

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(10) AT
(21)	442.321	
(29)	FECHA DE PRESENTACION	
	4.11.75	

PATENTE DE INVENCION

(14) PRIORIDADES	(22) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
47889/74	5 de noviembre de 1.974	INGLATERRA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A01N, A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENCENO

(71) SOLICITANTE (S)
MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Dagenham, Essex, Inglaterra

(72) INVENTOR (ES)
Leslie George King; Glyn Evan Lee; George Christopher James Martin; David Conwil Jenkins.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO.

POOR  
QUALITY

PATENTE DE INVENCION

Case 803.

Folio A/24832.

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

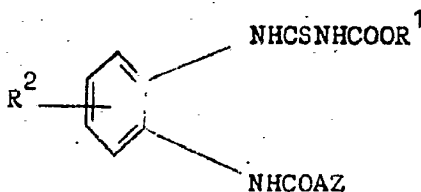
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENCENO

=====

*Solicitante:* MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa, residente en Dagenham, Essex, Inglaterra.

=====

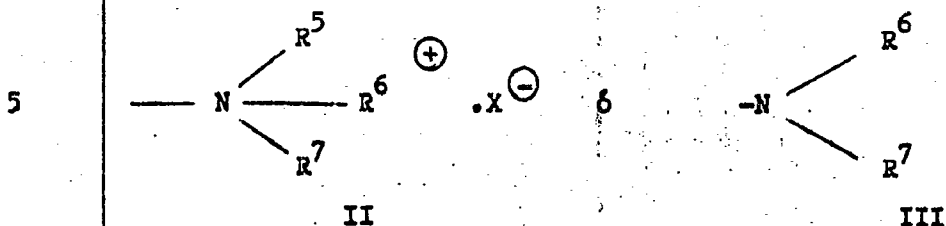
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados del benceno, útiles como agentes antihelmínticos y antifungales, de fórmula general:



I

en la que  $R^1$  representa un grupo alquilo de cadena recta o  
 ramificada conteniendo hasta 4 átomos de carbono (preferible-  
 mente metilo),  $R^2$  representa un grupo de fórmula  $-SR^3$ ,  $-SOR^3$ ,  
 $-SO_2R^3$ ,  $-OR^3$ ,  $-SCONH_2$ ,  $-SCN$  ó  $-T(CH_2)_m T^1 R^4$ , en donde  $R^3$  re-  
 5 presenta un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con-  
 teniendo hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo o  
 etilo, un grupo cicloalquilo conteniendo de 3 a 7 átomos de  
 carbono, por ejemplo ciclopentilo, un grupo alquenoilo o  
 alquinoilo de cadena recta o ramificada conteniendo de 3 a 6  
 10 átomos de carbono, por ejemplo alilo o prop-2-inilo, un  
 grupo aralquilo, por ejemplo fenilalquilo, con 1 ó 2 átomos  
 de carbono en la mitad alquilo, por ejemplo bencilo, o  $R^3$   
 representa un grupo arilo, por ejemplo fenilo, que puede estar  
 opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (por ejemplo  
 15 cloro) o por un grupo alquilo o alcoxi de cadena recta o ra-  
 mificada conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, o represen-  
 ta un grupo cicloalquilalquilo en el cual la mitad cicloalquilo  
 contiene de 3 a 7 átomos de carbono y la mitad alquilo con-  
 tiene 1 ó 2 átomos de carbono, por ejemplo ciclohexilmetilo,  
 20  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o, preferiblemente, un  
 grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo hasta  
 4 átomos de carbono, por ejemplo etilo, T y  $T^1$ , que pueden  
 ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de  
 oxígeno o azufre o un grupo sulfinilo ( $-SO-$ ), y m es un entero  
 25 de 1 a 7 inclusive, siendo con preferencia 2, encontrándose  
 el grupo  $R^2$  en el anillo benceno en posición para con respecto  
 al grupo  $-NHCSNHCOOR^1$  o en posición para con respecto al grupo  
 $-NHCOAZ$ , A representa un radical hidrocarburo, alifático,  
 bivalente, de cadena recta, conteniendo hasta 4 átomos de  
 30 carbono, que puede estar saturado o insaturado (por ejemplo,

un radical metileno, polimetileno, por ejemplo etileno, o vinileno) y que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un grupo metilo, y X representa un grupo de fórmula general:



en donde R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo o etilo, R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo o etilo, o un grupo fenilalquilo con 1 ó 2 átomos de carbono en la mitad alquilo, preferiblemente bencilo, y R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo o etilo, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que puede contener en el anillo 1 ó 2 heteroátomos adicionales elegidos entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo cada uno de ellos hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo pirrolidin-1-ilo, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo o 4-alquilpiperazin-1-ilo, por ejemplo 4-metilpiperazin-1-ilo, y X<sup>⊖</sup> representa un anión farmacéuticamente o agroquímicamente aceptable.

10

15

20

25

Los derivados del benceno de fórmula general I,

obtenidos mediante el procedimiento de esta invención, poseen valiosas propiedades quemoterapéuticas, teniendo, en particular, una elevada actividad antihelmíntica y antifungal.

5 Cuando los compuestos de fórmula general I pueden existir en formas estereoisoméricas, se incluyen dentro del alcance de la presente invención todos aquellos isómeros y sus mezclas y racematos.

10 El término "anión farmacéuticamente aceptable" representa un anión que es relativamente inocuo con respecto al organismo animal, cuando se utiliza a las dosis terapéuticas, de modo que las propiedades beneficiosas del catión no son perturbadas por los efectos secundarios atribuibles al anión.

15 El término "anión agrícolamente aceptable" representa un anión que en general es considerado aceptable para utilizarse en las prácticas agrícolas, siendo relativamente inocuo con respecto al organismo vegetal cuando se utiliza en proporciones de aplicación fungicidas, de modo que las propiedades beneficiosas del catión no son perturbadas por los efectos secundarios atribuibles a dicho anión.

20 Como ejemplos de aniones que pueden caer perfectamente dentro de la definición de  $X^{\ominus}$ , se encuentran los iones haluro (por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro) y los iones metanosulfonato, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, 25 citrato, propionato, succinato, benzoato, fumarato, maleato, tartrato, teofilinacetato, salicitato, fenolftalinato, metileno-bis-beta-hidroxinaftoato, amsonato e isetionato.

30 Los derivados del benceno de fórmula general I, obtenidos por el procedimiento de esta invención, son útiles para el tratamiento de infecciones helmínticas en per-

sonas y animales domésticos, por ejemplo ganado vacuno, ganado menor, cerdos, cabras, aves de corral y equinos, por ejemplo infecciones del tracto gastrointestinal causadas por lombrices nemátodos parásitas, por ejemplo miembros de la familia Trichostrongylidae, e infecciones por tremátodos parásitos del género Fasciola (por ejemplo, Fasciola hepatica, conocidos de otra forma como lombrices del hígado) en animales domésticos, cuyo tratamiento comprende la administración de una cantidad antihelmínticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula general I.

Las cantidades de compuestos de fórmula I administradas en el tratamiento de helmintiasis, variarán con la especie del animal tratado, naturaleza y severidad de la infección, periodo de tratamiento y método de administración. En general, los compuestos son eficaces en el tratamiento de la helmintiasis cuando se administran a animales domésticos en dosis que pueden ser tan bajas como 1 mg/kg de peso corporal del animal, pero que con preferencia oscilan entre 4 y 50 mg/kg aproximadamente de peso corporal del animal. Sin embargo, se pueden emplear dosis superiores de hasta 250 mg/kg de peso corporal del animal.

Las cantidades indicadas anteriormente de los compuestos de fórmula general I, se pueden administrar en una o más ocasiones o divididas en diversas dosis más pequeñas y administradas en un periodo.

El valor de los compuestos de fórmula I como antihelmínticos se ha demostrado, por ejemplo, por los siguientes ensayos.

En las Tablas I y V indicadas más adelante, la forma en la cual se administran los compuestos del ensayo

se muestra en las columnas encabezadas con la palabra "forma", en la cual los símbolos tienen los siguientes significados:

5 "B" representa la utilización de la base libre (es decir, un compuesto en donde Z representa un grupo de fórmula III),

"C" representa la utilización de la sal hidrocioruro (es decir, un compuesto en donde Z representa un grupo de fórmula II en donde  $R^5$  representa un ión hidrógeno y  $X^{\ominus}$  representa un ión cloruro) y

10 "M" representa la utilización de la sal metanosulfonato (es decir, un compuesto en donde Z representa un grupo de fórmula II en donde  $R^5$  representa un ión hidrógeno y  $X^{\ominus}$  representa un ión metanosulfonato).

15 Cuando se indica que se administra una sal metanosulfonato pero cuando esa sal metanosulfonato particular no es específicamente descrita en los siguientes ejemplos preparativos, la sal metanosulfonato se prepara por tratamiento de la base libre con una solución acuosa de ácido metanosulfónico (0,2 N) en proporciones equimoleculares, seguido por dilución con agua a un volumen conveniente para la administración.

A. Actividad contra lombrices redondas en ratas

25 Ensayo 1.- Se infectan ratas con 100 larvas de Nippostrongylus brasiliensis cada una, por vía subcutánea. Después de 6 días, y cuando la infección es patente, las ratas son distribuidas al azar y repartidas en grupos de 5 animales cada uno, listos para el tratamiento. Por cada nivel de dosis del compuesto del ensayo se utiliza un grupo, administrándose dicho compuesto por vía oral o subcutánea  
30 y, en cada experimento, se deja un grupo de 10 animales sin

tratar para servir como control. Transcurridas 48 horas desde el tratamiento, se sacrifican todas las ratas para llevar a cabo el recuento de lombrices post-mortem en la siguiente Tabla 1, se muestran las actividades, expresadas en términos del porcentaje de reducción de la carga media de lombrices de los grupos tratados en comparación con el grupo sin tratar.

Ensayo 2.- Se infectan ratas con 100 larvas de *Nippostrongylus brasiliensis* cada una, por vía subcutánea. Después de 24 horas, las ratas se distribuyen al azar y se reparten en grupos de 5 animales cada uno, listos para el tratamiento. A continuación, se administran dosis del compuesto del ensayo a cada grupo por vía oral o subcutánea, dejándose un grupo de 10 animales sin tratar para servir como control.

