



PATENTE DE INVENCION

Le A 13 731-Sp.

F. e. 9-5-75

Int. Cl.:	C07D/AG1K
	406622

406622

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-(AMINOFENILIMINO)-3-AZA-1-TIA-CICLOALCANOS.-

Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en 509 Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.-

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos 2-(aminofenilimino)-3-aza-1-tia-cicloalcanos, útiles como medicamentos, particularmente como parasiticidas, preferiblemente como antihelmínticos.

5. Ya se ha dado a conocer que 2-fenilimino-3-aza-1-

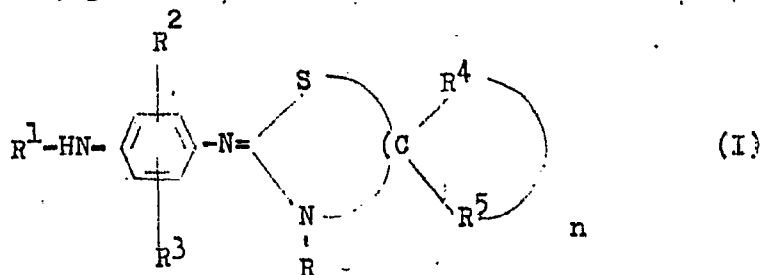


tia-cicloalcanos tienen un efecto farmacodinámico, por ejemplo un efecto anestésico, hipotensivo y central [H.Najer y R. Giudicelli, Bull. 960; Patente sud-africana 63/24207. En esos compuestos, la eficacia farmacológica está ligada con la o-substitución del núcleo de fenilo. Ninguno de esos compuestos, sin embargo, tiene un efecto antihelmíntico.

5.

Se ha encontrado que muestran un fuerte efecto parasitocida, particularmente antihelmíntico, los nuevos 2-(aminofenilimino)-3-aza-1-tia-cicloalcanos de la fórmula (I):

10.



15.

en la cual R es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo lineal o ramificado eventualmente substituido por halógeno o alcoxi y R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo o alquenilo lineal o ramificado eventualmente substituido por alcoxi, un grupo COR⁶ o un grupo SO₂R⁷, significando R⁶ hidrógeno, un

20.

grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alcoxialquiloxi o alcoxialquilo lineal o ramificado; un grupo cicloalquilo eventualmente substituido por uno o varios grupos alquilo, un grupo cicloalquenilo, cicloalcadienilo, un grupo cicloalquilalquilo eventualmente substituido por alquilo, un grupo benzocicloalquilalquilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrofurfurilo o tetrahidropiraniilo, un grupo trifluormetilo, un grupo alquilo eventualmente substituido por un radical halógeno, ciano, hidroxilo, aciloxi, alcoxi u oxo, un grupo carbalcoxialquilo, un grupo cicloalquilalcoxi, un grupo cicloalcoxi o tetrahidrofurilalcoxi, un grupo

25.

30.

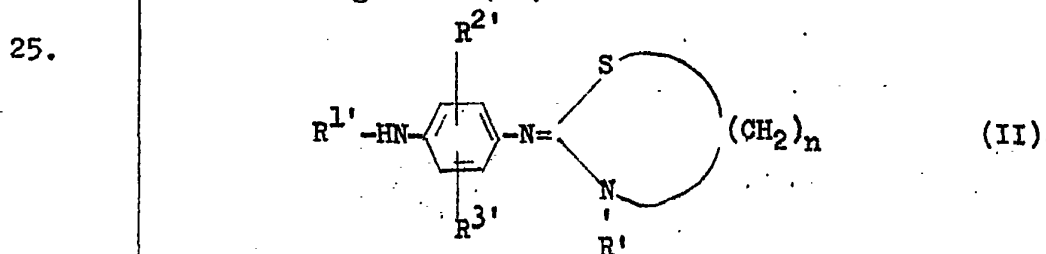
406622



- fenilalcoxi, fenoxialcoxi, fenoxi, fenilalquilo, fenilo, fenialquinilo o naftilo, en cuyos últimos grupos el anillo aromático puede estar substituido eventualmente por a lo menos un radical alquilo, alquenoilo, alcoxi, hidroxilo, aciloxi, nitro, cloro, bromo, fluor, trifluormetilo, ciano, carbeto-
 5. xi, alquilsulfonilo, acilamino o alquilsulfonilamino, o un sistema de anillo heteroaromático eventualmente substituido por grupos alquilo, o un grupo furilalquilo, tienilalquilo, indolilalquilo, furilalquilo o tienilalcoxi eventualmente
 10. substituido por uno o varios grupos alquilo, o un grupo fenilalquilo cuya parte alquilo pueda estar substituida por un grupo hidroxilo, aciloxi o alcoxi, y significando R⁷ un grupo alquilo o alquenoilo lineal o ramificado, un grupo aralquilo, un grupo cicloalquilo o un grupo cicloalquilalquilo, y R² y R³ que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno, grupos alquilo, alquenoilo o alcoxi lineales o ramificados, halógeno, grupos ciano o trifluormetilo, R⁴ y R⁵ representan grupos alquilo y n es uno de los números 2 y 3, y sus sales.

20. Las substancias activas según el invento tienen carácter básico. Pueden ser aplicadas como bases libres o en forma de sus sales.

