



PATENTE DE INVENCION

Le A 13 731-I-Sp.

Int. Cl. A01N 9/00

436200

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

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

-----

*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Baywerwerk, República Federal Alemana.-

-----

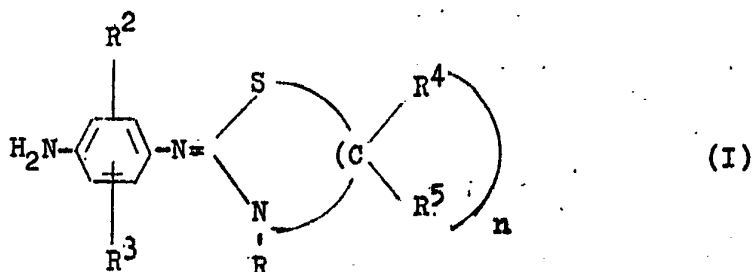
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos 2-(aminofenilimino)-3-aza-1-tia-cicloalcanos, útiles como medicamentos, particularmente como parasiticidas, preferiblemente como antihelmínticos.

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



5. cicloalcanos tienen un efecto farmacodinámico, por un efecto anestésico, hipotensivo y central [H.Najer y R.Giudicelli, Bull. 1961, 960; Patente sud-africana 63/2420/].- 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.

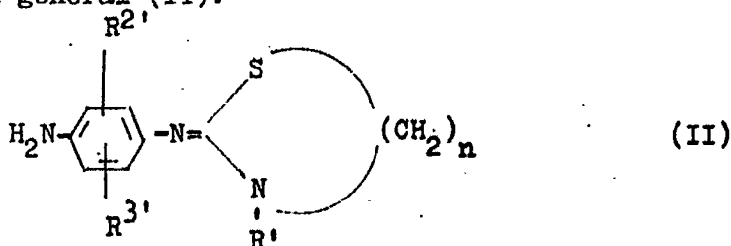
10. Se ha encontrado que muestran un fuerte efecto parasiticida, particularmente antihelmíntico, los nuevos 2-(aminofenilimino)-3-aza-1-tia-cicloalcanos de la fórmula (I):



20. en la que R es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo lineal o ramificado eventualmente substituido por halógeno o alcoxi y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno, grupos alquilo, alquenilo o alcoxi lineales o ramificados, halógeno, grupos ciano o trifluormetilo, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan grupos alquilo y n es uno de los números 2 y 3, y sus sales.

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

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





en la que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono o uno de los grupos alilo, metalilo o crotilo; R<sup>2</sup> representa hidrógeno, R<sup>3</sup> es hidrógeno o cloro y n es uno de los números 2 y 3, y sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables.

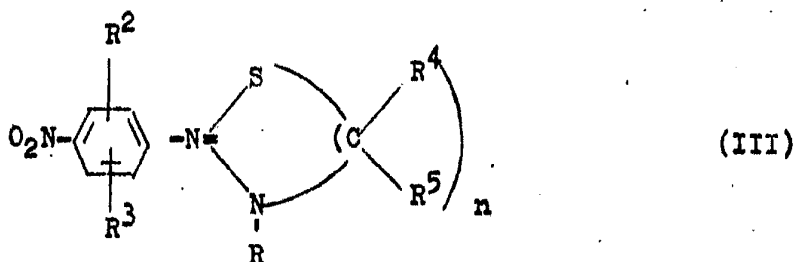
5.

Sales preferidas de los nuevos compuestos son los hidrocioruros, naftalendisulfonatos, pamoatos, abietatos, fumaratos, lauratos, estearatos y metilsulfonatos.

10.

