



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

5 OCT. 1978

**PATENTE DE INVENCION**

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
(21)	462.000	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	31.8.77	

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
719.225	31.8.76	EE.UU. de A.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07F // A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE FOSFORAMIDATOS DE EFECTO ANTI-HELMINTICO.

(71) SOLICITANTE (S)

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Berdan Avenue, Township of Wayne, New Jersey, EE.UU. de A.

(72) INVENTOR (ES)

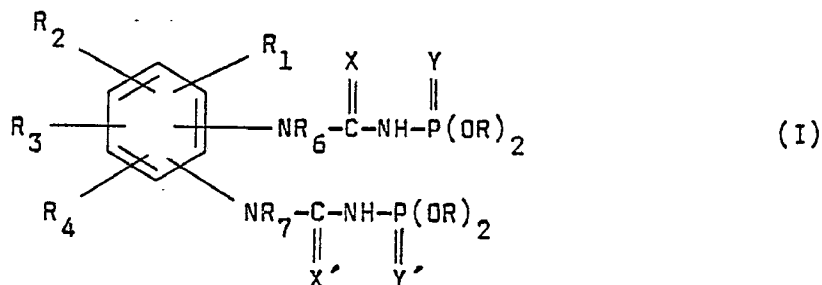
Goro Asato; John Anthony Pankavich.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. José Miguel Gómez-Acebo y Pombo.

La presente invención se relaciona con ésteres de ácidos fenil(en)(tio)carbamoil difosfor(tio)amídicos sustituidos representados por la fórmula:



5 en donde R es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, tal como fluor, cloro, bromo, iodo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, benciloxi R<sub>5</sub>S(O)<sub>n</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, son cada uno H, metilo o cloro; R<sub>5</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, bencilo o fenilo; n es un ente  
10 ro de 0 a 2; R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> son cada uno hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); X, X', Y e Y' son oxígeno y azufre, siempre que X, X', Y e Y' no pueden ser todos O o ser todos S y X y X' cada uno no pueden ser ambos oxígeno cuando Y e Y' son ambos azufre.

La presente invención se relaciona además con un método para controlar helmintos en animales domésticos de  
15 granjas, de zoológico, con piel y de laboratorio administrando a dichos animales una cantidad anti-helminticamente efectiva de ya sea (1) un compuesto de difosfor(tio)amidato que tiene la estructura definida anteriormente aquí en donde los diversos sustituyentes representados por cada uno de R como así  
20 también X, Y, n son como se han definido anteriormente ó (2) un compuesto de difosfor(tio)amidato que tiene la estructura anteriormente definida, en donde R<sub>1</sub> también incluye hidrógeno y todos los R, X, X', Y, Y' y n son como se han definido ante

riormente.

En general, los compuestos de difosforamidato y difosfortioamidato de la presente invención representados por la fórmula (I) precedente, como así también aquellos en donde  $R_1$  es hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_4$ ), son agentes anti-helmínticos altamente efectivos cuando se administran oralmente o por inyección subcutánea o intraruminal a animales domésticos, de granja, de zoológico, con piel o de laboratorio. Son particularmente útiles para tratar animales domésticos y de granja tales como perros, gatos, ovejas, conejos, vacas, caballos, cerdos y cabras y son altamente efectivos contra una amplia variedad de helmintos, incluyendo aquellos de los géneros Hymenolepis, Aspirularis, Ascaris, Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Ancylostoma, Dipylidium, Incinaria, Toxascaris, Toxocara y Taenia, que infestan y debilitan grandes números de estos animales anualmente. Además, los compuestos de la presente invención son especialmente únicos en su efectividad contra céstodos tapeworms, tales como Taenia, Hymenolepis y Dipylidium.

Los compuestos de difosforamidato de la presente invención proporcionan un control helmíntico efectivo cuando se administran a dichos animales en una única dosis a niveles de dosificación de 0,5 mg/Kg a 100 mg/Kg del peso del cuerpo del animal y, preferiblemente, entre 2,5 mg/Kg y 50 mg/Kg del peso del cuerpo del animal.

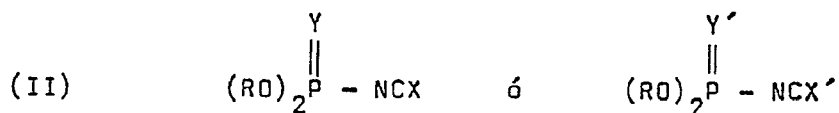
Dichos compuestos también pueden administrarse a animales en una base continua incorporados en una dieta de los animales a niveles de droga entre 0,006 % y 0,2 %, en peso del alimento, y preferiblemente entre 0,0125 % y 0,025 %, en peso del alimento. Para incorporación en el alimento, los pre

5 sentes compuestos activos pueden formularse como una pre-me-  
 zcla o un suplemento que contiene de aproximadamente 5 % a 25  
 %, en peso, de dichos compuestos. El resto de la pre-me<sup>z</sup>cla o  
 suplemento generalmente es una mezcla de un nutritivo para  
 animales, por ejemplo, harina de soja, grano molido, harina  
 de maíz, residuos de fermentación, aceites vegetales y simila  
 res. La pre-me<sup>z</sup>cla o suplemento se agrega al alimento del ani  
 mal en cantidad suficiente para proveer una concentración de  
 10 compuestos activos requerida para controlar la infección hel-  
 mítica de dichos animales.

Para administración de dosis única los compues-  
 tos pueden formularse como píldoras, inyectables y similares,  
 utilizando diluentes, aglutinantes, solventes farmacéutacamen  
 te aceptables y similares, por ejemplo fosfato dicálcico, al-  
 midón, lactosa, estearato de magnesio, gomas begetales, solu  
 15 ción salina isotónica y similares.

Los ésteres de ácidos fenilen(tio)carbamoil di-  
 fosfor(tio)amídico sustituidos representados por la fórmula  
 (I) precedente también son útiles agentes fungicidas para pro  
 20 teger plantas en crecimiento y/o cultivos cosechados contra  
 el ataque de hongos patógenos.

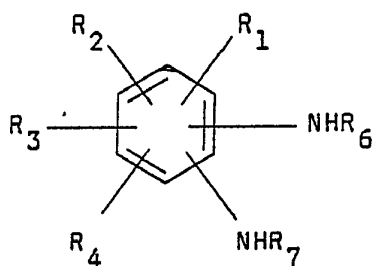
Ventajosamente, los ésteres de ácidos fenilen-  
 (tio)carbamoil difosfor(tio)amídicos anti-helminticamente ac-  
 tivos de la presente invención pueden prepararse haciendo  
 25 reaccionar un mol cianatidato de la fórmula:



en donde R es alquilo ( $C_1-C_4$ ) tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o s-butilo, y X, Y, X' e Y' cada uno representa azufre u oxígeno; con, un mol de o-, m- ó p-fenilendiamina que tiene la fórmula:

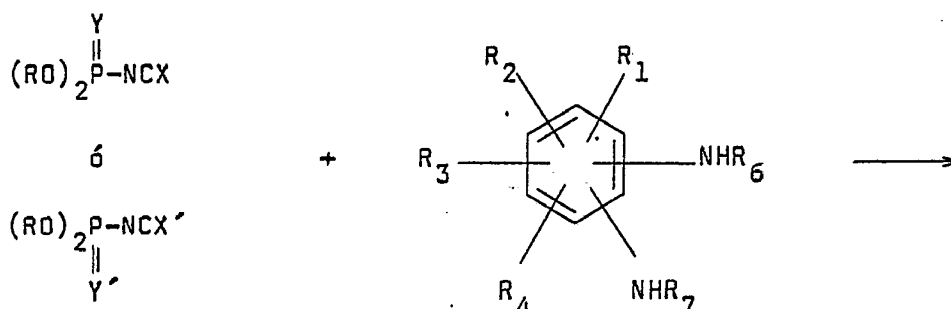
5

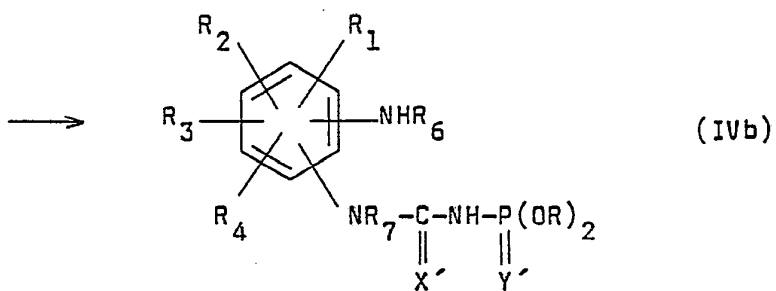
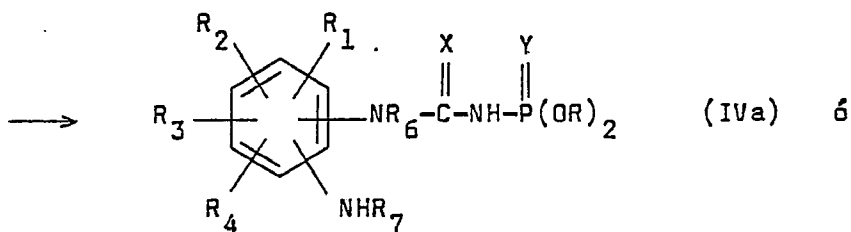
(III)



10

en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), fluor, cloro, bromo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), fenoxi, benciloxi, o  $R_5-S(O)_n-$ ; R<sub>5</sub> es alquilo ( $C_1-C_4$ ), bencilo o fenilo; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno es hidrógeno, metilo o halo, n es un entero de 0 a 2; y R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> cada uno es hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_4$ ). La reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente orgánico a una temperatura entre aproximadamente 0° C. y 100° C. La reacción total puede ilustrarse como sigue:



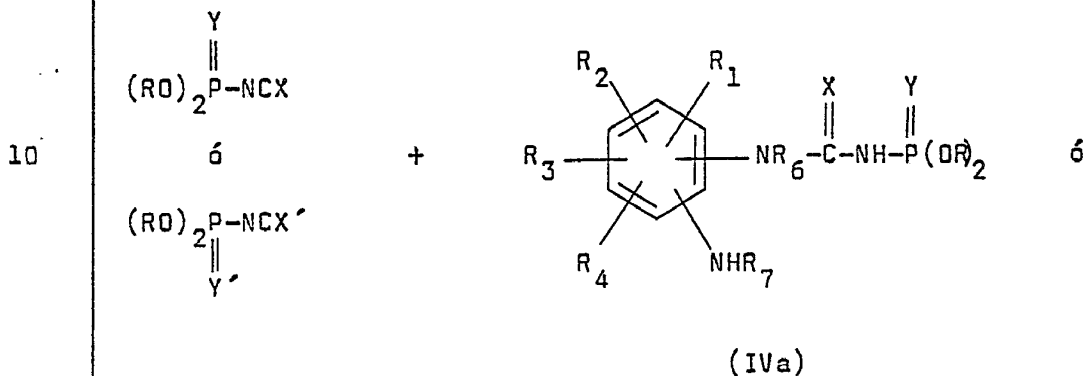


en donde R, R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, X, X', Y, Y', son como se han de finido anteriormente.

