



327089

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 24 de Mayo de 1.966, con el número 327.089
en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183/193 Euston Road, London, Inglaterra, por:

"UN METODO PARA PREPARAR ALFA-DITIOSEMICARBAZONAS"

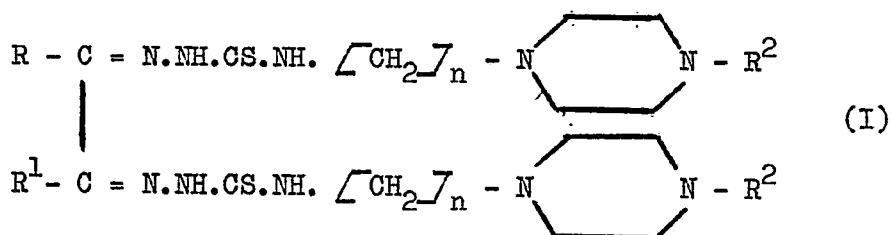
=====

Esta invención se refiere a alfa-ditiosemicarbazonas que tienen actividad contra la coccidiosis.

Los compuestos son de la fórmula (I) siguiente:

28.2.67.

327089



5

en la que R y R¹ son iguales o diferentes, y cada uno de ellos es hidrógeno o un grupo alcohilo, ciclohexilo, bencilo, fenilo, fenilo sustituido por halógeno, o alcohiloxialcohilo, R² es un grupo alcohilo, y n tiene un valor entero de 1 a 8, y preferiblemente de 2 a 5.

10

En la definición anterior, "alcohilo" significa un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono.

15

Los compuestos son básicos y pueden presentarse en forma de sales de adición de ácidos: la mitad ácida ha de escogerse de tal modo que la sal de adición de ácido sea aún farmacológicamente aceptable para los animales, pero por lo demás el ácido empleado no es un factor importante; pueden emplearse, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido oxálico o ácido sulfúrico, en la proporción de 1 a 4 equivalentes de ácido por un equivalente de un compuesto de la fórmula 1. No obstante, no hay ventaja evidente en emplear sales de adición de ácido, y se prefieren los compuestos básicos de fórmula (I).

20

25

Los compuestos en los que tanto R como R¹ son átomos de hidrógeno son menos activos que los demás compuestos de fórmula (I). Los compuestos preferidos son aquellos en los que R y R¹ son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un grupo metilo o fenilo. Los compuestos

30



particularmente preferidos son la acetilbenzoil di-4-beta-(4-metilpiperazinil-1)etiltiosemicarbazona (668064), la acetilbenzoil di-4-beta-(4-etilpiperazinil-1)etiltiosemicarbazona (560065), la biacetil di-4-beta-(4-etilpiperazinil-1)etiltiosemicarbazona (559065) y la acetilbenzoil di-4-beta-(4-n-propilpiperazinil-1)etiltiosemicarbazona (150066); un compuesto especialmente preferido es la acetilbenzoil di-4-beta-(4-metilpiperazinil-1)etiltiosemicarbazona, al que después se denominará en la Memoria 668064.

10 Así pues, en uno de sus aspectos, esta invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), y en particular los que anteriormente se han señalado como preferidos.

15 La coccidiosis es una enfermedad de considerable importancia económica en los animales domésticos en todo el mundo, y particularmente en todas las formas de aves de corral, y es causada por miembros de los géneros Eimeria e Isospora del grupo taxonómico Coccidia.

20 La actividad de los compuestos se observó primeramente administrando los compuestos básicos en la dieta de pollos infectados con Eimeria Tenella; los compuestos fueron efectivos para detener la evolución de la enfermedad. Los compuestos básicos se administraron después, a concentraciones entre 0,003 y 0,05% en peso del alimento, a aves infectadas artificialmente con especies de Eimeria. Como ilustración del grado de actividad, el 668064 era profilácticamente activo a un 0,003 hasta 0,007% contra el E. Tenella y el E. maxima, y a un 0,005 hasta 0,015% frente al E. acervalina y el E. necatrix.
30 Este compuesto, y otros compuestos de la fórmula (I) eran

327089



activos también frente a otras formas de Coccidios, y en otros animales distintos de las aves de corral. Al emplear algunos de los compuestos de la fórmula (I) menos preferidos se necesitaron dosis más elevadas, y cuando se emplearon sales de adición de ácido, las dosis tuvieron que aumentarse del modo correspondiente para compensar la parte de ácido inactiva de la molécula.

Si han de reprimirse solamente el E. tenella y el E. maxima, pueden emplearse con éxito, bajo condiciones controladas, dosis de 0,005% en peso/peso de 668064 en la ración alimenticia, o aproximadamente 50 g. de droga por tonelada de alimento, pero bajo condiciones naturales se prefieren dosis de hasta 100 g. Si han de reprimirse otras especies, se necesitan dosis más elevadas, como por ejemplo 100 a 200 g. de droga por tonelada de alimento.

Sin embargo, los compuestos de la fórmula (I) pueden añadirse a otros coccidiostáticos para obtener un coccidiostático de amplio espectro. Así, por ejemplo, los compuestos pueden mezclarse con sulfaquidina, o con otros coccidiostáticos conocidos. Las dosis necesarias variarán entonces según la cantidad del otro agente coccidiostático presente y de su grado de actividad. Los efectos de los compuestos de la fórmula (I) con otros coccidiostáticos parecen indicar que las actividades son puramente aditivas.

