

326822

P.- 32.008

A 89921

Case P.C. 4764 C-II

MJW(SDG)



326822

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

CERTIFICADO DE ADICION

e n

E S P A Ñ A

a nombre de PFIZER CORPORATION, entidad panameña, establecida en Calle 15 1/2, Avenue Santa Isabel, Colón, República del Panamá, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL NUM. 308.607", expedida el 22 de junio de 1.965, por: "Un procedimiento para la preparación de un compuesto de 2-alcohol-tiofeno"

=====

Esta invención se refiere a una serie de nuevas amidinas cíclicas y a sus sales de adición de ácido no tóxicas, que son especialmente útiles como agentes antielmínticos o vermífugos. Más particularmente, se refiere a las 2-[w-(3-metil-2-tienil)alcohol]-, 2-[2-(3-metil-2-tienil)vinil]- Δ^2 -tetrahidropirimidinas y Δ^2 -imidazolininas, a sus derivados de N-alcoholo inferior y a sus sales de adición de ácido no tóxicas, como agentes para reprimir

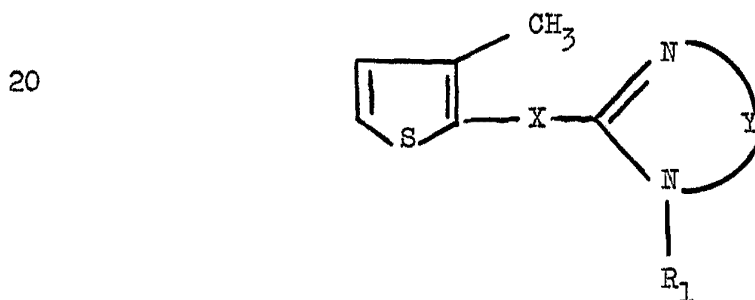
5



de la helmintiasis en seres humanos y en animales.

La helmintiasis, la infestación del cuerpo humano y animal por varias especies de lombrices parásitas, es quizás hoy en día la enfermedad más común, más seria y más ampliamente extendida en el mundo. Aunque la importancia económica de esta enfermedad ha conducido a una búsqueda extensiva de nuevas y más efectivas sustancias antielmínticas, las medidas tomadas hasta ahora no han sido enteramente satisfactorias por una o más razones; por ej. bajo índice terapéutico, especificidad de su acción, elevado coste, baja actividad, espectro antielmíntico limitado.

Según la presente invención se ha comprobado ahora inesperadamente que las 2-[w-(3-metil-2-tienil)-alcohol]-, 2-[w-(3-metil-2-tienil)vinil]- Δ^2 -tetrahidropirimidinas y Δ^2 -imidazolinas, sus derivados de N-alcoholo inferior que tienen la fórmula general



25 y sus sales de adición de ácido no tóxicas, en las que R₁ está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y metilo; Y es alcoholeno inferior y está seleccionado del grupo que consta de etileno (-CH₂-CH₂-) y trimetileno (-CH₂-CH₂-CH₂-); y X está seleccionado del grupo que consta de

30

326822

17M



5 etileno, trimetileno y vinileno (isómeros cis y trans), son agentes sorprendentemente efectivos en la represión, por ej. terapéutica y profiláctica, de la helmintiasis en los animales, incluidos el hombre, cuando se administran por vía oral o parenteral.

10 Las sales de adición de ácido no tóxicas de las bases anteriormente mencionadas que pueden emplearse, 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, amonato (4,4'-diaminoestilbeno-2,2'-disulfonato), pamoato (1,1'-metileno-bis-2-hidroxi-3-naftoato), estearato, 2-hidroxi-3-naftoato, hexafluorofosfato, tolueno-p-sulfonato, sal de suramina, metyoduro, metobromuro, metocloruro y adsorbatos de resina.

20 Estos agentes son activos tanto contra la forma adulta como la no madura de las familias Ancylostomidae, Strongyloidae y Trichostrongylidae. Son especialmente efectivos contra los parásitos gastrointestinales de los seres humanos, de los rumiantes (por ej. el ganado menor (ovejas, corderos), ganado vacuno, cabras) y de los no rumiantes, tales como perros, gatos, caballos y cerdos.

25 Los métodos para estudiar la sensibilidad de este grupo de parásitos a los agentes quimioterapéuticos comprenden seleccionar una infestación de parásitos inducida en el laboratorio de un animal de laboratorio que muestra una relación entre animal portador y parásito similar
30 a la que se encuentra entre tales parásitos y los animales



domésticos. Esta relación existe entre el Nematospiroides dubius y los ratones de laboratorio, entre el Nippostrongylus muris y las ratas y ratones de laboratorio y entre la Syphacia obvelata y las ratas y ratones de laboratorio.

5 El ensayo con N. dubius en ratones de laboratorio se lleva a cabo recogiendo la materia fecal de un ratón infectado y poniéndola en suspensión en carbón vegetal húmedo. Se preparan pequeñas tortas, y éstas se incuban a temperatura ambiente durante 4 ó 5 días hasta que se producen

10 los embriones de los huevos y las larvas. Después se recogen las larvas y se emplean para inocular a ratones sanos. Se ha encontrado que una inoculación de 40 larvas por ratón produce una infestación floreciente que consiste en aproximadamente 30 lombrices adultas después de un período de desarrollo de 14 días. Se ha comprobado que las sustancias antielmínticas ya establecidas son ineficaces con

15 tra una inoculación de esta importancia.

El ensayo con N. muris implica recoger materias fecales de ratas infectadas y llevar a cabo cultivos fecales de la misma manera que para el N. dubius. Los cultivos (pequeñas tortas de carbón vegetal) se incuban a 26°C durante 7 días. Después se recogen las larvas y se emplean para inocular a ratones sanos. Una inoculación de 500 larvas y 1,25 mg. de acetato de hidrocortisona por

25 vía subcutánea en ratones recién destetados produce una infestación floreciente.

La S. obvelata, la lombriz intestinal de las ratas y ratones, se deja que se mantenga por sí misma de un modo natural en la colonia en desarrollo, de tal modo

30 que prácticamente todos los ratones infestados con N. dubius

326822

17 MAY



y N. muris están también infestados con S. obvelata.

Como se ha indicado anteriormente, estos productos son efectivos en grado significativo para reducir la helmintiasis en los animales y en el hombre, tanto por medio de una administración por vía oral como parenteral.

