

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	AT
		21	- 461.973		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			30.8.77		

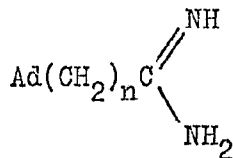
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
708.180	23.7.76	EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C A61K	460.833
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZAMIDATOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
PFIZER INC.		(240582)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de America		
72 INVENTOR (ES)		
Allen Richard Kraska y Rodney Caughren Schnur		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 66.779)

1 Las infecciones por virus, que atacan a los ani-
males, incluyendo al hombre, son normalmente enfermedades
contagiosas que son capaces de causar gran sufrimiento hu-
mano y grandes pérdidas económicas. Desgraciadamente, el
5 descubrimiento de compuestos antivíricos es mucho más com-
plicado y difícil que el descubrimiento de agentes antibac-
terianos y antifúngicos. Esto se debe, en parte, a la estre-
cha similitud estructural de los virus y la estructura de
ciertos componentes celulares esenciales tales como los
10 ácidos ribonucleico y desoxirribobucleico. Sin embargo, se
han descrito en la bibliografía numerosos "agentes antiví-
ricos" no víricos, es decir, sustancias "que pueden produ-
cir un efecto, bien protector o terapéutico con una clara
ventaja detectable para el portador infectado por el virus,
15 o cualquier material que puede mejorar de modo significati-
vo la formación de anticuerpos, mejorar la actividad de los
anticuerpos, mejorar la resistencia no específica, acelerar
la convalecencia o disminuir los síntomas" [Herrman y otros,
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 103, 625 (1960)]. La lista de
20 agentes antivíricos conocidos incluye, por nombrar algunos,
el interferón y los materiales sintéticos tales como el clor-
hidrato de adamantina, las pirimidinas, biguanidas, guiani-
dina, pteridinas y metisazona. Por la gama más bien pequeña
de infecciones víricas que pueden tratarse con cada uno de
25 los agentes antivíricos disponibles en el comercio actualmen-
te, siempre son bien recibidos los nuevos agentes antivíri-
cos sintéticos como aditamentos potencialmente valiosos al
arsenal de la tecnología médica.

30 La patente de los EE.UU. nº 3.906.044 describe la
actividad antivírica de ciertos compuestos de adamantil-ami-

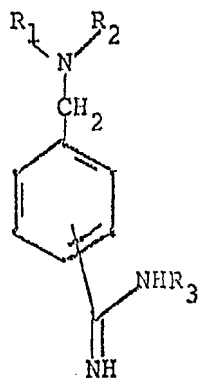
1 dina de fórmula



5 donde n es 0 ó 1, y Ad es adamantilo o alcoholadamantilo sustituido en el átomo de carbono que hace de puente. La actividad antivírica del compuesto N-bis-fenil-(2-metoxi-5-cloro-fenil)-metil-acetamidina se describe en la patente Británica nº 1.426.603.

10 Se ha encontrado ahora que ciertos compuestos de benzamidina y de benzamidina N- sustituida son capaces de combatir las infecciones víricas en animales vertebrados. Los nuevos compuestos de esta invención tienen la fórmula

15

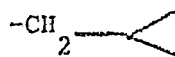
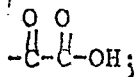
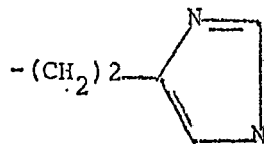
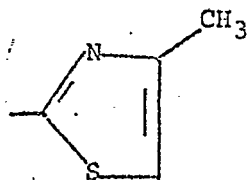


20

y también sus sales no tóxicas de adición de ácidos, donde R_1 y R_2 , son cada uno alcoholilo de doce a veinticuatro átomos de carbono, y

25

R_3 está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, alcoholilo de desde uno a seis átomos de carbono, alqueno de tres a seis átomos de carbono, cicloalcoholilo de tres a ocho átomos de carbono, fenilo, fenilalcoholilo de siete a nueve átomos de carbono, piridilo, pirimidilo, dimetilamino,



$-(CH_2)_nCH_2OH$, $-(CH_2)_nSO_3H$ y $-(CH_2)_nCF_3$, donde n es un entero de uno a seis; y fenilo mono- y disustituído, donde dichos sustituyentes están seleccionados del grupo que consta de fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, alcoholo y alcoxi de uno a tres átomos de carbono, dimetilamino, $-N(CH_3)_3^+ Cl^-$, $-SO_2NH_2$, $-C(=O)OR_4$ y $-SO_2R_4$, donde

R_4 es alcoholo de uno a tres átomos de carbono, siempre que cuando dicho anillo de fenilo está disustituído, al menos uno de dichos sustituyentes está seleccionado del grupo que consta de hidroxilo, alcoholo o alcoxi de uno a tres átomos de carbono, y dimetilamino.

La invención que aquí se describe comprende los nuevos compuestos antivíricos de Fórmula I, y el nuevo método de tratar infecciones víricas en animales vertebrados caracterizado por la administración de una composición farmacéutica que contiene una cantidad antivírica eficaz de un compuesto de Fórmula I como ingrediente activo esencial.

Los compuestos de Fórmula I muestran una actividad antivírica profiláctica in vivo en animales vertebrados. Es probable que estos compuestos actúen como agentes antivíricos en virtud de su capacidad para inducir la producción de interferón endógeno, aunque la presente invención no debe considerarse limitada por tal teoría.

1 Sales de adición de ácido "no tóxicas" quiere decir sales que son no tóxicas a las dosis administradas. Las sales de adición de ácidos no tóxicas que pueden emplearse incluyen las sales solubles e insolubles en agua tales como
5 el clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, fosfato, difosfato, nitrato, sulfato, acetato, hexafluorofosfato, citrato, gluconato, benzoato, propionato, butirato, sulfosalicilato, maleato, laurato, malato, fumarato, succinato, oxalato, tartrato, amonato (4,4'-diaminoestilben-2,2'-disulfonato), pamoato (1,1'-metilen-bis-2-hidroxi-3-naftoato), estearato,
10 3-hidroxi-2-naftoato, p-toluensulfonato, metanosulfonato, lactato, dilactato y sales de suramina.

Un grupo preferido de los compuestos de fórmula I consta de las sales de clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, dibromhidrato, fosfato, difosfato, lactato, metanosulfonato y succinato de las bases de Fórmula I.
15

Otro grupo preferido de los compuestos de fórmula I consta de aquéllos en los que R_1 y R_2 son ambos alcoholo normal.


20 Otro grupo preferido de los compuestos de Fórmula I consta de aquéllos en los que R_1 y R_2 son ambos alcoholo normal y contienen el mismo número de átomos de carbono.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I consta de aquéllos en que R_1 y R_2 son ambos n-hexadecilo.

25 Otro grupo preferido de los compuestos de Fórmula I consta de aquéllos en que R_1 y R_2 son ambos n-ocatdecilo.

Otro grupo preferido de los compuestos de Fórmula I consta de aquéllos en que el anillo de benceno de dicha fórmula está sustituido en posición meta.