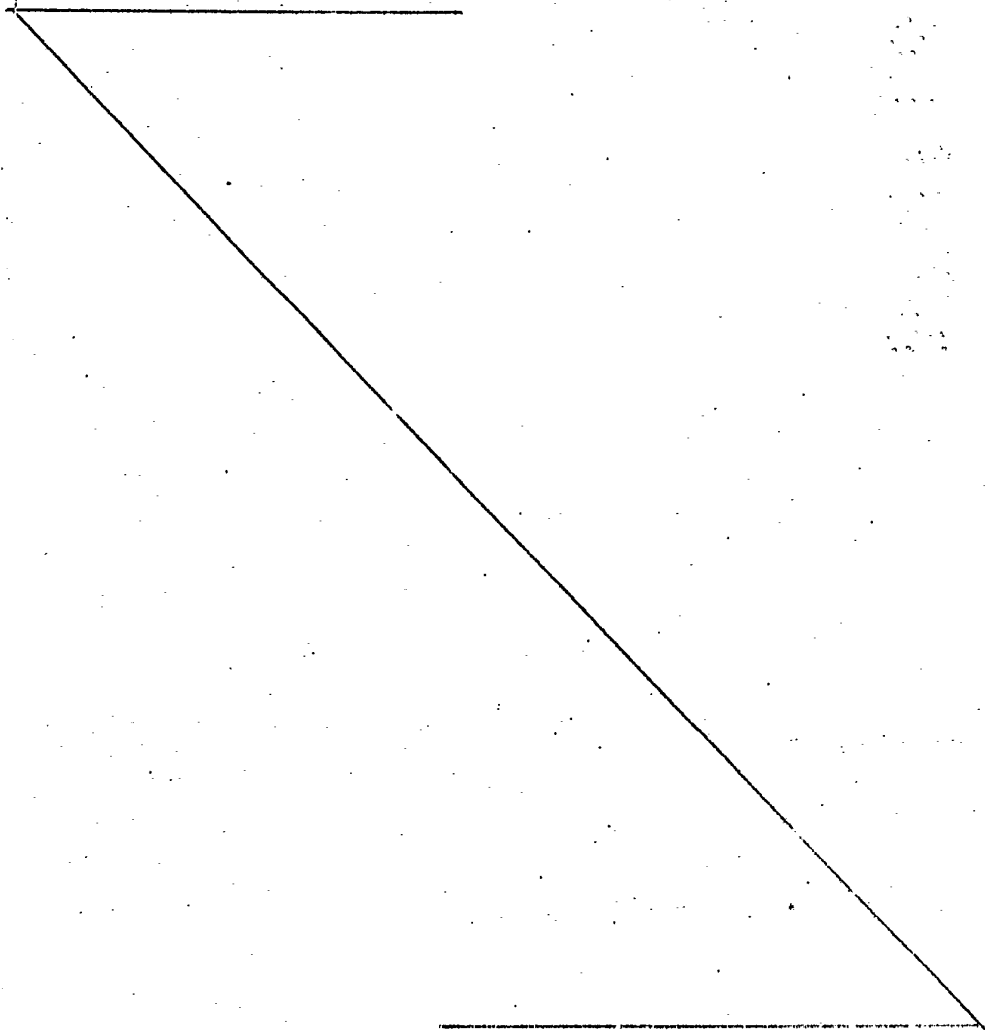
Transcurridos 6 días desde la dosificación, se sacrifican todas las ratas para llevar a cabo el recuento de lombrices post-mortem. En la siguiente Tabla 1, se muestran las actividades, expresadas en términos del porcentaje de reducción de la carga media de lombrices de los grupos tratados en comparación con el grupo de control sin tratar.

Ensayo 3.- Se infectan ratas con 100 larvas de *Nippostrongylus brasiliensis* cada una, por vía subcutánea. Después de 24 horas, se esquila el pelo de los lomos de las ratas, tomando las debidas precauciones para evitar cualquier daño en la piel, tras lo cual las ratas se distribuyen al azar y se reparten en grupos de cinco animales cada uno, listos para el tratamiento. Los animales son anestesiados. Se aplica localmente una solución al 10. % p/v del compuesto del ensayo en dimetilsulfóxido al área esquilada de cada animal del grupo, sirviendo uno de los grupos de 10 animales como control sin

5 tratar. Se aplica también localmente el disolvente dimetil-  
sulfóxido al área esquilada de cada animal de un grupo sepa-  
rado de cinco animales. Transcurridos 6 días desde el trata-  
miento, se sacrifican todas las ratas para llevar a cabo el  
recuento de lombrices post-mortem. En la siguiente Tabla II,  
se resumen las actividades, expresadas en términos del por-  
centaje de reducción de la carga media de lombrices de los  
grupos tratados en comparación con el grupo de control sin  
tratar.

10

En las tablas "sc" representa "subcutánea".



- 1 -  
**TABLA I**

Compuesto del ensayo	Ensayo	Forma	Dosis mg/kg de peso corporal del animal	Vía de administración	% de reducción de la carga de <u>N. brasiliensis</u>
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido) difeniltioéter	1	B	100	oral	100
	1	M	100	sc	31
	2	B	250	oral	100
	2	B	100	oral	100
	2	B	25	oral	99
	2	M	25	sc	99
3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-(2-dimetilaminoacetamido) difeniltioéter	1	C	100	oral	99
	1	M	100	sc	36
	2	C	25	oral	99
	2	M	25	sc	88
4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido) difeniltioéter	1	B	50	oral	97
	1	M	50	sc	96
	2	B	12,5	oral	99
	2	M	12,5	sc	99
4-(2-aminoacetamido)-3-(3-etoxicarbonil-2-tioureido) difeniltioéter	2	B	50	oral	95
3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-2-(N-metilamino)acetamido/ difeniltioéter	2	B	12,5	oral	99
	2	M	25	sc	99
	2	M	12,5	sc	96
	1	B	100	oral	97
3-(2-aminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido) difeniltioéter	1	B	100	oral	99
	1	M	100	sc	84
	2	B	50	oral	99
	2	M	50	sc	99
4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4'-metil difeniltioéter	1	B	100	oral	84
	1	M	100	sc	62
	2	B	25	oral	95
	2	M	50	sc	94

TABLA I (Continuación)

Compuesto del ensayo	Ensayo	Forma	Dosis mg/kg de peso corporal del animal	Vía de administración	% de reducción de la carga de <u>N. brasiliensis</u>
4'-cloro-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	1	B	100	oral	92
	2	B	50	oral	99
	2	M	50	sc	94
3-(2-aminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter	1	B	100	oral	90
	1	M	100	sc	34
	2	B	50	oral	97
	2	M	50	sc	98
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)-difeniltioéter	2	C	100	oral	97
	2	C	100	sc	61
3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4'-metil-4-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	1	B	100	oral	56
	2	B	100	oral	97
	2	M	100	sc	51
4-(2-aminoacetamido)-4'-cloro-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltioéter	1	B	100	oral	98
	1	M	100	sc	75
	2	B	50	oral	100
	2	M	100	sc	99
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-pirrolidin-1-ilacetamido)difeniltioéter	1	B	100	oral	98
	2	B	25	oral	99
	2	M	25	sc	78
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-1-(2-dimetilaminoacetamido)-4-metilsulfonibenceno	1	C	100	oral	61
	2	C	100	oral	96
	2	C	250	sc	92

TABLA I (Continuación)

Compuesto del ensayo	Ensayo	Forma	Dosis: mg/kg de peso corporal del animal	Via de administración	% de reducción de la carga de <u>N. brasiliensis</u>
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(3-dimetilaminopropionamido)-difeniltioéter	1	B	100	oral	50
	2	B	50	oral	99
	2	M	50	sc	95
3-(2-dietilaminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido) difeniltioéter	1	B	100	oral	99
	2	B	25	oral	98
	2	M	25	sc	98
1-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)-4-metiltiobenceno	2	B	100	oral	87
	2	M	100	sc	97
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)-difenilsulfóxido	1	C	100	oral	99
	2	C	50	oral	100
4-aliltio-1-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido) benceno	1	B	100	oral	81
	1	M	100	sc	44
	2	B	50	oral	97
	2	M	50	sc	97
3-(2-dietilaminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido) difeniléter	1	C	100	oral	65
	2	C	50	oral	94
	2	C	100	sc	97
4-benciltio-1-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido) benceno	1	B	100	oral	93
	1	M	100	sc	70
	2	B	50	oral	98
	2	M	50	sc	95

TABLA I (Continuación)

Compuesto del ensayo	Ensayo	Forma	Dosis mg/kg de peso corporal del animal	Via de administración	% de reducción de la carga de <u>N. brasiliensis</u>
4-etiltio-1-(3-metoxycarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido) benceno	1	B	100	oral	86
	2	B	50	oral	92
	2	M	50	sc	92
4-n-butiltio-1-(3-metoxycarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido) benceno	1	B	100	oral	88
	1	M	100	sc	48
	2	B	50	oral	97
	2	M	50	sc	93
4-(3-metoxycarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminopropionamido) difeniltioéter	1	B	100	oral	100
	2	B	12,5	oral	95
	2	M	25	sc	95
4-ciclopentiltio-1-(3-metoxycarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido) benceno	2	B	50	oral	93
	2	M	100	sc	90
4-(2-etiltioetiltio)-1-(3-metoxycarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido) benceno	2	B	100	oral	92
	2	M	100	sc	69

TABLA II

Compuesto del ensayo	Dosis mg/kg de peso corporal del animal	% de reducción de la carga de lombrices de <u>N. brasiliensis</u>
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	200	99
Metanosulfonato de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)-difeniltioéter	200	99
Disolvente dimetilsulfóxido	2000	0

B. Actividad in vitro contra lombrices redondas.

Los compuestos de fórmula I se ensayan a concentraciones de 100  $\mu\text{g/ml}$ , 10  $\mu\text{g/ml}$ , 1  $\mu\text{g/ml}$  y 0,1  $\mu\text{g/ml}$  en pequeños recipientes de cristal. Si el compuesto no es soluble en agua, se utiliza un medio orgánico volátil, por ejemplo acetona, cloroformo, etanol o metanol. Se mide una cantidad de material adecuada para concentración final y se coloca en recipientes de ensayo duplicados y en el caso de emplear un disolvente orgánico se deja evaporar totalmente.

Se recuperan huevos de Nippostrongylus brasiliensis mediante flotación centrífuga salina saturada de las heces de ratas infectadas fuertemente, 6 días antes, con larvas de la tercera etapa: A continuación se lavan varias veces en agua y se suspenden en agua en una concentración adecua-

da. Se colocan de 25 a 50 huevos en cada recipiente y se forma el volumen final por adición de una suspensión acuosa muy diluida de heces de ratón que sirven como medio de crecimiento.

La concentración mínima inhibitoria de cada compuesto (M.I.C.), mostrada en la siguiente Tabla III, es la concentración mínima en  $\mu\text{g/ml}$  de volumen líquido total, a la cual inhibe o retrasa la incubación de huevos, o a la cual destruye, retarda el crecimiento o reduce la actividad de las larvas durante los cuatro días después del comienzo del ensayo.

TABLA III

Compuesto	M.I.C. ( $\mu\text{g/ml}$ )
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	0,1
hidrocloruro de 3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	0,1
4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter	0,1
Yoduro de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-trimetilamoniacetilamino)difeniltioéter	0,1
4-(2-aminoacetamido)-3-(3-etoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter	0,1
3-(2-aminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter	100
4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4'-metildifeniltioéter (2-dimer)	0,1
4'-cloro-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	0,1

TABLA III (Continuación)

Compuesto	M. I. C. ( $\mu\text{g/ml}$ )
3-(2-aminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniléter	0,1
Hidrocloruro de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniléter	0,1
3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4'-metil-4-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	0,1
4-(2-aminoacetamido)-4'-cloro-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter	0,1
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-pirrolidin-1-ilacetamido)difeniltioéter	0,1
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-morfolin-4-ilacetamido)difeniltioéter	0,1
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(3-dimetilaminopropionamido)difeniltioéter	0,1
3-(2-dietilaminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter	0,1
1-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido)-4-metiltiobenceno	1,0
4-(3-n-butoxicarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	0,1
4-aliltio-1-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido)benceno	0,1
3-(2-dimetilaminoacetamido)-4-/3-(2-metilpropoxicarbonil)-2-tioureido/difeniltioéter	10,0
Hidrocloruro de 3-(2-dietilaminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniléter	0,1
4-benciltio-1-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido)benceno	0,1

TABLA III (Continuación)

Compuesto	M. I. C. ( $\mu$ g/ml)
4-etiltio-1-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido)benceno	0,1
4-n-butiltio-1-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido)benceno	0,1
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dietilaminopropionamido)difeniltioéter	0,1
4-ciclopentiltio-1-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido)benceno	0,1

C. Actividad contra lombrices redondas en ganado menor

(a) Actividad contra Haemonchus contortus y Nematodirus spathiger en sus etapas adultas en corderos.