5 Las inyecciones subcutáneas e intramusculares son los métodos preferidos de inyección parenteral por varias razones: simplicidad, conveniencia, y porque los compuestos se muestran menos tóxicos. Según este método de la presente invención, los agentes antielmínticos descritos en la

10 misma o sus sales de adición de ácido no tóxicas se administran por vía parenteral, por ej. por inyección subcutánea o intramuscular, a los animales que padecen helmintiasis de varios tipos, en una dosis equivalente a desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 150 mg de la base libre/kg. de peso corporal. Generalmente es suficiente una inyección única, pero, en el caso en que se empleen dosis múltiples, la inyección puede repetirse a intervalos regulares, por ej. mensualmente, o más frecuentemente

15 si se desea. Los vehículos adecuados para la inyección parenteral pueden ser, bien acuosos, como agua, disolución salina isotónica, dextrosa isotónica, disolución de Ringer, o no acuosos, como aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón, cacahuet, maíz, sésamo) y otros vehículos no acuosos que no interfieran con la eficiencia terapéutica de la preparación y que no sean tóxicos en el volumen o proporción empleados (glicerina, glicol de propileno, sorbitol). Adicionalmente, pueden hacerse ventajosamente composiciones adecuadas para una preparación improvisada de disoluciones antes de su administración. Tales

20

25

30



composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo glicol de propileno, carbonato de dietilo, glicerina, sorbitol, etc; agentes tamponadores, así como anestésicos locales y sales inorgánicas que den propiedades farmacológicas deseables.

La administración de estos agentes antihelmínticos en combinación con hialuronidasa evita la irritación local. Se observa un aumento en la velocidad de absorción de la droga, y se reduce mucho, si no se elimina por completo, el dolor debido al hinchamiento y la distensión. A este respecto son muy efectivas las concentraciones de hialuronidasa de al menos aproximadamente 150 unidades (U.S.P.). Desde luego, pueden emplearse concentraciones superiores o inferiores, pero parece que 150 unidades por dosis da resultados consistentemente buenos, como se demuestra por la ausencia de edema y el comportamiento general del animal después de la inyección de la preparación de la droga.

Cuando se administran por vía oral, la vía preferida para administrar los nuevos productos de esta invención, los nuevos productos de esta invención se suministran en dosis equivalentes a desde aproximadamente 1 mg. hasta aproximadamente 150 mg de la base libre/kg. de peso corporal. Esto puede conseguirse por varios métodos, que incluyen la mezcla con los alimentos, las formulaciones unitarias de dosificación, tales como cápsulas, tabletas, mezclas y disoluciones líquidas, incluyendo las disoluciones purgantes, o pueden administrarse en mezcla con minerales tales como el cloruro de sodio, que se suministran frecuentemente a los animales como suplemento. Aun-

326822 17 MAY



que la dosis especificada está basada en el ingrediente activo, o sea la forma de base de la amidina cíclica, para su empleo en la práctica pueden intercambiarse las sales de adición de ácido no tóxicas especificadas y la base li
5 bre, excepto si se indica otra cosa, más adelante.

Para usos terapéuticos se recomienda una dosis equivalente a 1 a 100 mg de la base libre/kg. de peso cor
poral. Ordinariamente es suficiente una dosis única, pero en el caso de que se empleen dosis múltiples, esta dosis
10 se repite 2 ó 3 días consecutivos. Como el presente método es efectivo, no solamente contra las lombrices adultas, sino también contra los estados de larva, no es necesario repetir la dosis después de un período de 2 a 3 semanas, como se hace comúnmente con los anteriores agentes antiel
15 mínticos. Para la administración a ovejas, cabras, ganado vacuno, caballos y cerdos sobre una base terapéutica, es conveniente una disolución purgante que se introduce a chorro en la garganta de los animales por medio de una jeringa de administración de purgante. Para este fin se
20 emplea generalmente una disolución acuosa de una sal no tóxica soluble en agua. Desde el punto de vista de la conveniencia y facilidad de preparación, se prefieren las sales de clorhidrato. Como disoluciones purgantes se emplean satisfactoriamente disoluciones que tienen concen-
25 traciones que varían entre aproximadamente 3% y el límite de solubilidad de la sal en agua. No obstante, pueden suministrarse disoluciones más diluídas para fines de bebida. Es útil una disolución del 0,1%.

Para usos profilácticos se administran de 1 a
30 50 mg (calculados como base libre) por Kg. de peso corpo-



ral, diariamente. Los anteriores métodos de administración son adecuados, aunque es más conveniente la administración en el alimento de los animales, en agua o en una mezcla mineral.

5 También se emplean píldoras gruesas y cápsulas para el tratamiento terapéutico de los animales. Para animales que pesan desde 13,5 a 450 kilogramos, la dosis útil, calculada como base libre, varía entre 0,5 y 45 gramos. Pueden prepararse por métodos adecuados píldoras de
10 tamaños adecuados que contienen estos materiales.

Las mezclas o mezclas previas minerales secas que contienen los productos de esta invención se preparan con un contenido desde 0,01 hasta aproximadamente 10% del ingrediente activo mezclado con sal (cloruro de sodio) y
15 otros minerales con los que se desea tratar al animal. Esto puede administrarse después sobre una base ad libitum ajustando la proporción de ingrediente activo en la mezcla al consumo diario medio por animal, de tal modo que se proporcione la dosis diaria media adecuada, como se ha
20 especificado anteriormente. Si se emplean suplementos alimenticios preparados, el material puede administrarse en mezcla con el alimento. También se emplea un intervalo de concentración de aproximadamente 0,01 a 10% de la droga en el alimento. No obstante, pueden emplearse satisfactoriamente proporciones más elevadas, según la apetitividad del producto para el animal. Esta puede determinarse fácilmente por medio de una simple experimentación. Generalmente, es aconsejable mezclar la dosis diaria con solamente una parte de la ración media diaria del animal, para asegurar el consumo total de la dosis. Después puede suminis
25
30

326822

17 MA



trarse el resto de su suplemento alimenticio diario, después del consumo de la porción que lleva la medicina, de la forma usual. Estos métodos son particularmente útiles para un tratamiento profiláctico, pero pueden emplearse composiciones similares para un uso terapéutico. A veces son útiles concentraciones de la droga en la mezcla alimenticia o mineral de hasta 2 a 5%, también según la apetitividad del material. Además, estos compuestos pueden emplearse en forma micronizada, especialmente cuando se utilizan en emulsiones o suspensiones bien por vía de administración oral o parenteral.