30 Los sustituyentes preferidos como R_3 son hidróge-

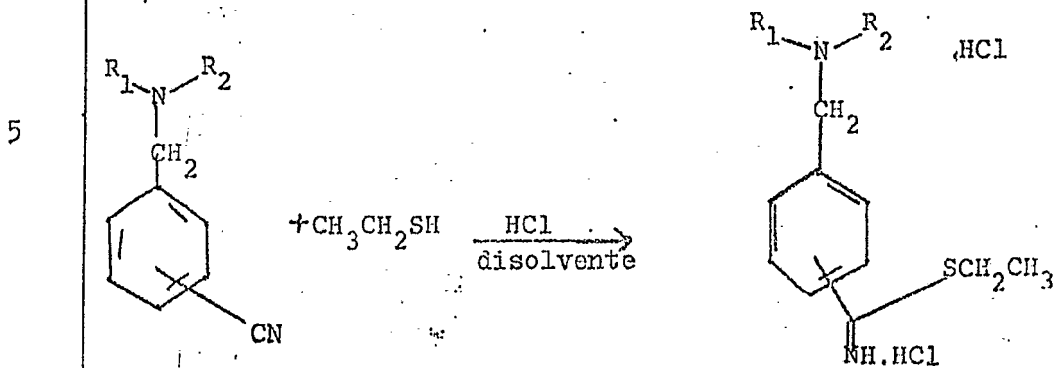
1 no, alcoholo de uno a tres átomos de carbono, alilo, fenil-
 alcoholo de siete a nueve átomos de carbono, dimetilamino,
 -CH₂—, -(CH₂)_n-SO₃H y -(CH₂)_nCF₃, donde n es un
 número entero de desde uno a tres, y fenilo monosustituído
 5 en posición para, en el que dicho sustituyente está selec-
 cionado del grupo que consta de hidroxilo, metilo, metoxi,
 dimetilamino, -N(CH₃)₃⁺ Cl⁻ y -SO₂NH₂.

Son particularmente valiosos los compuestos si-
 guientes:

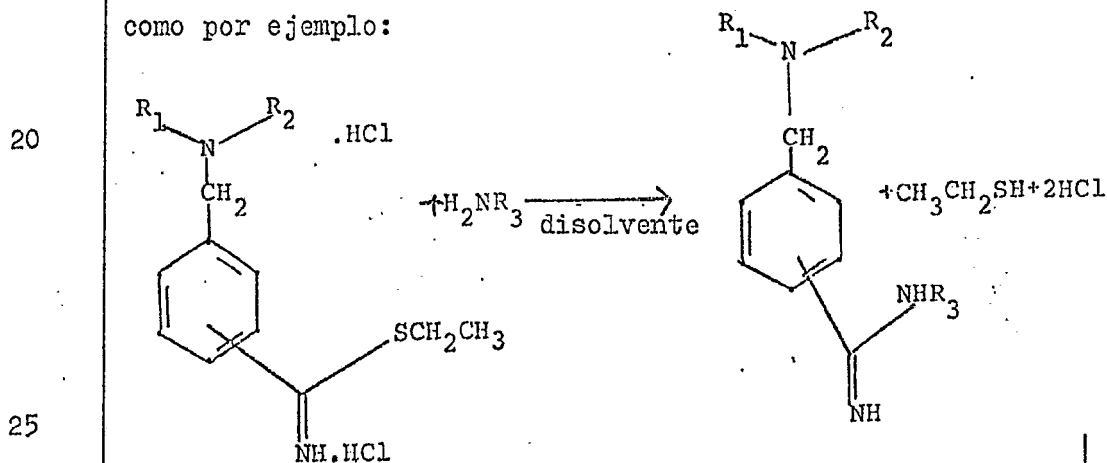
- 10 m- α -N,N-di(n-hexadecil)aminometil]-benzamidina,
- m- α -N,N-di(n-hexadecil)aminometil]-N-(2-propil)benzamidina,
- m- α -N,N-di(n-hexadecil)aminometil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-
 benzamidina,
- m- α -N,N-di(n-hexadecil)aminometil]-N-dimetilamino-benzami-
 15 dina,
- m- α -N,N-di(n-hexadecil)aminometil]-N-alil-benzamidina,
- m- α -N,N-di(n-hexadecil)aminometil]-N-(p-hidroxifenil)-ben-
 zamidina,
- m- α -N,N-di(n-hexadecil)aminometil]-N-(p-metoxifenil)-ben-
 20 zamidina,
- m- α -N,N-di(n-hexadecil)aminometil]-N-metil-benzamidina,
- m- α -N,N-di(n-hexadecil)aminometil]-N-(p-dimetilaminofenil)-
 benzamidina, y sus sales no tóxicas de adición de
 ácidos.

25 Los compuestos de esta invención se preparan por
 métodos familiares para los expertos en la técnica. La pri-
 mera operación es generalmente la condensación de un α - α -N,N-
 -di(alcoholo superior)amino]-toluonitrilo apropiado con eta
 notiol o etanol en un disolvente inerte saturado con cloru-
 30 ro de hidrógeno, tal como cloroformo, para formar el corres

1 pondiente diclorhidrato de etiltio-benzimidato o etilbenzimidato, como por ejemplo:



10 La segunda operación es la reacción de H_2NR_3 con el imidato. Cuando R_3 no es hidrógeno y H_2NR_3 no es fuertemente básico, la segunda operación de la preparación es la síntesis de Pinner típica de amidinas a partir de imidatos (Patai, S., Ed., "The Chemistry of Amidines and Imidates", John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, 1975, pags 283-341), es decir, la sustitución nucleófila de etanotiol o etanol por $-NHR_3$ en un disolvente inerte, por ej. cloroformo, tal como por ejemplo:



El producto de reacción es la benzamidina N-sustituida deseada.

Cuando R_3 no es hidrógeno y H_2NR_3 es fuertemente básico, el uso de la síntesis típica descrita antes produce el nitrilo en vez de la amidina. Sin embargo, puede con-

1 seguirse una producción eficaz de la amidina por control de pH en la región de 4-9, por ej. con ácido acético o un sistema tamponador de ácido acético/acetato de sodio, como se describe en los Ejemplos 20-33.

5 Los compuestos de fórmula I en los que R₃ es hidrógeno se preparan por condensación del alfa- \overline{N} ,N-di(alcoholo superior)amino- $\overline{7}$ -toluonitrilo apropiado con etanol o etanotiol en un disolvente inerte saturado con cloruro de hidrógeno, tal como dioxano, para formar el correspondiente
10 diclorhidrato de etilbenzimidato o etiltiobenzimidato, seguida de la sustitución nucleófila con NH₃ y la eliminación del etanol o etanotiol que se efectúa en etanol saturado con amoníaco. El producto de reacción es la \overline{N} ,N-di(alcoholo superior)aminometil- $\overline{7}$ benzamidina deseada.

15 Los compuestos en los que R₃ es -(CH₂)_nSO₃H, donde n es un número entero de uno a seis, se preparan por condensación de la \overline{N} ,N-di(alcoholo superior)aminometil- $\overline{7}$ benzamidina apropiada (es decir donde R=H) con la $\overline{7}$ -sultona apropiada o el ácido sulfónico adecuado en un disolvente inerte,
20 por ej. 1,2-dicloroetano. Los compuestos en los que R₃ es $\begin{array}{c} \text{-C-C-OH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$ se preparan del mismo modo usando cloruro de oxalilo y la benzamidina apropiada.

25 Ha de entenderse que puede usarse cualquier disolvente inerte frente a la reacción en lugar del cloroformo, dioxano ó 1,2-dicloroetano en cualquiera de los métodos de preparación descritos antes. La lista de disolventes de reacción aceptables incluye sin limitarse a ellos, el cloroformo, dioxano, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo y cloruro de metileno. Todas las reacciones descritas anteriormente se
30

1 lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente o próxima a ésta.

5 Hay que entenderse que para producir los compuestos de esta invención puede usarse cualquiera de los procedimientos corrientes para síntesis de amidina citados en las revisiones de bibliografía, tales como S. Patai, ed., op. cit. partiendo de los compuestos intermedios adecuados, tales como imidatos, tioimidatos, cloruros de iminoilo, tioamidas, nitrilos, amidas o amidinas.

