

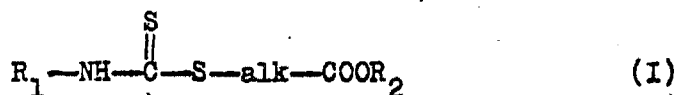


19 ES	18 21	NUMERO	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	JUL 1976

PATENTE DE INVENCION

66 PRIORIDADES		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
8673/75	3.7.75	Suiza.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	65 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE ESTER DE ACIDO DITIOCARBAMINICO.		
71 SOLICITANTE (ES)		
CIBA-GEIGY A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Denis V. Varsanyi, Dr. Ernst Aufderhaar, Dr. Ernst Schweizer.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de éster de ácido ditiocarbámico, especialmente de fórmula



5 donde R_1 significa un resto feniloxifenilo o fenilaminofenilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, halógeno, trifluórmethyl, nitro y/o ciano, R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior, y alk significa alquilideno inferior o alquileno inferior, así como a las sales de los compuestos de fórmula I,
10 donde R_2 significa hidrógeno, y a estos compuestos y a las sales anteriormente mencionadas como nuevas sustancias, así como a preparados farmacéuticos, conteniendo estas nuevas sustancias, y a su empleo en forma de tales preparados.

Un resto feniloxifenilo o bien fenilaminofenilo
15 es, en primer lugar, un correspondiente resto 4-feniloxifenilo o bien 4-fenilaminofenilo, donde preferentemente la agrupación feniloxi o bien fenilamino está sustituida, encontrándose un sustituyente en primer lugar en la posición 4 de esta agrupación.

20 El alquilo inferior contiene preferentemente 1-4 átomos de carbono y es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc.butilo.

Halógeno significa preferentemente halógeno con un número atómico hasta 35, especialmente flúor o bromo y, en
25 primer lugar, cloro.

El alquilideno inferior alk contiene especialmente hasta 4 átomos de carbono y está preferentemente sin ramificar, pero también puede estar ramificado; un resto de éstos

es especialmente metileno, pero también puede ser etilideno o isobutilideno.

5 El alquileno inferior alk es preferentemente alquileo inferior sin ramificar, pero también puede ser un resto alquileo inferior ramificado y significar, por ejemplo, etileno, 1- ó 2-metiletileno, 1,3-propileno, 1-, 2- ó 3-metil- 1,3-propileno ó 1,4-butileno.

10 Las sales de los compuestos de fórmula I, donde R_2 significa hidrógeno, son, en primer lugar, las sales de aplicación farmacéutica con bases, tales como las sales metálicas o amónicas, tales como las sales alcalinas o alcalino-térreas, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, o las sales con amoníaco.

15 Los nuevos compuestos presentan valiosos efectos antiparasitarios, especialmente contra los helmintos parasitarios. Así presentan, con muy buena compatibilidad, por ejemplo, en animales de ensayo, tales como ratones, ratas, hamster, Mongolian Jird, perros, monos o gallinas, efectos contra nematodos, tales como ascáridos, por ejemplo, *Ascaridia galli*, *Trichostrongílicos*, por ejemplo, *Nippostrongylus brasiliensis* o *Nematospiroides dubius*, *Ancylostomátidos*, por ejemplo, *Necator americanus* y *Ancylostoma ceylanicum*, y *Strongylidos*, contra cestodos, tales como *Hymenolepis* 20 *nana*, *Anoplocefálidos* y *Ténidos*, y en especial contra Trematodos, tales como *Fasciólidos*, por ejemplo, *Fasciola hepatica*, y, en primer lugar, *Chistosomas*, por ejemplo, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* y *Schistosoma hematobium*, además también contra los patógenos de la Filariosis, por ejemplo, *Dipetalonema witei* y *Litomosoides carinii*, 25 así como de la malaria, por ejemplo, *Plasmodium berghei*. 30

Los compuestos de la presente invención presentan, por ejemplo, en el tratamiento de ratones con una infección de 6 a 8 semanas de antigüedad por *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* o *Schistosoma hematobium* en una sola administración p.o. (por ejemplo, con una sonda estomacal) un ED₅₀ a partir de unos 10 mg/kg y una dosis curativa aproximadamente a partir de 25 mg/kg. Además, los nuevos compuestos demuestran ser en el tratamiento de la Filariosis en el Mongolian Jird como macro- y microfilaricida y éste en una sola administración p.o. en una dosis curativa a partir de unos 200 mg/kg en infecciones con *Dipetalonema witei* y a partir de unos 50 mg/kg en aquéllas con *Litomosoides carinii*. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, para el tratamiento de animales de sangre caliente en infecciones con helmintos parasitarios, tales como los arriba mencionados, especialmente para el tratamiento de la chistosomiasis y de la filariosis.

