

9
P.- 33.704

A 932 93
Case P.C. 4921/4921 A
LH (SDG)



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO., INC., entidad norteamericana, establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, N. Y., Estados Unidos de América, por:

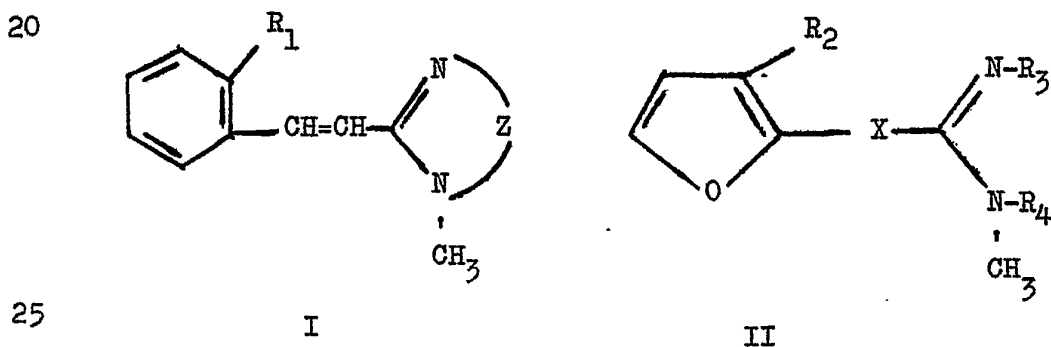
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMIDINAS"

La presente invención se refiere a nuevas ami
dinas y a sus sales no tóxicas de adición de ácido, que
son útiles como agentes antihelmínticos. Más en particu-
lar, se refiere a N,N-dimetil-2-furilpropionamidinas y a
5 las correspondientes acrilamidinas, y a 1,4,5,6-tetrahi-
dropirimidinas y 2-imidazolininas que tienen en la posición
2 un grupo estirilo, 2-furilvinilo o 2-furiletilo, que
tienen valor para el control veterinario (represión) de
la helmintiasis.



La helmintiasis, infestación del cuerpo de los animales, y particularmente del conducto gastrointestinal, por diversas especies de gusanos parásitos, es quizá la enfermedad más corriente, más importante y más extendida hoy día en el mundo. Aunque la significación económica de esta enfermedad ha conducido a extensas investigaciones para buscar antihelmínticos nuevos y más eficaces, las contramedidas desarrolladas hasta la fecha para su tratamiento y prevención no han sido enteramente satisfactorias. La presente invención tiene como uno de sus objetos proporcionar un grupo de amidinas cíclicas y acíclicas que son eficaces en el control veterinario de la helmintiasis, y que no tienen muchas de las características objetables de los antihelmínticos de que se dispone hoy en el mercado.

Según la presente invención, se ha hallado ahora, inesperadamente, que las amidinas cíclicas y acíclicas que tienen las fórmulas:

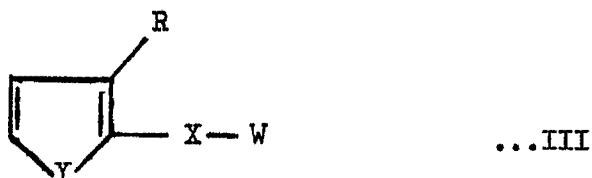


y sus sales no tóxicas de adición de ácido, donde R_1 se elige del grupo que consta de hidrógeno, metilo, cloro, bromo, yodo y fluoro; Z se elige del grupo que consta de

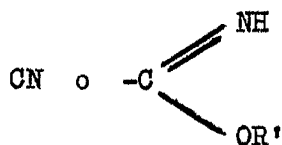


tileno y trimetileno; R_2 se elige del grupo que consta de hidrógeno y metilo; R_3 es hidrógeno; R_4 es metilo; R_3 y R_4 , cuando se consideran juntas, se eligen del grupo que consta de etileno y trimetileno; y X se elige del grupo que consta de etileno y vinileno, son agentes sorprendentemente eficaces para el control veterinario, por ejemplo terapéutico y profiláctico, de la helmintiasis en los animales, cuando se administran por vía oral o parenteral. También se incluyen en la invención los isómeros cis- y trans- de aquellos compuestos en los que X es vinileno.

Según la invención, se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmulas I y II, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



donde Y es un resto de anillo de fenilo, en cuyo caso R es R_1 y X es vinileno, o Y es oxígeno, en cuyo caso R es R_2 y X es tal como se ha definido antes, y W es:



donde R' es alcohol inferior, y cuando X es vinileno W puede ser:



y adsorbatos de resina. Las sales hexafluorofosfato son especialmente valiosas como medio para aislar las nuevas amidinas producto de la invención, de las soluciones acuas de las bases libres o de sales de adición de ácido, solubles en agua. Se separan por precipitación rápida y cuantitativa, o casi cuantitativamente, en forma de productos cristalinos, y se purifican fácilmente, tal como por lavado con agua. Así sirven como medio para recuperar y purificar estas nuevas amidinas. A su vez, la base libre se recupera fácilmente de la sal hexafluorofosfato, por neutralización.

Estos agentes son activos contra tanto las formas maduras como las no maduras de helmintos de los su bórdenes Strongylata y Ascaridata, y particularmente contra las familias Strongyloidea y Trichostrongyloidea. Además, algunos de estos agentes son activos contra el Hymenolepis nana. Son especialmente eficaces contra los parásitos gastrointestinales de los rumiantes (por ejemplo ovejas, ganado vacuno, cabras), y de no rumiantes tales como perros, gatos, caballos y cerdos.

Los nuevos productos de la invención se preparan por métodos conocidos, tal como la reacción del tosilato de amina adecuado, por ejemplo tosilato de dimetilamina, o tosilato de alcoholéndiamina, con el nitrilo deseado, tal como 3-(2-furil)-propionitrilo, o 3-(3-metil-2-furil)-propionitrilo, dando la sal tosilato de la amidina correspondiente. Como alternativa, los clorhidratos de iminoéster correspondientes a los nitrilos antes mencionados se pueden hacer reaccionar con la amina apropiada, por ejemplo dimetilamina o alcoholéndiamina, dando el



clorhidrato de la amidina correspondiente.