Como se ha mencionado, los ingredientes activos pueden añadirse en proporciones muy pequeñas a los alimentos convencionales. Puede prepararse cualquier composición alimenticia para animales que comprenda el equilibrio nutritivo usual de energía, proteínas, sustancias minerales y vitaminas, juntamente con una mezcla de las amidas cíclicas, como se ha descrito anteriormente. Algunos de los distintos componentes son comúnmente cereales, tales como cereal molido, y subproductos de cereales; sustancias proteínicas animales, tales como subproductos de carne y de pescado; mezclas vitamínicas, por ej. mezclas de vitamina A y D, suplementos de riboflavina y otros complejos de vitamina B; y harina de hueso, piedra caliza, y otros compuestos inorgánicos para proporcionar sustancias minerales.

Las proporciones relativas del ingrediente activo en los alimentos y en los concentrados alimenticios puede variar algo, según el alimento con el que se emplean y el animal que lo consume. Estas sustancias se combinan



ventajosamente con vehículos comestibles en proporciones relativas tales que proporcionen concentrados que pueden mezclarse fácilmente con alimentos normales equilibrados desde el punto de vista nutritivo, o que pueden emplearse por sí mismas como una sustancia añadida auxiliar a los alimentos normales-

Puede emplearse una amplia variedad de vehículos en la preparación de concentrados que contienen los suplementos antedichos. Los vehículos adecuados incluyen los siguientes: pasta de aceite de soja, harina de gluten de maíz, pasta de aceite de semilla de algodón, harina de semilla de girasol, pasta de aceite de linaza, harina de maíz, carbonato cálcico y harina de corozo de maíz. El vehículo facilita la distribución uniforme de los materiales activos en el alimento acabado con el que se mezcla el concentrado. Esto es especialmente importante porque solamente se requiere una pequeña proporción de estos potentes materiales. Si se desea, el concentrado puede revestirse superficialmente con varios materiales proteínicos, o ceras comestibles, tales como la zeína, gelatina, cera microcristalina y similares, para proporcionar una película protectora que encierra herméticamente los ingredientes activos. Se observará que las proporciones del ingrediente activo en tales concentrados son susceptibles de una amplia variación, ya que la proporción de materiales activos en el alimento acabado puede ajustarse mezclando la proporción adecuada de concentrado con el alimento, para obtener el grado deseado de acción suplementaria. En la preparación de concentrados de elevada concentración o potencia, es decir, de mezclas previas, adecuados para ser

326822



mezclados por los fabricantes de sustancias alimenticias para producir alimentos acabados o concentrados de menor potencia o concentración, el contenido de amidina cíclica puede variar entre aproximadamente 0,01% y 10% por 0,5 Kg. de concentrado, como se ha indicado previamente. Los concentrados de elevada concentración o potencia pueden ser mezclados por el fabricante de alimentos con vehículos proteínicos, tales como pasta de aceite de soja, para producir suplementos concentrados que son adecuados para su administración directa a los animales. En tales casos, se permite que los animales consuman la dieta usual de maíz, cebada y otros cereales fibrosos, y similares.

Los concentrados descritos pueden añadirse también a los alimentos animales para producir un alimento acabado equilibrado desde el punto de vista nutritivo, que contiene desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 50 g. de la sustancia antielmíntica por tonelada de alimento. En el caso de los rumiantes, el alimento acabado ha de contener proteínas, grasas, fibras, hidratos de carbono, vitaminas y sustancias minerales, cada uno de ellos en una proporción suficiente para cumplir con los requerimientos nutritivos del animal al que se destina el alimento. La mayoría de estas sustancias están presentes en las sustancias alimenticias naturales, tales como la harina o el forraje de alfalfa, el maíz machacado, las avenas integrales, harina de aceite de soja, el forraje de maíz de silo, corozas de maíz molidas, salvado de trigo, y las melazas secas. Frecuentemente se añade harina de huesos, piedra caliza, sal yodada y cantidades muy pequeñas de minerales para suministrar las sustancias mine-



rales necesarias, y urea para proporcionar nitrógeno adicional.

En el caso de animales que no son rumiantes, como los cerdos, un alimento adecuado puede contener desde aproximadamente 50 a 80% de cereales, 3 a 10% de proteína animal, 5 a 30% de proteína vegetal, 2 a 4% de sustancias minerales, juntamente con fuentes vitamínicas suplementarias.

Como es bien sabido por los conocedores de la técnica, los tipos de dietas son extremadamente variables según el fin que se pretende, tipo de operación de alimentación, especie, etc. Morrison enumera dietas específicas para varios fines en el Apéndice de "Feeds and Feeding", Morrison Publishing Company, Clinton, Iowa, 1939.

Los compuestos de esta invención en los que X es vinileno(trans) son sensibles a la luz, particularmente en disolución, y sufren una conversión en varios productos, incluyendo el isómero cis. Por lo tanto, ha de protegerse de la luz por medios adecuados, por ej. almacenamiento en la oscuridad, en botellas topacio, cápsulas oscuras, etc.

La significativa actividad antielmíntica de los compuestos de esta invención es realmente sorprendente e inesperada en vista del hecho de que la 2-(2'-tenil)imidazolina, cuya preparación y acción contra la malaria se describe en la Pat. U.S. Nº 2.457.047, muestra poca o ninguna actividad antielmíntica. Se comprobó que era virtualmente inactiva contra el Nematospiroides dubius de los ratones cuando se administraba oralmente en 3 días sucesivos a una dosis del orden de 500 mg./kg. de peso corporal.

27.2.67.

326822



También se comprobó que la 2-(2'-tienil)tetrahidropirimi-
dina correspondiente era virtualmente inactiva en estas
circunstancias. Los compuestos de esta invención, por el
contrario, son significativamente efectivos contra el
5 N. dubius de los ratones.

Los nuevos productos de esta invención pueden
prepararse por métodos conocidos, tales como la reacción
del tosilato de alcoholenodiamina apropiado con el desea-
do nitrilo sustituido por w-(3-metil-2-tienil), como el
10 w-(3-metil-2-tienil)butironitrilo o el w-(3-metil-2-tienil)
propionitrilo, para dar la sal de tosilato de la amidina
cíclica. Alternativamente, los clorhidratos de imino-éter
que corresponden a los nitrilos anteriormente mencionados
pueden hacerse reaccionar con la alcoholenodiamina apro-
piada para dar el clorhidrato de la amidina cíclica. En
15 otra modificación aún, un éster del ácido w-(3-metil-2-
tienil)alcanoico, como el metil-3-(3-metil-2-tienil)pro-
pionato, acrilato o butirato, puede hacerse reaccionar
con la alcoholenodiamina deseada, para dar la base libre
20 de amidina cíclica.

