

308607

16 JUN 1965

P.- 28.516

A 81690
EI Case P.C.
4764/4764 UKA/4805
MJW(SDG)



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 27 de enero de 1965, con el nº 308.607

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de PFIZER CORPORATION, entidad panameña, establecida en 102, Rue Leon Theodor, Jette, Bruselas, Bélgica, por:

» UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE 2-ALCOHIL-TIOFENO »

La presente invención se refiere a una serie de nuevas amidinas cíclicas y a sus sales no tóxicas de adición de ácido, que son especialmente útiles como agentes antihelmínticos. Más en particular, se refiere a ciertos nuevos derivados del 2-al-
5 cohiltiofeno, y a sus sales no tóxicas de adición de ácido, como agentes para el control veterinario de la helmintiasis de los animales.

La helmintiasis, infestación del cuerpo animal por diversas especies de gusanos parásitos, es quizá actualmente la

POOR
QUALITY

308607



enfermedad más común, más importante y más extendida en el mundo. Aunque la significación económica de esta enfermedad ha conducido a una extensa investigación para hallar antihelmínticos nuevos y más eficaces, las contramedidas desarrolladas hasta la fecha no han sido completamente satisfactorias, por una o más razones, por ejemplo índice terapéutico pobre, especificidad de acción, elevado coste, baja actividad, espectro antihelmíntico limitado.

El método usual, aún más, el método casi universal para el tratamiento de las infecciones helmínticas, es la administración oral de la droga elegida. El tratamiento de la helmintiasis por administración parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intracutánea, intraperitoneal) de drogas adecuadas no ha sido práctico, en vista de la naturaleza y localización de los parásitos de que se trata, y de la pobre actividad de las drogas de que se dispone, por vía parenteral.

Los agentes antihelmínticos que se usan actualmente tienen acción específica, tanto respecto al helmintho como al paciente. La aplicación indiscriminada del término "antihelmíntico" a las drogas que tienen acción tóxica sobre los gusanos parásitos que pertenecen a más de un filum o variedad animal, produce erróneamente la impresión de que el organismo sobre el que se actúa pertenece a una clasificación biológica comparable con la que abarca las bacterias u hongos, puesto que estos organismos experimentan el ataque de los agentes antibacterianos y antifúngicos. Sin embargo, este no es el caso. Los gusanos redondos y los gusanos planos pertenecen a diferentes filum del reino animal, y no hay razón para creer que los antihelmínticos eficaces contra el Ascaris Lumbricoides (filum de los nematodos) tengan efecto sobre el Hymenolepsis



nana o el Taneaia saginata (filum de los platelmintos). Desde luego, la actividad frente a un filum no se puede extrapolar a otro filum.

Los métodos de selección empleados para la evaluación de agentes antihelmínticos potenciales implican ensayos de laboratorio con gusanos de diferentes tipos, respecto al efecto de estimulación, paralización o destrucción. Después, los agentes seleccionados a esta forma se siguen sometiendo a investigación en animales infectados por gusanos, si su solubilidad, toxicidad y estabilidad en el cuerpo animal lo justifican.

El poco alcance de los ensayos in vitro resultan evidentes cuando se consideran los siguientes puntos: la droga se puede absorber o alterar químicamente antes de que llegue al helminto; el helminto puede estar recubierto de sustancia mucosa o de otro tipo, que sirve como barrera a la penetración de la droga; la localización física del helminto puede ser tal que la droga no le alcance. De hecho, la localización del helminto en el paciente constituye una razón importante para la especificidad de los agentes antihelmínticos. Más aún, la eficacia de los agentes antihelmínticos contra las mismas especies de gusanos, o especies muy relacionadas, varía mucho de un paciente a otro.

Los estudios en vivo de los parásitos animales, como medio para determinar la actividad antihelmínica contra especies definidas de parásitos humanos, están sujetos a muchas de las mismas objeciones que los estudios in vitro. Las diferentes especies o variedades de los parásitos, grandes diferencias en la anatomía y fisiología de los conductos intestinales de los pacientes, diversidad de costumbres de alimenta-

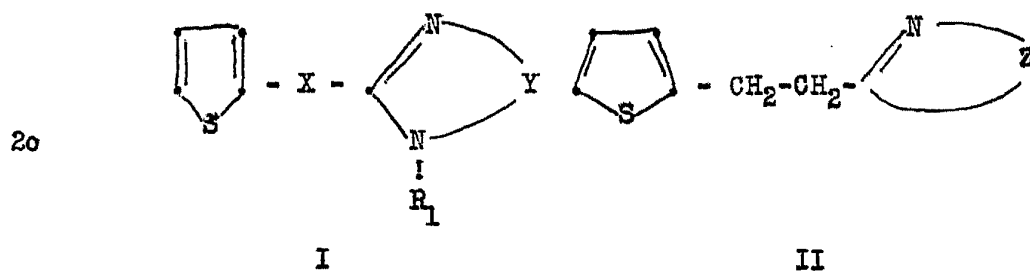
3 086 07



ción, y diferentes contenidos intestinales sirven para complicar los experimentos. La droga se ha de ensayar contra el helminto concreto, en el paciente concreto, con el fin de obtener resultados definidos.

5 Actualmente no hay drogas antihelmínticas eficaces en términos generales. Aunque más de un gusano redondo puede ser susceptible a una droga determinada, no se recomienda ninguna droga para la terapia contra gusanos tanto redondos como planos.

10 Según la presente invención, se ha descubierto ahora inesperadamente que ciertos nuevos derivados del 2-alcohitiofeno, concretamente las 2-[W-(2-tienil)alcohol]- Δ^2 -imidazolinas, 2-[W-(2-tienil)alcohol]- Δ^2 -tetrahidropirimidinas, sus derivados N-metilicos (fórmula I), y 2-[Z-(2-tienil)etil]- Δ^1 -tetrahidropiridinas y 2-[Z-(2-tienil)etil]- Δ^1 -pirrolinas (fórmula II)



25 y sus sales no tóxicas de adición de ácido, donde R_1 se selecciona del grupo que consta de hidrógeno y metilo; Y es alcoholeno inferior, y se selecciona del grupo que consta de etileno (-CH₂CH₂-) y trimetileno (-CH₂-CH₂-CH₂-); X se selecciona del grupo que consta de etileno, trimetileno y vibileno (isómeros cis y trans); y Z se selecciona del grupo que consta de trimetileno (-CH₂-CH₂-CH₂-) y tetrametileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)

30



y sus derivados monometil-sustituídos, por ejemplo 1-metil-trimetileno (-CH(CH₃)CH₂-CH₂-), 2-metiltrimetileno (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), 1-metiltetrametileno (-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-) y 2-metiltetrametileno (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), son agentes sorprendentemente eficaces para el control, por ejemplo terapéutico y profiláctico, de la helmintiasis de los animales, cuando se administran por vía oral o parenteral.

Las sales no tóxicas de adición de ácido de las bases anteriormente mencionadas que se pueden emplear son las sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como el clorhidrato, bromhidrato, fosfato, nitrato, sulfato, acetato, citrato, gluconato, benzoato, propionato, butirato, sulfosalicilato, maleato, laurato, malato, fumarato, succinato, oxalato, tartrato, amoníaco (4,4'-diaminoestilbena-2,2'-disulfonato), pamoato (1,1'-metilén-bis-2-hidroxi-3-naftoato), estearato, toluén-p-sulfonato, 2-hidroxi-3-naftoato, 3-hidroxi-2-naftoato, sal de suramina y productos adsorbidos en resina.

Estos agentes son activos tanto contra las formas maduras como las no maduras de helmintos de las familias Ancylostomidae, Strongylidae y Trichostrongylidae. Son especialmente eficaces contra los parásitos gastrointestinales de los rumiantes (por ejemplo ovejas, ganado vacuno, cabras), y de los no rumiantes, tales como perros, gatos, caballos.

Los métodos para estudiar la sensibilidad de este grupo de parásitos frente a los agentes quimioterapéuticos comprenden la selección de una infestación parasitaria, inducida en el laboratorio, de un animal de laboratorio que presente una relación paciente/parásito similar a la que se encuentra entre tales parásitos y los animales domésticos. Tal relación existe entre el Nematospiroides dubius y los ratones de labo-

308607



ratorio, entre el Hippostrongylus muris y las ratas y ratones
de laboratorio, y entre el Syphacia obvelata y las ratas y
ratones de laboratorio. El ensayo con H. dubius en ratones de
laboratorio se efectua recogiendo las sustancias fecales de
5 un ratón infectado, y suspendiéndolas en carbón húmedo. Se
preparan unas tortas, que se incuban a temperatura ambiente
durante de 4 a 5 días, hasta que maduran los huevos y se
producen larvas. Después se recogen las larvas y se usan pa-
ra inocular ratones sanos. Se ha descubierto que una inocula-
10 ción de 40 larvas por ratón produce una infestación florecien-
te, consistente en aproximadamente 30 gusanos adultos después
de un periodo de desarrollo de 14 días. Los antihelmínticos
ya consagrados han resultado ser ineficaces frente a una ino-
culación de esta magnitud.

15 El ensayo con H. muris implica la recolección de sus-
tancias fecales de ratas infectadas, y el establecimiento de
cultivos fecales, de la misma forma que para el H. dubius.
Los cultivos (tortas de carbón) se incuban a 26°C durante 7
días. Después se recogen las larvas, y se usan para inocular
20 ratones sanos. Una inoculación subcutanea de 500 larvas y
1,25 mg de acetato de hidrocortisona en ratones jóvenes re-
cien destetados, produce una infestación floreciente.

25 El S. obvelata, lombriz de las ratas y ratones, se deja
que se mantenga por si misma, de forma natural, en la colonia
en constitución, de forma que prácticamente todos los ratones
infectados con H. dubius y H. muris estan también infectados
con S. obvelata.