10 Pueden prepararse sales de adición de ácidos de las bases de Fórmula I por procedimientos convencionales, tales como mezcla del compuesto de amidina en un disolvente adecuado con el ácido requerido, y recuperación de la sal por evaporación o por precipitación añadiendo un no disolvente de la sal. Las sales de clorhidrato pueden prepararse
15 fácilmente haciendo pasar cloruro de hidrógeno seco a través de una disolución del compuesto de amidina en un disolvente orgánico.

20 Los α -N,N-di(alcoholo superior)amino α -toluonitrilos usados como materiales de partida pueden prepararse poniendo en contacto α -bromotoluonitrilo con una N,N-di(alcoholo superior)amina adecuada en dimetilacetamida en presencia de carbonato de potasio. El α -bromotoluonitrilo es un material del comercio, obtenible, por ejemplo, de la Shawnee
25 Chemicals. La N,N-di(alcoholo superior)amina se obtiene sometiendo a reflujo una (alcoholo superior)amina con el ácido carboxílico adecuado en un disolvente apropiado, tal como xileno, y poniendo después en contacto la N-(alcoholo superior)amida que se forma con hidruro de sodio y bis-(2-metoxietoxi)-
30 aluminio en un disolvente adecuado, tal como benceno,

1 para producir la N,N-di(alcoholo superior)amina deseada. El
hidruro de sodio y bis-(2-metoxi-etoxi)aluminio es un ma-
terial del comercio, obtenible, por ejemplo, de la Eastman
5 Kodak Corporation en forma de una disolución al 70% en ben-
ceno, con la marca de fábrica de Vitride. Como advertirán
fácilmente los expertos en la técnica, este procedimiento
puede emplearse para preparar N,N-di(alcoholo superior)ami-
nas en las que los grupos alcoholo son o bien idénticos o
diferentes. Si se desea una N,N-di(alcoholo superior)amina
10 con grupos alcoholo idénticos, puede emplearse también un
procedimiento que comprende someter a reflujo la mono-(al-
coholo superior)amina en un disolvente adecuado, tal como
tolueno, en presencia de un catalizador de níquel Raney pa-
ra producir la N,N-di(alcoholo superior)amina deseada. Este
15 último procedimiento no es de uso corriente porque se forman
frecuentemente aminas terciarias, que típicamente son difi-
ciles de separar del producto de amina secundaria deseado.
Este problema no es serio, sin embargo, cuando los grupos
alcoholo son alcoholo superior (es decir de doce a veinti-
20 cuatro átomos de carbono) porque existe el impedimento es-
térico aparente para la formación de la amina terciaria cau-
sado por el gran tamaño de los restos alcoholo y por la fa-
cilidad de separación de las (alcoholo superior)aminas ter-
ciarias de las secundarias.

25 La actividad antivírica de los compuestos de Fórmu-
la I se determina mediante el procedimiento siguiente. El
compuesto de ensayo se administra a ratones, por vía intra-
peritoneal, de dieciocho a veinticuatro horas antes de ino-
cularlos con una dosis letal de virus de encefalomiocarditis
30 (EMC). El grado de supervivencia se determina diez días des-

1 pués de la inoculación y se calcula la DE_{50} [nivel de dosi-
ficación, (en mg de compuesto/kg de peso corporal) requeri-
do para lograr un cincuenta por ciento de supervivencia]. El
5 procedimiento por el que se administra el medicamento die-
ciocho a veinticuatro horas antes de la inyección del virus,
y en un sitio netamente diferente del de esta inyección, se
diseña para eliminar los efectos locales entre el medicamen-
to y el virus, y se identifican sólo aquéllos compuestos
que producen una respuesta antivírica generalizada en el
10 cuerpo.

Algunos de los compuestos de Fórmula I se sometie-
ron a ensayo además para determinar su capacidad para indu-
cir la circulación de interferón en ratones después de su
administración parenteral, usando el procedimiento descrito
15 por W.W. Hoffman y otros, *Antimicrobial Agents and Chemo-
therapy*, 3, 498-501 (1973).

La administración parenteral, tópica e intranasal
de las amidinas antes descritas a un animal antes de la ex-
posición del mismo a virus infecciosos da una rápida resis-
tencia a los virus. Tal administración es eficaz cuando se
20 hace incluso hasta cinco días antes de la exposición al vi-
rus. Sin embargo, y preferiblemente, la administración ha
de tener lugar de alrededor de tres días a alrededor de un
día antes de la exposición al virus, aunque ésto variará un
poco según la especie particular de animal y el virus in-
25 feccioso particular.

Cuando se administran por vía parenteral (subcu-
tánea, intramuscular, intraperitoneal) los materiales de es-
ta invención se emplean a un nivel de desde alrededor de 1
30 mg/kg de peso corporal a alrededor de 250 mg/kg de peso cor-

1 poral. El intervalo preferido es de alrededor de 5 mg/kg a
alrededor de 100 mg/kg de peso corporal, y el más preferido
es desde alrededor de 5 mg a alrededor de 50 mg/kg de peso
corporal. La dosificación, naturalmente, depende del animal
5 que se trate y del compuesto de amidina particular implica-
do, y de ha de ser determinada por el individuo responsable
de su administración. En general, se administrarán pequeñas
dosis inicialmente, con aumento gradual de dosificación has-
ta que se determina el nivel óptimo de dosificación para el
10 sujeto particular en tratamiento.

Los vehículos o excipientes adecuados para inyec-
ción parenteral pueden ser, o bien acuosos tales como agua,
disolución salina isotónica, dextrosa isotónica, disolución
de Ringer, o no acuosos, tales como aceites grasos de ori-
15 gen vegetal (de semilla de algodón, cacahuet, maíz, sésamo)
y otros vehículos no acuosos que no interfieran con la efi-
cacia de la preparación y sean no tóxicos en el volumen o
proporción usados (glicerina, etanol, propilenglicol, sori-
ta). Además, pueden hacerse ventajosamente composiciones ade-
20 cuadas para la preparación extemporánea de disoluciones an-
tes de la administración. Tales composiciones pueden compren-
der diluyentes líquidos, por ejemplo propilenglicol, carbo-
nato de dietilo, glicerina y sorbita.

25 Cuando los materiales de esta invención se admi-
nistran, el modo más fácil y económico de usarlos es en una
forma dispersada en un excipiente aceptable. Cuando se dice
que este material está dispersado, quiere decir que las par-
tículas pueden ser de tamaño molecular y mantenerse en diso-
lución verdadera en un disolvente adecuado, o que las partí-
culas pueden ser coloidales en cuanto a su tamaño y estar
30

1 dispersadas en una fase líquida en forma de una suspensión
o emulsión. La expresión "dispersada" significa también que
las partículas pueden estar mezcladas con un excipiente sólido y distribuidas en él, de modo que la mezcla está en forma de polvo o polvo fino. Esta expresión también comprende las mezclas que son adecuadas para uso en forma de pulverizaciones, incluyendo disoluciones, suspensiones o emulsiones de los agentes de esta invención.

5
10 En la puesta en práctica de la vía intranasal de administración de esta invención, puede usarse cualquier método práctico para poner en contacto el agente antivírico con el tracto respiratorio del animal. Los métodos eficaces incluyen la administración del agente por medio de gotas intranasales o nasofaríngeas, y por inhalación desde un nebulizador o un aerosol. Tales métodos de administración son de importancia práctica porque proporcionan un método fácil, seguro y eficaz de poner en práctica esta invención. Para la administración intranasal del agente, usualmente en un excipiente adecuado, es satisfactoria una concentración de agente de entre 1,0 mg/ml y 100 mg/ml. Las concentraciones en el intervalo de alrededor de 30 a 50 mg/ml permiten la administración de un volumen conveniente de material.

