

P - 35.513

A 96.797 Case 4878/4905
(III) IH (SDG)



341767

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INTRODUCCION por 10 años

a nombre de PFIZER CORPORATION

entidad / ~~de nacionalidad~~ panameña

con domicilio en 15 ½ Avenida Santa Isabel, Colón, República
de Panamá

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TIOIMIDATOS CICLICOS"
(Clase Internacional 007d)

4.9.67

- 1 -



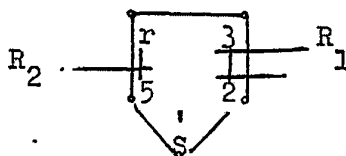
La presente invención se refiere a una serie de nuevos tioimidatos cíclicos y a sus sales no tóxicas de adición de ácido, que son especialmente útiles como agentes antihelmínticos.

La helmintiasis, infestación del cuerpo animal, y particularmente del conducto gastrointestinal, por diversas especies de gusanos parásitos, es quizá la enfermedad más común, mas importante y más extendida en el mundo de hoy. Aunque la significación económica de esta enfermedad ha conducido a una investigación extensa, para hallar antihelmínticos nuevos y más eficaces, las contramedidas desarrolladas hasta la fecha no han sido enteramente satisfactorias, por una o más razones; por ejemplo, mal índice terapéutico, mala especificidad de acción, coste elevado, poca actividad, o espectro antihelmíntico limitado.

Los nuevos compuestos de la invención son tioimidatos cíclicos de fórmula general:



donde R se define como sigue: (1) un resto tiofénico de fórmula:

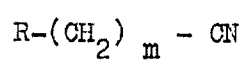


341767



donde R_1 es un átomo de hidrógeno o de cloro, o un grupo metilo, y R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, n es 2 o 3, X está unida a la posición 2 o 3 del núcleo de tiofeno, y es un grupo alcohileno de hasta 3 átomos de carbono, y R_1 está unida a la posición 2, y R_2 a la posición 5, cuando X está unida a la posición 3, o R_1 está unida a la posición 5, y R_2 a la posición 3, cuando X está unida a la posición 2; y (2) 2-furilo, 3-metil-2-furilo, 5-isotiazolilo, 4-metil-5-isotiazolilo, 4-tiazolilo, 5-metil-4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-metil-5-tiazolilo, 1-metil-5-pirazolilo, 1,4 -dimetil-5-pirazolilo, 1-metil-2-pirrolilo, 1,3-dimetil-2-pirrolilo, 2-tiazolilo, fenilo y fenilo 2-sustituído en el que el sustituyente es cloro, bromo, yodo, fluor, nitro, hidroxilo, metilo o etilo; fenilo 3-sustituído, en el que el sustituyente es cloro, fluor, yodo, bromo e hidroxilo; fenilo 4-sustituído, en el que el sustituyente es cloro, bromo, yodo fluor, hidroxilo, metilo o etilo; y donde X es etileno y n es 3; y las sales no tóxicas de adición de ácido, de los anteriores.

Estos compuestos de fórmula IA son preparados condensando un nitrilo de alcohol (o en correspondiente imidoéster del nitrilo), de fórmula:



donde R es según se ha definido antes, y m es un numeral elegido del grupo que consta de 1, 2 o 3, con una amina elegida del grupo que consta de 2-mercaptoetilamina y 3-mercaptopropilamina.

Por sales "no tóxicas" de adición de ácido se

341767



quiere decir aquellas sales que no son tóxicas en las dosis administradas. Las sales no tóxicas de adición de ácido de las bases antes mencionadas, que se pueden emplear son las sales solubles en agua e insolubles en agua tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, nitrato, sulfato, acetato, hexafluorofosfato, citrato, gluconato, benzoato, propionato, butirato, sulfosalicilato, maleato, laurato, malato, fumarato, succinato, oxalato, tartrato, amonato (4,4'-diaminoto), estearato, 2-hidroxi-3-naftoato, p-toluenosulfonato, sal de suramina, metyoduro, metbromuro, metcloruro, y absorbatos de resina. Las sales hexafluorofosfato son especialmente valiosas como medio para aislar los nuevos productos de la invención, de las mezclas acuosas de 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 son purificadas fácilmente por lavado con agua. Por tanto, sirven como medio para recuperar y purificar estas nuevas tioamidas cíclicas. A su vez, las bases libres son recuperadas fácilmente de las sales hexafluorofosfato, por neutralización. La solubilidad de las bases aquí descritas en un sistema disolvente dado puede ser aumentada o disminuída, desde luego, por elección juiciosa de la sal apropiada.

Los absorbatos de resina de los tioimidatos cíclicos de la invención son preparados convenientemente haciendo una suspensión con una solución acuosa de una sal soluble en agua de la tioamida cíclica elegida, con una suspensión de la forma sódica de una resina intercambiadora de cationes, durante un periodo de tiempo suficiente para

341767



5 permitir la adsorción del compuesto por la resina. Son resinas adecuadas las resinas catiónicas del tipo de ácido sulfónico fuerte, tal como Dowex 50, Amberlite CG-120, Amberlite IR-120 Zeo-karb 225 (vendidas, respectivamente, por Dow Chemical Co., Rohm & Haas, y Permutit Co., Ltd.,) todas las cuales son polímeros sulfonados de estireno-divinilbenceno, reticulados en grados variables.

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

15 Los métodos para estudiar la sensibilidad de este grupo de parásitos a los agentes quimioterapéuticos, comprenden elegir una infestación parasitaria inducida en laboratorio, en un animal de laboratorio que presente una relación huésped-parásito similar a la que se halla entre ta-
20 les parásitos y los animales domésticos. Tal relación existe entre el Nematospiroides dubius y los ratones de laboratorio. El ensayo con N. dubius en ratones de laboratorio se efectúa recogiendo la materia fecal de un ratón infectado, y suspendiéndola en carbón orgánico húmedo. Se pre-
25 paran tortas que son incubadas a temperatura ambiente durante de 4 a 5 días, hasta que se abren los huevos y se producen larvas. Luego se recogen las larvas, que se usan para inocular a ratones sanos. Se ha hallado que una inoculación de 40 larvas por ratón produce una infestación flo-
30 ciente consistente en aproximadamente 30 gusanos adultos, al

341767



cabo de un periodo de desarrollo de 14 dias. Se ha hallado que los antihelmínticos establecidos son ineficaces contra una inoculación de esta magnitud.