Los acrilonitrilos fenil- y 2-furil-sustituí-
dos necesarios se preparan por una condensación del tipo
de Knoevenagel, del aldehido apropiado, por ejemplo ben-
zaldehido o 2-furaldehido, con ácido cianoacético, en pre-
5 sencia de un catalizador apropiado. Como catalizadores se
pueden usar bases nitrogenadas, por ejemplo amoníaco, ami-
nas primarias y secundarias, piridina, piperidina, trieta-
nolamina. El sistema catalítico favorecido es el acetato
10 amónico/piridina. La reacción se efectúa en un sistema di-
solvente inerte para la reacción, tal como en tolueno,
benceno o xileno, preferiblemente eliminando continuamen-
te el agua, producto secundario. Además, la base nitroge-
nada se puede usar como disolvente. La reacción se efec-
15 túa ventajosamente a una temperatura de aproximadamente
80°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y prefe-
riblemente a una temperatura suficiente para permitir la
eliminación simultánea del agua, producto secundario, por
destilación aceotrópica.

20 Los propionitrilos 3-sustituídos se preparan
convenientemente a partir de los acrilonitrilos 3-susti-
tuidos correspondientes, por hidrogenación catalítica so-
bre un catalizador de metal noble, por ejemplo paladio,
platino, renio, rodio, iridio u osmio. El paladio sobre
25 carbono es especialmente eficaz para proporcionar una
reacción suave y rendimientos satisfactorios. Como siste-
ma disolvente, se debe usar un disolvente adecuado, iner-
te para la reacción. El metanol y otros alcoholes, tetra-
hidrofurano acuoso y dioxano, son disolventes satisfacto-
30 rios. El sistema puede ser neutro, básico o ácido. General



mente se prefiere un sistema ligeramente básico, ya que parece que acelera la velocidad de reacción. Son bases particularmente valiosas los hidróxidos de metal alcalino, especialmente el hidróxido sódico y potásico, y los hidróxidos de amonio cuaternario, por ejemplo $R_1R_2R_3R_4\text{-NOH}$, donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son alcohol y R_3 y R_4 son bencilo y bencilo alcohol-sustituído; por ejemplo, el hidróxido de trimetilbencilamonio, hidróxido de (p-terc-butyl)-benciltrimetilamonio e hidróxido de di-(p-terc-butylbencil)-dimetilamonio. La cantidad de base usada no es crítica, pero en general es satisfactoria una relación molar de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,25 moles de base por mol de acrilonitrilo w-sustituído. La presión y temperatura no parecen ser factores críticos. Las presiones de hasta aproximadamente 35 kg/cm^2 proporcionan 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 hidrógeno.

Los acrilonitrilos y propionitrilos sustituidos se convierten por métodos conocidos en imidoésteres, por adición de alcoholes bajo la influencia de cloruro de hidrógeno, bajo condiciones anhidras. Las condiciones usuales comprenden hacer pasar cloruro de hidrógeno seco por una mezcla equimolar del acrilonitrilo w-sustituído y un alcohol, en solución en éter o en dioxano. El intervalo de temperaturas de operación es de aproximadamente 0 a aproximadamente 35°C , y preferiblemente de aproximadamente 0 a 15°C . Luego se somete a amonólisis el clorhidrato de imidoéster, formando la amidina deseada, por reacción con una solución alcohólica de la amina apropiada. Como



alternativa, el imidoéster, en forma de base libre, se hace reaccionar con una solución alcohólica del clorhidrato de amina, u otra sal de adición de ácido. Los alcoholes adecuados son el metanol, etanol, butanol, propanol y 2-propanol. También se pueden usar otros disolventes, tales como dioxano y tetrahydrofurano. Si se desea, se puede usar como disolvente un exceso de la amina. Para reacciones a gran escala, es decir, reacciones a escala mayor que de laboratorio, se prefiere el uso de un disolvente del tipo antes mencionado. La amonólisis se efectúa a una temperatura de aproximadamente -5 a aproximadamente +50°C, y preferiblemente a desde aproximadamente -5 a aproximadamente +30°C, hasta que la formación del producto es total o esencialmente total. Se recupera el clorhidrato de amidina, por ejemplo por eliminación del disolvente, y el residuo se recristaliza con un sistema disolvente adecuado.

Los nuevos compuestos aquí descritos, en los que X es vinileno, se preparan también por reacción del derivado apropiado de acrilamida, por ejemplo 3-fenilacrilamida, con 1,3-propanosultona (Ried y Schmidt, Ann. 676, 114 (1964)), produciendo un iminoéster en el que el radical nuevamente introducido es ácido 3-propilsulfónico, por ejemplo ácido 3-(1'-imino-3-fenilaliloxi)-propanosulfónico. El iminoéster así producido se hace reaccionar luego con la diamina apropiada, por ejemplo etiléndiamina, trimetiléndiamina, o los derivados N-monometilicos de ellas, dando la amidina cíclica deseada. Los compuestos así producidos tienen la configuración trans. Los isómeros cis se obtienen por irradiación de los isómeros trans, como aquí



se describe.

En todavía otro método, desde luego el método preferido, para preparar las nuevas amidinas cíclicas aquí descritas, donde X es vinileno, se comprende la condensación directa del benzaldehído o 2-furaldehído adecuado con una imidazolina o tetrahidropirimidina 2-metil-sustituída, bajo condiciones que produzcan la eliminación eficaz del agua producto secundario. Esto se consigue efectuando la reacción en un disolvente inerte para la reacción, que forme un aceotropo con el agua, por ejemplo benceno o tolueno, o bien, como alternativa, en ausencia de disolvente. En cualquier caso, la temperatura de reacción debe ser la suficiente para permitir la eliminación del agua. En el primer caso, cuando se usa un sistema aceotrópico, la reacción se efectúa en el punto de ebullición del aceotropo. En el último caso se prefiere una temperatura de aproximadamente 110°C, aunque se pueden usar temperaturas de aproximadamente 50 a 150°C. Aún otro método para eliminar el agua producto secundario es mediante tamices moleculares (aluminosilicatos cristalinos naturales y sintéticos) y un disolvente inerte para la reacción, tal como benceno, tolueno, etanol, propanol o sulfóxido de dimetilo.

