

3. 3071A PATENTE DE INVENCION
A 13 731-III-Sp.

436202

A01N 9/00

Memoria Descriptiva

sobre:

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

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

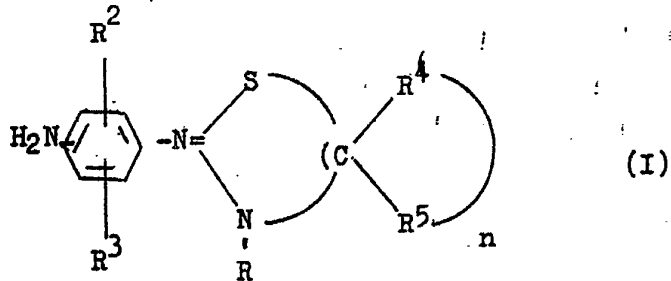
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos 2-(aminofenilimino)-3-aza-1-tia-cicloalcanos, útiles como medicamentos, particularmente como parasiticidas, preferiblemente como antihelmínticos.

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. 1961, 960; Patente sud-africana 63/24207].

5. 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 fórmula (I)



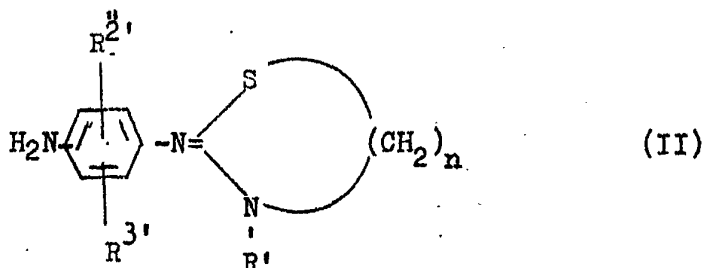
15.

en la que R un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo lineal o ramificado eventualmente substituido por halógeno o alcoxi y R² y R³ que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno, grupos alquilo, alquenilo 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.

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

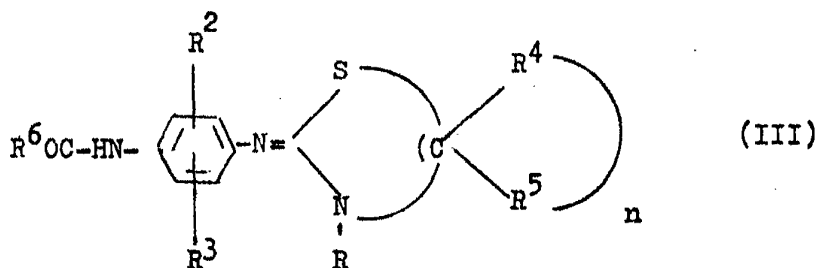
Son particularmente preferidos los compuestos de la fórmula general (II):



10. en la que R' es un grupo alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono o uno de los grupos alilo, metalilo o crotilo, R^{2'} representa hidrógeno, R^{3'} es hidrógeno o cloro y n es uno de los números 2 y 3, y sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables.

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

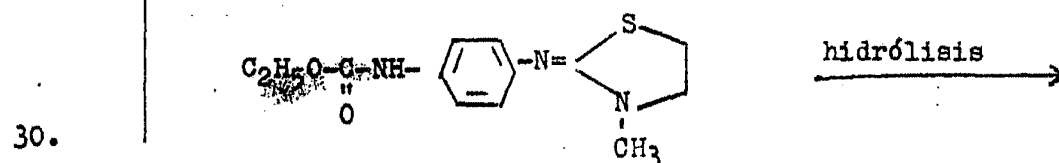
15. El procedimiento de la invención para preparar los 2-(aminofenilimino)-3-aza-1-tia-cicloalcanos de fórmula (I) en la cual R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y n tienen los significados arriba indicados, comprende hidrolizar compuestos de la fórmula general:

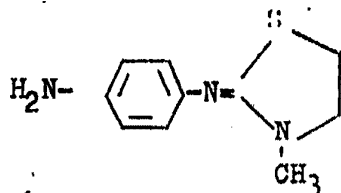


30. en la cual R, R², R³, R⁴, R⁵ y n tienen los significados arriba indicados, y R⁶ es hidrógeno, un grupo alquilo, alqueni-
lo, alquinilo, alcoxi, alqueni-
loxi, alquini-
loxi, alcoxialqui-
loxi o alcoxialquilo lineal o ramificado; un grupo cicloal-