5 Como se ha indicado antes, estos productos son e
eficaces en grado significativo para controlar, es decir,
eliminar y prevenir, la helmintiasis en los animales, in-
cluyendo al hombre, En los términos "controlar" y
"control", tal como aquí se usan, se pretende incluir el
tratamiento de la helmintiasis en los animales que padecen
10 de ella, y la prevención (profilaxis) de la helmintiasis
en los animales. Las inyecciones subcutáneas e intramus-
culares son los métodos favorecidos de inyección parente-
ral, por varias razones: sencillez, conveniencia, y porque
los compuestos parecen menos tóxicos que cuando son admi-
15 nistrados por via intravenosa. Según este método de la
presente invención, los agentes antihelmínticos aquí des-
critos, o sus sales no tóxicas de adición de ácido, son
administrados por via parenteral, por ejemplo por inyección
subcutánea o intramuscular, a animales, distintos del hom
20 bre, que padezcan de helmintiasis de diversos tipos, en do-
sis equivalentes a de aproximadamente 20 mg a aproxima-
damente 150 mg de base libre por kg de peso del cuerpo.
Generalmente es suficiente una sola inyección, pero en el
caso de que se empleen dosis múltiples se puede repetir la
25 inyección a intervalos regulares, por ejemplo mensuales,
o más frecuentemente, si se desea, Los vehículos adecuados
para inyección parenteral pueden ser acuosos, tal como agua,
solución salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de
Ringer, o no acuosos, tal como aceites grasos de origen ve-
30 getal (semilla de algodón, aceite de cacahuete, de maiz,

341767



de sésamo), y otros vehículos no acuosos que no interfie-
ran con la eficacia terapéutica de la preparación, y que
no sean tóxicos en el volumen o proporción usado (glicerina,
propilénglicol, sorbita). Además, se pueden preparar
5 ventajosamente composiciones adecuadas para la preparación
de soluciones en el momento antes de la administración.
Entre tales composiciones se pueden incluir diluyentes lí-
quidos, por ejemplo propilénglicol, carbonato de dietilo,
glicerina, sorbita, etc; agentes tampones, así como anes-
10 tésicos locales, y sales inorgánicas para proporcionar pro-
piedades farmacológicas deseables.

La administración de estos agentes antihelmín-
ticos en combinación con hialuronidasa evita la irritación
local, aumenta la velocidad de absorción de la droga, y re-
15 duce, si no elimina completamente, el dolor debido al
hinchamiento y distensión. En este sentido son muy efica-
ces los niveles de hialuronidasa de al menos aproximadamen-
te 150 unidades (USP). Desde luego, se pueden usar ni-
veles mayores o menores, pero parece que 150 unidades por
20 dosis dan resultados consistentemente buenos, como lo pone
en evidencia la ausencia de edema y el comportamiento ge-
neral del animal, después de inyectar la preparación de la
droga.

Cuando se administran por vía oral, que es la
25 vía preferida para administrar los nuevos productos de la
invención, los compuestos se administran en dosis equiva-
lentes a de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg
de base libre por kg de peso del cuerpo. Esto se puede
conseguir por un cierto número de métodos, incluyendo el
30 mezclado con el alimento, formulaciones de dosis unitarias

341767



tales como cápsulas, tabletas, mezclas líquidas y soluciones, incluyendo soluciones de purga, o se pueden administrar en mezcla con minerales tales como cloruro sódico, que se administran frecuentemente a los animales como suplemento. Aunque la dosis especificada se basa en el ingrediente activo, concretamente en la forma de base de la tioamida cíclica, en el uso práctico se pueden usar de forma intercambiable las sales no tóxicas de adición de ácido especificadas, y la base libre, salvo en lo que se indica más adelante en contrario. Las sales no tóxicas de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido insolubles en agua, representan las formas preferidas de estos nuevos productos para el control de la helmintiasis, en vista de su mayor índice terapéutico en relación con el de las bases libres y sales solubles en agua.

Para su uso terapéutico se recomienda una dosis equivalente a de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg de base libre por kg de peso del cuerpo. Generalmente es suficiente con una sola dosis, pero en el caso de que se empleen dosis múltiples, esta dosis es repetida en 2 o 3 días consecutivos. Dado que el presente método es eficaz contra no solo los gusanos maduros, sino también los estados larvales, no es necesario repetir la dosis después de un periodo de 2 a 3 semanas, como se hace corrientemente con los agentes antihelmínticos antes conocidos. Para la administración a ovejas, cabras, ganado vacuno, caballos y cerdos, como medida terapéutica, es conveniente una solución o suspensión de purga, que es introducida por la garganta del animal mediante una jeringa de purga. Para este fin se prefiere una suspensión acuosa de una sal

341767



no tóxica insoluble en agua, debido al mayor índice terapéutico de tales sales en relación con las sales no tóxicas solubles en agua, y las bases libres. Las suspensiones que tienen 10% de una sal insoluble en agua son formas convenientes de dosis. Desde luego, se pueden usar suspensiones de menor o mayor concentración, si se desea. Las soluciones que tienen concentraciones comprendidas entre aproximadamente 3% y hasta el límite de solubilidad de la sal en agua, son satisfactorias como soluciones de purga. Sin embargo, se pueden suministrar soluciones más diluidas para que sean bebidas por el animal. Es útil una solución al 0,1%.

Para uso profiláctico se administran de 5 a 50 mg (calculado como base libre) por kg de peso del cuerpo, a diario. 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 dan al animal.