Los compuestos en los que X es vinileno se pre-
paran por los métodos anteriormente mencionados, o por
reacción de (3-metil-2-tienil)acrilamida con 1,3-propa-
nosultona (Ried & Schmidt, Ann. 676, 114 (1964)) para
25 producir ácido 3-(1'-imino-(3-(3-metil-2-tienil)aliloxi))
-propano sulfónico, un iminoéter en el que el radical
que se acaba de introducir es el ácido 3-propilsulfóni-
co. El iminoéter así producido se hace reaccionar des-
pués con la diamina apropiada, por ej. etilenodiamina,
30 trimetilenodiamina, o sus derivados de N-mono-

27.2.67.



metilo, para dar la amidina cíclica deseada. Los compuestos así producidos tienen la configuración trans. Los isómeros cis se obtienen por irradiación de los isómeros trans como se describe en la Memoria.

5 Las sales de tosilato y de clorhidrato preparadas como se ha descrito anteriormente pueden convertirse fácilmente en la base libre, simplemente por neutralización de la parte de ácido de la sal por medio de hidróxido de sodio o de potasio acuosos, y la base libre insoluble en agua puede recogerse por medios mecánicos o por
10 extracción con disolventes con un disolvente inmiscible adecuado, tal como el acetato de etilo. La base libre, aislada por eliminación del disolvente, puede, si se desea, purificarse por recristalización a partir de un sistema
15 disolvente adecuado, o por destilación a vacío. Alternativamente, las bases libres se obtienen por neutralización de una sal ácida con metóxido de sodio en metanol, y recogiendo la base por los métodos conocidos. Fácilmente pueden prepararse otras sales de adición de ácidos,
20 simplemente disolviendo la base libre en un disolvente adecuado, por ej. acetona, agua, un alcohol alifático inferior (etanol, isopropanol), que contiene el ácido deseado, o al que se añade subsiguientemente el ácido deseado. Las sales se recogen por filtración, precipitación con un
25 no disolvente, por evaporación del disolvente, o, en los casos de disoluciones acuosas, por liofilización. De esta manera pueden prepararse el sulfato, nitrato, fosfato, acetato, propionato, butirato, citrato, gluconato, benzoato, pamoato, amsonato, el tartrato, 3-hidroxi-2-naftoato
30 y el sulfosalicilato, y otras sales. En el caso de ácidos

326822

17



dibásicos, por ej, el pamoico, amsonico, se emplea una relación molar de ácido a base de 1:2, para dar la sal 1:2. Los ácidos polibásicos inorgánicos se emplean generalmente en una relación molar de 1:1 con la base deseada.

5 Las sales de tosilato de las amidinas cíclicas producidas como se ha descrito anteriormente pueden convertirse en las correspondientes sales de clorhidrato por percolación de una disolución metanólica del tosilato a través de la forma de cloruro de una resina cambiadora de aniones. Por este método pueden prepararse también otras sales de adición de ácidos.

10

Los adsorbatos de resina de las amidinas cíclicas de esta invención se preparan convenientemente haciendo una mezcla pastosa de una disolución acuosa de una sal soluble en agua de la amidina cíclica elegida con una suspensión de la forma de sodio de una resina cambiadora de cationes, durante un período de tiempo suficiente para permitir la adsorción del compuesto por la resina. Las resinas adecuadas son las resinas catiónicas fuertes del tipo de ácido sulfónico, tales como la Dowex-50, Amberlite GG-120, Amberlite IR-120, Zeo-Karb 225 (que pueden obtenerse de la Dow Chemical Co., Rohm & Haas y la Permutit Co. Ltd., respectivamente), todas las cuales son polímeros sulfonados de estireno y divinil-benceno reticulados en diferentes grados.

15

20

25

Los 2-(3-metil-2-tienil)propionitrilos pueden prepararse convenientemente por medio de una nueva secuencia de operaciones que comprende una condensación del tipo de Knoevenagel del 3-metiltiofeno-2-carboxaldehido apropiado con ácido cianoacético en presencia de un cata-

30



lizador apropiado, por ej. amoníaco, aminas primarias o secundarias, piridina, piperidina, acetato de amonio-piridina, seguida de la hidrogenación catalítica de los w-(3-metil-2-tienil)acrilonitrilos así producidos. El hecho de que la hidrogenación de los w-(3-metil-2-tienil)acrilonitrilos pueda llevarse a cabo sobre un catalizador de metal noble, por ej. paladio, platino, renio, rodio, iridio, osmio, es de lo más inesperado. El paladio sobre carbón es especialmente efectivo para proporcionar una reacción uniforme y rendimientos satisfactorios. Como sistema disolvente ha de emplearse un disolvente adecuado inerte ante la reacción. El metanol y otros alcoholes, el tetrahidrofurano acuoso y el dioxano acuoso son disolventes satisfactorios. El sistema de reacción puede ser neutro, básico o ácido. Se prefiere generalmente un sistema básico, ya que acelera notablemente la velocidad de reacción. Las bases de particular valor a este respecto son las bases inorgánicas, por ej. los hidróxidos de metales alcalinos, especialmente los hidróxidos de sodio y de potasio, y los hidróxidos de amonio cuaternario, por ej. $R_1R_2R_3R_4NOH$, en el que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son alcoholo; R_3 y R_4 son bencilo y bencilo sustituido por alcoholo tal como el hidróxido de trimetilbencil-amonio, hidróxido de (p-t-butil)benciltrimetilamonio, e hidróxido de di-(p-t-butilbencil)dimetilamonio. La cantidad de base empleada no es crítica, pero en general es satisfactoria una relación molar de desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 0,25 moles de base por mol de w-(3-metil-2-tienil)acrilonitrilo. La presión y la temperatura no demuestran ser factores críticos. Las presiones de hasta aproximada-

326822

17 MAY



mente 35 kg.cm cuadrado dan buenos rendimientos. Pueden emplearse temperaturas de reacción de hasta 100°C. La reacción ha de detenerse cuando ha sido absorbida la can tid ad te ó ri ca de hi dr ó ge no.

5 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar con mayor detalle la forma de poner en práctica la presen te inv enc ió n. Sin embargo, no han de considerarse de nin-
gún modo como limitativos del alcance de la misma, (las dosificaciones empleadas en los ejemplos siguientes están
10 calculadas en forma de la base libre).