30 Como se ha observado anteriormente, estos productos son
eficaces en grado significativo para controlar la helmintiasis
de los animales, tanto por la via de administración oral como



parenteral. Los métodos preferidos de inyección parenteral son las inyecciones subcutánea e intramuscular, por varias razones: sencillez, conveniencia, y el compuesto parece ser menos tóxico. Según este método de la presente invención,

5 los agentes antihelmínticos aquí descritos, o sus sales no tóxicas de adición de ácido, se administran parenteralmente por ejemplo por inyección subcutánea o intramuscular, a los animales que padecen diversos tipos de helmintiasis, en dosis equivalentes a de aproximadamente 20 mg a aproximadamente

10 te 150 mg de la base libre por kg de peso del cuerpo. Generalmente una sola inyección es suficiente, pero en el caso de que se empleen dosis múltiples, la inyección se puede repetir a intervalos regulares, por ejemplo mensuales, o con más frecuencia, si se desea. Los vehículos adecuados para la inyección

15 ción parenteral pueden ser tanto acuosos, tales como agua, solución salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de Ringer, como no acuoso, tales como aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón, aceite de cacahuet, maíz, sésamo) y otros vehículos no acuosos que no interfieran con la eficacia

20 cia terapéutica de la preparación, y que no sean tóxicos en el volumen o proporción que se usen (glicerina, propilén glicol, sorbita). Además, se pueden preparar ventajosamente composiciones adecuadas para la preparación improvisada de soluciones, antes de la administración. Tales composiciones pueden

25 incluir diluyentes líquidos, por ejemplo propilén glicol carbonato de dietilo, glicerina, sorbita, etc; agentes reguladores del pH; así como anestésicos locales y sales inorgánicas para proporcionar propiedades farmacológicas convenientes.

La administración de estos agentes antihelmínticos en combinación con hialuronidasa evita la irritación local. Se

30

3 08607



observa un aumento de la velocidad de absorción de la droga, y el dolor debido a hinchamiento y distensión se reduce mucho, si es que no se elimina completamente. Para ésto son muy eficaces los niveles de hialuronidasa de por lo menos aproximadamente 150 unidades (U.S.P.). Desde luego, se pueden emplear niveles mayores o menores, pero 150 unidades por dosis parecen dar resultados uniformemente buenos, como lo pone en evidencia la ausencia de edema y el comportamiento general del animal después de la inyección de la preparación de la droga.

10 Cuando se administran por vía oral, los nuevos productos de la presente invención se suministran en dosis equivalentes a de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg de base libre por kg de peso del cuerpo. Esto se puede conseguir por un cierto número de métodos, incluyendo el mezclado con la alimentación de formulaciones de unidad de dosis tales como 15 cápsulas, tabletas, mezclas líquidas y soluciones, incluyendo soluciones de purga o se pueden administrar en mezcla con minerales tales como cloruro sódico, que se dan frecuentemente como alimento a los animales, como suplemento. Aunque la 20 dosis especificada está basada en el ingrediente activo, es decir, la forma de base de la amidina cíclica, en el uso práctico se pueden utilizar de forma intercambiable las sales no tóxicas de adición de ácido especificadas y la base libre, salvo en lo que se haga observar más adelante en sentido contrario.

25 Para su uso terapéutico se recomienda una dosis equivalente a de 25 a 100 mg de base libre por kg de peso del cuerpo. Generalmente es suficiente una dosis única, pero, en el caso de que se empleen dosis múltiples, esta dosis se repite en 2 o 3 días consecutivos. Puesto que el presente método 30

3 0 8 6 0 7



do es eficaz no solo frente a los gusanos maduros sino también frente a los estados larvales, no es necesario repetir la dosis después de un periodo de 2 o 3 semanas, como se hace corrientemente con los agentes antihelmínticos de la técnica anterior. Para su administración a ovejas, cabras, ganado vacuno, caballos y cerdos, de forma terapéutica, es conveniente una solución de purga que se hace bajar a chorros por la garganta del animal, mediante una jeringa de purga. Para este fin se usa generalmente una solución acuosa de una sal no tóxica soluble en agua. Las sales de clorhidrato son favorecidas, desde el punto de vista de conveniencia y facilidad de preparación. Las soluciones que tienen concentraciones comprendidas entre aproximadamente 3% hasta el límite de solubilidad de la sal en agua son satisfactorias como soluciones de purga. Sin embargo, se pueden suministrar soluciones más diluidas para beber. Es útil una solución al 0,1%.

Para su uso profiláctico se administran diariamente de 5 a 50 mg (calculado como base libre) por kg de peso del cuerpo. Los anteriores métodos de administración son adecuados, aunque generalmente es más conveniente la administración en el alimento, agua o mezcla mineral de los animales.

También se usan bolas y cápsulas para el tratamiento terapéutico de los animales. Para los animales que pesan de 14 a 454 kg. la dosis usual, calculada como base libre, varía de 0,5 a 45 g. Se pueden preparar por métodos usuales bolas de tamaños adecuados que contengan estos materiales.

Se preparan mezclas minerales secas que contienen los productos de la presente invención, conteniendo de 0,10 a aproximadamente 10% del ingrediente activo, mezclado con sal (cloruro sódico) y otros minerales con los que se desee tratar al

3 08607



animal. Después se puede dar ésto como alimento que toma el animal a su voluntad, ajustando la proporción de ingrediente activo presente en la mezcla según consumo medio diario por animal, con el fin de proporcionar la dosis diaria adecuada que se ha especificado anteriormente. Si se emplean suplementos alimenticios preparados, el material se puede administrar en mezcla con el alimento. Otra vez, se emplea un intervalo de concentraciones de aproximadamente 0,10 a 1 % de la droga en el alimento. Sin embargo, se pueden emplear satisfactoriamente proporciones mayores, según el gusto del producto para el paladar del animal. Esto se puede determinar fácilmente por simple experimentación. Generalmente, es aconsejable mezclar la dosis diaria con solamente una parte de la ración diaria media del animal, para asegurar el consumo total de la dosis.

El resto de su suplemento alimenticio diario se puede suministrar de la forma usual, después del consumo de la parte que lleva la medicina. Estos métodos son particularmente útiles para el tratamiento profiláctico, pero se pueden usar composiciones similares para uso terapéutico. A veces son útiles las concentraciones de droga, presente en el alimento o mezcla general, de hasta de 2 a 5 %, de nuevo según el gusto del material al paladar. Además, estos compuestos se pueden usar en forme micronizada, especialmente cuando se usan en emulsiones o suspensiones, por la vía de administración tanto oral como parenteral.

Desde luego, la importante actividad antihelmíntica de los compuestos de la presente invención es sorprendente e inesperada, en vista del hecho de que la 2-(2'-tienil)imidazolina (el compuesto de fórmula I en el que R₁ es hidrogeno, Y es etileno, y X metileno), cuya preparación y acción antimalá



rica se describen en la Patente U. S. 2.457.047, presenta poca o ninguna actividad antihelmíntica. Se descubrió que era virtualmente inactivo contra el Nematospiroides dubius, en ratones, cuando se administró oralmente durante 3 días sucesivos, a un nivel de dosis de 500 mg/kg de peso del cuerpo. También se descubrió que la correspondiente 2-(2'-tienil)tetrahidropirimidina (fórmula I, donde R₁ es hidrógeno, Y es trimetileno y X es metileno) era virtualmente inactivo en este régimen.

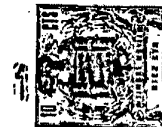
Por otra parte, los compuestos de la presente invención son significativamente eficaces contra el N. dubius en los ratones. El clorhidrato de 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina y el clorhidrato de 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina, por ejemplo, presentan elevada actividad contra el N. dubius en dosis de 3 x 100 mg/kg.

La 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^1 -pirrolina consiguió una reducción del 99 % en una infestación de H. muris en ratas, cuando se administró oralmente en dosis diarias del 100 mg/kg de peso del cuerpo, durante 3 días consecutivos, mientras que la 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^1 -tetrahidropiridina produjo una reducción del 90 % con una dosis diaria de 50 mg/kg de peso del cuerpo, durante 3 días sucesivos (3 x 50 mg/kg).

Los nuevos productos de la presente invención de fórmula II se preparan convenientemente a partir de un 2-(2-halógenoetil)tiofeno, mediante la reacción de Grignard. El derivado magnésico del 2-(2-halógenoetil)tiofeno se hace reaccionar con el nitrilo de ácido w-halógeno-carboxílico adecuado, por ejemplo w-clorovaleronitrilo o w-clorobutironitrilo.

Los nuevos productos de la presente invención de fórmula I, en los que X sea etileno o trimetileno, se pueden prepa-

3 0 8 6 0 7



rar por métodos conocidos, tal como la reacción del alcoholén-
diaminotosilato adecuado con el nitrilo w-(2-tienil)-sustituí-
do adecuado, tal como w-(2-tienil)-propionitrilo, w-(2-tienil)-
acrilonitrilo, o w-(2-tienil)-butironitrilo, dando la sal to-
sila 8 to de la amidina cíclica. Como alternativa, se pueden ha-
cer reaccionar los clorhidratos de iminoéster correspondientes
a los nitrilos anteriormente mencionados, con la alcoholéndia-
mina adecuada, dando el clorhidrato de la midina cíclica. En
todavía otra modificación, se puede hacer reaccionar un éster
10 del ácido 2-(2-tienil)-alcanoico, tal como un 3-(2-tienil)-
propionato, -acrilato o -butirato de metilo, con la alcoholén-
diamina deseada, dando la amidina cíclica como base libre.