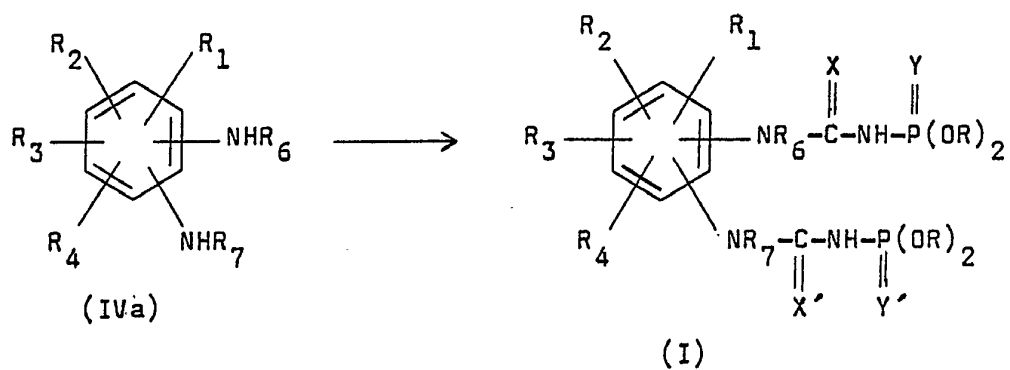
5

El monofosforoamidato intermediario de la fórmula la (IVa) ó (IVb) luego se trata con un segundo mol de cianato:  $(\text{RO})_2\text{P}(\text{Y})\text{-NCX}$  ó  $(\text{RO})_2\text{P}(\text{Y}')\text{-NCX}'$  para proporcionar el difosforo

amidato de la fórmula: (I) de la presente invención de la manera mencionada anteriormente y puede ilustrarse como sigue:

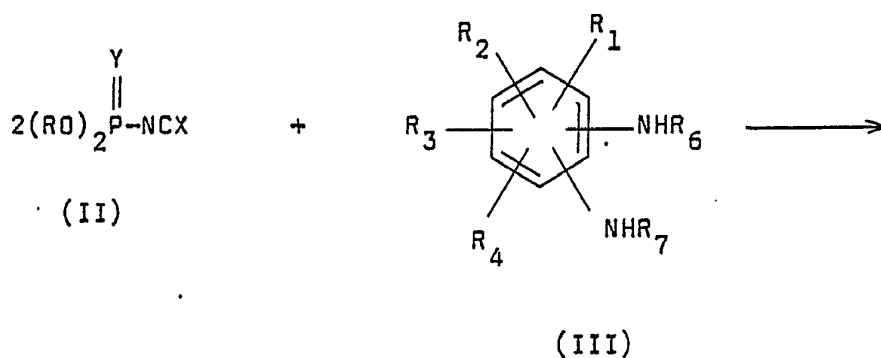


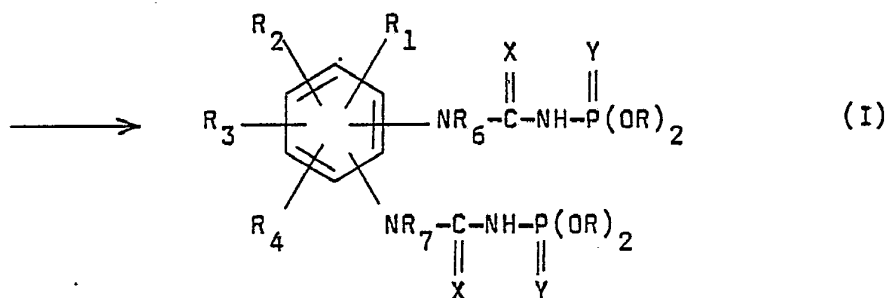
10



La reacción se realiza preferiblemente mediante la aislación del monofosforoamidato intermediario (IVa) ó (IVb) y luego haciendo reaccionar (IVa) ó (IVb) con un segundo equivalente molar de cianatidato, siempre que X es no igual a X' o Y no es igual a Y' en el difosforoamidato deseado (I).

Siempre que X = X' e Y = Y' en el difosforoamidato (II) se hacen reaccionar aproximadamente dos equivalentes molares del cianatidato (II) con un equivalente molar de dicha fenilendiamina (III) al comienzo de la reacción. La reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente orgánico a una temperatura entre aproximadamente 0° C. y 100° C. La reacción total puede ilustrarse como sigue:





en donde R, R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>; X, X', Y, Y' son como se han definido anteriormente.

5 Solventes apropiados en los cuales la reacción se puede llevar a cabo incluyen hidrocarburos clorados tales como cloroformo, cloruro de metileno, y dicloruro de etileno; aromáticos tales como benceno y tolueno, éteres dialquílicos o cíclicos; poliéteres; nitrilos tales como acetonitrilo y cetonas tales como cetona, dietilcetona y similares.

10 Las fenilendiaminas sustituidas precursoras, representadas por la fórmula III, precedente, se preparan mediante métodos conocidos. Por ejemplo, fenilendiaminas 4-sustituidas en donde R<sub>1</sub> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), se dan a conocer en la solicitud belga No. 821.176, publicada en 15 4/17/75, o la Patente alemana No. 2.450.414, publicada el 4/25/75, cuando R<sub>1</sub> es C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S → O, ó C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>, o la preparación de la fenilendiamina (III) se da a conocer en Journal of Medicinal Chemistry, 18, 1164 (1975); y cuando R<sub>1</sub> representa el sustituyente R<sub>2</sub>S → O, en donde R<sub>2</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), la 20 preparación de la fenilendiamina (III) se da a conocer en la Patente Estadounidense No. 3.929.821, concedida el 30 de Diciembre de 1975. Finalmente, cuando R<sub>1</sub> representa fenoxi en la fenilendiamina de la fórmula (III) la preparación de dicha

fenilendiamina se da a conocer en la solicitud de Patente Sud Africana No. 72/9076. Ilustrativas de las otras fenilendiaminas son: 2-cloro-p-fenilendiamina, 4-cloro-o-fenilendiamina, 4-fluor-o-fenilendiamina, 4-metil-o-fenilendiamina, 2-n-propil-p-fenilendiamina, 2-fenoxi-p-fenilendiamina, 4-n-propilsulfonil-o-fenilendiamina, 4-n-propilsulfonil-o-fenilendiamina, 4,5-dicloro-o-fenilendiamina, 6-cloro-m-fenilendiamina, 6-metil-fenilendiamina, 4,5-dimetil-o-fenilendiamina, 2,3,4,5-tetrametil-o-fenilendiamina, 4-benciloxi-o-fenilendiamina, 4-n-butil-o-fenilendiamina, N,N-dimetil-o-fenilendiamina, N-metil-o-fenilendiamina, y los equivalentes de las mismas que se emplean en estas reacciones.

De manera de facilitar un entendimiento adicional de la presente invención, se presentan los siguientes ejemplos principalmente con el propósito de ilustrar ciertos detalles mas específicos de la misma. La invención no debe considerarse limitada por los mismos excepto según se define en las cláusulas. A menos que se indique lo contrario, todas las partes son en peso.

#### EJEMPLO 1

##### Tetraetil-(o-fenilentiocarbamoil)difosforoamidato.

Una solución de 39,0 g. de dietil fosforoisotiocianatidato en 100 ml. de cloroformo se enfría en un baño de hielo. A esta solución fría se agita lentamente 10,8 g. de o-fenilendiamina. Se observa una exoterma muy suave. La solución color castaño oscuro homogénea se agita durante varios minutos en el baño de hielo, y luego se deja calentar a temperatura ambiente. La solución luego se calienta a reflujo durante 1 hora, se enfría y el solvente se evapora bajo presión

reducida. Los sólidos pastosos residuales P.f. 123 a 127° C., se suspenden en acetato de etilo y se filtran para proporcionar 40,4 g. (81 %) de cristales blancos con p.f. 134,5 - 135,5° C. (des.). Recristalización en 300 ml. de dicloruro de etileno proporciona 32,5 g. (65 %) de cristales incoloros grandes con p.f. 135,5 - 136,5° C. Los espectros de infrarrojo de resonancia magnética protónica confirman la identidad del material.

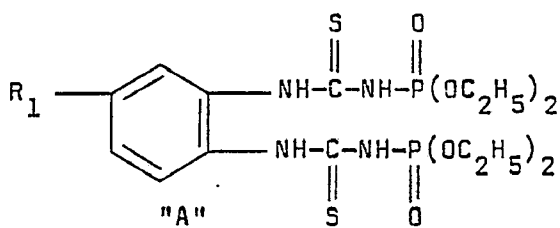
Análisis calculado para  $C_{16}H_{28}N_4O_6P_2S_2$ : C = 38,55; H = 5,66; P = 12,43. Hallado: C = 38,72; H = 5,84; P = 12,12.

Empleando dimetil fosforoisotiocianatidato o diisopropil fosforoisotiocianatidato en lugar de dietil fosforoisotiocianatidato en la reacción precedente, se obtienen metil-(o-fenilentiocarbamoil) difosforoamidato, tetraisopropil-(o-fenilentiocarbamoil) difosforoamidato, respectivamente.

#### EJEMPLO 2

Preparación de Tetraetil-(4-sustituído-o-fenilentiocarbamoil)-difosforoamidatos.

Los siguientes compuestos "A" se preparan utilizando el método proporcionado en el Ejemplo 1 anteriormente reemplazando o-fenilendiamina con una 4-sustituído-o-fenilendiamina, cuyo sustituyente ( $R_1$ ) se define mas adelante:

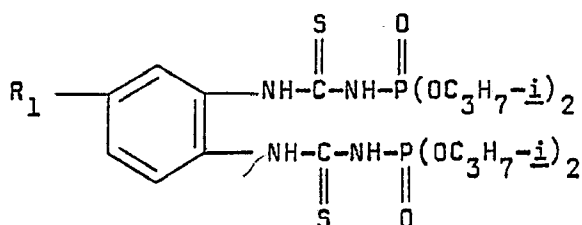


en donde  $R_1$  es: Cl, Br,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $i-C_3H_7$ ,  $n-C_3H_7$ ,  $n-C_4H_9$ ,  
 $CH_3O$ ,  $C_2H_5O$ ,  $n-C_3H_7O$ ,  $i-C_3H_7O$ ,  $n-C_4H_9O$ ,  $t-C_4H_9O$ ,  $i-C_4H_9O$ ,  
 $CH_3S$ ,  $C_2H_5S$ ,  $n-C_3H_7S$ ,  $i-C_3H_7S$ ,  $n-C_4H_9S$ ,  $C_6H_5CH_2S$ ,  $C_6H_5CH_2O$ ,  
 $C_6H_5O$ ,  $C_6H_5S$ ,  $C_6H_5S \rightarrow O$ ,  $C_6H_5SO_2$ ,  $CH_3S \rightarrow O$ ,  $C_2H_5S \rightarrow O$ ,  $n-C_3H_7S$   
 5  $\rightarrow O$ ,  $n-C_4H_9S \rightarrow O$ ,  $C_6H_5CH_2S \rightarrow O$ ,  $CH_3SO_2$ ,  $n-C_3H_7-SO_2$ ,  $n-C_4H_9SO_2$ ,  
 $C_6H_5CH_2SO_2$ .

### EJEMPLO 3

Preparación de Tetraisopropil-(4-sustituído-o-fenilentiocarbamoil)difosforoamidatos.

10 Los siguientes compuestos "B" se preparan mediante el método del Ejemplo 1 reemplazando dietilfosfonil isotiocianato con diisopropoxifosfinil isotiocianato y utilizando o-fenilendiaminas con sustituyentes  $R_1$  en la posición 4.



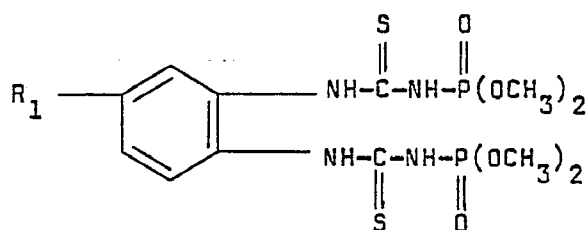
"B"

15 en donde  $R_1$  es: Cl, Br,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $i-C_3H_7$ ,  $n-C_3H_7$ ,  $n-C_4H_9$ ,  
 $CH_3O$ ,  $C_2H_5O$ ,  $n-C_3H_7O$ ,  $i-C_3H_7O$ ,  $n-C_4H_9O$ ,  $t-C_4H_9O$ ,  $i-C_4H_9CH_3S$ ,  
 $C_2H_5S$ ,  $n-C_3H_7S$ ,  $i-C_3H_7S$ ,  $n-C_4H_9S$ ,  $C_6H_5CH_2S$ ,  $C_6H_5CH_2O$ ,  $C_6H_5O$ ,  
 $C_6H_5S$ ,  $C_6H_5S \rightarrow O$ ,  $C_6H_5SO_2$ ,  $C_6H_5CH_2S \rightarrow O$ ,  $CH_3S \rightarrow O$ ,  $C_2H_5S \rightarrow O$ ,  
 $n-C_3H_7S \rightarrow O$ ,  $n-C_4H_9S \rightarrow O$ ,  $CH_3SO_2$ ,  $n-C_4H_9SO_2$ ,  $C_6H_5CH_2SO_2$ .

