



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47889/74	5 de noviembre de 1.974	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	442.321
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 Even Lee, David Conwil Jenkins, George Christopher James Martin.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO		

PATENTE DE INVENCION

Case 803. Div. 2

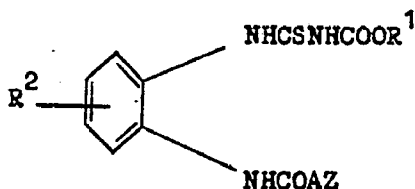
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENCENO

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

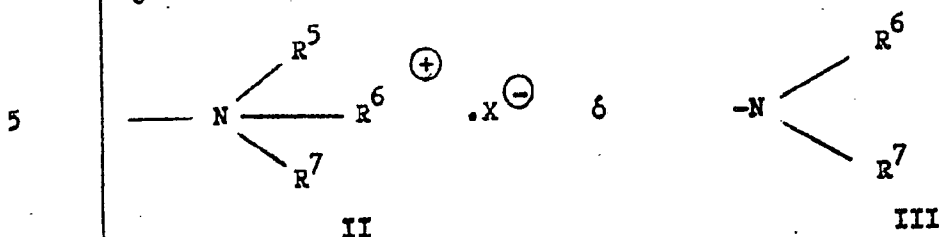
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados del benceno, útiles como agentes antihelmínticos y antifungales, de fórmula general:



I

en la que R^1 representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo hasta 4 átomos de carbono (preferiblemente metilo), R^2 representa un grupo de fórmula $-SR^3$, $-SOR^3$, $-SO_2R^3$, $-OR^3$, $-SCONH_2$, $-SCN$ ó $-T(CH_2)_mT^1R^4$, en donde R^3 representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo 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 alqueno o alquínilo de cadena recta o ramificada conteniendo de 3 a 6 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 cloro) o por un grupo alquilo o alcoxi de cadena recta o ramificada conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, o representa un grupo cicloalquilalquilo en el cual la mitad cicloalquilo contiene de 3 a 7 átomos de carbono y la mitad alquilo contiene 1 ó 2 átomos de carbono, por ejemplo ciclohexilmetilo, 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 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 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 Z representa un grupo de fórmula general:



en donde R^5 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^6 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^7 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^6 y R^7 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-alkilpiperazin-1-ilo, por ejemplo 4-metilpiperazin-1-ilo, y X^{\ominus} representa un anión farmacéuticamente o agrícola-mente 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-

5 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.

10 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 20 250 mg/kg de peso corporal del animal.

25 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.

30 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 R⁵ representa un ión hidrógeno y X[⊖] 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 R⁵ representa un ión hidrógeno y X[⊖] 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
20 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. Trancurridas 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.

5

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.

10

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.

15

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

20

25

30

5

tratar. Se aplica también localmente el disolvente dimetil-sulfóxido al área esquilada de cada animal de un grupo separado de cinco animales. Transcurridos 6 días desde el tratamiento, 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 porcentaje 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".