5. quilo eventualmente substituido por uno o varios grupos alquilo, un grupo cicloalquenilo, cicloalcadienilo, un grupo cicloalquilalquilo eventualmente substituido por alquilo, un grupo benzocicloalquilalquilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrofurfurilo o tetrahidropiraniilo, un grupo trifluormetilo, un grupo alquilo eventualmente substituido por un radical halógeno, ciano, hidroxilo, aciloxilo, alcoxilo u oxo, un grupo carbalcocalquilo, un grupo cicloalquilalcoxilo, un grupo cicloalcoxilo o tetrahydrofurilalcoxilo, un grupo fenilalcoxilo, fenoxilalcoxilo, fenoxilo, fenilalquilo, fenilo, fenilalquenilo naftilo, en cuyo últimos grupos el anillo aromático puede estar substituido eventualmente por a lo menos un radical alquilo, alquenilo, alcoxilo, hidroxilo, aciloxilo, nitro, cloro, bromo, fluor, trifluormetilo, ciano, carbetoxilo, alquilsulfonilo, acilamino o alquilsulfonilamino, o un sistema de anillo heteroaromático eventualmente substituido por grupos alquilo, o un grupo furilalquilo, tienilalquilo, indolilalquilo, furilalquilo o tienilalcoxilo eventualmente substituido por uno o varios grupos alquilo, o un grupo fenilalquilo cuya parte alquilo puede estar substituida por un grupo hidroxilo, aciloxilo o alcoxilo.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Si en el procedimiento de la invención, como materia prima, se aplica 2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina y se hidroliza con ácido clorhídrico concentrado en ebullición, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmula:





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

10. Los grupos alquilo R, R⁴, R⁵, así como la parte alquilo de los grupos alcoxi R, contienen preferiblemente 1 a 5, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono, los grupos alquenoilo o alquiniilo R contienen preferiblemente 3 a 5 átomos de carbono.

15. 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 alquenoilo R² y R³ contienen preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono.

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

25. 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 alquenoilo y alquiniilo R⁶, así como los componentes alquenoilo y alquiniilo de los grupos alquenoiloxi y alquiniiloxi 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

30.

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.

5.

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 R⁶ contienen preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono en cada parte alquilo.

10.

Los grupos cicloalquilalquilo, benzocicloalquilalquilo, así como los grupos tetrahydrofurilo, tetrahydrofurfurilo y tetrahidropirano R⁶ pueden estar substituidos por uno o varios grupos alquilo con preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo R⁶ substituidos, por uno o varios átomos de halógeno, preferiblemente un átomo de halógeno, particularmente de fluor,

15.

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. Los grupos carboalcoxialquilo R⁶ contienen 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono en la parte alquilo.

20.

Los grupos cicloalquilalcoxi R⁶ 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 R⁶ constan de 3 a 7, preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono. Los componentes alquilo, respectivamente alcoxi,

25.

de los grupos tetrahydrofurilalcoxi, fenilalcoxi, fenoxialco-

30.

xi, 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.

5. Si R^6 representa radicales aromáticos (fenilo, naftilo) o si los radicales R^6 contiene componentes aromáticos (fenilo, naftilo), éstos pueden contener uno o varios, preferiblemente uno o dos substituyentes. Los substituyentes pueden ser radicales alquilo con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono, radicales alquenilo 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.
- 10.
- 15.

20. El sistema de anillo heteroaromático R^6 conteniendo O, S ó 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 substituído 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, β soxazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, indolilo, tianaftilo, quinolilo, fenotiacinilo, tiadiazolilo y tiazolilo.
- 25.

30. Los grupos furilalquilo, tienilalquilo, indolial-

quilo, furilalquiloxi y tienilalquiloxi R⁶ tienen 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono en el componente alquilo, respectivamente alcoxi. Los componentes heteroaromáticos pueden estar substituídos por uno o varios, preferiblemente uno o dos grupos alquilo con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono.

5.

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

10.

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-

15.

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.

20.

En el procedimiento de la invención, la hidrólisis procede preferiblemente en presencia de ácidos fuertes, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Como disolventes se emplean agua o mezclas de agua con alcoholes hidrosolubles, por ejemplo metanol o etanol. La hidrólisis procede preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

25.

