



Int. Cl. L07D//A6K

PATENTE DE INVENCION
Ref: Le A 14 714-Sp.

422506

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENZOILFENIL-
ISOTIOUREAS.

=====

Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, re-
sidente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal -
Alemana.

=====

La presente invención se refiere a un pro-
cedimiento para preparar nuevas benzoilfenilisotio-
úreas, útiles como medicamentos, particularmente co-
mo antihelmínticos.

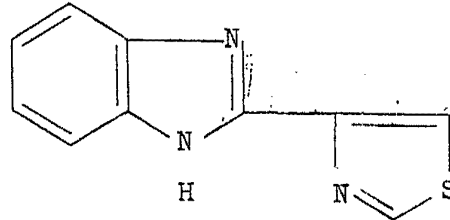
5

Ya se dió a conocer que el preparado Thia-



bendazole de la fórmula:

5



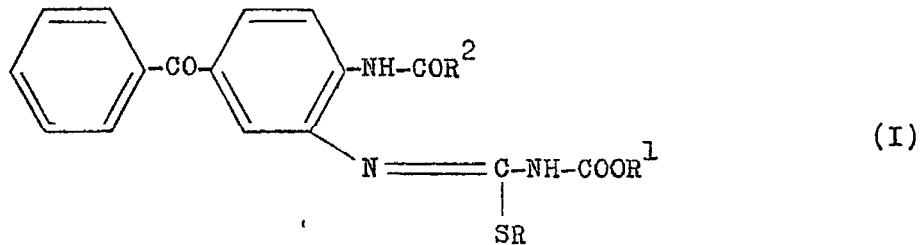
10

que es un antihelmíntico conocido corriente en el comercio, muestra un buen efecto antihelmíntico. Los compuestos según la invención, sin embargo, muestran contra helmintos un efecto esencialmente superior a aquel de Thiabendazole.

15

Ahora se ha encontrado que las nuevas benzoilfenil isotioúreas de la fórmula:

20



25

en la que R es alquilo con 1 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo con hasta 8 átomos de carbono, alquenilo con hasta 12 átomos de carbono y aralquilo (eventualmente sustituido en la parte arilo por alquilo y/o alcoxi, ambos con 1 a 4 átomos de carbono, y/o por halógeno);

30

R¹ es un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, R² es hidrógeno; alquilo con 1 a 18 átomos de carbono -



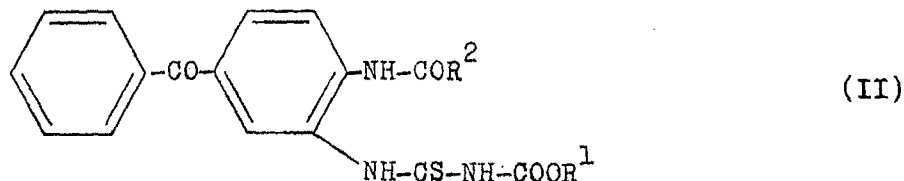
eventualmente sustituido por halógeno, ciano, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo con 2 a 5 átomos de carbono, fenoxi, halogenofenoxi, alquifenoxi, alcóxifenoxi); - cicloalquilo con 5 a 8 átomos de carbono; aralquilo (eventualmente sustituido por halógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ó por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono); arilo (eventualmente sustituido por halógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ó por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono) ó l-furilo, representando R^2 , además, $-NR''$, R''' , en cuya fórmula, R'' representa hidrógeno ó alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y R''' es hidrógeno; alquilo con 1 a 18 átomos de carbono eventualmente sustituido por halógeno, ciano, alcoxi con hasta 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo, con hasta 5 átomos de carbono; cicloalquilo con 5 a 8 átomos de carbono; aralquilo (eventualmente sustituido en la parte arilo por halógeno, alquilo de bajo peso molecular y/ó alcoxi de bajo peso molecular); fenilo (eventualmente sustituido por halógeno, alquilo de bajo peso molecular y/ó alcoxi de bajo peso molecular); acilo con hasta 18 átomos de carbono (eventualmente sustituido por halógeno, alcoxi de bajo peso molecular); - aroilo (eventualmente sustituido por halógeno, alquilo de bajo peso molecular, alcoxi de bajo peso molecular) alquilsulfonilo con hasta 18 átomos de carbono (eventualmente sustituido por halógeno, amino, alquilo de bajo peso molecular ó alcoxi de bajo peso molecular); a dialquilamino con hasta 4 átomos de carbono; además, R'' y R''' pueden representar también, conjuntamente con el átomo de nitrógeno conectante, un anillo heterocíclico con 4 a 7 átomos de carbono, pudiendo contener el anillo eventualmente todavía oxígeno ó azufre como heteroátomos ulteriores, muestran fuertes propiedades an-



tihelmínticas.

Además, se ha encontrado que se obtienen las benzoilfenilisotiúreas de la fórmula I, de tal manera que tioúreas de la fórmula

5



10

en la cual R^1 y R^2 tienen los significados arriba definidos, se hacen reaccionar en forma en sí conocida con agentes de -alquilación de la fórmula

15



en la cual R tiene el significado arriba indicado e Y representa halógeno, el radical sulfonato de arilo ó sulfato de -alquilo, en presencia de una base y de un diluyente.

20

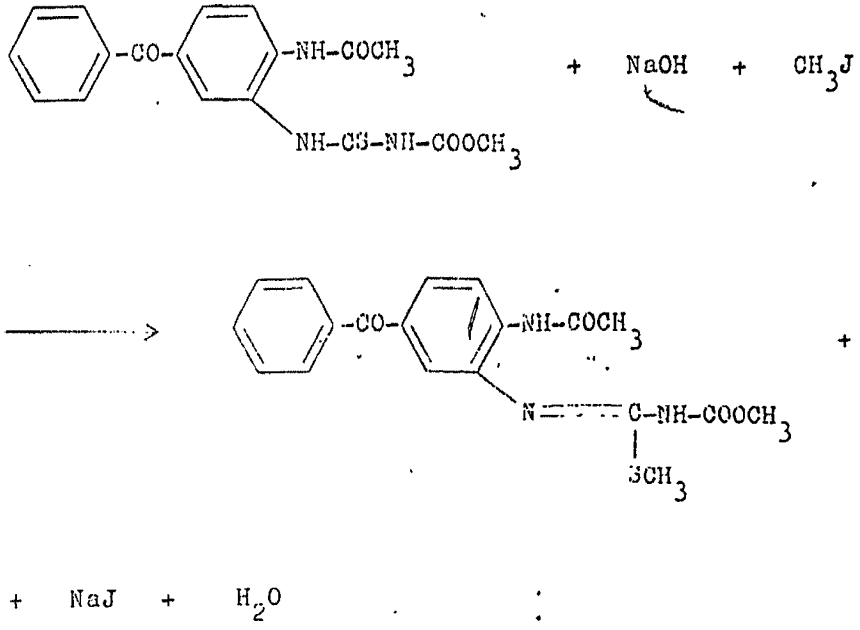
Sorprendentemente, las isotiúreas según el invento, muestran un efecto antihelmíntico considerablemente superior a aquel del antihelmíntico Thiabendazole corriente en el comercio. Por consiguiente, las sustancias según el invento representan un valioso enriquecimiento de la farmacia.

