



PATENTE DE INVENCIÓN

Ref: CASE 565/579.

349460

SECCION TECNICA

CLASIFICACION L.P.C.

CLASE A 61

SUBCLASE K

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de preparación de composiciones antihelmínticas".

=====

Solicitante:

MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa, residente en Dagenham, Essex, Inglaterra.

=====

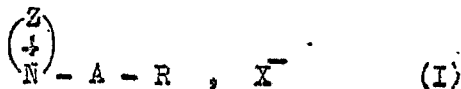
La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de composiciones destinadas a la lucha contra los helmintos.

El procedimiento de preparación según este
5. invento, consiste en preparar y después asociar con

21 DIC. 1968



cualquier revestimiento o diluyente compatible, como mínimo, un compuesto de amonio cuaternario de fórmula general:



En esta fórmula los símbolos presentan los significados siguientes:

- 5. a) R representa un radical fenilo o un radical heterocíclico monocíclico de 5 o 6 anillos que comprende en el ciclo uno o dos átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre y unido al grupo A por uno de sus átomos de carbono (por ejemplo un radical furil-2, tienil-2, tienil-3, piridil-2, tiazolil-4); estos radicales pueden sustituirse por uno o dos átomos o radicales elegidos entre el grupo siguiente: halógeno, alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, dialquilamino, acilamino (por ejemplo acetamido);
- 10.
- 15. A representa el grupo - CH = CH -;
- 20. Z representa con el átomo de nitrógeno, al cual se une, un grupo heterocíclico de nitrógeno terciario cuaternizado monocíclico de 5 o 6 anillos o bicíclico, estos grupos heterocíclicos pueden comprender además uno o dos heteroátomos suplementarios elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre, y que pueden eventualmente comprender uno o dos sustituyentes elegidos entre los grupos alquilo, fenilo, tiazolil-4, furil-2, tienilo, formilo,
- 25.



DIC. 1968

hidroxiiminometilo (también llamado oximinometilo) acilo, amino o acetamido.

A título de ejemplos pueden citarse los grupos heterocíclicos cuaternizados siguientes:

5. piridinio, metil-2 piridinio, etil-2 piridinio, etil-4 metil-3 piridinio, hidroxiiminometil-2 (-3 o -4) piridinio (también llamado oximinometil piridinic), amino-4 piridinio, acetamido-4 piridinio;
10. dihidro- 1,2 metil-1 piridinio, metil-1, tetrahidro piridinio, tiazolio, metil-2, tiazolio, etil-2 tiazolio, isopropil-2 tiazolio, metil-4 tiazolio, metil-5 tiazolio;
15. isoquinolino; metil-1 imidazolio; metil-1 pirazolio; piridazinio; N-metil piperidinio;
20. alquil-1 fenil-2 bencimidazolio tal como metil-1 fenil-2 bencimidazolio, alquil-1 (tiazolil-4)-2- y alquil-1 (futil-2)-2- o alquil-1 (tienil-2)-2 bencimidazolio, metil-1 tetrahidro-1,4,5,6-pirimidinio.
25. b) R representa un radical heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 anillos que comprende uno o dos heteroátomos elegidos entre el oxígeno, nitrógeno y azufre y unido al grupo A por uno de sus átomos de carbono (por ejemplo futil-2 tienil-2, tienil-3, piridil-2, tiazolil-4) eventualmente sustituidos sobre uno o dos átomos de carbono por uno o dos átomos o grupos elegidos entre: halógeno, alquilo, alquiloxi, hidroxil, nitro, dialquilamino, acilamino (por ejemplo acetamido);
- 30.



- A - representa el grupo $-CH_2 - CH_2 -$
Z, con el nitrógeno al cual se une se define como
on a).
- c) R se define como en a);
5. A representa el grupo $-CH_2 CO -$
Z con el átomo de nitrógeno al cual se une representa
un radical piridinio, amino-3 (ó -4) piridinio, acetami-
do-3 ó -4 piridinio, hidroximino metil-2 (-3 ó -4) pi-
ridinio, alquil-1 dihidro-1,2 piridinio (tal como metil-
10. -1 dihidro-1,2 piridinio), alquil-1 tetrahidro-piridinio
(tal como metil-1 tetrahidropiridinio piridazinic, al-
quil-1 (ó -2) pirazolio (tal como metil-1 pirazolio), al-
quil-1 fenil-2 bencimidazolio (tal como metil-1 fenil-2
vencimidazolio, alquil-1 (tiazolil-4)-2 alquil-1 (fural-
15. -2)-2- ó alquil-1 (ticonil-2)-2 bencimidazolio.
- d) R se define como en b),
- A representa el grupo $-CH_2-CO-$;
Z con el átomo de nitrógeno al cual se une representa
un radical pirazinio o alquil-2 pirazinio (tal como me-
20. til-2 pirazinio).
- e) R se define como en a);
- A representa el grupo $-CH_2CO-$;
Z con el átomo de nitrógeno al cual se une representa
un grupo piridinio;
25. X en todos estos casos representa un anión farmacéuti-
camente aceptable.

El término "anión farmacéuticamente aceptable"
significa un anión que no es tóxico a las dosis emplea-
das para tratar las infecciones provocadas por los hol-
30. mintos mediante las composiciones según este invento.



5. Como "anion farmacéuticamente aceptable" se pueden citar los iones haluro (bromuro, cloruro, yoduro), los iones de fórmula $Q - SO_2 O^-$, o $Q - SO O^-$ - (en la cual Q representa un radical alquiloxi, alquilo, hidroxialquilo, o un grupo arilo mononuclear) por ejemplo los iones metilsulfato, etilsulfato, metanosulfonato, etanosulfonato, β -hidroxietanosulfonato (también llamado isotionato) bencenosulfonato, p. toluenosulfonato, p. clorobencenosulfonato, los embenatos, hidroxipentaato-3, ansenato así como igualmente los aniones que tienen por sí mismos una actividad antihelmíntica (por ejemplo los derivados del ciano-4 yodo-2 nitro-6 fenol y el hexacloro-3,3',5,5',6,6' dihidroxi-2,2' difenilmetano).
- 10.
15. En la presente descripción los grupos alquilo, hidroxialquilo, alquiloxi citados comprenden, a lo sumo, 6 átomos de carbono y los grupos acilo son, salvo indicación contraria, los derivados de los ácidos carboxílicos alifáticos que contienen, a lo sumo, 6 átomos de carbono.
- 20.
25. El compuesto para los cuales A representa el grupo $-CH = CH -$, R el radical tienil, X^- representa un ion bromuro y Z con el átomo de nitrógeno al cual se une representa el grupo piridinio, es decir el bromuro de \int (tienil-2)-2 vinil \int -1 piridinio, pueden aislarse en dos formas isómeras. Estas serán denominadas formas A y B.
30. Son preferidas las composiciones que comprenden como mínimo un producto de fórmula I definidas como siguen:



- a) El grupo $\left(\begin{smallmatrix} Z \\ \vdots \\ N \end{smallmatrix}\right)$ siendo un radical piridinico, piridaziniico, metil-1 imidazolio, metil-1 pirazolio
- A representa el grupo - CH₂ - CH₂
- R representa un grupo tienil-2.
5. y más especialmente los bromuros de \int (tienil)-2 etil \int -1 pirimidio (que se le puede tambien denominar bromuro de N-tenetil-2,2' piridinico) y de \int (tienil-2)-2 etil \int -1 piridaziniico;
- A representa el grupo - CH = CH -
10. R representa un radical fenilo o tienil-2,
- y más particularmente las sales de siril-1 piridinico o de \int (tienil-2)-2 vinil \int -1 piridinico tales como los cloruros, bromuros, p. clorobencenosulfinato, p. clorobencenosulfonato, embonato; las sales de dihidro-1,2 metil-1 estiril-1 piridinico en particular el ansonato, y las sales de metil-2 estiril-3 tiazolio,
15. en particular el bromo.
- b) El grupo $\left(\begin{smallmatrix} Z \\ \vdots \\ N \end{smallmatrix}\right)$ siendo un radical piridinico, hidroximinometil-2 o 4 piridinico, piridaziniico metil-1
20. pirazolio.
- A representa el grupo -CH₂ CO -,
- R representa un radical fenilo, furil-2, tienil-2,
- y más especialmente las sales, en particular los bromuros de: fenacil-1 piridinico, (furoil-2 metil)-1
25. piridinico (que puede tambien denominarse N-furacil-2 piridinico; (tenoil-2 metil)-1 piridinico (que puede tambien denominarse N-tenacil-2 piridinico); fenacil-1 piridaziniico (tenoil-2 metil)-1 piridaziniico (que puede igualmente denominarse N-tenacil-2 piridaziniico); hidroxiiminometil-2 (o -4) fenacil-1 piridinico (que puede
30. (que puede



denominarse igualmente oximinometil-2 (o -4) N-fenáxil piridinio); hidroximinometil-2 (tencil-2 metil)-1-piridinio (que también se conoce por oximinometil-2N-tencil-2 piridinio.

5. Los productos de fórmula I pueden emplearse para el tratamiento de las infecciones provocadas por los helmintos, tales como las infecciones del tractus gastrointestinal por nemátodos o cestodos parásitos y especialmente los productos indicados como preferentes.
10. Para el tratamiento de las infecciones por nemátodos y en particular por los que pertenecen al grupo de los Strongyloides y los Ascaroides se prefieren los productos de la fórmula de los que:
15. el grupo $\begin{pmatrix} Z \\ \vdots \\ N \end{pmatrix}$ es un radical piridinio o metil-2 tiazolio mientras que A representa un grupo - CH₂- CH₂, -CH = CH -, o CH₂ CO; radical metil-1 pirazolio mientras que A representa un grupo - CH = CH - o - CH₂ CO-, o dihidro-1,2 metil-1 piridinio mientras que A representa el grupo - CH = CH -.
20. Para el tratamiento de las infecciones por cestodos se prefieren los productos de la fórmula de los que:
- el grupo $\begin{pmatrix} Z \\ \vdots \\ N \end{pmatrix}$ es un radical hidroximinometil-2 o 4 piridinio y A representa el grupo - CH₂ CO -.
25. Las cantidades de producto activo de fórmula I a administrar, varían naturalmente según el producto particular considerado según los casos y, en particular, según la severidad de la infección, la duración del tratamiento considerado y la forma de administración considerada. En general las dosis de cation activo van desde
30. de 10 a 500 mg por kg de peso corporal son satisfactorias



para una administración por vía oral; la mayoría de las veces el tratamiento, en particular con los productos preferidos, comprende una administración de 25 a 250 mg de catión activo por kg de peso corporal.

5. Quede bien entendido que las dosis indicadas pueden administrarse según las circunstancias bajo forma de toma única o de tomas múltiples que se prolongan eventualmente por un cierto lapso de tiempo.

10. No se pueden, naturalmente, citar todos los helmintos contra los cuales es posible luchar merced a los productos de fórmula I.

15. Se pueden indicar a título de ejemplo los redondos tales como *Syphacia obvelata*, *Aspiculuris tetraptera*, *Nematospiroides dubius*, *Nippostrongylus brasiliensis*, *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma caninum*, *Haemonchus contortus*, *Ostertagia ostertagi* *cooperia punctata* o los planos tales como *Hymenolepis nana*.

20. Para el empleo usual los productos de fórmula I se utilizan normalmente bajo forma de composiciones que constituyen, al menos parcialmente, la parte activa.

25. Las composiciones según la invención comprenden a título de producto activo, al menos, uno de los derivados de amonio cuaternario de fórmula I con la cantidad requerida de un excipiente o revestimiento farmacéuticamente.

30. Las composiciones comprenden más particularmente las que están destinadas a la administración por vía oral, tales como comprimidos, tabletas, sellos, píldoras, cápsulas, píldoras grandes, pastas, geles o toda composición líquida.



27 DIC. 1954

5. Las composiciones en forma sólida comprenden los comprimidos, tabletas, píldoras, píldoras grandes, granulos, eventualmente recubiertos de un revestimiento farmacéuticamente aceptable, estable a los ácidos o a los alcalis (por ejemplo los revestimientos entericos) así como los polvos dispersables.
- En tales composiciones el o los productos activos se mezclan con uno o más diluyentes inertes, tales como almidones, ácido algínico, azúcar, lactosa o resinas.
10. Según la práctica usual estas composiciones pueden comprender otros productos además de los diluyentes inertes, por ejemplo agentes lubricantes como el estearato de magnesio.
15. Las composiciones semi-sólidas para administración oral comprenden las pastas y los geles que contienen el o los productos activos con un diluyente inerte tal como el polietilenglicol (6000). Estas composiciones líquidas para administración por vía oral pueden presentarse bajo las formas usuales de emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires que contienen los diluyentes utilizados corrientemente, tales como el agua o aceite de parafina. Junto a estos diluyentes las composiciones pueden comprender tanto los adyuvantes compatibles tales como humectantes, agentes suspensivos y emulsionantes, estabilizantes, espesantes, agentes edulcorantes o aromatizantes, así como los antioxidantes tales como el ácido ascórbico. Las composiciones para administración por vía oral comprenden, también las cápsulas de productos absorbibles tales como cápsulas de gelatina, que contienen uno o más productos activos con o sin adición de
- 20.
- 25.
- 30.



diluyentes o excipientes.