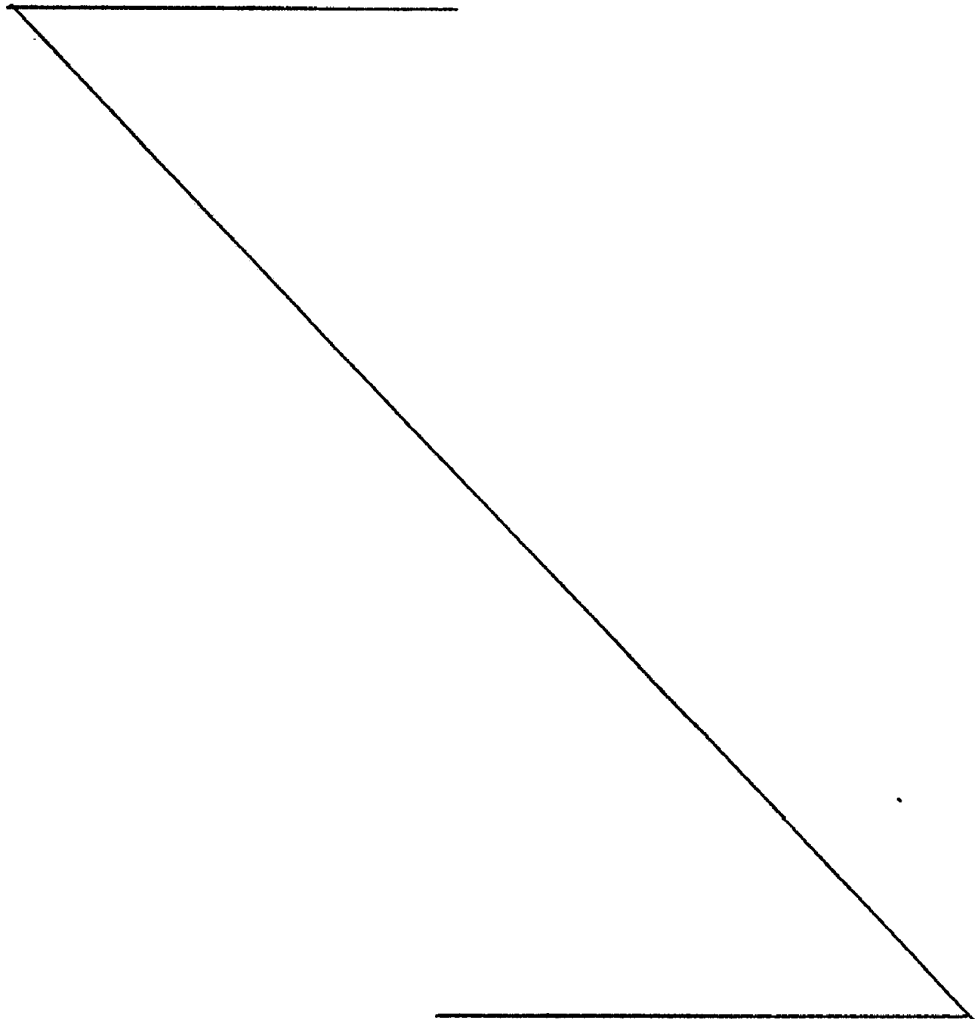


TABLA I

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-metoxicarbonil-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	54
	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
2-(3-etoxicarbonil-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-allyltio-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) difeniltioéter	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.

10

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-

15

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.

5 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.

10

TABLA III

Compuesto	M.I.C. ($\mu\text{g/ml}$)
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetil-aminoacetamido) difeniltioéter	0,1
hidrocloruro de 3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-(2-dimetil-aminoacetamido) 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	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. ($\mu\text{g/ml}$)
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-dimetilaminopropionamido)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 madura de lombrices, respectivamente, dejándose un grupo de
15 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-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)-difeniltioéter (P),
25 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido) difeniltioéter (Q),
4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltioéter (R),
4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)-difeniltioéter (S),
30

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

TABLA 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)difeniltioéster	10	oral	100	100
	5	oral	100	87
Metanosulfonato de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéster	25	sc	100	100
	10	sc	100	54
Hidrocloruro de 3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéster	10	oral	100	86
	10	sc	100	63
4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltioéster	10	oral	100	80
	10	sc	100	51
4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéster	10	oral	100	44
	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)difeniléter	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
Hidrocloruro 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. contortus	O. circumcincta	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
	C	25	sc	7 21	100 98	66 97	100 100	98 96	57 21
T	B	4	oral	7 21	100 100	99 100	100 100	100 94	67 73
	M	25	sc	7 21	100 100	100 98	100 100	100 94	100 65
U	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)	H. cont
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 98
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. circumcincta</u>	<u>T. axei</u>	<u>T. colubriformis</u>	<u>N. spathiger</u>
100 100	100 100	100 100	100 100	95 91
100 100	100 100	100 100	100 100	84 100
100 100	58 100	100 100	97 100	49 97
100 99	100 78	100 100	99 79	67 72
100 100	34 100	97 100	100 100	42 84
100 100	96 100	100 100	100 100	94 100
100 98	66 97	100 100	98 96	57 21
100 100	99 100	100 100	100 94	67 73
100 100	100 98	100 100	100 94	100 65
100 100	100 100	100 100	100 100	95 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 biliar con respecto a la presencia de huevos. Los resultados se expresan a continuación en la Tabla VI.

20 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
25 ovejas.

TABLA 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

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 antihelmínticos debido a su solubilidad en agua, especialmente aquellos compuestos en donde X^\ominus es un ión cloruro o metanosulfonato.

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 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 patógenicos 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. alboatrum.

15

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

Inhibición del crecimiento fungal sobre agar - in vitro

20

Se usan tres especies fungales:

Mantenido en:

Botrytis cinerea (esporas)

- agar de dextrosa de patata

Helminthosporium avenae

- agar de harina de avena

(micelio)

inoculado en caldo

Czapek Dox para la

preparación de suspen-

sión micelial

25

Mycosphaerella pinodes (esporas)

- agar de Coon

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

30

Preparación de las suspensiones fungales

5 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

15 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.

20 Procedimiento de ensayo

25 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,

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. 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 fúngal, se determina como la concentración a la cual se obtiene una inhibición de dos tercios del 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

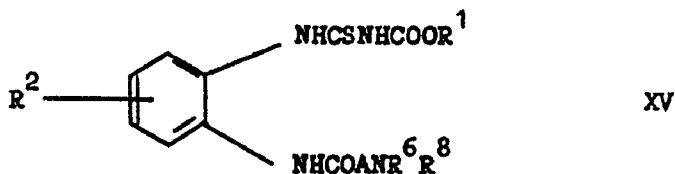
El símbolo " > " de la Tabla anterior, representa "superior a" y el símbolo " < " significa "inferior a".

5 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.

10 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 feniltio 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.

15 El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula general I, comprende:
hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

20



25

en la que A, R^1, R^2 y R^6 se definen como anteriormente y R^8 es un grupo protector adecuado, por ejemplo benciloxicarbonilo, con un reactivo para separar dicho grupo protector, por ejemplo una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial, para dar un compuesto de fórmula I en la que R^7 (en la definición de Z) representa un átomo de hidrógeno, definiéndose como anteriormente los otros símbolos.