Los compuestos de la fórmula (I) se administran oralmente, y pueden presentarse solos, en un compuesto formulado farmacéutico, como aditivo en la comida o bebida de los animales, o en forma de comida o bebida final que contiene el compuesto.

327089



La dosis de compuesto requerida es tal que normalmente no es conveniente administrar el compuesto sólo, excepto en condiciones de laboratorio. Ejemplos de compuestos formulados farmacéuticos que contienen un compuesto de la fórmula (I) son tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, suspensiones, disoluciones y emulsiones, que pueden contener diluyentes, agentes aglutinantes, agentes dispersantes, agentes tensioactivos, agentes lubricantes, agentes de revestimiento, agentes aromatizantes, agentes colorantes, disolventes, agentes espesantes, agentes de suspensión u otros aditivos farmacéuticamente aceptables, y estos compuestos formulados pueden presentarse en forma de dosis unitarias o en forma de dosis múltiples. Los compuestos formulados pueden contener otros coccidiostáticos u otros aditivos activos, tales como antibióticos, vitaminas, sustancias minerales u otros agentes terapéuticos, aunque ha de tenerse especial cuidado en asegurarse de que los ingredientes son compatibles.

No obstante, los compuestos se presentan preferiblemente en forma de un aditivo que ha de ser mezclado con la comida o bebida de los animales. Este aditivo puede ser de por sí una formulación farmacéutica como las descritas anteriormente, o puede ser un aditivo concentrado para la bebida o de pre-mezcla para la comida, que contiene el compuesto de fórmula (I) en una forma diluída en comparación con el compuesto sólo, pero en una forma más concentrada que la que se administra finalmente al animal. Este método de presentación es particularmente adecuado para su empleo en las aves de corral. Como pre-mezcla alimenticia, el compuesto, juntamente con cualquier otro

327089



agente activo compatible, tal como otros coccidiostáticos, antibióticos, vitaminas o sustancias minerales, que se requiera, se mezcla con vehículos o diluyentes tales como salvado, maíz molido, cebada u otro cereal, salvado de trigo, cáscaras, sustancias vegetales comestibles, harina, harina de glicina, migas y sustancias alimenticias similares, y posiblemente otros diluyentes, tales como piedra caliza y arena trituradas, y los componentes se mezclan en toda su masa por medio de técnicas convencionales tales como trituración, agitación, molienda o volteo. La mezcla se presenta después en forma de un polvo u otra composición en partículas pequeñas, o puede transformarse posteriormente en gránulos o aditivos similares para el alimento. Esta pre-mezcla alimenticia se añade después a otros alimentos a una concentración de, por ejemplo, 1 kilogramo de pre-mezcla por quintal de alimento, según la concentración de los componentes activos en la pre-mezcla. Se observará que pueden prepararse pre-mezclas a todas las concentraciones, desde el compuesto de fórmula (I) con trazas de diluyentes hasta alimentos que están prácticamente en su forma final. Pueden producirse alternativamente como es natural, alimentos mezclados y preparados que contienen el compuesto de la fórmula (I) en una forma adecuada para su administración directa a las aves. Si los compuestos de la fórmula (I) se presentan como aditivos para la bebida, están normalmente en forma de sus sales de adición de ácido. La sustancia puede presentarse en una forma sólida finamente dividida, si se desea juntamente con otros aditivos solubles, o puede presentarse en forma de un concentrado que contiene el compuesto en disolución en

327089

16 JUL.



5 disolventes adecuados. Este polvo o concentrado se añade después al agua. Este método de presentación en forma de un aditivo para la bebida no es tan adecuado como un aditivo para la comida, porque el consumo de bebida por las aves de corral es más variable que el consumo de comida, y por tanto la dosificación profiláctica no es tan exacta.

10 Así pues, en otro de sus aspectos, esta invención proporciona un método para la prevención de la coccidiosis en los animales domésticos, particularmente en las aves de corral, que comprende administrar oralmente un compuesto de la fórmula (I) al animal o ave en peligro.

15 En otro de sus aspectos, la invención proporciona compuestos formulados para su administración oral a los animales, compuestos formulados que contienen un compuesto de la fórmula (I).

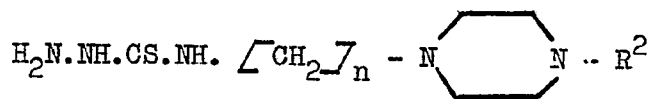
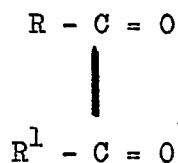
20 En otro aspecto aún, la invención proporciona un método para fabricar tales formulaciones, que comprende incorporar el compuesto en la formulación por medio de técnicas conocidas de preparación de alimentos y productos farmacéuticos.

Particularmente, la invención proporciona las anteriores realizaciones en las que el compuesto de fórmula (I) es uno de los compuestos preferidos.

25 Los compuestos de la fórmula (I) se preparan haciendo reaccionar en disolución ácida un glioxal de la fórmula (II) con dos proporciones moleculares de una tiousemicarbazida 4-sustituída de la fórmula (III).