25

Si, como sustancias de partida, se emplean N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tiúrea, yoduro de metilo e hidróxido de sodio, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:

422506

5
10
15



En la fórmula II, R¹ representa preferiblemente me-
 tilo, etilo, isopropilo y sec-butilo, R² representa preferi-
 blemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-
 butilo, isoamilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, fenoxi-
 metilo, fenilo, p-tolilo, metilamino, propilamino, butilami-
 no, ω-cianopentilamino, 2-metoxietilamino, 3-etoxipropilami-
 no, bencilamino, fenilamino.

En la fórmula III, R representa preferiblemente me-
 tilo, etilo, isopropilo, alilo, ciclohexilo y bencilo e Y re-
 presenta preferiblemente halógeno y sulfato alquílico, parti-
 cularmente yodo y sulfato metílico.

Los agentes de alquilación a emplear como sustan-
 cias de partida, están definidos por la fórmula (III).

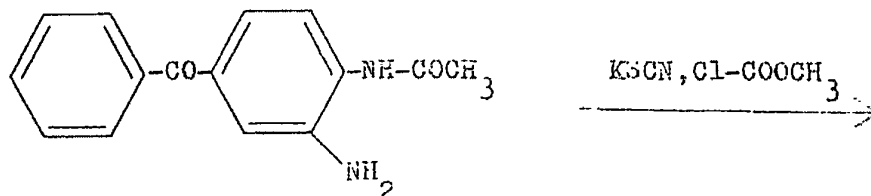
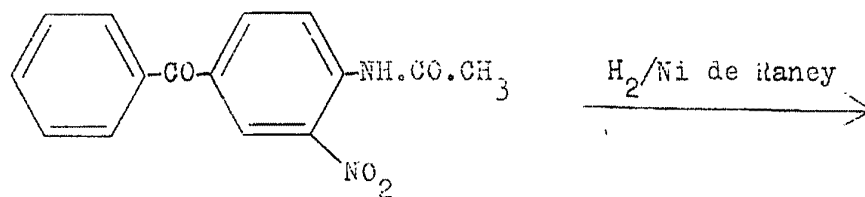
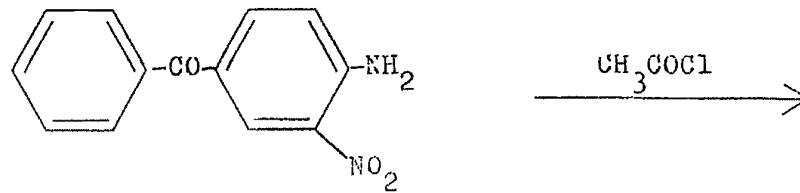
Como ejemplos de los agentes de alquilación a em-

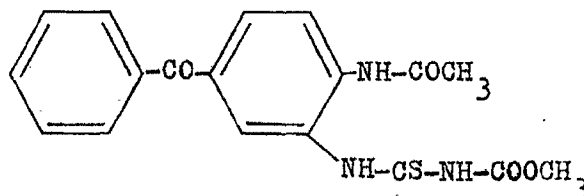


plear según la invención, sean mencionados:

yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de isopròpilo, bromuro de ciclohexilo, sulfato dimetílico, éster metílico de ácido toluensulfónico, bromuro de alilo, cloruro de bencilo. Estos compuestos son generalmente conocidos.

Las benzoilfeniltioúreas a emplear como sustancias de partida son de detalle todavía desconocidas. Sin embargo, pueden ser producidas fácilmente en analogía con procedimientos conocidos de la literatura. Así puede obtenerse por ejemplo la N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea a partir de la 2-nitro-4-benzoilanilina descrita en la literatura (compárese: por ejemplo Dtsch. Chem. Ges. 47, - 2778) en un procedimiento de tres etapas, como sigue:





5

Como ejemplos de las benzoilfeniltioúreas a emplear sean mencionadas:

- 10 N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,
N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-etoxicarbonil-tioúrea,
N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-isopropoxicarbonil-tioúrea,
N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-sec-butoxicarbonil-tioúrea,
N-(2-propionamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,
N-(2-butiramido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,
15 N-(2-iso-butiramido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,
N-(2-valeramido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,
N-(2-iso-valeramido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,
N-(2-capronamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,
N-(2-iso-capronamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,
20 N-(2-ciclopentancarbonamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-
-tioúrea,
N-(2-ciclohexancarbonamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-
-tioúrea,
N-(2-fenilacetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,
25 N-(2-fenoxiacetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,
N-(2-benzamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,
N-(2-(2'-metilureido)-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,
N-(2-(2'-etilureido)-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,
30 N-(2-(2'-butilureido)-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea



úrea,

N-(2-(2'- ω -cianopentilureido)-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,

5

N-(2-(2'- β -metoxietilureido)-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,

N-(2-(2'-bencilureido)-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea,

N-(2-(2'-fenilureido)-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tioúrea.

10

En la realización del procedimiento según la invención, como diluyentes entran en consideración agua ó disolventes orgánicos, tales como por ejemplo alcohol, sulfóxido de dimetilo, acetona, dimetilformamida ó acetonitrilo, ya sea solos ó en sus mezclas con agua.

15

Las bases a emplear como sustancias auxiliares en el procedimiento según la invención, pueden comprender la mayoría de las sustancias para ésto usuales. De preferencia, sin embargo, se emplea hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio ó bicarbonato de sodio.

20

Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre -10 y +40°C, preferiblemente entre 0 y +30°C.

25

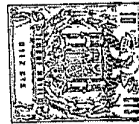
En la realización del procedimiento según la invención, por 1 mol de amidobenzoilfeniltioúrea se aplican 1 mol de agente de alquilación y 1 mol de base. Agente de alquilación y base en exceso pueden emplearse sin desventaja. La elaboración puede ser efectuada de tal manera que se introduce el producto de reacción en agua, se recoge por succión el producto precipitado, se lo seca y se lo purifica por recristalización.