Las composiciones para administracion por via parenteral comprenden las soluciones, suspensiones y emulsiones esteriles, acuosas, hidroorganicas u organicas.

5.

Como ejemplo de disolvente o medio suspensivo organico se puede citar el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales tales como el aceite de oliva, los esterios inyectables tales como el oleato de etilo.

10.

Estas composiciones pueden igualmente contener adyuvantes tales como estabilizantes, agentes de conservacion, humectantes, emulsificantes, agentes dispersantes asi como los antioxidantes.

15.

Se puede esterilizarlos por ejemplo por filtracion sobre un filtro que retiene las bacterias, por incorporacion en la composicion de productos esterilizantes o por calentamiento.

20.

Tambien se les puede presentar bajo forma de composiciones esteriles solidas para disolver extemporaneamente.

25.

La proporcion de derivado de amonio cuaternario de formula I puede variar naturalmente, pues basta que su proporcion sea tal que se pueda obtener el efecto deseado.

30.

En general las composiciones que contienen del 5 al 90% en peso de producto activo, son satisfactorias.

Las composiciones segun este invento pueden contener ademas de los agentes bacteriostaticos, bactericidas, esporicidas asi como colorantes autorizados.



BIC. 1968

Las composiciones pueden igualmente contener, si así se desea, otros agentes terapéuticos, por ejemplo los:

5. ciano-4 yodo-2 nitro-6 fenol,
(tiazolil-4)-2 bencimidazol,
butil-5 (o 6) bencimidazol-2 carbonato de metilo,
fenil-6 tetrahidro-2,3,5,6 imidazotiazol (2-1,b),
trans-tetrahidro-1,4,5,6 metil-1 (tien-2' il-2 vinil)-2
pirimidina,
10. fenotiazina,
cianacetidrazida,
hexacloretano,
piperazina y sus sales, tales como el adipato de piperazina,
15. dietilcarbamoil-1 metil-4 piperazina,
tetracloruro de carbono,
hexacloro-3,3',5,5',6,6' dihidroxi-2,2' difenilmetano,
tetracloroetileno,
dicloro-4,4' dihidroxi-2,2' difenilmetano,
20. N-(cloro-2 nitro-4 fenil) cloro-5 salicilamida,
N,N-dibutil hexiloxi-4 naftamidina,
trans bis-(isotiocianato-2 etil)-1,4 ciclohexano,
dihidroxi-2,2' pentacloro-3,3',5,5',6 benzanilida,
dihidroxi-2,2' dinitro-3,3' dicloro-5,5' difenilo,
25. acetoxi-2 cloro-4' diyodo-3,5 benzanilida.

Para administración ayudada para los animales, particularmente durante periodos prolongados se pueden incorporar los productos de fórmula I en la nutrición o en los líquidos normalmente consumidos por los animales, o aún en las composiciones en las cuales el producto activo se dispersa o mezcla en el diluyente o vehi-

30.



10000

culo fisiológicamente inerte y, administrarse por la boca.

5. Por diluyente o vehículo "fisiológicamente inerte" se entienden los productos que no reaccionan en especial con el producto activo y que no presentan efecto perjudicial en el momento de su administración a los animales.
10. Estas composiciones pueden presentarse bajo la forma de polvos, gránulos, soluciones, suspensiones, emulsiones, que comprenden la dosis requerida de los productos de fórmula I que se administran a los animales o se utilizan como concentrados o suplementos que se incorporan a un diluyente suplementario, en la alimentación, en el agua de la bebida o en cualquier otro líquido normalmente consumido por el animal.
15. Como diluyente inerte de este tipo se pueden citar las harinas o molturaciones, el gluten de maíz, la lactosa, la glucosa, el azúcar, el talco, el caolin, el fosfato de calcio, el sulfato de potasio, las tierras de diatomeas tales como el kieselguhr.
20. Los concentrados o suplementos previstos para la incorporación en agua de la bebida o en los demás líquidos consumidos normalmente por los animales para obtener soluciones, dispersiones, emulsiones, suspensiones estables, pueden comprender además del producto activo, productos de superficie activa, dispersantes, emulsificantes, tales como el Teepol, el monooleato de polioxietileno (20) sorbitan, los productos de condensación del ácido β -naftalenosulfónico con el formaldehído. Pueden además comprender uno o más vehículos o diluyentes, con preferencia solubles en agua, tales como azúcar y glucosa
- 25.
- 30.



21 DIC 1952

5. sales inorgánicas tales como el sulfato de potasio. Estos concentrados o suplementos pueden presentarse igualmente bajo formas de dispersiones o soluciones obtenidas mezclando los concentrados citados anteriormente con el agua u otros vehículos o diluyente inerte no nocivo o con su mezcla.

Las composiciones descritas anteriormente pueden prepararse mezclando el o los derivados de amonio cuaternario con el o los vehículos o diluyentes del modo usual.

10. Las composiciones sólidas pueden prepararse cómodamente, mezclando o dispersando íntimamente el derivado de amonio cuaternario uniformemente en los alimentos o en los demás productos sólidos por trituración, agitación, molienda, mezcla o disolviendo el derivado de amonio cuaternario en un disolvente tal como agua o un disolvente orgánico conveniente, dispersando esta solución en los productos sólidos y, después eliminando el disolvente según los procedimientos usuales.

15. También se pueden preparar los alimentos que contienen el producto activo, mezclándole con concentrados que contienen una mayor proporción de producto activo con objeto de obtener finalmente mezclas, en las cuales el derivado de amonio cuaternario se distribuye uniformemente a la concentración deseada.

20. Los alimentos que contienen el derivado de amonio cuaternario en una proporción del 0,001 al 3 % en peso, corresponden a una dosis normal de producto activo.

25. Los concentrados y suplementos contienen normalmente entre el 5 y el 90 %, preferentemente entre el 5 y el 50 % en peso del derivado de amonio cuaternario. Se



puede si así se desea diluirles convenientemente para obtener una dosis deseada.

5. Los alimentos, agua de bebida u otros líquidos normalmente consumidos por los animales, así como cualquier composición que contenga al menos una de las sales de amonio cuaternario citadas dispersadas en, o mezcladas con, cualquier diluyente como se cito anteriormente, comprendidos los concentrados o suplementos, forman parte de la invención.

10. Los ejemplos siguientes ilustran las composiciones según este invento:

EJEMPLO 1 -

Se disuelven 10 g de bromuro de metil-2 estiril tiazolina en 100 ml de agua.

15. La solución así obtenida se emplea para la administración oral.

EJEMPLO 2 -

Comprimidos.

- monohidrato de bromuro de \int (tienil-2)-2 vinil \int -1
- 20. - piridinio (forma A) 250 mg
- lactosa 200 mg
- almidón 50 mg
- monolaurato de polioxietilensorbitan 0,5
- estearato de magnesio 5 mg

25. para un comprimido.