Las sales tosilato y clorhidrato preparadas como se ha descrito antes, se pueden convertir fácilmente en la base libre, simplemente por neutralización de la porción ácida de la sal, con hidróxido sódico o potásico acuoso, y la base libre, insoluble en agua, se recupera por medios mecánicos o por extracción con disolvente, con un disolvente inmiscible adecuado tal como acetato de etil



lo. La base libre, aislada por eliminación del disolvente, se puede purificar, si se desea, por recristalización con un sistema disolvente adecuado, o por destilación a vacío. Como alternativa, las bases libres se obtienen por neutra
5 lización de una sal ácida con metóxido sódico, en metanol, y recuperación de la base por métodos conocidos. Otras sa les de adición de ácido se pueden preparar fácilmente, simplemente disolviendo la base libre en un disolvente adecuado, por ejemplo acetona, un alcohol alifático infe-
10 rior (etanol, isopropanol) que contenga el ácido deseado, o al que se añada subsiguientemente el ácido deseado. Las sales se recuperan por filtración, precipitación con un no disolvente, por evaporación del disolvente, o bien, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización. De esta
15 forma se pueden preparar el sulfato, nitrato, fosfato, acetato, propionato, butirato, citrato, gluconato, benzoa to, pamoato, amsonato, tartrato, 3-hidroxi-2-naftoato, y el sulfosalicilato y otras sales. En el caso de los ácidos , dibásicos, por ejemplo el pamoico o amsonico, se usa una
20 relación molar 1:1 entre ácido y base, dando la sal 1:1. Los ácidos polivalentes inorgánicos se usan generalmente en relación molar 1:1 con la base deseada.

Las sales tosilato de las amidas producidas como se ha descrito antes se pueden convertir en las sa-
25 les clorhidrato correspondientes, por percolación de una solución metanólica del tosilato a través de la forma clo ruro de una resina intercambiadora de aniones. También se pueden preparar por este método otras sales de adición de ácido.

30 Los adsorbatos de resina de las amidinas de la



invención se preparan convenientemente formando una suspensión con una solución acuosa de una sal soluble en agua de la amidina cíclica elegida y con una suspensión de la forma sódica de una resina intercambiadora de cationes, durante un período suficiente para permitir la adsorción del compuesto por la resina. Son resinas adecuadas las resinas catiónicas del tipo ácido sulfónico fuerte, tales como Dowex 50, Amberlite CG-120, Amberlite IR-120, Zeo-karb 225 (vendidas por Dow Chemical Co., Rohm & Haas, y Permutit Co. Ltd., respectivamente), todas las cuales son polímeros sulfonados de estireno/divinilbenceno, reticulados en grados variables.

Como se ha indicado antes, estos productos son eficaces, en grado significativo, para reprimir, es decir, eliminar y evitar, la helmintiasis en los animales, por las vías de administración tanto oral como parenteral. En los términos "controlar" y "control", (reprimir y represión), tal como aquí se usan, se pretende incluir el tratamiento de la helmintiasis en los animales que padecen de ella, y la prevención (profilaxis) de la helmintiasis en los animales. Las inyecciones subcutáneas e intramusculares son los métodos preferidos de inyección parenteral, por varias razones: sencillez, conveniencia, y que los compuestos parecen ser menos tóxicos. Los vehículos adecuados para inyecciones parenterales pueden ser acuosos, tal como agua, solución salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de Ringer, o no acuosos, tales como aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón, aceite de cacahuet, de maíz, de sésamo), y otros vehículos no acuosos que no interfieran con la eficacia terapéu



tica de la preparación, y que no sean tóxicos en el volumen o proporción usados (glicerina, propilénglicol, sorbita). Además, se pueden preparar ventajosamente composiciones para la preparación extemporánea de soluciones, antes
5 de su administración. En tales composiciones se pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo propilénglicol, carbonato de dietilo, glicerina, sorbita, etc; agentes tampón, así como anestésicos locales y sales inorgánicas, para proporcionar propiedades farmacológicas deseables. La
10 administración de estos agentes antihelmínticos, en combinación con hialuronidasa, evita la irritación local, y aumenta la velocidad de absorción de la droga. En este sentido son muy eficaces los niveles de hialuronidasa de al menos 150 unidades (U.S.P.), aunque, desde luego, se
15 pueden usar niveles mayores o menores.

Cuando se administran por vía parenteral para fines terapéuticos, los agentes antihelmínticos aquí descritos, o sus sales no tóxicas de adición de ácido, se administran en dosis equivalentes a de aproximadamente 5 a
20 aproximadamente 150 mg de la base libre por kg de peso del cuerpo.

Cuando se administran por vía oral, que es la vía preferida para administrar los nuevos productos de la invención, los compuestos se suministran en dosis equivalentes a de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 150 mg
25 de base libre por kg de peso del cuerpo. Para uso terapéutico se recomienda una dosis equivalente a aproximadamente de 1 a 100 mg de base libre por kg de peso del cuerpo. La administración oral se puede efectuar por un cierto número
30 mero de métodos, incluyendo el mezclado con el alimento,

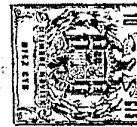


formulaciones de dosis unitarias tales como cápsulas, tabletas, mezclas líquidas y soluciones, incluyendo soluciones de purga. Las soluciones que tienen concentraciones comprendidas entre aproximadamente 3% y el límite de solubilidad de la droga en agua, son satisfactorias como soluciones de purga. Se pueden suministrar, como bebida, soluciones más diluídas, por ejemplo soluciones al 0,005%. Como alternativa, se puede añadir polvo humedecible que contiene el ingrediente activo, al agua que bebe el animal.

10 Para uso profiláctico se administran de 0,5 a 50 mg (calculado como base libre) por kg de peso del cuerpo, diariamente. Este es el intervalo preferido. Desde luego, se pueden usar dosis mayores, pero no son deseables desde el punto de vista económico. Los anteriores métodos de administración son adecuados, aunque es más conveniente la administración en el alimento, agua o mezcla mineral que se suministran al animal.