5 Corderos de 8 a 10 semanas de edad, libres de lombrices, se infectan cada uno con 5.000 y 15.000 larvas de H. contortus y N. spathiger, respectivamente. Aproximadamente tres semanas más tardes, se administran dosis del compuesto del ensayo a cada grupo de dos animales, por vía oral o subcutánea, dejándose un grupo de dos animales sin tratar sirviendo como control.

10

El recuento de huevos de H. contortus de ejes individuales se determina un día antes y 5-7 días después del tratamiento, en cuyo momento todos los corderos son sacrificados para llevar a cabo el recuento de lombrices post-mortem.

15 En la siguiente Tabla IV, se resumen las actividades, expresadas en términos del porcentaje de reducción de la carga media de lombrices de cada especie de lombriz en comparación con el grupo de control sin tratar.

(b) Actividad contra Haemonchus contortus,  
Ostertagia circumcincta, Trichostrongylus axei, Trichostrongylus colubriformis y Nematodirus spathiger en sus etapas 4ª larval y adulta en corderos.

5 Corderos de 8 a 10 semanas de edad, libres de lombrices, se infectan cada uno con 5.000 larvas de H. contortus, 15.000 larvas de O. circumcincta, 20.000 larvas de T. axei, 15.000 larvas de T. colubriformis y 15.000 larvas de N. spathiger.

10 A continuación, se administran a cada grupo de dos animales, dosis del compuesto del ensayo, por vía oral, subcutánea o intramuscular, después de 7 días o 21 días para examinar los efectos contra la etapa 4ª larval y adulta  
15 madura de lombrices, respectivamente, dejándose un grupo de dos animales sin tratar como control. Transcurridos 24 días desde la infección, se sacrifican todos los corderos para llevar a cabo el recuento de lombrices post-mortem. En la siguiente Tabla V, se indican las actividades, expresadas en términos del porcentaje de reducción de la carga media de  
20 lombrices de cada especie de lombriz, en comparación con el grupo de control sin tratar. En la Tabla V, los compuestos del ensayo son:

4-(3-metoxycarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)-  
difeniltioéter (P),  
25 4-(3-metoxycarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)di-  
fenciltioéter (Q),  
4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxycarbonil-2-tioureido)-difenil-  
tioéter (R),  
4-(3-metoxycarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)-  
30 difeniléter (S),

3-(2-dietilaminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter (T) y  
 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(3-dimetilaminopropionamido)difeniltioéter (U).

TABLE IV

Compuesto del ensayo	Dosis mg/kg de peso corporal del animal	Vía de administración	% de reducción de la carga media de lombrices	
			H. contortus	H. spathiger
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	10	oral	100	100
	5	oral	100	87
Metanosulfonato de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	25	sc	100	100
	10	sc	100	54
Hidrocloruro de 3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	10	oral	100	86
Metanosulfonato de 3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	10	sc	100	63
4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltioéter	10	oral	100	80
Metanosulfonato de 4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter	10	sc	100	51
4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter	10	oral	100	44

TABLA IV (Continuación)

Compuesto del ensayo	Dosis mg/kg de peso corporal del animal	Vía de administración	% de reducción de la carga media de lombrices	
			H. contortus	H. spathiger
Metanosulfonato de 4-(2-aminoacetamido)-3-(3-etoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltioéter	10	sc	98	40
Metanosulfonato de 3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-2-(N-metilamino)acetamido/difeniltioéter	10	sc	100	50
Metanosulfonato de 3-(2-aminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltioéter	10	sc	100	75
Metanosulfonato de 4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4'-metildifeniltioéter	10	sc	87	39
Hidrocloruro de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	10	sc	100	94
Metanosulfonato de 3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4'-metil-4-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	10	sc	97	50
Metanosulfonato de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(3-dimetilaminopropionamido)difeniltioéter	10	sc	100	70

TABLA IV (Continuación)

Compuesto del ensayo	Dosis mg/kg de peso corporal del animal	Vía de administración	% de reducción de la carga media de lombrices	
			<u>H. contortus</u>	<u>H. spathiger</u>
Metanosulfonato de 3-(2-dietilaminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter.	10	sc	100	98
Metanosulfonato de 4-aliltio-1-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido)benceno	10	sc	100	73
Hidrocloreuro de 3-(2-dimetilaminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniléter	10	sc	100	74
Metanosulfonato de 4-benciltio-1-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido)benceno	10	sc	100	60
Metanosulfonato de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminopropionamido)difeniltioéter	10	sc	100	100
Metanosulfonato de 4-ciclopentiltio-1-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-2-(2-dimetilaminoacetamido)benceno	10	sc	100	100

TABLA V

Compuesto del ensayo	Forma	Dosis mg/kg de peso corporal del animal	Vía de administración	Antigüedad de la infección en el momento de tratarse (días)	% de reducción de la carga media de lombrices					
					H. contortuus	O/ cincta	T. axei	T. colubriformis	N. spathiger	
P	B	4	oral	7 21	100 100	100 100	100 100	100 100	95 91	
	M	25	intramuscular	7 21	100 100	100 100	100 100	100 100	84 100	
Q	M	25	sc	7 21	100 100	58 100	100 100	97 100	49 97	
	M	25	sc	7 21	100 99	100 78	100 100	99 79	67 72	
S	C	4	oral	7 21	100 100	34 100	97 100	100 100	42 84	
	C	10	oral	7 21	100 100	96 100	100 100	100 100	94 100	
T	C	25	sc	7 21	100 98	66 97	100 100	98 96	57 21	
	B	4	oral	7 21	100 100	99 100	100 100	100 94	67 73	
U	M	25	sc	7 21	100 100	100 98	100 100	100 94	100 65	
	M	25	sc	7 21	100 100	100 100	100 100	100 100	95 97	

TABLA V

Compuesto del ensayo	Forma	Dosis mg/kg de peso corporal del animal	Vía de administración	Antigüedad de la infección en el momento de tratarse (días)	<u>H. Contor</u>
P	B	4	oral	7 21	100 100
	M	25	intramuscular	7 21	100 100
Q	M	25	sc	7 21	100 100
R	M	25	sc	7 21	100 99
S	C	4	oral	7 21	100 100
	C	10	oral	7 21	100 100
	C	25	sc	7 21	100 98
T	B	4	oral	7 21	100 100
	M	25	sc	7 21	100 100
U	M	25	sc	7 21	100 100

% de reducción de la carga media de lombrices					
	<u>H. contortus</u>	<u>O. circum-</u> <u>cincta</u>	<u>T. axei</u>	<u>T. colu-</u> <u>briformis</u>	<u>N. spa-</u> <u>thiger</u>
	100	100	100	100	95
	100	100	100	100	91
	100	100	100	100	84
	100	100	100	100	100
	100	58	100	97	49
	100	100	100	100	97
	100	100	100	99	67
	99	78	100	79	72
	100	34	97	100	42
	100	100	100	100	84
	100	96	100	100	94
	100	100	100	100	100
	100	66	100	98	57
	98	97	100	96	21
	100	99	100	100	67
	100	100	100	94	73
	100	100	100	100	100
	100	98	100	94	65
	100	100	100	100	95
	100	100	100	100	97

D. Actividad contra lombrices maduras e inmaduras del hígado de ganado menor.

5 Al primer día del experimento, se infectan cuatro ovejas con 300 metacercarias de *Fasciola hepatica* cada una y transcurridos 56 días se infecta el mismo grupo de cuatro ovejas con 300 metacercarias más de F. hepatica cada una.

10 Transcurridos 70 días, dos de las ovejas (designadas S1 y S2 en la siguiente Tabla VI), se tratan cada una oralmente con 100 mg/kg de peso corporal del animal de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)-difeniltioéter contenido en cápsula de gelatina, mientras las otras dos ovejas (designadas S3 y S4 en la Tabla VI) permanecen sin tratar sirviendo como animales de control.

15 Transcurridos 98 días del experimento, las cuatro ovejas son sacrificadas y examinadas. Se recuenta en cada oveja el número de lombrices maduras presentes en el conducto de vilis y el número de lombrices inmaduras presentes en el resto del hígado, inspeccionándose la vesícula viliar con respecto a la presencia de huevos. Los resultados se expresan a continuación en la Tabla VI.

25 Los hígados de los animales de control S3 y S4 son muy fibrosos. Los hígados de los animales tratados S1 y S2 muestran signos de haber sido infectados por lombrices, pero las cicatrices curaron bien y los hígados retornaron a su estado normal momento en el cual fueron sacrificadas las ovejas.

TAJLA VI

Ganado menor	Animales tratados		Animales de control	
	S1	S2	S3	S4
Número de lombrices maduras en los conductos de bilis	0	0	94	172
Número de lombrices inmaduras en el hígado	0	1	24	35
Huevos en la vesícula biliar	ausentes	ausentes	presen- tes	presen- tes

5 Los compuestos de fórmula I en donde Z representa un grupo de fórmula III ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , A y  $X^{\ominus}$  se definen como anteriormente) son particularmente valiosos como antihelmínticos debido a su solubilidad en agua, especialmente aquellos compuestos en donde  $X^{\ominus}$  es un ión cloruro o metanosulfonato.

10 Otra clase de compuestos antihelmínticos de fórmula I, particularmente valiosos, son aquellos en donde  $R^1$  representa un grupo metilo,  $R^2$  representa un grupo de fórmula  $-SR^3$ ,  $-SOR^3$  ó  $-OR^3$  (en donde  $R^3$  representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo conteniendo de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo bencilo o un grupo fenilo), A representa un grupo metileno  $[-CH_2-]$ , etileno  $[-CH_2CH_2-]$  ó etilideno  $[-CH(CH_3)-]$  y Z representa 15 un grupo de fórmula II ó III en donde  $R^6$  y  $R^7$  representan

5 cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono y, en la fórmula II (cuando está presente),  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno y  $X^{\ominus}$  representa un ión haluro (por ejemplo, bromuro, yoduro o preferiblemente cloruro) o un ión metanosulfonato.

10 Una clase de compuestos de fórmula I que son especialmente valiosos como antihelmínticos son aquellos en donde  $R^1$  representa un grupo metilo,  $R^2$  representa un grupo feniltio o ciclopentiltio, A representa un grupo metileno, etileno o etilideno y Z representa un grupo de fórmula II ó III en donde  $R^6$  y  $R^7$  representan cada uno grupos metilo y, en la fórmula II (cuando está presente),  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno y  $X^{\ominus}$  representa un ión cloruro o metanosulfonato.