Son particularmente preferidos los compuestos de la fórmula general (II)



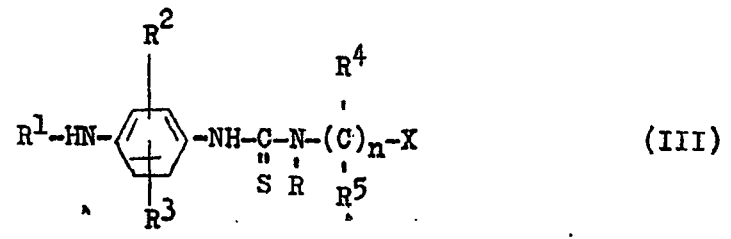
30. en la que R' es un grupo alquilo con 1 o 2 átomos de carbono



o uno de los grupos alilo, metalilo o brotilo, R¹ es un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alilo, un grupo COR⁶ o un grupo SO₂R⁷, significando R⁶ hidrógeno, alquilo lineal o ramificado con 1 a 3 átomos de carbono conteniendo eventualmente una ligadura doble y substituido eventualmente por un grupo CF₃ o por un grupo metoxi; cicloalquilo con 3 a 5 átomos de carbono; el radical furilo o 5-metilisoxazolilo o el radical fenilo o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono eventualmente substituido por un grupo metoxi y conteniendo eventualmente una ligadura triple y significando R⁷ un grupo alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, R² representa hidrógeno, R³ es hidrógeno o cloro y n es uno de los números 2 y 3, y sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables.

5. Sales preferidas de los nuevos compuestos son los hidrocioruros, naftalendisulfonatos, pamoatos, abieta-
10. tos, fumaratos, lauratos, estearatos y metilsulfonatos.

15. El proceso de la invención para preparar los 2-(am-
nofenilimino)-3-aza-1-tia-cicloalcanos de fórmula (I) en
la cual R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y n tienen los significados
20. arriba indicados, comprende ciclizar feniltiocúreas de fórmula



25. en la cual R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y n tienen los significa-
dos arriba indicados y X representa halógeno, preferiblemen-
30. te cloro y bromo, o un radical sulfoniloxi, tal como por

406622



ejemplo el radical toxiloxi, o un grupo hidroxil, bajo acción de disolventes que contienen grupos hidroxilo, tales como agua, metanol, etanol o bajo la acción de ácidos, eventualmente a temperaturas elevadas, aislar eventualmente los productos de reacción y convertirlos eventualmente, con ácidos, en las correspondientes sales.

5.

Los compuestos según la invención muestran una eficacia muy buena contra nematodos. Ha de considerarse extraordinariamente sorprendente e imprevisible el hecho de que en el caso de los compuestos según la invención, debido a la introducción de un grupo amino o acilamino o sulfonilamino en el núcleo de fenilo de los fenilimino-3-aza-1-tia-cicloalcanos, se presenta una elevada actividad antihelmíntica. Además, sea llamada la atención sobre el hecho de que los compuestos tienen una eficacia substancialmente mejor que otros antihelmínticos conocidos de igual orientación de acción, tales como por ejemplo hidroxinaftoato "Bephenium", 1,4-diisotiocianato de fenileno (= Bitoscanate), Thiabendazole y piperacina.

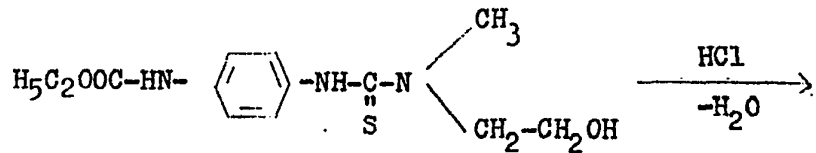
10.

15.

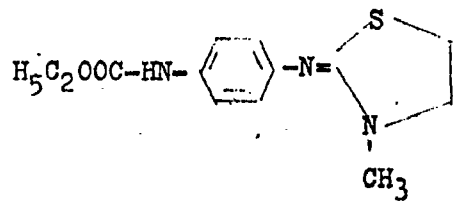
20.

Si en el procedimiento de la invención, como materia prima, se aplica la N-(4-carbetoxiaminofenil)-N'-metil-N'-(β-hidroxietil)-tiourea, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:

25.



30.





Los compuestos de partida aplicados en el procedimiento de la invención están definidos generalmente por la fórmula (III).

5. Los grupos alquilo R, R¹, R⁴, R⁵, así como la parte alquilo de los grupos alcoxi, R, R¹ contienen preferiblemente 1 a 5, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono, los grupos alquenilo y alquinilo R y R¹ contienen preferiblemente 3 a 5 átomos de carbono.

10. Los grupos alquilo, así como el componente alquilo de los grupos alcoxi R² y R³ contienen, de preferencia 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono. Los grupos alquenilo R² y R³ contienen preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono.

15. Los átomos de halógeno R² y R³ son, de preferencia, átomos de fluor, cloro y bromo, particularmente de cloro.

20. Los grupos alquilo, así como el componente alquilo de los grupos alquiloxi R⁶ contienen preferiblemente 1 a 6, particularmente 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos alquenilo y alquinilo R⁶, así como los componentes alquenilo y alquinilo de los grupos alqueniloxi y alquiniloxi R⁶ contienen, de preferencia, 2 a 6, particularmente 2 ó 3 átomos de carbono. Los grupos alcoxialquiloxi y alcoxialquilo R⁶ constan preferiblemente cada uno de 2 a 6, particularmente de 2 ó 3 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo R⁶ contienen 3 a 7, preferiblemente 3 a 6 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo R⁶ pueden estar substituidos por uno o varios grupos alquilo, preferiblemente por un grupo alquilo, con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono.