Para el uso humano se prefiere la vía de administración oral. Cuando se usa terapéuticamente se recomienda dosis equivalentes a de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg (calculado como base libre) por kg de peso del cuerpo. Para el uso humano profiláctico se administran de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg (calculado como base libre) por kg de peso del cuerpo, diariamente.

También se usan bolos y cápsulas para el tratamiento terapéutico de los animales. Para animales que pesen de 15 a 500 kg, la dosis usual, calculada como base

341767



libre, está comprendida entre 0,5 y 45 g. Se pueden preparar por métodos usuales bolos de tamaños adecuados, que contienen estos materiales.

5 Se preparan mezclas minerales secas que contienen los productos de la invención, conteniendo de 0,01 a aproximadamente 10% de ingrediente activo mezclado con sal (cloruro sódico) y otros minerales con los que se desea tratar al animal. Luego se pueden administrar a voluntad, ajustando la proporción de ingrediente activo en la mezcla
10 al consumo medio diario por animal, para proporcionar la dosis diaria adecuada que se ha especificado antes. Si se emplean suplementos alimenticios preparados, el material puede ser administrado en mezcla con el alimento. De nuevo, se emplea un intervalo de concentración de aproximadamente
15 0,01 a 10% de droga en el alimento. Sin embargo, se pueden emplear satisfactoriamente mayores proporciones, dependiendo del gusto del producto para el paladar del animal. Esto se puede determinar fácilmente por simple experimentación. Generalmente es aconsejable mezclar la dosis
20 diaria con solamente una porción de la ración diaria media del animal, para asegurar un consumo total de la dosis. El resto del suplemento alimenticio diario puede ser administrado luego, después del consumo de la parte medicada, de la forma usual. Estos métodos son particularmente útiles
25 para el tratamiento profiláctico, pero se pueden usar composiciones similares para el uso terapéutico. A veces son útiles unas concentraciones de droga en el alimento o mezcla mineral, de 0,01 a 5% dependiendo, de nuevo, del gusto del material al paladar. Además, estos compuestos se pueden
30 usar en forma micronizada, especialmente cuando son usa

341767



dos en emulsiones o suspensiones, por la via de administraci3n oral o parenteral.

Adem3s de su extraordinaria, eficacia como agentes antihelm3nticos, los compuestos de la invenci3n, y sus sales de adici3n de 3cido, con tambi3n destructores de las larvas de los helmintos antes mencionados. Las larvas de estas familias, cultivadas a partir de material fecal de ovejas infectadas, cuando son expuestas a soluciones acuosas de los compuestos aqu3 descritos, o de sus sales, quedan pronto inmovilizadas, y mueren. Cuanto mayor es la concentraci3n de ingredientes activos, menor es el tiempo requerido para la inmovilizaci3n y muerte. Por tanto, los compuestos aqu3 descritos son valiosos para prevenir la infecci3n y re-infecci3n, por pulverizaci3n sobre las 3reas por ejemplo pastos y corrales, usadas por los animales. Por pulverizaci3n sobre las 3reas usadas o a usar por los animales, se consigue la profilaxis, y por administraci3n de las drogas a los animales, antes de llevarlos a tales 3reas, se evita el desarrollo de la enfermedad cl3nica.

Un m3todo conveniente y preferido para preparar los productos en los que X es alcoholeno inferior (metileno etileno o trimetileno) e Y es etileno, comprende condensar el w-(tienil)-alcohol-nitrilo apropiado, por ejemplo 3-(2-tienil)-propionitrilo, 3-(3-tienil)-propionitrilo, 4-(2-tienil) butironitrilo, 4-(3-tienil)-butironitrilo, con la w-mercaptoalcoholamina deseada, por ejemplo 2-mercaptoetilamina, 3-mercaptopropilamina. Un m3todo conveniente y preferido para aquellos compuestos en los que X es etileno comprende condensar el w -(R-sustitu3do)-propionitrilo, por ejemplo 3-(2-furil)-propionitrilo, 3-(2-tiazolil)-propionitrilo, 3-(4-tiazolil)-propionitrilo, 3-(1-metil-2-pirrolil)

341767



propionitrilo, con 3-amino-1-propanotiol.

Los w-(tienil)-alcoholnitrilos de partida son producidos por métodos conocidos, por deshidratación de las amidas de ácido w-(tienil)-alcanoico correspondientes, o por una condensación del tipo de Knoevenagel entre el carboxaldehido apropiado y ácido cianoacético, en presencia de un catalizador apropiado. Los 2-(R-sustituído)-propionitrilos de partida son producidos por métodos conocidos, tal como deshidratación de las amidas de ácido w-(-sustituído)-propiónico correspondientes, o por una condensación del tipo de Knoevenagel entre el carboxaldehido apropiado, R-CHO, y ácido cianoacético, en presencia de un catalizador apropiado. Los catalizadores para estas condensaciones son bases nitrogenadas; por ejemplo, se puede usar amoniaco, aminas primarias y secundarias, piridina, piperidina y trietanolamina. El sistema catalítico favorecido es acetato amónico-piridina. La reacción se efectúa en un sistema disolvente de reacción inerte, tal como en tolueno, benceno, xileno, preferiblemente separando continuamente el agua, producto secundario. Además, la base nitrogenada puede ser usada como disolvente. La reacción se efectúa ventajosamente a una temperatura de aproximadamente 80°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente a una temperatura suficiente para permitir la separación del agua, producto secundario por destilación azeotrópica. Los tienilacrilonitrilos así producidos son convertidos luego en tienilpropionitrilos, por hidrogenación catalítica.