15 De gran importancia como antihelmíntico resulta el 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Además de poseer actividad antihelmíntica, los nuevos compuestos de fórmula general I son también útiles como pesticidas agrícolas, en particular como fungicidas contra especies de hongos que son patogénicos a las plantas, siendo también muy activos como fungicidas contra especies fungales que son patogénicas a los animales.

25 Por ejemplo, los compuestos de fórmula I son de utilidad particular en el revestimiento fungicida de semillas, por ejemplo revestimiento de semillas para la protección de semillas de cereales, siendo también de utilidad a la hora de combatir mohos verdes (por ejemplo Botrytis spp.)  
30 y mohos marrones y úlceras del almacenamiento de frutos

y vegetales, por ejemplo uvas, melocotones, lechugas y judías.

5 Como fungicidas para utilizarse contra especies de hongos patogénicos a las plantas, los compuestos de fórmula I son particularmente útiles en el control de Alternaria solani, Botrytis cinerea, Cercospora beticola, Cochliobolus sativus, Colletotrichum spp., por ejemplo C. gossypii, Fusarium spp., por ejemplo F. nivale y F. roseum, Gloeosporium spp., Helminthosporium spp., por ejemplo H. avenae y H. gramineum, Mycosphaerella spp., por ejemplo M. pinodes y M. pomi,  
10 Nectria spp., Penicillium spp., Piricularia oryzae, Pythium spp., Rhizoctonia spp., Rhizopus nigricans, Sclerotinia spp., por ejemplo S. cinerea y S. Sclerotiorum, Septoria nodurum, Tilletia caries, Ustilago avenae, Venturia inaequalis y Verticillium spp., por ejemplo V. albo-atrum.

15 Las propiedades fungicidas de los compuestos de fórmula I contra hongos patogénicos de las plantas ha sido demostrada, por ejemplo, en el siguiente ensayo:

Inhibición del crecimiento fúngal sobre agar - in vitro

20	Se usan tres especies fungales:	Mantenido en:
	<u>Botrytis cinerea</u> (esporas)	- agar de dextrosa de patata
	<u>Helminthosporium avenae</u> (micelio)	- agar de harina de avena inoculado en caldo Czapek Dox para la 25 preparación de suspensión micelial
	<u>Mycosphaerella pinodes</u> (esporas)	- agar de Coon

Todas las especies son subcultivadas en medios de mantenimiento frescos en intervalos semanales.

30 Preparación de las suspensiones fungales

Se preparan suspensiones de esporas raspando tubos inclinados de agar de cultivos fungales de 1 a 2 semanas de edad con agua destilada esteril empleando una varilla de cristal. Los cultivos se filtran entonces a través de muselina y el filtrado que contiene esporas se utiliza para la inoculación.

Se prepara inóculo de H. avenae macerando un cultivo líquido de 2 semanas de edad para dar una suspensión fina.

10 Preparación de las suspensiones de compuestos de ensayo.

El compuesto del ensayo (0,025 g) se tritura con agua destilada esteril [conteniendo aproximadamente 1 ml de una solución al 0,1 % p/v de un agente humectante (Texofor FX 170) en agua destilada esteril] con un bloque de "Teflon" y la suspensión obtenida se completa a un volumen de 50 ml con agua destilada esteril. A continuación, porciones de esta suspensión, conteniendo 500 partes por millón en peso (ppm) del compuesto del ensayo, se diluyen en serie con agua destilada esteril para dar suspensiones que contienen 100 ppm y 20 ppm, respectivamente.

15

20

Procedimiento de ensayo

Tubos de ensayo, conteniendo 4 ml de agar de dextrosa de patata fundida, a unos 50°C, se inoculan con 0,5 ml de la suspensión del compuesto de ensayo a 500 ppm, 100 ppm ó 20 ppm y se suministran 0,5 ml de suspensión fungal con una jeringa esteril, para proporcionar una concentración final del compuesto de ensayo de 50 ppm, 10 ppm y 2 ppm respectivamente. Con cada especie fungal se inoculan dos tubos de ensayo de réplica a cada concentración del compuesto del ensayo. Tubos de ensayo similares, sin agente antifungal,

25

30

se inoculan también de modo similar con las suspensiones fungales.

Después de la inoculación del agar fundido, los tubos de ensayo se inclinan y se deja sedimentar el agar.

5 Los tubos de ensayo se incuban entonces a 25°C durante 2 días /B. cinerea y M. pinodes/ o durante 3 días /H. avenae/. La concentración mínima eficaz (MEC) para cada compuesto de ensayo, contra cada especie fungal, se determina como la concentración a la cual se obtiene una inhibición de dos tercios del  
10 crecimiento fungal en comparación con los tubos de ensayo de control que contienen agar de dextrosa de patata y suspensión fungal solamente. Los resultados se expresan en la siguiente Tabla VII.

TABLA VII

Compuesto de ensayo	MEC (ppm de compuesto de ensayo en agar)
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	<u>B. cinerea</u> (esporas) > 50 <u>H. avenae</u> (mycelio) < 2 <u>M. pinodes</u> (esporas) > 50
4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter	<u>B. cinerea</u> 10-50 <u>H. avenae</u> 2-10 <u>M. pinodes</u> 10-50
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(3-dimetilaminopropionamido)-difeniltioéter	<u>B. cinerea</u> 2-10 <u>H. avenae</u> < 2 <u>M. pinodes</u> 10-50

15

El símbolo " > " de la Tabla anterior, representa "superior a" y el símbolo " < " significa "inferior a".

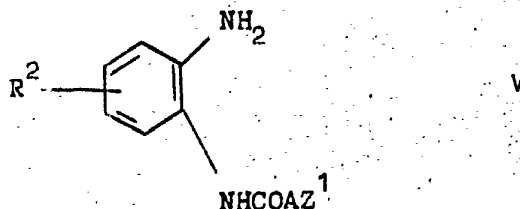
Los compuestos de fórmula I en donde Z representa un grupo de fórmula II ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , A y  $X^\ominus$  se definen como anteriormente), son particularmente valiosos como agentes antifungales a causa de su solubilidad en agua, especialmente aquellos compuestos en donde  $X^\ominus$  es un ión cloruro o metanosulfonato.

Otra clase de compuestos particularmente valiosos de fórmula I como agentes antifungales, son aquellos en donde  $R^1$  representa un grupo metilo o etilo,  $R^2$  representa un grupo feniltilio y Z representa un grupo de fórmula II, en donde  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  representa cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y  $X^\ominus$  representa un ión haluro (por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro) o un ión metanosulfonato; o de fórmula III en donde  $R^6$  y  $R^7$  representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula general I, comprende: hacer reaccionar cantidades equimolares de un isotiocianato de fórmula general:



en la que  $R^1$  se define como anteriormente, con una amina de fórmula general:



en la que  $R^2$  y A se definen como anteriormente y Z representa un grupo de fórmula I, en donde  $R^6$  y  $R^7$  se definen como anteriormente,  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno y  $X^\ominus$  re-

5 presenta un ión haluro, o de fórmula III como anteriormente se ha definido, para dar un compuesto de fórmula I en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y A se definen como anteriormente y Z representa el grupo  $Z^1$  como anteriormente se ha definido (denominado de aquí en adelante como "compuestos de fórmula Ia").

10 La reacción se puede efectuar en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo una alcanona inferior, por ejemplo acetona o metiletilcetona, un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol, dioxano, acetato de etilo, acetonitrilo o un hidrocarburo aromático, por ejemplo tolueno, a una temperatura entre 0 y 150°C, y preferiblemente entre 10 y 60°C, y opcionalmente en presencia de ácido acético.

Los isotiocianatos de fórmula IV se pueden preparar por reacción de un éster de fórmula general:



en la que  $R^1$  se define como anteriormente y  $X^1$  es un átomo de bromo, yodo o preferiblemente cloro, con un tiocianato de fórmula general:

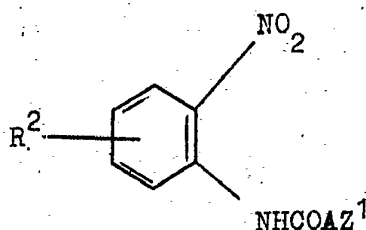


en la que M es un metal, preferiblemente un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, y q es la valencia de dicho metal. La reacción se puede efectuar en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo una alcanona inferior, por ejemplo acetona, acetato de etilo o acetonitrilo, a una temperatura entre 0°C y 100°C y preferiblemente entre 20 y 60°C.

25 La preparación de los compuestos de fórmula IV se puede efectuar in situ para la reacción ulterior con los compuestos de fórmula V o, si se desea, los compuestos de fór-

5 mla IV se pueden aislar por métodos conocidos antes de la reacción con los compuestos de fórmula V.

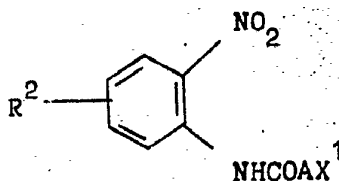
Los compuestos de fórmula V se pueden preparar por reducción de compuestos de fórmula general:



XVI

10 en la que R<sup>2</sup>, A y Z<sup>1</sup> se definen como anteriormente, por métodos conocidos para la reducción de grupos nitro aromáticos a grupos amino, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo platino o paladio, o empleando cloruro ferroso y polvo de hierro reducido.

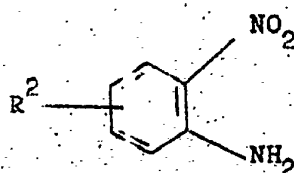
Los compuestos de fórmula XVI se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula general:



XVII

15 en la que R<sup>2</sup>, A y X<sup>1</sup> se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula XII, pudiéndose emplear un exceso del mismo como agente aceptor de ácido, bajo las condiciones anteriormente descritas para la reacción de compuestos de fórmula XI con compuestos de fórmula XII.

20 Los compuestos de fórmula XVII se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula general:



XVIII

en la que  $R^2$  se define como anteriormente, con un compuesto de fórmula general:



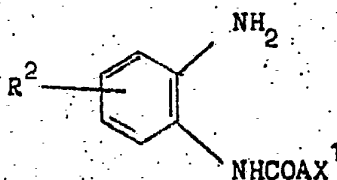
XIX

5

en la que A y  $X^1$  se definen como anteriormente. La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo una alcanona inferior, por ejemplo acetona, o un hidrocarburo aromático, por ejemplo tolueno, a una temperatura entre 0 y 110°C.

10

Los compuestos de fórmula V, en donde  $R^2$ , A y  $Z^1$  se definen como anteriormente, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general:



XX

15

en la que  $R^2$ , A y  $X^1$  se definen como anteriormente, mediante la aplicación de procedimientos anteriormente descritos para la preparación de compuestos de fórmula I a partir de compuestos de fórmula XI.

20

Los compuestos de fórmula XX se pueden preparar por reducción de compuestos de fórmula XVII por métodos conocidos para la reducción de grupos nitro aromáticos, por ejemplo como anteriormente se ha descrito para la reducción de compuestos de fórmula general XVI.

Por el término "métodos conocidos" tal y como se utilizan en la presente Memoria, se quiere dar a entender

métodos hasta el presente utilizados o descritos en la literatura química.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los nuevos compuestos según la presente invención.