El procedimiento de la invención para preparar los 2-(aminofenilimino)-3-aza-1-tia-cicloalcanos de la fórmula (I) en la cual R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y n tienen los significados arriba indicados, comprende reducir 2-(4-nitrofenilimino)-3-aza-1-tia-cicloalcanos de la fórmula general:

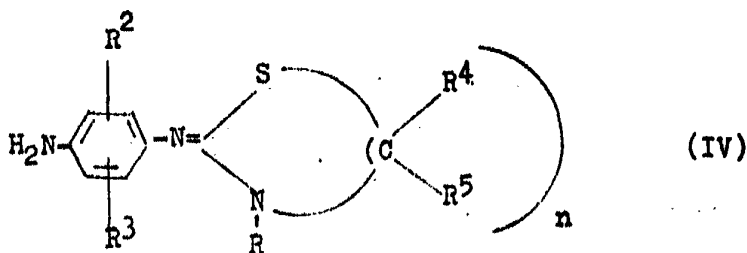
15.



20.

en la cual R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y n tienen los significados arriba indicados, y aislar eventualmente las aminas así obtenidas de fórmula:

25.



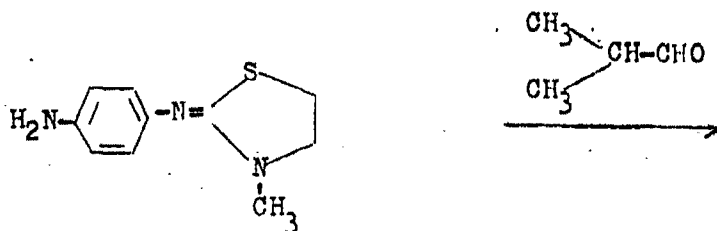
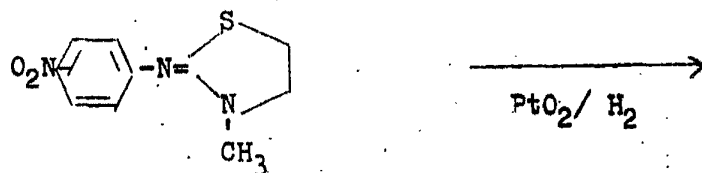
30.

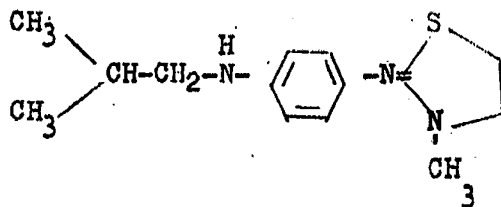
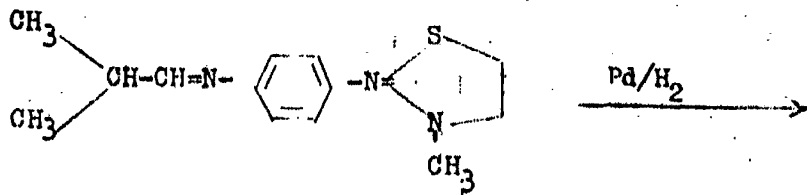


las cuales, en caso dado, se transforman en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

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.

Si en el procedimiento de la invención, como sustancia de partida, se emplea 2-(4-nitro-fenilimino)-N-metil-tiazolidina, que se reduce con  $H_2/PtO_2$ , se hace reaccionar entonces con isobutiraldehído y se reduce subsiguientemente con  $H_2/Pd$ , el desarrollo de la reacción puede indicarse por el siguiente esquema de fórmulas:





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

15. Los grupos alquilo R, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, así como la parte alquilo de los grupos alcoxi R, contienen preferiblemente 1 a 5, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono, los grupos alqueniilo y alquinilo R contienen preferiblemente 3 a 5 átomos de carbono.

20. Los grupos alquilo, así como el componente alquilo de los grupos alcoxi R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> contienen, de preferencia 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono. Los grupos alqueniilo R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> contienen preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono.

25. Los átomos de halógeno R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, de preferencia, átomos de fluor, cloro y bromo, particularmente de cloro.

Los compuestos aplicados como productos de partida en el procedimiento de la invención son ya conocidos o son preparables según métodos en si conocidos.

