



337424

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

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

formulada el 1 de marzo de 1.967, con el nº 337.424

e n

E S P A Ñ A

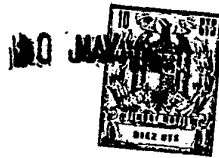
por VEINTE años

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

" UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR W-(3-METIL-2-TIENIL) PROPIONITRILLO "

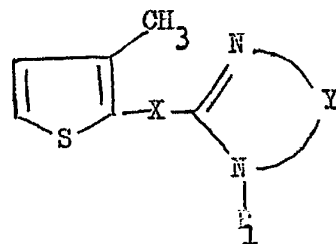
Esta invención se refiere a una serie de nuevas amidinas cíclicas y a sus sales de adición de ácido no tóxicas, que son especialmente útiles como agentes antielmínticos o vermífugos. Más particularmente, se refiere a las
5 2-[W-(3-metil-2-tienil)alcohol]-, 2-[2-(3-metil-2-tienil)vinil]- Δ^2 -tetrahidropirimidinas 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 de la
10 helmintiasis en seres humanos y en animales.

La helmintiasis, la infestación del cuerpo huma-



no 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 e conómica 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.

10 Según la presente invención se ha comprobado ahora inesperadamente que las 2- \sqrt{w} -(3-metil-2-tienil)-alcohol \sqrt{w} -, 2- \sqrt{w} -(3-metil-2-tienil)vinil \sqrt{w} - Δ^2 tetrahidropirimidinas y Δ^2 -imidazolininas, sus derivados de N-alcoholo inferior que tienen la fórmula general



15 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 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, incluido el hombre, cuando se administran por vía oral o parenteral.

337424



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, ansonato (4,4'-diaminoestilbeno-2, 2' -disulfunato), pamoato (1,1'-metileno-bis-2-hidroxí-3-naftoato), estearato, 2-hidroxi-3-naftoato, hexafluorofosfato, tolueno-p-sulfonato, sal de suramina, metyoduro, metobromuro, metocloruro y adsorbatos de resina.

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.

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 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 Hip-nostromylus muris y las ratas y ratones de laboratorio y entre la Syphacia obvelata y las ratas y ratones de laboratorio. 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

337424



en carbón vegetal húmedo. Se preparan pequeñas tortas, y éstas se incuban a temperatura ambiente durante 4 ó 5 días hasta que se producen los embriones de los huevos y las larvas. Después se recogen las larvas y se emplean para inocu-
5 lar 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
10 ineficaces contra una inoculación de esta importancia.

En 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
15 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 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 que prácticamente todos los ratones infectados con N. dubius y N. muris están también infestados con S. obvelata.
20

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. 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.
25
30

337424



Según este método de la presente invención, los agentes antielmínticos descritos en la 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 emplean dosis múltiples, la inyección puede repetirse a intervalos regulares, por ej. mensualmente, o más frecuentemente 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 composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo glicol de propileno, carbonato de dietilo, glicerina, sorbitol, etc; agentes tamponadores, así como anestésicos locales y sus sales inorgánicas que den propiedades farmacológicas deseables.

La administración de estos agentes antielmínticos 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

337424



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. Aunque 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 tóxicos especificadas y la base libre, 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 corporal. Ordinariamente es suficiente una dosis única, pero en el caso de que se empleen dosis múltiples, esta dosis se repite 2 ó 3 días consecutivos. Como el presente método es

337424



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 antielmínticos. 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 emplea generalmente una disolución acuosa de una sal 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 concentraciones que varían entre aproximadamente 3% y el límite de solubilidad de la sal en agua. No obstante, pueden suministrarse disoluciones más diluidas para fines de bebida. Es útil una disolución del 0.1%.

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

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 tamaños adecuados que contienen estos materiales.

Las mezclas o mezclas previas minerales secas que

337424

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 otros minerales con los que se desea tratar al animal. Es
5 to 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 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
10 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 suministrarse 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
15 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.
20
25
30

337424



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 amidinas 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

337424



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 materia-
les activos en el alimento acabado con el que se mezcla el
concentrado. Esto es especialmente importante porque sola-
mente se requiere una pequeña proporción de estos potentes
materiales. Si se desea, el concentrado, puede revestirse
superficialmente con varios materiales proteínicos, o ce-
ras comestibles, tales como la zeína, gelatina, cera micro-
cristalina y similares, para proporcionar una película pro-
tectora que encierra herméticamente los ingredientes acti-
vos. Se observará que las proporciones del ingrediente
activo en tales concentrados son susceptibles de una am-
plia variación, ya que la proporción de materiales activos
en el alimento acabado puede ajustarse mezclando la propor-
ción 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 de-
cir, de mezclas previas adecuados para ser 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 concentra-
do, como se ha indicado previamente. Los concentrados de
elevada concentración o potencia pueden ser mezclados por
el fabricante de alimentos con vehículos proteínicos, ta-
les como pasta de aceite de soja, para producir suplemen-
tos concentrados que son adecuados para su administración di-
recta a los animales. En tales casos se permite que los ani-
males consuman la dieta usual de maíz, cebada y otros ce-