327089

16



5

(II)

(III)

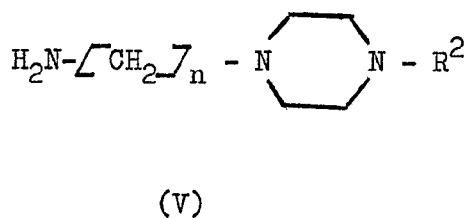
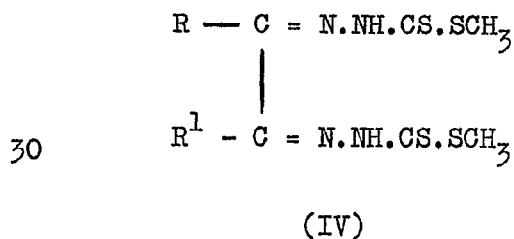
en las que R, R¹, R² y n tienen los significados anterior-
 mente definidos. Las proporciones de los compuestos (II)
 y (III) han de calcularse preferiblemente de modo que es-
 10 tén en la relación correcta de 1 equivalente de (II) a 2
 equivalentes de (III). Si hay presente exceso de (II) pue-
 de producirse algo de mono-tiosemicarbazona, y hay presen-
 te un exceso de (III), éste actúa como contaminante en la
 purificación del producto de fórmula (I); por lo demás
 15 las proporciones no son críticas. La elección de disolven-
 te no es crítica, y puede emplearse cualquier disolvente
 adecuado que no entre a formar parte de la reacción, si
 bien es conveniente y se prefiere el etanol. Las tiosemi-
 carbazidas de la fórmula (III) son sustancias básicas, y
 20 el pH de la mezcla de reaccionantes y disolventes ha de
 estar en la zona ácida; los ácidos muy fuertes podrían
 dar lugar a reacciones secundarias y por lo tanto se pre-
 fieren disoluciones débilmente ácidas, empleándose el áci-
 do clorhídrico como ácido conveniente, aunque esto no es
 25 crítico. Muchas de las dicetonas de la fórmula (II) son
 aceites que no entran necesariamente en disolución antes
 de la reacción, y en el contexto han de hacerse referen-
 cias a los disolventes adecuados de los compuestos de la
 fórmula (III) y los productos de la fórmula (I). La reac-
 30 ción se efectúa calentando los reaccionantes conjuntamente,



en presencia del disolvente acidificado. Con algunos glio-
 xales de fórmula (II) la reacción es completa en pocos mi-
 nutos, pero con glioxales menos solubles puede tardar más:
 en la práctica, un calentamiento durante 1/2 hora es sufi-
 5 ciente para asegurarse de que la reacción es completa.
 Usualmente, los productos de la fórmula (I) son solubles,
 en forma de sus sales de adición de ácido, en el medio di-
 solvente ácido caliente. Así pues, puede ser necesario en-
 friar y hacer básica la mezcla para separar el producto.
 10 Un método menos satisfactorio es separar el disolvente
 por evaporación, dejando la sal de adición de ácido del
 compuesto de fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (I)
 pueden purificarse por recristalización a partir de un di-
 solvente adecuado tal como el acetato de etilo, o por me-
 15 dio de otras técnicas convencionales.

Así pues, en otro de sus aspectos, esta inven-
 ción proporciona un método para preparar un compuesto de
 fórmula (I) sustancialmente como se ha descrito anterior-
 mente.

20 Alternativamente, los compuestos de la fórmu-
 la (I) pueden sintetizarse haciendo reaccionar una molécu-
 la de la glioxal bis(metilcarboditioilhidrazona) apropia-
 da de fórmula IV con dos moléculas de la omega-4'-alcohol
 piperazin-1'-ilalcoholamina apropiada de fórmula (V), eli-
 25 minando así metilmercaptano para producir la ditiosemicar-
 bazona de fórmula (I)



327089



La reacción puede efectuarse calentando los reaccionantes conjuntamente, preferiblemente en un disolvente adecuado. La mayor parte de los compuestos de la fórmula (IV) son sólidos y la mayoría de las aminas de la fórmula (V) son líquidos. Si se emplea un disolvente, ha
5 de elegirse uno que no puede formar parte de la reacción y que tenga un punto de ebullición inferior al de la amina de fórmula (V), pero preferiblemente lo suficientemente alto para permitir que se emplee una temperatura de
10 reacción adecuada, ya que la reacción no es siempre rápida: el etanol es uno de estos disolventes adecuados, pero ha de evitarse el empleo de cetonas y aldehidos. Es necesario calentar las sustancias reaccionantes conjuntamente durante períodos de entre 1/2 hora y 8 horas para conse-
15 guir buenos rendimientos. El producto sólido de la fórmula (I) se separa de la disolución, y después de un enfriamiento puede separarse por filtración. Los compuestos de la fórmula (IV), que son sólidos también, no son solubles en ácido clorhídrico y cualquier material de partida de
20 la fórmula (IV) inalterado puede separarse de los compuestos de la fórmula (I) disolviendo el producto en ácido clorhídrico y separando por filtración el material de par-
25 tida. El compuesto básico de la fórmula (I) puede precipitarse de nuevo haciendo básica la disolución; después puede purificarse por medio de técnicas convencionales. Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) puede extraer-
se de la mezcla de reacción inicial separando por destilación el disolvente en exceso, extrayendo con disolvente el producto de la fórmula (I) con un disolvente selectivo
30 tal como el cloroformo, y recuperando y purificando el



compuesto de fórmula (I) por medio de técnicas convencionales. Se prefiere el primer método de tratar y obtener el producto.

5 Así pues, en aún otro de sus aspectos, esta invención proporciona la síntesis alternativa anteriormente descrita de los compuestos de la fórmula (I).

La segunda síntesis no es tan conveniente como el primer método descrito.