30. Los nitro-compuestos empleados en el procedimiento de la invención son obtenidos a partir de isocianatos de p-ni-

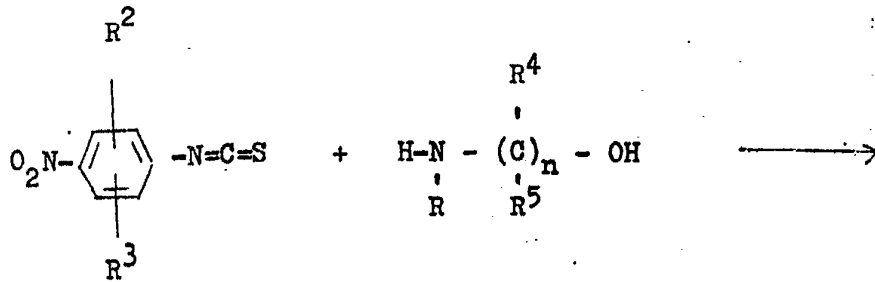


tro-fenilo y de aminoalcoholes.

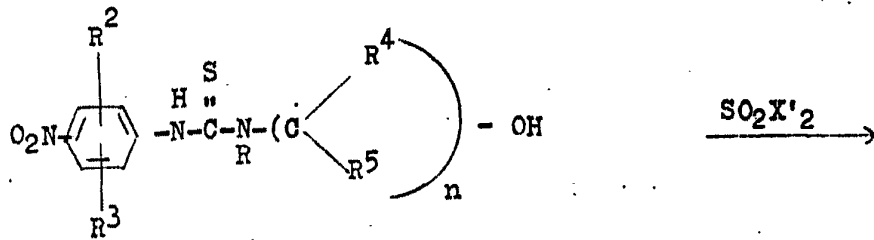
Subsiguientemente proceden, de preferencia, la reacción con un halogenuro de tionilo, particularmente cloruro de tionilo, el aislamiento y la reacción de ciclización, preferiblemente en agua hirviente:

5.

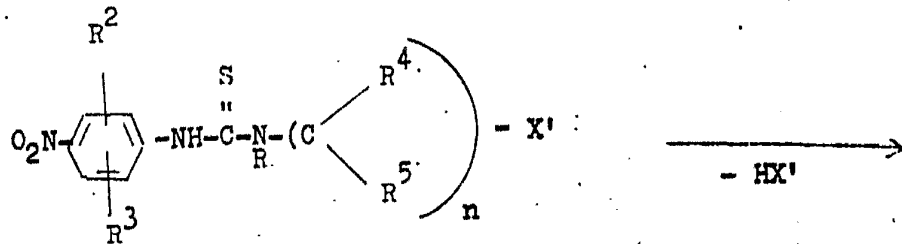
10.



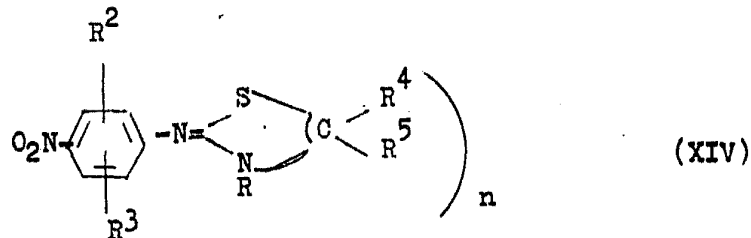
15.



20.



25.



30.



teniendo R, R<sup>2</sup> a R<sup>5</sup>, n y X' los siguientes significados.

La reducción de los nitro-compuestos y/o de sus sales, según el proceso de la invención, es efectuada según métodos conocidos.

5. La reducción ventajosamente se lleva a cabo catalíticamente, por ejemplo con catalizadores de metales preciosos, eventualmente en presencia de diluyentes, tales como alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, ácido clorhídrico etanólico; éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, a temperaturas entre
10. aproximadamente 0° y 100°C, preferiblemente entre 20° y 80°C, eventualmente bajo presión, por ejemplo a una presión entre 1 y 100, preferiblemente entre 60 y 80 atmósferas de presión relativa.