La hidrogenación catalítica se efectúa con un catalizador de metal noble, por ejemplo paladio, platino, renio, rodio, osmio, o iridio. Se debe usar como un sistema

341767



disolvente un disolvente de reacción inerte adecuado. Son satisfactorios el metanol y otros alcoholes. El sistema puede ser neutro, básico o ácido. Generalmente se favorece a los sistemas de neutros a ligeramente básicos. La presión y temperatura no parecen ser factores críticos. Las presiones de hasta aproximadamente 35 kg/cm² proporcionan buenos rendimientos. Se pueden usar temperaturas de reacción de hasta 100°C. La reacción se debe detener cuando se haya adsorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Como alternativa, se usa como catalizador níquel Raney.

La hidrogenación química se efectúa fácilmente mediante métodos conocidos, tal como con amalgama sódica, cinc-ácido clorhídrico y estaño-ácido clorhídrico. Se favorece a la amalgama sódica, en vista de los mejores rendimientos y suavidad de reacción que proporciona.

En otro método, los clorhidratos del imidoéster, preparados a partir de los tienilpropionitrilos deseados, por métodos conocidos, son tratados con las w-mercaptoalcoholaminas apropiadas, para producir el correspondiente clorhidrato de tioamida cíclica. Como alternativa, se hace reaccionar el imidoéster, en forma de base libre, con una solución alcohólica del clorhidrato de w-mercaptoalcoholamina u otra sal de adición de ácido. Son alcoholes adecuados el metanol, etanol, butanol, propanol y 2-propanol. También se pueden usar otros disolventes, tal como dioxano, tetrahydrofurano, etilenglicoles. Se pueden usar como disolvente, si se desea, un exceso de la amina. Para reacciones a gran escala, es decir, reacciones de mayor magnitud que la escala de laboratorio, se prefiere el uso de un disolvente del tipo antes mencionado. La reacción se

341767



efectúa a una temperatura de aproximadamente -5 a $+ 50^{\circ}\text{C}$,
y preferiblemente de aproximadamente -5°C a aproximadamene
te $+ 30^{\circ}\text{C}$, hasta que se complete, o se complete sustancial-
mente, la formación del producto. El clorhidrato del tioi-
midato cíclico se recupera, por ejemplo, por separación
del disolvente y recristalización del residuo con un sis-
tema disolvente adecuado.

La sales clorhidrato preparadas como aquí se des-
cribe se pueden convertir fácilmente en base libre, sim-
plemente por enneutralización de la porción ácida de la sal
con hidróxido sódico o potásico acuosos, y la base libre
insoluble en agua se puede recuperar por mediod mecánicos
o por extracción con disolvente, con un disolvente immis-
cible adecuado, tal como acetato de etilo. La base libre,
aislada por separación del disolvente, puede ser purifica-
da, si se desea, por recristalización con un sistema disol-
vente adecuado, o por destilación bajo vacío. Como alter-
nativa, las bases libres se obtienen por neutralización
de una sal ácida con metóxido sódico, en metanol, y recu-
peración de la base por métodos conocidos. Otras sales de
adición de ácido pueden ser preparadas fácilmente, simple-
mente disolviendo la base libre en un disolvente adecuado,
por ejemplo acetona, agua, un alcohol alifático inferior
(etanol, isopropanol) que contenga el ácido deseado, o al
que se añada subsiguientemente el ácido deseado. Las sa-
les son recuperadas por filtración, precipitación con un
no disolvente, por evaporación del disolvente, o bien, en
el caso de soluciones acuosas, por liofilización. De es-
ta forma se pueden preparar el sulfato, nitrato, fosfato,
acetato, propionato, butirato, citrato, gluconato, benzoa-

341767



to, pamoato, amsonato, 2-hidroxi-3-naftoato, y el sulfosalicilato y otras sales.

Se presentan los ejemplos siguientes para ilustrar con más detalle la forma de llevar a la práctica la presente invención. Sin embargo, no han de ser considerados como limitativos del ámbito de la misma. (Las dosis usadas en los ejemplos siguientes se calculan como base libre).

Ejemplo 1

3-(2-tienil)-acrilonitrilo

Una solución de 123,4 g (1,10 moles) de 2-tiofenocarboxaldehído, 85,0 g (1,00 mol) de ácido cianoacético, 3 g de acetato amónico, 110 ml de piridina y 200 ml de tolueno es calentada bajo reflujo, en un aparato en el que se incluye un purgador Dean-Stark de humedad. Se continúa el calentamiento durante 48 horas, durante el cual tiempo se hace muy oscura la solución. Una vez acabado el periodo de calentamiento, se deja enfriar la solución y luego se evaporan los disolventes bajo presión reducida. El residuo menos volátil es destilado con fraccionamiento, en una columna rellena de sillars de porcelana, produciendo el producto, que inicialmente es un aceite incoloro; p.eb., 154°C/30 mm; rendimiento, 107,4 g (79%); $n_D^{25} = 1,6373$.

Ejemplo 2

3-(3-tienil)-acrilonitrilo

Se repite el método del ejemplo 1, pero sustituyendo el 2-tiofenocarboxaldehído por 3-tiofenocarboxaldehído.

341767



do, dando un rendimiento del 47% del producto del título p.eb., 134°C/14 mm; $n_D^{23} = 1,6192$.

Análisis.- Calc. para C_7H_5NS : C, 62,19; H, 3,73; N, 10,36%
Hallado: C, 61,44; H, 3,95; N, 10,82%

5

Ejemplo 3

3-(2-tienil)-propionitrilo

En un recipiente de presión se cargan 67,6 g (0,5 moles) de 3-(2-tienil)-acrilonitrilo, 50 ml de hidróxido sódico 1N, 300 ml de metanol y 10 g de catalizador de paladio en carbono al 5%. Luego se barre con nitrógeno el recipiente de presión, hasta que está exento de aire, y es ajustado en un aparato Parr de hidrogenación. La hidrogenación se efectúa de la forma normal, hasta que se absorbe la cantidad teórica (0,5 moles) de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, y se concentra el filtrado hasta formar una mezcla de un aceite e hidróxido sódico acuoso. Se añade agua a esta mezcla, y la solución acuosa resultante es sometida a extracción con éter. El extracto etéreo es secado, filtrado y evaporado bajo presión reducida, formando un aceite amarillo claro que es sometido a destilación fraccionada, en una columna rellena de sillas de porcelana, dando el producto; p.eb., de 156 a 158°C/35 mm; $n_D^{25} = 1,5372$; rendimiento, 49,5 g (72%).