EJEMPLO 4Preparación de Tetrametil-(4-sustituído-o-fenilentiocarbamoil) difosforoamidatos.

5

Los siguientes compuestos "C" se preparan mediante el método del Ejemplo 1 reemplazando o-fenilendiamina con 4-sustituído-o-fenilendiamina cuyo sustituyente ( $R_1$ ) se define mas adelante:



"C"

10

en donde  $R_1$  es Cl, Br,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $i-C_3H_7$ ,  $n-C_3H_7$ ,  $n-C_4H_9$ ,  $CH_3O$ ,  $C_2H_5O$ ,  $n-C_3H_7O$ ,  $i-C_3H_7O$ ,  $n-C_4H_9O$ ,  $t-C_4H_9O$ ,  $CH_3S$ ,  $C_2H_5S$ ,  $n-C_3H_7S$ ,  $2-C_3H_7S$ ,  $n-C_4H_9S$ ,  $C_6H_5CH_2S$ ,  $C_6H_5CH_2O$ ,  $C_6H_5O$ ,  $C_6H_5S$ ,  $C_6H_5S \rightarrow O$ ,  $C_6H_5SO_2$ ,  $CH_3S \rightarrow O$ ,  $C_2H_5S \rightarrow O$ ,  $n-C_3H_7S \rightarrow O$ ,  $n-C_4H_9S \rightarrow O$ ,  $C_6H_5CH_2S \rightarrow O$ ,  $CH_3SO_2$ ,  $n-C_3H_7SO_2$ ,  $n-C_4H_9SO_2$ ,  $C_6H_5CH_2SO_2$ .

EJEMPLO 5

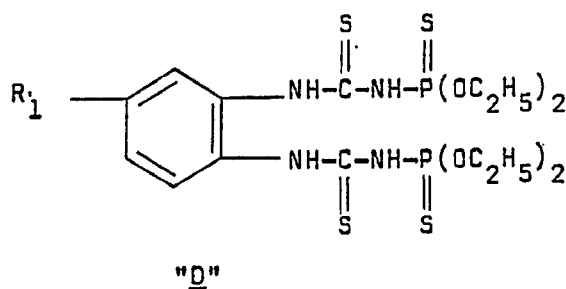
15

Preparación de Tetraetil-(4-sustituído-o-fenilentiocarbamoil) difosforotioimidatos.

20

Los siguientes compuestos "D" se preparan mediante el método del Ejemplo 1 reemplazando o-fenilendiaminas con 4-sustituído-o-fenilendiaminas y dietoxifosfinilisotiocianato con dietoxifosfiniltioilisocianato. Los sustituyentes  $R_1$

en la o-fenilendiaminas y los productos D son definidos como sigue:

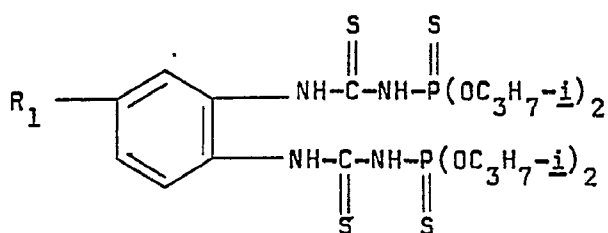


en donde R<sub>1</sub> es: hidrógeno, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,  
 5 *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>3</sub>O, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O, *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O, *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O, *t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O, *i*-  
 -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O, CH<sub>3</sub>S, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S, *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>S, *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>S, *m*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>S, CH<sub>3</sub>S→O,  
 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S→O, *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>S→O, *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>S→O, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>S, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O,  
 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S→O, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>S→O, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, *n*-  
 -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>.

#### EJEMPLO 6

10 Preparación de Tetraisopropil-(4-sustituído-o-fenilentiocarbamoil)difosforotioamidatos.

15 Los siguientes compuestos "E" se preparan mediante el método del Ejemplo 1 reemplazando dietilfosfonil isotiocianato con diisopropilfosfinotioil isocianato y utilizando o-fenilendiaminas con sustituyentes R<sub>1</sub> en la posición 4.



"E"

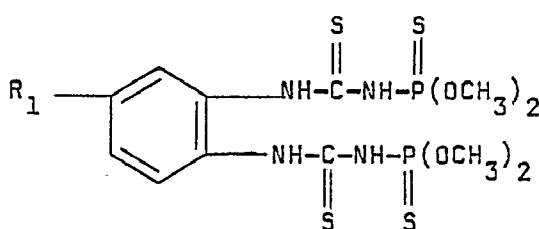
en donde  $R_1$  es hidrógeno, Cl, Br,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\textit{i}-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\textit{n}-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\textit{n}-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ,  $\textit{n}-\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$ ,  $\textit{i}-\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$ ,  $\textit{n}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$ ,  $\textit{t}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{S}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$ ,  $\textit{n}-\text{C}_3\text{H}_7\text{S}$ ,  $\textit{i}-\text{C}_3\text{H}_7\text{S}$ ,  $\textit{n}-\text{C}_4\text{H}_9\text{S}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{S} \rightarrow \text{O}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S} \rightarrow \text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{S} \rightarrow \text{O}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{S} \rightarrow \text{O}$ ,  $\textit{n}-\text{C}_3\text{H}_7\text{S} \rightarrow \text{O}$ ,  $\textit{n}-\text{C}_4\text{H}_9\text{S} \rightarrow \text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ,  $\textit{n}-\text{C}_4\text{H}_9\text{SO}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{SO}_2$ .

## EJEMPLO 7

Preparación de Tetrametil-(4-sustituído-o-fenilentiocarbamoil) difosfortioamidatos.

10

Los siguientes compuestos "F" se preparan mediante el método del Ejemplo 1 reemplazando dietilfosfinil isotiocianato con dimetilfosfinotioil isotiocianato y o-fenilendiamina con 4-sustituído-o-fenilendiaminas en donde el sustituyente  $R_1$  es definido mas adelante en el producto "F".



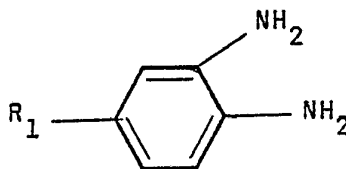
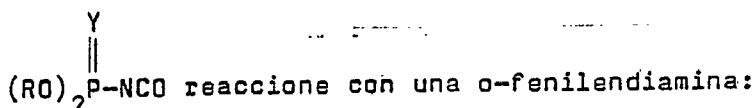
"F"

en donde  $R_1$  es hidrógeno, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $i-C_3H_7$ ,  $n-C_3H_7$ ,  
 $n-C_4H_9$ ,  $CH_3O$ ,  $C_2H_5O$ ,  $n-C_3H_7O$ ,  $i-C_3H_7O$ ,  $n-C_4H_9O$ ,  $t-C_4H_9O$ ,  $CH_3S$ ,  
 $C_2H_5S$ ,  $n-C_3H_7S$ ,  $i-C_3H_7S$ ,  $n-C_4H_9S$ ,  $C_6H_5CH_2S$ ,  $C_6H_5CH_2O$ ,  $C_6H_5O$ ,  
 $C_6H_5S$ ,  $C_6H_5S \rightarrow O$ ,  $C_6H_5SO_2$ ,  $C_6H_5CH_2S \rightarrow O$ ,  $CH_3S \rightarrow O$ ,  $C_2H_5S \rightarrow O$ ,  
 $n-C_3H_7S \rightarrow O$ ,  $n-C_4H_9S \rightarrow O$ ,  $CH_3SO_2$ ,  $n-C_4H_9SO_2$ ,  $C_6H_5CH_2SO_2$ .

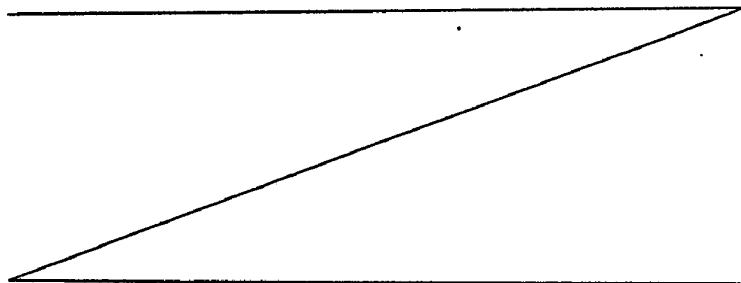
### EJEMPLO 8

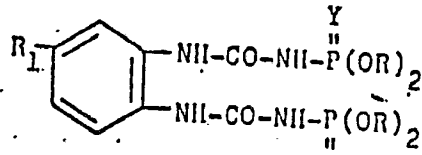
#### Preparación de Tetraalquil-(4-sustituído-o-fenilencarbamoil)- difosforamidatos.

Los siguientes compuestos "G" se preparan mediante el método del Ejemplo 1 dejando que el isocianato:

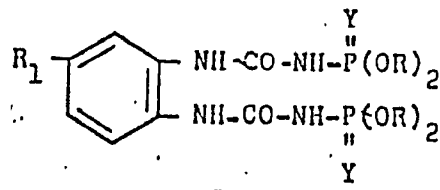


en donde R,  $R_1$  e Y son como se han definido para el producto "G".

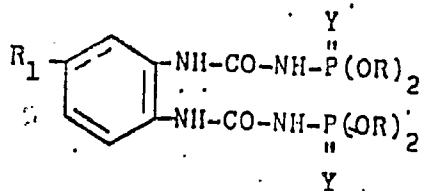




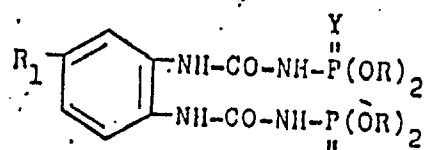
$\text{R}_1$	"g"	Y	R
Cl		O	$\text{C}_2\text{H}_5$
Cl		O	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
Cl		O	$\text{CH}_3$
Br		O	$\text{C}_2\text{H}_5$
Cl		S	$\text{C}_2\text{H}_5$
Cl		S	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
Cl		S	$\text{CH}_3$
Br		S	$\text{CH}_3$
$\text{CH}_3$		O	$\text{CH}_3$
$\text{CH}_3$		O	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
$\text{CH}_3$		O	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{CH}_3$		S	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{CH}_3$		S	$\text{CH}_3$
$\text{CH}_3$		S	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
$\text{C}_4\text{H}_9$		O	$\text{CH}_3$
$\text{C}_4\text{H}_9$		O	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{C}_4\text{H}_9$		O	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
$\text{C}_4\text{H}_9$		S	$\text{CH}_3$
$\text{C}_4\text{H}_9$		S	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{C}_4\text{H}_9$		S	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
$\text{C}_4\text{H}_9$		S	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{CH}_3\text{O}$		O	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
$\text{CH}_3\text{O}$		O	$\text{CH}_3$
$\text{CH}_3\text{O}$		O	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{CH}_3\text{O}$		O	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
$\text{CH}_3\text{O}$		S	$\text{CH}_3$
$\text{CH}_3\text{O}$		S	$\text{C}_2\text{H}_5$



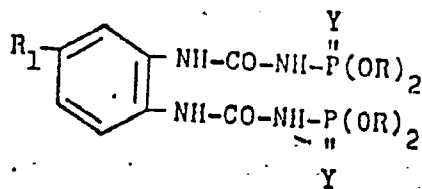
<u>R<sub>1</sub></u>	<u>G</u>	<u>Y</u>	<u>R</u>
CH <sub>3</sub> O		0	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
CH <sub>3</sub> O		S	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
CH <sub>3</sub> O		0	1-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
CH <sub>3</sub> O		S	1-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
CH <sub>3</sub> O		0	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O		0	CH <sub>3</sub>
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O		0	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O		0	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O		S	CH <sub>3</sub>
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O		S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O		S	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O		0	CH <sub>3</sub>
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O		0	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O		0	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O		S	CH <sub>3</sub>
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O		S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O		S	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
CH <sub>3</sub> S		0	CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> S		0	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
CH <sub>3</sub> S		S	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
n-BuS		S	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
n-BuS		0	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>