30



Como nuevas sustancias activas seab detalladas:

- 5 N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metiliso
tiourea,
- 5 N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-etoxicarbonil-S-metilisotio
úrea,
- N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-isopropoxicarbonil-S-metil
isotioúrea,
- N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-sec-butoxicarbonil-S-metil
isotioúrea,
- 10 N-(2-propionamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metili
sotioúrea,
- N-(2-butiramido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metiliso
tiourea,
- 15 N-(2-iso-butiramido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metil
isotioúrea,
- N-(2-valeramido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metiliso
tiourea,
- N-(2-iso-valeramido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metil
isotioúrea,
- 20 N-(2-capronamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metiliso
tiourea,
- N-(2-iso-capronamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-me
tilisotioúrea,
- 25 N-(2-ciclopentancarbonamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-
-S-metilisotioúrea,
- N-(2-ciclohexancarbonamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-
S-metilisotioúrea,
- N-(2-fenilacetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metil
isotioúrea,
- 30 N-(2-fenoxiacetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metil



isotioúrea

N-(2-benzamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metiliso
tioúrea,

5

N-(2-(2'-metilureido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-me
tilisotioúrea,

N-(2-(2'-etilureido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-me
tilisotioúrea,

N-(2-(2'-butilureido)-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-me
tilisotioúrea,

10

N-(2-(2'- ω -cianopentilureido)-5-benzoilfenil)-N'-metoxicar
bonil-S-metilisotioúrea,

N-(2-(2'- β -metoxietilureido)-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbo
nil-S-metilisotioúrea,

N-(2-(2'-bencilureido)-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-me
tilisotioúrea,

15

N-(2-(2'-fenilureido)-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-me
tilisotioúrea,

N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metiliso
tioúrea,

20

N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-etilisotio
úrea,

N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-isopropil
isotioúrea,

25

N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-alilisotio
úrea,

N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-ciclohexil
isotioúrea,

N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-benciliso
tioúrea.

30

En detalle, los compuestos producidos según la in-



vención muestran, por ejemplo, un efecto sorprendentemente -
bueno y amplio contra los siguientes nematodos:

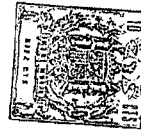
- 1.- Anquilostomas (por ejemplo, *Bunostomum trigonocephalum* -
Uncinaria stenocephala),
- 5 2.- Tricostrongílidos (por ejemplo, *Haemonchus contortus*, -
Trichostrongylus colubriformis, *Nippostrongylus muris*, *Coope-*
ria curticei),
- 3.- Estrongílidos (por ejemplo, *Oesophagostomum columbianum*),
- 4.- Rhabdítidos (por ejemplo, *Strongyloides ratti*),
- 10 5.- Ascárides (por ejemplo, *Toxocara canis*, *Toxascaris leoni-*
na, *Ascaris suum*),
- 6.- Oxiuros (por ejemplo, *Aspicularis tetraptera*),
- 7.- Heteráquidos (por ejemplo, *Heterakis spumosa*),
- 8.- Tricocéfalos (por ejemplo, *Trichuris muris*),
- 15 9.- Filarias (por ejemplo, *Litomosoides carinii*, *Dipetalone-*
ma witei).

El efecto fue examinado en ensayos con animales, -
después de la administración oral y parenteral, en animales
de ensayo fuertemente atacados por parásitos. Las dosis apli-
20 cadas fueron toleradas muy bien por los animales de ensayo.

Las nuevas sustancias activas pueden ser aplicadas
como antihelmínticos tanto en la medicina humana, como tam-
bién en la medicina veterinaria.

Las nuevas sustancias activas, pueden ser elabora-
25 das en forma conocida en las formulaciones usuales.

Los nuevos compuestos pueden encontrar aplicación
ya sea como tales ó bien en combinación con sustancias de ve-
hículo farmacéuticamente aceptables. Como formas de adminis-
tración en combinación con diversas sustancias inertes de ve-
30 hículo, entran en consideración pastillas, cápsulas, granula



5 dos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, emulsio-
nes y suspensiones, elixires, jarabe, pastas y preparados si
milares. Tales sustancias de vehículo comprenden diluyentes
ó rellenos sólidos, un medio acuoso estéril, así como diver-
10 sos disolventes orgánicos atóxicos y similares. Naturalmente,
las pastillas y preparados que entran en consideración para
la administración oral, pueden proveerse de una adición de -
un edulcorante. En el precitado caso, el compuesto terapéuti-
camente activo debe estar presente en una concentración de -
15 aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, vale
decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de
dosificación arriba indicado.

Las formulaciones pueden ser preparadas en forma -
conocida, por ejemplo por dilución de las sustancias activas
15 con disolventes y/ó sustancias de vehículo, eventualmente -
con el empleo de emulsivos y/ó agentes dispersantes, pudién-
dose, por ejemplo en el caso de la utilización del agua como
diluyente, emplear eventualmente disolventes orgánicos como
disolventes auxiliares.

20 Como sustancias auxiliares, a título de ejemplo, -
pueden citarse: agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales
como parafinas (por ejemplo fracciones de aceite mineral), -
aceites vegetales (por ejemplo aceite de maní y sésamo), al-
coholes (por ejemplo alcohol etílico, glicerina), glicoles
25 (por ejemplo propilenglicol, polietilenglicol) y agua; sus-
tancias sólidas de vehículo, tales como por ejemplo minera-
les naturales molidos (por ejemplo, caolines, arcillas, tal-
co, creta), minerales sintéticos molidos (por ejemplo ácido
silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejem-
30 plo azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes tales



5 como emulsivos no ionógenos y aniónicos (por ejemplo ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, éteres polioxietileno y - alcoholes grasos, sulfonatos alquílicos y arílicos); agentes dispersantes (por ejemplo lignina, lejías de desecho de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, - ácido esteárico y sulfato laurílico de sodio).

10 En el caso de la administración oral, pastillas - pueden contener naturalmente, además de las citadas sustancias de vehículo, también aditamentos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, conjuntamente con diversas sustancias de adición, tales como almidón, - preferiblemente fécula de papas, gelatina y lo similar. Además, para la producción de comprimidos ó pastillas, pueden -
15 emplearse concomitantemente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio y talco.

20 En el caso de suspensiones acuosas y/ó elixires -- destinados para la administración oral, además de las sustancias auxiliares arriba mencionadas, a las sustancias activas pueden agregarse bajo mezclamiento diversos agentes mejoradores del sabor ó colorantes.

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

25 Las sustancias activas pueden estar contenidas en cápsulas, comprimidos, pastillas, grageas, ampollas, etc., - también en forma de unidades de dosificación, estando cada - unidad de dosificación adaptada de tal modo que suministra - una dosis individual del componente activo.

30 Los nuevos compuestos pueden estar presentes tam-



bién en mezcla con otras sustancias activas conocidas.

Las nuevas sustancias activas pueden ser aplicadas en forma usual. La administración es efectuada, de preferencia, oralmente, pero también es posible una administración -
5 parenteral, particularmente subcutánea, y asimismo también - una aplicación dermal.

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

No obstante, eventualmente puede ser necesario que uno se aparte de las cantidades mencionadas, y es decir, en dependencia del peso de cuerpo del animal de ensayo, respectivamente del tipo de la vía de administración, pero también
15 por razón de la especie de animal y su reacción individual - al medicamento, ó de la clase de su formulación y del tiempo ó intervalo a que procede la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar una cantidad menor -- que la cantidad mínima precitada, mientras que en otros ca-
20 sos ha de sobrepasarse el límite superior indicado. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, es recomendable - repartir estas en varias administraciones individuales sobre el día. Para la aplicación en la medicina humana y veterinaria, se provee el mismo margen de dosificación. Debidamente
25 interpretadas valen también las demás explicaciones arriba - dadas.