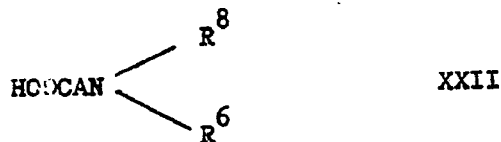
Los compuestos de fórmula XV se pueden preparar:

(a) por reacción de una amina de fórmula VIII con un compuesto de fórmula general:



en la que A, R⁶, R⁸ y X¹ se definen como anteriormente. La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida, a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

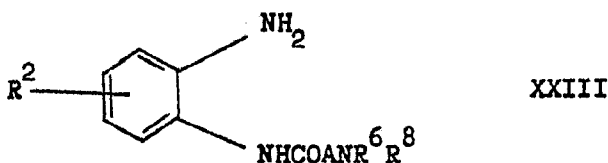
10 Los compuestos de fórmula XXI se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula general:



en la que A, R⁶ y R⁸ se definen como anteriormente, con un haluro de ácido reactivo, por ejemplo pentacloruro de fósforo.

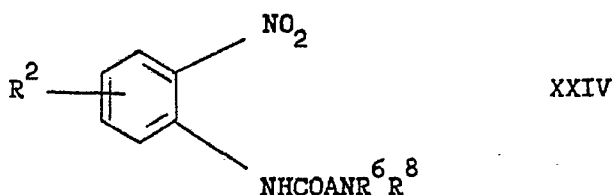
15 (b) por reacción de una amina de fórmula VIII con un compuesto de fórmula XXII en presencia de oxiclورو de fósforo en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida, a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

(c) por reacción de un compuesto de fórmula general:



5 en la que A, R², R⁶ y R⁸ se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula IV, por métodos anteriormente descritos para la preparación de compuestos de fórmula I a partir de aminas de fórmula V.

Los compuestos de fórmula XXIII se pueden preparar por reducción de compuestos de fórmula:



10 en la que A, R², R⁶ y R⁸ se definen como anteriormente, por métodos conocidos para la reducción de grupos nitro aromáticos a grupos amino, por ejemplo mediante el uso de cloruro ferroso y polvo de hierro reducido.

15 Los compuestos de fórmula XXIV se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula XVIII con compuestos de fórmula XXI ó XXII por métodos anteriormente descritos para la preparación de compuestos de fórmula XV.

Por el término "métodos conocidos" tal y como se utiliza 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.

5

EJEMPLO 1

Se agita y calienta a 40°C, durante 30 minutos, una mezcla de 23 g de 4-(2-benciloxicarbonilaminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéster y una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial (120 ml; 40 % p/p). La suspensión resultante se vierte en 400 ml de éter dietílico y el sólido precipitado se filtra y recristaliza en una mezcla de metanol y dimetilformamida para dar 16,1 g de hidrobromuro de 4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéster, p.f. 200-202°C (con descomposición).

10

15

20

25

Se suspenden 16,1 g de hidrobromuro de 4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéster en una mezcla de 200 ml de agua y 600 ml de cloroformo. Se añade una solución de 0,5 g de carbonato sódico en 80 ml de agua y la mezcla se agita vigorosamente durante 20 minutos. La capa cloroformica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El sólido residual se recristaliza en una mezcla de metanol y dimetilformamida para dar 5 g de 4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéster, p.f. 168-170°C (con descomposición).

30

Se suspenden 7 g de 4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéster en 150 ml de acetona y se añaden, con agitación, 1,8 g de ácido metanosulfónico. Se forma una solución clara que se trata entonces con 250 ml de éter dietílico. Se forma una goma que solidifica

lentamente tras la trituración de la mezcla. El sólido se filtra y se recristaliza en etanol (separando parte del material sin disolver por filtración de la solución etanólica caliente) para dar 3,9 g de metanosulfonato de 4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéster, p.f. 181-183°C (con descomposición).

Procediendo de forma similar, pero reemplazando el 4-(2-benciloxicarbonilaminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéster usado como material de partida, por las cantidades adecuadas de:

4-(2-benciloxicarbonilaminoacetamido)-3-(3-etoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéster,

4-[2-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)acetamido]-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéster,

3-(2-benciloxicarbonilaminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéster,

4-(2-benciloxicarbonilaminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4'-metildifeniltioéster,

3-(2-benciloxicarbonilaminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniléter, y

4-(2-benciloxicarbonilaminoacetamido)-4'-cloro-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéster, respectivamente,

aunque en algunos casos sin aislamiento de la sal hidrobromuro y algunos casos sin la preparación ulterior de la sal metanosulfonato, se preparan:

hidrobromuro de 4-(2-aminoacetamido)-3-(3-etoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltioéster, p.f. 188-190°C (con descomposición),

4-(2-aminoacetamido)-3-(3-etoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltioéster, p.f. 168-170°C (con descomposición),

metanosulfonato de 4-(2-aminoacetamido)-3-(3-etoxicarbonil-2-

tioureido)-difeniltioéster, p.f. 163-165°C (con descomposición),

hidrobromuro de 3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-[2-(N-metilamino)-acetamido]difeniltioéster, p.f. 195-196°C (con descomposición),

3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-[2-(N-metilamino)-acetamido]difeniltioéster, p.f. 173-175°C (con descomposición),

3-(2-aminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltioéster, p.f. 180-182°C (con descomposición),

4-(2-aminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4'-metildifeniltioéster, p.f. 172-174°C (con descomposición),

3-(2-aminoacetamido)-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltioéster, p.f. 180-183°C (con descomposición),

4-(2-aminoacetamido)-4'-cloro-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéster, p.f. 170-175°C (con descomposición).