<u>R<sub>1</sub></u>	<u>G</u>	<u>Y</u>	<u>R</u>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> S		0	CH <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> S		S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> S		0	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> S		0	<u>1</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> S		S	<u>1</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O		0	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O		S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O		0	<u>1</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O		0	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O		S	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O		0	CH <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O		0	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O		0	<u>1</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O		S	CH <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O		S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O		S	<u>1</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S		0	CH <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S		0	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S		0	<u>1</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S		S	CH <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S		S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S		S	<u>1</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S → 0		0	CH <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S → 0		0	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>



$\text{R}_1$	$\text{Y}$	$\text{R}$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S} \rightarrow \text{O}$	O	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S} \rightarrow \text{O}$	S	$\text{CH}_3$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S} \rightarrow \text{O}$	S	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S} \rightarrow \text{O}$	S	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$	O	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$	O	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$	S	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$	S	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S} \rightarrow \text{O}$	O	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S} \rightarrow \text{O}$	S	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S} \rightarrow \text{O}$	O	$\text{n-C}_4\text{H}_9$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S} \rightarrow \text{O}$	S	$\text{n-C}_4\text{H}_9$
$\text{CH}_3\text{S} \rightarrow \text{O}$	O	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{CH}_3\text{S} \rightarrow \text{O}$	S	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{n-C}_3\text{H}_7\text{S} \rightarrow \text{O}$	S	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{n-C}_3\text{H}_7\text{S} \rightarrow \text{O}$	O	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{n-C}_3\text{H}_7\text{S} \rightarrow \text{O}$	S	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{n-C}_4\text{H}_9\text{S} \rightarrow \text{O}$	O	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
$\text{n-C}_4\text{H}_9\text{S} \rightarrow \text{O}$	S	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
$\text{CH}_3\text{SO}_2$	O	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{n-C}_4\text{H}_9\text{SO}_2$	O	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{CH}_3\text{SO}_2$	S	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{n-C}_4\text{H}_9\text{SO}_2$	S	$\text{C}_2\text{H}_5$
$\text{CH}_3\text{SO}_2$	O	$\text{1-C}_3\text{H}_7$
$\text{CH}_3\text{SO}_2$	S	$\text{1-C}_3\text{H}_7$



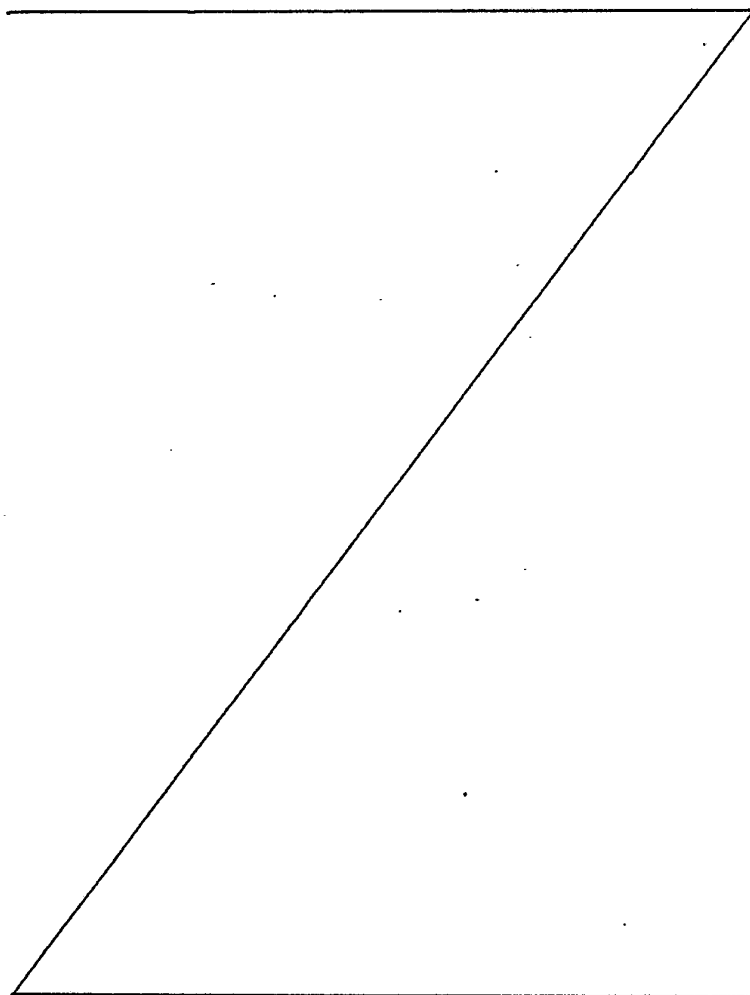
<u>R<sub>1</sub></u>	<u>Y</u>	<u>R</u>
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> SO <sub>2</sub>	O	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> SO <sub>2</sub>	S	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
H	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
H	S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
H	O	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
H	S	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
H	O	CH <sub>3</sub>
H	S	CH <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	O	CH <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	O	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	S	CH <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	S	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>

EJEMPLO 9

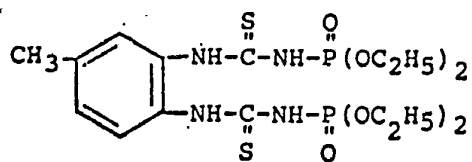
Los siguientes compuestos "H" se preparan mediante el método del Ejemplo 1, en donde un isocianato o isocianato apropiado

(RO)<sub>2</sub> $\overset{\text{Y}}{\parallel}$ P-NCX, se hace reaccionar con fendiaminas utilizando tolueno en lugar de cloroformo para recuperar un sólido blanco con:

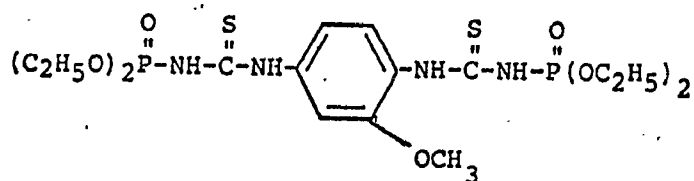
5



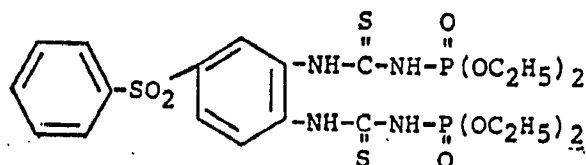
Product "H"	p. f (en °C)
$  \begin{array}{c}  \text{O} \quad \text{S} \quad \text{O} \\  \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\  (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{S} \quad \text{O}  \end{array}  $	143-145
$  \begin{array}{c}  \text{O} \quad \text{S} \quad \text{O} \\  \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\  (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{S} \quad \text{O}  \end{array}  $	147-149
$  \begin{array}{c}  \text{S} \quad \text{O} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{S} \quad \text{O} \\  \text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{S} \quad \text{O}  \end{array}  $	144-146
$  \begin{array}{c}  \text{S} \quad \text{O} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{S} \quad \text{O} \\  \text{C}_6\text{H}_5-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{S} \quad \text{O}  \end{array}  $	98-100
$  \begin{array}{c}  \text{O} \quad \text{S} \quad \text{O} \\  \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\  (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{S} \quad \text{O}  \end{array}  $	158-139
$  \begin{array}{c}  \text{O} \quad \text{S} \quad \text{O} \\  \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\  (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{Cl})_2-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{S} \quad \text{O}  \end{array}  $	148-149
$  \begin{array}{c}  \text{S} \quad \text{S} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{S} \quad \text{S} \\  \text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{S} \quad \text{S}  \end{array}  $	142-144
$  \begin{array}{c}  \text{S} \quad \text{O} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{S} \quad \text{O} \\  \text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{S} \quad \text{O}  \end{array}  $	144-146