A continuación se explica mas detalladamente el -- efecto antihelmíntico de las sustancias obtenidas según el -
30 invento, en base a los siguientes ejemplos de aplicación.



EJEMPLO A.

Ensayos con estrombilidos/oveja.

Unas ovejas infectadas experimentalmente con Bunus
tomum trigonocephalum fueron tratadas una vez transcurrido -
el tiempo de prepatencia.

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

El grado de eficacia es determinado de tal manera
que se cuentan los estrombilidos expulsados después del tra-
tamiento y aquellos que después de la sección, quedaron en -
los animales de ensayo, y se calcula el porcentaje de los es-
trombilidos expulsados.

En las siguientes tablas 1 a 9, se indican las sus
tancias activas según el invento y la dosis mínima que redu-
ce el ataque por helmintos de los animales de ensayo en mas
de un 90 % (dosis eficaz mínima (reducción > 90 %) en mg. de
sustancia activa por kg. del peso de cuerpo del animal de en-
sayo). Como sustancia de comparación sirve en todos los ca-
sos Thiabendazole.

Ensayo con anquilostomas/perro.

Unos perro experimentalmente infectados con Uncina
ria stenocephala una vez transcurrido el tiempo de prepaten-
cia de los parásitos.

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

El grado de efecto es determinado de tal manera --
que se cuentan los nemátodos eliminados después del trata-
miento y aquellos que quedaron en el animal de ensayo des-
pués de la sección y que se calcula el porcentaje de los ne-
mátodos eliminados.



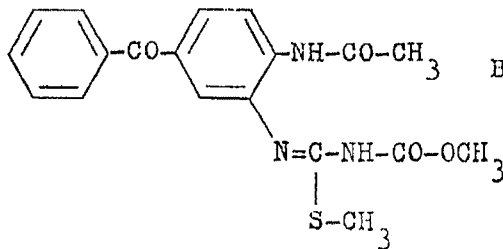
En la siguiente tabla se indican las sustancias ac-
 tivas, la clase de parásitos y la dosis mínima que reduce el
 ataque por helmintos de los animales de ensayo en mas de un
 90 % (reducción > 90 %), en comparación con preparados co-
 rrientes en el comercio. La dosificación está indicada en mg.
 5 de sustancia activa por kg. del peso de cuerpo.

TABLA 1.

(perteneiente al Ejemplo A)

10	Sustancia activa según el invento	parásito	dosis eficaz mínima (reducción > 90 %) en mg/kg.
----	--------------------------------------	----------	--

15



Bunostomum

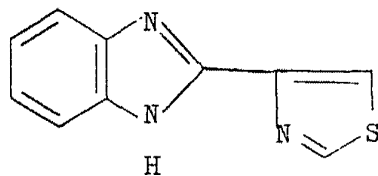
5

Uncinaria

≤ 3 x 10

20

Preparado conocido de comparación



Uncinaria

efecto tan solo
parcial

25



EJEMPLO B.

Ensayo con vermes de estómago e intestino/oveja.

5 Unas ovejas experimentalmente infectadas con Haemonchus contortus ó Trichostrongylus colubriformis, fueron tratadas una vez transcurrido el tiempo de prepatencia de -- los parásitos. La cantidad de sustancia activa fue administrada oralmente como sustancia activa pura en cápsulas de ge latina.

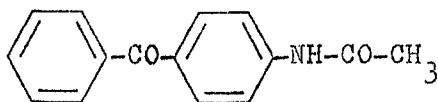
10 El grado de eficacia es determinado de tal manera que se cuentan cuantitativamente los huevos de vermes eliminados con el excremento antes y después del tratamiento.

15 Una cesación total de la eliminación de huevos después del tratamiento significa que los vermes fueron expulsados ó dañados a tal grado que dejan de producir huevos (dosis eficaz).

TABLA 2.

(perteneciente al Ejemplo B)

20 Sustancia activa parásito dosis eficaz mínima según el invento (reducción > 90 %) en mg/kg.



Haemonchus

10

Trichostrongylus

5

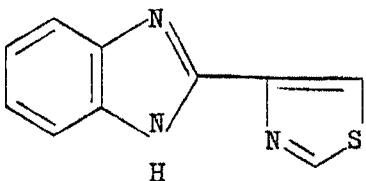
Cooperia

10



Sustancia activa según el invento	parásito	dosis eficaz mínima (reducción > 90 %) en mg/kg.
-----------------------------------	----------	--

Preparado conocido de comparación

5		Haemonchus	50
		Trichostrongylus	25
10		Cooperia	25

EJEMPLO C.

Ensayo con estrostronglidos/oveja.

15 Unas ovejas experimentalmente infectadas con *Oesophagostum columbianum*, fueron tratadas una vez transcurrido el tiempo de prepatencia.

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

20 El grado de eficacia es determinado de tal manera que se cuentan los estrostronglidos expulsados después del tratamiento y aquellos que quedaron en los animales de ensayo -- después de la sácción y se calcula el porcentaje de los estrostronglidos expulsados.

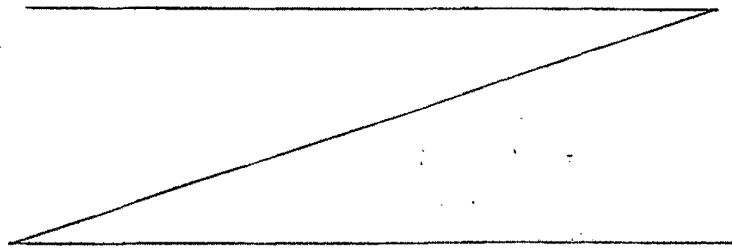


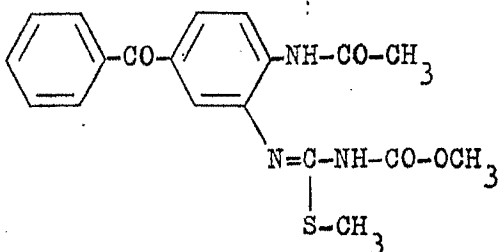


TABLA 3.

(perteneiente al Ejemplo C)

Sustancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (reducción > 90 %) en mg/kg.
--------------------------------------	--

5

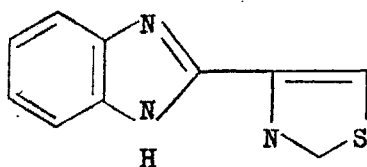


10

10

Preparado conocido de comparación

15



35

20

EJEMPLO D.

Strongyloides ratti/rata.