15
20
25 Para aplicación tópica, el modo más conveniente de usar los agentes antivíricos es en un vehículo aceptable para permitir una aplicación fácil y controlada y una mejor absorción. También en este caso son satisfactorias unas concentraciones en el intervalo de desde alrededor de 1,0 mg/ml a alrededor de 250 mg/ml. En general, en los dos métodos anteriores de administración se administrará una dosis en el
30 intervalo de alrededor de 1,0 mg/kg a alrededor de 250 mg/kg

1 de peso corporal, y preferiblemente de alrededor de 5,0 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal.

5 Los compuestos de esta invención pueden emplearse sólo, es decir sin otros medicamentos, en forma de mezclas de más de uno de los compuestos aquí descritos, o en combinación con otros agentes medicinales, tales como analgésicos, anestésicos, antisépticos, anticongestivos, antibióticos, vacunas, agentes tamponadores y sales inorgánicas, para dar propiedades farmacológicas deseables. Además, pueden 10 administrarse en combinación con hialuronidasa para evitar, o al menos minimizar, la irritación local y aumentar la velocidad de absorción del compuesto. Los niveles de hialuronidasa de al menos alrededor de 150 unidades (Farmacop. de los EE.UU.) son eficaces a este respecto, aunque naturalmente 15 pueden usarse niveles superiores o inferiores.

Los materiales de esta invención que son insolubles en agua, incluyendo aquéllos de baja y/o difícil solubilidad, se administran, para lograr resultados óptimos, en formulaciones, por ej. suspensiones, emulsiones, que permitan 20 la formación de tamaños de partícula de menos de alrededor de 20 micras. Los tamaños de partícula de las formulaciones influyen en su eficacia biológica, al parecer por mejor absorción de los materiales activos. En la formulación de estos materiales se usan diversos agentes tensioactivos y coloides protectores. Son agentes tensioactivos adecuados 25 los ésteres parciales de ácidos grasos comunes, tales como el láurico, oleico, esteárico, con anhídridos de hexita derivados de sorbita, y los derivados de polioxietileno de tales productos de éster. Estos productos se venden con las 30 marcas de fábrica de "Span" y "Tween", respectivamente, y

1 pueden obtenerse de ICI United States Inc., Wilmington, Del.
 Los éteres de celulosa, especialmente el éter metílico de
 celulosa (Methocal, obtenible de la Dow Chemical Co., Mid-
 land, Mich.) son altamente eficaces como coloides protecto-
 5 res para uso en emulsiones que contienen los materiales de
 esta invención.

Los materiales solubles en agua descritos aquí se
 administran en disolución acuosa, para alcanzar resultados
 óptimos. Típicamente se administran en disolución salina
 10 tamponada con fosfato. Los compuestos insolubles en agua se
 administran en formulaciones del tipo descrito antes o en
 otras diversas formulaciones, como se ha dicho anteriormen-
 te. El dimetilsulfóxido sirve como vehículo adecuado para
 compuestos insolubles en agua. Una formulación representa-
 15 tiva de tales compuestos comprende formular de 25 a 100 mg
 del medicamento elegido, en forma de emulsión, fundiendo y
 mezclándolo con partes iguales de polisorbato 80 y glicerina,
 a los que se añade agua caliente (80°C) con agitación
 vigorosa. Se añade cloruro de sodio en disolución concentra-
 20 da hasta una concentración final de 0,14 M, y se añade fos-
 fato de sodio, pH 7, hasta una concentración final de 0,01
 M, dando, por ejemplo, la siguiente composición representa-
 tiva.

	<u>Mg/ml</u>
25 Medicamento	50,0
Polisorbato 80	50,0
Glicerina	50,0
Fosfato sódico monobásico hi- dratado	1,4
30 Cloruro de sodio	7,9

1

	<u>Mg/ml</u>
Agua	842,0
	<hr/>
	1001,3

5

En ciertos casos, por ejemplo cuando se forman grumos de las partículas de medicamento, se emplea energía sónica para dar un sistema homogéneo.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no han de considerarse como limitativos de la misma.

EJEMPLO 1

10

Diclorhidrato de m- \sqrt{N} ,N-di(n-hexadecil)aminometil $\sqrt{}$ -benzimidato de etilo

15

Una mezcla de α - \sqrt{N} ,N-di(hexadecil)amino $\sqrt{}$ -m-toluenitrilo (29,0 g, 0,05 moles), etanol (40 ml, 0,67 moles) y dioxano (100 ml) se saturó con cloruro de hidrógeno gaseoso seco durante 40 minutos a 15-25°C. Después se tapó y se mantuvo durante la noche a temperatura ambiente. El análisis por cromatografía en capa delgada (benceno:etanol 4:1 sobre gel de sílice) indicó una reacción completa del nitrilo. La mezcla se evaporó en vacío produciendo el producto epigrafiado cuantitativamente en forma de una espuma $\sqrt{35,0}$ g, alrededor de 100% de rendimiento, R_f 0,87 (en benceno:etanol 4:1 sobre gel de sílice) $\sqrt{}$.

20

EJEMPLO 2

m- \sqrt{N} ,N-di(n-hexadecil)aminometil $\sqrt{}$ -benzamidina

25

Se disolvió diclorhidrato de m- \sqrt{N} ,N-di(n-hexadecil)aminometil $\sqrt{}$ -benzimidato de etilo (35,0 g, 0,05 moles) en etanol (150 ml) y la mezcla se saturó con amoníaco gaseoso a 20°C. La mezcla se mantuvo durante tres horas a 20°C, se saturó de nuevo con amoníaco gaseoso a 20°C, y después se tapó y se mantuvo durante la noche a temperatura ambien-

30

01097

1 te. La mezcla se evaporó en vacío hasta formar un sólido
que se trituró con acetona (200 ml), se filtró, se lavó con
agua (4 x 100 ml), se trituró de nuevo con acetona (2 x 100
ml), se filtró y se secó en vacío durante la noche $\sqrt{22,0}$ g,
5 rendimiento 74%, R_f 0,42 (en benceno:etanol 4:1 sobre ácido
silícico)7. El producto bruto se recristalizó a partir de
acetona caliente (20,9 g, 70% de rendimiento, p. de f. : for
ma un gel a 84°C).

EJEMPLO 3

10 Benzamidina de ácido m- \sqrt{N} ,N-di(hexadecil)aminometil7-N-(n-
-propano)sulfónico.

Se añadió m- \sqrt{N} ,N-di(n-hexadecil)aminometil7-ben-
zamidina (1,196 g, 2,0 mmoles) a una disolución de β -sul-
tona de ácido 3-hidroxi-1-propanosulfónico (244 mg, 2,0 mmo-
15 les) disuelta en 1,2-dicloroetano (15 ml). La mezcla se man-
tuvo durante 18 horas a temperatura ambiente. Después se
diluyó hasta 300 ml con acetato de etilo:éter (2:1), se la-
vó con HCl 1N (3 x 50 ml), se lavó con disolución acuosa sa-
turada de cloruro de sodio (3 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4), y
20 se evaporó en vacío hasta formar un aceite. El aceite se
cristalizó a partir de 1,2-dimetoxietano/acetonitrilo (531
mg, rendimiento 35%, R_f 0,35 (benceno:etanol 4:1, sobre áci-
do silícico); p. de f.: forma un gel a 87-95°C).