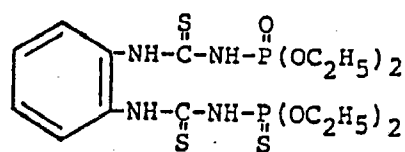
139-141



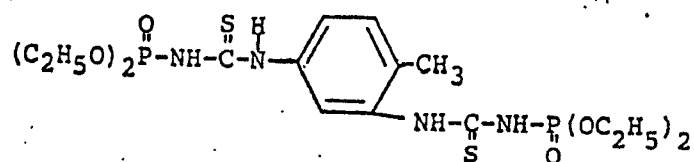
143-144



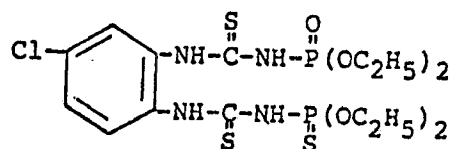
142-143



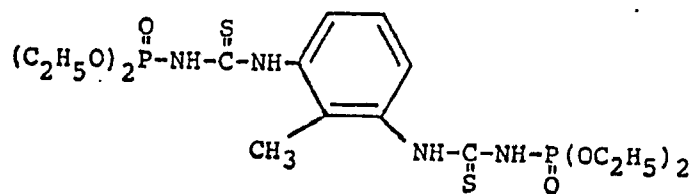
136-137



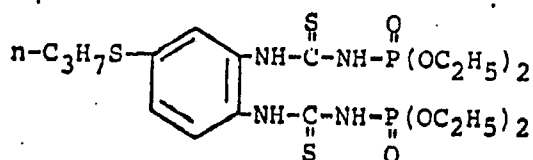
132-133



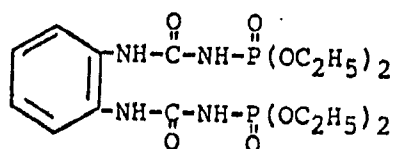
125-127



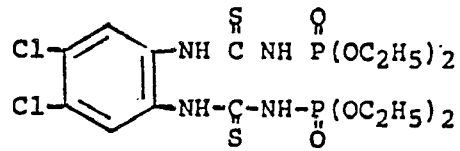
155-156



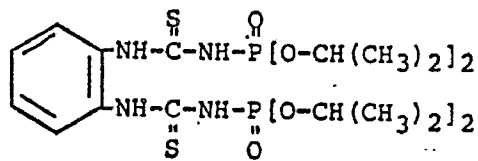
95-97



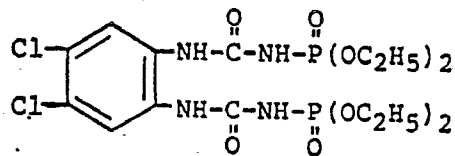
144-146



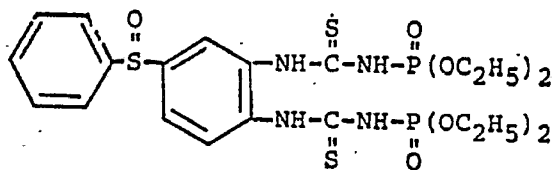
168-169



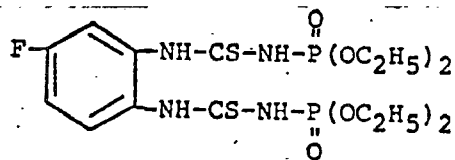
134-141



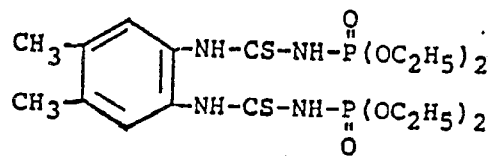
160-162



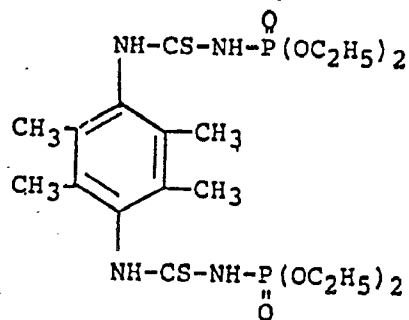
123-125



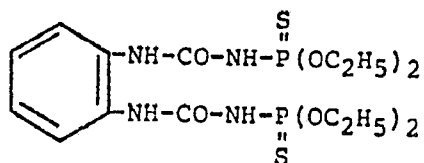
148-150



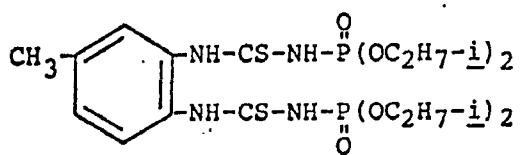
143-146



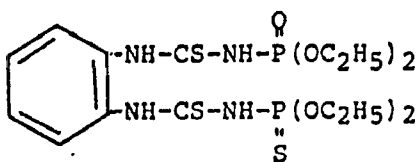
185-188



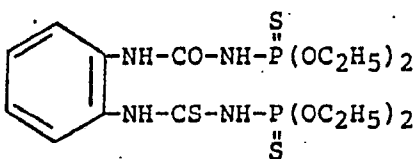
166-170



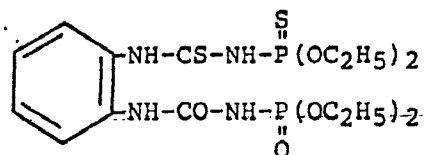
134-141



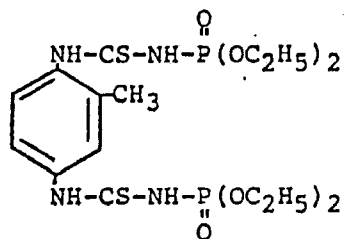
142-145



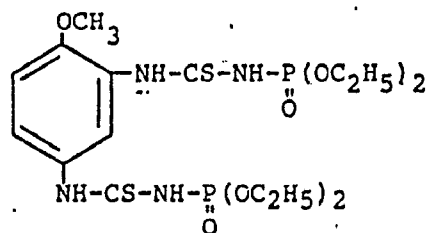
144-147



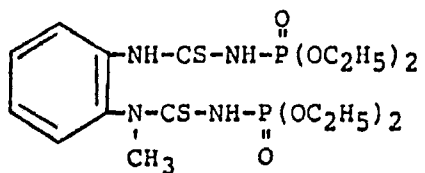
123-126



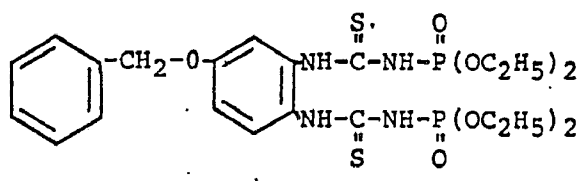
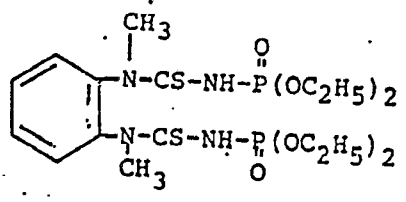
---



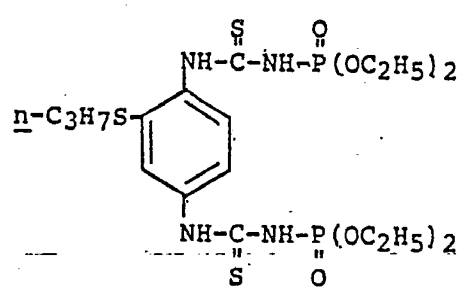
125-126



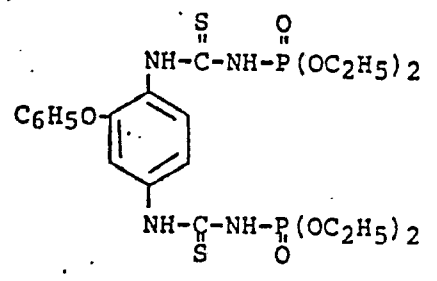
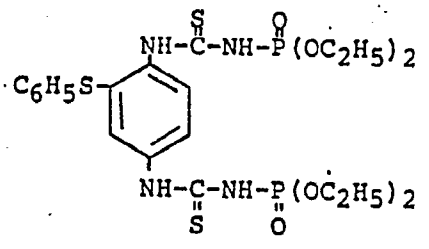
125-128



123-126



126-129



EJEMPLO 10Preparación de O,O-diethyl-(2-aminofenil)tiocarbamoilfosforamidotioato.

5 Una mezcla de 10,8 g. de o-fenilendiamina y 350 ml. de tolueno seco se enfría a 0° C. bajo nitrógeno. Se agrega gota a gota con agitación una solución de 23,8 g. (18,74 ml.) de dietoxifosfinilisotiocianato recién destilado y 20 ml. de tolueno. Luego de completarse la adición del isotiocianato, la mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 10 horas y luego se calienta a 45° C. y se agita durante 48 horas para completar la reacción, la mezcla se enfría 20° C. y se filtra para proporcionar el compuesto del encabezamiento con un sólido gris pálido que se lava con dos porciones de 50 ml. de éter. (20,3 g.; 64 % de rendimiento). El producto es homogéneo en cromatografía por capa delgada (ccp) y 15 tiene un punto de fusión de 106,0° C. a 107,0° C.

EJEMPLO 11Preparación de Dietil o-[3-(dietoxifosfinotioil)fenil]tiocarbamoilfosforamidato.

20 Una muestra de 20,0 g. (0,065 moles) de O,O-diethyl-(2-aminofenil)tiocarbamoilfosforamidotioato se suspende en 200 ml. de tolueno seco a 0° C. bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega gota a gota con agitación una solución de aproximadamente 0,069 moles de dietoxifosfinil isotiocianato en tolueno seco. Cuando se completa la adición, la mezcla se 25 calienta a temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. Luego se agita a 45° C. durante 24 horas.

La mezcla se concentra en vacío hasta un volumen de aproximadamente 100 ml. y se diluye con 50 ml. de éter

anhidro. La mezcla se enfría dos horas a 0° C. y luego se filtra para proporcionar 25,2 g. del compuesto del encabezamiento como un polvo levemente gris. El material se purifica agitando como una suspensión en tolueno caliente y enfriando en hielo. La mezcla se filtra para proporcionar 21,6 g. de producto puro como un sólido levemente gris con un punto de fusión de 135,0° C. a 137,0° C.

#### EJEMPLO 12

##### Preparación de Dietoxifosfinil isotiocianato.

A una mezcla de 8,02 g. de tiocianato de sodio seco en 100 ml. de tolueno seco a 0° C., bajo una atmósfera de nitrógeno se agrega gota a gota con agitación 13,1 ml. (16,6 g.) de dietil fosforcloridato. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 20 horas. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de Celete y la almohadilla se lava con dos porciones de 50 ml. de tolueno. El filtrado se lava con 50 ml. de solución de bicarbonato de sodio al diez por ciento helada, 50 ml. de agua helada y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtra y el filtrado se utiliza sin purificación adicional en reacciones subsiguientes.

#### EJEMPLO 13

##### Preparación de Dietoxitiofosfinoil isotiocianato.

A una mezcla de 33,2 g. de tiocianato de sodio seco y 300 ml. de acetonitrilo de calidad espectral seco a 0° C. se agrega gota a gota a una agitación en atmósfera de nitrógeno 85 ml. de dietil fosforcloridato. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita 48 horas. La mezcla se

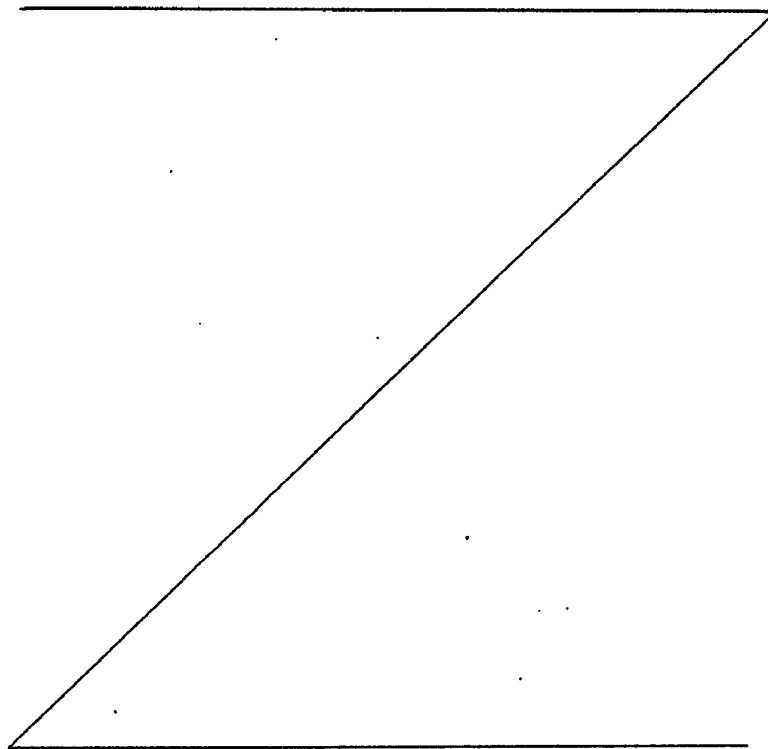
filtra a través de Celete y el filtrado se concentra en vacío para proporcionar un líquido oleoso. El líquido se destila bajo presión reducida para proporcionar 490 g. de producto puro. El punto de ebullición es 45,02 C./0,15 mm.

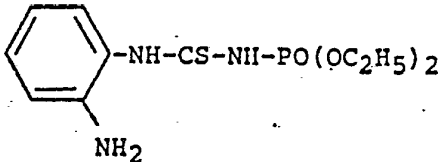
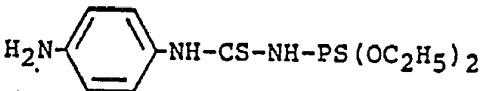
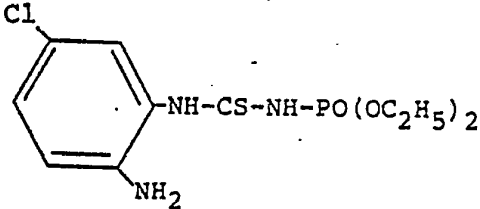
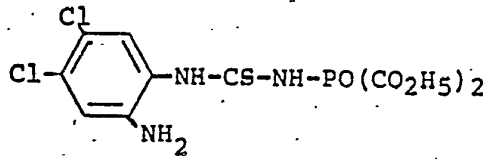
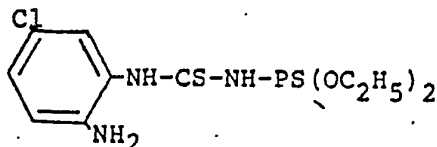
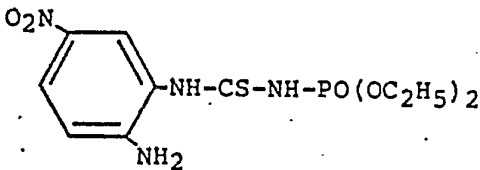
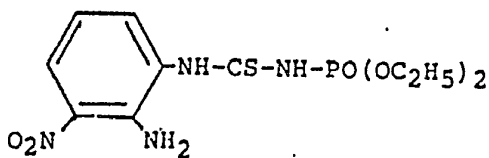
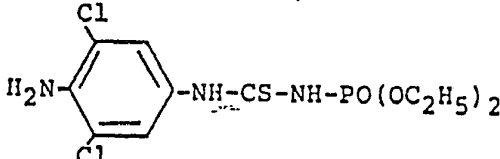
5

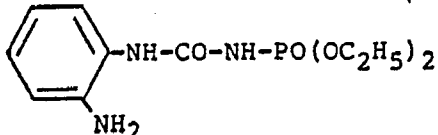
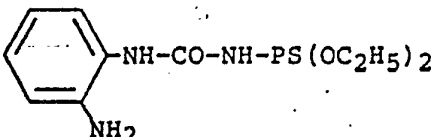
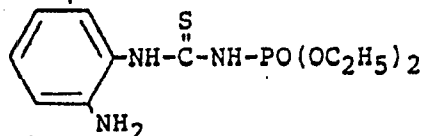
EJEMPLO 14

Empleando el método del Ejemplo 10, se preparan los siguientes compuestos sustituyendo ya sea o-fenilendiamina ó dietoxifosfinil isotiocianato apropiado o ó m ó p-fenilendiamina ó dialcoxifosfinil isotiocianato ó dialcoxifosfinil isotiocianato para proporcionar el intermediario: dialquil(fenil ó o ó m-amino sustituido)tiocarbamoilfosforamidato.