10 Habiendo ya descrito la invención, los ejemplos siguientes ilustran con más detalle la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

Ejemplo 1

15 la) Preparación de 4-beta-(4-metilpiperazinil-1)etiltiosemicarbazida

Se hicieron hervir bajo reflujo durante 7 horas metilcarboditioilhidrazona de acetofenona (116 g) (preparada por el método de Kazakov y Postovskii, Doklady Akad. Nauk S.S.S.R., 1960, vol. 134, 824, resumido en C.A., 1961, 55, 6483^a), y 1-metil-4-beta-aminoetilpiperazina (73 g) en metanol (600 ml.). El metanol se separó por destilación en vacío. Del sólido residual se eliminó por succión, una pequeña cantidad de impureza aceitosa; se lavó con 100 ml. de éter, y se recrystalizó a partir
25 de una mezcla de partes iguales de benceno y petróleo ligero (p. de ebul. 80-100°C) para dar 4-beta-(4-metilpiperazinil-1)-etiltiosemicarbazona de acetofenona en forma de cristales incoloros, de p. de f. 167-168°C.

30 Se disolvió en agua (150 ml.) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml.) 4-beta-(4-metilpiperazinil-1)etil

327089



16 JUN

5 tiosemicarbazona de acetofenona (31,9 g.), y se sometió a destilación por vapor de agua hasta que ya no hubo acetofenona presente en el destilado. El pH de la disolución antes de comenzar la destilación por vapor de agua ha de ser de aproximadamente 1-2, y una vez finalizada la destilación, de aproximadamente 2-3. El producto que hay en disolución es 4-beta-(4-metilpiperazinil-1)etiltiosemicarbazida en forma de su sal de adición de ácido de diclorhidrato.

10 Como operación opcional, la disolución de diclorhidrato de 4-beta-(4-metilpiperazinil-1)etil tiosemicarbazida resultante de la destilación por vapor de agua, se evaporó hasta sequedad en vacío, el residuo aceitoso se secó separando del mismo por destilación varias porciones
15 de metanol, y finalmente se obtuvo en forma cristalina por medio de una ebullición prolongada con metanol seco. El sólido incoloro se filtró, se lavó y se secó para dar diclorhidrato de 4-beta-(4-metilpiperazinil-1)etiltiosemicarbazida, de p. de f. 180-181°C.

20 lb) Reacción de acetilbenzoilo con tiosemicarbazida procedente de la), para dar acetilbenzoil di-4-beta-(4-metilpiperazinil-1)etil-tiosemicarbazona.

25 Se añadió acetil benzoilo (7,4 g.) disuelto en unos cuantos ml. de etanol, a la disolución de diclorhidrato de 4-beta-(4-metilpiperazinil-1) etil tiosemicarbazida resultante de la anterior destilación por vapor de agua, y la mezcla se hizo hervir bajo reflujo durante 1/2 hora con agitación vigorosa. La disolución se enfrió y se hizo fuertemente básica por adición de un gran exceso de
30 disolución saturada de carbonato de sodio. La ditiosemi-



carbazona que se separó en forma gelatinosa, de filtración lenta, se extrajo con cloroformo, se secó la disolución en cloroformo, y se separó el disolvente por destilación para dar un aceite que solidificó rápidamente y se re-
5 cristalizó (preferiblemente después de molerlo y lavarlo con un poco de éter) a partir de acetato de etilo, para dar acetilbenzoil di-4-beta-(4-metilpiperazinil-1)etiltio-
semicarbazona (nº de ref. B.W. 668064) en forma de agujas casi incoloras, de p. de f. 181-182°C.

10 Alternativamente, la ditiosemicarbazona requerida se separó de algo de monotiosemicarbazona, que invariablemente la contamina, por disolución en la cantidad teórica de ácido clorhídrico 2N necesaria para convertirla en su diclorhidrato, evaporación hasta sequedad, y recris-
15 talización a partir de etanol que contiene un poco de agua, para dar diclorhidrato de acetilbenzoil di-4-beta-(4-metilpiperazinil-1)etiltiosemicarbazona en forma de placas de color amarillo pálido, de p. de f. 201-202°C.

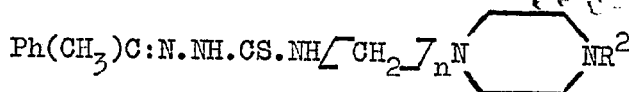
20 Si se lleva a cabo la operación opcional de separar la tiosemicarbazida intermedia de la parte la), dicha tiosemicarbazida se hace reaccionar después con la cantidad teórica de acetilbenzoilo como se ha descrito anteriormente, para dar la ditiosemicarbazona requerida (668064).

25

Ejemplos 2-13

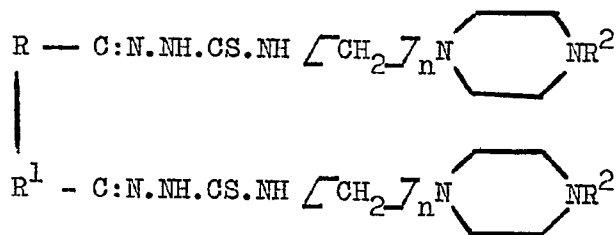
Por el método descrito en el primer párrafo del Ejemplo la), se obtuvieron los siguientes nuevos productos intermedios de la fórmula general

327089



Ejemplo de sustancia intermedia	n	R ²	Disolvente para la cristalización	P. de f., °C
(i)	2	Etilo	benceno/éter de petróleo (p. de ebul. 60-80°C)	145-147
(ii)	2	n-propilo	"	132-133
(iii)	2	iso-propilo	metanol	165
(iv)	3	Metilo	benceno/éter de petróleo (p. de ebul. 60-80°C)	108

Después se convirtieron en la sal de tiosemi-carbazida adecuada como se describe en el segundo párrafo de la). Empleando una de estas sustancias intermedias y el glioxal adecuadamente sustituido de la fórmula R¹.CO.CO.R², se prepararon por los métodos del ejemplo lb) las ditiosemicarbazonas siguientes, de la fórmula general



En la mayoría de los casos no fue necesario extraer con cloroformo la ditiosemicarbazona precipitada después de la basificación de la disolución de reacción inicial; simplemente, el producto se separó por filtración y se purificó por recristalización.