EJEMPLO 4

25 Benzamidina de ácido m- \sqrt{N} ,N-di(hexadecil)aminometil7-N-oxoa-
cético.

De modo similar al descrito en el Ejemplo 3, se
preparó el compuesto benzamidina de ácido m- \sqrt{N} ,N-di(n-hexa-
decil)aminometil7-N-oxoacético usando cloruro de oxalilo co-
30 mo material de partida, y un tiempo de reacción de 1,5 ho-

1 ras. El aceite se cristalizó a partir de 1,2-dimetoxietano
(rendimiento 34%, R_f 0,31 en benceno:etanol 4:1 sobre ácido
silícico; p. de f.: forma un gel a 97-105°C).

EJEMPLO 5

5 Diclorhidrato de m- \overline{N} ,N-di(n-hexadecil)aminometil- $\overline{7}$ -tioben-
zimidato de etilo.

Una mezcla de α - \overline{N} ,N-di(n-hexadecil)amino- $\overline{7}$ -m-to-
luonitrilo (23,2 g, 0,04 moles), etanodiol (6,0 ml, 0,08 mo-
les) y cloroformo (100 ml) se saturó con cloruro de hidró-
10 geno seco durante 30 minutos a 20-25°C. Después se tapó y
se mantuvo durante seis días a 5°C. La mezcla se evaporó
en vacío hasta formar una espuma que se cristalizó por tri-
turación con 1,2-dimetoxietano. El producto bruto se recris-
talizó a partir de 1,2-dimetoxietano/cloroformo caliente
15 $\overline{24,9}$ g, rendimiento 88%, R_f 0,79, (en benceno:etanol 4:1
sobre ácido silícico; p. de f. 109-111°C) $\overline{7}$.

EJEMPLO 6

m- \overline{N} ,N-di(n-hexadecil)aminometil- $\overline{7}$ -N-(p-metoxifenil)-benza-
midina

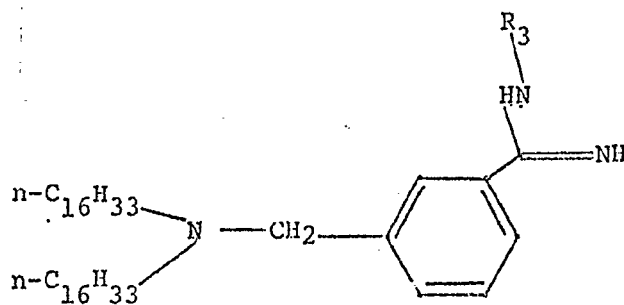
20 Una mezcla de diclorhidrato de m- \overline{N} ,N-di(n-hexa-
decil)aminometil- $\overline{7}$ -tiobenzimidato de etilo (1,074 g, 1,5 mmo-
les), p-anisidina (368 mg, 3,0 mmoles) y cloroformo (10 ml)
se mantuvo a temperatura ambiente durante dieciséis horas.
Después se diluyó hasta 400 ml con cloroformo, se lavó con
25 HCl 1N (2 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó en vacío
hasta formar una espuma. La espuma se cristalizó a partir
de 1,2-dimetoxietano $\overline{868}$ mg, rendimiento 73%, R_f 0,64 (en
benceno:etanol 4:1 sobre ácido silícico); p. de f.: forma
un gel a 84-86°C) $\overline{7}$.

30

01097

EJEMPLOS 7-19

De modo similar al descrito en el Ejemplo 6, se prepararon los compuestos que siguen usando los reaccionantes apropiados (H_2N-R_3) en lugar de p-anisidina:



10

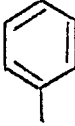
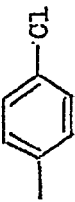
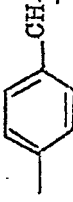
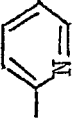
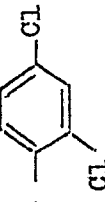
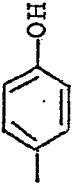
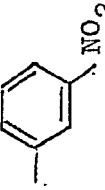
15

20

25

30

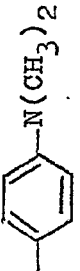
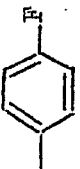
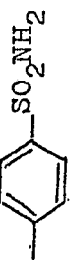
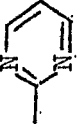
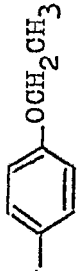
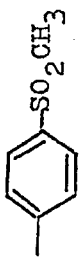
01097

Ejemplo número	R ₃	Tiempo de reacción (h.)	Rendimiento (%)	Sistema disolvente de cristalización a	P. de F. (°C)	R _f ^b
7		16	88	DME	86-88 ^d	0,50
8		16	88	DME	135-137	0,47
9		16	73	DME	164-167	0,69
10		16	67	DME	156-157	0,73
11		48	19	DME/CH ₃ CN	85-87 ^d	0,83
12		48	59	DME/CHCl ₃	125 ^d	0,24
13		48	62	DME	152-154	0,76

30

01097

501097 30 25 20 15 10 5 1

Ejemplo número	R ₃	Tiempo de reacción(h.)	Rendimiento (%)	Sistema disolvente de cristalización a	P.de F.(°C)	R _f ^b
14		3	83	DME	167	0,37
15		48	68	DME	91-92 ^d	0,69
16		48	89	DME/CHCl ₃	164 ^d	0,78
17		36 ^c	8	DME	128 ^d	0,70
18		0,5	90	DME	167-169	0,55
19		48	15	Acetona	75 ^d	0,69

a - DME ≡ 1,2-dimetoxietano; CH₃CN ≡ acetoniitrilo; CHCl₃ ≡ cloroformo
 b - Benceno:etanol 4:1 sobre ácido silícico
 c - Reacción efectuada a reflujo
 d - forma un gel

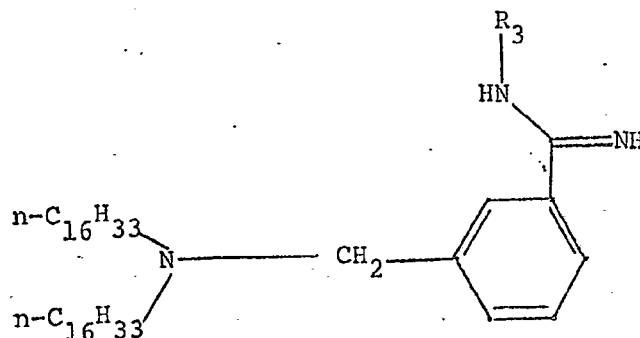
EJEMPLO 20

m-N,N-di(n-hexadecil)aminometil-N-ciclopentil-benzamidina.

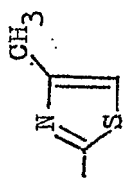
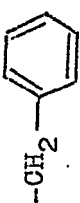
Se añadió diclorhidrato de m-N,N-di(n-hexadecil)-aminometil-tiobenzimidato de etilo (1,074 g, 1,5 mmoles) a una disolución de ciclopentilamina (255 mg, 3,0 mmoles), ácido acético glacial (0,3 ml, 5,3 mmoles) y cloroformo (10 ml). La mezcla se mantuvo 72 horas a temperatura ambiente. Después se diluyó hasta 300 ml con cloroformo, se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 50 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se acidificó con una disolución al 10% de cloruro de hidrógeno anhidro en dioxano (5 ml) y después se evaporó en vacío hasta formar un aceite. El aceite se cristalizó a partir de 1,2-dimetoxietano caliente (850 mg, rendimiento 77%, R_f 0,30 (en benceno:etanol 4:1 sobre ácido silícico); p. de f.: forma un gel a 78°C).