30. Los grupos cicloalquilalquilo R⁶ contienen 3 a 7,



- preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo y preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono en la parte alquilo. Los grupos benzocicloalquilalquilo R^6 contienen preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono en cada parte alquilo.
5. Los grupos cicloalquilalquilo, benzocicloalquilalquilo, así como los grupos tetrahidrofurilo, tetrahidrofurfurilo y tetrahidropiraniilo R^6 pueden estar substituidos por uno o varios grupos alquilo con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo R^6 substituidos por uno o varios átomos de halógeno, preferiblemente un átomo de halógeno, particularmente de fluor, cloro o bromo, o substituidos por uno o varios grupos particularmente un grupo ciano, hidroxilo u oxo, contienen preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono.
10. Los grupos carboalcoxilalquilo R^6 contienen 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono en la parte alquilo. Los grupos cicloalquilalcoxi R^6 contienen 3 a 7, preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo y 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono en el componente alquilo, respectivamente alcoxi. Los grupos cicloalcoxi R^6 constan de 3 a 7, preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono.
15. Los componentes alquilo, respectivamente alcoxi, de los grupos tetrahidrofurilalcoxi, fenilalcoxi, fenoxialcoxi, fenilalquilo citados como representados por R^6 , contienen preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono. Los grupos fenilalquenilo R^6 contienen 2 a 4 átomos de carbono en la parte alquenilo.
20. Si R^6 representa radicales aromáticos (fenilo, nafilo) o si los radicales R^6 contiene componentes aromáticos
- 25.
- 30.



- (fenilo, naftilo), estos pueden contener uno o varios, preferiblemente uno o dos sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser radicales alquilo con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono, radicales alquenoilo con 2 a 4 átomos de carbono, radicales alcoxi con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono, radicales aciloxi con 2 a 4, preferiblemente 2 ó 3 átomos de carbono, radicales alquilsulfonilo con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono, radicales acilamino con 2 a 4, preferiblemente 2 átomos de carbono, radicales alquilsulfonilamino con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono.

- El sistema de anillo heteroaromático R^6 conteniendo O, S o N, contiene 5 ó 6 miembros de anillo en el anillo heteroaromático que puede contener 1 a 3, preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos, tales como oxígeno, azufre y nitrógeno y al cual puede estar agrupado un núcleo bencénico. El sistema de anillo heteroaromático puede estar substituido por uno o varios, preferiblemente uno o dos grupos alquilo con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono. A título de ejemplo sean citados los grupos furilo, tienilo, isoxazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, indolilo, tianaftilo, quinolilo, fenotiacinilo, tiadiazolilo y tiazolilo.

- Los grupos furilalquilo, tienilalquilo, indolilalquilo, furilalquiloxi y tienilalquiloxi R^6 tienen 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono en el componente alquilo, respectivamente alcoxi. Los componentes heteroaromáticos pueden estar substituidos por uno o varios, preferiblemente uno o dos grupos alquilo con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono.

- Los grupos alquilo R^7 contienen preferiblemente

406622



teniendo en estas fórmulas R^1 a R^5 , n y X los significados arriba indicados.

5. Si en la fórmula (III), X representa el grupo hidroxilo, por reacción con un halogenuro de tionilo, preferiblemente el cloruro de tionilo, en disolventes inertes, puede prepararse el correspondiente compuesto substituído por halógeno.

10. El procedimiento de la invención en el cual se someten tióúreas a ciclización, puede ser realizado en disolventes o en masa fundida, siendo la selección del disolvente apropiado determinada por la estabilidad y la capacidad de reacción de los respectivos componentes de reacción. La aplicación de disolventes es conveniente, pero no es indispensablemente necesaria.

15. En la reacción de la invención, como diluyentes, entran en consideración todos los diluyentes inertes, tales como hidrocarburos, por ejemplo benceno o ligroína; éteres, por ejemplo éter dietílico o dioxano, hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno; ésteres por ejemplo éster acético, pero también alcoholes, por ejemplo metanol, etanol o propanol, y agua. Como diluyentes pueden emplearse también mezclas de los diluyentes arriba mencionados.

20. Como ácidos para la ciclización de las tióúreas entran en consideración ácidos fuertes acuosos o anhidros, tales como por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, ácido bencenosulfónico o ácido metanosulfónico.

25. En la ciclización, las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre 0° y 150°C , preferiblemente a la temperatura

30.



de ebullición del diluyente. A menudo es ventajoso llevar a cabo el comienzo de la reacción bajo enfriamiento.

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas en detalle:

5. 2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina y el correspondiente hidrocioruro,
2-(4-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,
2-(4-benzoilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina, así como el correspondiente hidrocioruro y el correspondiente naftalenodisulfonato,
10. 2, $\sqrt{4}$ -(2-furilcarbonil)-aminofenilino $\sqrt{7}$ -N-metil-tiazolidina, así como el correspondiente hidrocioruro,
2-(4-acetilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina, así como el correspondiente hidrocioruro,
15. hidrocioruro de 2-(4-carbetoxi-3-cloro-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,
2-(4-amino-3-cloro-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,
2-(4-formilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,
2-(4-carbetoxifenilimino)-N-metil-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina,
20. 2-(4-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,
2-(4-isobutilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,
hidrocioruro de 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorobenzoilamino)-fenilimino $\sqrt{7}$ -N-metil-tiazolidina,
hidrocioruro de 2- $\sqrt{4}$ -(3-clorobenzoilamino)-fenilimino $\sqrt{7}$ -N-metil-tiazolidina,
25. hidrocioruro de 2- $\sqrt{4}$ -(2-clorobenzoilamino)-fenilimino $\sqrt{7}$ -N-metil-tiazolidina,
hidrocioruro de 2- $\sqrt{4}$ -(4-metilbenzoilamino)-fenilimino $\sqrt{7}$ -N-metil-tiazolidina,
30. hidrocioruro de 2- $\sqrt{4}$ -(3-metilbenzoilamino)-fenilimino $\sqrt{7}$ -N-metil-

406622



tiazolidina,
 hidrocioruro de 2-[4-(2-metilbenzoilamino)-fenilimino]-N-metil-
 tiazolidina,
 hidrocioruro de 2-[4-(2,6-diclorobenzoilamino)-fenilimino]-N-
 5. metil-tiazolidina.