102

15

20

25

Ejemplo 4

3-(3-tienil)-propionitrilo

El producto del ejemplo 2, 3-(3-tienil)-acrilonitrilo, es sometido al método del ejemplo 3, dando el producto del título, en forma de aceite amarillo claro.

30

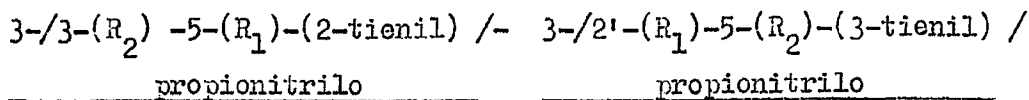
341767

Ejemplo 5



Siguiendo el método de los ejemplos 1 y 3 se preparan los tienilpropionitrilos relacionados a continuación a partir de los 2- o 3-tiofenocarboxaldehidos apropiados.

5



110

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
CH ₃	H	CH ₃	H
Cl	H	Cl	H
H	CH ₃	H	CH ₃
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
Cl	CH ₃	Cl	CH ₃

15

Clorhidrato de 3-(2-tienil)-propionimidato de etilo

20

Una solución de 162,4 g (1,18 moles) de 3-(2-tienil) propionitrilo en 60,0 g (1,3 moles) de etanol seco y 360 ml de éter seco, es saturada de cloruro de hidrógeno, mientras se mantiene la temperatura a menos de 10°C. Al cabo de 3 horas, la solución de color amarillo naranja es saturada, y luego agitada a temperatura ambiente durante la noche, bajo atmósfera de nitrógeno seco. Durante este tiempo se pierde el éter suficiente para producir una torta sólida en el matraz de reacción, la cual es rota por adición de éter nuevo. El producto es recogido, lavado con

25

cienzudamente con éter, y secado a temperatura ambiente durante 3 horas, dando 224 g (rendimiento del 86%) de producto que funde a 122 a 124°C. El producto es almacenado bajo nitrógeno en el refrigerador.

30

La repetición de este método, pero reemplazando el etanol por metanol, n-propanol o n-butanol, produce el

341767



correspondiente clorhidrato de 3-(2-tienil)-propionimidato de alcoholo.

Ejemplo 7

5 Se aplica el método del ejemplo 6 a los tienil-propionitrilos de los ejemplos 4 y 5, produciendo los correspondientes clorhidratos de tienilpropionimidato de alcoholo.

Ejemplo 8

10

3-(2-tienil)-propionato de metilo

15

Método A. Se deja reposar a temperatura ambiente durante 48 horas una solución de 70,4 g (0,45 moles) de ácido 3-(2-tienil)-propiónico y 400 ml de metanol anhidro, que contiene 12 g (0,34 moles) de cloruro de hidrógeno anhidro. Luego se evapora la solución bajo presión reducida, hasta formar un aceite que es destilado, produciendo el producto puro; rendimiento, 63 g (82%); p.eb., 103°C/10 mm; $n_D^{24} = 1,5121$; $d_4^{24} = 1,1412$.

20

Análisis.- Calc. para $C_8H_{10}O_2S$: C, 56,44; H, 5,92%

Hallado: C, 56,62; H, 5,90%.

25

Mediante este método, los siguientes ácidos tienilalcanoicos son convertidos en sus ésteres metílicos: ácido 2-tienilacético, ácido 3-tienilacético, ácido 3-(2,5 dimetil-3-tienil)propiónico, ácido 4-(2-tienil)-butanoico, ácido 4-(2,5-dimetil-3-tienil)butanoico.

30

Método B. Se mezcla clorhidrato de 3-(2-tienil) propionimidato de metilo, 10,4 g (0,05 moles) con 50 ml de agua y 50 ml de éter dietílico, y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 3 días. La fase etérea es separada

341767



secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y evaporada hasta formar un aceite, que es destilado para dar el éster deseado.

5 Análogamente, los tienilpropionimidatos del ejemplo 7 son convertidos en los correspondientes ésteres metílicos.

Ejemplo 9

2-/2-(2-tienil)-etil/-2-tiazolina

10 Una mezcla de 13,7 g (0,1 moles) de 3-(2-tienil) propionitrilo, 12,1 g (0,107 moles) de clorhidrato de 2-mercaptoetilamina, 10,7 g (0,107 moles) de trietilamina y 10 ml de etanol absoluto es calentada a reflujo durante 1 hora, tras el cual periodo ya no se desprende amoniaco. Se

15 deja enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, y luego es vertida en 250 ml de agua fria. Se hace básica la mezcla acuosa, con hidróxido potásico, y el aceite que se separa es sometido a extracción varias veces, con éter.

Los extractos etéreos combinados son secados sobre sulfato sódico anhidro, filtrados y evaporados, dando un aceite que es sometido varias veces a destilación fraccionada, proporcionando una muestra pura de 2-/2-(2-tienil)-etil/-2-tiazolina; p.eb., 175°C/17 mm Hg; $n_D^{24} = 1,5926$

20 Análisis.- Calc. para $C_9H_{11}NS_2$: C, 54,78 ; H, 5,62; N, 7,10%
 15 Hallado: C, 54,95; H, 5,35; N, 7,15%

La aplicación de este método a los tienilpropionitrilos de los ejemplos 4 y 5 produce las correspondientes tiazolinas. La sustitución de la 2-mercaptoetilamina de este método por 3-mercaptopropilamina proporciona las tiazinas correspondientes.