La invención se refiere, en primer lugar, a compuestos de fórmula I, donde R₁ significa 4-feniloxifenilo ó 4-fenilaminofenilo, en caso dado sustituido por metilo, cloro, trifluórmétilo, ciano y/o especialmente nitro, encontrándose un sustituyente en primer lugar en el resto feniloxi o bien fenilamino y, preferentemente, en la posición 4 de este resto, R₂ significa hidrógeno y alk representa el resto de fórmula $-(CH_2)_n-$, donde n significa 1, 2 ó 3, así como las sales, en primer lugar las sales de aplicación farmacéutica, tales como las sales de metal alcalino, de metal alcalinotérrico o de amonio del mismo.

La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula I, donde R₁ significa 4-(4-nitrofeniloxi)-

fenilo ó 4-(4-nitro-fenilamino)-fenilo, R_2 significa hidrógeno, y alk representa el resto de fórmula $-(CH_2)_n-$, donde n tiene el significado de arriba y significa especialmente 2, así como las sales, especialmente las sales farmacéuticamente aplicables, tales como las sales de metal alcalino, de metal alcalinotérreo o de amonio del mismo.

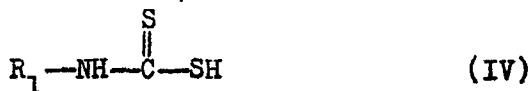
Los nuevos compuestos se obtienen en forma en sí conocida.

Así se obtienen, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto isocianato de fórmula $R_1-N=C=S$ (II) con un compuesto de ácido mercaptoalcanocarboxílico de fórmula $HS-alk-COOR_2$ (III), y, si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre y/o un compuesto obtenido de fórmula I, donde R_2 significa hidrógeno, en una sal.

La reacción de arriba se efectúa bajo ausencia o, preferentemente, en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, especialmente polar, tal como dimetilformamida o sulfóxido dimetílico, si se desea o si es necesario, bajo enfriamiento o calentamiento (generalmente en un margen de temperatura desde unos $0^\circ C$ hasta unos $50^\circ C$, preferentemente desde unos $10^\circ C$ hasta unos $30^\circ C$), y/o en una atmósfera de gas inerte, tal como de nitrógeno.

Los productos de partida de fórmulas II y III son conocidos o se pueden obtener en forma conocida.

Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden obtener asimismo haciendo reaccionar una sal de un ácido ditiocarbamínico de fórmula



con un compuesto de fórmula X --- alk --- COOR₂ (V), donde X significa un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción, o con propiolactona, con ácido acrílico o una sal del mismo, o con un acrilato de alquilo inferior, y, si se desea, se efectúan las etapas de procedimiento adicionales.

La sal de un compuesto de fórmula IV es, en primer lugar, una sal de metal, especialmente una sal de metal alcalinotérreo y, ante todo, una sal de metal alcalino, tal como una sal del sodio o del potasio, además una sal del amonio.

Un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción X es especialmente halógeno, preferentemente con un número atómico superior a 9, en primer lugar cloro o bromo, así como yodo, además un grupo sulfonilo orgánico, tal como alquilo inferior-sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, o arilsulfonilo, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilo, 4-bromofenilsulfonilo ó 3-nitrofenilsulfonilo.

La reacción se efectúa en forma en sí conocida, por ejemplo, bajo ausencia o en presencia de disolventes o diluyentes, tales como dimetilformamida o sulfóxido dimetilico, si es necesario, bajo enfriamiento o calentamiento, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

Los productos de partida de fórmula IV se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto de anilina de fórmula R₁—NH₂ (VI) con sulfuro de carbono en presencia de amoníaco acuoso o con un xantogenato de metal alcalino, tal como etilxantogenato potásico. Los compuestos de fórmula V más importantes son, al igual que los productos de partida específicamente mencionados, conocidos y los demás se obtienen análogo a los ya cono-

cidos.