Se mezclan el compuesto de piridinio y la lactosa con una parte del almidón y se granula con un engrudo de almidón al 5 % que contiene el monolaurato de polioxietilensorbitan.

30. La mezcla se tamiza a través de un tamiz de 20



(standard britanica) se seca y se añade el resto del almidón, así como el estearato de magnesio. Se tamiza de nuevo en un tamiz del mismo modulo y se comprime.

EJEMPLO 3 -

5. Solución inyectable o bebible.

Se disuelven 2 g de bromuro de fenacil-1 piridazinio en 100 ml de agua que contiene 1 ml de Teepol.

Se esteriliza en un filtro que retiene las bacterias.

10. Se obtiene una solución utilizable por vía parenteral, así como por vía oral.

EJEMPLO 4 -

Solución inyectable o bebible.

Se disuelven:

15. - ciano-4 yodo-2 nitro-6 fenato de estiril-1 piridinio 1,63g
- monohidrato del bromuro de estiril-1 piridinio.....2,69g

en:

-dimetilsulfoxido 10 ml

20. Se esteriliza en un filtro que retiene las bacterias.

Se obtiene una solución que se emplea por vía parenteral o por vía oral.

EJEMPLO 5 -

Suspensión bebible.

25. Se mezclan 10 g de dihidrato de embonato de estiril-1 piridinio previamente tamizado con un tamiz de 60 (standard británica) con 100 ml de agua y 1 ml de "Tween 80".

Se obtiene una suspensión bebible.



EJEMPLO 6 -

Gel.

Se mezcla a 50°C.

- 5. - monohidrato del bromuro de estiril-1 piridinio.. 1 g
- agua 5 ml
- polietilenglicol 6000 10 g

Se refrigera a 25°C. Se obtiene un gel que se emplea por via oral.

EJEMPLO 7 -

- 10. Solución.

Se disuelve:

- 15. - monohidrato del bromuro de estiril-1 piridinio .. 10 g
- agua 100 ml
- propilenglicol 7,5 ml

Se filtra en un filtro que retiene las bacterias.

La solución obtenida se emplea por via oral o parenteral.

EJEMPLO 8 -

Capsulas.

- 20. Se tamiza con un tamiz de 40 (standard británica) el monohidrato de bromuro de estiril-1 piridinio.

Se le distribuye o reparte en capsulas de gelatina a razón de 1 g por capsula.

EJEMPLO 9 -

- 25. Solución.

Se disuelve:

- 30. - monohidrato de bromuro de estiril-1 piridinio .. 2 g
- ácido ascórbico 0,1 g

en:

- agua 20 ml.



1966

Se esteriliza por filtración en un filtro que retiene las bacterias, obteniéndose una solución que se emplea por vía oral o parenteral.

EJEMPLO 10 -

5.

Solución.

Se disuelve:

- hexacloro-3,3',5,5',6,6' dihidro-2,2' difenilmetano 7,5 g
- monohidrato de bromuro de estiril-1- piridinio 38,5 g

en:

10.

N-metilacetamida 60 ml.

y se añade:

N-metilacetamida Q.S. p.f. 100 ml.

Se obtiene una solución que se emplea por vía oral.

15.

EJEMPLO 11 -

Solución.

Se disuelve:

- monohidrato de cloruro de estiril-1 piridinio 10 g.
- agua 100 ml.

20.

Se obtiene una solución que se emplea por vía

oral.

EJEMPLO 12 -

Solución.

Se disuelve:

25.

- monohidrato de cloruro de [2-(2-vinil-5-piridinil)-2] piridinio 10 g.

en:

- agua 100 ml.

Se obtiene una solución que se emplea por vía

30.

oral.



Ciertos compuestos de fórmula I y su solución en ciertos disolventes son ya conocidos en la literatura química.

5. Para tales productos, la invención no reside evidentemente en los productos mismos ni en su procedimiento de preparación, sino en el hecho de que se ha encontrado de forma inesperada que tales productos se emplean como antihelmínticos. Las composiciones antihelmínticas que los contienen a título de producto activo son nuevas y a tal efecto forman parte de la invención.

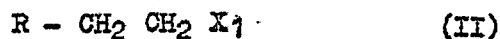
10. Los productos no descritos aún en la literatura química es para los que la invención recae, así como sobre un procedimiento de preparación y sobre las composiciones que los contienen.

15. Para ciertos productos se conocen compuestos del mismo tipo que comprenden el mismo catión pero en cambio comprenden aniones no reconocidos como farmacéuticamente aceptables, estos productos que no se utilizan evidentemente como antihelmínticos, no pueden presentar novedad ante los productos de fórmula I que comprenden un anión farmacéuticamente aceptable y que se utilizan como antihelmínticos.

20. La preparación de los productos conocidos no se describe en la presente memoria. Los ejemplos de preparación dados anteriormente se refieren a los productos nuevos.

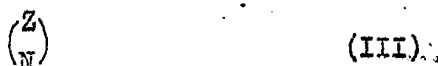
25. Los productos de fórmula I pueden prepararse:

30. 1ª - Para los productos en los que A representa un grupo - CH₂ CH₂ por reacción de un compuesto de fórmula:





5. en la cual R se define como anteriormente y X₁ representa un átomo de halógeno (bromo, yodo, cloro) o un radical metilsulfato, etilsulfato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, paratoluenosulfonato, p. clo robencenosulfonato con un compuesto de fórmula:



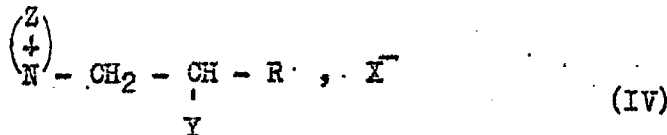
que es el heterociclo correspondiente al catión $\begin{matrix} (Z) \\ (+) \\ (N) \end{matrix}$ tal como se definió anteriormente, seguido si se desea de la conversión de X⁻, en el producto obtenido en un catión X⁻ definido como anteriormente, según los métodos conocidos.

10. La reacción puede efectuarse entre 0 y 200°C y de preferencia entre 20 y 100°C, eventualmente en presencia de un disolvente inerte tal como un éter (por ejemplo el éter dietílico), un alcohol (por ejemplo el etanol) o un nitrilo (por ejemplo el acetonitrilo), o en presencia de un exceso del heterociclo de fórmula III.

15. 2º- Los productos de fórmula I en los que A representa el radical:



se preparan a partir de los compuestos de fórmula:



20. en los que R y X⁻ se definen como anteriormente e Y representa un radical hidroxilo, aciloxi derivado de un ácido carboxílico (por ejemplo ácido benzoico), un ácido



DIC. 1935

alifático inferior (por ejemplo el ácido acético), o un átomo de halógeno, por eliminación de la molécula HY .