337424



fecales 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
5 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
10 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,
15 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 minerales necesarias, y
20 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
25 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
30

337424



para varios fines en el Apéndice de "Feeds and Feeding", Morrison Publishing Company, Clinton, Iowa, 1939.

5 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, han de protegerse de la luz por medios adecuados, por ej. almacenamiento en la oscuridad, en botellas topacio, cápsulas oscuras, etc.

10 La significativa actividad antielmíntica de los compuestos de esta invención es realmente sorprendente e inesperada en vista del hecho de que la 2-(2'-tienil) 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. También se comprobó que la 2-(2'-tienil)tetrahidropirimidina correspondiente era virtualmente inactiva en estas circunstancias. los compuestos de esta invención, por el contrario, son significativamente efectivos contra el N.dubius de los ratones.

15

20

Los nuevos productos de este invención pueden prepararse por métodos conocidos, tales como la reacción del tosilato de alcoholenodiamina apropiado con el descado nitrilo sustituido por w-(3-metil-2-tienil), como el 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

25

3 0

337424



corresponden a los nitrilos anteriormente mencionados pueden hacerse reaccionar con la alcohilodiamina apropiada para dar el clorhidrato de la amidina ciclica. En otra modificación aún, un éster del ácido 2-(3-metil-2-tienil) alcanoico, como el metil-3-(3-metil-2-tienil)propionato, acrilato o butirato, puede hacerse reaccionar con la alcohilodiamina deseada, para dar la base libre de amidina ciclica.

Los compuestos en los que X es vinileno se preparan por los métodos anteriormente mencionados, o por reacción de (3-metil-2-tienil) acrilamida con 1,3-propanosulfona (Ried & Schmidt, Ann. 676, 114 (1964) para producir ácido 3-(1'-imino-(3-(3-metil-2-tienil)alilo.ri))-propano sulfónico, un iminoéter en el que el radical que se acaba de introducir es el ácido 3-propilsulfónico. El iminoéter así producido se hace reaccionar después con la diamina apropiada, por ej. etilendiamina, trimetilenodiamina, 2-metiltrimetilenodiamina o sus derivados de N-monometilo, para dar la amidina ciclica 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.

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 extracción con disolventes con un disolvente inmiscible adecuado, tal como el acetato de etilo. La base libre, ablada por eliminación

337424



del disolvente, puede, si se desea, purificarse por recristalización a partir de un sistema 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, 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 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 y el sulfosalicilato, y otras sales. En el caso de ácidos 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.

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.

Los adsorbatos de resina de las amidinas cíclic

337424



cas de esta intención 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 CG-120, Amberlite IR-120, Zoo-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.

Los 2-(3-metil-2-tienil)propionitrilos puede n prepararse convenientemente por medio de una nueva secuencia de operaciones que comprende una condensación del tipo de Knoevenagel del 3-metiltiofeno-2-carboxaldehído apropiado con ácido cianoacético en presencia de un catalizador 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 me anol y otros alcoholes, el tetrahidrofu-

337424



rano 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 hidróxicos 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 alcoholos; R_3 y R_4 son bencilo y bencilo sustituido por alcoholo tal como el hidróxido de trimetilbencil-amonio, hidróxido de (p-t-butil)bencil-trimetilamonio, 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 mole 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 aproximadamente 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 cantidad teórica de hidrógeno.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar con mayor detalle la forma de poner en práctica la presente invención. Sin embargo, no han de considerarse de ningún modo como limitativos del alcance de la misma. (Las dosificaciones empleadas en los ejemplos siguientes están calculadas en forma de la base libre)

Ejemplo 1

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

337424'



Una disolución de 138'7 g. (1'10 moles) de 3-me-
tiltiofeno-2-carboxaldehido, 85'0 g. (1'00 mol) de ácido
cianoacético, 3g de acetato de amonio, 110 ml. de piridina
y 200 ml. de tolueno, se calienta bajo reflujo en el apar-
5 to que incluye un colector de humedad Dean-Stark. El calen-
tamiento se continua durante 48 horas, tiempo durante el
cual la disolución se hace de color muy oscuro. Una vez
transcurrido el período de calentamiento, se deja enfriar
la disolución y después se evaporan los disolventes bajo
10 presión reducida. El residuo menos volátil se destila frac-
cionadamente a través de una columna rellena con colliari-
nes de Berl, para dar el producto, que inicialmente es un
aceite incoloro: p. de ebul. 76°C a 0'1 a 0'05 mm.; n_D^{24} ,
1'6330.