15 También se usan bolos y cápsulas para el tratamiento terapéutico de animales. Para animales que pesan de 15 a 500 kg, la dosis usual está comprendida entre 0,01 y 45 g, calculado como base libre. Se pueden preparar por métodos usuales bolos de tamaño adecuado, que contienen estos materiales.

20 Se pueden suministrar a los animales, a voluntad, mezclas minerales secas que contienen los productos de la invención a niveles de 0,001 a aproximadamente 10% de ingrediente activo mezclado con sal (cloruro sódico) y otros minerales, ajustando la proporción de ingrediente activo en la mezcla al consumo diario medio por animal, de forma que se proporcione la dosis diaria adecuada an-



tes especificada. Si se emplean suplementos alimenticios preparados, el material se puede administrar en mezcla con el alimento. De nuevo, se emplea un intervalo de concentraciones de aproximadamente 0,001 a 10% de la droga en el alimento. Sin embargo, se pueden emplear satisfactoriamente mayores proporciones, dependiendo del gusto del producto para el paladar del animal. Además, estos compuestos se pueden usar en forma micronizada, especialmente cuando se usan en emulsiones o suspensiones, por la vía de administración oral o parenteral.

Los siguientes ejemplos se presentan con fines de ilustración, y no a título de limitación.

Ejemplo 1

15 Acido 3-metil-2-furanacrílico

Una solución de 1,0 mol de 3-metil-2-furaldehído, 1,0 mol de ácido malónico, 3,0 g de acetato amónico, 250 ml de tolueno y 120 ml de piridina se calienta a reflujo durante 48 horas, en un aparato que tiene un colector de humedad Dean Stark. Luego se evapora la solución bajo presión reducida, y el residuo se tritura con éter. El producto cristalino se filtra y luego se recristaliza con benceno/hexano, dando ácido 3-metil-2-furanacrílico puro.

25

Ejemplo 2

3-metil-2-furanacrilamida

Una solución agitada de 0,5 moles de ácido 3-metil-2-furanacrílico y 200 ml de cloruro de metileno se trata, gota a gota, con 63,5 g (42,5 ml, 0,5 moles) de

30



cloruro de oxalilo. La mezcla resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 2 días, luego se evapora bajo presión reducida. El residuo aceitoso se agita en 600 ml de hidróxido amónico concentrado enfriado con hielo, y la mezcla se deja reposar durante 1 hora antes de ser filtrada. El producto cristalino se recoge en 500 ml de benceno, y la mezcla se calienta bajo reflujo, en un aparato que tiene un colector de humedad Dean Stark. Cuando ya no se desprende agua, se enfría la solución caliente y se filtra el precipitado resultante. El residuo cristalino se recristaliza con acetona/hexano, proporcionando 3-metil-2-furanacrilamida pura.

Ejemplo 3

15 3-metil-2-furanacrilonitrilo

Una solución de 1,0 mol de 3-metil-2-furaldehído, 1,0 mol de ácido cianoacético, 3,0 g de acetato amónico, 250 ml de tolueno y 120 ml de piridina se calienta a reflujo durante 48 horas, en un aparato que tiene un colector de humedad Dean Stark. La solución se evapora bajo presión reducida, y el residuo se somete a destilación fraccionada bajo vacío, proporcionando 3-metil-2-furanacrilonitrilo puro.

Ejemplo 4

25 2-furanpropionitrilo

En un recipiente de presión se cargan 132,4 g (1,1 moles) de 2-furanacrilonitrilo, 400 ml de metanol y 3 g de catalizador de paladio en carbono al 10%. El recipiente se acopla en un aparato Parr de hidrogenación, se



barre dos veces con nitrógeno y luego tres veces con hidrógeno, La presión final de hidrógeno es de $3,2 \text{ kg/cm}^2$. Se inicia la agitación y se deja que reaccione hidrógeno hasta que se absorben 1,5 moles. Luego se detiene la reacción, se filtra el catalizador y el filtrado se evapora hasta obtener un aceite. La cromatografía de gases muestra que el producto crudo consiste en aproximadamente 85% del producto deseado, 2-furanpropionitrilo. Este material es adecuado para la preparación de clorhidrato de 2-furanpropionimidato de etilo.

De forma análoga se prepara 3-metil-2-furanpropionitrilo a partir de 3-metil-2-furanacrilonitrilo.

Ejemplo 5

15 Clorhidrato de 2-furanpropionimidato de etilo

Una solución de 30,0 g (0,248 moles) de 2-furanpropionitrilo, 11,5 g (14,6 ml, 0,248 moles) de etanol anhidro y 100 ml de éter dietílico se satura de cloruro de hidrógeno anhidro, y luego se almacena en un refrigerador durante 20 horas. La solución se evapora bajo presión reducida, a una temperatura no mayor de 25°C . Se añade éter dietílico nuevo al residuo, para precipitar un aceite que cristaliza por reposo. La mezcla se pone en el refrigerador durante otras 20 horas, y luego se filtra, proporcionando 38,5 g (76%) de clorhidrato de 2-furanpropionimidato de etilo, material higroscópico que se usa inmediatamente en etapas de reacción posteriores.

De forma similar se prepara clorhidrato de 3-metil-2-furanpropionimidato de etilo, a partir de 3-metil-2-furanpropionitrilo.



Ejemplo 6

Acido 3-(2-furanacrilimidofloxi)-propanosulfónico

Una solución de 13,7 g (0,1 moles) de 2-fura
nacrilamida y 12,2 g (0,1 moles) de 1,3-propanosultona se
5 calienta a de 130 a 140°C, con agitación ocasional median
te una varilla de vidrio. Al cabo de poco tiempo solidi-
fica la solución. Se continúa el calentamiento durante 30
min, y luego se deja enfriar la mezcla hasta la temperatu
ra ambiente. La masa sólida se muele en un mortero, y lue
10 go se tritura con acetona. El producto crudo pesa aproxi-
madamente 21,6 g (83%), y se usa en preparaciones subsi-
guientes, sin más purificación.