Los materiales de partida se preparan como sigue:

(a) Se trata a 0°C una mezcla agitada de 30 g de N-benciloxicarbonilglicina [preparada como se describe en Ber., 65, 1192, (1932)] a 190 ml de éter dietílico seco, con 32 g de pentacloruro de fósforo, durante 5 minutos. La mezcla se agita a una temperatura entre 0 y 5°C durante 20 minutos más y la solución se filtra entonces tras lo cual se evapora el filtrado. El residuo se tritura con petróleo (p.e. 40-60°C) y la capa de petróleo se decanta, repitiéndose este procedimiento varias veces, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C en todo momento. Se forma un sólido, que se filtra para dar 25 g de cloruro de N-benciloxicarbonilglicilo, que se utiliza inmediatamente en la siguiente etapa. Se añaden de una sola porción 13 g de cloruro de N-benciloxicar-

bonilglicilo a una solución agitada de 10 g de 4-amino-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltioéter en dimetilformamida seca. La temperatura de la mezcla sube a 35°C y la agitación se continúa durante 20 minutos. La solución se vierte luego en agua. El aceite resultante solidifica tras resaca-
do. El sólido se filtra y se recristaliza en una mezcla de dimetilformamida y metanol para dar 13 g de 4-(2-benciloxi-
carbonilaminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-
difeniltioéter, p.f. 184-186°C.

Procediendo de forma similar, pero sustituyendo el 4-amino-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltioéter usado como material de partida, por las cantidades adecuadas de:

4-amino-3-(3-etoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter,
4-amino-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4'-metildifeniltio-
éter,
3-amino-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniléter, y
4-amino-4'-cloro-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltio-
éter, respectivamente, se preparan:
4-(2-benciloxycarbonilaminoacetamido)-3-(3-etoxicarbonil-2-
tioureido)difeniltioéter, p.f. 168-170°C,
4-(2-benciloxycarbonilaminoacetamido)-3-(3-metoxicarbonil-2-
tioureido)-4'-metildifeniltioéter, p.f. 182-183°C (con des-
composición),
3-(2-benciloxycarbonilaminoacetamido)-4-(3-metoxi-carbonil-2-
-tioureido)difeniléter, p.f. 164-168°C (con descomposición),
y
4-(2-benciloxycarbonilaminoacetamido)-4'-cloro-3-(3-metoxycar-
bonil-2-tioureido)difeniltioéter, p.f. 187-189°C (con descom-
posición).

Procediendo de nuevo de forma similar, pero sustituyendo la N-benciloxicarbonilglicina usada como material de partida por la cantidad adecuada de N-benciloxicarbonilsarcosina, se prepara 4- \int 2-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-acetamido \int -3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter, p.f. 178-180°C (con descomposición).

El 4-amino-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-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 gota a gota, durante 5 minutos, 12 g de isotiocianato de metoxicarbonilo a una solución agitada de 12,3 g de 3-amino-4-nitrodifeniltioéter en 90 ml de acetonitrilo. La temperatura de reacción se mantiene en 15-20°C durante la adición por enfriamiento externo. La mezcla se calienta entonces a 40-45°C y se agita durante 5 horas más, durante cuyo tiempo se separa un sólido amarillo. La mezcla de reacción se enfría en hielo y se filtra. El residuo se lava con éter dietílico y se seca para dar 12,9 g de 3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-nitrodifeniltioéter, p.f. 144-145°C

(con descomposición).

Se añaden en porciones, durante 5 minutos, 11,1 g de polvo de hierro reducido a una mezcla rápidamente agitada de 12,1 g de 3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-nitrodifeniltioéter y 2,2 g de cloruro ferroso tetrahidratado en 167 ml de metanol y 37 ml de agua, calentada a reflujo. Después de 90 minutos, la suspensión negra se diluye con 150 ml de metanol, se filtra en caliente a través de un lecho Hyflo y el lecho Hyflo se lava dos veces con metanol caliente (2 x 50 ml). La solución combinada se recalienta, se trata con carbón decolorante, se filtra en caliente y se concentra luego bajo presión reducida a la mitad de su volumen aproximadamente. El sólido blanco mate separado se filtra después del enfriamiento, se seca por succión en el filtro y se recristaliza en una mezcla de 450 ml de metanol y 250 ml de agua, para dar 8,1 g de 4-amino-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter, p.f. 164-165°C.

Procediendo de forma similar pero sustituyendo el 3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-nitrodifeniltioéter, usado como material de partida, por cantidades adecuadas de: 3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4'-metil-4-nitrodifeniltioéter, 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-nitrodifeniléter, y 4'-cloro-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-nitrodifeniltioéter, se preparan respectivamente: 4-amino-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4'-metildifeniltioéter, p.f. 143-145°C, 3-amino-4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniléter, p.f. 184-186°C (con descomposición), y

4-amino-4'-cloro-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltio-
éster, p.f. 162-163°C.