EJEMPLOS 21-27

De modo similar al descrito en el Ejemplo 20, se prepararon los compuestos siguientes usando los reaccionantes apropiados (H₂N-R₃) en lugar de ciclopentilamina:



30 25 20 15 10 5 1

Ejemplo número	R ₃	Tiempo de reacción (h.)	Rendimiento (%)	Sistema disolvente de cristalización ^a	P. de F. (°C)	R _f ^b
21		48	28	DME	172-176	0,75
22		1,5	88	DME	154-157	0,37
23	-N(CH ₃) ₂	16	23	DME/CH ₃ CN	82 ^d	0,38
24	-CH ₂ CH=CH ₂	16	77	DME/CH ₃ CN	70 ^d	0,29
25	-CH(CH ₃) ₂	48	55	DME	95 ^d	0,30
26	-CH ₂ CH ₃ ^c	72	84	DME	91 ^d	0,22
27	-CH ₃ ^c	72	90	DME	106 ^d	0,18

a - DME ≡ 1,2-dimetoxietano; CH₃CN ≡ acetoniitrilo

b - Benceno:etanol 4:1 sobre ácido silícico

c - etilamina(metilamina) burbujeada en forma de gas en disolución de ácido acético:cloroformo

d - forma un gel

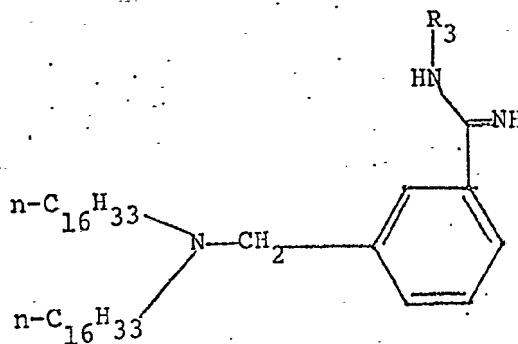
EJEMPLO 28

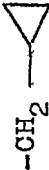
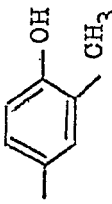

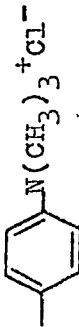
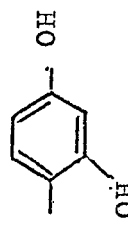
m-N,N-di(n-hexadecil)aminometil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-
-benzamidina

Se añadió diclorhidrato de m-N,N-di(n-hexadecil)-aminometil-tiobenzimidato de etilo (1,074 g, 1,5 mmoles) a una suspensión de clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina (406 mg, 3,0 mmoles) y acetato de sodio anhidro (246 mg, 3,0 mmoles) en cloroformo (10 ml) y ácido acético glacial (0,3 ml, 5,3 mmoles). La mezcla se mantuvo 12 horas a temperatura ambiente. Después se diluyó hasta 300 ml con cloroformo, se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se acidificó con una disolución al 10% de cloruro de hidrógeno anhidro en dioxano (5 ml) y después se evaporó en vacío hasta formar una espuma. La espuma se cristalizó a partir de 1,2-dimetoxietano 974 mg, rendimiento 86%, R_f 0,39 (en benceno:etanol 4:1 sobre ácido silícico); p. de f.: forma un gel a 125-127°C.

EJEMPLOS 29-33

De modo similar al descrito en el Ejemplo 28, se prepararon los compuestos siguientes usando los reaccionantes apropiados ($\text{H}_2\text{N-R}_3 \cdot \text{HCl}$) en lugar de clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina:



Ejemplo número	R ₃	Tiempo de reacción(h.)	Rendimiento (%)	Sistema disolvente de cristalización a	P. de F.(°C)	R _f ^b
29		24	57	DME	77-79°	0,43
30		48	60	DME/CH ₃ CN	115-118°	0,46
31		16	29	DME	238°	0,60
32		3	55	DME/CHCl ₃	163-166	0,00
33		24	40	DME/agua:	140°	0,27

a - DME ≡ 1,2-dimetoxietano; CH₃CN ≡ acetonitrilo; CHCl₃ ≡ cloroformo

b - Benceno:etanol 4:1 sobre ácido silícico

c - forma un gel

1

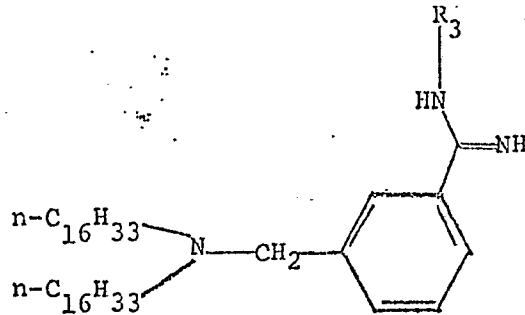
EJEMPLOS 34-35

De modo similar al descrito en los Ejemplos 3-4, pueden prepararse los compuestos que siguen usando los reaccionantes apropiados en lugar de γ -sultona de ácido 3-hidroxi-1-propanosulfónico:

5

5

10



Ejemplo número

 R_3

Reaccionante

15

34

 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$

ácido yodosulfónico

35

 $-(\text{CH}_2)_6\text{SO}_3\text{H}$

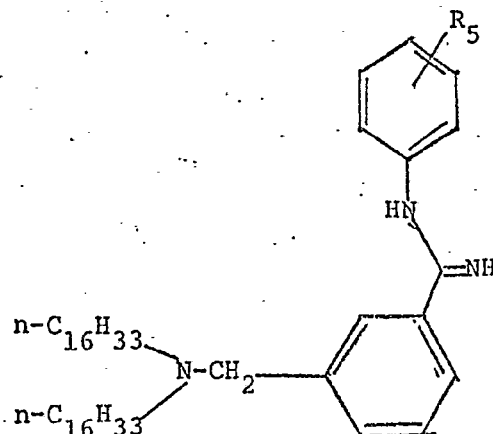
γ -sultona de ácido 6-hidroxi-1-hexanosulfónico

EJEMPLOS 36-74

De modo similar al descrito en los Ejemplos 6-19, pueden prepararse los compuestos siguientes usando los reaccionantes apropiados ($\text{H}_2\text{N}-\text{R}_5$) en lugar de p-anisidina:

20

25



30

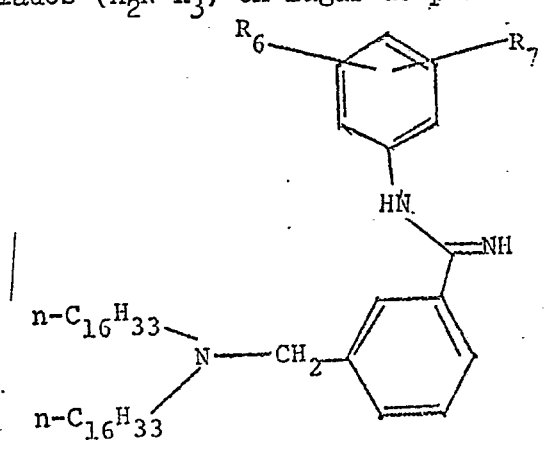
01097

	<u>Ejemplo número</u>	<u>R₅</u>
1	36	2-fluoro
	37	3-fluoro
5	38	2-cloro
	39	3-cloro
	40	2-bromo
	41	3-bromo
	42	4-bromo
10	43	2-hidroxilo
	44	3-hidroxilo
	45	2-nitro
	46	4-nitro
	47	2-trifluorometilo
15	48	3-trifluorometilo
	49	4-trifluorometilo
	50	2-metilo
	51	3-metilo
	52	2-n-propilo
20	53	3-etilo
	54	4-isopropilo
	55	2-metoxi.
	56	3-metoxi.
	57	2-n-propiloxi.
25	58	3-etoxi.
	59	4-isopropiloxi.
	60	2-dimetilamino
	61	3-dimetilamino
	62	2-SO ₂ NH ₂
30	63	3-SO ₂ NH ₂