Los compuestos de fórmula I en los que X sea vinileno
se preparan por reacción de 2-tienilacrilamida con 1,3-propano-
sulta 15 sulfona (Ried y Schmidt, Ann. 676, 114, (1.964)), produciendo
ácido 3-(1'-imino-(3-tienilaliloxi))-propanosulfónico, un
iminoéster en el que el nuevo radical introducido es ácido
3-propilsulfónico. El iminoéster así producido se hace reaccio-
nar después con la diamina adecuada, por ejemplo etilendiami-
20 na, trimetiléndiamina, 2-metiltrimetiléndiamina o los deriva-
dos N-monometílicos de las mismas, dando la amidina cíclica
deseada.

Las sales tosilato y clorhidrato preparadas de la for-
ma anteriormente descrita se pueden convertir fácilmente en
25 la base libre, simplemente por neutralización de la parte
ácida de la sal mediante hidróxido sódico o potásico acuoso,
y la base libre, insoluble en agua, se recupera por medios
mecánicos, o por extracción en disolvente, con un disolvente
inmiscible adecuado, tal como acetato de etilo. Si se desea
30 la base libre, aislada por eliminación del disolvente, se



purificar por recristalización con un sistema disolvente adecuado, o por destilación a vacío. Como alternativa, las bases libres se obtienen por neutralización de una sal ácida con metóxido sódico, en metanol, y recuperación de la base por métodos conocidos.

Las sales de adición de ácido de los compuestos aquí descritos se pueden preparar fácilmente por simple disolución de la base libre en un disolvente adecuado, por ejemplo acetona, agua, un alcohol alifático inferior (etanol, isopropanol) que contenga el ácido deseado, o al que se añade posteriormente el ácido deseado. Las sales se recuperan por filtración, precipitación con un no disolvente, por evaporación del disolvente, o en el caso de las soluciones acuosas, por liofilización. De esta forma se pueden preparar el sulfato, nitrate, fosfato, acetato, propionato, butirato, citrato, gluconato, benzoato, pantoato, amonato, los hidroxinaftoatos isométicos, y el sulfosalicilato y otras sales. En el caso de los ácidos dibásicos, por ejemplo pantoico y amónico, se usa una relación molar 1:2 de ácido a base, para dar la sal 1:2. Los ácidos polibásicos inorgánicos se usan generalmente en relación molar 1:1 con la base deseada.

En todavía otro método, una sal de adición de ácido se puede convertir en otra por un procedimiento de intercambio de iones. Por ejemplo, las sales tosilato se pueden convertir en las correspondientes sales clorhidrato, percolando una solución metanólica del tosilato a través de la forma cloruro de una resina de intercambio de aniones. También se pueden preparar por este método otras sales de adición de ácido.

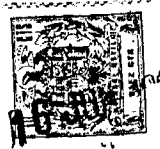
Se preparan convenientemente productos de adsorción sobre resina de los compuestos de la presente invención for-

3 0 8 6 0 7



mando una suspensión de una solución acuosa de una sal soluble en agua del compuesto elegido con una suspensión de la forma sódica de una resina de intercambio de cationes, durante un periodo suficiente para permitir la adsorción del compuesto por la resina. Son resinas adecuadas las resinas catiónicas del tipo de ácido sulfónico fuerte, tales como Dowex 50, Amberlite CG-120, Amberlite IR-120, Zeo-Marb 225 (procedentes de Dow Chemical Co., Rohm & Haas, y Permutit Co. Std., respectivamente), todas las cuales son polímeros sulfonados de estireno/divinilbenceno, entrecruzados tridimensionalmente o reticulados en grados variables.

Los reaccionantes 2-(2-tienil) propionitrilo se pueden preparar convenientemente por una nueva secuencia que comprende una condensación, del tipo de Knoevenagel, de 2-tiofenocarboxaldehído con ácido cianoacético, en presencia de un catalizador adecuado, seguida por hidrogenación catalítica del w-(2-tienil)-acrilonitrilo así producido. Se pueden usar los catalizadores usuales de base orgánica, por ejemplo amoníaco, aminas primarias o secundarias, piridina, piperidina. El sistema catalítico favorecido es acetato amónico/piridina. Es totalmente inesperado el hecho de que la hidrogenación de los w-(2-tienil)-acrilonitrilos se puede efectuar sobre un catalizador de metal noble, por ejemplo paladio, platino, renio, rodio, iridio, osmio. El paladio sobre carbono es especialmente eficaz para permitir una reacción suave y rendimientos satisfactorios. Como sistema disolvente se debe usar un disolvente adecuado, inerte respecto a la reacción. Son satisfactorios el metanol y otros alcoholes. El sistema puede ser neutro, básico o ácido. Generalmente se prefiere un sistema de neutro a ligeramente básico. La presión y temperatura no parecen



ser factores criticos. Las presiones de hasta aproximadamente 35 kg/cm² permiten obtener buenos rendimientos. Se pueden usar temperaturas de reacción de hasta 100°C. La reacción se debe detener cuando se ha absorbido la cantidad teórica de nitrógeno.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar con más detalle la forma de llevar a la práctica la presente invención. Sin embargo, no se han de considerar como limitativos del alcance de la misma, de ninguna forma. (Las dosis usadas en los siguientes ejemplos están calculadas como base libre).

Ejemplo 1

3-(2-tienil)acrilonitrilo

Una solución de 123,4g (1,10 moles) de 2-(tiofenocarboxaldenido, 85,0 g (1,00 moles) de ácido cianoacético, 3 g de acetato amónico, 110 ml de piridina y 200 ml de tolueno se calienta a reflujo en un aparato que incluye un aparato Dean Stark para recoger la humedad. El calentamiento se continúa durante 48 horas, durante cuyo tiempo la solución se hace muy oscura. Después de terminar el periodo de calentamiento, se deja enfriar la solución y luego se evaporan los disolventes, bajo presión reducida. El residuo menos volátil se somete a destilación fraccionada a través de una columna rellena de sillas Berl, dando el producto que es, inicialmente, un aceite incoloro, p.e.b., 154°C a 30 mm. rendimiento, 107,4 g (79%); $n_D^{25} = 1,6373$.

Ejemplo 2

3-(2-tienil)propionitrilo

En una botella de presión se cargan 67,6 g (0,5 moles)

308607



de 3-(2-tienil)-acrilonitrilo, 50 cc. de hidróxido sódico
 1 N, 300 cc. de metanol y 10 g. de catalizador de paladio
 sobre carbono al 5 %. La botella de presión se barre con ni-
 trogeno hasta desplazar el aire, y luego se acopla en un apa-
 5 rato de hidrogenación Paar. La hidrogenación se efectúa de la
 forma normal, hasta que se absorbe la cantidad teórica de ni-
 drógeno (0,5 moles). El catalizador se separa por filtración,
 y el filtrado se concentra hasta que es una mezcla de un acei-
 te e hidróxido sódico acuoso. Se añade agua a esta mezcla, y
 10 el material orgánico se extrae con éter. El extracto en éter
 se seca, filtra y evapora bajo presión reducida, dando un
 aceite amarillo pálido que se somete a destilación fracciona-
 da en una columna rellena de sillas Berl, dando 3-(2-tienil)-
 propionitrilo en forma de aceite incoloro; p. eb., 156 - 158° C
 15 a 35 mm.; rendimiento, 49,5 g (72 %); $n_D^{25} = 1,5372$.

Ejemplo 3

Clorhidrato de 2-[2-(tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina

En un matraz Erlenmeyer de 500 cc. se cargan 13,7 g.
 20 (0,1 moles) de 3-(2-tienil)-propionitrilo, 6,5 g. (0,11 moles)
 de etiléndiamina, y 19,0 g. (0,1 moles) de ácido p-toluénsul-
 fónico monohidrato. La mezcla se calienta a 175° C durante 8
 horas, durante cuyo tiempo se observa el desprendimiento de
 amoníaco. Después de enfriar, el vidrio resultante se recris-
 25 taliza con 2-propanol, produciendo 9 g. de un material cris-
 talino; p.f., 104 - 106° C. Se obtiene una segunda tanda de
 10,5 g; p.f. 100 - 104° C.

La primera y segunda tandas de sal toluensulfonato se
 disuelven en agua y se tratan con hidróxido sódico acuoso, nas-
 30 ta que se obtiene una solución fuertemente básica. Después

308607



se extrae 3 veces la solución con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan, filtran y evaporan bajo presión reducida, produciendo un material sólido blanco que se recrystaliza con acetona y hexano, dando laminillas incoloras de la base libre imidazolina; p.f., 99 - 101° C. La base libre se disuelve en metanol, y se trata con una cantidad exactamente equivalente de cloruro de hidrógeno en metanol. Después se evapora el disolvente, y el sólido incoloro se recrystaliza con 2-propanol/éter, dando el producto deseado. Como alternativa, la sal p-toluénsulfonato en metanol se puede hacer pasar por una columna de intercambio de anión cloruro, dando eventualmente el clorhidrato.

De forma análoga se prepara el clorhidrato de 2-[2-(2-tienil)-etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina, sustituyendo la etilendiamina por trimetiléndiamina.

Ejemplo 4

Clorhidrato de 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina

Se disuelve clorhidrato de beta-(2-tienil)-propionimidato de metilo (8,5 g; preparado por un método usual a partir del nitrilo del Ejemplo 2 y de metanol) en metanol seco (40 ml.), y se añade etiléndiamina (2,7 g.). La mezcla se trata a reflujo durante 1,5 horas, después se separa el disolvente por evaporación, y el residuo se recrystaliza varias veces con alcohol isopropílico/éter, dando un sólido blanco microcristalino; p.f., 142,5 - 143,5° C.

Análisis:

Hallado: C, 49,92; H, 5,95; Cl, 16,43; N, 12,71; S, 14,33 %

Calc. para $C_9H_{13}ClN_2S$: C, 49,86; H, 6,00; Cl, 16,39; N, 12,93;

S, 14,78 %.