De forma similar se prepara ácido 3-(3-metil-
2-furanacrilimidofloxi)-propanosulfónico, a partir de
15 3-metil-2-furanacrilamida.

Ejemplo 7

Clorhidrato de N,N-dimetil-2-furanacrilamida

Se trata dimetilamina anhidra 2N (50 ml, 0,1
20 moles), en metanol seco, enfriada con hielo, con 13,0 g
(0,05 moles) de ácido 3-(2-furanacrilimidofloxi)-propano-
sulfónico, por porciones. La solución resultante se deja
calentar hasta la temperatura ambiente, y reposar durante
2 días. Luego se evaporan los volátiles bajo presión redu
cida, se recoge el residuo en 100 ml de agua, y la solu-
25 ción resultante se lava con acetato de etilo. La fase
acuosa se agita bajo 100 ml de éter dietílico, y el pH se
eleva hasta 14 por adición de gránulos de hidróxido sódico.
La fase éter se separa, se seca, se filtra y se evapo
30 ra, proporcionando la base cruda libre, que luego se tra-



ta con 50 ml de cloruro de hidrógeno anhidro 1N, en metanol seco. Se evapora la solución metanólica, proporcionando la sal clorhidrato cruda, que cristaliza por reposo.

5 Luego se recristaliza el producto dos veces, con metanol/acetona, proporcionando clorhidrato de N,N-dimetil-2-furanacrilamidina analíticamente puro; rendimiento, 1,27 g (13%); p. f., 220-221°C.

Análisis.- Calc. para $C_9H_{13}ClN_2O$: C, 53,87; H, 6,53;
N, 13,96%

10 Hallado: C, 53,76; H, 6,41; N, 13,92%

De forma análoga se prepara clorhidrato de N,N,3-trimetil-2-furanacrilamidina, a partir de ácido 3-(3-metil-2-furanacrilimidóiloxi)-propanosulfónico.

Ejemplo 8

15

Clorhidrato de N,N-dimetil-2-furanpropionamidina

Se trata dimetilamina anhidra 2,5N (30,0 ml, 0,075 moles), en metanol seco, enfriada con hielo, con 10,2 g (0,05 moles) de clorhidrato de 2-furanpropionimido de etilo, en porciones, y la solución resultante se
20 deja calentar hasta la temperatura ambiente, y reposar durante la noche. Luego se evaporan los volátiles bajo presión reducida, proporcionando un aceite que se cristaliza con una solución caliente de 2-propanol/éter isopropílico; rendimiento, 7,2 g; p.f., 137-142°C. El producto crudo se
25 recristaliza tres veces con metanol/acetona, proporcionando clorhidrato de N,N-dimetil-2-furanpropionamidina analíticamente puro; rendimiento, 1,38 g (14%); p.f., 150-152°C.



Análisis.- Calc. para $C_9H_{15}ClN_2O$: C, 53,33; H, 7,46;
N, 13,82%

Hallado: C, 53,24; H, 7,32; N, 13,83%

De forma similar se prepara clorhidrato de
5 N,N,3-trimetil-2-furanpropionamida, a partir de clorhi-
drato de 3-metil-2-furanpropionimidato de etilo.

Ejemplo 9

10 Citrato de 2-[2-(2-furil)-vinil]-1,4,5,6-tetrahidro-1-
metilpirimidina dihidrógeno

Se calienta a reflujo, durante 5 horas, una
solución de 21,6 g (0,0834 moles) de ácido 3-(2-furanacri-
limidoíloxi)-propanosulfónico, 8,8 g (0,1 moles) de N-me-
15 til-1,3-propanodiamina y 100 ml de metanol. Después de en-
friar hasta la temperatura ambiente, la solución se evapo-
ra bajo presión reducida, proporcionando un aceite oscuro
que se recoge en 200 ml de agua. La solución acuosa se
lava con acetato de etilo, y luego se agita bajo 100 ml
de éter, mientras se añaden gránulos de hidróxido sódico
20 para elevar el pH hasta 14. Luego se separa la fase éter,
y la fase acuosa se somete tres veces a extracción con
porciones de 50 ml de éter. Los extractos etéreos combina-
dos se secan, se filtra, y se evaporan, proporcionando
7,6 g de un aceite que se recogen en 50 ml de acetona, y
25 se vierten en una solución de 8,36 g (0,0398 moles) de
ácido cítrico monohidratado en 50 ml de acetona. Precipi-
ta una goma espesa. Se calienta la mezcla y se añade el
metanol suficiente para efectuar la disolución. Por en-
friamiento precipita el producto cristalino; rendimiento,
30 13,6 g (43%); p.f., 157-158°C. El producto se recristali-

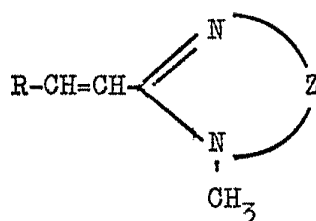


za con metanol/acetona (incluyendo un tratamiento con carbono activo), proporcionando citrato de 2-(2-(furyl)-vinil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-metilpirimidina dihidrógeno, analíticamente puro; rendimiento, 7,45 g; p.f., 157-158°C; λ_{max} (H₂O), 306 m μ ($\epsilon = 31.400$).