30

341767

Ejemplo 10



5,6-dihidro-2-/2-(2-furil)-etil/ -4H-1,3-tiazina

Una solución de 1 mol de clorhidrato de 3-amino
1-propanotiol, 2 moles de trietilamina, 1, mol de 2-furano
propionitrilo y 500 ml de etanol es calentada a reflujo du
rante 6 horas, durante el cual periodo se desprende amonia
co. Luego es enfriada la solución hasta la temperatura
ambiente, filtrada, y separado el disolvente por evapora
ción. El residuo es sometido a destilación fraccionada
bajo vacío, dando el producto; p.eb. de 90 a 110°C (0,05
a 0,10 mm).

De forma similar se preparan los siguientes
compuestos: 5,6-dihidro-2-/2-(5-isotiazolil)-etil/-4H-1,3-
tiazina, 5,6-dihidro-2- /2-(1-metil-5-pirazolil)-etil/-
4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2-/2-(1-metil-2-pirrolil)-
etil/-4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2-/2-(2-tiazolil)-etil/-
4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2-/2-(4-tiazolil)-etil/-4H-1,3-
tiazina, 5,6-dihidro-2-/2-(5-tiazolil)-etil/-4H-1,3-tiazina,
5,6-dihidro-2-(2-hidroxifenetil)-4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2-
(4-hidroxifenetil)-4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2-/2-(3-metil
2-furil)-etil/-4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2-/2-(1,3-dime-
til-2-pirrolil)-etil/-4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2-/2-
(4-metil-5-tiazolil)-etil/-4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2-
/2-(1,4-dimetil-5-pirazolil)-etil/-4H-1,3-tiazina, 5,6-di-
hidro-2-/2- (4-metil-5-isotiazolil)-etil/-4H-1,3-tiazina,
5,6-dihidro-2-(2-yodofenetil)-4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-
2-2(3-yodofenetil) -4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2(4-yodofe-
netil)-4H-1,3-tiazina.

341767



Ejemplo 11

3-(2-tiazolil)-propionitrilo

5 Una solución de 1 mol de ácido 3-(2-tiazolil)-
propiónico, 1 mol de cloruro de tionilo y 500 ml de cloru-
ro de metileno es calentada a reflujo suave durante 5 ho-
ras. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente,
los volátiles son evaporados bajo presión reducida, y el
residuo de cloruro de 3-(2-tiazolil)-propionilo crudo es
10 vertido en hidróxido amónico acuoso concentrado.
La amida cruda es filtrada de la mezcla de reacción y re-
cristalizada.

Una solución de 1 mol de la amida en 600 ml de
piridina es enfriada en un baño de hielo y tratada con 1
mol de cloruro de bencenosulfonilo, a tal velocidad que se
15 mantenga la temperatura interior por debajo de 5°C. Se de-
ja calentar la solución hasta la temperatura ambiente, y
luego es vertida en 4 kg de hielo y agua. La mezcla acuosa
es acidificada con ácido clorhídrico concentrado, y luego
sometida varias veces a extracción con éter. Los extrac-
20 tos combinados son secados, filtrados y evaporados, produ-
ciendo un aceite que es sometido a destilación fraccionada
por una columna eficaz, proporcionando 3-(2-tiazolil)-
propionitrilo puro. Los siguientes compuestos son prepara-
dos a partir de los ácidos propiónicos 3-sustituídos apro-
25 piados: 3-(1-metil-2-pirrolil)-propionitrilo, 2-yodohidro-
cinnamonitrilo, 3-yodohidrocinnamonitrilo, 4-yodohidrocin-
namonitrilo.

Ejemplo 12

3-(5-tiazolil)-propionitrilo

341767

7 SEP 1967



Una mezcla de 1 mol de 3-(5-tiazolil)-acrilonitrilo, 400 ml de etanol y 50 g de níquel Raney es puesta bajo atmósfera de hidrógeno, y agitada rápidamente hasta que se absorbe 1 mol de hidrógeno. Luego se filtra la mezcla, el filtrado es evaporado a sequedad, y el aceite residual es sometido a destilación fraccionada, dando el producto deseado.

Los siguientes compuestos se preparan por este método, a partir de los reaccionantes apropiados: 3-(4-tiazolil)-propionitrilo, 3-(1-metil-5-pirazolil)-propionitrilo, 3-(1,3-dimetil-2-pirrolil)-propionitrilo, 3-(1,4-dimetil-5-pirazolil)-propionitrilo, 3-(4-metil-5-tiazolil) propionitrilo, 3-(5-metil-4-tiazolil)-propionitrilo.

Ejemplo 13

3-(5-isotiazolil)-propionitrilo

Una solución de 1 mol de 3-(5-isotiazolil)-acrilonitrilo y 800 ml de metanol, bajo atmósfera de dióxido de carbono, es agitada mecánicamente mientras se añade, 1,2 kg de amalgama sódica al 5% granulada, por porciones, durante un periodo de 2 horas. La temperatura interior se mantiene por debajo de 30°C, y la mezcla es agitada durante la noche. Se filtra la fase alcohólica, y el filtrado es ajustado a pH igual a 6,5, por adición de ácido acético. Los volátiles son evaporados bajo presión reducida, y el residuo aceitoso es tratado nuevamente con amalgamassódica al 5%, y elaborado como se ha descrito antes. El producto aceitoso crudo de la reducción es sometido a destilación fraccionada en una columna eficaz, proporcionando 3(5-isotiazolil)-propionitrilo puro.

341767



Los siguientes compuestos son preparados por este método, a partir de los reaccionantes apropiados: 3-(3-metil-2-furil)-propionitrilo, 3-(4-metil-5-isotiazolil)-propionitrilo, 3-hidroxihidrocinnamonitrilo.

5

Ejemplo 14

3-(5-tiazolil)-acrilonitrilo

Una mezcla de 1 mol de 5-tiazolcarboxaldehido, 1 mol de ácido cianoacético 4 g de acetato amónico, 200 ml de tolueno y 110 ml de piridina es calentada a reflujo en un aparato en el que se incluye un purgador Dean-Stark de humedad. Se continúa el calentamiento durante 48 horas después del momento en que no se recoge más agua en el purgador. Los disolventes son evaporados bajo presión reducida, y el residuo es sometido a destilación fraccionada en una columna eficaz. La fracción que hierve entre 95 y 110°C (0,5 a 1,0 mm), que es el producto descado, es una mezcla de los isómeros cis y trans.