Los compuestos según la invención muestran una efi-
 cacia muy buena contra nematodos. Ha de considerarse extraor-
 dinariamente sorprendente e imprevisible el hecho de que, en
 10. el caso de los compuestos según la invención, por la introduc-
 ción de un grupo amino, acilamino o sulfonilamino en el núcleo
 fenílico de los fenilimino-3-aza-1-tia-cicloalcanos se presen-
 ta una elevada actividad antihelmíntica. Además, sea llamada
 la atención sobre el hecho de que estos compuestos tienen
 15. una eficacia substancialmente mayor que otros antihelmínticos
 conocidos de igual orientación de acción, tales como por ejem-
 plo hidroxinaftoato "Bephenium", 1,4-diisotiocinato de feni-
 leno, Thiabendazole y piperacina.

En detalle, los compuestos preparados según la in-
 20. vención muestran, por ejemplo, un efecto sorprendentemente
 bueno y amplio contra los siguientes nematodos:

1. Anquilostomas (por ejemplo *Ancllylostoma caninum*, *Uncinaria*
stenocephala, *Bunostonum trigonocephalum*).
2. Tricostrongylidos (por ejemplo *Haemonchus contortus*, *Tri-*
 25. *chostrongylus colubriformis*, *Nippostrongylus muris*, *Nema-*
tospiroides dubius).
3. Estrongilidos (por ejemplo *Oesophagostomum columbianum*).
4. Rhabditidos (por ejemplo *Strongyloides ratti*).
5. Ascárides (por ejemplo *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*,
 30. *Ascaris suum*).
6. Oxiuros (por ejemplo *Aspicularis tetraptera*).

406622



7. Heteraquidos (por ejemplo Heterakis spumosa),
8. Filarias (por ejemplo Litomomoides carinii, Dipetalonema witei).

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

10. Las nuevas sustancias activas pueden ser aplicadas tanto en la medicina humana, como también en la medicina veterinaria.

Las nuevas sustancias activas pueden ser elaboradas en forma conocida en las formulaciones usuales.

15. Los nuevos compuestos pueden encontrar aplicación ya sea como tales o bien en combinación con sustancias de vehículo farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración, en combinación, con diversas sustancias inertes de vehículo, entran en consideración pastillas, cápsulas, granulados, suspensiones acuosas, soluciones, emulsiones y suspensiones, elixires, jarabes, pastas y formas similares. Tales sustancias de vehículo comprenden diluyentes y sustancias de relleno, un medio acuoso esteril, así como diversos disolventes orgánicos atóxicos y sustancias similares. Naturalmente, las pastillas y sus similares que entran en consideración para la administración oral, pueden estar provistas de una adición de edulcorantes o lo similar. En el precitado caso, el compuesto terapéuticamente activo debe 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 margen de dosificación arriba indicado.

30. Las formulaciones son preparadas en forma conocida,



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

10. Como substancias auxiliares, a título de ejemplo, sean mencionados: agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales como parafina (por ejemplo fracciones de aceite mineral), aceites vegetales (por ejemplo aceite de maní/sésamo), alcoholes (por ejemplo alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo propilenglicol, polietilenglicol) y agua; substancias sólidas de vehículo, 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 en bruto, 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).

25. En el caso de la administración oral, las pastillas naturalmente pueden contener, además de las precitadas substancias de vehículo, también aditivos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, conjuntamente con diversos suplementos, tales como almidón, preferiblemente fécula de patatas, gelatina y similares. Además,

30.

406622



pueden emplearse agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio y talco, para la producción de pastillas.

5. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires destinados para la administración oral, las sustancias activas pueden ser mezcladas con diversos correctivos de sabor o colorantes, además de las precitadas sustancias auxiliares.

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

15. Las sustancias activas pueden estar contenidas en cápsulas, pastillas, gragesis, ampollas, etc. También en forma de unidades de dosificación, estando cada unidad de dosificación ajustada de tal modo que suministra una dosis individual del componente activo.

Los nuevos compuestos pueden estar presentes en las formulaciones también en mezcla con otras sustancias activas conocidas.

20. Las nuevas sustancias activas pueden ser administradas en forma usual. La administración se hace preferiblemente por vía bucal; una administración parenteral, particularmente subcutánea, sin embargo, es también posible.

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

30. No obstante, en el caso dado, puede ser necesario que uno se aparte de las cantidades indicadas, y es decir, en dependencia del peso de cuerpo del animal de ensayo, respectivamente de la vía de administración, pero también atención



- a la especie de animal y su reacción individual al medicamento, respectivamente al tipo de su formulación y al tiempo o intervalo a que se hace la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente administrar una cantidad menor que la mínima indicada, mientras que en otros casos ha de sobrepasarse el citado límite superior. En el caso de la administración de mayores cantidades, puede ser recomendable distribuir las en varias administraciones individuales sobre el día. Para la aplicación en la medicina humana y en la veterinaria se provee el mismo margen de dosificación. Debidamente interpretadas valen también las demás indicaciones arriba dadas.
- 5.
- 10.