El 4'-cloro-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-
-nitrodifeniltioéster, usado como material de partida, se pre-
para como sigue:

5

Se añaden 39,3 ml de cloroformato de metilo,
en una sola porción, a una suspensión agitada de 43,4 g de tio-
cianato potásico seco en 540 ml de acetonitrilo y la mezcla se
agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añaden 42,4 g
10 de 3-amino-4'-cloro-4-nitro-difeniltioéster y la mezcla se agi-
ta a temperatura ambiente durante 2 horas y luego a 40-45°C
durante 3 horas. La mezcla se vierte entonces en 2 litros de
agua y el sólido formado se filtra y se recristaliza en una
mezcla de etanol y dimetilformamida para dar 42,3 g de 4'-clo-
15 ro-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4-nitrodifeniltioéster, p.
f. 169°C (con descomposición).

Procediendo de forma similar pero reemplazando
al 3-amino-4'-cloro-4-nitrodifeniltioéster por las cantidades
adecuadas de:

20

3-amino-4'-metil-4-nitrodifeniltioéster, y
4-amino-3-nitrodifeniltioéster,
se preparan respectivamente:

3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-4'-metil-4-nitrodifeniltio-
éster, p.f. 148-150°C (con descomposición), y

25

4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-nitrodifeniltioéster, p.f. 138-
140°C.

Una mezcla de 12,6 g de tiocianato potásico se-
co, 130 ml de acetonitrilo y 12,3 g de cloroformato de meti-
lo, se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se
añaden entonces, en porciones, a la suspensión agitada, 17,8 g

30

de 4-amino-3-(2-benciloxycarbonilaminoacetamido)difeniltio-
éter. Después de agitar durante 90 minutos más, la mezcla
se vierte en 1.500 ml de agua y el sólido resultante se fil-
tra y recristaliza en una mezcla de metanol y dimetilformamida,
5 para dar 14,4 g de 3-(2-benciloxycarbonilaminoacetamido)-4-
-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)difeniltioéter, p.f. 175-176°
C (con descomposición).

(b) Se prepara 4-amino-3-(3-etoxicarbonil-2-tio-
ureido)difeniltioéter (p.f. 168-170°C, con descomposición),
10 procediendo de forma similar a la descrita anteriormente pa-
ra preparar el 4-amino-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)dife-
niltioéter, pero sustituyendo el isotiocianato de metoxicar-
bonilo usado como material de partida por la cantidad adecua-
da de isotiocianato de etoxicarbonilo, por vía del interme-
15 dio 3-(3-etoxicarbonil-2-tioureido)-4-nitrodifeniltioéter (p.
f. 110-112°C).

El 4-amino-3-(2-benciloxycarbonilaminoacetami-
do)difeniltioéter se prepara como sigue:

Se disuelven 40 g de cloruro de N-benciloxi-
20 carbonilglicilo (preparado recientemente como anteriormente
se ha descrito) en 50 ml de dimetilformamida seca y la solu-
ción se añade a una solución de 24,6 g de 3-amino-4-nitrodi-
feniltioéter en 250 ml de dimetilformamida seca. La mezcla
se agita durante 1 hora a una temperatura inferior a 35°C y
25 se vierte luego en 1 litro de agua. El aceite resultante se
líquidifica tras el raspado. El sólido se filtra y se recr-
taliza en etanol, para dar 27,7 g de 3-(2-benciloxycarbonil-
aminoacetamido)-4-nitrodifeniltioéter, p.f. 117-120°C.

Una mezcla agitada de 23,3 g de 3-(2-bencilo-
30 xycarbonilaminoacetamido)-4-nitrodifeniltioéter, 3,72 g de

cloruro ferroso tetrahidratado, 290 ml de metanol y 64 ml de agua, se calienta a reflujo y se trata con 18,7 g de polvo de hierro reducido durante 5 minutos. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora y se filtra luego mientras aún está caliente. El filtrado se diluye con 800 ml de agua y el sólido resultante se filtra y recristaliza en etanol para dar 15,4 g de 4-amino-3-(2-benciloxicarbonilaminoacetamido)difeniltioéter, p.f. 134-136°C.

5

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

10

Se añaden 6,2 g de cloruro de cloroacetilo a una solución agitada de 12,3 g de 3-amino-4-nitrodifeniltioéter preparado como se ha descrito anteriormente para preparar el 4-amino-3-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-difeniltioéter 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.e. 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.

15

20

Se añade una solución de 60 ml 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.

25

30

A una solución de 14,9 g de 3-(2-dimetilamino

acetamido)-4-nitrodifeniltioéster 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 litros de hidrógeno. La solución se filtra y concentra in vacuo para dar 12,9 g de 4-amino-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéster en forma de un sólido blanco, p.f. 131-133°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 com-

prender 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 comunmente 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.

5 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.