EJEMPLO 1

Una solución de 6,4 g de 4-amino-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter en 100 ml de acetona seca, se agita durante la adición gota a gota de 2,7 g de isotiocianato de metoxicarbonilo, manteniéndose la temperatura entre 15 y 20°C por enfriamiento exterior y a continuación a la misma temperatura durante 20 minutos más. La solución se concentra in vacuo para formar un aceite amarillo que se tritura con éter dietílico. El producto sólido se recristaliza en isopropanol para dar 4 g de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter en forma de un sólido de color ante pálido, p.f. 143-144°C (con descomposición).

El 4-amino-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter usado como material de partida, se prepara como sigue:

Se añaden 44 g de tiofenol, en un periodo de 5 minutos y bajo una atmósfera de nitrógeno seco, a una suspensión de 66,5 g de 5-cloro-2-nitro-anilina (preparada según Fuson et al, J. Org. Chem., 12, 799-806, 1947) y 60,6 g de carbonato potásico anhidro en 200 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta bajo reflujo durante 8 horas y se enfría luego. Se añaden gota a gota 200 ml de agua mientras se mantiene la temperatura en 5-10°C. El sólido precipitado se filtra, se lava bien con agua y se recristaliza en isopropanol, para dar 83 g de 3-amino-4-nitro-difeniltioéter, p.f. 117-118°C, en forma de un sólido de color marrón pálido.

Se añaden 6,2 g de cloruro de cloroacetilo a una solución agitada de 12,3 g de 3-amino-4-nitro-difeniltio-

éter en 50 ml de tolueno seco. La solución se calienta a reflujo durante 1 hora. La solución caliente se añade a petróleo (80 ml; p.f. 60-80°C), tras lo cual cristaliza el 3-(2-cloroacetamido)-4-nitrodifeniltioéter en forma de un sólido amarillo (15,8 g), p.f. 152-154°C.

Se añade 60 ml de una solución de dimetilamina en etanol (33 % p/v) a una suspensión de 15,5 g de 3-(2-cloroacetamido)-4-nitrodifeniltioéter en 140 ml de etanol. La suspensión se agita y calienta a reflujo durante 1 hora. La solución fría se concentra in vacuo para dar un sólido amarillo. El sólido se lava con 10 ml de etanol frío como el hielo y se suspende luego en 100 ml de agua. El sólido se filtra, se lava con agua y se seca a 80°C para dar 14,9 g de 3-(2-dimetilaminoacetamido)-4-nitrodifeniltioéter.

A una solución de 14,9 g de 3-(2-dimetilaminoacetamido)-4-nitrodifeniltioéter en 200 ml de acetato de etilo, se añaden 6 g de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal (5 % de paladio p/p). La suspensión se sacude en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente.

Después de 90 minutos, se han absorbido 3,1 l de hidrógeno. La solución se filtra y concentra in vacuo para dar 12,9 g de 4-amino-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter en forma de un sólido blanco, p.f. 131-133°C.

#### EJEMPLO 2

Se agita a 60°C, durante 2 horas, una mezcla de 35,5 g de cloroformato de metilo, 33 g de tiocianato potásico seco y 235 ml de acetato de etilo. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se añade durante

5 minutos a una solución de 32 g de 4-amino-3-(2-dimetil-  
aminoacetamido)difeniltioéter (preparado como se ha descrito  
anteriormente en el ejemplo 1) en 320 ml de ácido acético  
glacial y la mezcla se agita durante la noche a temperatura  
5 ambiente y se vierte luego en 700 ml de agua de hielo. La so-  
lución se neutraliza a pH 7 por medio de la adición de solu-  
ción acuosa de hidróxido sódico al 30 % p/v. La mezcla se  
extracta con acetato de etilo (3 x 400 ml) y el extracto se  
seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para dar un só-  
10 lido, el cual se recristaliza en isopropanol para proporcio-  
nar 37,2 g de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetil-  
aminoacetamido)difeniltioéter, p.f. 145-146°C.

Procediendo de forma similar pero sustituyendo el 4-amino-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter  
15 usado como material de partida, por cantidades adecuadas de:  
4-amino-3-(2-pirrolidin-1-ilacetamido)difeniltioéter,  
4-amino-3-(3-dimetilaminopropionamido)difeniltioéter,  
4-amino-3-(2-dietilaminoacetamido)difeniltioéter,  
4-amino-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniléter,  
20 4-amino-3-(2-dietilaminoacetamido)difeniléter, y  
4-amino-3-(2-dimetilaminopropionamido)difeniltioéter, res-  
pectivamente, se prepara:  
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-pirrolidin-1-il-aceta-  
mido)difeniltioéter, p.f. 151-152°C (con descomposición),  
25 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(3-dimetilaminopropiona-  
mido)difeniltioéter, p.f. 148-149°C.,  
3-(2-dietilaminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-  
difeniltioéter, p.f. 136-137°C (con descomposición),  
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)-  
30 difeniléter, p.f. 159-161°C (con descomposición),

3-(2-dietilaminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-difeniléter, p.f. 175-176°C (con descomposición), y 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminopropionamido)difeniltioéter, p.f. 157-158°C (con descomposición).

Los materiales de partida se preparan como sigue:

(a) Una mezcla de 14,7 g de 4-nitro-3-(2-pirrolidin-1-ilacetamido)difeniltioéter, 200 ml de acetato de etilo y 5 g de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal (5 % de paladio p/p), se sacude en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente hasta que cesa la absorción de hidrógeno (unos 3 litros). La mezcla se calienta entonces a reflujo para disolver parte del material cristalizado, se filtra en caliente para separar el catalizador y se deja enfriar a temperatura ambiente. El sólido cristalizado se filtra para dar 8,4 g de 4-amino-3-(2-pirrolidin-1-ilacetamido)difeniltioéter, p.f. 157-158°C.

Procediendo de forma similar pero sustituyendo el 4-nitro-3-(2-pirrolidin-1-ilacetamido)difeniltioéter usado como material de partida, por cantidades adecuadas de:

3-(3-dimetilaminopropionamido)-4-nitrodifeniltioéter,

3-(2-dietilaminoacetamido)-4-nitrodifeniltioéter,

3-(2-dimetilaminoacetamido)-4-nitrodifeniléter,

3-(2-dietilaminoacetamido)-4-nitrodifeniléter, y

3-(2-dimetilaminopropionamido)-4-nitrodifeniltioéter,

respectivamente, se preparan:

4-amino-3-(3-dimetilaminopropionamido)difeniltioéter, p.f. 129-130°C.,

4-amino-3-(2-dietilaminoacetamido)difeniltioéter, p.f. 76-78°C.,

4-amino-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniléter, p.f. 121-123°C.

4-amino-3-(2-dietilaminoacetamido)difeniléter, p.f. 83-85°C.,  
y 4-amino-3-(2-dimetilaminopropionamido)difeniltioéter,  
aislado como su dihidrocloruro p.f. 163-165°C.

5 (b) (i) Se calienta a reflujo durante 4  
horas una mezcla agitada de 26 g de 3-(2-cloroacetamido)-4-  
nitrodifeniltioéter (preparado como se ha descrito en el  
ejemplo 1), 11,5 g. de pirrolidina y 200 ml de etanol. La mez-  
cla se deja enfriar y el producto cristalizado se filtra para  
10 dar 14,7 g de 4-nitro-3-(2-pirrolidin-1-ilacetamido)difenil-  
tioéter p.f. 99-101°C.

Procediendo de forma similar pero sustituyendo  
el 3-(2-cloroacetamido)-4-nitrodifeniltioéter y la pirrolidi-  
na, usados como materiales de partida, por las cantidades  
adecuadas de 3-(3-cloropropionamido)-4-nitrodifeniltioéter y  
15 dimetilamina, respectivamente, se prepara 3-(3-dimetilamino-  
propionamido)-4-nitrodifeniltioéter, p.f. 65-67°C.

De nuevo, procediendo de forma similar pero  
sustituyendo el 3-(2-cloroacetamido)-4-nitrodifeniltioéter y  
la pirrolidina, usados como materiales de partida, por can-  
20 tidades adecuadas de 3-(2-cloroacetamido)-4-nitrodifeniléter  
y dimetilamina, respectivamente, se prepara 3-(2-dimetilami-  
noacetamido)-4-nitrodifeniléter, p.f. 119-120°C.

(ii) Se calienta a reflujo durante 16 horas  
una mezcla de 11 g de 3-(2-cloroacetamido)-4-nitrodifenil-  
25 tioéter (preparado como se ha descrito anteriormente en el  
ejemplo 1), 250 ml de tolueno seco y 15,5 ml de dietilamina.  
La mezcla se enfría entonces y el hidrocioruro de dietilami-  
na cristalizado se filtra. El filtrado se evapora para dar un  
aceite marrón, el cual se disuelve en petróleo hirviendo  
30 (p.e. 40-60°C). La solución se enfría a temperatura ambiente

**POOR  
QUALITY**

y los cristales resultantes se filtran para dar 9,9 g de 3-(2-dietilaminoacetamido)-4-nitrodifeniltioéter, p.f. 57-58°C.

5 Procediendo de forma similar pero sustituyendo el 3-(2-cloroacetamido)-4-nitrodifeniltioéter usado como material de partida, por la cantidad adecuada de 3-(2-cloroacetamido)-4-nitrodifeniltioéter, se prepara 3-(2-dietilaminoacetamido)-4-nitrodifeniltioéter, p.f. 119-120°C.

10 (iii) Se disuelven 23,7 g de 3-(2-cloropropionamido)-4-nitrodifeniltioéter en 100 ml de tolueno seco y la solución se trata con una solución de dimetilamina en tolueno (45 g; 27 % p/p). La mezcla se calienta en un baño de vapor de agua en una botella a presión durante 16 horas. La botella se enfría y abre y la solución se filtra para separar el hidrocloreto de dimetilamina. El filtrado se evapora y el aceite amarillo resultante se disuelve en acetato de etilo y se trata con un exceso de una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El aceite resultante solidifica tras raspado. Este sólido se filtra para dar 22,4 g de hidrocloreto de 3-(2-dimetilaminopropionamido)-4-nitrodifeniltioéter, p.f. 213-215°C.