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

25

El grado de eficacia del preparado es determinado de tal manera que se cuentan, después de la sección, los strongiloides que quedaron en el animal de ensayo en comparación con los animales testigos no tratados y luego se calcu-

30

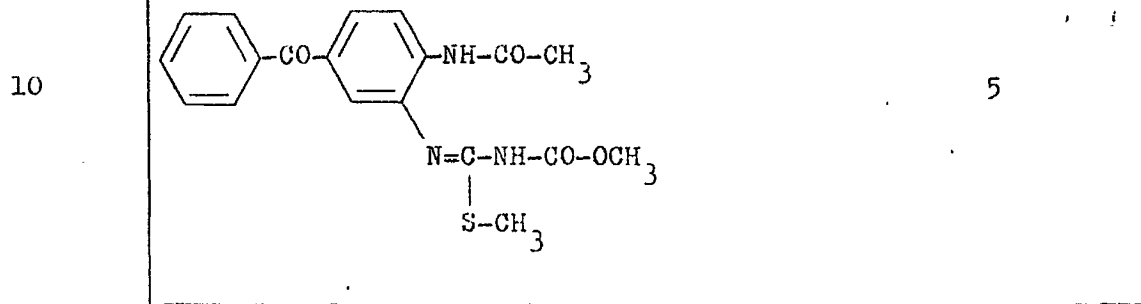


la el porcentaje del efecto.

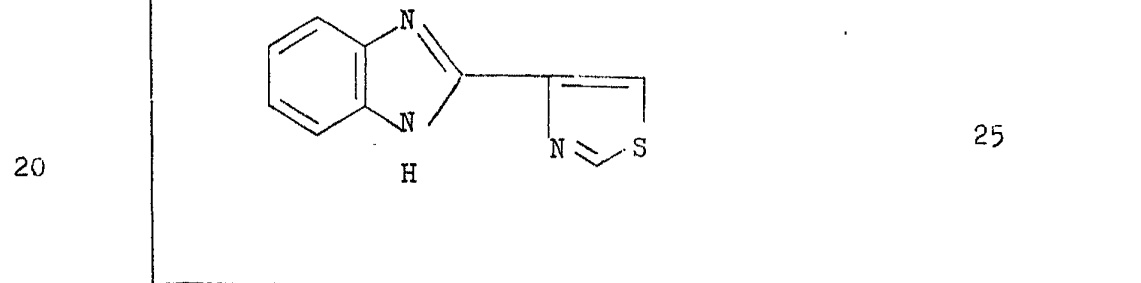
TABLA 4.

(perteneiente al Ejemplo D)

5	Sustancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (reducción > 90 %) en mg/kg.
---	-----------------------------------	--



15	<u>Preparado conocido de comparación</u>	
----	--	--



EJEMPLO E.

25	<u>Ensayo con Ascárides/perro, rata.</u>
----	--

A unos perros naturalmente infectados con *Toxascaris leonina* fue administrada oralmente la cantidad de sustancia activa como sustancia activa pura en cápsulas de gelatina.

30	El grado de efecto es determinado de tal manera --
----	--



que se cuentan los nemátodos eliminados después del enfriamiento y aquellos que quedaron en el animal de ensayo después de la reacción, y que se calcula el porcentaje de los nemátodos eliminados.

5

Unas ratas experimentalmente infectadas con *Ascaris suum* fueron tratadas 2 a 4 días después de la infección. La cantidad de sustancia activa fue administrada oralmente como suspensión acuosa.

10

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

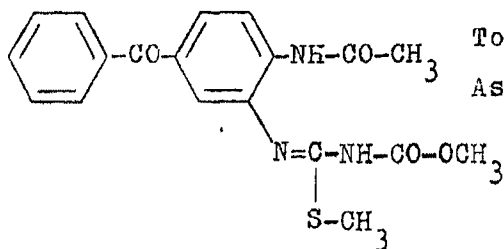
15

TABLA 5.

(perteneciente al Ejemplo E)

Sustancia activa según el invento	parásito	dosis eficaz mínima (reducción > 90 %) en mg/kg.
-----------------------------------	----------	--

20



Toxascaris l.

≤ 10

Ascaris suum

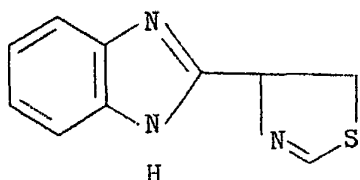
5

25



Preparado conocido de comparación	parásito	dosis eficaz mínima (reducción >90%) en mg/kg.
-----------------------------------	----------	--

5



Toxascaris l.	5 x 50 *
Ascaris suum	500

10

* Flucke, W. (1963) Die Kleintierpraxis 8, 176.

EJEMPLO F.

Ensayo con heteraquidas (Heterakis spumosa)/ratón.

15

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

La sustancia activa fue administrada oralmente como suspensión acuosa.

20

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

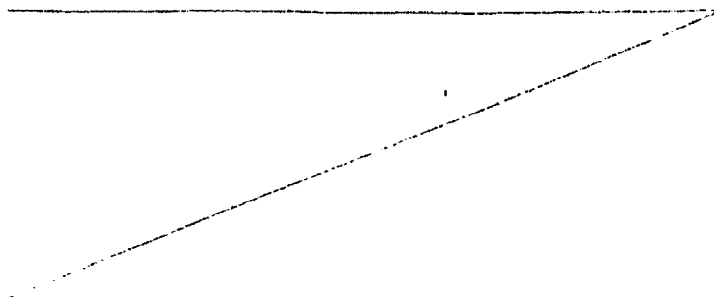


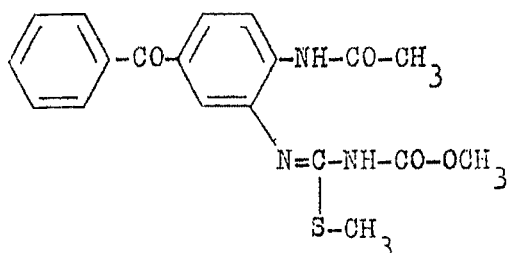


TABLA 6.

(perteneiente al Ejemplo F)

Sustancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (reducción > 90 %) en mg/kg.
--------------------------------------	--

5

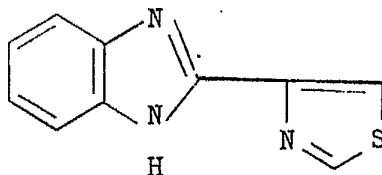


5

10

Preparado conocido de comparación

15



500

20

EJEMPLO G.

Ensayo con oxiuros (*Aspiculuris tetraptera*)/ratón.

25

Unos ratones infectados experimentalmente con *Aspiculuris tetraptera* fueron tratados una vez transcurrido el tiempo de prepatencia.

La cantidad de sustancia activa fue administrada oralmente como suspensión acuosa.

30

El grado de eficacia del preparado es determinado



de tal manera que se cuentan, después de la sección, los oxiu-
ros que quedaron en el animal de ensayo, en comparación con
los animales testigos no tratados, y entonces se calcula el
porcentaje del efecto.