Los nuevos compuestos de fórmula I, en los cuales R_2 significa hidrógeno, es decir, los ácidos carboxílicos libres comprendidos por esta fórmula, se pueden obtener también solvolyzando uno de sus derivados funcionales. La solvólisis es especialmente una hidrólisis, que se efectúa preferentemente en medio ácido, tal como, por ejemplo, en ácido clorhídrico o ácido sulfúrico diluido, a lo que se puede haber agregado un disolvente orgánico miscible con agua, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, o dioxano, en caso dado bajo calentamiento. Derivados funcionales de los ácidos carboxílicos comprendidos bajo la fórmula I, adecuados para la solvólisis, son, por ejemplo, los ésteres de alquilo inferior comprendidos por esta fórmula y obtenibles según uno de los dos procedimientos anteriores, además, los nitrilos obtenibles análogo al procedimiento mencionado en segundo lugar, por ejemplo, por adición de sales de ácidos ditiocarbamínicos de fórmula IV con acrilonitrilo o reacción de las sales mencionadas con nitrilos de ácido halógeno-alcano inferior, en forma en sí conocida, así como las amidas obtenibles de los nitrilos por adición de agua o bien hidrólisis parcial o por reacción de sales de ácidos ditiocarbamínicos de fórmula IV con amidas de ácido halógeno-alcano inferior o con acrilamida, asimismo en forma en sí conocida.

Las sales obtenidas de los compuestos de fórmula I, donde R_2 significa hidrógeno, se pueden transformar en los compuestos libres mediante tratamiento con un ácido, tal como un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

Los compuestos de fórmula I, donde R_2 significa hidrógeno, se pueden transformar en las sales en forma en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento del ácido libre con la cantidad equivalente de una base, tal como un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo o amoníaco, en un disolvente o diluyente adecuado, tal como dimetilformamida o sulfóxido dimetílico, y evaporación de la mezcla de reacción.

El procedimiento comprende también aquellas formas de ejecución, según las cuales los compuestos que se obtienen como productos intermedios se emplean como productos de partida y con éstos se realizan las restantes etapas del procedimiento, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa; además, los productos de partida se pueden emplear en forma de derivados o ser formados durante la reacción.

Preferentemente se emplean aquellos productos de partida y se seleccionan las condiciones de reacción, de manera que se obtengan los compuestos anteriormente mencionados como especialmente preferentes.

Los nuevos compuestos se emplean preferentemente en forma de preparados farmacéuticos, que, en primer lugar, son adecuados para administración oral.

Los preparados farmacéuticos, que asimismo representan un objeto de la presente invención, contienen desde aproximadamente un 10 % hasta aproximadamente un 95 % del producto activo farmacológico. Tienen preferencia los preparados para administración oral, tales como grageas, tabletas o cápsulas, además las suspensiones, conteniendo los preparados sólidos por forma de unidad de dosificación desde aproximadamente 0,1 g hasta aproximadamente 1,5 g, preferentemente

desde unos 0,25 g hasta unos 1,0 g de sustancia activa, mientras los preparados líquidos presentan aproximadamente un 0,5 % hasta un 15 % de sustancia activa.

5 Los preparados farmacéuticos se preparan en forma conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación y grageado. Así se pueden obtener preparados farmacéuticos, adecuados para la aplicación oral, combinando la sustancia activa, que, si se desea, se puede presentar en forma micronizada, con sustancias excipiente
10 sólidas, granulando en caso dado una mezcla así obtenida, y elaborando la mezcla o bien el granulado, si se desea y/o en caso dado después de agregar adyuvantes adecuados, a tabletas o núcleos de grageas.

15 Sustancias excipiente adecuadas son especialmente materiales de carga, tales como azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manita o sorbita, preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrógenofosfato cálcico, además, aglutinantes, tales como engrudo de fécula, empleando, por ejemplo, fécula de maíz, de trigo, de arroz o de patata, gelatina, traganta, celulosa metilíca,
20 celulosa hidroxipropil-metilíca, celulosa carboximetilíca de sodio y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, agentes disgregadores, tales como las féculas arriba mencionadas, además fécula carboximetilíca, polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico. Adyuvantes son, en primer lugar, agentes reguladores de la fluidez y de untuosidad, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido estearínico o sales
25 del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol. Los núcleos de las grageas se dotan de re-

30

vestimientos adecuados, en caso dado resistentes a los jugos gástricos, empleándose entre otros soluciones de azúcar concentrada, que, en caso dado, contienen goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados, o, para la obtención de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de celulosa acética o ftalato de celulosa hidroxipropilmetílica. A las tabletas o a los revestimientos de las grageas se les pueden agregar colorantes o pigmentos, por ejemplo, para la identificación o para la caracterización de distintas dosis de sustancia activa.