10

15

De forma similar se preparan los siguientes compuestos: 3-(5-tiazolil)-acrilonitrilo, 3-(5-isotiazolil)-acrilonitrilo, 3-(1-metil-5-pirazolil)-acrilonitrilo, 3-(3-metil-2-furil)-acrilonitrilo, 3-(4-metil-5-isotiazolil)-acrilonitrilo, 3-(4-metil-5-tiazolil)-acrilonitrilo, 3-(1,4-dimetil-5-pirazolil)-acrilonitrilo, 3-(1,3-dimetil-2-pirrolil)-acrilonitrilo, 3-(5-metil-4-tiazolil)-acrilonitrilo.

20

25

Ejemplo 15

Tabletas y bolos

Una tableta de tamaño conveniente es aquella que contiene 250 mg de la droga, calculado como base libre.

30

341767



Tales tabletas puede ser preparadas mezclando íntimamente 250 g, calculado como base libre, de clorhidrato de 2-/2-(2-tienil)-etil/-2-tiazolina, o el peso equivalente de otros compuestos dentro del ámbito de la invención (por ejemplo citrato de 2-(2-fenetil)-tiazina), y 50 g de almidón, en un mezclador de tambores gemelas. Los polvos mezclados son mezclados luego con el etanol suficiente para hacer una pasta que se manipule fácilmente, la cual es extruída por un tamiz de 2 mm de abertura, para proporcionar gránulos que son secados bajo vacío hasta que se separa todo el disolvente. Los gránulos son revestidos con estearato de magnesio, mezclándolos brevemente con 2% de esta sustancia, calculado sobre el peso total de los gránulos. Esta mezcla es introducida luego en una prensa de formar tabletas, para producir tabletas que contienen 250 mg de agente antihelmíntico, además de cantidades proporcionadas de los vehículos y excipientes antes relacionados. Para los animales, la dosis diaria varía entre 0,5 y 45 g por día, dependiendo, de nuevo, del peso del cuerpo de los animales. De la misma forma se pueden preparar bolos de diversos tamaños, simplemente eligiendo un troquel del tamaño apropiado.

Ejemplo 16

25 Cápsulas

Los productos de la invención, y sus sales de adición de ácido, pueden ser encapsulados convenientemente en cápsulas de gelatina dura. Para fines terapéuticos y profilácticos, una sola cápsula puede contener aproximadamente de 250 mg a 1 g de estos agentes (calculado como

341767



base libre). Es conveniente mezclar el ingrediente activo con un diluyente sólido, por ejemplo fosfato cálcico. Se emplea aproximadamente de 15 a 50% en peso de fosfato tricálcico, calculado sobre la droga. Así, se puede preparar una cápsula de gelatina dura mezclando íntimamente 2 partes en peso de pamoato de 2-/2-(2-tienil)-etil/ -5,6-dihidro 4H-1,3-tiazina y fosfato cálcico, en un mezclador de tambores gemelos. Luego se subdivide el polvo y es cargado en cápsulas de gelatina dura, de forma tal que cada cápsula contenga el equivalente de 250 mg de ingrediente activo, calculado como base libre.

Ejemplo 17

Mezcla mineral

Se puede preparar convenientemente tal mezcla mezclando, por ejemplo, fumarato de 5,6-dihidro-2-/2-(2-tiazolil)-etil/-4H-1,3-tiazina, equivalente a 1 parte en peso de base libre, con 19 partes en peso del material granulado usual de sal (cloruro sódico). La mezcla es mezclada íntimamente y administrada a los animales, en cantidades tales que proporcionen la dosis diaria recomendada. Tales mezclas salinas pueden ser incorporadas también en forma de bloque, pero ésto no es preferido, debido a la falta de control sobre la magnitud de la dosis recibida por los animales.

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

Ejemplo 18

Mezcla para alimento

341767



El uso profiláctico de estos productos se puede realizar de forma adecuada añadiendo el agente a una mezcla para alimento. La dosis profiláctica usual es de aproximadamente 2,5 a 25 g (calculado como base libre), por día para ganado de 500 kg. Suponiendo que tal animal consuma 5 kg de suplemento alimenticio por día, se incorporarían al menos 5 kg del agente elegido por tonelada. Según el consumo de alimento del animal, y la dosis empleada, la proporción de agente en el alimento varía entre 0,005 y hasta 0,10% en peso.

Ejemplo 19

Unos corderos con infección natural de helmintos gastrointestinales pueden ser liberados en grado significativo, por ejemplo, por administración subcutánea de clorhidrato de 2-/2-(2-tienil)-etil/-2-tiazolina o clorhidrato de 5,6-dihidro-2-/2-(1-metil-2-pirrolil)-etil/-4H-1,3-tiazina, a niveles de aproximadamente 20 a aproximadamente 150 mg/kg. El edema local que acompaña frecuentemente a la inyección puede ser evitado, o al menos minimizado, por administración simultánea de aproximadamente 150 unidades (USP) de hialuronidasa.

Análogamente, los otros productos de la invención pueden ser usados para el control de la infección helmíntica.

Ejemplo 20

Se determina de la forma siguiente la actividad larvicida de, por ejemplo, el clorhidrato de 2-/2-(2-tienil)-etil/-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina o clorhidrato de 5,6-

341767



dihidro-2-(2-fenetil)-4H-1,3-tiazina, contra las larvas de Haemonchus, Trichostrongylus y Strongyloides, cultivados del material fecal de ovejas.