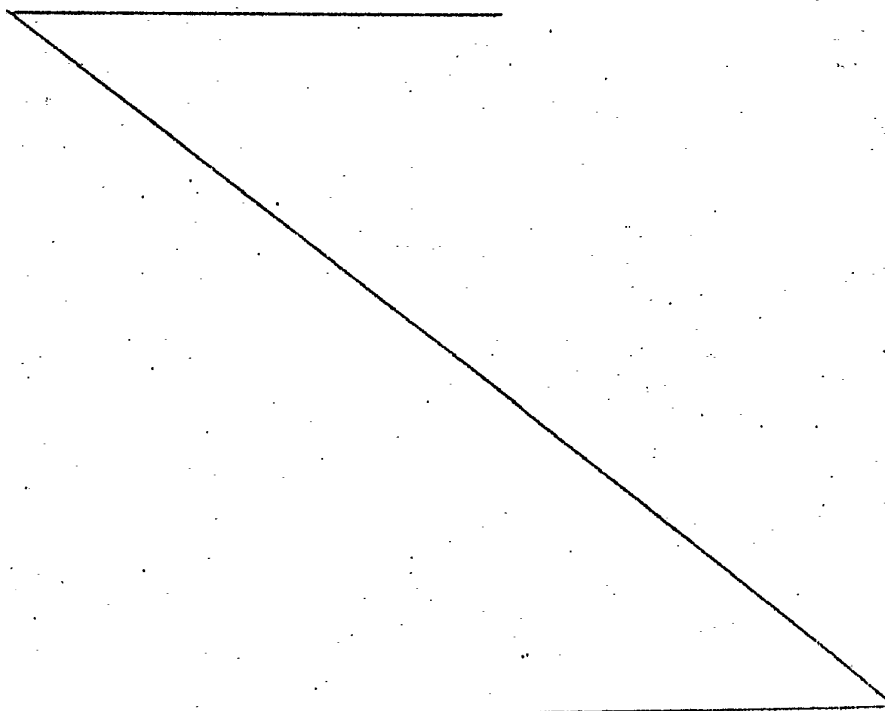
25 (c) Se calienta a reflujo durante 1 hora, una mezcla de 12,3 g de 3-amino-4-nitrodifeniltioéter, 7,6 g de cloruro de 3-cloropropionilo y 50 ml de tolueno seco. La mezcla se enfría a una temperatura inferior a 80°C y se vierte en petróleo (p.e. 60-80°C; 100 ml). El sólido precipitado se filtra, se lava con petróleo frío (p.e. 60-80°C; 150 ml) y se seca para dar 16,1 g de 3-(3-cloropropionamido)-4-nitrodifeniltioéter, p.f. 142-144°C.

30 Procediendo de forma similar pero sustituyendo

el cloruro de 3-cloropropionilo usado como material de partida por la cantidad adecuada de cloruro de 2-cloropropionilo, se prepara 3-(2-cloropropionamido)-4-nitrodifeniltioéter, p.f. 58-59°C.

5 De nuevo, y procediendo de forma similar, pero sustituyendo el 3-amino-4-nitrodifeniltioéter y el cloruro de 3-cloropropionilo, usados como materiales de partida, por las cantidades adecuadas de 3-amino-4-nitrodifeniléter y cloruro de cloroacetilo, se prepara 3-(2-cloroacetamido)-4-nitrodifeniléter, p.f. 109-110°C.

10 (d) Se calienta a reflujo durante 5 horas, una mezcla de 28,6 g de fenol, 50 g de 5-cloro-2-nitroanilina, 45,4 g de carbonato potásico anhidro y 150 ml de dimetilformamida seca. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se trata luego con 150 ml de agua. El sólido precipitado se filtra y se recristaliza en isopropanol para dar 42,9 g de 3-amino-4-nitrodifeniléter, p.f. 146-148°C.



EJEMPLO 3

Una mezcla agitada de 10,3 g de tiocianato potásico seco y 75 ml de acetato de etilo, se calienta a 60°C y se trata con 14,6 g de cloroformato de isobutilo, gota a gota, durante 5 minutos. La mezcla se agita durante 2 horas a 60°C y se enfría a continuación y se filtra. El filtrado se añade en una porción a una solución de 10 g de 4-amino-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter (preparado como anteriormente se ha descrito en el ejemplo 1) en 100 ml de ácido acético glacial, a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 4 horas y se deja reposar durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en 300 ml de agua y se neutraliza por tratamiento con una solución acuosa de hidróxido sódico al 30 % p/v. La solución se extracta con acetato de etilo (2 x 100 ml) y el extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El aceite resultante se disuelve en 200 ml de éter dietílico y se trata con un exceso de una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El sólido formado se recristaliza en isopropanol y se suspende entonces en 250 ml de agua. La suspensión se alcaliniza por adición de un exceso de carbonato sódico y se extracta luego con cloroformo. La evaporación del extracto clorofórmico proporciona 3,1 g de 3-(2-dimetilaminoacetamido)-4- $\sqrt$ 3-(2-metilpropoxicarbonil)-2-tioureido/-difeniltioéter, p.f. 104-107°C.

Procediendo de forma similar pero sustituyendo el cloroformato de isobutilo usado como material de partida, por la cantidad adecuada de cloroformato de n-butilo, se prepara 4-(3-n-butoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter, p.f. 115-116°C (con descomposición).

EJEMPLO 4

Procediendo de forma similar a la descrita anteriormente en el ejemplo 2, pero sustituyendo la pirrolidina usada como material de partida por la cantidad adecuada de morfolina, se prepara

4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-morfolinoacetamido)difeniltioéter, p.f. 183°C (con descomposición), por vía de los intermediarios

3-(2-morfolinoacetamido)-4-nitrodifeniltioéter, p.f. 169-171°C.

4-amino-3-(2-morfolinoacetamido)difeniltioéter, p.f. 128-130°C.

EJEMPLO 5

Procediendo de forma similar a la descrita anteriormente en el ejemplo 2, pero sustituyendo la pirrolidina usada como material de partida por la cantidad adecuada de di-n-propilamina, se prepara 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-di-n-propilaminoacetamido)difeniltioéter, p.f. 133-135°C (con descomposición), por vía de los intermediarios

4-nitro-3-(2-di-n-propilaminoacetamido)difeniltioéter (aislado como el hidrocloreuro, p.f. 125-126°C), y

4-amino-3-(2-di-n-propilaminoacetamido)difeniltioéter (aislado como el dihidrocloreuro, p.f. 185-187°C).

EJEMPLO 6

Procediendo de forma similar a la descrita anteriormente en el ejemplo 2, pero sustituyendo el 4-amino-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter y el cloroformato de metilo, usados como materiales de partida, por las cantidades adecuadas de 2-(2-dimetilaminoacetamido)-4-metilsulfonil-anilina y cloroformato de etilo, respectivamente, se prepara 2-(3-etoxicarbonil-2-tioureido)-1-(2-dimetilaminoacetamido)-4-metilsulfonilbenceno (aislado como el hidrocloreuro, p.f.

196-198°C).

La 2-(2-dimetilaminoacetamido)-4-metilsulfonil-anilina, usada como material de partida, se prepara como sigue:

(a) Procediendo de forma similar a la descrita anteriormente en el ejemplo 2 (a), pero sustituyendo el 4-nitro-3-(2-pirrolidin-1-ilacetamido)difeniltioéter usado como material de partida, por la cantidad adecuada de 2-(2-dimetilaminoacetamido)-4-metilsulfonil-1-nitrobenceno, se prepara 2-(2-dimetilaminoacetamido)-4-metilsulfonil-anilina, p.f. 130-132°C.

(b) Procediendo de forma similar a la descrita anteriormente en el ejemplo 2 (b) (i), pero sustituyendo el 3-(2-cloroacetamido)-4-nitrodifeniltioéter y la pirrolidina, usados como materiales de partida, por las cantidades adecuadas de 2-(2-bromoacetamido)-4-metilsulfonil-1-nitrobenceno y dimetilamina, respectivamente, se prepara 2-(2-dimetilaminoacetamido)-4-metilsulfonil-1-nitrobenceno, p.f. 166-168°C.

(c) Procediendo de forma similar a la descrita anteriormente en el ejemplo 2 (c), pero sustituyendo el 3-amino-4-nitrodifeniltioéter y el cloruro de 3-cloropropionilo, usados como materiales de partida, por las cantidades adecuadas de 4-metilsulfonil-2-nitroanilina y bromuro de bromoacetilo, respectivamente, se prepara 2-(2-bromoacetamido)-4-metilsulfonil-1-nitrobenceno, p.f. 155-158°C (con descomposición).

(d) Una mezcla de 73 g de 2-cloro-4-metilsulfonil-1-nitrobenceno (preparado según el método descrito en la Patente francesa No. 1.509.499), 400 ml de etanol y 44 g de amoníaco, se calienta conjuntamente a 120°C en un recipiente a presión, durante 8 horas. El recipiente se enfría entonces y se abre y el sólido se filtra y recristaliza en etanol para dar 19 g de 4-metilsulfonil-2-nitroanilina, p.f. 195-198°C.

Los compuestos de fórmula general I se administran convenientemente como agentes antihelmínticos, en forma de composiciones, en una forma de unidad de dosificación, incluyendo la invención dentro de su alcance composiciones terapéuticamente útiles, más especialmente veterinarias, que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de benceno de fórmula I en asociación con una cantidad significativa de 1 ó más vehículos o adyuvantes compatibles y farmacéuticamente aceptables. La invención incluye especialmente aquellas composiciones preparadas para administración oral, por ejemplo tabletas, píldoras, cápsulas o bolos o, más particularmente, una pasta, gel o poción purgante.

Las composiciones sólidas para administración oral incluyen tabletas comprimidas, píldoras, bolos y gránulos, los cuales se pueden revestir opcionalmente con un material estable a los álcalis o ácidos, farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, un revestimiento entérico) y polvos dispersables. En tales composiciones sólidas, se mezcla uno o más de los compuestos activos con al menos un diluyente inerte, tal como almidón de patata, ácido algínico, sucrosa, lactosa o una resina. Las composiciones pueden comprender también, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas a los diluyentes inertes, por ejemplo agentes lubricantes tal como estearato de magnesio. Las composiciones semisólidas para

administración oral, incluyen pastas y geles que contienen la sustancia activa y un diluyente inerte adecuado tal como polietilenglicol (6.000). Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables, que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados, tal como agua y parafina líquida. Además de los diluyentes inertes, dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes compatibles tales como agentes humectantes, de suspensión y emulsionantes y agentes estabilizantes, espesantes, de perfume, edulcorantes y sazonantes.

Las composiciones según la invención, para administración oral, incluyen también cápsulas de material absorbible tal como gelatina, conteniendo una o más de las sustancias activas con o sin la adición de diluyentes o excipientes.

Los preparados según la invención, para administración parenteral, incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas, acuosa-orgánicas y orgánicas, estériles. Ejemplos de disolventes o medios de suspensión orgánicos, son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo. Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como agentes estabilizantes, preservativos, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias, por incorporación en las composiciones de agentes esterilizantes o por calentamiento. Igualmente, se pueden fabricar en forma de composiciones sólidas estériles, que se pueden disolver en agua esteril o en algún otro medio inyectable esteril, inmediatamente antes de su empleo.

El porcentaje de los derivados de benceno de fórmula I en las composiciones anteriores, puede variar, siendo necesario que constituya una proporción tal que se obtenga una dosificación adecuada para el efecto terapéutico perseguido. En general, son satisfactorias las composiciones que contienen de 5 a 90 % en peso aproximadamente de ingrediente activo.