Ejemplo I

3-(3-metil-2-tienil)acrilonitrilo

Una disolución de 138,7 g. (1,10 moles) de 3-me
15 tiltiofeno-2-carboxaldehido, 85,0 g. (1,00 mol) de ácido
cianoacético, 3 g. de acetato de amonio, 110 ml. de piri-
dina y 200 ml. de tolueno, se calienta bajo reflujo en el
aparato que incluye un colector de humedad Dean-Stark. El
calentamiento se continua durante 48 horas, tiempo durante
20 el cual la disolución se hace de color muy oscuro. Una
vez transcurrido el período de calentamiento, se deja en-
friar la disolución y después se evaporan los disolventes
bajo presión reducida. El residuo menos volátil se desti-
la fraccionadamente a través de una columna rellena con
25 collarines de Berl, para dar el producto, que inicialmen-
te es un aceite incoloro: p. de ebul. 76°C a 0,1 a 0,05
mm.; n_D^{24} , 1,6330.

Ejemplo II

30 3-(3-metil-2-tienil)propionitrilo



Una botella de presión se carga con 74,6 g. (0,5 moles) de 3-(3-metil-2-tienil)acrilonitrilo, 50 cc. de hidróxido de sodio 1N, 300 cc. de metanol, y 10 g. de catalizador de paladio sobre carbón al 5%. La botella de presión se desprovee de aire por barrido con nitrógeno, y después se coloca sobre un aparato de hidrogenación de Parr. La hidrogenación se realiza de la forma normal hasta que se ha absorbido la cantidad teórica (0,5 moles) de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración, y el filtrado se concentra hasta que forma una mezcla de un aceite e hidróxido de sodio acuoso. Se añade agua a esta mezcla y se extrae con éter el material orgánico. El extracto en éter se seca, se filtra y se evapora bajo presión reducida para dar un aceite de color amarillo pálido que se destila fraccionadamente a través de una columna rellena de collarines de Berl, para dar 3-(3-metil-2-tienil)propionitrilo en forma de un aceite incoloro: p. de ebul. 66°C a 0,1 a 0,08 mm.

Ejemplo III

1-metil-2-[2-(3-metil-2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina

Se añade clorhidrato de metil beta-(3-metil-2-tienil)propionimidato (31,8 g., preparado a partir del correspondiente nitrilo del Ejemplo II y metanol por procedimiento convencional) a una disolución de N-metiltrimetilenodiamina (18,5 g.) en metanol (250 ml.) a 0°C. La mezcla se somete a reflujo durante toda la noche, y después se evapora hasta sequedad bajo presión reducida.

El residuo se trata con 100 ml. de hidróxido de

326822



sodio acuoso del 40% a aproximadamente 5°C, se agita durante varios minutos y después se somete a extracción con éter. La disolución en éter se seca con sulfato de sodio anhidro y después se evapora. La extracción de la disolución acuosa con cloroformo da una cantidad adicional de la base deseada. Las bases combinadas procedentes de las extracciones se destilan en vacío para dar la base libre.

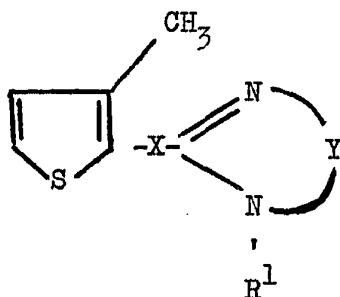
La sal de hexafluorofosfato se obtiene añadiendo la base a una mezcla de agua-hielo que contiene una proporción equimolar de ácido hexafluorofosfórico. La sal precipita, se separa por filtración y se recristaliza a partir de 2-propanol; p. de f. 116,5-117,5°C.

Análisis

Calcul. para $C_{12}H_{19}F_6N_2PS$: C, 39,12; H, 5,19; N, 7,61%
 Encontrado: C, 39,30; H, 5,32; N, 7,61%

Los siguientes compuestos se preparan de un modo similar a partir de las sustancias reaccionantes apropiadas:

20



25

326822

17 MAY.



<u>R₁</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
H	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -
H	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -
H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -
CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -
CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -

10

Ejemplo IV

Citrato de 1-metil-2-[2-(3-metil-2-tienil)- Δ^2 -tetra-
hidropirimidina

Método A

15

Se calientan a 130°C - 140°C, con agitación rápida, 3-metil-2-tienilacrilamida (25,1 g.) y 1,3-propano-sultona (18,7 g.). Después de 0,5 horas, la mezcla solidifica formando una masa dura. La mezcla se calienta durante otras 0,5 horas, se enfría, se muele hasta que es un polvo fino, y después se tritura con acetona y se filtra. Se obtiene el iminoéter en forma de un sólido de color amarillo pálido. El producto crudo de iminoéter se emplea directamente para la siguiente operación sin purificación adicional. El iminoéter (3,5 g.) y la N-metiltrimetileno-diamina (1,05 g.) se someten conjuntamente a reflujo en etanol seco (50 cc) durante 1,5 horas, después se separa el disolvente bajo vacío, y el residuo se disuelve en agua. La disolución acuosa se trata con carbón vegetal y se filtra. El filtrado se hace alcalino con NaOH 5N, y se some-

25

30

326822



te a extracción con cloroformo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y después se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en isopropanol, se acidula con ácido cítrico en el mismo disolvente, y la sal precipita añadiendo éter. Tres recrystalizaciones a partir de metanol dan el producto en forma de un sólido de color amarillo claro.

Método B

Se disuelve en metanol (40 ml.) clorhidrato de metil beta-(3-metil-2-tienil)acrilimidato (10,8 g., preparado de la forma usual a partir del 3-(3-metil-2-tienil)acrilonitrilo del Ejemplo I y metanol, excepto en que la mezcla se enfría hasta -10°C mientras se satura con cloruro de hidrógeno), y se añade a una disolución de N-metiltrimetilenodiamina (44 g) en metanol (60 ml.) a $5-10^{\circ}\text{C}$. Se deja que la mezcla se caliente hasta la temperatura ambiente, se calienta a reflujo durante tres horas y después se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en agua (30 ml) y después se vierte en una mezcla enfriada con hielo y agitada de hidróxido de sodio 2N (75 ml) y cloruro de metileno (75 ml). La fase de éter se separa enseguida, se seca sobre SO_4Na_2 y se evapora para dar la base libre.

La base se disuelve en metanol y se trata con una disolución de ácido cítrico (8,6 g.) en metanol. La sal de citrato se precipita por adición de éter y se purifica por recrystalización a partir de metanol.

Al tratar con cloruro de hidrógeno metanólico



la disolución de base libre en metanol, produce la sal de clorhidrato: p. de f. 239-241°C.

Ejemplo V

5 Tartrato de 1-metil-2-[2-(3-metil-2-tienil)vinil]- Δ^2 -
tetrahidropirimidina

Isómero trans

La sal de citrato del ejemplo IV se añade a una disolución acuosa(50%) fría y agitada de hidróxido de potasio (en una relación molar de 1:1) y 3 volúmenes de éter. Después de agitar algunos minutos se separa la capa de éter, y la capa acuosa se somete de nuevo a extrac-
10 ción con éter. Se combinan las capas de éter, se secan so-
bre sulfato de magnesio anhidro y se decoloran con carbón
15 vegetal. La separación del éter da la base.