327089

327089



Ejemplo	ref. B.V. nº	R	R ¹	n	R ²	Disolvente para cris- talización	F. de f. °C
2	118066	H	H	2	Met.	etanol	228-229º (con descomp.)
3	119066	H	Met.	2	Met.	etanol acuoso	234-235º (con descomp.)
4	175066	H	CH ₃ EtOOH	2	Met.	etanol acuoso	160-165º (con descomp.) (oxalato diácido)
5	152066	H	ciclohexilo	2	Met.	acetato de etilo	189-190º (con descomp.)
6	667064	Met.	Met.	2	Met.	cloroformo/metanol	259º (con descomp.)
7	559065	Met.	Met.	2	Et	cloroformo/metanol	253º (con descomp.)
8	149066	Met.	Met.	2	n-Prop.	cloroformo/metanol	240º (con descomp.)
9	560065	Met.	fenilo	2	Et	acetato de etilo	150-151º (con descomp.)
10	150066	Met.	fenilo	2	n-Prop.	acetato de etilo	165-166º (con descomp.)
11	169066	Met.	p-ClPh (1)	2	Met.	etanol	207-208º (con descomp.)
12	153066	Met.	PhCH ₂ (2)	2	Met.	metanol	193-195º (con descomp.)
13	179066	PhCH ₂ (2)	PhCH ₂ (2)	2	Met.	etanol	219º (con descomp.)
14	236066	Met.	Met.	2	iso-Prop.	cellosolve	232º (con descomp.)
15	38065	Met.	Met.	3	Met.	etanol	205º (con descomp.)
16	118065	Met.	fenilo	3	Met.	benceno/petróleo (éter) p. de ebull. 60-80ºC	140º (con descomp.)

(1) p-clorofenilo

(2) fenil CH₂

"Cellosolve" es la marca registrada en los Estados Unidos para el 2-etoxietanol de la Union Carbide Ltd.

327089

Ejemplo	ref. B.W. nº	R	R ¹	n	R ²	Dis tal
2	118066	H	H	2	Met.	etan
3	119066	H	Met.	2	Met.	etan
4	175066	H	CH ₃ EtOCH	2	Met.	etan
5	152066	H	ciclohexilo	2	Met.	acet
6	667064	Met.	Met.	2	Met.	clor
7	559065	Met.	Met.	2	Et	clor
8	149066	Met.	Met.	2	n-Prop.	clor
9	560065	Met.	fenilo	2	Et	acet
10	150066	Met.	fenilo	2	n-Prop.	acet
11	169066	Met.	p-ClPh ⁽¹⁾	2	Met.	etan
12	153066	Met.	PhCH ₂ ⁽²⁾	2	Met.	meta
13	179066	PhCH ₂ ⁽²⁾	PhCH ₂ ⁽²⁾	2	Met.	etan
14	236066	Met.	Met.	2	iso-Prop.	cello
15	38065	Met.	Met.	3	Met.	etan
16	118065	Met.	fenilo	3	Met.	bence ebull.

(1) p-clorofenilo

(2) fenil CH₂

"Cellosolve" es la marca registrada en los Estados Unidos para el 2-etoxietanol

2.9.67.

327089



2	Disolvente para cristalización	P. de f. °C
	etanol	228-229° (con descomp.)
	etanol acuoso	234-235° (con descomp.)
	etanol acuoso	160-165° (con descomp.) (oxalato diácido)
	acetato de etilo	189-190° (con descomp.)
	cloroformo/metanol	259° (con descomp.)
	cloroformo/metanol	253° (con descomp.)
.	cloroformo/metanol	240° (con descomp.)
	acetato de etilo	150-151° (con descomp.)
.	acetato de etilo	165-166° (con descomp.)
	etanol	207-208° (con descomp.)
	metanol	193-195° (con descomp.)
	etanol	219° (con descomp.)
p.	cellosolve	232° (con descomp.)
	etanol	205° (con descomp.)
	benceno/petróleo (éter) p. de ebull. 60-80°C	140° (con descomp.)

2-etoxietanol de la Union Carbide Ltd.



327089

Ejemplo 17

Se preparó una disolución caliente de ditio-
 carbazinato de metilo (42 g.) en etanol (100 ml.) que con-
 tenía 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado, y se le
 5 añadió gota a gota y con agitación durante un período de
 15 minutos una disolución de diacetilo (14,8 g.) en eta-
 nol (400 ml.). Durante la adición comenzó a separarse bu-
 tano-2,3-diona bis-(metilcarboditioil hidrazona). La mezcla
 se calentó bajo reflujo durante 1 hora más, y después la
 10 hidrazona se separó por filtración y se lavó con etanol
 caliente. Tenía un punto de fusión de 220°C, con descompo-
 sición.