15

Ejemplo II

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 hi-
dróxido de sodio 1N, 300 cc. de metanol, y 10 g. de catali-
zador de paladio sobre carbón al 5%. La botella de presión
20 se desprovec de aire por barrido con nitrógeno, y después
se coloca sobre un aparato de hidrogenación de Parr. La hi-
drogenación se realiza de la forma normal hasta que se ha
absorbido la cantidad teórica (0'5 moles) de hidrógeno. El
25 catalizador se separa por filtración, y el filtrado se con-
centra 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 se-
ca, se filtra y se evapora bajo presión reducida para dar
30 un aceite de color amarillo pálido que se destila fraccio-

337424



nadamente 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

5 1-metil-2-(2-(3-metil-2-tienil)etil)- Δ^2 -tetrahidropirimi-
dina

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-metiltrimetile nodianina (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 se queda bajo presión reducida.

15 El residuo se trata con 100 ml. de hidróxido de 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.

20 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

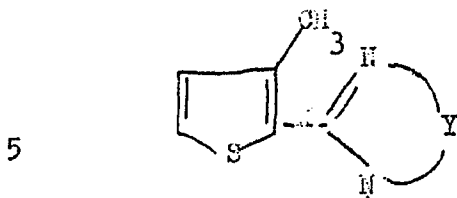
Calcul. para $C_{12}H_{19}F_6N_2PS$: C, 39'12; H, 5'19; N, 7'61%;
Encontrado C, 39'30; H, 5'32; N, 7'61%

30 Los siguientes compuestos se preparan de un modo

337424



similar a partir de las sustancias reaccionantes apropiadas:



10

R_1	R_1	X	
H		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
H		$-\text{CH}_2\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
H		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
H		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
CH_3		$-\text{CH}_2\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$
CH_3		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$
CH_3		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

Ejemplo IV

15 Citrato de 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-tienil)vinil7- Δ^2 -
tetrahidropirimidina

Método A

Se calientan a 130°C-140°C con agitación rápida,
 3-metil-2-tienilacrilamida (25'1 g.) y 1,3-propanosultona
 20 (18'7 g.). Después de 0'5 horas, la mezcla solidifica for-
 mando 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 iminoéster en forma de un sólido de color anarillo páli-
 25 do. El producto crudo de iminoéster se emplea directamente
 para la siguiente operación sin purificación adicional.
 El iminoéster (3'5 g.) y la N-metiltrimetilenodiamina (1'0)
 g.) se someten conjuntamente a reflujo en etanol seco
 (50cc) durante 1'5 horas, después se separa el disolvente
 30 bajo vacío, y el residuo se disuelve en agua. La disolu-

337424



ción acuosa se trata con carbón vegetal y se filtra. El filtrado se hace alcalino con NaOH 5N, y se somete 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 recristalizaciones a partir de metanol dan el producto en forma de un sólido de color amarillo claro.

10 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)acrolinitrilo 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°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.

25 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 recristalización a partir de metanol.

30 Al tratar con cloruro de hidrógeno metanólico la disolución de base libre en metanol, produce la sal de

337424



clorhidrato: p. de f. 239-241^oC

Ejemplo V

Tartrato de 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-tienil)vinil $\sqrt{2}$ - Δ 2-tetrahidropirimidina Isómero trans

5 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 extracción con éter.
10 Se combinan las capas de éter, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se decoloran con carbón vegetal. La separación del éter da la base .

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

20 Isómero cis

Una disolución agitada de tartrato de trans-1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-tienil)vinil $\sqrt{2}$ - Δ 2-tetrahidropirimidina (3'0 g.) en metanol (300 ml.) se irradia bajo una atmósfera de nitrógeno por medio de una lámpara de cuarzo de alta presión Manovia de 500 vatios, durante 15 horas. La evaporación del disolvente bajo presión reducida da el isómero
25 cis. La purificación se lleva a cabo como se ha descrito anteriormente para el isómero trans.