10



<u>Compuesto</u>	<u>p.f. °C</u>
	122-125
	128-130
	130-133
	165-167
	120-121
	144-146
	137-139
	145-148

<u>Compuesto</u>	<u>p.f. °C.</u>
 <chem>Nc1ccccc1NC(=O)NPO(OC)OC</chem>	147-152
 <chem>Nc1ccccc1NC(=O)NPS(OC)OC</chem>	133-136
 <chem>Nc1ccccc1NC(=S)NPO(OC)OC</chem>	100-103

EJEMPLO 15Preparación de Dietoxifosfinotioil isotiocianato.

5 A una mezcla de 97,2 g. de isotiocianato de potasio seco y 188,6 g. de O,O-dietil tiofosforil cloruro en 500 ml. de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se agita a 65° C. durante 4 horas y luego se somete a reflujo durante 1,5 horas. El solvente se evapora a presión reducida y el residuo se disuelve en benceno. La solución de benceno se lava dos veces con salmuera se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora. El residuo se destila a 70 - 72°/0,38 Torr para proporcionar el compuesto del encabezamiento  $n_D^{25}$  1,5293.

10 Similarmente, sustituyendo O,O-dietil tiofosforil cloruro con O,O-diisopropil tiofosforil cloruro en el procedimiento precedente proporciona diisopropoxifosfinotioil isotiocianato, mientras que sustitución con O,O-dibutiltiofosforil cloruro proporciona dibutoxifosfinotioil isotiocianato.

EJEMPLO 16Preparación de Dietoxifosfinil isotiocianato.

20 El compuesto del encabezamiento se prepara dejando que dietilfosforcloridato y tiocianato de amonio reaccionen en benceno; p.eb. 76° C. a 83°/0,5 Torr;  $n_D^{25}$  1,4758.

Similarmente, se preparan diisopropoxifosfinil isotiocianato, dimetoxifosfinil isotiocianato, dibutilfosfinil isotiocianato y dipropoxifosfinil isotiocianato.

EJEMPLO 17Preparación de Dimetoxifosfinotioil isotiocianato.

25 El compuesto del encabezamiento se prepara de acuerdo con el método de L.I. Samaraj, O.I. Kolodjaznij, y G.L.

Derkarsch [Angewandte Chemie International Edition, 1, 618 (1968)].

5 Similarmente, se preparan dietoxifosfinotioil isocianato, diisopropoxifosfinotioil isocianato, dimetoxifosfinil isocianato, dietoxifosfinil isocianato, dipropoxifosfinil isocianato, dibutilfosfinil isocianato y diisopropoxifosfinil isocianato.

#### EJEMPLO 18

10 Preparación de Tetraetil-(4-feniltio-o-fenilentiocarbamoil)-difosforoamidato.

Una muestra de 0,01 mol de dietoxifosfinil isocianato se agita en tolueno en un baño de hielo y se agrega gota a gota 1 g. de 4-feniltio-o-fenilendiamina en tolueno seco. La mezcla luego se deja calentar a temperatura ambiente y se filtra durante 16 horas. La mezcla se vierte en H<sub>2</sub>O y se extrae con tolueno. Los extractos se secan y se evaporan hasta sequedad. El aceite residual se disuelve en 10 ml. de CHCl<sub>3</sub> y se cromatografía en una columna de FLOROSIL<sup>R</sup> utilizando Et<sub>2</sub>O como eluente. Se obtienen dos fracciones con un p.f. 69° C. a 72° C. y p.f. 70° C. a 72° C. Tienen recristalización en acetona/Et<sub>2</sub>O/hexano proporciona el compuesto del encabezamiento, p.f. 70° C. a 72° C.

15  
20

#### EJEMPLO 19

25 Eficacia de Tetralquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ésteres de fenilentiocarbamoil-difosforoamidato contra diversos helmintos en ratones.

Ratones suizos Webster de seis semanas de vida se inoculan oralmente con Namatospiroides dubins, Hymenolepis nana y Aspicularis tetraptera, 18 días después de la inocula-

ción los ratones se tratan con el nivel de dieta de droga apropiada durante siete días. Para administración de dosis oral única (DOU) el compuesto se mezcla a fondo con 0,1 % de agar y se intuba oralmente a la dosificación requerida 22 días después de la infección. 10 a 15.000 huevos Ascaris suum infecciosos se administran a ratones después de un día en medicación con dieta 3 días antes de la administración de una dosis oral única. La determinación de la eficacia se revisa contando todos los N. dubius en los ratones tratados versus el promedio de control para la ausencia o presencia de estos parásitos en ratones tratados es el criterio para determinar la actividad. Para la actividad de A. suum se utilizó el siguiente criterio. La reacción o eliminación de patología de pulmón el número total de larvas en el pulmón de los animales tratados se comparó con las larvas en el pulmón recuperadas de los controles. Los datos se resumen en la Tabla I mas adelante.

#### Dieta

La dieta utilizada en el procedimiento de ensayo es una comida comercial convencional para ratones que contiene carne y harina de hueso, leche desnatada, seca, harina de germen de trigo, harina de pescado, harina de hígado de animal, pulpa de remolacha seca, maíz extendido molido, acetim de avena, harina de soja, harina de alfalfa deshidratada, melazas de caña, grasa animal preservada, con BHA, suplemento de vitamina B-12, pantotenato de calcio, cloruro de calcio, ácido fólico, suplemento de riboflavina, levadura, secada de cerveza, tiamina, niacina, suplemento de vitamina A, esteroide de planta activada con D, suplemento de vitamina E, fosfato dicálcico, sal iodada, citrato de amonio férrico, óxido de

hierro, óxido de manganeso, carbonato de cobalto, óxido de co  
bre, y óxido de zinc, y el nivel deseado del compuesto de en-  
sayo.

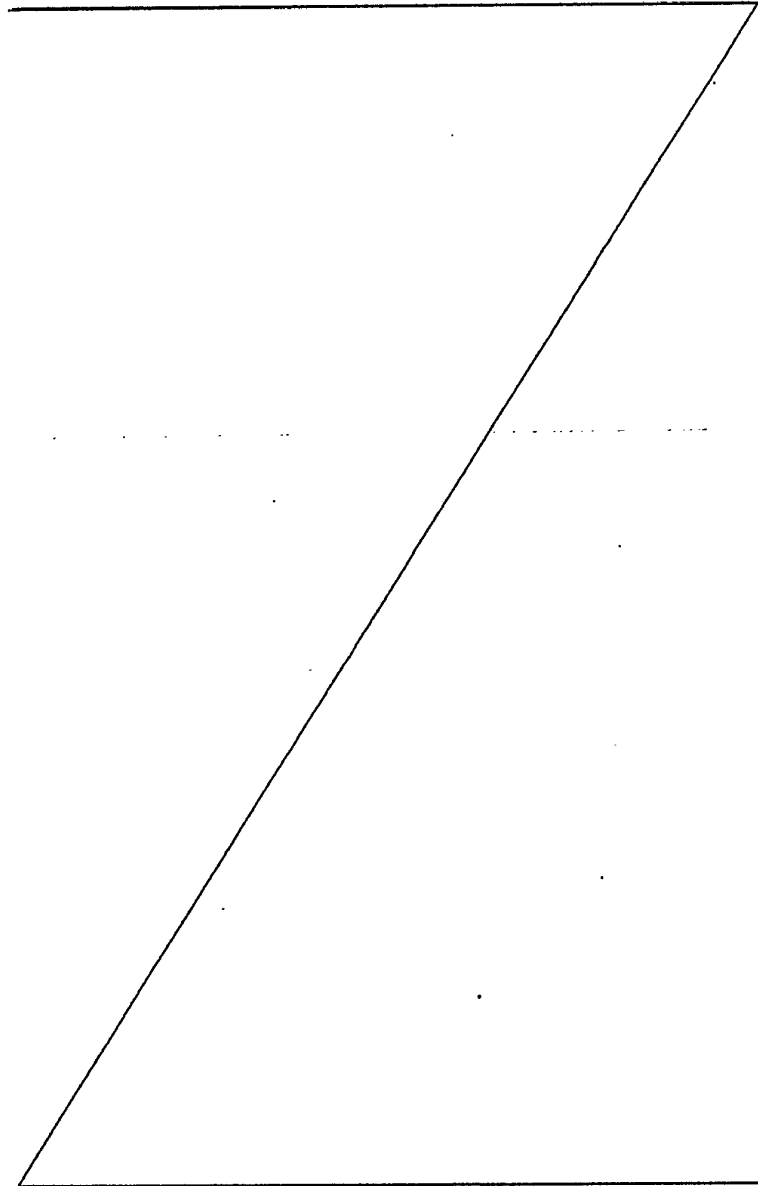


Tabla I  
Evaluación Ratón/Helmintho

Compuesto									Medicacion* en %	N. dubius	A. tetraaptera	H. nana
R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R	Y	Y'	X	X'						
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	0,025	Inactivo	Activo	Activo		
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	0,0125	Inactivo	Activo	Inactivo		
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	50	Inactivo	Activo	Activo		
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	0,05	Inactivo	Activo	Activo		
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	25	Inactivo	Inactivo	Inactivo		
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	0,05	Inactivo	Activo	Activo		
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	25	Inactivo	Activo	Activo		
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	0,05	Inactivo	Activo	Activo		
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	25	Inactivo	Inactivo	Inactivo		
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	0,05	Inactivo	Activo	Activo		
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	25	Inactivo	Activo	Activo		
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	0,05	Inactivo	Activo	Activo		
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	50	Inactivo	Activo	Activo		
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	0,05	Inactivo	Activo	Activo		
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	50	Inactivo	Activo	Activo		

\* % - concentración en dieta  
Enteros = dosis oral única en mg/kg.