Una mezcla de esta butano-2,3-diona bis-(metil-
 carboditioil hidrazona) (4 g.) con 1-beta-aminoetil-4-me-
 15 tilpiperazina (5,9 g.) en etanol (20 ml.) se hizo hervir
 bajo reflujo durante 8 horas. Durante este período, el
 producto se separó de la disolución. Después de enfriarla,
 la mezcla se filtró. El sólido se disolvió en ácido clor-
 hídrico 0,5 N (50 ml.), se separó por filtración y se de-
 20 sechó algo de material insoluble, la disolución se hizo
 básica por adición de disolución de carbonato de sodio, y
 la base precipitada se separó por filtración, se secó y
 se recristalizó a partir de "cellosolve" (véase anterior-
 mente 2-etoxietanol), para dar butano-2,3-diona di-(4-be-
 25 ta-4'-metil-1'-piperazinoetiltiosemicarbazona) (ref. B.W.
 nº 667064), que tenía un punto de fusión de 259°C, con des-
 composición.

Ejemplo 18

30 Se preparó bencil bis-(metilcarboditioil hidra

327089



zona), de p. de f. 180-181°C (con descomposición) por un
método similar al descrito en la primera parte del ejem-
plo 17. 12 g. de este producto se suspendieron en una mez-
cla de 4-metil-1-beta-aminoetilpiperazina (45 g.) y eta-
5 nol (45 ml.) y la mezcla se hizo hervir bajo reflujo du-
rante 1 hora. El etanol se separó por destilación bajo un
vacío de bomba de agua. El residuo se diluyó con agua, el
aceite se extrajo con cloroformo, y la disolución en clo-
roformo se lavó con agua, se secó y se evaporó, para dar
10 un residuo viscoso. Este último se disolvió en un poco de
etanol. La adición de petróleo ligero (p. de ebul. 40 -
60°C) hizo precipitar un material cristalino que se re-
cristalizó a partir de una mezcla de benceno y petróleo
ligero (p. de ebul. 40-60°C), para dar bencil di-4-beta-
15 (4-metilpiperazinil-1)etil-tiosemicarbazona (ref. B.W. nº
176066) en forma de prismas amarillos, de p. de f. 207 -
208°C (con descomposición).

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en Gran Bretaña, el 25 de Mayo de 1.965, bajo
20 el número 22006/65 prov., se acoge a los beneficios del
artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
trial.

N O T A

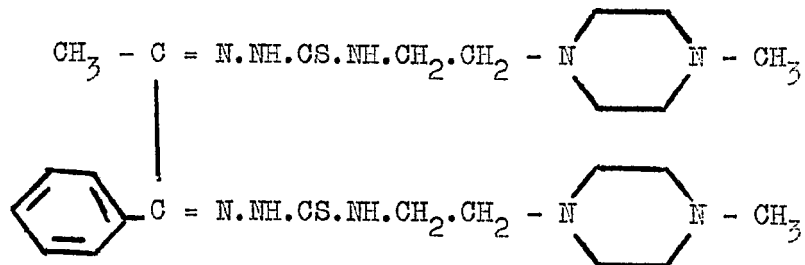
Los puntos de invención propia y nueva que se
24 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patenu

327089



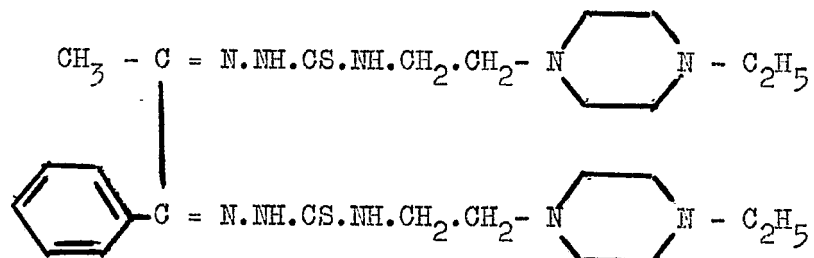
R¹ son iguales o diferentes y cada una de ellas es un grupo metilo o fenilo.

3.- Un método para preparar



5 o una sal de adición de ácido del mismo, en el cual se hace reaccionar una proporción molecular de acetilbenzoilo con dos proporciones moleculares de 4-beta-4'-metilpiperazin-1'-iletiosemicarbazida en un disolvente con un pH ácido.

4.- Un método para preparar

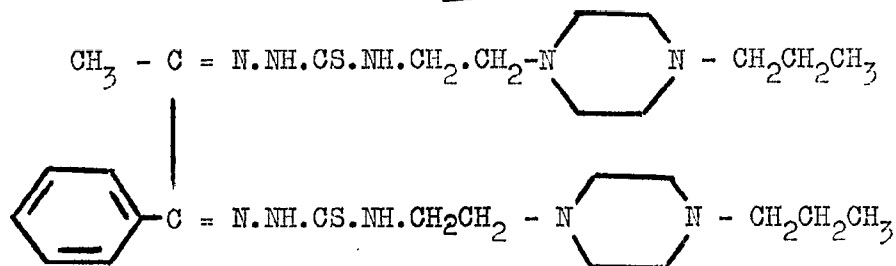
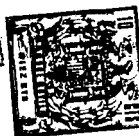


10 o una sal de adición de ácido del mismo, en el cual se hace reaccionar una proporción molecular de acetilbenzoilo con dos proporciones moleculares de 4-beta-4'-etilpiperazinil-1-etiltiosemicarbazida en un disolvente con un pH ácido.

15
28.2.67.