5. - Cuando Y representa un radical hidroxilo la eliminación de HY , es decir del agua, pueda efectuarse según los métodos conocidos, por ejemplo por acción de un haluro de acilo, tal como el cloruro de benzoilo o el bromuro de benzoilo; por acción de un ácido o de una mezcla de ácidos, tales como el ácido oxálico o una mezcla de ácido acético o sulfúrico; por acción de una sal tal como el bromuro de cinc anhidro o la mezcla bromuro de cinc anhidro, ácido acético o por acción de un anhídrido, tal como el anhídrido acético, en presencia de ácido acético.
- 10.

15. La deshidratación se efectúa a temperatura conveniente, entre 20 y $200^{\circ}C$ eventualmente en presencia, pero preferiblemente en ausencia de un disolvente conveniente.

20. - Cuando Y representa un radical aciloxi, la eliminación de HY , es decir de una molécula de ácido, puede efectuarse:

a) por calentamiento a presión reducida a temperatura elevada, por ejemplo a $180^{\circ}C$, cuando Y representa un radical acetoxi,

25. b) por calentamiento en presencia de los reactivos y a las temperaturas descritas anteriormente para la eliminación del agua, en los compuestos de fórmula IV, en los que Y representa un radical hidroxilo.

30. - Cuando Y representa un átomo de halógeno la eliminación de HY , es decir de una molécula de hidrógeno se efectúa por una reacción de deshidrohalogenación,



bajo la influencia de una base alcalina, por ejemplo la potasa alcohólica a temperatura ambiente.

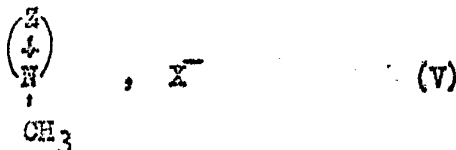
Los productos intermedios empleados en estas reacciones pueden prepararse como siguen:

5.

I - Los productos de partida de fórmula IV en los que Y representa un radical hidroxilo pueden prepararse como sigue:

a) por reacción de un aldehído de fórmula R C H O, en la que R se define como anteriormente, con un derivado de amonio cuaternario de fórmula general:

10.

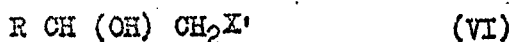


en la que X⁻ y Z se definen como anteriormente,

b) por reacción de un aldehído de fórmula RCHO en la que R se define como anteriormente, con una sal de amonio cuaternario de fórmula general I, en la que A representa el grupo CH₂ CO preparado como se describirá más tarde,

15.

c) cuando el anión X⁻ representa un anión cloruro, bromuro o yoduro por reacción del heterociclo de fórmula general III con un compuesto de fórmula:



en la que R se define como anteriormente y X' representa un átomo de cloro, bromo o yodo.

20.



Estas reacciones se efectúan según los métodos conocidos, por ejemplo:

- 5. - para el procedimiento a) se calientan los reactivos en un disolvente conveniente tal como el etanol anhidro, en presencia de una base orgánica tal como una amina secundaria por ejemplo la piperidina,
- 10. - para el procedimiento b) por reacción por debajo de la temperatura ambiente en presencia de una base inorgánica, por ejemplo la sosa, en un disolvente conveniente tal como el etanol acuoso,
- para el procedimiento c) se calientan los reactivos en presencia o en ausencia de un disolvente conveniente.

15. II - Los productos intermedios de fórmula IV en los que Y representa un grupo aciloxi, pueden prepararse calentando los productos de fórmula IV en la que Y representa un grupo hidroxil con un anhídrido o un haluro de un ácido carboxílico apropiado, seguido, si es necesario, por la conversión del éster obtenido en un éster del ácido carboxílico deseado.

20. III - Los productos intermedios de fórmula IV en los que Y representa un átomo de halógeno, pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula IV en la que Y representa un radical hidroxil según los métodos conocidos, por ejemplo por acción de cloruro de tionilo, bromuro de tionilo o oxiclорuro de fósforo.

25. 39 - Los productos de fórmula I en la que A representa el radical



21 DIC. 1968

se preparan por acción de un compuesto de fórmula:



5. en la que R y X₁ se definen como anteriormente con un heterociclo terciario de fórmula III en la que Z se define como anteriormente, seguido si se desea de la conversión del anión X⁻ en el derivado cuaternario, resultando un anión X⁻ diferente, X se define como anteriormente, mediante empleo de los métodos conocidos y mas especialmente de los descritos a continuación.

10. La reacción se efectúa entre 0 y 200°C de preferencia entre 20 y 100°C, eventualmente en presencia de un disolvente inerte tal como un éter, por ejemplo el éter dietílico, un alcohol, por ejemplo el etanol, o un nitrilo por ejemplo el acetonitrilo o en presencia de un exceso del heterociclo de fórmula III.

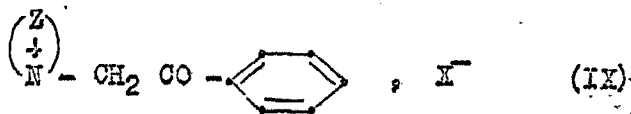
15. Cuando en los productos de fórmula I en la que A representa el radical -CH₂CO- el símbolo X⁻ debe representar un anión yoduro, estos productos pueden prepararse haciendo reaccionar una cetona de fórmula:



20. en la que R se define como anteriormente con una cantidad equimolecular de yodo y dos equivalentes moleculares del heterociclo terciario de fórmula III.

25. La reacción puede efectuarse calentando la mezcla preferentemente a 100°C, aproximadamente, y de preferencia en presencia de un exceso del compuesto heterocíclico terciario.

Quando en los productos de fórmula I en los que A representa el radical -CH₂CO- el símbolo R debe representar un grupo fenilo, es decir los productos de fórmula:



5. en la que Z y X se definen como anteriormente, estos productos pueden prepararse por reaccion de una diazo acetofenona con la sal correspondiente del heterociclo terciario de fórmula III, es decir conteniendo el anion X⁻.

10. La reaccion puede efectuarse por calentamiento de los reactivos a reflujo en un disolvente inerte tal como un éter, por ejemplo el éter dietílico, un alcohol, por ejemplo el etanol o manteniendo los reactivos a reflujo en presencia de un exceso de heterociclo terciario de fórmula III.