15. La reducción puede ser efectuada también con zinc/ácido clorhídrico y cloruro de estaño bivalente, preferiblemente en un medio acuoso.

20. Además, la reducción puede ser llevada a cabo con sulfuro de sodio, por ejemplo en alcoholes, tales como por ejemplo metanol y etanol, en éteres, tales como por ejemplo, tetrahidrofurano, a temperaturas de aproximadamente 20° a 100°C, preferiblemente a la temperatura de ebullición del diluyente.

25. Como agentes reductores, pueden aplicarse además hidruros metálicos complejos, tales como por ejemplo, boranato de sodio, siendo efectuada la reducción preferiblemente a temperaturas entre preferiblemente 20° y 80°C aproximadamente.

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas en detalle:

30. 2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina y el correspondiente hidrocloreuro,  
2-(4-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,



- 2-(4-benzoilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina, así como el correspondiente hidrocioruro y el correspondiente naftalenodisulfonato,
5. 2-[4-(2-furilcarbonil)-aminofenilimino]-N-metil-tiazolidina, así como el correspondiente hidrocioruro,
- 2-(4-acetilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina, así como el correspondiente hidrocioruro,
- hidrocioruro de 2-(4-carbetoxi-3-cloro-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,
10. 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,
- 2-(4-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,
- 2-(4-isobutilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,
15. hidrocioruro de 2-[4-(4-clorobenzoilamino)-fenilimino]-N-metil-tiazolidina,
- hidrocioruro de 2-[4-(3-clorobenzoilamino)-fenilimino]-N-metil-tiazolidina,
- hidrocioruro de 2-[4-(2-clorobenzoilamino)-fenilimino]-N-metil-tiazolidina,
20. hidrocioruro de 2-[4-(4-metilbenzoilamino)-fenilimino]-N-metil-tiazolidina,
- hidrocioruro de 2-[4-(3-metilbenzoilamino)-fenilimino]-N-metil-tiazolidina,
25. hidrocioruro de 2-[4-(2-metilbenzoilamino)-fenilimino]-N-metil-tiazolidina,
- hidrocioruro de 2-[4-(2,6-diclorobenzoilamino)-fenilimino]-N-metil-tiazolidina.

30. Los compuestos según la invención muestran una eficacia muy buena contra nematodos. Ha de considerarse extraor-



5. dinariamente sorprendente e imprevisible el hecho de que, en el caso de los compuestos según la invención, por la introducción de un grupo amino, acilamino o sulfonilamino en el núcleo fenílico de los fenilimino-3-aza-1-tia-cicloalcanos se presenta una elevada actividad antihelmíntica. Además, sea llamada la atención sobre el hecho de que estos compuestos tienen una eficacia substancialmente mayor que otros antihelmínticos conocidos de igual orientación de acción, tales como por ejemplo hidroxinaftoato "Bephenium", 1,4-diisotiocianato de fenileno, Thiabendazole y piperacina.

101

En detalle, los compuestos preparados según la invención muestran, por ejemplo, un efecto sorprendentemente bueno y amplio contra los siguientes nematodos:

15. 1. Anquilostomas (por ejemplo *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*, *Bunostomum trigonocephalum*).
2. Trichostrongylidos (por ejemplo *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Nippostrongylus muris*, *Nematospiroides dubius*).
20. 3. Estrongilidos (por ejemplo *Oesophagostomum columbianum*).
4. Rhabditidos (por ejemplo *Strongyloides ratti*).
5. Ascárides (por ejemplo *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Ascaris suum*).
25. 6. Oxiuros (por ejemplo *Aspicularis tetraptera*).
7. Heteraquidos (por ejemplo *Heterakis spumosa*).
8. Filarias (por ejemplo *Litomosoides carinii*, *Dipetalonema witei*).

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

30.

toleradas muy bien por los animales de ensayo.