5.- Un método de preparar

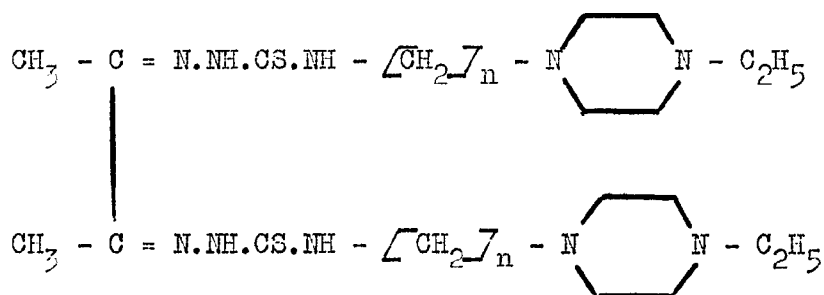
327089



o una sal de adición de ácido del mismo, en el cual se ha
 ce reaccionar una proporción molecular de acetilbenzoilo
 con dos proporciones moleculares de 4-beta-4'-n-propilpi-
 perazin-1'-iletiltiosemicarbazida en un disolvente con un
 pH ácido.

5

6.- Un método para preparar



o una sal de adición de ácido del mismo, en el cual se ha
 ce reaccionar una proporción molecular de butano-2,3-diona
 con dos proporciones moleculares de 4-beta-4'-etilpiperazin
 -1'-iletiltiosemicarbazida en un disolvente con un pH áci
 do.

10

7.- Un método para la preparación de una glio
 xal di-4-omega-4'-alcohol-piperazin-1'-ilalcoholitiosemi-
 carbazona de fórmula (I) como se define en los puntos pre
 cedentes que comprende la reacción de un glixal de fórmu

15

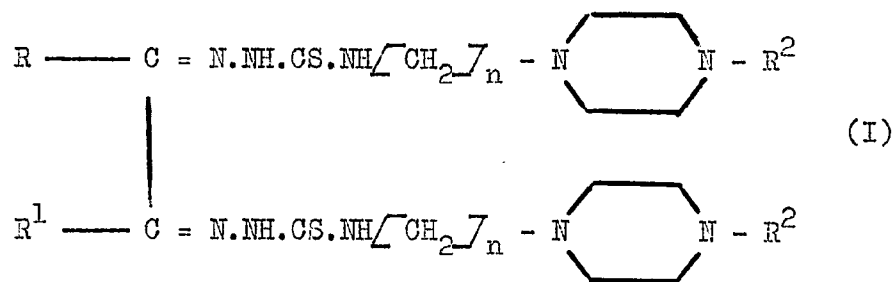
23.2.57.



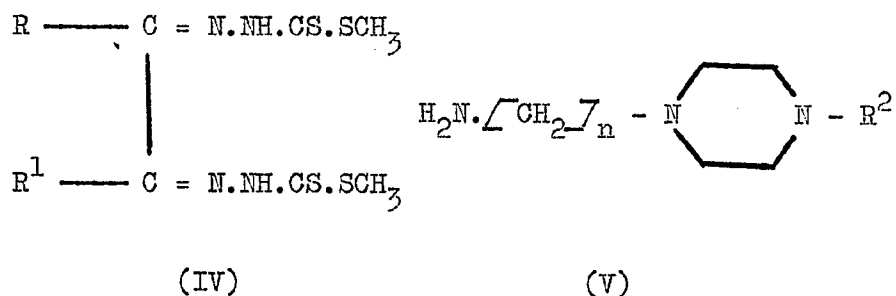
la (II) como se define más arriba con una tiosemicarbazi-
da de fórmula (III) como se define más arriba sustancial-
mente como se describe en los puntos precedentes con re-
ferencia particular a los ejemplos.

5

8.- Un método para preparar un compuesto de
fórmula (I):



10 en el cual R y R¹ son iguales o diferentes y cada uno de
ellos es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, ciclo
hexilo, bencilo, fenilo, fenilo sustituido por halógeno,
o alcoxialcoholo, R² es un grupo alcoholo y n tiene un va-
lor entero de 1 a 8, en el cual se hace reaccionar una
proporción molecular de un compuesto de fórmula (IV) con
dos proporciones moleculares de un compuesto de fórmula
(V).



14

28.2.67.

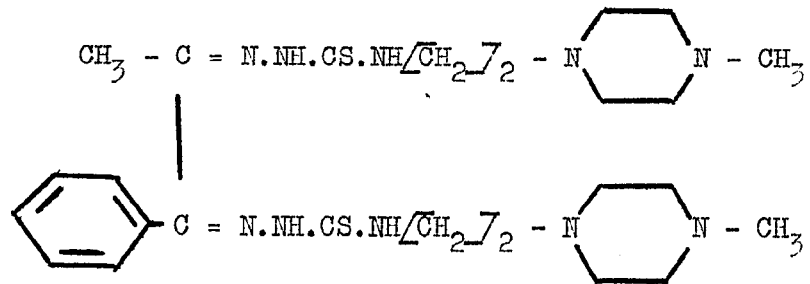
9.- Un método como se reivindica en el punto

327089



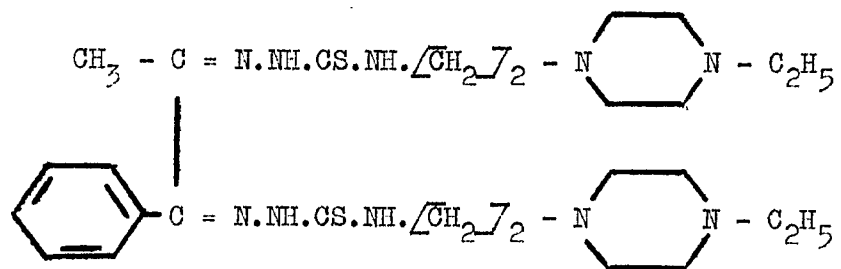
8, en el cual se preparan compuestos en los cuales R y R¹ son iguales o diferentes, y cada uno es un grupo metilo o fenilo.