15 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, ég

20

25

30

5 teres, por ejemplo acetato de etilo, benzoato de etilo o tri-
acetato de glicerilo, ésteres, por ejemplo éter diisopropíli-
co o tetrahidrofurano, alcoholes, por ejemplo alcanoles con-
teniendo de 2 a 8 átomos de carbono (por ejemplo butanol,
isopropanol o alcohol amílico) o glicoles, (por ejemplo, pro-
pilenglicol), amidas, por ejemplo alquilamidas inferiores
(por ejemplo, dimetilformamida), sulfonas, por ejemplo dial-
quilsulfonas inferiores (por ejemplo, dimetilsulfona) o sul-
folano o sulfóxidos, por ejemplo dialquilsulfóxidos inferio-
10 res (por ejemplo, dimetilsulfóxido) o mezclas de tales disol-
ventes. Los vehículos preferidos para las composiciones ade-
cuadas para aplicación dérmica, son alcohol amílico y dime-
tilsulfóxido y mezclas de ambos. Las composiciones líquidas
adecuadas para aplicación dérmica contienen preferiblemente
15 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 mine-
20 rales o vegetales y polímeros, por ejemplo poliisobutileno.
Las composiciones líquidas adecuadas para aplicación dérmica
pueden contener también insecticidas sistémicos conocidos co-
mo adecuados para la administración dérmica a animales, por
ejemplo fosfalona y alices amargos, que inhiben que otros ani-
25 males laman la piel tratada. Las composiciones líquidas pa-
ra 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 porcen-
taje del derivado de benceno de fórmula I en las composicio-
30 nes líquidas adecuadas para aplicación dérmica, se puede va-

5 riar, 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, contienen de 1 a 10 % en peso/volumen del derivado bencénico de fórmula I, de 45 a 95 % en volumen/volumen de vehículo líquido farmacéuticamente aceptable y de 5 a 50 % en peso/volumen de agente espesante y/o insecticida sistémico.

10 Para fines terapéuticos, en particular cuando se desea una administración continua durante un cierto periodo, los compuestos de fórmula general I se pueden administrar disueltos o dispersados o mezclados con los alimentos o agua de bebida del animal o con otros líquidos normalmente consumidos por los animales, o en composiciones que contienen los
15 derivados de benceno dispersados o mezclados con cualquier otro vehículo o diluyente, inocuo, fisiológicamente inerte, adecuado, que sea oralmente administrable. Por el término "vehículo o diluyente inocuo fisiológicamente inerte", se quiere dar a entender un vehículo o diluyente que practicamente
20 no es reactivo con el ingrediente activo y no es perjudicial para los animales tras su administración oral. Dichas composiciones se pueden administrar en forma de polvos, pellets, bloques alimenticios, lamaderos, soluciones, suspensiones y emulsiones, a los animales para suministrar la dosis deseada de los derivados de benceno, o utilizarse como concentrados
25 o suplementos que han de ser diluidos con vehículo adicional, alimentos, agua de bebida u otros líquidos normalmente consumidos por los animales, antes de la administración. Vehículos o diluyentes inocuos, fisiológicamente inertes, adecuados,
30 incluyen cereales, por ejemplo harina de trigo o harina, glu-

5

10

15

20

25

30

ten de maíz, lactosa, glucosa, sucrosa, molasas, talco, cao-
lín, fosfato cálcico, sulfato potásico, cloruro sódico, urea
y tierras de diatomeas, tal como kieselguhr. Los concentra-
dos o suplementos proyectados para 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 emulsio-
nante de actividad superficial, tal como Teepol, monooleato
de polioxietileno (20) sorbitán, o el producto de condensa-
ción de ácido beta-naftalenosulfónico con formaldehído, con
o sin un vehículo o diluyente fisiológicamente inocuo, pre-
feriblemente 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, iner-
te, fisiológicamente inocuo, adecuado, o mezclas de los mis-
mos.

Las composiciones anteriormente descritas se
pueden preparar mezclando los derivados de benceno de fórmula
I con los vehículos o diluyentes inertes, fisiológicamente
innocuos, de cualquier forma conocida en la técnica. Las
composiciones sólidas se preparan convenientemente mezclando
o dispersando íntimamente los derivados de benceno uniforme-
mente 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 disolven-
te 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 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.

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.

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.

Las composiciones antihelmínticas según la presente invención pueden contener también bacteriostatos, agentes bactericidas, agentes esporicidas y agentes colorantes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones pueden contener 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'-dihidroxidifenilmetano, 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5',6-pentaclorodifenilmetano, 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5',6-pentaclorobenzanilida, 2,2'-dihidroxi-3,3'-din Nitro-5,5'-diclorodifenilo, bis[2-(4-acetamidofenoxi)etil]éter ó 2-acetoxi-4'-cloro-3,5-diyodobenzanilida, 2-(4-tiazolil)benzimidazol, 5(6)-isopropoxicarbonilamino-2-(4-tiazolil)benzimidazol, 5(6)-butil-2-benzimidazolcarbamato de metilo, 5(6)-benzoil-2-benzimidazolcarbamato de metilo, 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, trans-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-(2-tien-2'-ilvinil)pirimidina, fenotiazina, cisnacetidrazida, piperazina y sus sales tales como adipato de piperazina, 1-dietilcarbamoil-4-metilpiperazina, tetracloroetileno, 4,4'-dicloro-2,2'-dihidroxidifenilmetano, N-(2-cloro-4-nitrofenil)-5-clorosalicilamida, N,N-dibutil-4-hexiloxinaftamidina, trans-1,4-bis-(2-isotiocianatoetil)ciclohexano, y sales de 1-estirilpiridinio, por ejemplo, el bromuro, embonato, amonato e isotionato.