Los compuestos de fórmula general I se pueden administrar también convenientemente como antihelmínticos mediante aplicación dérmica y absorción a través de la piel del animal, incluyendo la presente invención dentro de su alcance composiciones líquidas terapéuticamente útiles, más especialmente veterinarias, adecuadas para la administración dérmica, que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de benceno de fórmula I en asociación con una cantidad significativa de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, adecuado para la aplicación dérmica. Las composiciones de administración dérmica según la presente invención, comprenden preferiblemente una solución de al menos un derivado de benceno de fórmula general I en un disolvente líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un hidrocarburo, por ejemplo sileno, tolueno, benceno o una mezcla de hidrocarburos aromáticos cuyo punto de ebullición es de 130 a 250°C, por ejemplo de 180 a 220°C. o parafinas que contienen de 6 a 20 átomos de carbono, hidrocarburos halogenados, por ejemplo tetracloruro de carbono, cetonas, por ejemplo ciclohexanona o butanona, ésteres, por ejemplo acetato de etilo, benzoato de etilo o triacetato de glicerilo, éteres, por ejemplo éter diisopropílico o tetrahidrofurano, alcoholes, por ejemplo alcanoles conteniendo de 2 a 8 átomos de

5 carbono (por ejemplo butanol, isopropanol o alcohol amílico) o glicoles, (por ejemplo, propilenglicol), amidas, por ejemplo alquilamidas inferiores (por ejemplo, dimetilformamida), sulfonas, por ejemplo dialquilsulfonas inferiores (por ejemplo, 10 dimetilsulfona) o sulfolano o sulfóxidos, por ejemplo dialquilsulfóxidos inferiores (por ejemplo, dimetilsulfóxido) o mezclas de tales disolventes. Los vehículos preferidos para las composiciones adecuadas para la aplicación dérmica, son alcohol amílico y dimetilsulfóxido y mezclas de ambos. Las composiciones líquidas adecuadas para aplicación dérmica contienen preferiblemente un agente espesante al objeto de reducir el resbalamiento de la composición líquida de la piel del animal, facilitando con ello la absorción del ingrediente activo a través de la piel del animal. Agentes espesantes adecuados son, por ejemplo, jabones, grasas y ceras, por ejemplo lanolina, aceites minerales o vegetales y polímeros, por ejemplo poliisobutileno. Las composiciones líquidas adecuadas para aplicación dérmica pueden contener también insecticidas sistémicos conocidos como adecuados para la administración dérmica a animales, por ejemplo fosalona y aloes amargos, que impiden que otros animales laman la piel tratada. Las composiciones líquidas para administración dérmica se pueden aplicar a la piel del animal por técnicas convencionales, por ejemplo inmersión, pulverización y vertido sobre el lomo del animal. El porcentaje del derivado de benceno de fórmula I en las composiciones líquidas adecuadas para aplicación dérmica, se puede variar, siendo necesario que constituya una proporción tal que se obtenga una dosificación adecuada para el efecto terapéutico deseado. Preferiblemente, las composiciones líquidas adecuadas para administración dérmica, 30



su incorporación en el agua de beber o en otros líquidos normalmente consumidos por los animales, para dar soluciones, emulsiones o suspensiones estables, pueden comprender también al ingrediente activo en asociación con un agente humectante, dispersante o emulsionante de actividad superficial, tal como Teepol, moncoleato de polioxietileno (20) sorbitán, o el producto de condensación de ácido beta-naftalenosulfónico con formaldehído, con o sin un vehículo o diluyente fisiológicamente inocuo, preferiblemente soluble en agua, por ejemplo sucrosa, glucosa o una sal inorgánica tal como sulfato potásico, o concentrados o suplementos en forma de dispersiones o soluciones estables obtenidas mezclando los citados concentrados o suplementos con agua o con algún otro vehículo o diluyente líquido, inerte, fisiológicamente inocuo, adecuado, o mezclas de los mismos.

Las composiciones anteriormente descritas se pueden preparar mezclando los derivados de benceno de fórmula I con los vehículos o diluyentes inertes, fisiológicamente inocuos, de cualquier forma conocida en la técnica. Las composiciones sólidas se preparan convenientemente mezclando o dispersando íntimamente los derivados de benceno uniformemente por todo el alimento o por cualquier otro vehículo o diluyente sólido, mediante métodos tales como molturación, agitación, molienda o tamboreo o disolviendo los derivados de benceno en un disolvente, por ejemplo agua o un disolvente orgánico adecuado, dispersando la solución así obtenida en el alimento o en otro vehículo o diluyente sólido y separando el disolvente por cualquier medio conocido en la técnica. Los alimentos medicados pueden prepararse también mezclando con dichos alimentos concentrados o suplementos que contienen concentraciones superiores de ingrediente activo, para dar

5 alimentos en donde los derivados de benceno están uniformemente distribuidos por todos ellos a la concentración deseada. La concentración deseada de ingrediente activo en las composiciones de la presente invención se obtiene por la selección de una proporción adecuada del derivado de benceno a vehículo o diluyente.

10 Los alimentos medicados contendrán normalmente entre 0,001 y 3 % en peso de los derivados de benceno de fórmula I, para dar la dosis requerida. Los concentrados y suplementos contendrán normalmente entre 0,02 % y 90 %, con preferencia entre 0,1 y 50 % en peso del derivado de benceno, diluyéndose adecuadamente, si ello es necesario, como anteriormente se ha descrito, para dar la dosificación requerida.

15 Los alimentos medicados para animales, agua de bebida y otros líquidos normalmente consumidos por los animales, y las composiciones que contienen a los derivados de benceno de fórmula I dispersados o mezclados con cualquier otro vehículo o diluyente inerte adecuado, como anteriormente se ha descrito, incluyendo concentrados o suplementos, forman otras características de la presente invención.

20 Las composiciones antihelmínticas según la presente invención pueden contener también bacteriostatos, agentes bactericidas, agentes esporicidas y agentes colorantes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones pueden con-  
25 tener también, si se desea, agentes terapéuticos auxiliares, por ejemplo drogas contra la lombriz, tales como 4-ciano-2-yodo-6-nitrofenol, hexacloroetano, tetracloruro de carbono, 3,3',5,5',6,6'-hexacloro-2,2'-dihydroxidifenilmetano, 2,2'-  
30 dihidroxi-3,3',5,5',6-pentaclorodifenilmetano, 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5',6-pentaclorobenzanilida, 2,2'-dihidroxi-3,3'-di-

nitro-5,5'-diclorodifenilo, bis[2-(4-acetamidofenoxi)etil]éter  
o 2-acetoxi-4'-cloro-3,5-diiodobenzanilida, 2-(4-tiazolil)ben-  
cimidazol, 5(6)-isopropoxicarbonilamino-2-(4-tiazolil)bencimi-  
dazol, 5(6)-butil-2-bencimidazolcarbamato de metilo, 5(6)-ben-  
zoin-2-bencimidazolcarbamato de metilo, 6-fenil-2,3,5,6-tetra-  
hidroimidazo[2,1-b]tiazol, trans-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-  
(2-tien-2'-ilvinil)pirimidina, fenotiazina, cianacetidrazida,  
piperazina y sus sales tales como adipato de piperazina,  
1-dietilcarbamoil-4-metilpiperazina, tetracloroetileno,  
4,4'-dicloro-2,2'-dihidroxidifenilmetano, N-(2-cloro-4-nitro-  
fenil)-5-clorosalicilamida, N,N-dibutil-4-hexiloxinaftamidina,  
trans-1,4-bis-(2-isotiocianatoetil)ciclohexano, y sales de  
1-estirilpiridinio, por ejemplo, el bromuro, embonato, anso-  
nato e isotionato.

Los nuevos compuestos de fórmula general I  
se pueden utilizar como fungicidas contra hongos patogénicos  
de las plantas en crecimientos, semillas y frutos, en forma  
de composiciones fungicidas, adecuadas para utilizarse en  
agricultura, conteniendo como ingrediente activo al menos uno  
de los derivados de benceno de fórmula general I en asociación  
con uno o más diluyentes compatibles con los derivados de  
benceno y adecuados para utilizarse en composiciones fungici-  
das. Con preferencia, las composiciones contienen entre 0,005  
y 95 % en peso de los compuestos de fórmula general I. Diluyen-  
tes sólidos adecuados incluyen silicato de aluminio, kieselguhr,  
fosfato tricálcico, corcho en polvo, negro de humo adsorbente,  
silicato de magnesio, una arcilla tal como caolín, bentonita  
o atapulgita o un agente humectante, dispersante o emulsionan-  
te sólido compatible. Las composiciones que contienen diluyen-  
tes sólidos, que pueden tener la forma de polvos o polvos hu-

mectables, se preparan impregnando los diluyentes sólidos con soluciones de los compuestos de fórmula general I en disolventes volátiles y evaporando los disolventes, o inyectando aquellos compuestos de fórmula general I, que son líquidos viscosos a temperatura ambiente, bajo elevada presión, en un mezclador de polvos adecuado que contiene el diluyente o diluyentes sólidos y, si es necesario, se moltura el producto para obtener polvos.

Los agentes humectantes, dispersantes y emulsionantes que pueden estar presentes, particularmente en polvos humectables, pueden ser de los tipos iónico o no iónico, por ejemplo sulforricinoleatos, derivados de amonio cuaternario o productos basados en condensados de óxido de etileno con nonil y octilfenol, o ésteres de ácidos grasos de anhidrosorbitoles que se han hecho solubles mediante eterificación de los grupos hidroxil libres por condensación con óxido de etileno, o mezclas de los tipos de agentes citados. Los polvos humectables según la presente invención, se pueden tratar con agua inmediatamente antes de su empleo, para dar suspensiones listas para su aplicación.

Las composiciones líquidas pueden tener la forma de soluciones, suspensiones, lechadas y emulsiones de los compuestos de fórmula general I que, si se desea, pueden incorporar agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes. Estas emulsiones, suspensiones y soluciones se pueden preparar utilizando diluyentes acuosos, orgánicos o acuoso-orgánicos, por ejemplo acetofenona, isoforona, tolueno, xileno y aceites minerales, animales o vegetales (y mezclas de estos diluyentes), que pueden contener agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes de los tipos iónico o no iónico o mez-

5 clas de los mismos, por ejemplo aquellos de los tipos descritos anteriormente. Cuando se desea, las emulsiones que contienen los compuestos de fórmula general I, se pueden utilizar en forma de concentrados auto-emulsionantes que contienen las sustancias activas disueltas en los agentes emulsionantes o en disolventes que contienen agentes emulsionantes compatibles con la sustancia activa, produciendo la simple adición de agua a dichos concentrados, composiciones listas para su empleo. Las composiciones fungicidas en forma de aerosoles, conteniendo compuestos de fórmula general I, se encuentran también dentro del alcance de la presente invención. Si se desea, las composiciones fungicidas según la presente invención pueden contener otros adyuvantes tales como adhesivos.

15 Las composiciones agrícolas según la presente invención pueden contener también, además del compuesto o compuestos de fórmula I, pesticidas tales como insecticidas, por ejemplo  $\gamma$ -1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano, u otros fungicidas, por ejemplo 3a, 4, 7, 7a.-tetrahidro-N-(triclorometanosulfenil)ftalimida.

20 En consecuencia, se proporciona un método para la destrucción de hongos patogénicos para las plantas, que comprende aplicar las composiciones fungicidas que comprenden compuestos de fórmula I, si es necesario después de la adecuada dilución, a áreas de crecimiento de cosechas infestadas con estos hongos. Por el término "áreas de crecimiento de cosechas" se quiere dar a entender áreas en las cuales crecen cosechas económicamente valiosas. Con preferencia, las composiciones fungicidas se aplican en proporciones de 0,275 a 3,35 kg de derivado de benceno por hectárea, más particularmente en forma de pulverizaciones acuosas preparadas por di-

25

30

lución de concentrados con agua.

De este modo, se proporciona un método para la protección de semillas contra hongos, que comprende tratar las semillas con las composiciones fungicidas comprendiendo compuestos de fórmula I, si es necesario después de la dilución. Preferiblemente, las composiciones fungicidas se aplican a las semillas en proporciones de 0,05 a 0,2 % de derivado de benceno, más particularmente en forma de polvos secos o de lechada.