La base se recoge en etanol, se agita, y se aña de lentamente una disolución en etanol de ácido tartárico (relación molar, 1:1). La sal de tartrato cristaliza y se recoge por filtración. Se purifica por disolución en meta-
20 nol, decoloración y dilución con 2,5 volúmenes de etanol. La concentración de la disolución transparente hasta un volumen pequeño da el producto cristalino puro.

Isómero cis

25 Una disolución agitada de tartrato de trans-1-
metil-2-[2-(3-metil-2-tienil)vinil]- Δ^2 -tetrahidropi-
rimidina (3,0 g.) en metanol (300 ml.) se irradia bajo
una atmósfera de nitrógeno por medio de una lámpara de
cuarzo de alta presión Hanovia de 550 vatios, durante 15
30 horas. La evaporación del disolvente bajo presión reduci-

326822 17 MA



da da el isómero cis. La purificación se lleva a cabo como se ha descrito anteriormente para el isómero trans.

Ejemplo VI

5 La repetición de los procedimientos de los Ejemplos IV y V, pero empleando el ácido apropiado en lugar del ácido cítrico, permite la preparación de las siguientes sales de 1-metil-2- $\left[2-(3\text{-metil-2-tienil})\text{vinil}\right]-\Delta^2$ -tetrahidropirimidina: tartrato, gluconato, sulfosalicilato.

10

Ejemplo VII

1-metil-2- $\left[2-(3\text{-metil-2-tienil})\text{etil}\right]-\Delta^2$ -imidazolina

15 Se disuelve en metanol seco (175 ml) clorhidrato de metil w-(3-metil-2-tienil)propionimidato (93,0 g.), preparado por el procedimiento convencional a partir de w-(3-metil-2-tienil)propionitrilo, y a la disolución se añade, con enfriamiento, N-metiletilenodiamina (33,2 g.). La disolución resultante se calienta bajo reflujo durante

20 1 1/2 horas, se enfría y se neutraliza con hidróxido de sodio en metanol. La disolución se concentra, después se enfría, y el cloruro de sodio precipitado se separa por filtración. Después se separa el disolvente del filtrado por destilación, y el residuo se destila en vacío. La base

25 se obtiene en forma de un aceite casi incoloro.

Ejemplo VIII

Clorhidrato de 1-metil-2- $\left[2-(3\text{-metil-2-tienil})\text{vinil}\right]-\Delta^2$ -tetrahidropirimidina

30 Una mezcla de 12,6 g. (0,10 moles) de 3-metil-



5 tiofeno-2-carboxaldehído, 11,2 g. (0,10 moles) de 1,2-di
 metil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 1,5 ml. de piperidina
 y 25 ml. de benceno se somete a reflujo bajo una atmósfe-
 ra de nitrógeno en un aparato equipado con un colector
 10 Dean-Stark, durante cuatro horas. La mezcla se concentra
 en vacío para separar el benceno y la piperidina. El resi-
 duo se recoge en 150 ml. de ácido clorhídrico 1N, y la di-
 solución se lava con éter. La disolución ácida acuosa se
 somete después a extracción con cloroformo, y la disolu-
 15 ción en cloroformo se decolora y se seca sobre sulfato de
 sodio anhidro. La evaporación del cloroformo da el produc-
 to en forma de un sólido amarillo, que se recristaliza
 dos veces a partir de cloroformo/benceno; p. de f. 239 -
 241°C.

15

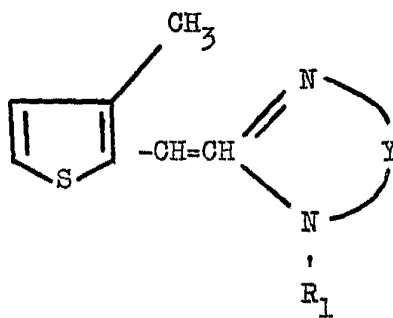
Análisis

Calculado para $C_{12}H_{17}N_2SCl$: C, 56,12; H, 6,67; N, 10,91%

Encontrado: C, 55,58; H, 6,80; N, 11,01%

La repetición de este procedimiento empleando
 las sustancias reaccionantes adecuadas produce los siguien-
 20 tes compuestos, en forma de sus sales de clorhidrato:

25



326822



<u>R₁</u>	<u>Y</u>
H	Et
H	tri
CH ₃	et

5

Ejemplo IX

1-metil-2-[2-(3-metil-2-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina

Se hace burbujear sulfuro de hidrógeno a través
 10 de una mezcla de w-(3-metil-2-tienil)propionitrilo (250
 g.) y N-metiltrimetilenodiamina (160,5 g., relación molar
 1:1) hasta que se absorben 6,1 g. Después se agita y se
 calienta la mezcla a 70-80°C durante 2 horas. Tiene lugar
 un vivo desprendimiento de amoníaco. La temperatura se
 15 eleva y se mantiene a 95°C durante 6 horas. El producto se
 recoge por destilación en vacío.

El sulfuro de hidrógeno puede sustituirse por
 pentasulfuro fosforoso. Cuando se emplea en una concentra
 ción de 0,015 moles por mol de sustancias reaccionantes y
 20 se calienta a 70-80°C durante 2 horas, y después a 95°C
 durante 16 horas, se obtiene un rendimiento superior al
 80%.

Ejemplo X

Se disuelve en agua (25 ml.) clorhidrato de 2-
 25 [2-(3-metil-2-tienil)etil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina
 (5 g.), se filtra la disolución y se añade a una suspen
 sión bien agitada de Amberlite CG-120 (forma sódica de
 una resina cambiadora de cationes) (5,9 g.) en 100 ml. de
 30 agua. La mezcla se agita durante tres horas, y después se



filtra, se lava con agua y se seca en vacío. El análisis de nitrógeno muestra que ha sido adsorbido aproximadamente el 41% de la base.

5 Los adsorbatos de resina de los productos de los Ejemplos III-IX pueden prepararse de una forma similar.

Ejemplo XI

10 A. Se añade 2-[2-(3-metil-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina (0,02 moles) a 300 ml. de alcohol tibio que contiene 0,01 moles de ácido pamoico. La mezcla se agita durante tres horas y después se filtra para dar pamoato de di-2-[2-(3-metil-2-tienil)etil]- Δ^2 -imidazolina.