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

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

10. 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.

15. Tales sustancias de vehículo comprenden diluyentes y sustancias de relleno, un medio acuoso estéril, 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 pre-
20. citado 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.

25. Las formulaciones son preparadas en forma conocida, por ejemplo por dilución de las sustancias activas con disolventes y/o sustancias de vehículo, eventualmente con el empleo de emulsivos y/o agentes dispersantes, pudiendo, por ejemplo en el caso de la utilización de agua como diluyente, emplearse eventualmente disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.
- 30.



- Como sustancias auxiliares, a título de e,
- 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; sustancias 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).
- 5.
  - 10.
  - 15.

- En el caso de la administración oral, las pastillas naturalmente pueden contener, además de las precitadas sustancias 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, pueden emplearse agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio y talco, la producción de pastillas.
- 20.
  - 25.

- 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 co-
- 30.



lorantes, además de las precitadas substancias aux...

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

5. Las substancias activas pueden estar contenidas en cápsulas, pastillas, grageas, 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.

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

15. Las nuevas substancias 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.

20. 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.

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

30.

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.

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

10.

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.

15.

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

20.

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

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

TABLA 1 (perteneciente al Ejemplo A)

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

Continuación Tabla 1 (pertenece a Ejemplo A)

Preparados conocidos de comparación parásito mínima eficacia > 90% en mg/kg



|     |                 |                        |                         |
|-----|-----------------|------------------------|-------------------------|
| 5.  | "Bitoscanate"   | Ancylostoma caninum    | 12 días, cada día 6*    |
|     |                 | Uncinaria stenocephala | 25                      |
|     | "Bephenium"     | Ancylostoma caninum    | 2 x 50 **               |
|     |                 | Uncinaria stenocephala | 2 x 50 **               |
| 10. | "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 sustancia 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-



cias 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 2 (perteneciente al Ejemplo B)

5.  
  
  
  
10.  
  
  
15.  
  
  
20.  
  
  
25.  
  
  
30.

| Substancia activa según el invento         | dosis mínima eficaz (red. > 90%) en mg/kg. |
|--|--|
|  | 10   |
|  | 100  |
|  | 100  |
|  | 25   |
| <b>Preparados conocidos de comparación</b> |  |
| "Thiabendazole"                            | 500  |
| "Bephenium"                                | 500  |
| "Bitoscanate"                              | 250  |
| Piperacina                                 | ineficaz                                   |



Ejemplo C

Strongyloides ratti / ratas.

5. Unas ratas experimentalmente infectadas con Strongyloides ratti fueron tratadas una vez transcurrido el tiempo de prepatencia de los parásitos. La cantidad de sustancia activa fué administrada 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 3 (perteneciente al Ejemplo C)

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

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 20. |  | 25 |
| 25. |  | 50 |
| 30. |  | 10 |



Continuación Tabla 3 (perteneciente al Ejemplo C)

Preparados conocidos de comparación

|     |                 |          |
|-----|-----------------|----------|
|     | "Thiabendazole" | 25       |
| 5.  | "Bephenium"     | 1000     |
|     | "Bitoscanate"   | 250      |
| 10. | Piperacina      | ineficaz |

Ejemplo D

Ensayo con ascárides / perro, rata.

15. 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.

20. El grado de eficacia es determinado de tal manera que se cuentan los ascárides 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.

25. 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.

30. 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 porcen-



taje del efecto.

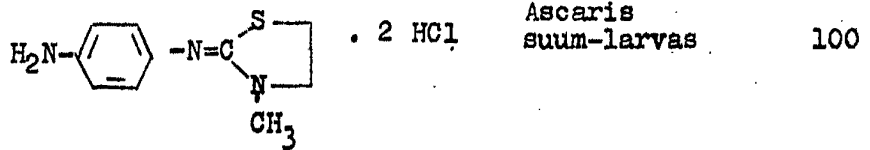
En la siguiente tabla están indicadas las sustancias activas y la dosis mínima que reduce el ataque por nematospirroides en los animales de ensayo en más de un 90%, en comparación con preparados corrientes en el comercio.