Los nuevos compuestos de fórmula general I se pueden utilizar como fungicidas contra hongos patogénicos de las plantas en crecimiento, 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 fungicidas. Con preferencia, las composiciones contienen entre 0,005 y 95 % en peso de los compuestos de fórmula general I. Diluyentes sólidos adecuados incluyen silicato de aluminio, kiesel-

5 guhr, fosfato tricálcico, corcho en polvo, negro de humo ad-
sorbente, silicato de magnesio, una arcilla tal como caolín,
bentonita o atapulgita o un agente humectante, dispersante o
emulsionante sólido compatible. Las composiciones que con-
tienen diluyentes sólidos, que pueden tener la forma de pol-
vos o polvos humectables, se preparan impregnando los diluyen-
tes sólidos con soluciones de los compuestos de fórmula gene-
ral I en disolventes volátiles y evaporando los disolventes,
10 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 moltu-
ra el producto para obtener polvos.

15 Los agentes humectantes, dispersantes y emul-
sionantes que pueden estar presentes, particularmente en pol-
vos humectables, pueden ser de los tipos iónico o no iónico,
por ejemplo sulforricinolatos, derivados de amonio cuaternario
o productos basados en condensados de óxido de etileno
con nonil y octilfenol, o ésteres de ácidos grasos de anhídrido
20 sorbitoles que se han hecho solubles mediante esterificación
de los grupos hidroxil libres por condensación con óxido de
etileno, o mezclas de los tipos de agentes citados. Los pol-
vos humectables según la presente invención, se pueden tratar
con agua inmediatamente antes de su empleo, para dar suspen-
siones listas para su aplicación.
25

Las composiciones líquidas pueden tener la for-
ma de soluciones, suspensiones, lechadas y emulsiones de los
compuestos de fórmula general I que, si se desea, pueden in-
corporar agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes.
30 Estas emulsiones, suspensiones y soluciones se pueden prepara-

5 rar utilizando diluyentes acuosos, orgánicos o acuoso-orgáni-
cos, por ejemplo acetofenona, isoforona, tolueno, xileno y
aceites minerales, animales o vegetales (y mezclas de estos
diluyentes), que pueden contener agentes humectantes, disper-
santes o emulsionantes de los tipos iónico o no iónico o mez-
clas de los mismos, por ejemplo aquellos de los tipos descri-
tos anteriormente. Cuando se desea, las emulsiones que con-
tienen los compuestos de fórmula general I, se pueden utili-
zar en forma de concentrados auto-emulsionantes que contie-
nen las sustancias activas disueltas en los agentes emulsio-
nantes 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 inven-
ción. Si se desea, las composiciones fungicidas según la pre-
sente invención pueden contener otros adyuvantes tales como
adhesivos.

20 Las composiciones agrícolas según la presente
invención pueden contener también, además del compuesto o
compuestos de fórmula I, pesticidas tales como insecticidas,
por ejemplo γ -1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano, u otros fun-
gicidas, por ejemplo 3a,4,7,7a-tetrahidro-N-(tricolorometano-
sulfenil)ftalimida.

25 En consecuencia, se proporciona un método para
la destrucción de hongos patogénicos para las plantas, que
comprende aplicar las composiciones fungicidas que compren-
den compuestos de fórmula I, si es necesario después de la
adecuada dilución, a áreas de crecimiento de cosechas infes-
30

tadas 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 dilución 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 comprendan 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

5 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.

10 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 fórmulas composiciones terapéuticamente útiles o fungicidas.

EJEMPLO 2

Se preparan tabletas de fórmula:

4-(3-metoxycarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	250 mg.
lactosa	200 mg.
25 almidón	50 mg.
monolaurato de polioxietilensorbitán	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 polioxietilensorbitán.

5 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 20 (normas británicas), la mezcla se comprime en tabletas.

EJEMPLO 3

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

4-(3-metoxycarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	75 % p/p
tierra de diatomeas	15 % p/p
sílice micronizado	2 % p/p
15 agente humectante (mezcla de polioxietilanalquiléteres, ácidos grasos de polioxietileno y sus ésteres)	8 % p/p

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

EJEMPLO 4

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

4-(3-metoxycarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter	52 % p/p
silicato de magnesio sintético finamente dividido	39 % p/p
25 sílice micronizado	2 % p/p
agente humectante (mezcla de polioxietilanalquiléteres, ácidos grasos de polioxietileno y sus ésteres)	7 % p/p

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

EJEMPLO 5

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).

EJEMPLO 6

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 7

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 8

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 9

Se obtiene una suspensión para administración

5 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 10

10 Se obtiene una suspensión para administración oral, útil como antihelmíntica, mezclando 10 g de monohidrato de amsonato 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 4) con 140 ml de agua.

EJEMPLO 11

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-estirilpiridinio 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.

25

EJEMPLO 12

30 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 fil-

tracción a través de un filtro retenedor de bacterias, para dar una composición estéril adecuada para administración parenteral como antihelmíntico.