Ejemplo VI

30 La repetición de los procedimientos de los Ejem-

337424



plos IV y V, pero empleando el ácido apropiado en lugar del ácido cítrico, permite la preparación de las siguientes sales de 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-tienil)vinil $\sqrt{2}$ - Δ 2-tetrahidropirimidina; tartrato, gluconato, sulfosalicilato.

5

Ejemplo VII

1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-tienil)etil $\sqrt{2}$ - Δ 2- imidazolina

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-
10 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 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
15 sodio precipitado se separa por filtración. Después se separa el disolvente del filtrado por destilación, y el residuo se destila en vacío. La base se obtiene en forma de un aceite casi incoloro.

Ejemplo VIII

20 Clorhidrato del-metil-2- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-tienil) vinil $\sqrt{2}$ - Δ 2-tetrahidropirimidina

Una mezcla de 12'6 g. (0'10 moles) de 3-metiltiofeno-2-carboxaldehído, 11'2 g. (0'10 moles) de 1,2-dimetil-1,4, 5,6-tetrahidropirimidina, 1'5 ml. de piperidina y 25 ml. de
25 benceno se somete a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno en un aparato equipado con un colector Dean-Stark, durante cuatro horas. La mezcla se concentra en vacío para separar el benceno y la piperidina. El residuo se recoge en 150 ml. de ácido clorhídrico 1N, y la disolución se lava con éter. La
30 disolución ácida acuosa se somete después a extracción con

337424

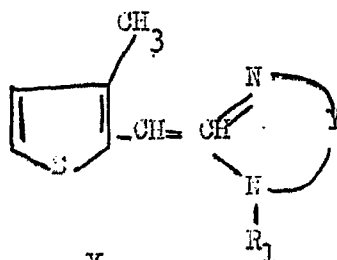


cloroformo, y la disolución en cloroformo se decolora y se
 seca sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del clo-
 roformo da el producto en forma de un sólido amarillo, que
 se recristaliza dos veces a partir de cloroformo/benceno; p.
 5 de f. 239-241°C.

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
 10 sustancias reaccionantes adecuadas produce los siguientes com-
 puestos, en forma de sus sales de clorhidrato:



15

R_1	Y
H	Et
H	tri
CH_3	et

20

Ejemplo IX

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

Se hace burbujear sulfuro de hidrógeno a través de
 25 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 mez-
 cla a 70-80°C durante 2 horas. Tiene lugar un vivo desprendi-
 miento de amoníaco. La temperatura se eleva y se mantiene a
 30 95°C durante 6 horas. El producto se recoge por destilación

337424



en vacío.

El sulfuro de hidrógeno puede sustituirse por pentasulfuro fosforoso. Cuando se emplea en una concentración de 0'015 moles por mol de sustancias reaccionantes y 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-[2-(3-metil-2-tienil)etil]- Δ 2-tetrahidropirimidina (5 g.), se filtra la disolución y se añade a una suspensión bien agitada de Amberlite CG-120 (forma sódica de una resina cambiadora de cationes) (5'9 g.) en 100 ml. de 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.

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

Ejemplo XI

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 pámico. 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.

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.

Por medio de estos procedimientos pueden prepara-

337424



5 rarse las sales de amoníaco, pamoato, 2-hidroxi-3-naftoa
to, sulfosalicilato, acetato, propionato, butirato, tar-
trato, gluconato, p-tolueno-sulfonato, benzoato, citrato,
estearato, sulfato, fosfato y nitrato de los productos de
los Ejemplos III, IV, VIII y IX.

Ejemplo XIII

Tabletas y píldoras

10 Un tamaño conveniente de tableta es el que con-
tiene 250 mg de la droga. Tales tabletas pueden prepararse
mezclando perfectamente en toda su masa 250 g. de 1-metil-
2-[2(3-metiltienil)etil]- Δ 2-imidazolina, o el peso equi-
valente de otro compuesto incluido en el alcance de esta
invención, y 50 g. de almidón en un mezclador de doble ca-
ja. Los polvos mezclados se mezclan después con etanol su-
ficiente para constituir una masa que se maneja fácilmente,
15 que se extruye a través de un tamiz de malla de 2.000 mi-
cras de abertura para obtener gránulos que se secan en va-
cío hasta que se separa todo el disolvente. Los gránulos se
recubren con estearato de magnesio mezclándolos durante un
breve intervalo con un 2% de esa sustancia, con respecto al
20 peso total de gránulos. Después se alimenta con esta mez-
cla una prensa formadora de tabletas, para producir table-
tas que contienen 250 mg. de agente antielmíntico, además
de proporcionar cantidades de los vehículos y excipientes
enumerados anteriormente. Para animales, la dosis diaria va-
25 ría entre 1/2 y 45 g. también según el peso corporal del
animal. De la misma manera pueden prepararse píldoras de
varios tamaños, simplemente seleccionando un troquel del
tamaño adecuado.