Ejemplo número	R ₅
64	2-(CO)OCH ₃
65	3-(CO)OCH ₃
66	4-(CO)OCH ₃
67	2-(CO)O(CH ₂) ₂ CH ₃
68	3-(CO)OCH ₂ CH ₃
69	4-(CO)OCH(CH ₃) ₂
70	2-SO ₂ CH ₃
71	3-SO ₂ CH ₃
72	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂
73	3-SO ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃
74	4-SO ₂ CH ₂ CH ₃

EJEMPLOS 75-92

De modo similar al descrito en los Ejemplos 6-19 pueden prepararse los compuestos siguientes usando los reaccionantes apropiados (H₂N-R₃) en lugar de p-anisidina:

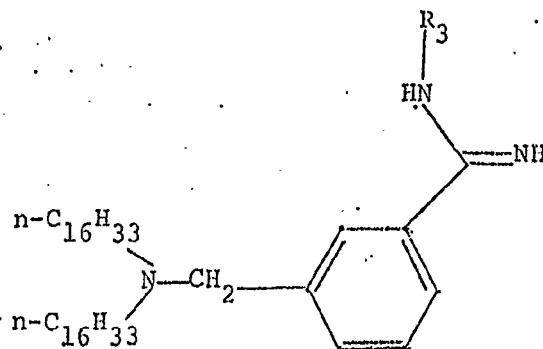


Ejemplo número	R ₆	R ₇
75	cloro	metilo
76	trifluorometilo	metoxi
77	bromo	dimetilamino
78	cloro	dimetilamino
79	metilo	metilo

Ejemplo número	R ₆	R ₇
80	metilo	metoxi
81	2-propilo	dimetilamino
82	metoxi	dimetilamino
83	1-propiloxi	-SO ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃
84	etilo	-SO ₂ NH ₂
85	etoxi	-(CO)OCH(CH ₃) ₂
86	1-propiloxi	-(CO)OCH ₃
87	dimetilamino	dimetilamino
88	2-propiloxi	dimetilamino
89	dimetilamino	-SO ₂ NH ₂
90	dimetilamino	-SO ₂ CH ₃
91	dimetilamino	-(CO)OCH ₃
92	dimetilamino	-(CO)O(CH ₂) ₂ CH ₃

EJEMPLOS 93-98

De modo similar al descrito en los ejemplos 20-27 pueden prepararse los compuestos siguientes, usando los reaccionantes apropiados (H₂N-R₃) en lugar de ciclopentilamina:



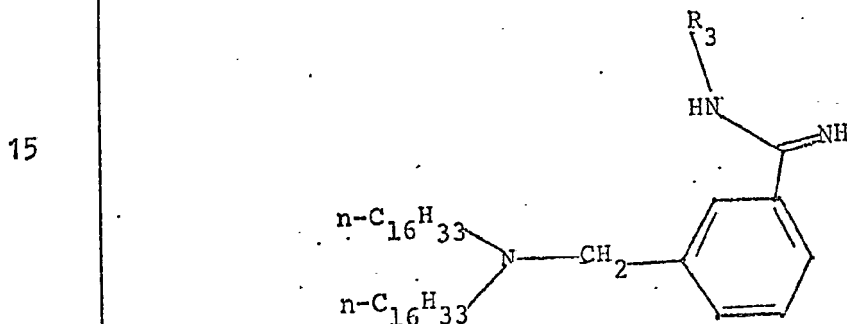
30

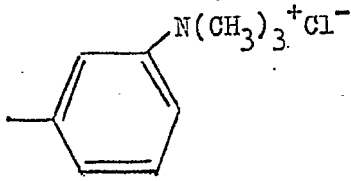
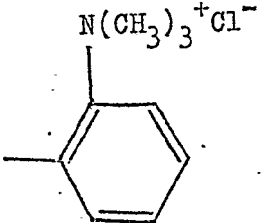
01097

1	<u>Ejemplo número</u>	<u>R₃</u>
	93	n-hexilo
	94	2-butenilo
	95	2-hexenilo
5	96	ciclopropilo
	97	ciclooctilo
	98	fenil-(1-propilo)

EJEMPLOS 99-103

10 De modo similar al descrito en los Ejemplos 28-33, pueden prepararse los compuestos siguientes usando los reaccionantes apropiados (H₂NR₃.HCl) en lugar de clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina:



20	<u>Ejemplo número</u>	<u>R₃</u>
	99	-(CH ₂) ₂ OH
	100	-(CH ₂) ₇ OH
	101	-(CH ₂) ₆ CF ₃
25	102	
	103	

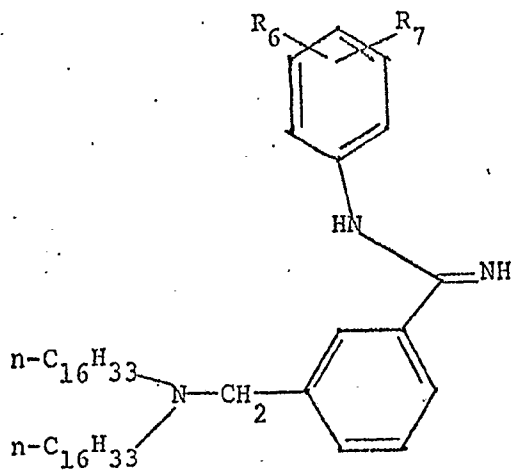
1

EJEMPLOS 104-112

De modo similar al descrito en los Ejemplos 28-33, pueden prepararse los compuestos siguientes, usando los reaccionantes apropiados ($H_2NR_3 \cdot HCl$) en lugar de clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilaina:

5 5

10



15

Ejemplo número	R ₆	R ₇
104	hidroxilo	cloro
105	hidroxilo	metoxi
106	hidroxilo	dimetilamino
107	hidroxilo	-SO ₂ NH ₂
108	hidroxilo	-(CO)OCH ₃
109	hidroxilo	-N(CH ₃) ₃ ⁺ Cl ⁻
110	-N(CH ₃) ₃ ⁺ Cl ⁻	metilo
111	-N(CH ₃) ₃ ⁺ Cl ⁻	dimetilamino
112	hidroxilo	etilo

25

EJEMPLO 113

Actividad antivírica del diclorhidrato de m-N,N-di(n-hexadecil)aminometil-7-N-alil-benzimidina

A tres grupos de diez ratones albinos hembra (20-25 g de peso corporal) se les administraron inyecciones

30

30

1 simples de 0,5 ml, por vía intraperitoneal, que contenían
 niveles de dosificación de 1,5, 5 y 15 mg del compuesto in-
 dicado/kg de peso corporal, respectivamente. A un cuarto
 grupo testigo no se le administró tal inyección. De diecio-
 5 cho a veinticuatro horas más tarde, se inocularon todos los
 grupos con una inyección subcutánea de 0,2 ml que contenía
 20-30 veces la DL_{50} , el nivel de dosificación que causa un
 50% de muertes en diez días, de virus de encefalomiocardi-
 tis (EMC). Se registraron los siguientes datos de supervi-
 10 vencia en los diez días siguientes:

Nivel de dosi- ficación del compuesto indi- cado	Número de supervivientes el día										S_r	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		10
15 mg/kg	10	10	10	10	9	8	8	8	8	8	8	80
5	10	10	10	10	10	6	6	6	5	5	5	53
1,5	10	10	10	10	9	5	4	2	2	2	1	19
0 (testigo)	10	10	10	9	3	1	1	0	0	0	0	--

La actividad antivirica se expresa como la super-
 vivencia relativa (S_r) en grupos experimentales comparados
 con testigos el décimo día después de la inoculación. S_r es-
 20 tá definida por la fórmula

$$S_r = \left[\frac{S_x + \sum_{i=1}^{10} x_i - \sum_{i=1}^{10} e_i}{100 + 100 - \sum_{i=1}^{10} e_i} \right] \times 100$$

25 donde: S_r = supervivencia relativa
 S_x = tanto por ciento de supervivencia al cabo
 de diez días en el grupo experimental
 x_i = número de supervivientes el día i^o en el
 grupo experimental

1

e_i = número de supervivientes el día i^o en el grupo testigo.