5.

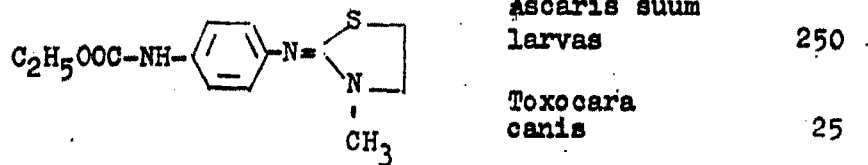
TABLA 4 (perteneciente al Ejemplo D)

| Substancia activa según el invento | parásito | dosis mínima eficaz (red. > 90%) en mg/kg |
|------------------------------------|----------|---|
|------------------------------------|----------|---|

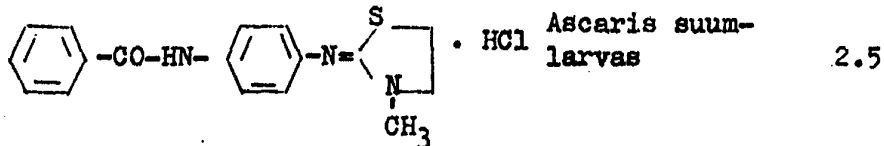
10.



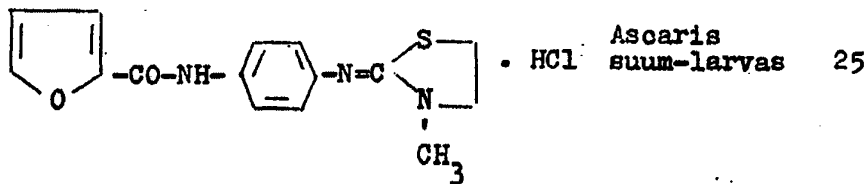
15.



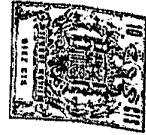
20.



25.



30.



Continuación Tabla 4 (perteneiente al Ejemplo D)

| Preparados conocidos de comparación | parásitos   | dosis mínima eficaz (red. >90%) en mg/kg |
|-------------------------------------|---|--|
| 5. "Thiabendazole"                  | Ascaris suum-larvas<br>Toxascaris leonina                   | 500<br>5 x 50 *                          |
| 10. "Bitoscanate"                   | Ascaris suum-larvas<br>Toxascaris leonina                   | ineficaz<br>12 x 6 ***                   |
| 15. Piperacina                      | Ascaris suum-larvas<br>Toxocara canis<br>Toxascaris leonina | ineficaz<br>200 ***<br>200 ***           |

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

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

\*\*\* Kutzer, E. (1965) Wien. Tierärztl. Mschr. 52, 242

20. Ejemplo E

Heterakis spumosa / ratón

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

25. La cantidad de substancia activa fué suministrada oralmente como suspensión acuosa.

30. 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.

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)

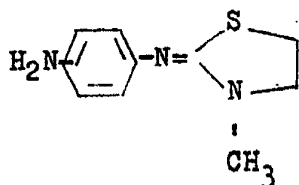
| 5.  | Substancia activa según el invento                  | dosis mínima eficaz (red. > 90%) en mg/kg |
|-----|---|---|
| 10. | <chem>Nc1ccc(cc1)N=C2SCCN2.CCl</chem>               | 10  |
| 15. | <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)N=C2SCCN2</chem>             | 100                                       |
| 20. | <chem>c1ccccc1C(=O)Nc2ccc(cc2)N=C3SCCN3.Cl</chem>   | 50  |
| 25. | <chem>c1ccccc1OCC(=O)Nc2ccc(cc2)N=C3SCCN3.Cl</chem> | 25  |
| 25. | Preparados conocidos de comparación                 |   |
|     | "Thiabendazole"                                     | 500                                       |
| 30. | "Bitoscanate"                                       | ineficaz                                  |



La preparación de las sustancias activas según la invención, se explica detalladamente en los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

5.