3 08607



Ejemplo 5

Clorhidrato de 2-[2-(2-tienil)etil]7- Δ^2 -tetrahidropirimidina

Se disuelve clorhidrato de beta-(2-tienil)-propionimido de metilo (8,5 g.) en metanol seco (40 ml.), y se añade
5 trimetiléndiamina (3,4 g.). La mezcla resultante se trata a reflujo durante 1,5 horas, se separa el disolvente por evaporación, y el residuo se recrystaliza varias veces con alcohol isopropílico/éter, dando un sólido blanco microcristalino p.f., 166,5 - 167,5° C.

10

Ejemplo 6

Clorhidrato de 2-[3-(2-tienil)propil]7- Δ^2 -tetrahidropirimidina

Se disuelve clorhidrato de gamma-(2-tienil)-butirimido de metilo (10,0 g.) en metanol seco (25 ml), y se añade
15 trimetiléndiamina (3,4 g.). La mezcla se trata a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se separa por evaporación, y el residuo se recrystaliza varias veces con alcohol isopropílico/éter, obteniéndose el producto como sólido blanco microcristalino; p.f., 138 - 139° C.

20

Análisis:

Hallado: C, 53,58; H, 6,97; Cl, 14,56; N, 11,08; S, 12,93 %.

Calc. para $C_{11}H_{17}ClN_2S$: C, 53,97; H, 7,00; Cl, 14,49; N, 11,45;

S, 13,10 %.

Ejemplo 7

25

Los siguientes compuestos se pueden preparar convenientemente por los métodos de los Ejemplos 3 y 4, a partir de los reaccionantes adecuados. Los w-(2-tienil)-propionitrilos y -butironitrilos necesarios, y los clorhidratos de iminoéter correspondientes, se pueden obtener según el método de Cagniat
30



y otros; Bull. Soc. Chim. France, 1083 - 1087 (1.948). Este método implica la reacción de Grignard entre 2-yodotiofeno y óxido de etileno, dando el 2-(2-hidroxietyl)-tiofeno. El tratamiento del alcohol con tribromuro de fósforo y después con cianuro sódico produce el 3-(2-tienil)-propionitrilo deseado. Los iminoéteres se pueden preparar según métodos normales.

La sustitución del óxido de etileno por óxido de trimetileno permite obtener los compuestos de butironitrilo.

10

<u>R₁</u>	<u>X</u>	<u>Y^α</u>		<u>Método del Ejemplo</u>
CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	et	tri	4
CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -	et	tri	4

^αEt = etileno; tri = trimetileno

15

Ejemplo 8

Se disuelve clorhidrato de 2-[2-(2-tienil)etil]-2-imidazolina en agua (solución al 10 %), y se neutraliza por adición lenta de hidróxido sódico 6N con agitación enérgica. La base insoluble se recoge por filtración, se lava con agua hasta estar exenta de cloruro, y luego se seca al aire.

De forma análoga se pueden convertir en sus respectivas bases libres la sal restante del Ejemplo 3, y las de los ejemplos 5, 6 y 7.

25

Ejemplo 9

A. Se disuelve 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina (0,02 moles), con agitación, en 300 ml de alcohol caliente que contiene 0,01 moles de ácido pamoico, hasta que se consigue una solución transparente. Después se concentra la so-

3 08607



lución y se añade éter hasta que ya no tiene lugar ninguna precipitación. El pamoato de di-2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina se recoge y se seca.

5 B. Se puede preparar citrato de 2-[3-(2-tienil)propil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina añadiendo 0,01 moles de la base libre, 2-[3-(2-tienil)-propil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina, a 25 ml de solución acuosa caliente de 0,01 moles de ácido cítrico. La solución transparente resultante se liofiliza, dando la sal.

10 Mediante estos métodos se pueden preparar las sales amonato, pamoato, 2-hidroxi-3-naftoato, 3-hidroxi-2-naftoato, sulfosalicilato, acetato, propionato, butirato, gluconato, benzoato, citrato, estearato, sulfato, fosfato y nitrato de los productos del Ejemplo 8.

Ejemplo 10

15

Se disuelve clorhidrato de 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina (5 g) en agua (25 ml), se filtra la solución y se añade a una suspensión, bien agitada, de Amberlite CG-120 (forma sódica de una resina de intercambio de catión) (5,9 g) en 100 ml. de agua. La mezcla se agita durante 3 horas y después se filtra, se lava con agua, y se seca a vacío. El análisis del nitrógeno muestra que se absorbió aproximadamente 41 % de base.

20 De forma similar se pueden preparar productos de adsorción sobre resina de los productos de los Ejemplos 3, 6 y 7.

Ejemplo 11

Citrato de 1-metil-2-[2-(2-tienil)vinil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina

30 Se calientan a 130 - 140° C, con agitación rápida, 2-tienilacrilamida (23,4 g) y 1,3-propanosulfona (16,7 g). Des-



pués de 0,5 horas, la mezcla solidifica formando una masa dura. La mezcla se calienta durante otras 0,5 horas, se enfría, se muele para formar un polvo fino, y después se tritura con acetona y se filtra. El iminoéter se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (36,9 g; 92,5 % de rendimiento); p.f., 198 - 200° C. El producto crudo, ácido 3-(1-imino(3-tienilaliloxil)propanosulfónico, se usa directamente para la etapa siguiente, sin más purificación. El iminoéter (3,2 g) y N-metiltrimetiléndiamina (1,05 g) se tratan a reflujo juntos, en etanol seco (50 cc.) durante 1,5 horas, luego se separa el disolvente bajo vacío, y el residuo se disuelve en agua. La solución acuosa se trata con carbón y se filtra. El filtrado se hace alcalino con NaOH 5 N, y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y luego se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en isopropanol, se acidifica con ácido cítrico en el mismo disolvente, y se precipita la sal añadiendo éter. Tres recristalizaciones con metanol proporcionan un sólido amarillo pálido (1,3 g; 28 % de rendimiento); p.f., 178 - 179° C.

Analisis:

Hallado: C, 51,29; H, 5,69; N 6,88; S, 7,86 %.

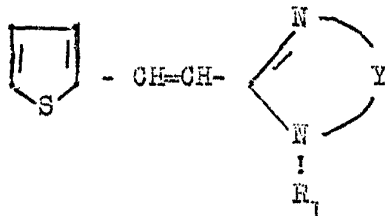
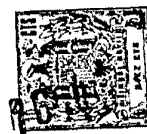
Calc. para $C_{17}H_{22}N_2O_7S$: C, 51,24; H, 5,57; N, 7,05; S, 8,05 %.

25

Ejemplo 12

Usando los reaccionantes adecuados, se preparan los siguientes compuestos por el método del Ejemplo 11.

308607



5

R_1	Y	sal	p.f. (°C)	C, %	H, %	N, %	S, %
H	tri	maleato	153-155	54,30	5,21	9,44	10,73
CH ₃	et	p-toluensulfonato	162-164	56,09	5,48	7,59	17,83
H	et	maleato	162-163	53,46	4,76	9,49	10,90

10

Ejemplo 13

La repetición del método de los ejemplos 11 y 12, pero usando el ácido adecuado en lugar de los ácidos cítrico, maleico y p-toluénsulfónico, permite la preparación de las siguientes sales de compuestos de fórmula I en los que X es vinileno.

R_1	Y	sal
CH ₃	tri	clorhidrato
CH ₃	tri	pamoato
CH ₃	tri	acetato
CH ₃	et	tartato
CH ₃	et	fumarato
CH ₃	et	laurato
H	tri	sulfato
H	tri	amsonato
H	et	fosfato
H	et	2-hidroxi-3-naftoato

20

Ejemplo 14

Seis corderos, que padecían una infección natural de nematodos gastrointestinales (Haemonchus, Strongyloides, Nematodirus) y gusanos planos, se seleccionan al azar y se dividen en 3 parejas. La primera pareja (I-A y I-B), recibió clorhidra-

30



to de 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina, solución acuosa al 50 μ , como purga de 40 mg/kg de peso del cuerpo. La segunda pareja (II-A y II-B) recibió 80 mg/kg de peso del cuerpo de la solución acuosa al 50 μ (purga), y la tercera pareja, de control, (III-A y III-B) solo recibió agua destilada estéril.

Se cuentan los nuevos en los tres días precedentes al tratamiento, y en el primero, cuarto y séptimo días después del tratamiento. Los resultados se tabulan a continuación en las Tablas I y II, respectivamente.

TABLA I

Huevos por gramo de deyecciones fecales, antes de la medicación.

15	Animal nº	dia:-3				Dia:-2				dia:-1			
		N	S	O	Total	N	S	O	Total	N	S	O	Total
	I-A	0	0	420	420	0	0	640	640	0	0	600	600
	I-B	0	0	900	900	0	0	720	720	0	0	840	840
	II-A	0	0	1400	1400	0	0	1800	1800	0	0	1740	1740
	II-B	0	0	2520	2520	0	0	2880	2880	0	0	2640	2640
20	III-A	20	4660	760	5440	0	7360	840	8200	0	5560	680	6240
	III-B	0	0	2980	2980	0	0	2360	2360	0	0	2520	2520

N = Nematodirus; S = Strongyloides; O = otros, principalmente Haemonchus.

3 08607

16



TABLA II

Huevos por gramo de deyecciones fecales, después de la medica-
ción.

Animal nº	Día: + 1				Día: + 4				Día: + 7			
	N	S	O	Total	N	S	O	Total	N	S	O	Total
I-A	0	0	200	200	0	0	120	120	0	0	0	0
I-B	0	0	400	400	0	0	120	120	20	0	340	360
II-A	0	0	120	120	0	0	200	200	0	0	60	60
II-B	0	0	1520	1520	0	0	640	640	0	0	400	400
III-A	0	8040	640	8680	0	8520	800	9320	0	7080	80	7880
III-B	0	0	1880	1880	0	0	2120	2120	40	0	2400	2440

N = Nematodirus; S = Strongyloides; O = otros, principalmente Haemonchus

Por estos datos se observa que el clorhidrato de 2-
[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina es muy eficaz para redu-
cir la cantidad de huevos de Haemonchus y especies afines.