Análisis.- Calc. para C₁₇H₂₂N₂O₈: C, 53,41; H, 5,80; N, 7,32%

Hallado: C, 53,21; H, 5,74; N, 7,34%

De forma similar se preparan compuestos de fórmula:



en forma de sus sales citrato dihidrógeno, a partir de la N-metilalcoholéndiamina apropiada y de los ácidos acrilamidoiloxipropanosulfónicos adecuados, R-CH=CH-(=NH)-O-(CH₂)₃-SO₃⁻, donde R tiene los valores indicados a continuación:

| | R | Z |
|----|------------------|-------------|
| | 3-metil-2-furilo | trimetileno |
| | 3-metil-2-furilo | etileno |
| 25 | fenilo | trimetileno |
| | o-tolilo | trimetileno |
| | fenilo | etileno |
| | o-tolilo | etileno |

Ejemplo 10



Maleato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-furil)-etil-1,4,5,6-tetrahidro-1-metilpirimidina hidrógeno

Una solución de 0,15 moles de N-metil-1,3-propanodiamina y 75 ml de metanol se trata, en porciones, con 20,4 g (0,1 moles) de clorhidrato de 2-furanpropionimidato de etilo. La solución resultante se calienta a reflujo durante la noche, y luego se deja enfriar. Se evaporan los volátiles bajo presión reducida, y el residuo se recoge en 150 ml de agua. La fase acuosa se agita bajo 100 ml de éter, y se eleva el pH hasta 14 por adición de gránulos de hidróxido sódico. La fase etérea se separa, se seca, se filtra y se evapora. El residuo aceitoso se recoge en 75 ml de acetona, y luego se vierte en acetona que contiene 0,1 moles de ácido maleico. Se aísla el precipitado resultante, y se cristaliza para ser analizado.

De forma similar se prepara 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-furil)-etil-pirimidina, a partir de clorhidrato de 3-metil-2-furanpropionimidato de etilo. Sustituyendo en estas reacciones la N-metil-1,3-propanodiamina por N-metiletetiléndiamina, se preparan 2- $\sqrt{2}$ -(2-furil)-etil-1-metil-2-imidazolina y 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-furil)-etil-2-imidazolina.

Ejemplo 11

Hexafluorofosfato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-estirilpirimidina

Una solución de 10,6 g (0,1 moles) de benzaldehído, 11,2 g (0,1 moles) de 1,4,5,6-tetrahidro-1,2-dimetilpirimidina y 25 ml de tolueno se calienta a reflujo en



un aparato que tiene un colector de humedad Dean Stark. Cuando se han recogido aproximadamente 1,2 ml de agua, se deja enfriar la mezcla de reacción y luego se evaporan los volátiles bajo presión reducida. Luego se recoge el residuo en éter, se trata con carbón activado, se filtra y se evapora, proporcionando un aceite marrón claro. El aceite se agita rápidamente en una mezcla de 25 g de ácido hexafluorofosfórico al 65% y 75 g de hielo. Se forma una goma amarilla que cristaliza al rascar. El producto se filtra y se recristaliza dos veces con etanol, proporcionando agujas incoloras de hexafluorofosfato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-estirilpirimidina; rendimiento, 6,4 g (19%); p.f., 147-148°C.

Análisis.- Calc. para $C_{13}H_{17}F_6N_2P$: C, 45,09; H, 4,95; N, 8,09%

15

Hallado: C, 45,14; H, 4,83; N, 7,89%

Ejemplo 12

A. Hexafluorofosfato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-(2-metilestiril)-pirimidina

20

De forma análoga a la del ejemplo anterior, se prepara el compuesto de referencia, a partir de 12,0 g (0,1 moles) de o-tolualdehído, 11,2 g (0,1 moles) de 1,4,5,6-tetrahidro-1,2-dimetilpirimidina y ácido hexafluorofosfórico al 65%; rendimiento, 5,2 g (14%); p.f., 158-158,5°C.

25

Análisis.- Calc. para $C_{14}H_{19}F_6N_2P$: C, 46,66; H, 5,32; N, 7,78%

Hallado: C, 46,71; H, 5,58; N, 7,72%.

B. Tartrato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-(2-metilesti-

30



ril)-pirimidina, isómero trans

La sal hexafluorofosfato del Ejemplo 12 se añade a una solución acuosa fría, agitada, (al 50%) de hidróxido potásico (cantidad equivalente) y 3 volúmenes de éter. Después de agitar durante unos pocos minutos, se separa la capa de éter, y la fase acuosa se vuelve a someter a extracción con éter. Las capas etéreas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, y se descolorean con carbón orgánico. La eliminación del éter proporciona la base.

La base se recoge en etanol, se agita, y se añade lentamente una solución etanólica de ácido tartárico (relación molar 1:1). La sal tartrato cristaliza y se recupera por filtración. Se purifica por disolución en metanol, descoloración y dilución con 2,5 volúmenes de etanol. La concentración de la solución transparente, hasta un volumen pequeño, proporciona el producto cristalino puro.

Isómero cis

Una solución agitada del isómero trans (3,0 g) en metanol (300 ml) es irradiada, bajo atmósfera de nitrógeno, con una lámpara de cuarzo Hanovia, de alta presión, de 550 vatios, durante 15 horas. La evaporación del disolvente bajo presión reducida proporciona el isómero cis. La purificación se efectúa como se ha descrito antes para el isómero trans.

Los productos de los Ejemplos 9, 10, 13 y 14 se convierten en sus respectivos isómeros cis, por este método.



Ejemplo 13

Clorhidrato de 2-(2-(2-furil)-vinil)-1-metil-2-imidazolina

De forma análoga a la del ejemplo anterior, se condensan 0,1 moles de 2-furaldehído y 0,1 moles de 1,2-dimetil-2-imidazolina, proporcionando 2-(2-(2-furil)-vinil)-1-metil-2-imidazolina. El residuo que queda después de eliminar el disolvente se recoge en cloruro de hidrógeno metanólico, se evapora la solución, y la sal clorhidrato cristalina se recrystaliza con 2-propanol/éter isopropílico, dando 0,92 g de material puro; p.f., 93-94°C.

10 Análisis.- Calc. para $C_{10}H_{13}ClN_2O$: C, 56,47; H, 6,16; N, 13,18%

Hallado: C, 56,62; H, 6,18; N, 13,14%

De forma similar, pero usando el aldehído apropiado en vez de 2-furaldehído, se preparan 1-metil-2-estiril-2-imidazolina y 1-metil-2-(2-metilestiril)-2-imidazolina, en forma de sus sales clorhidrato y hexafluorofosfato.

15

Ejemplo 14

20

Tartrato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-(2-cloroestiril)-pirimidina

Una solución de 14,0 g de o-clorobenzaldehído (0,1 moles), 11,2 g (0,1 moles) de 1,4,5,6-tetrahidro-1,2-dimetilpirimidina y 25 ml de benceno, se calienta a reflujo en un aparato que tiene un colector de humedad Dean Stark, durante 3 horas. Se recogen aproximadamente 1,1 ml de agua. La solución en benceno se somete a extracción con una solución de 15,0 g (0,1 moles) de ácido tartárico en 100 ml de agua.