**Tabla I**  
**Evaluación Ratón/Helminto**

Compuesto							Medicaci en %
R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R	Y	Y'	X	X'	
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	O	S	S	0,02 0,01 50
H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	O	S	S	0,05 25
H		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	O	S	S	0,05 25
H	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	O	S	S	0,05 25
H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	O	S	S	0,05 25
H		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	O	S	S	0,05 50
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	S	S	S	0,05 50

\* % - concentración en dieta

Enteros = dosis oral única en mg/kg.

ite

	Medicacion* en %	<u>N. dubius</u>	<u>A. tetraoptera</u>	<u>H. nana</u>
X				
S	0,025	Inactivo	Activo	Activo
S	0,0125	Inactivo	Activo	Inactivo
S	50	Inactivo	Activo	Activo
	0,05	Inactivo	Activo	Activo
	25	Inactivo	Inactivo	Inactivo
S	0,05	Inactivo	Activo	Activo
S	25	Inactivo	Activo	Activo
S	0,05	Inactivo	Activo	Activo
S	25	Inactivo	Inactivo	Inactivo
S	0,05	Inactivo	Activo	Activo
S	25	Inactivo	Inactivo	Inactivo
S	0,05	Inactivo	Activo	Activo
S	50	Inactivo	Inactivo	Inactivo
S	0,05	Inactivo	Activo	Activo
S	50	Inactivo	Inactivo	Activo



Tabla I (Continuación)  
Evaluación Ratón/Helminto

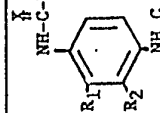
Compuesto							Medica en
R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R	Y	Y'	X	X'	
H	n-C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	0,0
H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S	0	S	S	0,0
Cl	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	50,0
H	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0	0	S	S	0,0
Cl	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	0	S	50,0
H		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	S	S	50,0

\* % - concentración en dieta

Enteros = dosis oral única en mg/kg

Medicación* en %	<u>N. dubius</u>	<u>A. tetraptera</u>	<u>H. nana</u>
0,05	Inactivo	Inactivo	Inactivo
0,05	Inactivo	Activo	Activo
0,05	Inactivo	Activo	Activo
50	Inactivo	Activo	Inactivo
0,05	Inactivo	Activo	Activo
0,05	Inactivo	Activo	Activo
50	Inactivo	Activo	Inactivo
0,05	Inactivo	Activo	Activo
50	Inactivo	Activo	Inactivo

Tabla I (Continuación)  
Evaluación Ratón/helminto

Compuesto	Medicación*								N. dubius	A. tetraoptera	H. nana
	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R	Y	Y'	X	X'	en %			
 <p style="text-align: center;">NH-C-NH-P(OR)<sub>2</sub> NH-C-NH-P(OR)<sub>2</sub></p>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	O	S	S	0,05 67,5	Activo Activo	Activo Activo	
	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	O	S	S	0,05 50	Activo Activo	Activo Activo	Activo Inactivo
	H	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	O	S	S	0,05 50	Activo Inactivo	Activo Inactivo	Activo Inactivo

\* % = concentración en dieta  
Enteros = dosis oral única en mg/kg.





Tabla I (Continuación)  
Evaluación Ratón/helminto

Compuesto							Medicaci en %
R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R	Y	Y'	X	X'	
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	O	S	S	0,0 67,5
H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	O	S	S	0,0 50
H	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	O	S	S	0,0 50

\* % = concentración en dieta  
Enteros = dosis oral única en mg/kg.

Medicación* en %	<u>N. dubius</u>	<u>A. tetraptera</u>	<u>H. nana</u>
0,05 67,5	Inactivo Inactivo	Activo Activo	Activo Activo
0,05 50	Inactivo Inactivo	Activo Activo	Activo Inactivo
0,05 50	Inactivo Inactivo	Activo Inactivo	Activo Inactivo

**Tabla I (Continuación)**  
**Evaluación Ratón/Helminto**

Compuesto	Medicacion* en %	N. dubius	A. tetraoptera	H. nana
$\begin{array}{c} \text{S} \\   \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{S} \end{array}$ 	0,05 25	Inactivo Inactivo	Activo Activo	Activo Activo
$\begin{array}{c} \text{S} \\   \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{S} \end{array}$ 	0,05 100	Inactivo Inactivo	Activo Inactivo	Activo Inactivo
$\begin{array}{c} \text{S} \\   \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{S} \end{array}$ 	0,05 50	Inactivo Inactivo	Activo Activo	Activo Inactivo
$\begin{array}{c} \text{S} \\   \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{S} \end{array}$ 	0,05	Inactivo Inactivo	Activo Activo	Activo Inactivo

\* % - concentración en dieta

Enteros = dosis oral única en mg/kg

Tabla I (Continuación)  
Evaluación Ratón/Helminto

Compuesto	Medica en
$\begin{array}{c} \text{S} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \quad \text{O} \end{array}$	0 25
$\begin{array}{c} \text{S} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \quad \text{O} \end{array}$	100
$\begin{array}{c} \text{S} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \\   \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \quad \text{O} \end{array}$	5
$\begin{array}{c} \text{S} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \quad \text{O} \end{array}$	

\* % - concentración en dieta

Enteros = dosis oral única en mg/kg

Medicacion* en %	<u>N. dubius</u>	<u>A. tetraptera</u>	<u>H. nana</u>
0,05 25	Inactivo Inactivo	Activo Activo	Activo Activo
0,05 100	Inactivo Inactivo	Activo Inactivo	Activo Inactivo
0,05 50	Inactivo Inactivo	Activo Activo	Activo Inactivo
0,05	Inactivo Inactivo	Activo Activo	Activo Inactivo

EJEMPLO 20Ensayo de Evaluación (eficaz) en ovejas.

Se inocularon experimentalmente ovejas con especies de Haemonchus contortus (H. C.), Ostertagia circumcincta (O. C.) y Trichostrongylus colubriformis (T. c.). Al potenciar los parásitos las ovejas se tratan con 25 ó 50 mg/Kg de peso corporal con el compuesto bajo ensayo, administrado como una dosis oral única (DOU). Con la autopsia después de seis días de tratamiento, se eliminaron los abomasos y los intestinos delgados de las ovejas tratadas y de control no tratadas. Los abomasos se procesaron por técnicas de digestión (HCl y pepsina). Los intestinos delgados se cortaron y se recuperaron gusanos lavando la pared intestinal. Luego de tamizar la digestión de los abomasos y la pared intestinal, se tomaron alicuotas y se contaron los gusanos. Los recuentos individuales de gusanos se promediaron por especies para los grupos de control y de tratamiento y se calculó la eficacia porcentual mediante la fórmula:

$$\text{100 \% Eficacia} = \frac{\text{No. Pro. en Controles} - \text{No. Pro. en ovejas tratadas}}{\text{No. Pro. en Controles}} \times 100$$

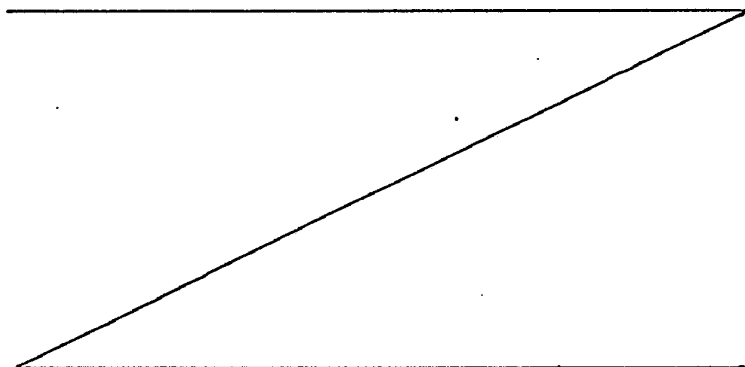
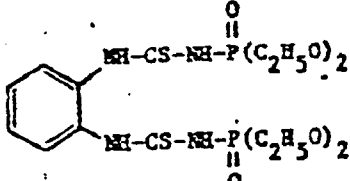
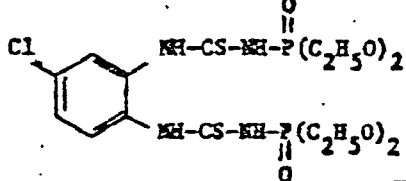
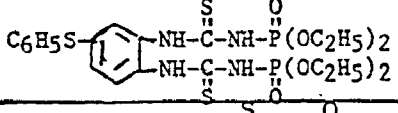
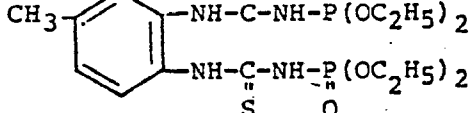
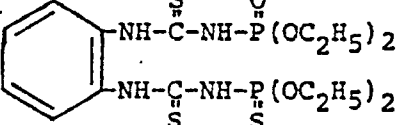


Tabla II  
Evaluación de Helmintos en Ovejas

Compuesto	Dosis Oral en mg/kg	No. de ovejas	Eficacia % contra	
			H. contortus	O. circumcicta
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{NH-CS-NH-P}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	25,0*	4	100	90,0
	25,0	4	100	99,0
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{NH-CS-NH-P}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{Cl} \end{array}$	25,0*	4	85,3	54,4
	50,0	4	100	99,9
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{NH-CS-NH-P}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{O} \end{array}$	25,0	4	100	64,8
$\begin{array}{c} \text{S} \\   \\ \text{NH-C-NH-P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{NH-C-NH-P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	25,0*	4	100	85,6
	12,5*	4	67,0	15,5
	50,0	4	100	82,0
	25,0	4	98,6	74,0
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{NH-C-NH-P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{NH-C-NH-P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	25,0	4	100	63,0
	50,0	2 <sup>a</sup>	100	99,0
$\begin{array}{c} \text{S} \\   \\ \text{NH-C-NH-P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{NH-C-NH-P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	25	4	100	73,0

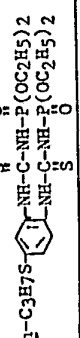
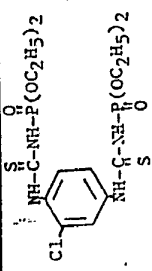
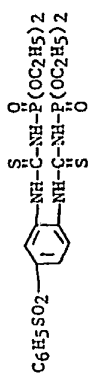
		Eficacia % contra	
		H. contortus	T. colubriformis
			84,2
			89,0
			55,0
			98,0
			44,7
			49,7
			0
			73,0
			59,0
			48,0
			80,0
			15,0

Tabla II  
Evaluación de Helmintos en Ovejas

Compuesto	Dosis Oral en mg/kg	No. de ovejas	H. conto
	25,0*	4	100
	25,0	4	100
	25,0*	4	85
	50,0	4	100
	25,0	4	100
	25,0*	4	100
	12,5*	4	67
	50,0	4	100
	25,0	4	99
	25,0	4	100
	50,0	2 <sup>a</sup>	100
	25	4	100

Eficacia % contra		
H. contortus	O. circumcicta	T. colubriformis
100	90,0	84,2
100	99,0	89,0
85.3	54,4	55,0
100	99,9	98,0
100	64,8	44,7
100	85,6	49,7
67,0	15,5	0
100	82,0	73,0
99.6	74,0	59,0
100	63,0	48,0
100	99,0	80,0
100	73,0	15,0

Tabla II (Continuación)  
Evaluación de Helmintos en Ovejas

$\text{H-C}_3\text{H}_7\text{S}$ 	50,0	4	100	81,1	65,8
	25,0	4	99,6	74,0	22,4
	50,0	4	100	92,8	87,1
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$ 	50,0	4	100	68,5	33,6
	25,0	4	100	35,5	13,4

baño; todos los demás dosificados oralmente por cápsula.

a- 2 ovejas murieron

**Tabla II (Continuación)**  
**Evaluación de Helmintos en Ovejas**

$\text{H-C}_3\text{H}_7\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ $\text{NH}-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	50,0	4	10
$\text{NH}-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	25,0	4	9
$\text{NH}-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ $\text{NH}-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	50,0	4	10
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ $\text{NH}-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	50,0 25,0	4 4	10 10

baño; todos los demás dosificados oralmente por cápsula.

a- 2 ovejas murieron

100	81,1	65,8
99,6	74,0	22,4
100	92,8	87,1
100 100	68,5 35,5	33,6 13,4

EJEMPLO 21Actividad AntihelmínticaA) Ingrediente activo Único.

5 Se realiza el ensayo en perros mestizos jóvenes con infecciones naturales o experimentales de uno o mas de los siguientes helmintos: aquilóstomos Hookworms - Ancylostoma caninum, Uncinaria stenocephals; lombrices - Toxascaris leonina; sanguijuelas - Trichuris vulpis; los perros se determinan como infectados en los huevos hallados en los excrementos.

10







Se administran los compuestos a niveles de 1 - 25 mg/Kg como una dosis oral única en una cápsula de geletina. Los perros no se dejan ayunar antes del tratamiento.

15 Luego de tratarse los perros, todos los excrementos se recogen y se lavan a través de tamices de malla 80. El material retenido en el tamiz se examina con relación a los gusanos que son identificados y contados. Los perros se someten a autopsia luego de que sus excrementos han sido negativos con relación a los gusanos durante dos días. El momento

20 de la autopsia los gusanos restantes en los intestinos se cuentan y el número restante se compara con aquellos que pasaron para hallar la eficacia porcentual del compuesto. Los datos obtenidos se registran en la Tabla III siguiente.