Adicionalmente, se proporciona un método para proteger a los frutos del ataque por hongos, después de la cosecha, que comprende tratar los frutos con las composiciones fungicidas que comprenden compuestos de fórmula I, si es necesario después de la dilución. Preferiblemente, las composiciones fungicidas se aplican a los frutos en proporciones de 0,25 a 3 g de derivado de benceno por litro de agua, más particularmente en forma de una solución en la cual se sumergen los frutos.

Los nuevos compuestos de fórmula general I se pueden utilizar como fungicidas contra hongos patogénicos para animales, en forma de composiciones terapéuticamente útiles que comprenden al menos uno de los compuestos en asociación con un vehículo o revestimiento farmacéuticamente aceptable, del tipo anteriormente descrito como adecuado para el uso de los compuestos de fórmula general I como antihelmínticos. Las composiciones terapéuticamente útiles, que comprenden al menos uno de los nuevos compuestos de fórmula general I, para utilizarse contra hongos patogénicos de animales, pueden ser formulaciones adecuadas para aplicación local, por ejemplo lociones, ungüentos o cremas.

Los siguientes ejemplos ilustran la formulación de composiciones terapéuticamente útiles y fungicidas, que incluyen los derivados de benceno de fórmula I.

5 Debe entenderse que, en cada uno de los siguientes ejemplos y a menos que se especifique lo contrario, cualquier otro compuesto de fórmula I puede usarse en lugar del compuesto específicamente mencionado, teniendo en cuenta que las proporciones de los ingredientes y los métodos de preparación de las composiciones se pueden modificar de acuerdo con las propiedades fisicoquímicas del compuesto de fórmula I empleado, pudiéndose efectuar tales modificaciones después de una simple experimentación por cualquier persona experta en la técnica de formulas composiciones terapéuticamente útiles o fungicidas.

15 EJEMPLO 7

Se preparan tabletas de fórmula:

4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioeter	250 mg.
lactosa	200 mg.
20 almidón	50 mg.
monolaurato de polioxietilensorbitan	0,5 mg.
estearato de magnesio	5 mg.

mezclando el derivado de benceno y la lactosa con parte del almidón y granulando con un mucílago de almidón al 5 % que contiene monolaurato de polioxietilensorbitan.

25 La mezcla se tamiza a través de un tamiz de malla 20 (normas británicas), se seca y el resto del almidón, junto con el estearato de magnesio, se incorpora en la mezcla. Después de un segundo tamizado a través de un tamiz de malla 30 20 (normas británicas), la mezcla se comprime en tabletas.

EJEMPLO 8

Se prepara un polvo humectable a partir de los siguientes componentes:

5	4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioeter	75 % p/p
	tierra de diatomeas	15 % p/p
	silice micronizado	2 % p/p
10	agente humectante (mezcla de polioxietilenalquiléteres, ácidos grasos de polioxietileno y sus ésteres)	8 % p/p

mezclando los componentes y molturándolos en un molino con chorro de aire.

EJEMPLO 9

Se prepara un polvo humectable a partir de los siguientes componentes:

15	4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	52% p/p
	silicato de magnesio sintético finamente dividido	39% p/p
20	silice micronizado	2% p/p
	agente humectante (mezcla de polioxietilenalquiléteres, ácidos grasos de polioxietileno y sus ésteres)	7% p/p

mezclando los componentes y molturándolos en un molino de chorro de aire.

EJEMPLO 10

En una cápsula de gelatina se introduce 1 g de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter, previamente tamizado a través de un tamiz de malla 40 (normas británicas).

30

**POOR  
QUALITY**

EJEMPLO 11

Se obtiene un preparado para administración oral mezclando 1 g de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter, previamente tamizado a través de un tamiz de malla 40 (normas británicas), con 10 g de polietilenglicol 6000, a 50°C, y enfriando a 25°C para obtener un gel.

EJEMPLO 12

Se añaden 18 partes p/p de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter a 82 partes p/p de finos de trigo y se mezcla intimamente para dar un concentrado adecuado para la incorporación en un alimento para animales, en una proporción suficiente para dar una cantidad antihelmínticamente eficaz del derivado de benceno en el alimento consumido por el animal.

EJEMPLO 13

Se añaden 5 partes en peso de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter a 20 partes p/p de harina de caliza. La mezcla se moltura para dar un concentrado adecuado para su incorporación en un alimento para animales, en una proporción suficiente para dar una cantidad antihelmínticamente eficaz del derivado de benceno en el alimento consumido por el animal.

EJEMPLO 14

Se obtiene una suspensión para administración oral, útil como antihelmíntica, mezclando 4,4 g de citrato de dietilcarbamazina (preparado como se describe en la Patente USA No. 2.467.895) con 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter (19,6 g de polvo humectable al 52% p/p preparado como se describe en el ejemplo

23), con 140 ml de agua.

EJEMPLO 15

5 Se obtiene una suspensión para administración oral, útil como antihelmíntica, mezclando 10 g de monohidrato de amoníaco de 1-estiril-piridinio (preparado como se describe en la Patente británica No. 1.221.061), previamente tamizado a través de un tamiz de malla 60 (normas británicas), y 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter (19,6 g de polvo humectable al 52% p/p preparado como se describe en el ejemplo 23) con 140 ml de agua.

EJEMPLO 16

15 Se obtiene una solución para administración oral, útil como antihelmíntica, disolviendo 10 g de metanosulfonato de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter y 10 g de isetionato de 1-estiril-piridinio en 100 ml de agua. Esta solución se esteriliza por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias, para dar una composición estéril adecuada para administración parenteral como antihelmíntico.

EJEMPLO 17

20 Se obtiene una solución para administración oral, útil como antihelmíntica, disolviendo 4,4 g de citrato de dietilcarbamazina y 10 g de metanosulfonato de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter en 100 ml de agua. Esta solución se esteriliza por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias, para dar una composición estéril adecuada para administración parenteral como antihelmíntico.

EJEMPLO 18

30 Se obtiene un polvo humectable mezclando, en

un mezclador de cinta, los siguientes componentes:

	hidrocloruro de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)- 3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	50 partes p/p
5	Texofor FX 500 (un condensado de alquilfenol- polioxietileno)	10 partes p/p
	Celite 281 (una tierra de diatomeas finamente dividida)	40 partes p/p

EJEMPLO 19

10 Se obtiene un polvo humectable mezclando, en  
un mezclador de cinta, los siguientes componentes:

	hidrocloruro de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)- 3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	50 partes p/p
	Hellloid TD (un polimetil-bis-naftilsulfonato sódico)	10 partes p/p
15	Clarcelflo SAS (una perlita expandida)	35 partes p/p
	Aerosil (un dióxido de silicio finamente dividido)	5 partes p/p

EJEMPLO 20

20 Se obtiene un concentrado líquido en forma de  
una suspensión mezclando:

	hidrocloruro de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)- 3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	60 partes p/p
	bentonita	3 partes p/p
	Cutafor 09 (una alquilamina polietoxilada)	10 partes p/p
25	white spirit (un destilado de petróleo)	10 partes p/p

EJEMPLO 21

30 Se disuelven 10 g de 4-(3-metoxicarbonil-2-  
tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter en 100 ml  
de dimetilsulfóxido, para dar una solución adecuada para admi-  
nistración dérmica o parenteral.

EJEMPLO 22

Se prepara un lamedero mineral del modo usual a partir de:

- 5 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter 2 partes p/p  
cloruro sódico 195 partes p/p  
otros minerales (por ejemplo, compuestos de magnesio y fósforo) y vitaminas deseables en la dieta de animales. 3 partes p/p

10 EJEMPLO 23

Se prepara un suplemento alimenticio líquido a partir de:

- 15 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter 1 parte p/p  
molasas 650 partes p/p  
agua 349 partes p/p

EJEMPLO 24

20 Se trata agua de beber, al objeto de hacerla adecuada para la medicación continua de animales, disolviendo en la misma 0,01 % p/p de hidrocloreuro de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter.

EJEMPLO 25

25 Se obtiene una solución para administración oral, útil como antihelmíntico, disolviendo 10 g de metanosulfonato de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)-difeniltioéter en 100 ml de agua.

30 Esta solución se esteriliza por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias para dar una composición estéril adecuada para administración parenteral como un antihelmíntico.

EJEMPLO 26

Se combinan 250 partes p/p de 4-(3-metoxi-carbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltio-éter con 6 partes p/p de Atlox 4855 y una parte p/p de Aerosil 200 y agua (hasta 500 partes p/p) y la mezcla se pasa a través de un molino coloidal, para dar una lechada adecuada para utilizarse como revestimiento de semillas.

Atlox 4855 es una mezcla de polioxietilentri-glicérido/alquilarilsulfonato y Aerosil 200 es dióxido de silicio microfino.

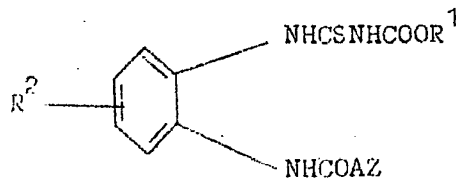
EJEMPLO 27

Se disuelven 180 g de hidrocioruro de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)-difeniltioéter en 450 litros de agua, para formar una solución adecuada para utilizarse como líquido de post-cosecha para frutos.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados del benceno, de fórmula general:

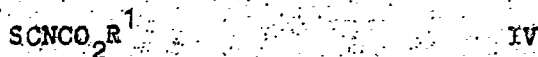


en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo de cadena recta o

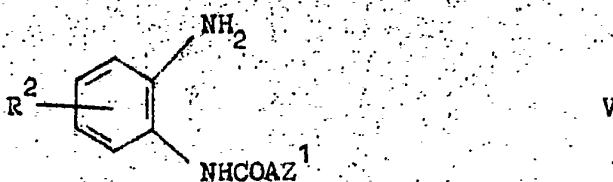


en donde  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada, conteniendo hasta 4 átomos de carbono,  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo hasta 4 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo con 1 ó 2 átomos de carbono en la mitad alquilo, y  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo hasta 4 átomos de carbono, o  $R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que puede contener en el anillo uno o dos heteroátomos adicionales elegidos entre oxígeno, nitrógeno y azufre y que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo de cadena recta o ramificada cada uno de ellos conteniendo hasta 6 átomos de carbono, y  $X^\ominus$  representa un grupo farmacéuticamente o agrícolamente aceptable; caracterizado porque comprende:

hacer reaccionar cantidades equimoleculares de un isotiocianato de fórmula general:



en la que  $R^1$  se define como anteriormente, con una amina de fórmula general:



en la que  $R^2$  y A se definen como anteriormente y  $Z^1$  representa un grupo de fórmula II anteriormente indicada, en donde  $R^6$  y  $R^7$  se definen como anteriormente,  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno y  $X^\ominus$  representa un ion haluro, o  $Z^1$  representa un grupo de fórmula III como anteriormente se ha indicado, para

dar un compuesto de fórmula I en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y A se definen como anteriormente y Z representa el grupo  $Z^1$  como anteriormente se ha definido.

5

2.- Procedimiento para preparar derivados del benceno, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 62 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 JUN. 1976

MAY & BAKER LIMITED.

EDUARD AZCÁRRAGA Y MOJER  
Firmado por L. Guota Fernández