10.- Un método para preparar



5 en el cual se hace reaccionar una proporción molecular de acetilbenzoil bis(metilcarboditioilhidrazona) con dos proporciones moleculares de beta-4-metilpiperazin-1-iletilamina.

11.- Un método para preparar



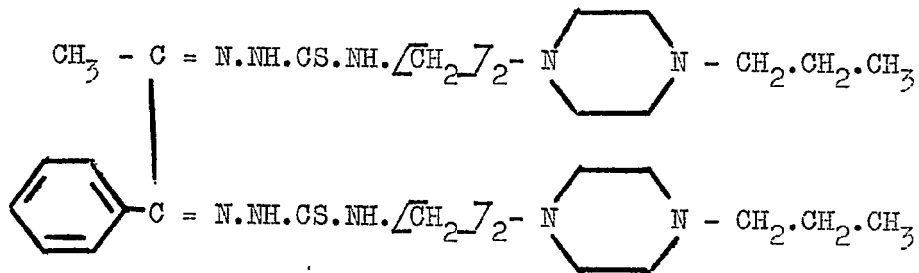
10 en el cual se hace reaccionar una proporción molecular de acetilbenzoil bis(metilcarboditioilhidrazona) con dos proporciones moleculares de beta-4-etilpiperazin-1-iletilamina.

13

12.- Un método para preparar

28.2.67.

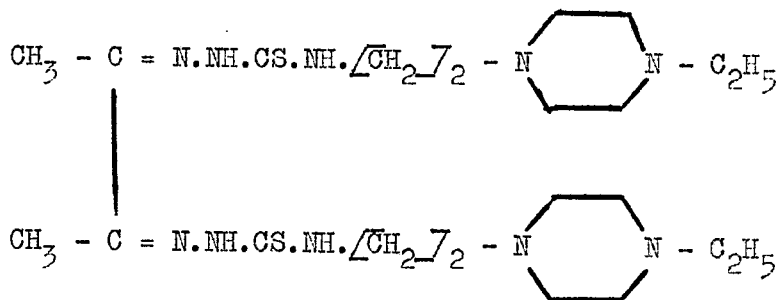
327089



en el cual se hace reaccionar una proporción molecular de acetilbenzoil bis(metilcarboditioilhidrazona) con dos proporciones moleculares de beta-4-n-propilpiperazin-1-iletillamina.

5

13.- Un método para preparar



en el cual se hace reaccionar una proporción molecular de butano 2,3-diona bis(metilcarboditioilhidrazona) con una proporción molecular de beta-4-etilpiperazin-1-iletillamina.

10

14.- Un método para preparar una glioxal bis-4-omega-4'-alcohol piperazin-1'-ilalcoholitiosemicarbazona de fórmula (I) como se define más arriba, que comprende hacer reaccionar una glioxal bis (metilcarboditioilhidrazona) de fórmula (IV) como se define más arriba con una

15
28.2.67.

327089



omega-4-alcoholpiperazin-1-ilalcoholamina de fórmula (V) como se define más arriba sustancialmente como se describe en los puntos precedentes con referencia particular a los ejemplos.

5 15.- Un método para preparar una formulación que contiene un compuesto de la fórmula (I) como se define en el punto 8 juntamente con un vehículo no tóxico, cuyo método comprende mezclar los ingredientes por técnicas conocidas en la técnica farmacéutica y de preparación de
10 alimentos.

16.- Un método como se reivindica en el punto 15, en el cual el vehículo no tóxico es un alimento de animales.

15 17.- Un método para evitar la coccidiosis en animales, que comprende la administración por vía oral al animal en peligro de un compuesto preparado por el método del punto 1.

18.- Un método como se reivindica en el punto 17 para prevenir las infecciones de Eimeria en aves de corral.
20

19.- Un método como se reivindica en los puntos 17 ó 18 en el cual el compuesto es como se define en el punto 2.

20.- Un método como se reivindica en los puntos 17, 18 ó 19 en el cual el compuesto de fórmula (I) es acetilbenzoil di-4-beta-4'-metilpiperazin-1'-iletiosemicarbazona.
25

21.- Un método como se reivindica en los puntos 17, 18 ó 19, en el cual el compuesto de fórmula (I) es acetilbenzoil di-4-beta(4-etilpiperazinil-1) etiltiose
30 28.2.67.

327089

1 MAR



micarbazona.

5 22.- Un método como se reivindica en los puntos 17, 18 ó 19, en el cual el compuesto de fórmula (I) es acetilbenzoil di-4-beta(4-n-propilpiperazinil-1)etiltio semicarbazona y sus sales de adición de ácido.

23.- Un método como se reivindica en los puntos 17, 18 ó 19, en el cual el compuesto de fórmula (I) es biacetil-di-4-beta-(4-etilpiperazinil-1)etil-tiosemicarbazona y sus sales de adición de ácido.

10 24.- Un método para preparar alfa-ditiosemicarbazonas.

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

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

Madrid,

1 MAR 1967

P. A.

G.D.S.
28.2.67.