30.

Como nuevas substancias activas sean mencionadas

en detalle:

- 2-(4-carbetoxiaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina y el correspondiente hidrocioruro,
- 2-(4-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,
5. 2-(4-benzoilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina, así como el correspondiente hidrocioruro y el correspondiente naftaleno-disulfonato,
- 2-[4-(2-furilcarbonil)-aminofenilimino]-N-metil-tiazolidina, así como el correspondiente hidrocioruro,
10. 2-(4-acetilaminofenilimino)-N-metil-tiazolidina, así como el correspondiente hidrocioruro,
- hidrocioruro de 2-(4-carbetoxi-3-cloro-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,
- 2-(4-amino-3-cloro-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina,
15. 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,
- hidrocioruro de 2-[4-(4-clorobenzoilamino)-fenilimino]-N-metil-tiazolidina,
20. hidrocioruro de 2-[4-(3-clorobenzoilamino)-fenilimino]-N-metil-tiazolidina,
- hidrocioruro de 2-[4-(2-clorobenzoilamino)-fenilimino]-N-metil-tiazolidina,
25. hidrocioruro de 2-[4-(4-metilbenzoilamino)-fenilimino]-N-metil-tiazolidina,
- hidrocioruro de 2-[4-(3-metilbenzoilamino)-fenilimino]-N-metil-tiazolidina,
- hidrocioruro de 2-[4-(2-metilbenzoilamino)-fenilimino]-N-metil-tiazolidina,
- 30.

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

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, 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-diisotiocinato de fenileno, Thiabendazole y piperacina.

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

1. Anquilostomas (por ejemplo *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*, *Bunostomum trigonocephalum*).
20. 2. Trichostrongylidos (por ejemplo *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Nippostrongylus muris*, *Nematospiroides dubius*).
3. Estrongilidos (por ejemplo *Oesophagostomum columbianum*).
4. Rhabditidos (por ejemplo *Strongyloides ratti*).
25. 5. Ascárides (por ejemplo *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Ascaris suum*).
6. Oxiuros (por ejemplo *Aspicularis tetraptera*).
7. Heteraquidos (por ejemplo *Heterakis spumosa*).
8. Filarias (por ejemplo *Litomosoides carinii*, *Dipetalonema witei*).
- 30.

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.

5. 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.

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 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.

20. 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

25.

30.

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.

5. Como sustancias 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; 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 y alquilicos 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).
- 10.
- 15.
- 20.

25. 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, para la producción de pastillas.
- 30.

llas.

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.

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

10. Las sustancias 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.

15. 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.

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 es decir, en dependencia del peso del 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

30.

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.

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

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.

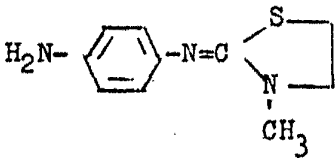
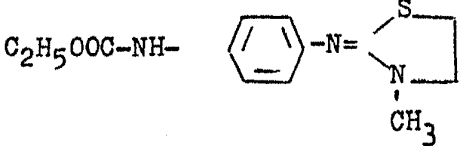
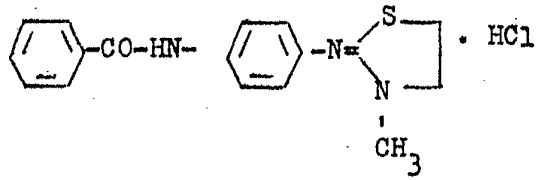
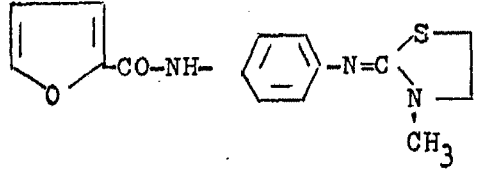
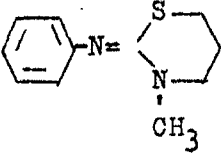
La cantidad de sustancia activa fué administrada oralmente como sustancia activa en cápsulas de gelatina.

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.

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 Uncinaria stenocephala	25 10
15. 	Ancylostoma caninum	10
20. 	Ancylostoma caninum	10
25. 	Ancylostoma caninum	10
30.		

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 **
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

25. 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.

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 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.

5.