15. 4a - Los compuestos de fórmula I en la que el grupo $\left(\begin{array}{c} Z \\ | \\ N \end{array} \right)$ se sustituye por un grupo alquilo en el átomo de nitrógeno, unido al grupo - A - pueden prepararse por cuaternizacion de un compuesto de fórmula general:



en la que $\left(\begin{array}{c} Z \\ | \\ N \end{array} \right)$ representa el heterociclo correspondiente al catión $\left(\begin{array}{c} Z \\ | \\ N \end{array} \right)^+$ y A y R se definen como anteriormente, con ayuda de un compuesto de fórmula:



20. en la que R₁ representa un radical alcohilo y X₁ se

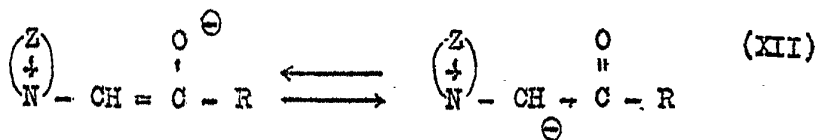


define como anteriormente.

5. Esta reacción se efectúa según los métodos conocidos y de preferencia entre 0 y 200°C, preferentemente entre 20 y 100°C, eventualmente en presencia de un disolvente inerte tal como un éter (por ejemplo éter dietílico), un alcohol (por ejemplo el etanol), un nitrilo (por ejemplo el acetonitrilo), o en presencia de un exceso del heterociclo terciario de fórmula X.

10. 5a - Los compuestos de fórmula I pueden convertirse en otros productos de fórmula I que posean el mismo catión pero que presentan aniones diferentes por aplicación de los métodos conocidos, empleando en particular resinas cambiadoras de iones, o de las técnicas de doble descomposición.

15. Los compuestos de fórmula I en los que A representa el grupo -CH₂ CO - tratados por los alcalis débiles, tales como los carbonatos alcalinos que dan las betainas tautómeras O[⊖] y C[⊖] de fórmulas:



20. en las que Z y R se definen como anteriormente que, tratadas por ácidos de fórmula HX en los que X se define como anteriormente, dan otros compuestos de fórmula I.



Los ejemplos siguientes ilustran la preparaci3n de los productos mismos:

EJEMPLO 13 -

5. Se calienta durante 2 h $\frac{1}{2}$ en un ba1o de aceite a 180-190°C, una soluci3n de 4 g de bromuro de (hidroxi-2 o-fluorfenetil-2)-1 piridinio en 16 ml de cloruro de benceno. Se refrigera a 0°C, se a1aden 10 ml de acetona y se recoge por filtraci3n el s3lido formado. Despu3s de la recristalizaci3n en 25 ml. de una mezcla de vol6menes iguales de isopropanol, etanol, eter dietilico se obtienen 2,55 g de bromuro de o-fluorestiril-1 piridinio que funde a 166-167°C que despu3s de la estabilizaci3n en un higrostat0 por encima de una soluci3n saturada acuosa de nitrito de sodio durante 24 h, proporciona el monohidrato que funde a 90-92°C.
- 10.
- 15.

El bromuro de (hidroxi-2 o-fluorfenetil-2)-1 piridinio empleado como producto de partida ha sido preparado como sigue:

20. Se a1aden 10 ml. de o-fluorbenzaldehido a una soluci3n agitada de 10 g de bromuro de fenacilpiridinio en 100 ml de etanol y 10 ml de agua. Se refrigera a -10°C y se a1ade gota a gota en 5 minutos 3,6 ml. de lej1a de sosa 10 N. Se deja reposar a 0°C durante 5 d1as y despu3s se acidifica la mezcla a 0°C con 6,5 ml de acido bromh1drico diluido al 50 % (peso/volumen) y despu3s se diluye con un volumen igual de eter dietilico.
- 25.

30. Se filtra el precipitado obtenido y se le recristaliza en 250 ml de etanol. Se obtienen 6,3 g de bromuro de (hidroxi-2 o-fluorfenetil-2)-1 piridinio que funde a 248-260°C.



Se opera del mismo modo pero reemplazando el bromuro de hidroxil-2 o-fluorfenetil-2)-1 piridinio por los compuestos hidroxil correspondientes, se obtienen los productos siguientes:

5. a) bromuro de p.metilestiril-1 piridinio que funde con descomposición a 258-260°C (a partir del bromuro de hidroxil-2 etil p.toliletal-2) piridinio que funde a 214-216°C, a su vez preparado según Krohnke Ber. (1934) 67 661).
10. b) bromuro de metil-2 estiril-1 piridinio que funde a 225-228°C (a partir de bromuro de metil-2 (hidroxil-2 fenetil-2)-1 piridinio que funde a 231-233°C, a su vez preparado según Krohnke, Ber. (1945) 68 1359;
15. c) bromuro de etil-4 metil-3 estiril-1 piridinio que funde a 220-224°C (a partir del bromuro de etil-4 metil-3 hidroxil-2 fenetil-2)-1 piridinio que funde a 162-165°C, a su vez preparado a partir de etil-4 metil-3 piridina y de estireno bromhidrina según Krohnke, Ber. (1935) 68 1359;
20. d) bromuro de etil-2 estiril-1 piridinio que funde a 212-215°C (a partir de bromuro de etil-2 (hidroxil-2 fenetil-2)-1 piridinio que funde a 196-199°C, a su vez preparado a partir de etil-2 piridina y de estireno bromhidrina según Krohnke, Ber. (1935) 68
25. e) bromuro de estiril-3 tiazolio que funde a 229-231°C (a partir del monohidrato de bromuro de (hidroxil-2 fenetil-2)-3 tiazolio que funde a 124-128°C, a su vez preparado a partir del tiazol y de estireno bromhidrina según King y Brownell J. Am. Chem. Soc. (1950) 72 2507.
- 30.



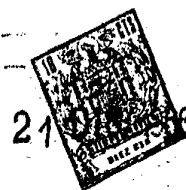
EJEMPLO 14 -

5. Se calienta en un baño de aceite a 180-190°C durante 1 hora una solución de 25 g de cloruro de (hidroxi-2 fenetil-2)-1 piridinio en 50 ml de cloruro de benzóilo. Se refrigera a 0°C. Se añaden 500 ml de éter dietílico anhidro, y se deja reposar a 0°C durante una noche. Se filtra el sólido obtenido, se le lava con éter anhidro y se le hace cristalizar en una mezcla de volúmenes iguales de etanol anhidro y de éter dietílico anhidro. Después de la estabilización al aire durante 24 h se obtienen 17,5 g de monohidrato de cloruro de estiril-1 piridinio que funde a 98-100°C.

10. El cloruro de (hidroxi-2 fenetil-2) piridinio-1 que funde con descomposición a 212°C empleado como materia primaria en la preparación anterior, ha sido preparado según Gautier Comptes-Rendus Acad. Sciendes Paris (1934) 198, 1430.