Se puede obtener una reducción significativa análoga de la cantidad de huevos administrando este agente a ganado vacuno, perros y cabras.

Ejemplo 15

La repetición del experimento precedente con otros 4 corderos elegidos al azar, que padecían infección natural, pero usando clorhidrato de 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina como agente antihelmintico, en forma de solución de purga al 50 %, a 40 mg/kg y 80 mg/kg de peso del cuerpo, produce los resultados siguientes. Los corderos de control del experimento precedente sirven aquí como control.

3 08607



TABLA III

Huevos por gramo de deyecciones fecales, antes de la medición

Animal nº	dia: -3				dia: -2				dia: -1			
	N	S	O	Total	N	S	O	Total	N	S	O	Total
5 IV-A	40	300	240	580	80	240	320	640	120	240	360	720
IV-B	20	1160	5180	6360	40	160	4120	4320	80	120	5220	6420
V-A	20	380	4660	5060	40	480	6040	6560	80	400	4700	5180
V-B	0	40	240	280	40	80	320	440	40	120	360	520
10 III-A	20	4660	760	5440	0	7360	840	8200	0	5560	680	6240
III-B	0	0	2980	2980	0	0	2360	2360	0	0	2520	2520

N = Nematodirus; S = Strongyloides; O = otros, principalmente Haemonchus

TABLA IV

15

Animal droga nº	mg/kg	dia: +1				dia: +4				dia: +7			
		N	S	O	Total	N	S	O	Total	N	S	O	Total
IV-A	40	40	80	200	320	0	40	240	280	0	60	260	320
IV-B	0	0	160	1520	1680	40	160	1480	1680	0	260	1020	1280
V-A	80	80	200	1100	1380	80	160	1000	1240	0	0	20	20
20 V-B	80	0	0	80	80	0	0	80	80	0	0	0	0
III-A	0	0	8040	640	8640	0	8520	800	9320	0	7080	800	7880
III-B	0	0	0	1880	1880	0	0	2120	2120	40	0	2400	2440

N = Nematodirus; S = Strongyloides; O = otros, principalmente Haemonchus.

25

Es evidente una significativa reducción de la cantidad de huevos, particularmente al nivel de 80 mg/kg de peso del cuerpo.

Ejemplo 16

30

La administración oral de 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -imi-

308607

16



dazolina (I) o de 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimi-
 dina (II), en forma de sus sales clorhidrato, a ratones que
 tienen infestaciones, inducidas en el laboratorio, de Nematos-
piroides dubius o de Hippostrongylus muris (100 larvas por ra-
 5 tón y 500 larvas por ratón, respectivamente), a tres dosis dia-
 rias sucesivas de 100 mg/kg de peso del cuerpo, produce reduc-
 ciones impresionantes de la carga parasitaria.

	<u>Compuesto</u>	<u>N. dubius</u>	<u>N. muris</u>
	I	97% de reducción	63% de reducción
10	II	90% de reducción	91% de reducción

Ejemplo 17

Se seleccionan al azar 16 ovejas que padecen infección
 natural de nematodos gastrointestinales (Haemonchus, Strongy-
 15 loides, Trichostrongyles, Neumatodirus), y se dividen en 6 gru-
 pos iguales. Un grupo sirve como control y no se le administra
 medicación, sino solamente agua destilada estéril. A 4 de los
 restantes 5 grupos se les administra 1-metil-2-[2-(2-tienil)
 20 etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina (A) disuelta en ácido tartá-
 rico 0,1M a concentración del 5%, en niveles equivalentes a 12,
 5, 25, 50 y 100 mg/kg de peso del cuerpo, en forma de purga.
 El 5º grupo se purga con 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidro-
 pirimidina (B), disuelta en ácido tartárico 0,1M a concentración
 del 5%, en un nivel equivalente a 50 mg de base libre por kg de
 25 peso del cuerpo. A continuación se tabulan las reducciones medias
 de la cantidad de huevos en cada grupo.



16 JUN 1965

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Reducción media de la cantidad de huevos</u>
A	12,5	92,30%
	25	98,96%
5	50	100,00%
	100	100,00%
B (control)	50	98,91%

Ejemplo 18

10 La repetición del método del Ejemplo 17, pero usando 1-metil-2- β -(2-tienil)etil- Δ^2 -imidazolina en lugar de 1-metil-2- β -(2-tienil)etil- Δ^2 -tetrahidropirimidina, en niveles equivalentes a 6,25, 12,5, 25 y 50 mg/kg de peso del cuerpo, produce 15 las siguientes reducciones significativas de la cantidad de huevos de nematodos.

<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Reducción media de la cantidad de huevos</u>
6,25	96,46%
12,5	98,65%
25	99,91%
50	100,00%

20 Una dosis única de 100 mg/kg de peso del cuerpo del producto de adsorción sobre resina de la 2- β -(2-tienil)etil- Δ^2 -tetrahidropirimidina (el producto del Ejemplo 10), reduce las 25 infestaciones de N. Dubius y N. muris en ratones en un 85% y 60%, respectivamente.

Ejemplo 19

Tabletas y bolas

30 Un tamaño de tableta conveniente es aquel que contiene

3 0 8 6 0 7



250 mg de la droga. Tales tabletas se pueden preparar mezclando
intimamente 250 g de 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ 2-imidazolina, o
el peso equivalente de otro compuesto dentro del alcance de
la presente invención, y 50 g de almidón, en un mezclador de
5 doble envolvente. Después, los polvos mezclados se mezclan
con el etanol suficiente para hacer una pasta que se maneje
con facilidad, la cual se extruye a través de un tamiz de
abertura comprendida entre 1,6259 y 2,1640 mm, para proporcio-
nar gránulos que se secan a vacío hasta que se elimina todo el
10 disolvente. Los gránulos se recubren de estearato de magnesio
mediante mezclado breve con 2% de esta sustancia, basado en el
peso total de los gránulos. Después se introduce esta mezcla
en una prensa de formar tabletas, para producir tabletas que
contienen 250 mg de agente antihelmíntico, además de cantida-
15 des proporcionadas de los vehículos y excipiente anteriormen-
te relacionados. La dosis diaria para animales varía entre 0,5
y 46 g por día según el peso del cuerpo del animal. Se pueden
preparar bolas de diversos tamaños de la misma forma, simple-
mente seleccionando una boquilla de tamaño adecuado.

20

Ejemplo 20

Cápsulas

Los productos de la presente invención, y sus sales de
adición de ácido, se pueden encapsular convenientemente en cáp-
25 sulas duras de gelatina. Para fines terapéuticos y profilácti-
cos, una cápsula única puede contener aproximadamente de 250
mg a 1 g de estos agentes. Es conveniente mezclar el ingredien-
te activo con un diluyente sólido, por ejemplo fosfato cálcico.
Se emplea aproximadamente de 15 a 50% de fosfato tricálcico, ba-
30 sado en el peso de la droga. Así se puede preparar una cápsula



dura de gelatina mezclando intimamente dos partes en peso de fosfato de 2-[\bar{E} -(2-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina con una parte en peso de fosfato cálcico, en un mezclador de doble envoltente. Después se subdivide el polvo, y se introduce en cápsulas duras de gelatina, de forma tal que cada cápsula contenga 5 200 mg de ingrediente activo.

Ejemplo 21

Mezcla mineral

10 Se pueden preparar convenientemente tales mezclas mezclando clorhidrato de 2-[\bar{E} -(2-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina, equivalente a 1 parte en peso de base libre, con 19 partes en peso del material granular corriente de sal (cloruro sódico). La mezcla se mezcla intimamente, y se dá como alimento a los 15 animales, en cantidades tales que proporcionen la dosis diaria recomendada. Tales mezclas de sal se pueden incorporar también en forma de bloque, pero ésto no se prefiere, debido a la falta de control de la magnitud de dosis recibida por el animal.

De forma análoga se pueden preparar mezclas minerales 20 de los otros productos dentro del ámbito de la presente invención.

Ejemplo 22

Mezcla alimenticia

25 El uso profiláctico de estos productos se puede realizar convenientemente añadiendo el agente a una mezcla alimenticia. La dosis profiláctica usual es de 2,5 a 25 g (calculado como base libre) diarios para ganado vacuno de 454 kg. Suponiendo que tal animal consumo 4,54 kg de suplemento alimenticio por día, se incorporarían 4,54 kg del agente escogido 30

3 0 8 6 0 7



por tonelada. Según el consumo de alimento del animal y la dosis empleada, la proporción de agente presente en la alimentación varia desde 0,05% hasta aproximadamente 10%, en peso.

Ejemplo 23

5

Los corderos que padecen infección natural de helmintos gastrointestinales se pueden curar en grado significativo por administración subcutánea de clorhidrato de 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ 2-imidazolina, a niveles de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg. El edema local que acompaña frecuentemente a la inyección se puede evitar, o por lo menos hacer minimo, por administración simultánea de aproximadamente 150 unidades (U.S.P.) de hialuronidasa.

15 Análogamente, se pueden usar los otros productos de la presente invención para el control de la infección helmíntica.

Ejemplo 24

1-metil-2-[2-(2-tienil)etil]- Δ 2-imidazolina

20

Se disuelve clorhidrato de w-(2-tienil)propionamido de metilo (87,3 g), preparado por el método usual a partir de w-(2-tienil)-propionitrilo, en metanol seco (175 ml), y se añade a la solución N-metil etiléndiamina (33,2 g), con enfriamiento. La solución resultante se calienta a reflujo durante 25 1,5 horas, se enfría, y se neutraliza con hidróxido sódico metanólico. La solución se concentra, después se enfría, y se separa por filtración el cloruro sódico precipitado. Después se separa el disolvente del filtrado por destilación y el residuo se destila a vacío. La base se obtiene en forma de aceite casi incoloro; p.eb., 134-136°C a 1,2 mm. $n_D^{24} = 1,3570$.