Ejemplo XIII

30 Cápsulas

337424



Los productos de esta invención y sus sales de
adición de ácido pueden encapsularse convenientemente en
cápsulas de gelatina dura. Para fines terapéuticos y profi-
láticos, una única capsula puede contener desde aproxima-
5 damente 250 mg hasta 1 g. de estos agentes. Es conveniente
mezclar el ingrediente activo con un diluyente sólido, por
ejemplo fosfato de calcio. Se emplea desde aproximadamente
15 hasta 50%, con respecto al peso de droga, de fosfato
tricálcico. Así, pues, puede prepararse una cápsula de gela-
10 tina dura mezclando perfectamente en toda su masa dos par-
tes 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
15 que cada cápsula contiene 250 mg. de ingrediente activo.

Ejemplo XIV

Mezcla mineral

Puede prepararse convenientemente una de estas
mezclas mezclando clorhidrato de 1-metil-2-[2-(3-metil-2-
20 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 ma-
sa y se suministra a los animales en cantidades tales que
25 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 con-
trol del valor de la dosis recibida por el animal.

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



esta invención.

Ejemplo XV

Mezcla de alimentos

5 El empleo profiláctico de estos productos puede llevarse a cabo adecuadamente añadiendo el agente a una mezcla de alimentos. La dosis profiláctica 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 10 toneladas. 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.

Ejemplo XVI

15 Los corderos infestados de un modo natural con lombrices gastrointestinales pueden mejorar en grado significativo por administración subcutánea de clorhidrato de 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-tienil)vinil $\sqrt{7}$ - Δ 2-tetrahidropirimidina en niveles de desde aproximadamente 20 mg/kg. hasta aproximadamente 150 mg/kg. El edema local que frecuentemente 20 acompaña a la inyección puede evitarse, o al menos minimizarse por administración simultánea de aproximadamente 150 unidades (U.S.P.) de hialuronidasa.

De modo similar, los demás productos de esta invención pueden emplearse para reprimir las infecciones helmínticas. 25

Ejemplo XVII

Se repite el procedimiento del Ejemplo XI, pero empleando como droga el clorhidrato de 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-tienil)vinil $\sqrt{7}$ - Δ 2-tetrahidropirimidina, empleando 30

337424



ratores de laboratorio infestados con Nematospiroides dubius y ratos de laboratorio infestados con Nippostrongylus muris. Los resultados siguientes demuestran la eficacia de esta droga como antielmíntico.

5	<u>Lombriz</u>	<u>Dosis</u>	<u>% de eliminación de lombrices</u>
	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
10	N. dubius	1 X 7'8 mg/kg	100
	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 tratado de 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-tienil)vinil]- Δ 2-tetrahidropiridina contra las fases migratorias del Ascaris suum en los cerdos.

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

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

Grupo 2 - Infestados. No se les administra la medicina

25 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 inyección. Los cerdos se infectan artificialmente los días tercero y cuarto suministrándoles 100.000 huevos en embrión

337424



(por cerdo) cada día en alimento húmedo. Los cerdos del grupo 2 se infectan 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 oisnea, tos, anorexia y postración, y sus hígados y pulmones estaban cubiertos de innumerables lesiones en forma de motas y hemorragias petequiales. 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.

A demás, se observa una reducción de hasta el 90% en el número de larvas en los pulmones. Esto se determina separando una muestra de 10 g. de ambos pulmones, dirigiendo 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 binocular.

337424



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:

5 1.- Un procedimiento para preparar w-(3-metil-2-tienil)propionitrilo, que comprende condensar 3-metil-tiofeno-2-carboxaldehído con ácido cianoacético en presencia de una base orgánica, recoger el w-(3-metil-2-tienil) acrilonitrilo así producido, y después hidrogenar catalíticamente dicho w-(3-metil-2-tienil) acrilonitrilo sobre un catalizador de metal noble en un disolvente inerte a la reacción.

10 2.- Un procedimiento según el punto 1, en el que la base orgánica es piridina.

15 3.- Un procedimiento según el punto 1 o el 2, en el que el catalizador de metal noble es paladio.

 4.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que la hidrogenación catalítica se realiza en presencia de una base.

20 5.- Un procedimiento para preparar w-(3-metil-2-tienil)propionitrilo.

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

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

25

Madrid,

10 MAY 1967

p.a.

TRR/.

25-3-67

337424

Alberto de Ezabur
F.º F.º