Tabla III

## Evaluación de Helmintos en Perros

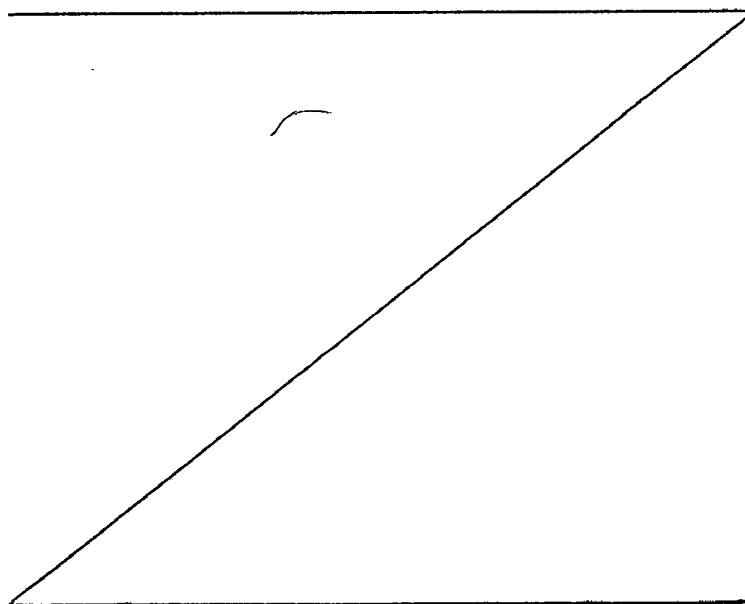
Compuesto	Dosis en mg/kg	Tssp.	D.c.	A.c.	U.s.	T.c.	T.l.
 $\text{NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$ $\text{NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$	10		100	100			100
	5	98	100	93	100	33	81
	2.5	83	98	79	100	29	49
 $\text{NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$ $\text{NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$	1	25	100	29	41	10	58
 $\text{NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$ $\text{NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$	2.5	100				80	
 $\text{NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$ $\text{NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$	25	100		97	100	100	
 $\text{NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$ $\text{NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$	2.5	30		27			
 $\text{NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$ $\text{NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$	25	100					

Tssp. = Taenia spp.  
D.c. = Dipylidium spp.  
A.c. = Ancylostoma caninum  
U.s. = Uncinaria stenocephala  
T.c. = Toxocara canis  
T.l. = Toxascaris leonina






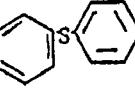
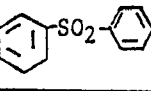








EJEMPLO 22Evaluación de compuestos de ensayo contra Helmintos en gatos.

5 Un gato de cría mixta con una infección natural de Toxocara cati y Taenia pisiformis, determinada al hallar huevos y/o proglótididos en los excrementos, se administra con una dosis oral única del compuesto de ensayo a un nivel de 0,5 - 25 mg/Kg del peso del cuerpo del animal.

10 Luego del tratamiento todos los excrementos se recogen y se lavan a través de un tamiz de malla 80. El material retenido en el tamiz se determina con relación a los gusanos que son identificados y contados. El gato se somete a autopsia luego de que sus excrementos han sido negativos durante dos semanas. En el momento de la autopsia los gusanos que permanecen en los intestinos se cuentan y el número restante se compara con aquellos que pasaron de manera de hallar  
15 la eficacia porcentual del compuesto. Los datos obtenidos se registran en la Tabla IV siguiente.



Evaluación de Helmintos en Gatos

COMPUESTOS	Dosis oral única (mg/ kg)	Eficacia % <u>Taenia</u> taeniaformis
 $\text{-NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$  $\text{-NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$	5 25 1 0,5	100 100 100 100
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P(=O)-NH-CS-NH-}$ 	10 5 1 0,5	100 100 0
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P(=O)-NH-CS-NH-}$ 	0,5	100
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P(=O)-NH-CS-NH-}$ 	1 0,5	100 25
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P(=O)-NH-CS-NH-}$ 	0,5	67
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P(=O)-NH-CS-NH-}$ 	0,5	29
 $\text{-NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$  $\text{-NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$	5 2,5 0,5	100 100 25
 $\text{-NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$  $\text{-NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$	0,5	100
 $\text{-NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$  $\text{-NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$	0,5	100
 $\text{-NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$  $\text{-NH-CS-NH-P(OC}_2\text{H}_5)_2$	2,5 0,5	100 100

Los siguientes son ejemplos de la preparación de ciertas anilinas intermedias útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención.

#### EJEMPLO A

5 Preparación de 4-nitro-3-(n-propiltio)anilina.

5 gramos de 3-cloro-4-nitroanilina, 6,9 gramos de carbonato de potasio, y 2,73 ml. de n-propil mercaptano se agitan bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos en 50 ml. de dimetilformamida seca luego se calienta a 87° C. du  
10 rante 20,5 horas. Luego se agrega 0,5 ml. adicional de propil mercaptano y la mezcla se calienta a 105° C. La mezcla se enfría, se vierte en 400 ml. de H<sub>2</sub>O con agitación para proporcionar el producto de color oro (6 gramos), que funde a 59 - 72° C.

15 Similarmente, tiofenol en lugar de n-propil mercaptano proporciona 4-nitro-3-feniltio anilina, mientras que fenol en lugar de n-propil mercaptano con el cloruro de sodio en lugar de carbonato de potasio proporciona 4-nitro-3-fenoxi anilina,

#### EJEMPLO B

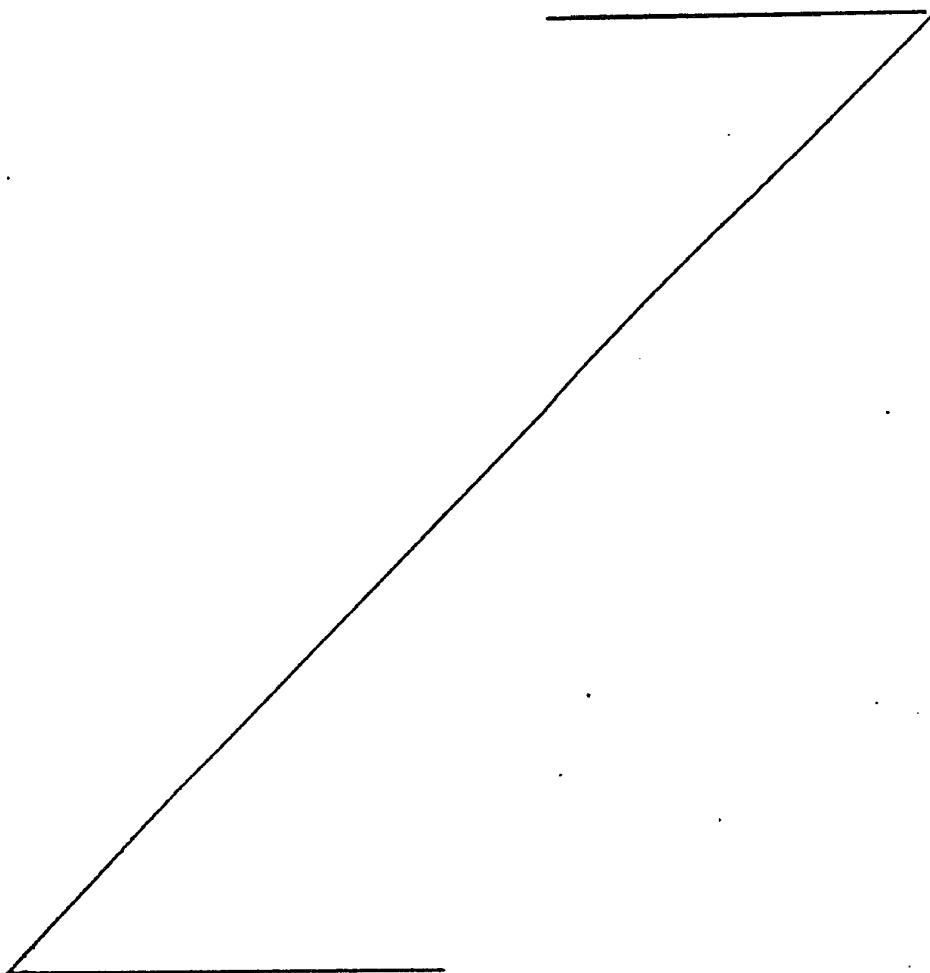
20 En una botella de hidrogenación PAAR se agita bajo 3,37 Kg/cm<sup>2</sup> durante 50 minutos (2,81 Kg/cm<sup>2</sup>) 7 g. de paladio al 5 % de carbón y 5,32 ml. de ácido clorhídrico concentrado en 200 ml. de etanol absoluto. La mezcla se filtra a  
25 través de Celite y la torta de filtro se lava con 150 ml. de etanol. El lavado y el filtrado combinado se evaporan hasta sequedad en vacío, para proporcionar un sólido blanco que se agita en 50 ml. de acetona fría y se recoge para proporcionar

5,2 g. de n-propiltio-p-fenilendiamina (p.f. 213 - 225<sup>a</sup> C.).

Similarmente, 4-nitro-3-feniltioanilina y 4-ni-  
tro-3-fenoxianilina se reducen para proporcionar 3-feniltio-  
y 3-fenoxi-p-fenilendiamina respectivamente.

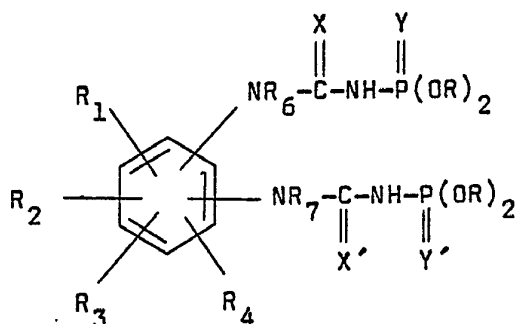
5

Descrita suficientemente la naturaleza del in-  
vento, 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 al  
teren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

13.- Procedimiento para la obtención de fosforámidatos de efecto antihelmíntico, de fórmula:



5 en la que R representa alquilo ( $C_1-C_4$ );  $R_1$  representa un miembro elegido del grupo que comprende hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), fluor, cloro, bromo, yodo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), fenoxi, benciloxi y  $R_5-S(O)_n$ ;  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  representan cada uno hidrógeno, metilo y halo,  $R_5$  representa un miembro elegido del grupo que comprende alquilo ( $C_1-C_4$ ), bencilo y fenilo;  $R_6$  y  $R_7$  representan cada uno hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_4$ ); n representa un número entero comprendido entre 0 y 2; y X, X', Y e Y' representan cada uno miembros elegidos del grupo que comprende azufre y oxígeno, con la condición de que X, X', Y e Y' no pueden ser todos 0 ó todos S y X y X' no pueden ser 0 cuando Y es Y' son ambos S, caracterizado porque comprende las etapas de hacer reaccionar aproximadamente dos equivalentes molares de un cianatidato por cada equivalente molar de una fenilendiamina en presencia de un disolvente orgánico a una temperatura comprendida entre 0° C. y 100° C., teniendo dicho cianatidato la fórmula:

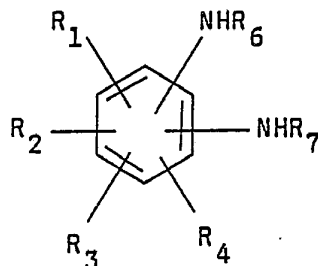
10

15

20



en la que cada uno de los radicales  $R_5$ ,  $X$ ,  $X'$ ,  $Y$  e  $Y'$  se definen como anteriormente y dicha fenilendiamina tiene la fórmula:



5 en la que  $R_1$  a  $R_4$  y  $R_6$  y  $R_7$  tienen el significado anteriormente indicado, y recuperar el difosforamidata resultante con buenos rendimientos y pureza.

2.- Procedimiento para la obtención de fosforamida-  
 10 tos de efecto antihelmíntico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 50 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 JUL. 1978

AMERICAN CYANAMID COMPANY

W. C. B. K. E. D. (1978)  
 J. P. F. G. M. J. S. D. A. D. D. D.

AF