5 El material fecal es cultivado a 23°C, se separan las larvas filariformes, se ponen en una solución salina, y se cuentan por el método de dilución. Luego se ponen aproximadamente 1000 larvas en vidrios de reloj a los que se añaden diversas concentraciones de agente antihelmíntico (de 0,1 a 20%). En todos los casos, el volumen final de la solución es 10 ml. El mezclado de las larvas y agente antihelmíntico se efectúa bajo un microscopio de disección, y se observan el tiempo de inmovilización y el momento real de la muerte.

10

Las larvas filariformes tienen un movimiento de ondulación bastante rápido. Al añadir la solución que contiene antihelmíntico, las larvas pierden su movimiento de ondulación progresivo, pero continúan presentando lentas ondulaciones locales. Las larvas así inmovilizadas mueren pronto. Como era de esperar, las mayores concentraciones tienen una acción larvicida excepcionalmente rápida. Los restantes productos de la invención presentan una acción larvicida similar.

15

20

Ejemplo 21

25 Un corral previamente ocupado durante 2 semanas por 2 ovejas con infestación natural de *Strongyles* digestivo fué sometido a pulverización, por ejemplo, con una solución acuosa al 20% de clorhidrato de 2-/2-(2-tienil)-etil/-2-tiazolina, o clorhidrato de 5,6-dihidro-2-/2-(2-tolil)-etil/-4H-1,3 tiazina, en cantidad de 4l cm³/cm², después de

30

341767



5 sacar las ovejas infectadas. Al día siguiente se pusieron en el corral 2 ovejas exentas de nematodos. La comprobación diaria de sus heces fecales, durante 2 semanas, seguida por examen después de ser sacrificadas, no mostró infestación de nematodos.

Ejemplo 22

10 El efecto de, por ejemplo, pamoato de 2-/2-(2-tienil)-etil/-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina o pamoato de 5,6-dihidro-2-(2-fenetil)-4H-1,3-tiazina contra las fases migratorias del Ascaris suum se determina como sigue:

Se dividen 15 cerdos de aproximadamente 5 semanas de edad en tres grupos de cinco.

Grupo 1.- No infectados: no medicados.

15 Grupo 2.- Infectados en laboratorio con Ascaris suum, no medicados; empezando con la droga anterior 2 días antes de la infección, y continuando durante 5 días después de la infección. La droga es administrada por vía oral, en cantidad de 50 mg/kg de peso del cuerpo.

20 Unos animales de ensayo son infectados con 4×10^5 huevos embrionados de Ascaris suum, usando un tubo estomacal. Todos los animales son sacrificados 8 días después de la infección, y sus hígados y pulmones son inspeccionados para buscar las lesiones características, y el número de larvas presentes.

25 Así se halla que la droga es muy eficaz para proteger a los cerdos contra la infección por Ascaris suum. En los animales infectados pero no medicados se desarrolló un pateo, y sus hígados y pulmones estaban cubiertos de innumerables lesiones moteadas y hemorragias petequiales. Los

30

341767



animales infestados pero medicados no muestran signos clí-
 nicos anormales durante el experimento. Sus hígados mues-
 tran algunas lesiones moteadas. Sin embargo, en los ani-
 males no infectados y no medicados aparecieron lesiones
 5 similares, lo que indica que contenían algo de infección
 natural por Ascaris suum .

Los restantes compuestos de la invención propor-
 cionan una protección similar.

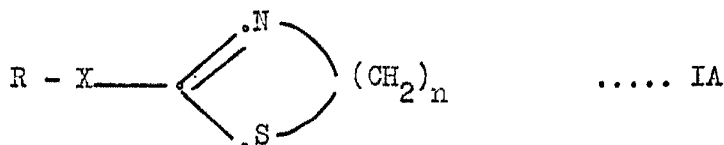
10

N O T A

Los puntos de invención propia, no nueva, pero
 15 no practicada ni divulgada en España, que se presentan
 para que sean objeto de la presente solicitud de Patente
 de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para preparar tioimidatos
 cíclicos de fórmula general:

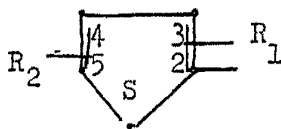
20



25

donde R se define de la siguiente forma: (1) un resto tio-
 fénico de fórmula:

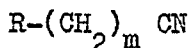
30



341767



donde R_1 es un átomo de hidrógeno o de cloro, o un grupo metilo, y R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, n es 2 o 3, X está unida a la posición 2 o 3 del núcleo de tiofeno, y es un grupo alcohileno de hasta 3 átomos de carbono, y R_1 está unida a la posición 2, y R_2 a la posición 5, cuando X está unida a la posición 3, y R_1 está unida a la posición 5 y R_2 a la posición 3 cuando X está unida a la posición 2; y (2) 2-furilo, 3-metil-2-furilo, 5, isotiazolilo, 4-metil-5-isotiazolilo, 4-tiazolilo, 5-metil-4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-metil-5-tiazolilo, 1-metil-5-pirazolilo, 1,4-dimetil-5-pirazolilo, 1-metil-2-pirrolilo, 1,3-dimetil-2-pirrolilo, 2-tiazolilo, fenilo, y fenilo 2-sustituído en el que el sustituyente es cloro, bromo, yodo, fluor, nitro, hidroxilo, metilo o etilo; fenilo 3-sustituído en el que el sustituyente es cloro, fluor, yodo, bromo o hidroxilo; fenilo 4-sustituído en el que el sustituyente es cloro, bromo, yodo, fluor, hidroxilo, metilo o etilo; y donde X es etileno y n es 3; y las sales no tóxicas de adición de ácido de los anteriores; caracterizado porque se condensa un alcoholnitrilo (o el correspondiente imidoéster del nitrilo), de fórmula:



donde R es según se ha definido antes, y m es 1, 2 o 3, con 2-mercaptoetilamina o 3-mercaptopropilamina.

2.- Un procedimiento para preparar tioimidatos cíclicos

341767



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

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

Madrid,

7 SEP 1967

P.A.

[Handwritten signature]
Elizabeth
For Fedon

341767

4.9.67

- 31 -

VHM.