25

30



El producto, recuperado por evaporación del disolvente, es un sólido amarillo. Se purifica por recristalización con etanol/metanol (1:1); p. f., 178,5-180,5°C. Análisis.- Calc. para $C_{17}H_{21}ClO_6N_2$: C, 53,06; H, 5,50;

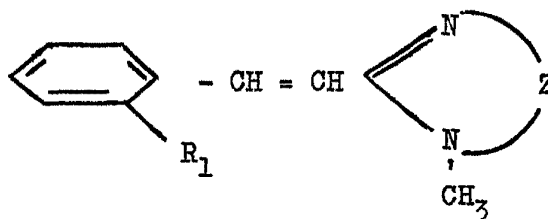
5

N, 7,28%

Hallado: C, 52,93; H, 5,59; N, 7,21%

Análogamente, pero usando el aldehído apropiado en vez de o-clorobenzaldehído, y la N-metilalcohiléndiamina adecuada, se preparan los siguientes compuestos, en forma de sus sales tartrato:

10



15

| R_1 | Z |
|--------|-------------|
| Cloro | etileno |
| bromo | etileno |
| bromo | trimetileno |
| yodo | etileno |
| yodo | trimetileno |
| fluoro | etileno |
| fluoro | trimetileno |

20

25

Ejemplo 15

Se neutralizan las sales de adición de ácido de los productos de los ejemplos 7 a 14, formando las bases libres, según el método indicado en el Ejemplo 9, y

30



las bases resultantes se convierten en sales de adición de ácido, por tratamiento con una proporción equimolar del ácido apropiado, en metanol como disolvente. Las sales recuperan por precipitación con un no disolvente, por ejemplo éter, hexano, o, como alternativa, si se desea, por evaporación del disolvente. Así se preparan sales de adición de ácido con los siguientes ácidos: ácidos sulfónico, pamoico, amsónico, 3-hidroxi-2-naftoico, esteárico, cítrico, glucónico, benzoico, acético, propiónico, butírico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, bromhídrico, terc-butilacético, trimetilacético, oxálico, succínico, málico, tartárico, p-toluénsulfónico, maleico y fumárico.

Ejemplo 16

15 A. Tabletetas y bolos

Un tamaño conveniente de tableta es aquel que contiene 250 mg de la droga. Tales tabletetas se pueden preparar mezclando concienzudamente 250 g de clorhidrato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-(2-metilestiril)-pirimidina, o el peso equivalente de otro compuesto incluido en el ámbito de la invención, y 50 g de almidón, en un mezclador de cuerpos gemelos. Los polvos mezclados se mezclan luego con el etanol suficiente para preparar una pasta fácilmente manipulable, que se extruye por un tamiz de 2 mm de abertura de malla, proporcionando gránulos que se secan a vacío, hasta que se elimina todo el disolvente. Los gránulos son revestidos con estearato de magnesio, por breve mezclado con 2% de tal sustancia, sobre el peso total de gránulos. Esta mezcla se introduce luego en una prensa de hacer tabletetas, para producir tabletetas que contienen 250



mg de agente antihelmíntico, además de cantidades propor-
cionales de los vehículos y excipientes antes relaciona-
dos. Para los animales, la dosis diaria varía de 0,01 a
45 g por día, de nuevo según el peso del cuerpo del ani-
5 mal. De la misma forma se pueden preparar bolos de diver-
sos tamaños, simplemente eligiendo un troquel del tamaño
apropiado.

B. Cápsulas

Los productos de la invención, y sus sales de
10 adición de ácido, se pueden encapsular convenientemente
en cápsulas de gelatina dura. Para fines terapéuticos y
profilácticos, una sola cápsula puede contener aproxima-
mente de 10 mg a 1 g de estos agentes. Es conveniente mez-
clar el ingrediente activo con un diluyente sólido, por
15 ejemplo fosfato cálcico. Se emplea aproximadamente de 15
a 50% en peso de fosfato tricálcico, sobre la droga. Así,
se puede preparar una cápsula de gelatina dura mezclando
concienzudamente 2 partes en peso de citrato de 1,4,5,6-
tetrahidro-1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-furil)-vinil-7-pirimidi-
20 na y fosfato cálcico, en un mezclador de cuerpos gemelos.
Después se subdivide el polvo, y se carga en cápsulas de
gelatina dura, de forma tal que cada cápsula contenga
250 mg de ingrediente activo.

Ejemplo 17

25

Mezcla mineral

Tal mezcla se puede preparar convenientemente
mezclando clorhidrato de N,N-dimetil-2-furanpropionamidina,
equivalente a 1 parte en peso de base libre, con 19 par-
tes en peso del material granular usual de sal (cloruro
30



sódico). La mezcla se somete a mezclado concienzudo, y se suministra a los animales en cantidades tales que proporcionen la dosis diaria recomendada. Tales mezclas salinas se pueden incorporar también en forma de bloque, pero esto no se prefiere, debido a la falta de control sobre la magnitud de la dosis recibida por los animales.

De forma análoga se pueden preparar mezclas minerales de los otros productos comprendidos en el ámbito de la invención.

10

Ejemplo 18

Mezcla alimenticia

El uso profiláctico de estos productos se puede efectuar de forma adecuada añadiendo el agente a una mezcla alimenticia. La dosis profiláctica usual es aproximadamente de 2,5 a 25 g (calculado como base libre) diariamente, para ganado vacuno de 500 kg. Suponiendo que tal animal consume 5 kg de suplemento alimenticio por día, se incorporarían al menos 5 kg del agente escogido, por tonelada. Dependiendo del consumo de alimento por el animal, y de la dosis empleada, la proporción de agente en el alimento varía desde 0,001% hasta aproximadamente 10%, en peso.