- El efecto antihelmíntico de las sustancias activas según el invento, se explica más detalladamente en los siguientes ejemplos de aplicación.
- 15.

Ejemplo A

Ensayo con anquilostomas / perro.

- Unos perros experimentalmente infectados con *Ancylostoma caninum* o *Uncinaria stenocephala*, fueron tratados una vez terminada la prepatencia de los parásitos.
- 20.

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

- El grado de eficacia fué determinado de tal manera que se cuentan, después del tratamiento, las anquilostomas expulsadas y, después de la sección, las anquilostomas que quedaron en el animal de ensayo y que se calcula el porcentaje de las anquilostomas expulsadas.
- 25.

- En la siguiente tabla, se indican las sustancias activas, la especie de parásitos, la dosis mínima que reduce el ataque por anquilostomas en los animales de ensayo en
- 30.



más de un 90% (red. > 90%) en comparación con los preparados existentes en el comercio.

La dosificación está indicada en mg de substancia por kg de peso de cuerpo.

5.

TABLA 1 (perteneciente al Ejemplo A)

	Substancia activa según el invento	parásito	dosis mínima eficaz (red. > 90%) en mg/kg
10.		Ancylostoma caninum	5
15.		Ancylostoma caninum Uncinaria stenocephala	25 10
20.		Ancylostoma caninum . HCl	10
25.		Ancylostoma caninum . HCl	10
30.		Ancylostoma caninum	10



Continuación Tabla 1 (perteneciente al Ejemplo A)

Preparados conocidos de comparación	parásito	dosis mínima eficaz (red. > 90%) en mg/kg
5. "Bitoscanate"	Ancylostoma caninum	12 días, cada día 6*
	Uncinaria stenocephala	25
10. "Bephenium"	Ancylostoma caninum	2 x 50 **
	Uncinaria stenocephala	2 x 50 **
15. "Thiabendazole"	Ancylostoma caninum	tan solo efecto parcial
	Uncinaria stenocephala	tan solo efecto parcial
15. Piperacina	Ancylostoma caninum	tan solo efecto parcial

*) Lämmler, G.u.E. Saupe (1969) Z. Trop. Parasitol. 20, 346

**) Rawes, D.A. (1961) Vet. Rec. 73, 390

Ejemplo B

20. Nematospiroides dubius / ratón

Unos ratones experimentalmente infectados con Nematospiroides dubius son tratados una vez transcurrido el tiempo de prepatencia de los parásitos. La cantidad de substancia activa fué administrada oralmente como suspensión acuosa.

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

30. En la siguiente tabla están indicadas las substan-

406622



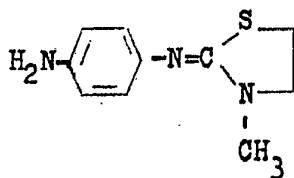
cias activas y las dosis mínima que reduce el ataque por nematospirroides en los animales de ensayo en más de un 90%, en comparación con preparados corrientes en el comercio.

5.

TABLA 2 (perteneiente al Ejemplo B)

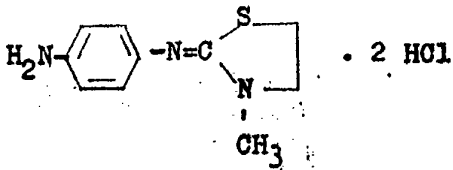
Substancia activa según el invento	dosis mínima eficaz (red. >90%) en mg/kg
<p>10.</p> 	10
<p>15.</p> 	100
<p>20.</p> 	100
<p>25.</p> 	25

10.



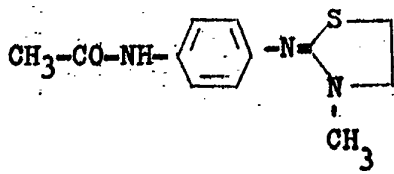
10

15.



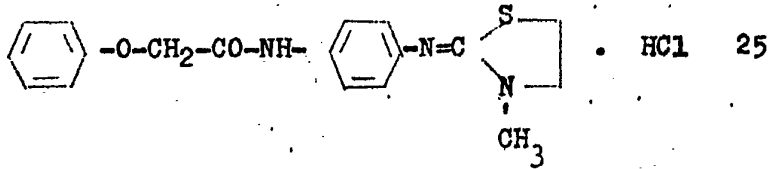
100

20.



100

25.



25

406622



Continuación Tabla 2 (perteneciente al Ejemplo B)

Preparados conocidos de comparación	dosis mínima eficaz (red. >90%) en mg/kg
-------------------------------------	--

5.	"Thiabendazole"	500
	"Bephenium"	500
	"Bitoscanate"	250
10.	Piperacina	ineficaz

Ejemplo C

Strongyloides ratti / ratas.

15. Unas ratas experimentalmente infectadas con Strongyloides ratti fueron tratadas una vez transcurrido el tiempo de prepatencia de los parásitos. La cantidad de substancia activa fué administrada oralmente como suspensión acuosa.

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

25. En la siguiente tabla están indicadas las substancias activas y la dosis mínima que reduce el ataque por nematospiróides en los animales de ensayo en más de un 90%, en comparación con preparados corrientes en el comercio.



TABLA 3 (perteneciente al Ejemplo C)

	Substancia activa según el invento	dosis mínima eficaz (red. >90%) en mg/kg
5.		25
10.		50
15.		10
Preparados conocidos de comparación		
20.	"Thiabendazole"	25
	"Bephenium"	1000
25.	"Bitoscanate"	250
	Piperacina	ineficaz

406622



EJEMPLO D

Ensayo con ascárides / perro, rata.

