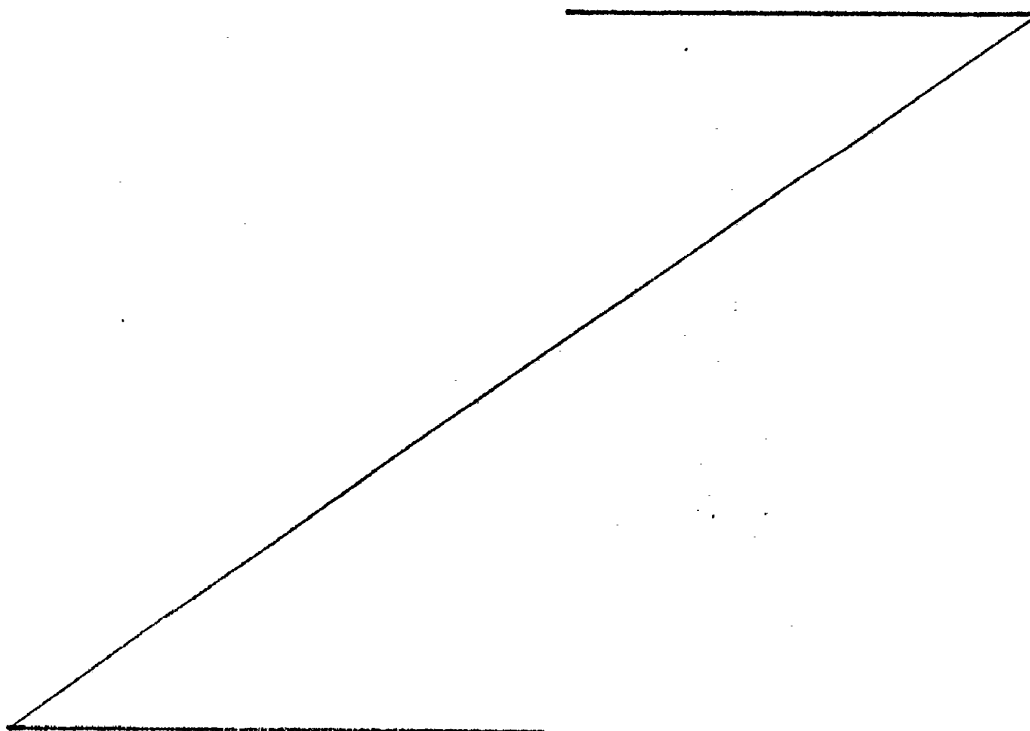


30 Con el modo operativo descrito en el Ejemplo 1, por reacción de 27,5 g de hidrócloruro de N'-[4-(α-bromopropionil)-aminofenil]-N,N-dimetilacetamidina con 40 g de dietilamina, se obtiene la N'-[4-(α-dietilaminopropionil)-aminofenil]-

-N,N-dimetilacetamida que, en estado en bruto, se transforma con un equivalente de ácido naftalenodisulfónico en el disulfonato de naftaleno. Rendimiento: 16 g, P.f. = $> 260^{\circ}\text{C}$ (descomposición) (redisuelto en etanol/ H_2O). El hidrocloreto de N'-
5 -[4-(α -bromopropionil)-aminofenil]-N,N-dimetilacetamida, P.f. = $236-237^{\circ}\text{C}$) es obtenido por reacción de N'-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamida y de cloruro de α -bromopropionilo.

Con un modo operativo correspondiente se obtiene con piperidina la N'-[4-(α -piperidinopropionil)-aminofenil]-N,N-
10 -dimetilacetamida como disulfonato de naftaleno, P.f. = $\sim 240^{\circ}\text{C}$ (descomposición).

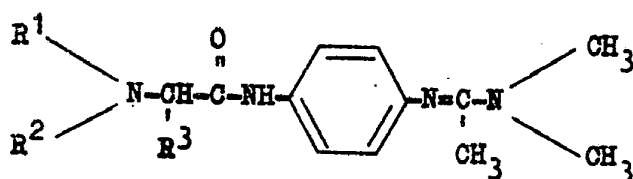
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su
15 principio fundamental.



REIVINDICACIONES

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

5



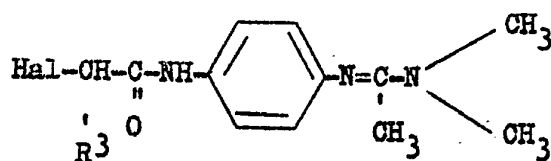
10

en la cual R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, arilo eventualmente sustituido o en la cual R¹ y R² conjuntamente con el átomo de nitrógeno encerrado por estos radicales, forman un anillo heterocíclico, y R³ representa hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, arilo eventualmente sustituido, aralquilo eventualmente sustituido, heteroarilo eventualmente sustituido o heteroarilalquilo eventualmente sustituido, caracterizado porque

15

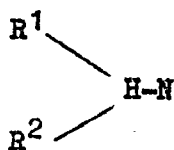
compuestos de fórmula

20



en la cual R³ tiene el significado arriba definido y Hal representa halógeno, se hacen reaccionar con aminas de la fórmula

25



en la cual R¹ y R² tienen los significados arriba indicados, eventualmente en presencia de un disolvente y eventualmente en

30

presencia de un agente ligador de ácidos, y los productos finales formados se transforman eventualmente, por adición de ácidos, en sus sales fisiológicamente tolerables; efectuándose la reacción a temperaturas entre 0 y 100°C.

5 2ª.- Procedimiento para preparar N'-(aminoacilaminofenil)-acetamidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

10

Madrid 16 JUL 1976 .

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y ROSSET

p. p. Firmados a Suwras Diaz



20