30



Análisis:

Hallado: C, 62,02; H, 7,12; N, 14,64; S, 16,79%.

Calc. para $C_{10}H_{14}N_2S$: C, 61,83; H, 7,27; N, 14,42; S, 16,48%.

De forma análoga, pero usando clorhidrato de w-(2-tienil) propionimidato de metilo (18,2 g) disuelto en metanol seco (40 ml), y N-metil trimetiléndiamina (7,8 g), se produce 1-metil-2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina, en forma de aceite casi incoloro; p.eb., 122-123°C a 0,4 mm; $n_D^{24} = 1,5648$.

Como alternativa, este producto se prepara haciendo burbujear sulfuro de hidrógeno a través de una mezcla de w-(2-tienil)propionitrilo (250 g) y N-metil trimetiléndiamina (160,5 g; relación molar 1 : 1), hasta que se absorben 6,1 g. Después se calienta la mezcla, y se agita a 70 - 80°C durante 2 horas. Tiene lugar un vivo desprendimiento de amoníaco. La temperatura se eleva y se mantiene a 95°C durante 6 horas. El producto se recupera por destilación a vacío; rendimiento = 84,7%; p.eb., 145 - 150°C a 1,5 mm.

El sulfuro de hidrógeno se puede sustituir por pentasulfuro fosforoso. Se obtiene un rendimiento de 82,3% cuando se usa a un nivel de 0,015 moles por mol de reaccionantes y se calienta a 70 - 80°C durante 2 horas, seguido por 15 horas a 95°C.

Ejemplo 25

p-toluénsulfonato de 1-metil-2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina.

Método A. La base (5 g) se disuelve en éter seco (20 ml), y se añade ácido p-toluén sulfónico (4,5 g) disuelto en una mezcla de metanol seco (10 ml) y éter (100 ml). El aceite que precipita se solidifica por enfriamiento y trituración con

3 08607



éter. Después de varias recristalizaciones con isopropanol/éter, se obtiene la sal p-toluénsulfonato en forma de cristales incoloros: p.f., 104 - 105° C.

Análisis:

5 Hallado: C, 55,91; H, 6,39; N, 7,76; S, 17,33 %.

Calc. para $C_{17}H_{22}N_2S_2O_3$: C, 55,75; H, 6,06; N, 7,65; S, 17,49 %.

Método B. Este método ilustra la preparación de sal p-toluénsulfonato directamente a partir de w-(2-tienil)propionitrilo, N-metil etiléndiamina y ácido p-toluénsulfónico.

- 10 Se mezclan w-(2-tienil)propionitrilo (13,7 g), N-metil etiléndiamina (8,15 g) y ácido p-toluénsulfónico (19 g), y se calientan a 175° C durante 1 hora, manteniéndose esta temperatura durante otras 10 horas. La mezcla de reacción se enfría, y el vidrio que se forma se disuelve en isopropanol caliente.
- 15 El producto se cristaliza por adición de éter caliente, y dejando enfriar la mezcla. Después de varias recristalizaciones se obtiene la sal p-toluénsulfonato, en forma de cristales incoloros: p.f. 104 - 105° C.

Ejemplo 26

20

Citrato de 1-metil-2- \sqrt 2-(2-tienil)etil7- Δ^2 -imidazolina.

- 25 Se disuelve ácido cítrico (2,1 g) en acetona seca (50 ml), y se añade a la solución la base (1,9 g) disuelta en acetona seca (10 ml). El citrato precipitado, que solidifica al rasear, se obtiene en forma de material cristalino incoloro: p.f. 141 - 142° C, después de varias recristalizaciones con metanol/éter.

Análisis:

Hallado: C, 49,87; H, 5,86; N, 7,13; S, 8,22 %.

30 Calc. para $C_{16}H_{22}N_2O_7S$: C, 49,74; H, 5,74; N, 7,25; S, 8,28 %.



Ejemplo 27

Fosfato de 1-metil-2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina

Se disuelve la base (1,9 g) en isopropanol (15 ml), y
 5 la solución se añade a ácido fosforico al 85 p (1,15 g) disuel-
 to en isopropanol (30 ml). El sólido incoloro que precipita
 inmediatamente se recristaliza varias veces con metanol/éter,
 dando la sal fosfato en forme de cristales incoloros; p.f.,
 191 - 192, 5^a C.

10 Análisis:

Hallado: C, 41,28; H, 6,03; N, 9,62; P, 10,30; S, 10,95 %.

Calc. para $C_{10}H_{17}N_2O_4PS$: C, 41,12; H, 5,86; N, 9,58; P, 10,62;
 S, 10,95 %.

Ejemplo 28

15

Sulfato de 1-metil-2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina

La Base (1 g) se disuelve en éter, y se añade lentamen-
 te, bajo fuerte enfriamiento, un equivalente molecular de áci-
 do sulfúrico concentrado. El aceite que precipita se solidifi-
 20 ca al rascar. Después de varias recristalizaciones con isopro-
 panol, se obtiene el sulfato en forma de placas incoloras; p.f.,
 74,5 - 75^a C.

Análisis:

Hallado: C, 41,05; H, 5,25; N, 10,03; S, 22,03 %.

25 Calc. para $C_{10}H_{16}N_2O_4S_2$: C, 41,10; H, 5,51; N, 9,59; S, 21,93 %.

Ejemplo 29

Método A. Se prepara la sal p-toluénsulfonato a partir de 1-me-
 30 til-2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina, siguiendo
 esencialmente al método del Ejemplo 25, Método A.

3 08607



La purificación, por repetidas recristalizaciones con isopropanol/éter, dá unos cristales incoloros; p.f., 122 - 123° C.

Análisis:

5 Hallado: C, 57,20; H, 6,47; N, 7,50; S, 16,83 %.

Calc. para $C_{18}H_{24}N_2S_2O_5$: C, 56,84; H, 6,51; N, 7,38; S, 16,85 %.

Método B.

También se prepara la sal p-toluénsulfonato a partir de w-(2-tienil)propionitrilo (13,7 g), N-metil trimetiléndiamina (9,66 g) y ácido p-toluénsulfónico (19 g), siguiendo esencialmente el método del Ejemplo 25, Método B, salvo en que el calentamiento se continua durante 16 horas. Repetidas recristalizaciones con isopropanol producen la sal p-toluénsulfonato, en forma de cristales incoloros; p.f., 121,5 - 122,5° C.

15

Ejemplo 30

Se prepara una sal sulfato a partir de 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)-etil7- Δ^2 -tetrahidropirimidina, siguiendo esencialmente el método del Ejemplo 28.

20

Repetidas recristalizaciones con isopropanol producen el sulfato, en forma de placas incoloras; p.f., 97 - 98° C.

Ejemplo 31

Nitrato de 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)etil7- Δ^2 -tetrahidropirimidina

25

La neutralización de la base (1 g) con ácido nítrico acuoso 1N, seguido por evaporación de la solución hasta sequedad, y recristalización repetida del residuo con isopropanol/éter, produce la sal nitrato en forma de agujas incoloras; p.f., 108,5 - 110° C.

30 Análisis:

308607



Hallado: C, 48,61; H, 6,34; N, 15,34; S, 11,61%.

Calc. para $C_{11}H_{17}N_3O_3S$: C, 48,75; H, 6,28; N, 15,51; S, 11,81%.

Ejemplo 32

5 Método A. Sulfosalicilato de 1-metil-2- β -(2-tienil)etil- Δ^2 -
 Δ^2 -tetrahidropirimidina

Se disuelven 2,8 g de ácido 5-sulfosalicílico (0,013 moles) en 1 ml de agua, y se añaden a 2,1 g de 1-metil-2- β -(2-tienil)etil- Δ^2 -tetrahidropirimidina (0,01 moles). Se forma una solución transparente y, por reposo, se separa un sólido blanco. Este sólido se muele, se tritura en una pequeña cantidad de agua, se filtra y se seca al aire, dando 2,6 g de producto. La recristalización con alcohol isopropílico produce 2,2 g de un sólido cristalino blanco; p.f., 154-155°C.

15 Análisis:

Hallado: C, 50,82; H, 5,39; N, 6,44%.

Calc. para $C_{11}H_{16}N_2S \cdot C_7H_6O_6S$: C, 50,59; H, 5,20; N, 6,57%.

Método B. Citrato de 1-metil-2- β -(2-tienil)etil- Δ^2 -tetrahidropirimidina.

20 A 1,92 g de ácido cítrico (0,01 moles) disueltos en 100 ml de acetona, se añade gota a gota una solución de 2,08 g de 1-metil-2- β -(2-tienil)etil- Δ^2 -tetrahidropirimidina (0,01 moles) en 25 ml de acetona. Se forma inmediatamente un precipitado blanco, que se separa por filtración después de 2 horas de agitación; 3,7 g; p.f., 142-143,5°C.

Análisis:

Hallado: N, 7,16%

Calc. para $C_{11}H_{16}N_2S \cdot C_6H_8O_7$: N, 7,00%.

30 Método C. Fosfato de 1-metil-2- β -(2-tienil)etil- Δ^2 -tetrahidropirimidina.

308607



1965

A 4,16 g de 1-metil-2-[Σ -(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina (0,02 moles) disueltos en 25 ml de alcohol isopropilico se añade una solución enfriada de 2,3 g de H_3PO_4 (85%; 0,02 moles) en 75 ml de alcohol isopropilico. Se forma un precipitado blanco gomoso. Se decanta el disolvente, se añaden 100ml de alcohol isopropilico, y la mezcla se rasca hasta que se forma un sólido granular. Este sólido granular se separa por filtración, dejando algo de sólido pegajoso que se desprecia. Rendimiento = 4,0 g; p.f., 202,5-205°C.