EJEMPLO 15 -

15. Se calienta a 180-190°C durante 1 hora en un baño de aceite una solución de 9,7 g de bromuro de [hidroxi-2 (tienil-3) etil-2]-1 piridinio en 19,4 ml de cloruro de benzóilo. Se refrigera a 0°C, se tritura el conjunto con éter anhidro y se disuelve el resto en 100 ml de agua. Se añade bicarbonato de sosa para conseguir la neutralización al rojo congo y después se añaden 10 g de yoduro de potasio. Se filtra el precipitado obtenido, se le lava en agua glacial y se le recristaliza en etanol. Se obtienen 5,8 g de monohidrato de yoduro de [(tienil-3)-2 vinil]-1 piridinio que funde a 180-182°C (se reblandece a 165°C).



5. El bromuro de \square hidroxi-2 (tienil-3) etil-2 $\overline{7}$ -1 piridinio, que funde a 183-185°C, empleado como producto de partida, ha sido preparado a partir del tiono-feno-3 aldehido (preparado según Campaigno y el Suer J. Am. Chem. Soc. (1948) 70 1557) y de bromuro de fenacilpiridinio según Krohnke Ber. (1934) 67 661.

10. Operando del mismo modo pero empleando el cloruro de \square hidroxi-2 (tienil-2) etil-2 $\overline{7}$ -3 metil-1 imidazolio que funde a 194-196°C (a su vez preparado a partir de metil-1 imidazol y de cloro-2 hidroxi-1 (tienil-2)-etano (preparado según Hopff y Wandöler Helv. Chim. Acta. (1962) 45 992) según el método de Krohnke Ber (1935) 68 1359 se obtiene el monohidrato del yoduro de metil-1 \square (tienil-2) vinil-2 $\overline{7}$ -3 imidazolio que funde a 185-187°C.

15.

EJEMPLO 16 -

20. Se calienta a 180-190°C durante 1 hora en un baño de aceite una solución de 11,1 g de bromuro de \square hidroxi-2 (tienil-2) etil-2 $\overline{7}$ -1 piridinio en 21 ml. de cloruro de benzilo. Se refrigera a 0°C, se añaden 15 ml de acetona y se deja cristalizar. Se filtra el sólido, se le lava en acetona y se le recrystaliza en 100 ml de una mezcla de volúmenes iguales de etanol y de éter dietílico. Después de la estabilización durante 24 horas en un higrostatato en una solución acuosa saturada de nitrito de sodio, se obtienen 4,5 g de monohidrato del bromuro de \square (tienil-2) vinil-2 $\overline{7}$ -1 piridinio forma A, que funde a 98-101°C.

25.

30. Se seca el producto durante 24 horas sobre pentóxido de fósforo a temperatura del laboratorio,



bajo una atmosfera de 0,05 mm de mercurio. Se obtiene la sal anhidra que funde a 170-180°C (King y Browell loc. cit. que da 98-100°C como punto de fusion para el monohidrato y 180-181°C para la sal anhidra).

5. El bromuro de \angle hidroxi-2 (tienil-2) etil-27-1 piridinio que funde a 238-239°C empleado como producto de partida, ha sido preparado según King y Browell loc. cit.

EJEMPLO 17 -

10. Se mantiene a reflujo en un baño de aceite a 140°C durante 3 horas una solución de 60 g de bromuro de \angle hidroxi-2 (tienil-2) etil-27-1 piridinio en 600 ml de anhídrido acético y 600 ml de ácido acético. Se echa la mezcla en 1,2 litros de agua y después se concentra a presión reducida. Se obtiene una goma rojo pálido. Se añaden 350 ml de acetona y se separa un sólido amarillo. Se deja reposar 3 horas a temperatura del laboratorio y se filtra el sólido. Se le lava en acetona y se le recristaliza en 135 ml de isopropanol. Se obtienen 233 g de bromuro \angle (tienil-2) vinil-27-1 piridinio forma B que funde a 177-179°C.
- 15.
- 20.

El monohidrato que funde a 96-105°C se obtiene dejando el producto anhidro durante 72 horas en un higrostató sobre una solución acuosa saturada de nitrato de sodio saturado.

25. Se opera como anteriormente obteniéndose el bromuro de acetamido-4 estiril-1 piridinio que funde a 331-333°C a partir del bromuro de acetamido-4 (hidroxi-2 fenetil-2)-1 piridinio que funde a 235-236°C, a su vez preparado a partir de acetamido-4 piridina y
- 30.



de estireno bromohidrina según el método de King y Browell loc. cit. La reacción con la mezcla anhidra, ácido acético, ha sido efectuada a 220°C en un tubo hermetizado de Carius.

5. EJEMPLO 18 -

- Se calienta a 140-145°C en un baño de aceite durante 3 horas una mezcla de 10 g de bromuro de (hidroxi-2 fenetil-2)-3 metil-2 tiazolio y 40 g de ácido oxálico dihidratado. Se refrigera a 20°C y se añaden 100 ml de acetona. Se refrigera a 0°C durante 2 horas y se filtra. Se lava el sólido con 50 ml de acetona glacial. Se disuelve el sólido en 100 ml de agua a 50°C y se ajusta el pH de la solución a 6-7 con ayuda de bicarbonato de sodio. Se añaden 10 g de bromuro de potasio, se refrigera próximo a 0°C y se filtra el precipitado. Una recristalización en etanol da 4,7 g de bromuro de metil-2 estiril-3 tiazolio, en forma de cristales color leonado que funden a 227-229°C.
- 10.
- 15.

El bromuro de (hidroxi-2 fenetil-2)-3 tiazolio empleado como producto de partida, ha sido preparado como sigue:

20.

- Se calienta en un baño de vapor durante 3 días 18 g de metil-2 tiazol (preparado según Didier y Metzger, Comptes-Rendus (1961) 252 1619) y 36,5 g de estireno bromohidrina. Se refrigera a 20°C y se tritura con 100 ml de acetona. Se filtra el sólido y se le cristaliza en metanol. Se obtienen 25,15 g de bromuro de (hidroxi-2 fenetil-2)-3 metil-2 tiazolio, en forma de cristales malva pálido que funden a 253-255°C.
- 25.

Operando de una forma análoga, se obtiene los

30.



21 DIC. 1950

productos siguientes:

5. a) bromuro de metil-1 estiril-2 pirazolio que funde a 195-196°C a partir del bromuro de (hidroxi-2 fenetil-2)-1 metil-2 pirazolio que funde a 234-236°C, a su vez preparado a partir de metil-1 pirazol (preparado segun Knorr Ber. 1895 28 716) y de estireno bromohidrina,

10. b) bromuro de metil-4 estiril-3 tiazolio que funde a 237-239°C con descomposicion a partir del bromuro de (hidroxi-2 fenetil-2)-3 metil-4 tiazolio que funde a 176-178°C, a su vez preparado a partir de metil-4 tiazol (preparado segun Clarke y Gurin. J. Am. Chem. Soc. (1935) 57 1879) y de estireno bromohidrina.