TABLA 2 (perteneciente 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> 	. HCl 25
<p>30.</p>	

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

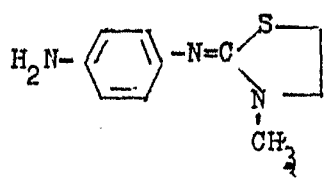
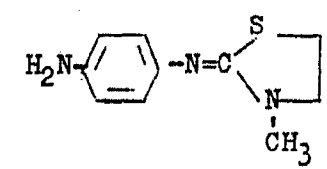
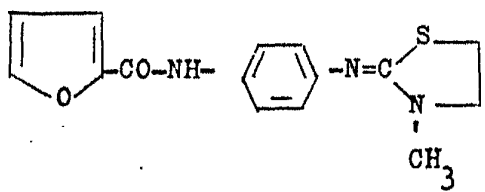
Strongyloides ratti / ratas.

15. Unas ratas experimentalmente infectadas con *Strongyloides ratti* fueron tratadas una vez transcurrido el tiempo de prepatencia de los parásitos. La cantidad de sustancia 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 sustancias activas y la dosis mínima que reduce el ataque por nematospíroides en los animales de ensayo en más de un 90%, en comparación con preparados corrientes en el comercio.

TABLA 3 (pertenciente al Ejemplo C)

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

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 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.

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.

En la siguiente tabla están indicadas las substancias 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.

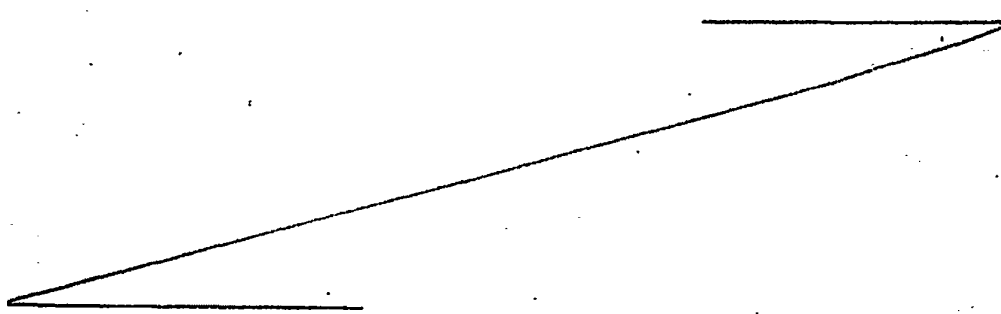


TABLA 4 (perteneciente al Ejemplo D)

	Sustancia activa según el invento	dosis mínima eficaz parásito (red. 90%) en mg/kg
5.		<p>Ascaris suum-larvas 100</p>
10.		<p>Ascaris suum-larvas 250 Toxocara canis 25</p>
		<p>Ascaris suum-larvas 2.5</p>
15.		<p>Ascaris suum-larvas 25</p>
Preparados conocidos de comparación		
20.	"Thiabendazole"	<p>Ascaris suum-larvas 500 Toxoscaris leonina 4 x 50 *</p>
	"Bitoscanate"	<p>Ascaris suum-larvas ineficaz Toxoscaris leonina 12 x 6 ***</p>
25.	Piperacina	<p>Ascaris suum-larvas ineficaz Toxocara canis 200 *** Toxoscaris leonina 200 ***+</p>
30.	<p>* Flucke, W. (1963) Die Kleintierpraxis 8, 176 ** Lämmler, G.u.E. Saube (1969) Z. Trop. Parasitol. 20, 346 *** Kutzer, E. (1965) Wien. Tierärztl. Mschr. 52, 242</p>	

Ejemplo E

Heterakis spumosa / ratón

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

5.

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

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.

10.

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

15.

TABLA 5 (perteneciente al Ejemplo E)

Substancia activa según el invento	dosis mínima eficaz (red. > 90%) en mg/kg
<p>20.</p> 	10
<p>25.</p> 	100
	50
<p>30.</p> 	25

20.

25.

30.

Continuación Tabla 5 (perteneciente al Ejemplo E)

Preparados conocidos de comparación	dosis mínima eficaz (red. >90%) en mg/kg
"Thiabendazole"	500
"Bitoscanate"	ineficaz

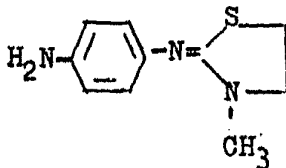
5.

10.