10 Análisis:

Hallado: N, 8,64%.

Calc. para $C_{11}H_{16}N_2S.H_3PO_4$: N, 9,14%

Método D. Clorhidrato de 1-metil-2-[Σ -(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina.

15 A 2,08 g de 1-metil-2-[Σ -(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina (0,01 moles), disueltos en 75 ml de éter, se añade gota a gota, con agitación una solución de 0,265 g de HCl gaseoso seco en 10 ml de éter. El aceite que se forma se hace pegajoso al reposar. Se decanta el disolvente y se añade más éter a la masa pegajosa, que se rasca con una varilla de vidrio hasta que se forma un sólido. Se decanta el disolvente, y el residuo marrón claro se separa a sequedad en un evaporador rotatorio, dando 2,1 g de un sólido muy higroscópico. Tal sólido se sinteriza a aproximadamente 100°C, y
20
25 funde a 113-118°C.

Ejemplo 53

Siguiendo los métodos del ejemplo precedente, se preparan las siguientes sales de 1-metil-2-[Σ -(2-tienil)etil]-

30 - Δ^2 -tetrahidropirimidina y de 1-metil-2-[Σ -(2-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina, expuestas en las Tablas IV y V, respecti-

3 08607



vamente.

TABLA IV

Sales de 1-metil-2-(2-tienil)etil- Δ^2 -tetrahidropirimidina

	Sal	Método	p.f. (°C)	% de rendimiento
5	Pamoato	C	137-143	41,7
	Maleato	B	76-80	89,5
	Estearato	(sin disolvente)	48-53	100,0
	Laurato	(sin disolvente) (aceite)		100,0
	Tartrato	B	140-142	38,0
10	Malato	B	99-100	79,0
	Fumarato	B	149-151	95,0
	Succinato	B	85-90	69,0
	Acetato	(sin disolvente) (aceite)		100,0
15	Oxalato	B	76-78	47,0

TABLA V

Sales de 1-metil-3-(2-tienil)etil- Δ^2 -imidazolina

	Sal	Método	p.f. (°C)	% de rendimiento
20	Clorhidrato	D	70-90	68,0
	Sulfosalicilato	A	158-159	95,0
	Pamoato	B	166-168	94,0
	Estearato	(sin disolvente)	48-53	100,0
	Laurato	(sin disolvente) (aceite)		100,0
25	Tartrato	B	167-169	58,0
	Fumarato	B	157-158	80,7
	Succinato	B	107-108	80,0
	Acetato	(sin disolvente) (aceite)		100,0

3 086 07



Ejemplo 34

2- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)etil Δ 1-tetrahidropiridina

5 Se suspende magnesio (4,8 g) en éter seco (200 ml), y se añade 2-(2-cloroetil)tiofeno (28,7 g). La mezcla resultante se trata a reflujo durante 2 horas y después se añade lentamente w-clorovaleronitrilo (23 g) en éter seco (150 ml). La mezcla se trata a reflujo durante 30 min, se añade xileno (150 ml), y el éter se elimina por destilación.

10 La mezcla (que ahora tiene un punto de ebullición de aproximadamente 150° C) se trata a reflujo durante otra hora adicional, después se enfria y se añade una solución acuosa (150 ml) de cloruro amónico que contiene 100 g de NH₄Cl por litro . Se retira la capa superior (disolvente orgánico) que
15 se separa se extrae con ácido clorhídrico acuoso y el extracto en ácido acuoso se hace alcalino con hidróxido sódico. El aceite que se separa se disuelve en éter, se seca la solución en eter, y después se separa el éter por destilación. El residuo se destila bajo presión reducida, obteniendo 2- $\sqrt{2}$ -(2-
20 tienil)etil Δ 1-tetrahidropiridina en forma de líquido amarillo pálido con punto de ebullición de 68-69° C a una presión de 2×10^{-3} mm Hg.

25 La sal p-toluénsulfonato se prepara disolviendo la base en éter y añadiendo una cantidad equivalente de ácido p-toluénsulfónico disuelto en una mezcla de metanol y éter. El aceite que se separa se solidifica. Varias recristalizaciones con una mezcla de isopropanol y éter proporcionan unas agujas incoloras; p.f., 101-103° C.

32 La sal maleato, preparada por el método del Ejemplo 32-B, funde a 78-80° C.



Análisis:

Hallado: C, 58,18; H, 5,89; N, 4,52; S, 10,06%.

Calc. para $C_{15}H_{19}N_4S$: C, 58,24; H, 6,19; N, 4,53; S, 10,35%.Ejemplo 352- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)etil]- Δ 1-pirrolina

5
10
Siguiendo el método del Ejemplo 34, pero usando w-clo-
robutironitrilo en lugar de w-clorovaleronitrilo, se obtiene
el producto mencionado, en forma de un aceite casi incoloro;
punto de ebullición, 89°C a 0,4 mm Hg.

Análisis:

Hallado: C, 67,16; H, 7,20; N, 7,69; S, 17, 44%.

Calc. para $C_{10}H_{13}NS$: C, 67,04; H, 7,30; N, 7,80; S, 17,86%.

15
La sal p-toluénsulfonato preparada por el método des-
crito en el Ejemplo 34 cristaliza con isopropanol, en forma de
placas incoloras; p.f., 100-101,5°C.

Ejemplo 36

20
25
La actividad antihelmíntica de la 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(2-tie-
nil)etil]- Δ 2-imidazolina y 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)etil]- Δ 2-
tetrahidropirimidina y sus sales p-toluensulfonato ("p-tosila-
to") se determina utilizando ratones de laboratorio infestados
de Nematospiroides dubius y ratas de laboratorio infestadas
de Hippostrongylus muris. Los resultados se resumen en la Ta-
bla VI. También se exponen los datos de actividad de la 2- $\sqrt{2}$ -
(2-tienil)etil]- Δ 1-tetrahidropiridina y 2- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)etil]-
- Δ 1-pirrolina.

308607



TABLA VI

	Compuesto	Helminto	Paciente	Dosis (mg/kg) administrado oralmente)	%eliminación de gusanos
5	Base imidazolina	<u>N. dubius</u>	ratón	1 x 50	78
	Base imidazolina	<u>N. muris</u>	rata	3 x 100	88
	p-tosilato de imidazolina	<u>N. dubius</u>	ratón	1 x 25	83
	p-tosilato de imidazolina	<u>N. dubius</u>	ratón	1 x 50	90
	p-tosilato de imidazolina	<u>N. muris</u>	rata	1 x 50	88
10	Base tetrahidropirimidina	<u>N. dubius</u>	ratón	3 x 100	98
	Base tetrahidropirimidina	<u>N. muris</u>	rata	3 x 100	100
	p-tosilato de tetrahidropirimidina	<u>N. dubius</u>	ratón	1 x 25	74
	p-tosilato de tetrahidropirimidina	<u>N. dubius</u>	ratón	1 x 50	86
15	p-tosilato de tetrahidropirimidina	<u>N. muris</u>	rata	1 x 50	77
	Base tetrahidropiridina	<u>N. dubius</u>	ratón	3 x 50	85
	Base tetrahidropiridina	<u>N. muris</u>	rata	3 x 50	90
	Base pirrolina	<u>N. dubius</u>	ratón	3 x 100	80
	Base pirrolina	<u>N. muris</u>	rata	3 x 100	99
20	Amsonato de tetrahidropirimidina	<u>N. dubius</u>	ratón	2 x 300	96
	Amsonato de tetrahidropirimidina	<u>N. muris</u>	rata	1 x 150	99

25 El amsonato de 2-[Z-(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina y las sales de suramina son activos contra el N. dubius y el N. muris, como lo muestran los datos siguientes.



Amsonato	<u>N. dubius</u>	ratón	3 x 500	99
Amsonato	<u>N. muris</u>	rata	3 x 250	64
Sal de suramina	<u>N. dubius</u>	ratón	3 x 250	99
Sal de suramina	<u>N. muris</u>	rata	3 x 250	80

5

Ejemplo 373-metil-2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^1 -pirrolina

Se repite el método del Ejemplo 24, pero usando los siguientes reaccionantes:

- 10 3 g de magnesio en 150 ml de éter seco
 23,35 g de 2-(2-cloroetil)tiofeno
 15,6 g de 2-metil-4-clorobutironitrilo

El producto hierve a 97 - 99°C a 0,5 mm; rendimiento de 5,7 g, igual al 22,2 %.

- 15 El p-toluénsulfonato se prepara añadiendo una cantidad equimolar de la base libre obtenida anteriormente a una solución en éter que contiene ácido p-toluénsulfónico. La sal cristaliza al rascar las paredes del vaso. Se recristaliza con isopropanol/éter; p.f., 105 - 106,5°C.

- 20 Análisis:
 Hallado: C, 59,19; H, 6,10; N, 3,64; S, 17,62 %.
 Calc. para $C_{18}H_{23}NO_3S$: C, 59,18; H, 6,33; N, 3,83; S, 17,52 %.

Ejemplo 38

- 25 Amsonato de 1-metil-2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina.

- Se disuelve ácido amsonico (1,85 g) en agua que contiene 2 equivalentes de hidróxido sódico. Se añade lentamente, con agitación, p-toluén sulfonato de 1-metil-2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina (el producto del Ejemplo 29;
- 30

3 08607



3,8 g) disuelto en agua. Se filtra el sólido color crema que se separa, se lava con agua y se seca; p. f., $> 300^{\circ}$ C.

Análisis:

Hallado: C, 55,17; H, 5,82; N, 10,51; S, 16,50 %.