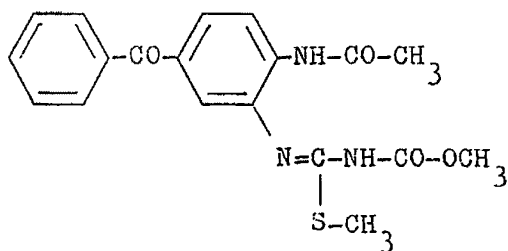
5

TABLA 7.

(perteneiente al Ejemplo G)

Sustancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (reducción > 90 %) en mg/kg.
--------------------------------------	--

10

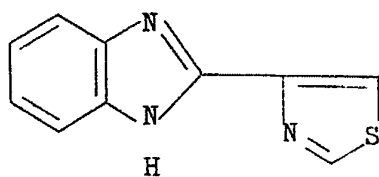


5

15

Preparado conocido de comparación

20



500

25

EJEMPLO H.

Ensayo con tricocéfalos (Trichuris muris)/ratón.

30

Unos ratones infectados experimentalmente con Tri-



churis muris fueron tratados una vez transcurrido el tiempo de prepatencia.

La cantidad de sustancia activa fue administrada - oralmente como sustancia activa.

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

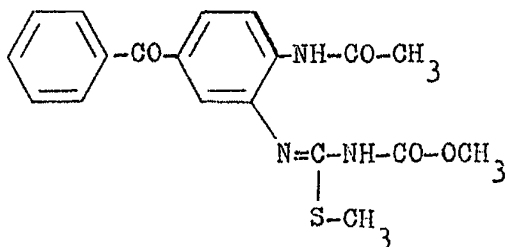
10

TABLA 8.

(perteneciente al Ejemplo H)

Sustancia activa según el invento dosis eficaz mínima (reducción > 90 %) en mg/kg.

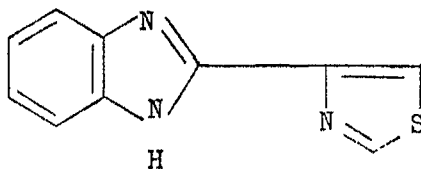
15



2,5

20

Preparado conocido de comparación



ineficaz

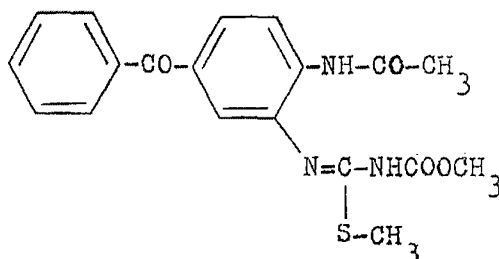
25

30



Ejemplos de Preparación

5

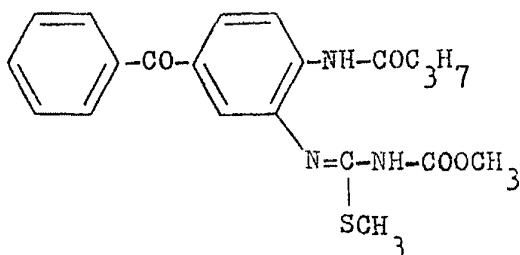


10

A 37,1 g. (0,1 mol) de N-(2-acetamido-5-benzoylfe
nil)-N'-metoxycarbonil-tioúrea del P.f. = 199°C y 4 g. (0,1
mol) de NaOH en 300 ml. de agua, se agregan gota a gota bajo
agitación a la temperatura ambiente 12,6 g. (0,1 mol) de sul
fato dimetílico, subsiguientemente se agita todavía durante
15 3 horas, se recoge por succión la N-(2-acetamido-5-benzoylfe
nil)-N'-metoxycarbonil-S-,etilisotioúrea y se la redisuelve
en etanol; P.f. = 172°C bajo descomposición; rendimiento =
31 g.

20

Análogamente se obtuvieron:

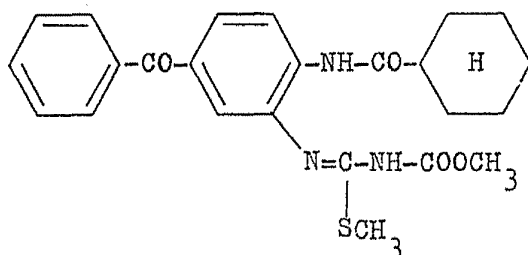


P.f. = 158°C bajo descom
posición

25

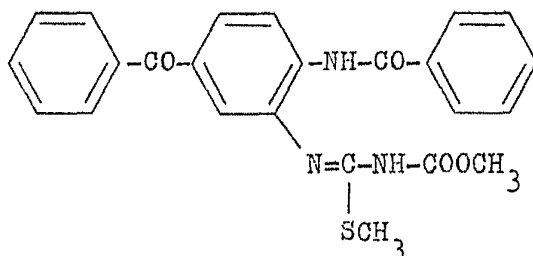


5



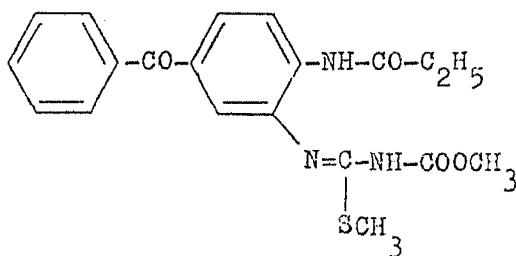
P.f. = 140°C bajo descomposición

10



P.f. = 159°C bajo descomposición

15

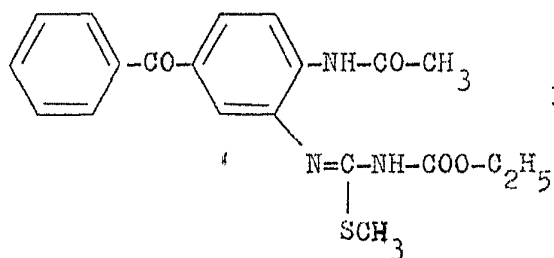


P.f. = 168°C bajo descomposición

20

(N-(2-propionilamino-5-benzoylphenyl)-N'-metoxycarbonil-S-metilisotioúrea)