5. A unos perros naturalmente infectados con toxocara canis o Toxascaris leonina fué administrada oralmente la cantidad de substancia activa como substancia activa pura en cápsulas de gelatina.

10. El grado de eficacia es determinado de tal manera que se cuentan los escárides expulsados después de tratamiento y, después de la sección, aquellos que quedaron en el animal de ensayo y se calcula el porcentaje de los ascárides expulsados.

15. Unas ratas experimentalmente infectadas con ascárides fueron tratadas durante 4 días después de la infección. La cantidad de substancia activa fué administrada oralmente como suspensión acuosa.

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

25. En la siguiente tabla están indicadas las substancias activas y la dosis mínima que reduce el ataque por nematospiróides en los animales de ensayo en más de un 90%, en comparación con preparados corrientes en el comercio.

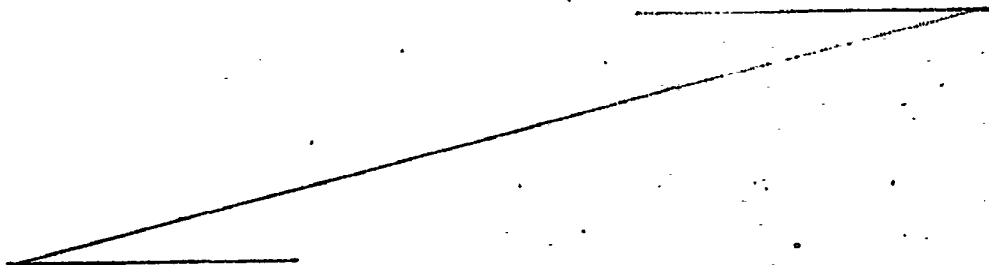




TABLA 4 (perteneciente al Ejemplo D)

	Sustancia activa según el invento	parásito	dosis mínima eficaz (red. > 90%) en mg/kg
5.		Ascaris suum-larvas	100
10.		Ascaris suum larvas Toxocara canis	250 25
15.		Ascaris suum-larvas	2.5
20.		Ascaris suum-larvas	25
	"Thiabendazole"	Ascaris suum larvas	500
		Toxascaris leonina	5 x 50*
25.	"Bitoscanate"	Ascaris suum-larvas	ineficaz
		Toxascaris leonina	12 x 6**
30.	Piperacina	Ascaris suum larvas	ineficaz
		Toxocara canis	200 ***
		Toxascaris leonina	200 ***

* Plucke, W. (1963) Die Kleintierpraxis 8, 176
 ** Lämmle, G.u.E. Saupe (1969) Z. Trop. Parasitol. 20, 346
 *** Kutzer, E. (1965) Wien. Tierärztle. Mschr. 52, 242

406622



Ejemplo E

Heterakis spumosa / ratón

5. Unos ratones experimentalmente infectados con Heterakis spumosa fueron tratados una vez transcurrido el tiempo de prepatencia de los parásitos.

La cantidad de sustancia activa fué suministrada oralmente como suspensión acuosa.

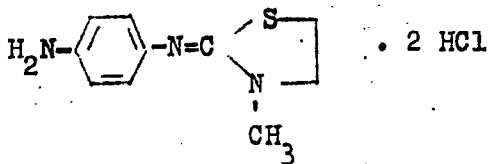
10. El grado de eficacia del preparado es determinado de tal manera que, después de la sección, se cuentan los gusanos que quedaron en el animal de ensayo en comparación con animales testigos no tratados y se calcula entonces el porcentaje del efecto.

15. En la siguiente tabla están indicadas las sustancias activas y la dosis mínima que reduce el ataque por nematospirroides en los animales de ensayo en más de un 90%, en comparación con preparados corrientes en el comercio.

TABLA 5 (perteneciente al Ejemplo E)

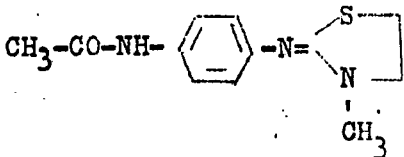
Substancia activa según el invento	dosis mínima eficaz (red. > 90%) en mg/kg
20. <chem>Nc1ccc(N=C2SCCN2C)cc1</chem> . 2 HCl	10
25. <chem>CC(=O)Nc1ccc(N=C2SCCN2C)cc1</chem>	100
30. <chem>c1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(N=C3SCCN3C)cc2</chem> . HCl	50

20.



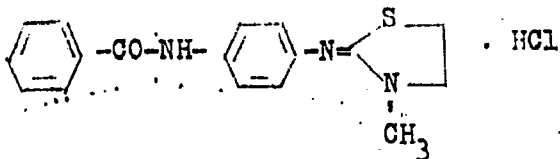
10

25.



100

30.



50



Continuación Tabla 5 (perteneciente al Ejemplo E)

Substancia activa según el invento	dosis mínima eficaz (red. >90%) en mg/kg
5. <chem>c1ccc(OCC(=O)Nc2ccc(N=C3SCCN3C)cc2)cc1</chem> ; HCl	25
Preparados conocidos en comparación	
10. "Thiabendazole"	500
"Bitoscanate"	ineficaz
15. La producción de las substancias según el invento será explicada más detalladamente en base a los siguientes ejemplos de preparación:	
<u>Ejemplo 1</u>	
20. <chem>CCOC(=O)Nc1ccc(N=C2SCCN2C)cc1</chem>	
25. Se calientan 11,2 g de N-(4-carbetoxiaminofenil)-N'-metil-N'-(β-hidroxi-etil)-tioúrea con 35 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 30 minutos a 90°C. Entonces se enfría, se hace alcalina la mezcla de reacción con lejía sódica, se recoge el aceite que se ha separado, en cloroformo y, después de la concentración por evaporación, se obtienen 9,8 g de 2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina, P.f.	
30. = 127-218°C, hidrocioruro P.F. = 203-205°C.	