15

20

25

Ejemplo 19

Los corderos infestados de forma natural de helmintos gastrointestinales, pueden ser liberados en grado significativo por administración subcutánea de clorhidrato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-(2-metilestiril)-pirimidina, a niveles de aproximadamente 5 mg/kg a aproxima

30



damente 150 mg/kg. El edema local que acompaña frecuentemente a la infección se puede evitar, o al menos hacer mínimo, por administración simultánea de aproximadamente 150 unidades (U.S.P.) de hialuronidasa.

5 Análogamente, los otros productos de la invención se pueden usar para el control de las infecciones helmínticas.

Ejemplo 20

10 En un redil, que había sido previamente ocupado, durante 2 semanas, por 2 ovejas que tenían infestación natural de Strongyles digestivo, se pulveriza una solución acuosa al 20% de clorhidrato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-(2-metilestiril)-pirimidina, en cantidad de
15 20,4 litros por 100 m², después de haber sido retiradas las ovejas infectadas. Al día siguiente se ponen en el recinto dos ovejas exentas de nematodos. Las comprobaciones diarias de sus heces fecales durante 2 semanas, seguidas por examen post-mortem, no muestran infestación de nematodos.
20

Ejemplo 21

25 Se determinó de la siguiente forma el efecto del citrato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-(2-metilestiril)-pirimidina contra las fases migratorias del Ascaris suum en los cerdos.

 Se dividen 9 cerdos, de 4 semanas de edad, en tres grupos de tres, y se tratan de la siguiente forma.
 Grupo 1.- sin infectar; sin medicación
30 Grupo 2.- infectado; sin medicación



Grupo 3.- infectado; con medicación

La droga anterior se administra, en la ración básica del grupo 3, a un nivel de 50 g de droga por tonelada de ración, empezando 2 días antes de la infección.

5 Los cerdos son infectados artificialmente en el tercero y cuarto días, suministrándoles 100.000 huevos embrionados (por cerdo) en alimento húmedo, cada día. Los cerdos del grupo 2 son infectados de forma análoga. Los cerdos del grupo 3 reciben la alimentación medicada a voluntad, tal
10 como durante el período de pre-infección, con un total de 10 días de tratamiento.

Todos los animales son sacrificados 7 días después de la infección, y se inspeccionan los hígados y pulmones, para determinar lesiones características y el
15 número de larvas presentes.

Así se halla que la droga es muy eficaz para proteger a los cerdos contra la infección por Ascaris suum. En los animales infectados no medicados se desarrollaron latidos, tos, anorexia y postración, y sus hígados y pulmones estaban cubiertos de innumerables lesiones moteadas y hemorragias pectorales. Los animales infectados medicados no mostraron signos anormales durante el experimento. Su hígados mostraron algunas lesiones. Sin embargo, en los animales no infectados, no medicados, aparecieron
20 lesiones moteadas similares, lo que indica que contenían algo de infección natural de Ascaris suum.
25

Además se observa una reducción del número de larvas, en los pulmones, de hasta el 98%. Esto se determina retirando de ambos pulmones una muestra de 10 g, digiriendo las muestras en pepsina acidificada, a 37°C, duran
30



te la noche, y examinando el flúido así producido, para determinar la presencia de larvas con ayuda de un microscopio binocular.

5 Los otros productos aquí descritos se comportan de forma similar.

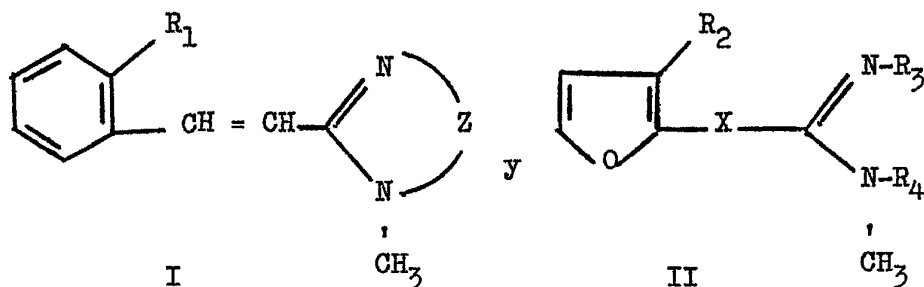
La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 30 de Diciembre de 1.965, bajo el número 517.827 y 1 de Agosto de 1.966, número 569.108, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

N O T A

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:

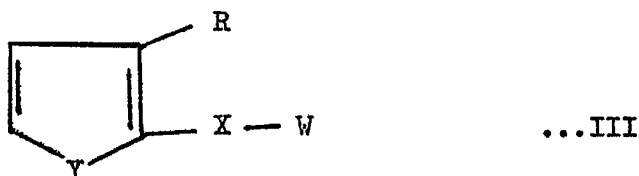
10 1.- Procedimiento para preparar amidinas de fórmula:



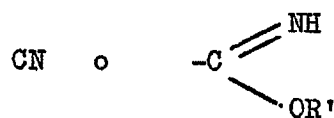
12 y sus sales no tóxicas de adición de ácido, donde R_1 es



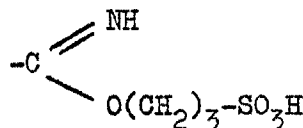
hidrógeno, metilo o halógeno, Z es etileno o trimetileno, R₂ es hidrógeno o metilo, R₃ es hidrógeno, y R₄ es metilo, o R₃ y R₄, cuando se consideran juntas, son etileno o tri-metileno, y X es etileno o vinileno; caracterizado por ha-
 5 cer reaccionar un compuesto de fórmula general:



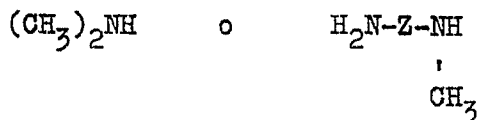
donde Y es un resto de un anillo fenílico, en cuyo caso R es R₁ y X es vinileno, o Y es oxígeno, en cuyo caso R es R₂, y X es tal como se ha definido antes; y W es



10 donde R' es alcoholo inferior, y cuando X es vinileno W puede ser:



con una amina de fórmula:



13 o una sal de dicha amina; o cuando -X-W, en el compuesto de fórmula III, es CH=O, con una amina de fórmula:



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

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

Madrid,

P. A.

Alberto