10.

23,7 g de 2-(4-nitrofenilimino)-N-metil-tiazolidina (P.f. = 95-96°C) son hidrogenados en 400 ml de ácido acético en presencia de PtO<sub>2</sub> a 20°C, hasta que hayan sido absorbidos 0,3 moles de hidrógeno. Por filtración se separa el catalizador, se concentra la solución por evaporación en vacío, se recoge el residuo en agua, se agrega lejía sódica y se extrae la base precipitada con una solución de éter y cloroformo. Después de concentrarse la capa orgánica por evaporación, quedan 16,5 g de 2-(4-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina, P.f. = 127-128°C.

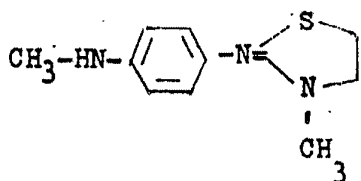
15.

20.

Rendimiento: 80% de la teoría.

Ejemplo 2

25.



30.

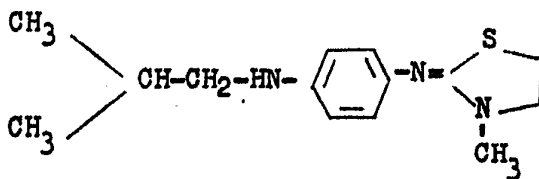
A 20,7 g de 2-(4-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina disueltos en 300 ml de benceno, se agregan gota a gota a 20°C 10 g de isobutiraldehído, se calienta durante 2 horas en



5. el separador de agua y se destila en vacío la 2-(4-isobutilidén-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina, P.e.<sub>0,3</sub> = 175-178°C. A 14 g de este compuesto disueltos en 150 ml de benceno, se agregan 9 g de sulfato de dimetilo, se calienta durante una hora con reflujo, se decanta el benceno, se recoge el residuo en 30 ml de etanol al 50% y se calienta durante una hora con reflujo. Después de la concentración por evaporación en vacío y del mezclamiento del residuo con lejía sódica, se extrae la base libre con éter y se destila, P.e.<sub>0,2</sub> = 162-165°C. Con un modo operativo correspondiente, se obtienen los siguientes compuestos:

10. 2-(4-etilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,  
 2-(4-propilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,  
 2-(4-butilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,  
 15. 2-(4-isobutilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,  
 2-(4-alilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,  
 2-(4-propargilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,  
 2-(4-crotilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,  
 2-(4-isopropilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina.

20. Ejemplo 3



25. 20 g de la 2-(4-isobutilidén-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina obtenida según el Ejemplo 2, disueltos en 250 ml de tetrahidrofurano, son hidrogenados con Pd-c como catalizador a 20°C. Después de la separación del catalizador

30.



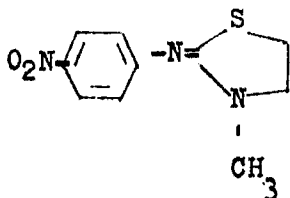
por filtración y después de la destilación, se obtienen 13,5 g de 2-(4-isobutilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina, P.e. = 170-173°C.

Rendimiento: 67% de la teoría.

5. 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.

Ejemplo 1 A

10.



15.

A 18 g de isocianato de 4-nitrofenilo disueltos en 200 ml de tetrahidrofurano, a 20-25°C, bajo agitación se agregan 7,5 g de N-metiletanolamina. Después de la concentración en el evaporador giratorio, se obtiene la N-(4-nitrofenil)-N'-metil-N'-(β-hidroxi-etil)-tiourea que de inmediato se elabora ulteriormente.

20.

25,5 g de N-(4-nitrofenil)-N'-metil-N'-(β-hidroxi-etil)-tiourea se disuelven en 100 ml de cloruro de metileno.

25.