La producción de las sustancias según el invento será explicada más detalladamente en base al siguiente ejemplo de preparación.

Ejemplo 1

15.



20.

Se calientan 27,9 g de 2-(4-carbetoxiamino-fenilimino)-N-metil-tiazolidina con 150 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 16 horas con reflujo. Después de la concentración por evaporación y después de la redisolución en etanol/agua, se obtienen 18,8 g de hidrocioruro de 2-(4-aminofenilimino)-N-metil-tiazolidina. P.f. 270°C, del cual por adición de lejía sódica se prepara la base libre, P.f. = 130-131°C (redisuelta en éster acético). Rendimiento: 77,5% de la teoría.

25.

NOTA

30.

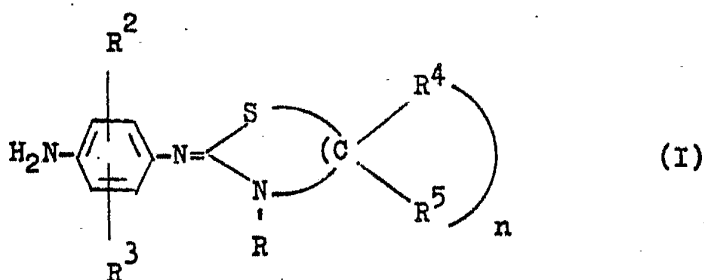
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse

5. 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 1971, 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:

10. PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-(AMINOFELIMINO)-3-AZA-1-TIA-CICLOALCANOS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar 2-(aminofenilimino)-3-aza-1-ti-acicloalcanos, de fórmula

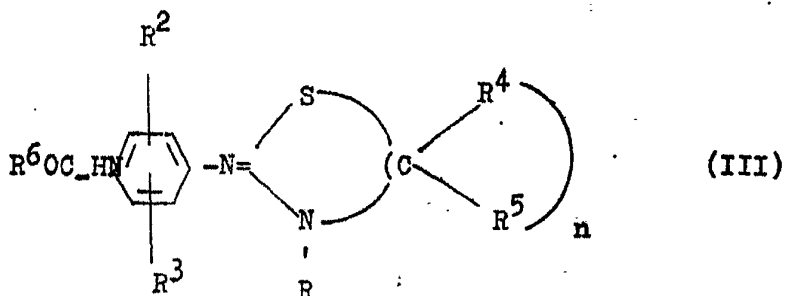
15.



20.

en la que R es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo lineal o ramificado eventualmente substituido por halógeno o alcoxi y R² y R³ que pueden ser iguales o distintos representan hidrógeno, grupos alquilo, alquenilo 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, caracterizado porque se hidrolizan compuestos de fórmula general:

25.



5.

10.

15.

20.

25.

30.

en la cual R, R², R³, R⁴, R⁵, y n tienen los significados arriba indicados, y R⁶ es hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, alquenoiloxi, alquiniloxi, alcoxi-alquilo o alcoxi-alquilo lineal o ramificado; un grupo cicloalquilo eventualmente substituido por uno o varios grupos alquilo, un grupo cicloalqueno, cicloalcadieno, un grupo cicloalquilalquilo eventualmente substituido por alquilo, un grupo benzocicloalquilalquilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrofurfurilo o tetrahydropiranilo, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo eventualmente substituido por un radical halógeno, ciano, hidroxilo, aciloxi, alcoxi u oxo, un grupo carbalcoxi-alquilo, un grupo cicloalquilalcoxi, un grupo cicloalcoxi o tetrahydrofurilalcoxi, un grupo fenilalcoxi, fenoxialcoxi, fenoxi, fenilalquilo, fenilo, fenilalqueno o naftilo, en cuyos últimos grupos el anillo aromático puede estar substituido eventualmente por a lo menos un radical alquilo, alqueno, alcoxi, hidroxilo, aciloxi, nitro, cloro, bromo, fluor, trifluorometil, 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 substituí-

da por un grupo hidroxilo, aciloxi o alcoxi, preferiblemente en presencia de ácidos fuertes, en agua o agua/alcohol, a temperaturas elevadas, y los compuestos resultantes se transforman, en caso dado, a continuación, en las sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

5.

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

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

10.

Madrid, -3 OCT. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

L. GONZÁLEZ ACEVEDO Y MUÑOZ

en p. Firmado: L. González Acevedo