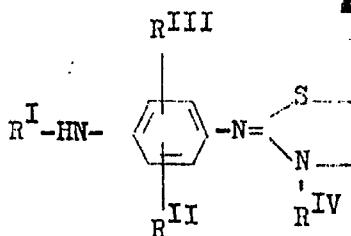
- El compuesto precitado se forma también por el siguiente camino: Se disuelven 29,7 g de N-(4-carbetoxiaminofenil)-N'-metil-N'-(β -hidroxiétil)-tiourea en 100 ml de cloruro de metileno. En la solución se instilan 12 g de cloruro de tionilo y se la calienta durante una hora con reflujo. Se concentra por evaporación en vacío y como residuo se obtiene
5. N-(4-carboxiaminofenil)-N'-metil-N'-(β -cloroétil)-tiourea cristalina. Se la calienta con 125 ml de agua durante 90 minutos con reflujo. Se enfría, se alcaliniza con lejía sódica,
10. se extrae con éter/cloroformo y, después de la concentración por evaporación y después de la redisolución en éster acético, se obtienen 22,5 g de 2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina. Rendimiento: 81% de la teoría.

- Con un modo operativo correspondiente se preparan:
15. 2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N-etil-tiazolidina,
2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N-n-propil-tiazolidina,
2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N-isopropil-tiazolidina,
2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N-ter-butyl-tiazolidina,
2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N-alil-tiazolidina, P.f. = 35°C
20. 2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,
2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N- γ -cloroalil-tiazolidina,
2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N- β -cloroalil-tiazolidina,
2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N- β - γ -cloroalil-tiazolidina,
2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N-crotil-tiazolidina,
25. 2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N-propargil-tiazolidina.

Ejemplo 2

Según el método descrito en el ejemplo 1, se obtienen los siguientes derivados de tiazolidina:

406622



5.

10.

15.

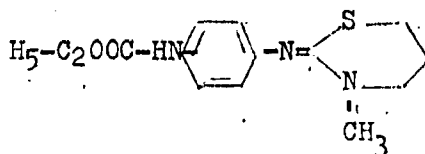
20.

25.

R ^I	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	P.f.
H ₅ C ₂ OOC	3-Cl	H	CH ₃	HCl 194°C (desc.)
H	3-Cl	H	CH ₃	104-105°C
H ₅ C ₂ OOC	2-Cl	5-Cl	CH ₃	
H ₅ C ₂ OOC	3-CH ₃	H	CH ₃	
H ₅ C ₂ OOC	2-CH ₃	H	CH ₃	
H ₅ C ₂ OOC	2-CH ₃	6-CH ₃	CH ₃	
H ₅ C ₂ OOC	3-CH ₂ -CH=CH ₂	H	CH ₃	
H ₅ C ₂ OOC	3-F	H	CH ₃	
H ₃ CO	2-Cl	H	CH ₃	
H ₅ C ₆ OC	3-Cl	H	CH ₃	
H ₅ C ₂ OOC	3-OCH ₃	H	CH ₃	
H ₅ C ₂ OOC	3-CN	H	CH ₃	
H ₂ C=C-OC CH ₃	3-CF ₃	H	CH ₃	
H ₅ C ₂ OOC	2-CF ₃	H	CH ₃	
H ₅ C ₂ OOC	3-CF ₃	H	CH ₃	
H ₅ C ₂ OOC	3-Br	H	CH ₃	
(CH ₃) ₂ CHOOC	3-Br	H	CH ₃	
H	H	H	CH ₂ -CH=CH ₂	2 HCl 245°C

Ejemplo 3

30.



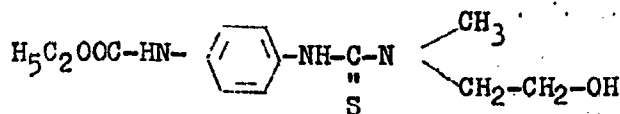


5. Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1, a partir de 31,1 g de N-(4-carbetoxiaminofenil)-N-metil-N-(γ -hidroxipropil)-tioúrea, P.f. = 142-143°C, y de 100 ml de ácido clorhídrico, se obtienen 16,6 g de 2-(4-carbetoxifenilimino)-N-metil-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina, P.f. = 178-180°C. Rendimiento: 57% de la teoría.

A continuación se describe, en el siguiente ejemplo, la preparación de las sustancias de partida necesarias para la producción de los compuestos según la invención:

10.

Ejemplo 1A



15.

A 22,2 g de aceite de mostaza de 4-carbetoxiaminofenilo disueltos en 200 ml de tetrahidrofurano, a 20-25°C, bajo agitación se agregan 7,5 g de N-metil-etanolamina. Después de la concentración en el evaporador giratorio y después de la recristalización se obtiene la N-(4-carbetoxiaminofenil)-N'-metil-N'-(β -hidroxietyl)-tioúrea del P.f. = 130-131°C.

20.

NOTA

25.