25

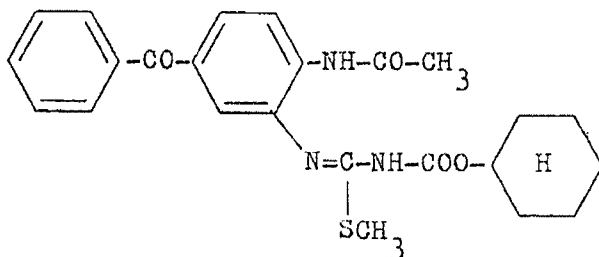


P.f. = 205°C bajo descomposición

30

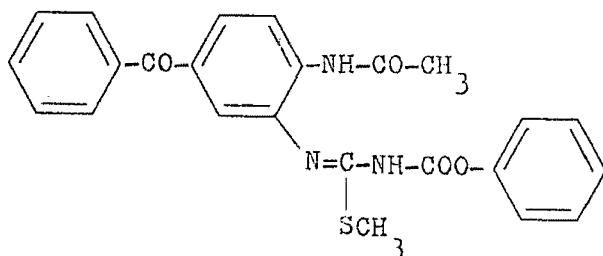


5



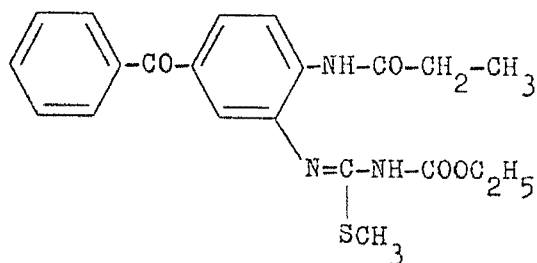
P.f. = 195°C bajo descomposición

10



P.f. = 152°C bajo descomposición

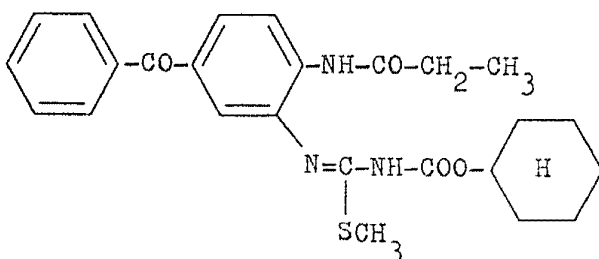
15



P.f. = 168°C bajo descomposición

20

25

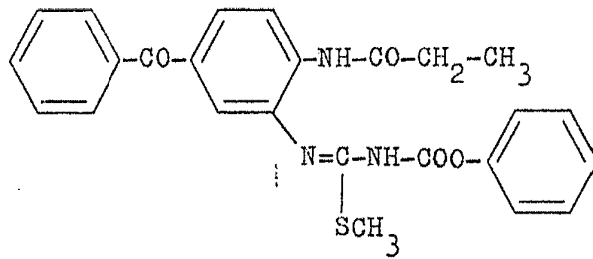


P.f. = 170°C bajo descomposición

30

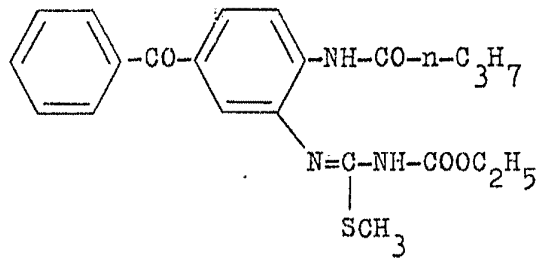


5



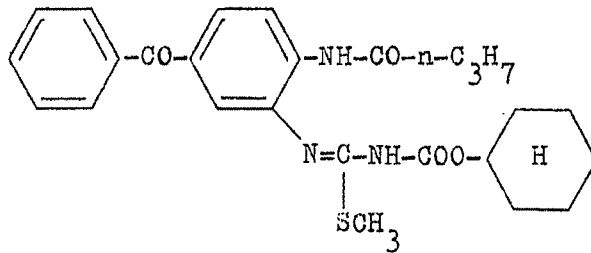
P.f. = 154°C bajo descomposición

10



P.f. = 155°C bajo descomposición

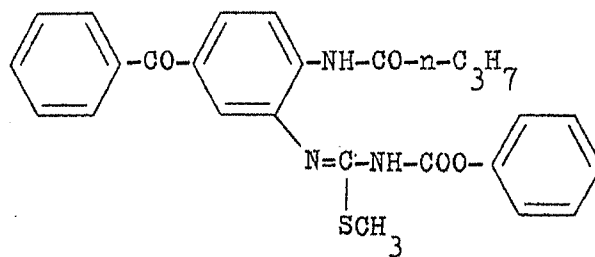
15



P.f. = 151°C bajo descomposición

20

25



P.f. = 142°C bajo descomposición

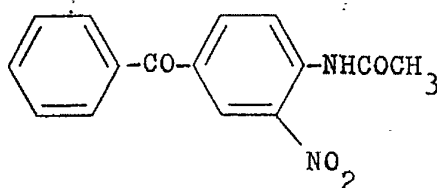
30



Producción de compuestos de partida hasta ahora desconocidos.

La N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxycarbonil-tioúrea hasta ahora desconocida puede ser obtenida a partir de 2-nitro-4-benzoilanilina en un procedimiento de tres etapas.

1ª Etapa: Preparación de 2-nitro-4-benzoil-acetanilida



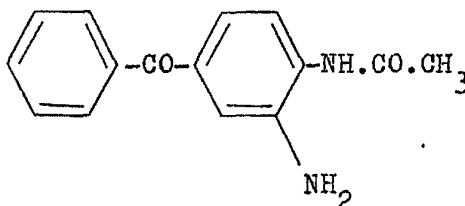
En una solución de 80,7 g. (0,33 moles) de la 2-nitro-4-benzoil-anilina del p.f. = 143°C y de 26,4 g. (0,33 moles) de piridina en 800 ml. de benceno seco, se instala bajo agitación a la temperatura ambiente una solución de 26,1 g. (0,33 moles) de cloruro de acetilo en 50 ml. de benceno seco. Después del decrecimiento de la reacción que se desarrolla en forma ligeramente exotérmica, se agita todavía durante 90 minutos a la temperatura ambiente y durante otras 2 horas a 75°C. Luego se elimina por filtración en caliente el hidrocioruro de piridina hidrosoluble precipitado; se agita bien con ácido clorhídrico diluido la 2-nitro-4-benzoil-acetanilida que se separa por cristalización al enfriarse el filtrado, se lo recoge por succión se lo seca y se lo purifica por redisolución en etanol, P.f. = 145°C, rendimiento: 70 g. Por elaboración de la lejía madre - agitación con HCl acuoso diluido, separación y secamiento de la fase orgánica, evaporación del disolvente y redisolución del residuo en etanol -



puede aumentarse todavía el rendimiento.

2ª Etapa: Preparación de 2-amino-4-benzoil-acetanilida.

5



10

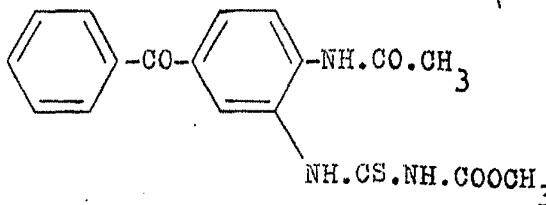
65 g. de 2-nitro-4-benzoil-acetanilida del P.f. = 145°C en 500 ml. de tetrahidrofurano son hidrogenados con 5 g. de níquel de Raney durante un tiempo de reacción de 3 horas a 50 atmósferas de presión relativa, subiendo la temperatura a 20 - 35°C; el consumo de H₂ corresponde a la cantidad calculada. Después del enfriamiento, se recoge por filtración a succión el catalizador, se evapora el disolvente y se redissuelve el residuo aceitoso en etanol. Se obtiene la 2-amino-4-benzoil-acetanilida del P.f. = 136°C con un rendimiento de 38 g.