15 B. Puede prepararse citrato de 2-[3-(3-metil-2-tienil)propil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina añadiendo 0,01 moles de la base libre, 2-[3-(3-metil-2-tienil)propil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina, a 25 ml. de una disolución caliente en metanol de 0,01 moles de ácido cítrico. La disolución transparente resultante se evapora para dar la sal.

20 Por medio de estos procedimientos pueden prepararse las sales de amonato, pamoato, 2-hidroxi-3-naftoato, sulfosalicilato, acetato, propionato, butirato, tartrato, gluconato, p-tolueno-sulfonato, benzoato, citrato, estearato, sulfato, fosfato y nitrato de los productos de
25 los Ejemplos III, IV, VIII y IX.

Ejemplo XII

Tabletas y píldoras

30 Un tamaño conveniente de tableta es el que contiene 250 mg. de la droga. Tales tabletas pueden prepa-

326822

17 MAY



rarse mezclando perfectamente en toda su masa 250 g. de
1-metil-2-[2-(3-metiltienil)etil]- Δ^2 -imidazolina, o
el peso equivalente de otro compuesto incluido en el alcan-
ce de esta invención, y 50 g. de almidón en un mezclador
5 de doble caja. Los polvos mezclados se mezclan después con
etanol suficiente para constituir una masa que se maneja
fácilmente, que se extruye a través de un tamiz de malla
de 2.000 micras de abertura para obtener gránulos que se
secan en vacío hasta que se separa todo el disolvente.
10 Los gránulos se recubren con estearato de magnesio mez-
clándolos durante un breve intervalo con un 2% de esa sus-
tancia, con respecto al peso total de gránulos. Después se
alimenta con esta mezcla una prensa formadora de tabletas,
para producir tabletas que contienen 250 mg. de agente an-
15 tielmítico, además de proporcionar cantidades de los
vehículos y excepciones enumerados anteriormente. Para
animales, la dosis diaria varía entre 1/2 y 45 g., también
según el peso corporal del animal. De la misma manera pue-
den prepararse píldoras de varios tamaños, simplemente se
20 leccionando un troquel del tamaño adecuado.

Ejemplo XIII

Cápsulas

Los productos de esta invención y sus sales de
25 adición de ácido pueden encapsularse convenientemente en
cápsulas de gelatina dura. Para fines terapéuticos y pro-
filácticos, una única cápsula puede contener desde aproxi-
madamente 250 mg hasta 1 g. de estos agentes. Es convenien-
te mezclar el ingrediente activo con un diluyente sólido,
30 por ejemplo fosfato de calcio. Se emplea desde aproximada



mente 15 hasta 50%, con respecto al peso de droga, de fosfato tricálcico. Así pues, puede prepararse una cápsula de gelatina dura mezclando perfectamente en toda su masa dos partes en peso de fosfato de 2-[2-(3-metil-2-tienil)vinil- Δ^2 -imidazolina con una parte en peso de fosfato de calcio en un mezclador de doble caja. Después se subdivide el polvo, y se introduce en cápsulas de gelatina dura de tal manera que cada cápsula contiene 250 mg. de ingrediente activo.

10

Ejemplo XIV

Mezcla mineral

Puede prepararse convenientemente una de estas mezclas mezclando clorhidrato de 1-metil-2-[2-(3-metil-2-tienil)etil- Δ^2 -imidazolina, equivalente a una parte en peso de base libre, con 19 partes en peso del material granular usual de sal (cloruro de sodio). El conjunto de materiales reunidos se mezcla perfectamente en toda su masa y se suministra a los animales en cantidades tales que proporcionen la dosis diaria recomendada. Tales mezclas de sales pueden incorporarse también en forma de bloque, pero esto no es lo que se prefiere a causa de la falta de control del valor de la dosis recibida por el animal.

15
20

De una forma similar pueden prepararse mezclas minerales de los demás productos incluidos en el campo de esta invención.

25

Ejemplo XV

Mezcla de alimentos.

30

El empleo profiláctico de estos productos puede

326822 17



llevarse a cabo adecuadamente añadiendo el agente a una mezcla de alimentos. La dosis prolifáctica usual es desde 2,5 a 25 g. diarios (calculados como base libre) por cabeza de ganado de 450 kilogramos de peso. Suponiendo que tal animal consume 4,5 kilogramos por día de suplemento alimenticio, se incorporarían 4,5 kilogramos del agente elegido por tonelada. Según el consumo de alimentos del animal y la dosis empleada, la proporción de agente en el alimento varía entre 0,05% y aproximadamente 10% en peso.

10

Ejemplo XVI

Los corderos infestados de un modo natural con lombrices gastrointestinales pueden mejorar en grado significativo por administración subcutánea de clorhidrato de 1-metil-2-[2-(3-metil-2-tienil)vinil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina en niveles de desde aproximadamente 20 mg/kg. hasta aproximadamente 150 mg/kg. El edema local que frecuentemente acompaña a la inyección puede evitarse, o al menos minimizarse por administración simultánea de aproximadamente 150 unidades (U.S.P.) de hialuronidasa.

15

20

De modo similar, los demás productos de esta invención pueden emplearse para reprimir las infecciones helmínticas.

Ejemplo XVII

25

Se repite el procedimiento del Ejemplo XI, pero empleando como droga el clorhidrato de 1-metil-2-[2-(3-metil-2-tienil)vinil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina, empleando ratones de laboratorio infestados con Nematospiroides dubius y ratas de laboratorio infestadas con Nippostrongylus

30



muris. Los resultados siguientes demuestran la eficacia de esta droga como antielmíntico.

	<u>Lombriz</u>	<u>Dosis</u>	<u>% de eliminación de lombrices</u>
5	N. dubius	1 X 250 mg/kg	100
	N. dubius	1 X 125 mg/kg	100
	N. dubius	1 X 62,5 mg/kg	100
	N. dubius	1 X 31,25 mg/kg	100
	N. dubius	1 X 7,8 mg/kg	100
10	N. dubius	1 X 3,5 mg/kg	100
	N. dubius	1 X 1,25 mg/kg	93

Ejemplo XVIII

15 Se determina como sigue el efecto del tartrato de 1-metil-2-[2-(3-metil-2-tienil)vinil]- Δ^2 -tetrahidropirimidina contra las fases migratorias del Ascaris suum en los cerdos.

20 Nueve cerdos de cuatro semanas de edad se dividen en tres grupos de tres y se tratan de la manera siguiente:

Grupo 1 - No infestados. No se les administra la medicina

25 Grupo 2 - Infestados. No se les administra la medicina

Grupo 3 - Infestados. Se les administra la medicina.