5 Calc. para $C_{36}H_{46}N_6O_6S_4$: C, 54,95; H, 5,89; N, 10,68; S, 16,28 %

Ejemplo 39

Sal suraminica de 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina

A una solución de suramina (1,914 equivalentes gramo)
 10 en 10 ml de agua se añade una solución de clorhidrato de 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina (1,763 g; 6 equivalentes) en agua (5 ml). Inmediatamente se separó un aceite gomoso blanco. Se decantó el líquido que sobrenadaba, se lavó el residuo hasta que estuvo libre de sales inorgánicas, y se secó a
 15 vacío hasta peso constante. El sólido amorfo funde a $145 - 150^{\circ}$ C.

Análisis:

Hallado: C, 53,26; H, 5,21; N, 9,61 %.

Calc. para $C_{111}H_{126}N_{18}O_{23}S_{12}$: C, 54,12; H, 5,07; N, 10,24 %.

Ejemplo 40

20

Amsonato de 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina

A una solución de ácido amsonico (1,9 g) en 10 ml de agua que contenía 2 equivalentes de hidróxido sódico se añade una solución de clorhidrato de 2-[2-(2-tienil)etil]- Δ^2 -tetra-
 20 hidropirimidina (2,3 g) en 10 ml de agua. El sólido cremoso que se forma se separa por filtración, se lava hasta estar libre de iones cloruro, y se seca a vacío; p.f., $> 350^{\circ}$ C.

Análisis:

Hallado: C, 54,07; H, 5,32; N, 10,44; S, 16,52 %.

30 Calc. para $C_{34}H_{42}N_6O_6S_4$: C, 53,70; H, 5,58; N, 11,07; S, 16,89 %.



Preparación de 2-metil-4-clorobutironitrilo

Este reaccionante, usado en el Ejemplo 37, se prepara de la siguiente forma:

A. 2-(2-cloroet-1-oxi) tetrahidropirano

5 Se deja reposar durante la noche una mezola de etilén clorhidrina (241,5 g), Δ^2 -dinidropirano (252 g) y 10 gotas de ácido clorhidrico concentrado. La mezola se neutraliza con bicarbonato sódico, se filtra y se destila, dando 2-(2-cloroet-1-oxi)-tetrahidropirano (420,5 g; 85,2 %); p. eb., 87-90° C a 10 14 mm.

B. 2-(3-cianobut-1-oxi) tetrahidropirano

A 1,5 litros de amoniaco líquido en un recipiente de 2 litros, se añade nitrato de cinc (0,6 g) y sodio metálico (32,9g). Después se añade cianuro de etilo (78,7 g) con buena 15 agitación, seguido por el 2-(2-cloroet-1-oxi)-tetrahidropirano (236,0 g), a tal velocidad que el amoniaco no hierva, desapareciendo del recipiente. La mezola se deja reposar durante la noche y después se extrae con benceno. Los extractos en benceno se secan sobre sulfato de magnesio, se evapora el 20 benceno a presión reducida, y se destila el residuo; p. eb., 95 - 102° C a 1,5 mm; 59,8 g (22,8 %).

C. 3-cianobutan-1-ol.

Una solución de 2-(3-cianobut-1-oxi)-tetrahidropirano (59,8 g) en 150 ml de metanol que contiene 15 ml de ácido clor- 25 hídrico concentrado, se trata a reflujo durante 5 min, y después se neutraliza y se filtra. El metanol disolvente se elimina en un baño de vapor de agua, y se destila el residuo; p. eb., 116 - 118° C a 16 mm; 25 g (77,2 %).

D. 2-metil-4-clorobutironitrilo

30 Se añade gota a gota cloruro de tionilo (33 g), con

3 0 8 6 0 7



agitación y enfriamiento, a 3-cianobutan-1-ol (25 g) en 100 ml de benceno seco. La mezcla se agita durante 3 horas después del final de la adición. El benceno y cloruro de tionilo en exceso se eliminan bajo presión reducida, y se destila el residuo; p. eb., 80 - 81° C a 15 mm; 15,6 g (52,5 %).

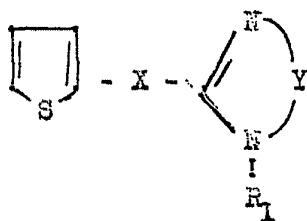
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 26 de enero de 1.964 con el número 65700/64, el 26 de septiembre de 1.964 con el número 39331/64 y el 16 de agosto de 1.964 con el número 32987/64 provisionales se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

15

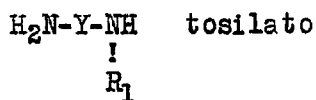
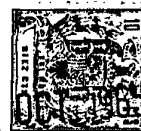
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

19.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de 2-alcohol-tiofeno de la fórmula



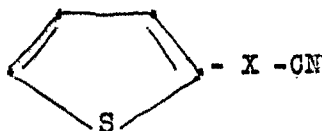
20

en la que R_1 es hidrogeno o metilo, Y es etileno o trimetileno y X es etileno, trimetileno o vinileno e Y es etileno o trimetileno, el cual comprende hacer reaccionar un tosilato de alcoholeno diamina de la fórmula



con un nitrilo w-(2-trienil)sustituído de la fórmula

5

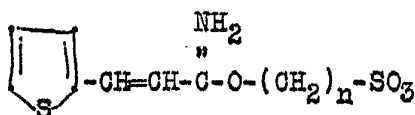


y si se desea, hacer reaccionar el producto así obtenido con un ácido adecuado para obtener la correspondiente sal de adición de ácido.

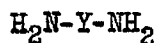
10

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de vinileno es obtenido haciendo reaccionar un eter imino de la fórmula

15

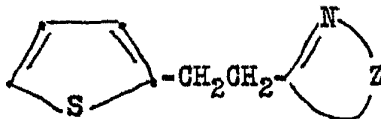


con una diamina de la fórmula



20

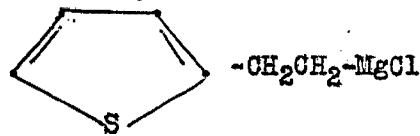
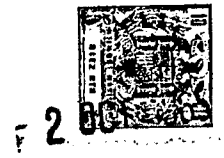
3ª.- Un procedimiento para la preparación de un 2-alcoiltiofeno de la fórmula



25

en la que Z es trimetileno, tetrametileno y sus derivados sustituidos por monometilo, el cual comprende hacer reaccionar un reactivo de Grignard de la fórmula

3 0 8 6 0 7



con un nitrilo de ácido w-halogenocarboxílico de la fórmula

5



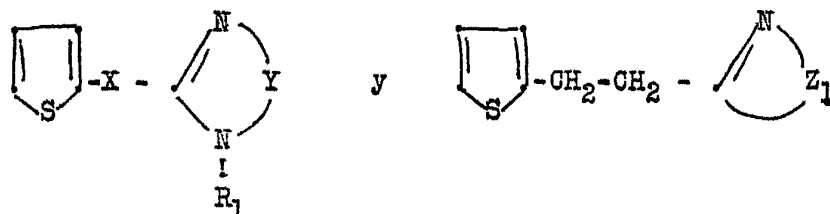
4^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el w-(2-tienil)nitrilo es obtenido condensando un 2-tiofenocarboxaldehído con ácido cianoacético en presencia de una base orgánica, recuperando el w-(2-tienilo)-acrilonitrilo así producido, e hidrogenando catalíticamente después dicho w-(2-tienilo)acrilonitrilo sobre un catalizador de metal noble.

5^a.- Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que la base orgánica es piridina.

6^a.- Un procedimiento según las reivindicaciones 4 ó 5, en el que el catalizador de metal noble es paladio.

7^a.- Un método para el control veterinario, de la helmintiasis, que comprende administrar a un animal que padece ésta una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los que tienen las fórmulas

25



y sus sales de adición de ácido no tóxicas, donde R₁ es hidrógeno, o metilo, X es etileno, trimetileno o vinileno, Y es etileno o trimetileno y Z es trimetileno, tetrametileno, 1-metiltrimetileno, 2-metil-trimetileno, 1-metiltetrametileno o

30

3 08607



2-metiltetrametileno.

5 8a.- Un método según la reivindicación 7, en el que se administran al animal aproximadamente 5 mg a aproximadamente 150 mg./kg del peso del cuerpo del componente activo, calculado como base libre.

9a.- Un procedimiento para la preparación de una 2-[w-(2-tienil)alcohol]-delta²-imidazolina, que comprende hacer reaccionar preferiblemente a una temperatura superior a aproximadamente 60°C, una mezcla que contiene un w-(2-tienil)nitri-
10 lo y una alcoholenodiamina con un miembro seleccionado del grupo que consta de sulfuro de hidrógeno y pentasulfuro de fósforo y, si se desea, convertir el producto final en la correspondiente sal de adición de ácido por reacción con un ácido no tóxico adecuado.

15 10a.- Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que el compuesto nitrilo y la alcoholenodiamina están presentes en una relación de aproximadamente 1:1.

11a.- Un procedimiento según las reivindicaciones 9 ó 10, en el que se obtiene 1-metil-2-[2-(2-tienil)etil]-delta²-imidazolina haciendo reaccionar una mezcla de w-(2-tienil)
20 propionitrilo y n-metiltrimetilenodiamina con un miembro seleccionado del grupo que consta de sulfuro de hidrógeno y pentasulfuro de fósforo y, si se desea, convertir el producto en la correspondiente sal de adición de ácido por reacción con
25 un ácido no tóxico adecuado.

12a.- Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que se obtiene citrato de 1-metil-2-[2-(2-tienil)etil]-delta²-imidazolina haciendo reaccionar 1-metil-2-[2-(2-tienil)etil]-delta²-imidazolina con ácido cítrico.

308607

16



139.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de 2-alconil-tiofeno.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 JUN 1965

P.A.

Alberto de Elzabara,
Por Poderes