En la solución se instilan 12 g de cloruro de tionilo y se calienta durante una hora con reflujo. Se concentra por evaporación en vacío y se obtiene, como residuo, N-(4-nitrofenil)-N'-metil-N'-(β-cloroetil)-tiourea. Se calienta este compuesto con 125 ml de agua durante 90 minutos con reflujo. Se enfría, se alcaliniza con lejía sódica, se extrae con éter/cloroformo y, después de la concentración por evaporación y

30.

después de la redisolución en éster acético, se obtiene la

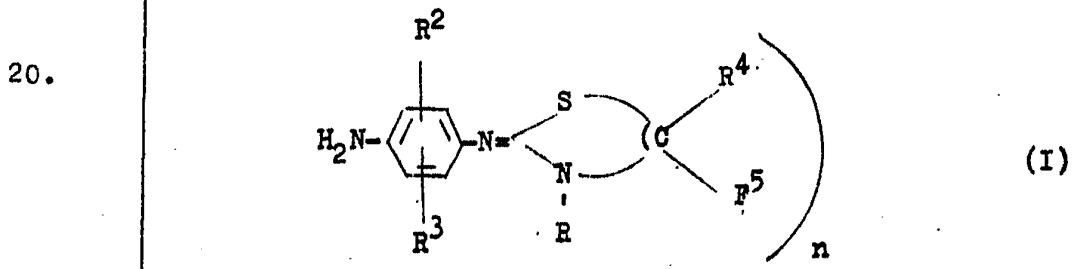


2-(4-nitrofenilimino)-N-metil-tiazolidina.

N O T A

5. 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 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:

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



25. en la que R es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo lineal o ramificado eventualmente substituído por halógeno o alcoxi y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno, grupos alquilo, alquenilo ó alcoxi lineales o ramificados, halógeno, grupos ciano o trifluormetilo, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan grupos alquilo y n es uno de los números 2 y 3,

30.

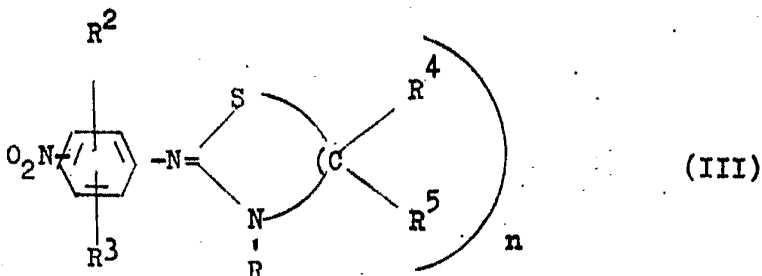
RS

17 OCT 1975



y sus sales, caracterizado porque 2-(4-nitrofenilimino)-3-aza-1-tia-cicloalcanos de fórmula general:

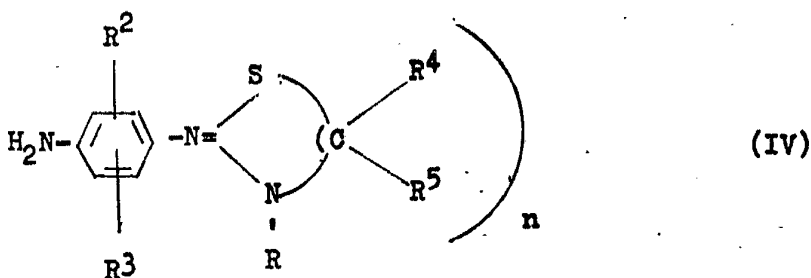
5.



10.

en la cual R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y n tienen los significados arriba indicados, se reducen y las aminas así obtenidas de fórmula:

15.



20.

se aislan eventualmente y se transforman en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

2.- Procedimiento para preparar 2-(aminofenilimino)-3-aza-1-tia-cicloalcanos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25.

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

17 OCT. 1975

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

L. GOMEZ ACEBU Y MODEY  
D.º.º. Firmados L. Gasta Fernández