30 La droga anterior se administra en la ración básica del grupo 3 en una concentración de 50 g. de droga por tonelada de ración, comenzando dos días después de la

326822



inyección. Los cerdos se infestan artificialmente los días tercero y cuarto suministrándoles 100.000 huevos en embrión (por cerdo) cada día en alimento húmedo. Los cerdos del grupo 2 se infestan de una manera similar. Los cerdos del grupo 3 recibieron el alimento provisto de la droga ad libitum, como durante el período de pre-infección, durante un tratamiento total de diez días.

Todos los animales se sacrificaron siete días después de la infección y se inspeccionaron las lesiones características en los hígados y pulmones, y el número de larvas presentes.

Así, se comprobó que la droga es altamente efectiva para proteger los cerdos contra la infección por Ascaris suum. Los animales infestados a los que no se había suministrado la medicina mostraron disnea, anorexia y postración, y sus hígados y pulmones estaban cubiertos de innumerables lesiones en forma de motas y hemorragias pequetuales. Los animales infestados a los que se había administrado la medicina no mostraron síntomas anormales durante el experimento. Sus hígados mostraban algunas lesiones. No obstante, aparecieron lesiones similares en forma de motas en los animales no infestados a los que no se había suministrado la medicina, lo que indicaba que tenían algo de infección natural por Ascaris suum.

Además, se observa una reducción de hasta el 98% en el número de larvas en los pulmones. Esto se determina separando una muestra de 10 g. de ambos pulmones, digiriendo las muestras en pepsina acidificada a 37°C durante toda la noche, y examinando la presencia de larvas en el fluido así producido con ayuda de un microscopio bi



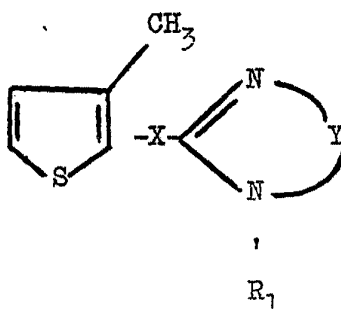
nocular.

326822

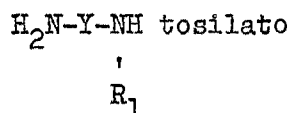
N O T A

Los puntos de invención, propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

- 5 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal Nº. 308.607, expedida el 22 de Junio de 1.965, por: "Un procedimiento para la preparación de un compuesto de 2-alcohiltiofeno" de la fórmula

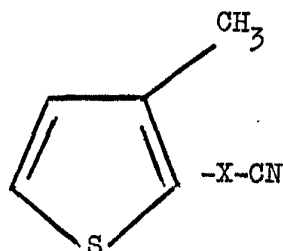


- 10 en la que R_1 es hidrógeno o metilo, Y es etileno o trimetileno y X es etileno, trimetileno o vinileno, que comprenden (a) hacer reaccionar un tosilato de alcoholeno diamina de la fórmula

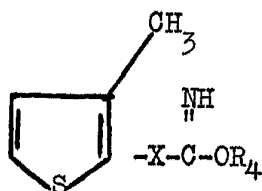


- 13 con un nitrilo sustituido por w-(2-tienilo), de la fórmula
27.2.67.

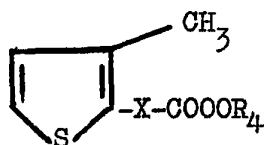
la



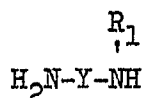
o (b) hacer reaccionar el clorhidrato de un iminoéter de la fórmula



o un éster de la fórmula



5 con una alcohileno diamina de la fórmula

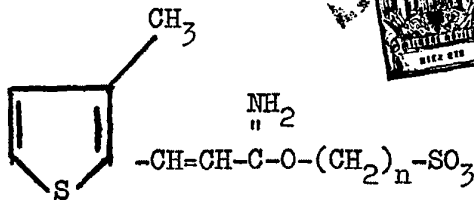


donde R_4 es alcoholo inferior, o (c) hacer reaccionar una mezcla que contiene un w-(2-tienil)nitrilo y una alcohile no diamina con sulfuro de hidrógeno o pentasulfuro de fósforo.

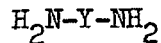
10

2.- Mejoras según el punto 1, caracterizadas porque el compuesto de vinileno se obtiene haciendo reaccionar un iminoéter de la fórmula

23.2.67.



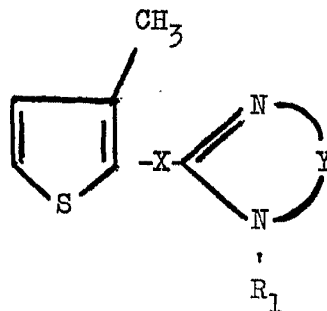
con una diamina de la fórmula



3.- Mejoras según el punto 1, caracterizadas porque el compuesto de nitrilo y la alcoholenodiamina están presentes en una relación de aproximadamente 1:1.

5 4.- Mejoras según el punto 1, caracterizadas porque la sal de tosilato o de clorhidrato que se obtiene se convierte en la base libre por neutralización con un material alcalino, o en el que la base libre se obtiene tratando dicha base con un ácido adecuado para obtener la correspondiente sal de adición de ácido.

10 5.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº. 308.607, expedida el 22 de Junio de 1965, por "Un procedimiento para la preparación de un compuesto de 2-alcohol-tiofeno", específicamente en su método para el control veterinario de la helmintiasis, que comprenden la administración, a un ser humano o a un animal que sufre de la misma, de una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consta de los compuestos que tienen las fórmulas



27.2.67.

326822



y sus sales de adición de ácido no tóxicas, en las que R_1 es hidrógeno o metilo; X es etileno, trimetileno o vinileno; Y es etileno o trimetileno.

5 6.- Mejoras según el punto 5, caracterizadas porque se administran al animal desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 150 mg. calculados como base libre, del compuesto activo, por kg. de peso corporal.

10 7.- "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL NUM. 308.607", expedida el 22 de Junio de 1.965, por: "Un procedimiento para la preparación de un compuesto de 2-alcohol-tiofeno".

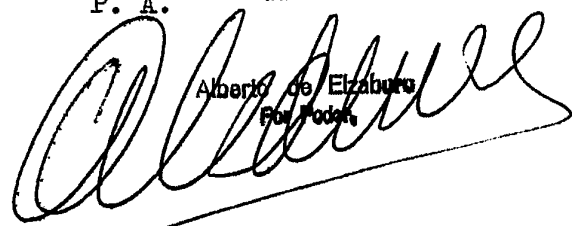
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

1 MAR 1962


Alberto de Elizaburu
Por Poderes