Otros preparados farmacéuticamente aplicables por vía oral son las cápsulas duras de gelatina, así como las cápsulas duras de gelatina, así como las cápsulas blandas, cerradas, de gelatina y un plastificante, tal como glicerina o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener la sustancia activa en forma de un granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como fécula de maíz, aglutinantes y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio, y, en caso dado, estabilizadores. En las cápsulas blandas se encontrará la sustancia activa disuelta o suspendida preferentemente en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, pudiendo asimismo haberse agregado estabilizadores.

Las suspensiones para la aplicación oral son, en primer lugar, las suspensiones acuosas, tales como, por ejemplo, estabilizadores para elevar la viscosidad y retrasar la sedimentación, tales como éter de celulosa hidrosoluble, por ejemplo, celulosa carboximetílica y sus sales, tales como la

sal sódica, o la celulosa metilica, y humectantes, tales como laurilsulfato sódico o sulfosuccinato dioctil sódico o los humectantes no-ionógenos, tales como éster de ácido graso polioxietilensorbitánico o copolímeros de polietilenglicol-polipropilenglicol, y a los cuales, si se desea, o es necesario, se le pueden haber mezclado agentes de conservación, tales como 4-hidroxibenzoato de alquilo inferior, tales como los correspondientes ésteres de metilo, de etilo o de n-propilo, y/o aromatizantes y/o edulcorantes.

10 Un ulterior objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento de infecciones por helmintos parasitarios en los seres de sangre caliente, caracterizado porque se les administran los nuevos compuestos de fórmula I o las sales de los mismos. Aquí se emplean, en primer lugar, 15 los preparados farmacéuticos arriba mencionados para administración oral, administrándose a un ser de sangre caliente de unos 70 kg de peso una única dosis de unos 0,25 g hasta unos 1,5 g, preferentemente desde unos 0,5 g hasta 1,0 g de sustancia activa.

20 Los ejemplos a continuación ilustran la invención arriba descrita, sin por ello limitarla en su alcance.

Ejemplo 1:

Una solución de 27,2 g de 4-(4-nitrofeniloxi)-fenil isotiocianato, p.f. 124-125°, y 10 cc de ácido 3-mercaptopropiónico en 250 cc de dimetilformamida anhídrido, se agita a 25 temperatura ambiente. Terminada la reacción se vierte la solución bajo agitación en 2500 cc de agua. El precipitado fino formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca bajo presión más reducida. Se obtiene el N-[4-(4-nitrofeniloxi)-fenil]-ditiocarbamato de (2-carboxietilo) con un punto 30

de fusión de 146°.

Ejemplo 2:

Una solución de 8,13 g de 4-(4-nitroanilino)-fenil-
isotiocianato, p.f. 204-206°, en 75 cc de dimetilformamida
5 anhídrido se mezcla a temperatura ambiente, gota a gota, con
3,66 g de ácido 3-mercaptopropiónico. La mezcla se agita du-
rante 48 horas a temperatura ambiente, agitando bien se vierte
en 1000 cc de agua y se sigue agitando a 0-5° durante otra
hora. El precipitado cristalino se separa por filtración y
10 se suspende tres veces, cada una en 150 cc de agua fría y,
en cada caso, se filtra. El N-[3-(4-nitroanilino)-fenil]-di-
tíocarbamato de (2-carboxietilo) funde a 163-165°.