15

20

3ª Etapa: Preparación de N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tiúrea.

25



30

A 127 g. (0,5 moles) de 2-amino-4-benzoil-acetanilida del P.f. = 136°C en 1.000 ml. de acetona, bajo agitación



a la temperatura ambiente se agrega gota a gota una solución preparada de la siguiente manera:

5 A 97,2 g. (1 mol) de sulfocianuro potásico en 365 -
ml. de acetona secca se agregan gota a gota 94,5 g. (1 mol) -
de éster metílico de ácido clorofórmico bajo agitación y en-
friamiento con agua. Hacia el final de la instilación se de-
ja subir la temperatura a 40°C, agitándose todavía durante -
una hora y subsiguientemente se filtra. (Se parte en ésto de
una reacción al 50 %). Terminada la instilación, subsiguien-
10 temente se continua agitando durante 1 hora a la temperatura
ambiente y durante 4 horas a 60°C. Entonces se enfría hasta
10°C. La N-(2-acetamido-5-benzoilfenil)-N'-metoxicarbonil-tio
úrea que con ésto se separa por cristalización, es lavada -
con un poco de acetona y es secada; P.f. = 199°C, rendimien-
15 to: 153 g.

Las demás N-(2-acilamido-5-benzoilfenil)-N'-alcoxi
carbonil-tioúreas de la fórmula (II) aplicadas en el procedi
miento según la invención, pueden ser producidas en forma --
análoga.

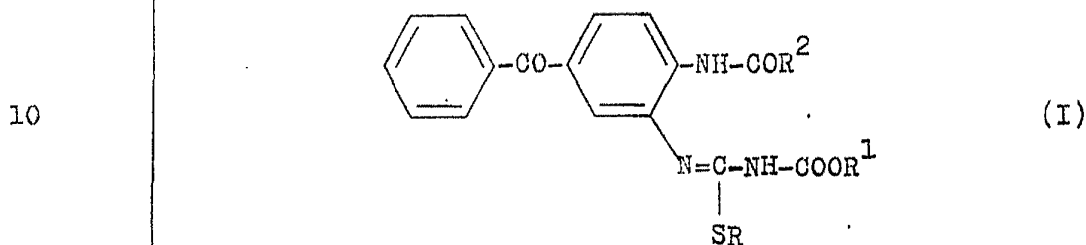
20 N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer-
se constar que las disposiciones anteriormente indicadas, --
25 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 presen
tada en Alemania, con fecha 23 de enero de 1973, bajo el nú-
mero P 23 03 048.0, acogiéndose por lo tanto a los benefi-
30 cios 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 durante 20 años
en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE BEN-
ZOILFENILISOTIOUREAS; caracterizándose por lo siguiente:

5 1ª.- Procedimiento para la producción de benzoilfe-
nilisotioúreas, de fórmula

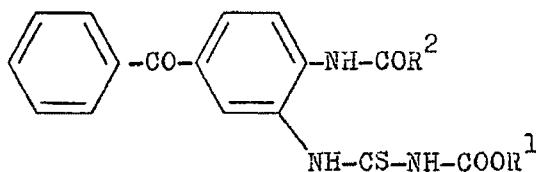


15 en la que R es alquilo con 1 a 12 átomos de carbono, cicloal-
quilo con hasta 8 átomos de carbono, alqueno con hasta 12
átomos de carbono y aralquilo (eventualmente sustituido en -
la parte arilo por alquilo y/ó alcoxi, ambos con 1 a 4 áto-
mos de carbono, y/ó por halógeno), R¹ es un radical alquilo
20 con 1 a 4 átomos de carbono, R² es hidrógeno; alquilo con 1
a 18 átomos de carbono (eventualmente sustituido por halóge-
no, ciano, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcocarboni-
lo con 2 a 5 átomos de carbono, fenoxi, halogenofenoxi, al-
quifenoxi, alcokifenoxi); cicloalquilo con 5 a 8 átomos de
25 carbono; aralquilo (eventualmente sustituido por halógeno, -
alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ó por alcoxi con 1 a 4 -
átomos de carbono); arilo (eventualmente sustituido por haló-
geno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ó por alcoxi con 1
a 4 átomos de carbono) ó 1-furilo, representando R², además,
30 -NR". R"', en cuya fórmula, R" representa hidrógeno ó alqui-



lo con 1 a 4 átomos de carbono y R''' es hidrógeno; alquilo -
con 1 a 18 átomos de carbono eventualmente sustituido por ha
lógeno, ciano, alcoxi con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi-
carbonilo con hasta 5 átomos de carbono; cicloalquilo con 5
5 a 8 átomos de carbono; aralquilo (eventualmente sustituido -
en la parte arilo por halógeno, alquilo de bajo peso molecu-
lar y/ó alcoxi de bajo peso molecular); fenilo (eventualmen-
te sustituido por halógeno, alquilo de bajo peso molecular -
y/ó alcoxi de bajo peso molecular); acilo con hasta 18 áto-
10 mos de carbono (eventualmente sustituido por halógeno, alco-
xi de bajo peso molecular); aroilo (eventualmente sustituido
por halógeno, alquilo de bajo peso molecular, alcoxi de bajo
peso molecular, alquilsulfonilo con hasta 18 átomos de carbo-
no (eventualmente sustituido por halógeno amino, alquilo de
15 bajo peso molecular ó alcoxi de bajo peso molecular; ó dial-
quilamino con hasta 4 átomos de carbono; además, R'' y R''' :-
pueden representar también, conjuntamente con el átomo de ni-
trógeno conectante, un anillo heterocíclico con 4 a 7 átomos
de carbono, pudiendo contener el anillo eventualmente toda-
20 vía oxígeno ó azufre como heteroátomos ulteriores, caracteri-
zado porque tióúreas de la fórmula .

25



en la cual R¹ y R² tienen los significados arriba definidos,
se hacen reaccionar con agentes de alquilación de la fórmula

30

R - Y



en la cual R tiene el significado arriba indicado e Y representa halógeno, el radical sulfonato de arilo ó sulfato de alquilo, en presencia de una base y de un diluyente, a temperaturas de -10 a +40°C, preferiblemente entre 0 y +30°C.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como base se emplea preferentemente hidróxido ó carbonato de sodio ó potasio.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como diluyente se emplea preferentemente disolventes orgánicos.

4ª.- Procedimiento para la producción de benzoilfenilisotiúreas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 35 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 22 ENE. 1974

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

p. p. Firmado: L. Gaeta Fernández