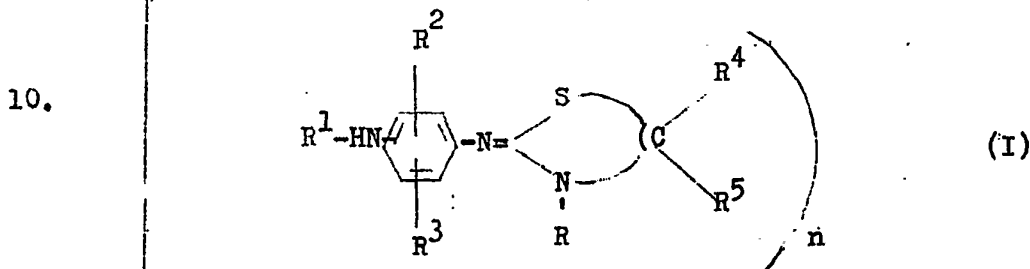
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que, las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 14 de septiembre de 1.971, bajo el

30.



5. número P 21 45 807.1; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-(AMINOFENILIMINO)-3-AZA-1-TIA-CICLOALCANOS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar 2-(aminofenilimino)-3-aza-1-tia-cicloalcanos, de fórmula



15. en la que R es un grupo alquilo, alquerilo o alquinilo lineal o ramificado eventualmente substituido por halógeno o alcoxi y R¹ es hidrógeno, un grupo alquilo o alquenilo lineal o ramificado eventualmente substituido por alcoxi, un grupo COR⁶ o un grupo SO₂R⁷, significando R⁶ hidrógeno, un grupo

20. alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquenilo, alquinoxilo, alcoxialquinoxilo o alcoxialquilo lineal o ramificado; un grupo cicloalquilo eventualmente substituido por uno o varios grupos alquilo, un grupo cicloalquenilo, cicloalca-

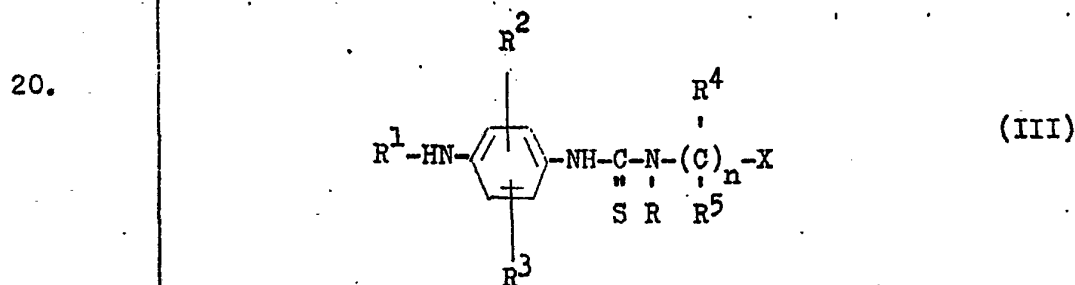
25. dienilo, un grupo cicloalquilalquilo eventualmente substituido por alquilo, un grupo benzocicloalquilalquilo, tetrahydro-

30. furilo, tetrahydrofurfurilo o tetrahydropiranilo, un grupo trifluormetilo, un grupo alquilo eventualmente substituido por un radical halógeno, ciano, hidroxilo, aciloxilo, alcoxi u oxo, un grupo carbalcoxialquilo, un grupo cicloalquilalcoxi, un grupo cicloalcoxi o tetrahydrofuralcoxi, un grupo fenilalcoxi, fenoxialcoxi, fenoxilo, fenilalquilo, fenilo, fenil-





- alquenilo o naftilo, en cuyos últimos grupos el anillo aromático puede estar substituido eventualmente por a lo menos un radical alquilo, alquenilo, alcoxi, hidroxí, aciloxi, nitro, cloro, bromo, fluor, trifluormetil, ciano, carbetoxi, alquilsulfonilo, acilamino o alquilsulfonilamino, o un sistema de anillo heteroaromático eventualmente substituido por grupos alquilo, o un grupo furilalquilo, tienilalquilo, indolilalquilo, furilalquilo o tienilalcoxi eventualmente substituido por uno o varios grupos alquilo, o un grupo fenilalquilo cuya parte alquilo puede estar substituida por un grupo hidroxí, aciloxi o alcoxi, y significando R^7 un grupo alquilo o alquenilo lineal o ramificado, un grupo aralquilo, un grupo cicloalquilo o un grupo cicloalquilalquilo, y R^2 y R^3 que pueden ser iguales o distintos representan hidrógeno, son grupos alquilo, alquenilo o alcoxi lineales o ramificados, halógeno, grupos ciano o trifluormetilo, R^4 y R^5 representan grupos alquilo y n es uno de los números 2 y 3, y sus sales, caracterizado porque feniltioúreas de fórmula



25. en la cual R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n tienen los significados arriba indicados y X representa halógeno, preferiblemente cloro y bromo, o un radical sulfonilo, tal como el radical tosiloxi, o un grupo hidroxí, se someten a una ciclización, bajo acción de disolventes que contienen grupos hidroxilo, tales como agua, metanol, etanol o bajo la acción de ácidos,
- 30.



eventualmente a temperaturas elevadas, se aislan eventual-
mente los productos de reacci3n y se los convierten eventual-
mente con 3cidos en las correspondientes sales.

5.

2.- Procedimiento para preparar 2-(aminofenilimi-
no)-3-aza-1-tia-cicloalcanos, tal y como queda sustancialmen-
te descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 31 hojas escritas a m3quina
por una sola cara.

Madrid, 1 ABR. 1975

10.

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

I. GOMEZ ACEDO, Y CADET
p. p. Firmado J. Suarez Diaz

Jesús Suárez Díaz

(Handwritten mark)