En forma análoga se pueden obtener, empleando pro-
ductos de partida adecuados, los compuestos siguientes:

15 N-[4-(4-nitroanilino)-fenil]-dítíocarbamato de carboximetilo,
por ejemplo, por tratamiento de 4-isotiocianato-4'-nitrodife-
nilamina con ácido 2-mercaptoacético;

N-[4-(4-nitroanilino)-fenil]-dítíocarbamato de (1-carboxi-
etilo), por ejemplo, por tratamiento de 4-isotiocianato-4'-
20 nitrodifenilamina con ácido 2-mercaptopropiónico;

N-[4-(4-nitroanilino)-fenil]-dítíocarbamato de (3-carboxipro-
pilo), por ejemplo, por tratamiento de 4-isotiocianato-4'-
nitrodifenilamina con ácido 4-mercaptobutírico;

25 N-[4-(4-nitroanilino)-fenil]-dítíocarbamato de (2-etoxicarbo-
niletilo), por ejemplo, por tratamiento de 4-isotiocianato-
4'-nitrodifenilamina con 3-mercapto-propionato de etilo;

N-[4-(2-nitroanilino)-fenil]-dítíocarbamato de (2-carboxieti-
lo), por ejemplo, por tratamiento de 4-isotiocianato-2'-nitro-

difenilamina, p.f. 158-159°, con ácido 3-mercaptopropiónico;
N- $\sqrt{3}$ -(3-nitroanilino)-fenil $\sqrt{7}$ -ditiocarbamato de (2-carboxietilo), por ejemplo, por tratamiento de 4-isotiocianato-3'-nitrodifenilamina, p.f. 117°, con ácido 3-mercapto-propiónico;

5 N- $\sqrt{4}$ -(2,4-dinitroanilino)-fenil $\sqrt{7}$ -ditiocarbamato de (2-carboxietilo), por ejemplo, por tratamiento de 4-isotiocianato-2',4'-dinitrodifenilamina, p.f. 134-136°, con ácido 3-mercapto-propiónico;

10 N- $\sqrt{4}$ -(4-cloroanilino)-fenil $\sqrt{7}$ -ditiocarbamato de (2-carboxietilo), por ejemplo, por tratamiento de 4-cloro-4'-isotiocianato-difenilamina, p.f. 110-112°, con ácido 3-mercapto-propiónico;

15 N- $\sqrt{4}$ -(4-metil-anilino)-fenil $\sqrt{7}$ -ditiocarbamato de (2-carboxietilo), por ejemplo, por tratamiento de 4-isotiocianato-4'-metildifenilamina, p.f. 64-66°, con ácido 3-mercaptopropiónico;

N- $\sqrt{4}$ -(4-ciananilino)-fenil $\sqrt{7}$ -ditiocarbamato de (2-carboxietilo), por ejemplo, por tratamiento de 4-ciano-4'-isotiocianatodifenilamina, p.f. 185-186°, con ácido 3-mercaptopropiónico; y

20 N- $\sqrt{4}$ -(3-trifluórmetil-anilino)-fenil $\sqrt{7}$ -ditiocarbamato de (2-carboxietilo), por ejemplo, por tratamiento de 4-isotiocianatodifenilamina, p.f. 77-79°, con ácido 3-mercaptopropiónico.

Ejemplo 3

25 A una solución de 9,5 g de 4-(4-nitroanilino)-fenil isotiocianato en 80 cc de dimetilformamida se gotean 9,6 g de mercaptoacetato de etilo en el transcurso de 10 minutos y se agita durante 40 horas. Después se introduce y agita la solución en 2 litros de agua. El precipitado formado del N- $\sqrt{4}$ (4-nitroanilino)-fenil $\sqrt{7}$ -ditiocarbamato de (etoxicarbonil-

metilo), se separa por succión, se lava bien con agua y se seca bajo presión reducida; p.f. 130-131°.

Ejemplo 4

5 Tabletas, conteniendo 0,5 g de N- $\sqrt{4}$ -(4-nitroanilino)-fenil $\sqrt{7}$ -ditiocarbamato de (2-carboxietilo), se pueden obtener como sigue:

Composición (para 10.000 tabletas)

	N- $\sqrt{4}$ -(4-nitroanilino)-fenil $\sqrt{7}$ -ditiocarbamato de (2-carboxietilo)	5000 g
10	Fécula de trigo	790 g
	Acido esteárico	30 g
	Estearato de magnesio	30 g
	Talco	400 g
	Agua	q.s.