5

La DE_{50} (nivel de dosificación, en mg de compuesto/kg de peso corporal, requerido para obtener un cincuenta por ciento de supervivientes) se determina gráficamente representado S_r (ordenadas) en función del \ln del nivel de dosificación (abscisas) y ajustando después los puntos con una línea de pendiente predeterminada por mínimos cuadrados. El nivel de dosis al que esta línea ajustada tiene una ordenada de 50 es equivalente a la DE_{50}

10

Este método gráfico se usó para determinar una DE_{50} para el compuesto nombrado de 4,7 mg (en forma de sal de diclorhidrato)/kg.

EJEMPLOS 114-143

15

De modo similar al descrito en el Ejemplo 113, se determinó la actividad antivírica de los compuestos que se enumeran a continuación.

20

<u>Ejemplo número</u>	<u>Compuesto preparado en el Ejemplo número</u>	<u>DE_{50} (mg/kg)^a</u>
114	2	4,7
115	3	8,0
116	4	9,9
117	6	5,3
118	7	12,3
119	8	16,0
120	9	7,7
121	10	49,3
122	11	35,7
123	12	4,9
124	13	21,6

25

30

1	<u>Ejemplo número</u>	<u>Compuesto preparado en el Ejemplo número</u>	<u>DE₅₀ (mg/kg)^a</u>
	125	14	8,0
	126	15	38,0
	127	16	7,0
5	128	17	12,9
	129	18	17,9
	130	19	8,9
	131	20	27,3
	132	21	47,5
10	133	22	7,8
	134	23	5,0
	135	25	2,8
	136	26	7,6
	137	27	5,7
15	138	28	3,8
	139	29	6,9
	140	30	7,7
	141	31	11,7
	142	32	7,4
20	143	33	37,2

a- Todos en mg de sal de diclorhidrato, excepto el Ejemplo 115 (mg. de base libre)

EJEMPLO 144

25 Capacidad de la m- \bar{N} ,N-di(n-hexadecil)aminometil7-N-(p-hidroxi-fenil)-benzamidina para inducir interferón en la circulación.

Una cantidad del compuesto indicado se funció con pesos iguales de polisorbato 80 y glicerina. La mezcla se homogeneizó después en NaCl 0,14M caliente que contenía 0,01

1 de fosfato de sodio, pH 7 (PBS). La emulsión de aceite en
 agua resultante se diluyó inmediatamente con PBS.

5 A ratones Suizos hembra (20-25 g de peso corporal)
 se les inyectó intraperitonealmente una cantidad de la emul-
 sión diluida anterior, que contenía 25 mg del compuesto
 indicado/kg de peso corporal. A las ocho, doce, dieciséis
 y veinte horas después de la inyección se tomaron muestras
 de plasma de los ratones. Estas muestras se sometieron des-
 pués a una dilución en serie. Se incubaron fibroblastos de
 10 ratón L-929 sobre placas de microvaloración con partes ali-
 cuotas de las diversas muestras de plasma diluido en forma
 gradual en serie, durante dieciocho horas a 37°C. Las mon-
 capas de fibroblastos se lavaron después con un medio exen-
 to de proteínas y se inocularon con 10-40 veces la TCID₅₀,
 15 la dosis a la que el 50% de los cultivos están infectados,
 de virus de estomatitis vesicular (VSV). Se dejó que los
 virus se absorbieran durante una hora antes de añadir 0,2
 ml de medio de mantenimiento. Los cultivos se marcaron y
 analizaron alrededor de veinticuatro a cuarenta y ocho ho-
 20 ras después, y se determinó el nivel de interferón en plas-
 ma, el inverso de la dilución de plasma a la que el cincuen-
 ta por ciento de los cultivos están protegidos. Se obtuvie-
 ron los datos siguientes:

Niveles de interferón en plasma (unidades/ml)

25	<u>Tiempo (h.) después de la inyección</u>			
	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>16</u>	<u>20</u>
	102	276	143	76

EJEMPLOS 145-150

30 De modo similar al descrito en el Ejemplo 144, se
 determinó la capacidad de inducir el interferón en la cir-

1 culación para los compuestos indicados a continuación.

Ejemplo número	Compuesto preparado en el Ejemplo nº	Niveles de interferón en plasma (unidades/ml)			
		Tiempo (h.) después de la inyección			
		8	12	16	20
145	2	76	116	56	48
146	24	26	60	110	102
147	25	<17	114	34	154
148	27	37	95	100	71
149	28	38	160	126	49
150	30	66	87	61	64

10 EJEMPLO 151

Pueden prepararse compuestos en los que R_1 y R_2 no son ambos n-(hexadecilo) y/o el anillo de fenilo de la fórmula I no está sustituido en meta, de modo similar al descrito en los Ejemplos 1-33 para los correspondientes compuestos de m- $\sqrt{N,N}$ -di(n-hexadecilo) usando los materiales de partida apropiados, y se someten a ensayo para determinación de la actividad antivírica de modo similar al descrito en el Ejemplo 113.

20

25

30

01097

1

REIVINDICACIONES

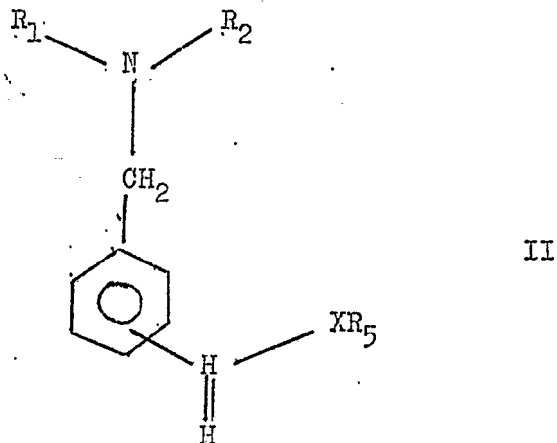
5

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 benzamidas de la fórmula general II

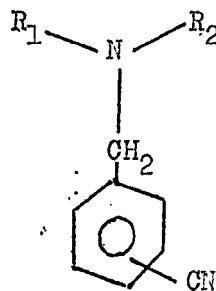
15



20

en donde R_1 y R_2 son cada uno alcohilo de 12 a 24 átomos de carbono, R_5 es un grupo alcohilo inferior y X es oxígeno y azufre, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

25



30

20097

1

con R_5 XH en donde R_1 , R_2 , R_5 y H son como se ha definido antes.

2ª.- Procedimiento para la preparación de benzamidos.

5

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

Esta Memoria consta de TREINTA Y SIETE hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22. SET. 1977

10

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder



15

20

25

30

20097

VAL