EJEMPLO 13

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

	hidrocloruro de 4-(3-metoxycarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)-difeniltioéter	50 partes p/p
10	Texofor FX 500 (un condensado de alquil fenolpolioxietileno)	10 partes p/p
	Gelite 281 (una tierra de diatomeas finamente dividida)	40 partes p/p

EJEMPLO 14

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

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

EJEMPLO 15

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

	hidrocloruro de 4-(3-metoxycarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)-difeniltioéter	60 partes p/p
	bentonita	3 partes p/p
30	Cutafor O9 (una alquilamina polietoxilada)	10 partes p/p

white spirit (un destilado de petróleo) 10 partes p/p

EJEMPLO 16

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 administración dérmica o parenteral.

EJEMPLO 17

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

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

EJEMPLO 18

Se prepara un suplemento alimenticio líquido a partir de:

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

EJEMPLO 19

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

EJEMPLO 20

Se obtiene una solución para administración oral, útil como antihelmíntico, disolviendo 10 g de metanosul

fonato de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter en 100 ml de agua.

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

EJEMPLO 21

10 Se combinan 250 partes p/p de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter 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.

15 Atlox 4855 es una mezcla de polioxietilentriglicérido/alquilarilsulfonato y Aerosil 200 es dióxido de silicio microfino.

EJEMPLO 22

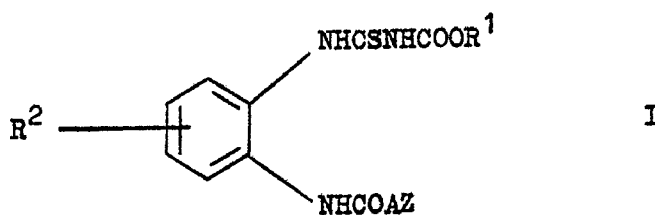
20 Se disuelven 180 g de hidrocioruro de 4-(3-metoxicarbonil-2-tioureido)-3-(2-dimetilaminoacetamido)difeniltioéter en 450 litros de agua, para formar una solución adecuada para utilizarse como líquido de post-cosecha para frutos.

25 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 preparar derivados del benceno, de fórmula general:

5



10

15

20

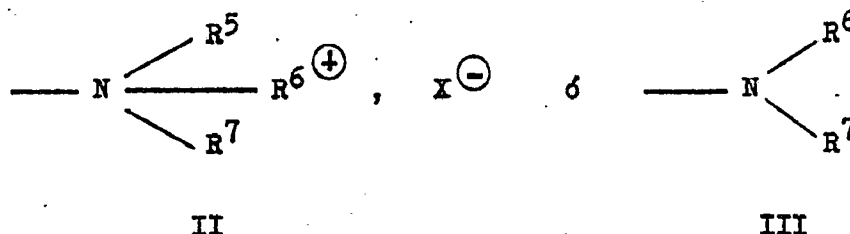
25

30

en la que R¹ representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo hasta 4 átomos de carbono; R² representa un grupo de fórmula -SR³, -SOR³, -SO₂R³, -OR³, -SCONH₂, -SCN ó -T(CH₂)_mT¹R⁴; en donde R³ representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo hasta 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo conteniendo de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alquenilo o alquinilo de cadena recta o ramificada conteniendo de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo aralquilo con 1 ó 2 átomos de carbono en la mitad alquilo, o R³ representa un grupo arilo que puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o por un grupo alquilo o alcoxi de cadena recta o ramificada conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, o representa un grupo cicloalquilalquilo en donde la mitad cicloalquilo contiene de 3 a 7 átomos de carbono y la mitad alquilo contiene 1 ó 2 átomos de carbono, R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo hasta 4 átomos de carbono, T y T¹, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo sulfinilo, y m es un entero de 1 a 7 inclusive; cuya posición en el anillo benceno es para con respecto al grupo -NHCSNHCOOR¹ o para con respecto al grupo -NHCOAZ; A representa un radical hidrocarburo di-

valente de cadena recta conteniendo hasta 4 átomos de carbono que puede ser saturado o insaturado y que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un grupo metilo y Z representa un grupo de fórmula general:

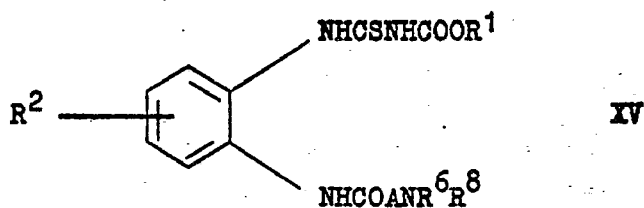
5



10

en donde R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo hasta 4 átomos de carbono, R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo hasta 4 átomos de carbono, un grupo fenilalquilo con 1 ó 2 átomos de carbono en la mitad alquilo, y R⁷ representa un átomo de hidrógeno y X[⊖] representa un anión farmacéutica o agrícolamente aceptable; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

20



25

en la que A, R¹, R² y R⁶ se definen como anteriormente y R⁸ es un grupo protector adecuado, tal como benciloxycarbonilo, con un reactivo para separar dicho grupo protector R⁸, para dar un compuesto de fórmula I en la que R⁷, en la definición de Z anteriormente dada, representa un átomo de hidrógeno, definiéndose los otros símbolos, como anteriormente.

30

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

Esta Memoria consta de 60 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 20 JUL 1976

MAY & BAKER LIMITED

J. GOMEZ ACEBS Y MOJET

p. p. Firmador: J. Suarez Diaz

José Suárez Díaz