15 Una mezcla del N- $\sqrt{4}$ -(4-nitroanilino)-fenil $\sqrt{7}$ -ditiocarbamato de (2-carboxietilo) y 500 g de fécula de trigo se engrudan con unos 1300 g de agua desmineralizada y se humectan igualmente con otros 600 g de agua desmineralizada. La mezcla se amasa a una masa ligeramente plástica y se impulsa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla.

20 El granulado se seca a continuación y nuevamente se pasa a través de un tamiz. Con el granulado secado y llevado a una granulometría unitaria se mezcla el estearato de magnesio, el ácido esteárico, el talco y 290 g de fécula de trigo y

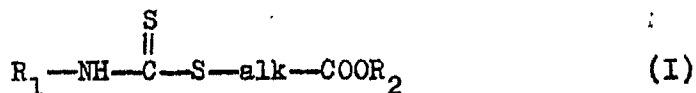
25 la mezcla se prensa a tabletas de 0,625 g.

NOTA .-

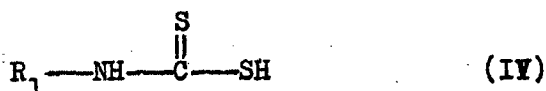
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos de éster de ácido ditiocarbamínico de fórmula



15 donde R₁ significa un resto feniloxifenilo o fenilaminofenilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, halógeno, trifluórmethyl, nitro y/o ciano, R₂ significa hidrógeno o alquilo inferior y alk representa alquilideno inferior o alquilenio inferior, o las sales de los compuestos de fórmula I, donde R₂ significa hidrógeno, caracterizado porque un compuesto isotiocianato de fórmula R₁-N=C=S (II) se hace reaccionar con un compuesto de ácido mercaptoalcancarboxílico de fórmula HS-alk-COOR₂ (III), o una sal de un ácido ditiocarbamínico de fórmula



25 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula X-alk-COOR₂ (V), donde X significa un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, o con propiolactona o con ácido acrílico o una sal del mismo o con un acrilato de alquilo inferior, o, para la obtención de los nuevos compuestos de fórmula I, donde R₂ significa hidrógeno, uno de sus derivados funcionales se solvoliza y, si se desea, una sal obtenida se transform

ma en el compuesto libre y/o un compuesto de fórmula I obtenido, donde R_2 significa hidrógeno, se transforma en una sal.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de un compuesto de fórmula IV es una sal metálica o amónica, especialmente una sal de metal alcali-
notérrico y, ante todo, una sal de metal alcalino, tal como una sal del sodio o del potasio.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque un grupo hidroxil esterificado, capaz de
reacción, X, es halógeno, preferentemente con un número atómico superior a 9, en primer lugar, cloro o bromo, así como
15 iodo, o un grupo sulfonilo orgánico, tal como alquilo inferior-sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilo, 4-bromofenilsulfonilo ó 3-nitrofenilsulfonilo.

20 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque los compuestos que se obtienen como productos intermedios se emplean como productos de partida y con éstos se realizan las restantes etapas del procedimiento, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque se emplean productos de partida en forma de derivados o se forman durante la reacción.

25 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, donde R_1 significa 4-feniloxifenilo ó 4-fenilaminofenilo, en caso dado sustituido por metilo, cloro, trifluorometilo, ciano y/o especialmente
30 nitro, R_2 significa hidrógeno y alk significa el resto de

fórmula $-(CH_2)_n-$, donde n representa 1, 2 ó 3, o las sales del mismo.

5 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, donde R_1 significa 4-(4-nitrofeniloxi)-fenilo ó 4-(4-nitrofenilamino)-fenilo, R_2 significa hidrógeno y alk significa el resto de fórmula $-(CH_2)_n-$, donde n representa 1, 2 ó 3, o las sales del mismo.

10 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se prepara el N-[4-(4-nitrofeniloxi)-fenil]-ditiocarbamato de (2-carboxietilo) o las sales del mismo.

15 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se prepara el N-[4-(4-nitroanilino)-fenil]-ditiocarbamato de (2-carboxietilo) o las sales del mismo.

20 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se prepara el N-[4-(4-nitroanilino)-fenil]-ditiocarbamato de etoxicarbonilmetilo.

11.- Procedimiento para la obtención de compuestos de éster de ácido ditiocarbámico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 4 JUL. 1976

CIBA-GEIGY A.G.

A. BERNARDI, ASESOR Y INGENIERO
por el Firmante L. Gaita Forcadada