15. EJEMPLO 19 -

20. Se añade una solución de potasa alcohólica al 10 % p/v en una solución de 2,5 g de bromuro de (cloro-2 fenetil-2)-2 metil-1 pirazolio en 250 ml de etanol hasta la obtención de un pH permanente de 8-9. Se deja en reposo 1 hora, precipita una capa inorgánica que se elimina por filtración y se acidifica el filtrado a pH 5 con ayuda del ácido bromhídrico concentrado. Se filtra la suspensión y se concentra el filtrado a presión reducida. Se disuelve el resto en 25 ml de acetona, dando la adición de éter dietílico un precipitado sólido color leonado. Se le recoge por filtración y se le recristaliza en la mezcla a volúmenes iguales etanol/éter dietílico.

25. Se obtienen 0,4 g de bromuro de metil-1 estiril-2 pirazolio que funde a 196-198°C, idéntico al descri-

30.

21 D



to en el ejemplo 18 a).

5. El bromuro de (cloro-2 fenetil-2)-2 metil-1 pirazolio que funde a 165-167°C con descomposicion, empleado como producto de partida, ha sido preparado según King y Browell loc. cit. haciendo reaccionar el bromuro de (hidroxi-2 fenetil-2)-2 metil-1 pirazolio (preparado como en el ejemplo 18) con el cloruro de tionilo.

EJEMPLO 20 -

10. Se calienta a reflujo durante 1 hora 3,6 g de N-estirilpiperidina (preparado según Krohnke y Vogt, Liebigs Ann. (1954) 589 52 y 3,6 ml de yoduro de metilo en 15 ml de acetonitrilo. Se elimina el disolvente mediante destilación, a presión reducida y se extrae el resto 4 veces por 25 ml de agua. Se reunen los extractos acuosos, se les lava en éter dietílico, se filtra y se les trata por 25 ml de ácido N-ansonico. Se forma un precipitado pardo que se le filtra, lava en agua y se seca en vacío sobre ácido sulfúrico concentrado. Se obtiene el ansonato de N-metil N-estirilpiperidinio que funde a 221-224°C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 21 -

25. Se añaden 7,55 g de bromuro de tencil-3 metil [preparado según Mac Dowell y Greenwood. J. Heteroc. Chem. (1965) 2 46] a 3 ml de piridina anhidra. Se deja la reacción que se desarrolle exotérmicamente y después se deja cristalizar la mezcla por estancia a la temperatura ambiente. Se añaden 25 ml de éter dietílico y se filtra el sólido. Se lava con éter dietílico y se seca a 90°C. Una recristalización
- 30.



en etanol da 5,6 g de bromuro de (tencil-3 metil)-1 piridinio, en forma de plaquitas blancas que funden a 181-183°C.

- Operando de forma análoga se preparan los com puestas siguientes:
5. a) bromuro de fenacil-1 piridazinio que se des compone a 237-238°C (a partir del bromuro de fenacilo y de piridazina, a su vez preparado segun Tettinger y Lasco J. Org. Chem. 1956 21 746;
10. b) bromuro de (furoil-2 metil)-1 piridazinio que se descompone a 214°C (a partir de bromuro de furoil-2 metilo y piridazina);
- c) bromuro de (tencil-2 metil)-1 piridazinio que se descompone a 212-213°C a partir de bromuro de tencil-2 metilo y de piridazina;
15. d) bromuro de metil-1 fenacil-3 fenil-2 bencimidazolio que funde a 256-259°C (con descomposicion) a partir de bromuro de fenacilo y de metil-1 fenil-2 bencimidazol, a su vez preparado segun Fischer, Ber. (1892) 25 2842;
20. e) bromuro de metil-1 (tencil-2 metil)-3 tetra hidro-1,4,5,6 pirimidio que funde a 185-186°C a partir de bromuro de tencil-2 metilo y de metil-1 tetra hidro-1,2,5,6 pirimidina a su vez preparada segun Jantzech y Seefelder, Ber. (1955) 98 1342;
25. f) bromuro de \int (tienil-2) etil-2 \int piridinio que funde a 186-188°C; llevándose la mezcla a reflujo durante 1 h y $\frac{1}{2}$ antes de su reposo, a partir del (bro mo-2 etil)-2 tiofeno, a su vez preparado segun Blicke y Burkhalter, J. Am. Chem. Soc. (1942) 64 477 y de
- 30.



piridina;

g) bromuro de [(tíenil-2) etil-2] piridazini-
nio que funde a 170-173°C, llevándose la mezcla reac-
cional a reflujo durante ½ hora antes de su reposo,
a partir de (bromo-2 etil)-2 tlofeno y de piridazina;

5.

h) bromuro de metil-1 fenacil-2 pirazolio que
se descompone a 206°C, llevándose la mezcla reaccio-
nal durante 8 horas antes de su reposo, a partir de
bromuro de fenacilo y de metil-1 pirazol;

10.

i) bromuro de metil-1 (tencil-2 metil)-2 pira-
zolio que se descompone a 202-205°C, llevándose la
mezcla reaccionar a reflujo durante 8 horas, a partir
de bromuro de tencil-2 metilo y de metil-1 pirazol;

15.

j) bromuro de furcil-2 metil-1 pirazolio que
se descompone a 207°C, llevándose la mezcla reaccio-
nal a reflujo durante 8 horas a partir de bromuro de
furcil-2 metilo y de metil-1 pirazol;

20.

k) bromuro de hidroximinometil-2 (tencil-2
metil)-1 piridinio que se descompone a 188-190°C, lle-
vándose la mezcla reaccional a reflujo durante ½ hora
antes de su reposo, a partir de bromuro de tencil-2
metilo y de piridina-2 aldoxima;

25.

l) bromuro de hidroximinometil-3 fenacil-1
piridinio que se descompone a 239-240°C, siendo lle-
vada la mezcla reaccional a reflujo durante 16 horas
antes de su reposo, a partir de bromuro de fenacilo
y de piridina-3 aldoxima.

EJEMPLO 22 -

Se opera como en el ejemplo 21 pero reemplazan



21 DIC 1968

- do el tosilato de furcil-2 metilo en lugar del bromuro de tencil-3 metilo. Se obtiene el tosilato de (furoil-2 metil)-1 piridinio, en forma de agujas blancas que funden a 140-141°C a partir del dicloro-1,2-etano.
5. El tosilato de furoil-2 metilo empleado como producto de partida, ha sido obtenido como sigue:
- Se añaden 6,9 g de bromuro de furoil-2 metil en solución en 50 ml de acetonitrilo anhidro a una suspensión agitada de 11,8 g de p. toluenosulfonato de plata en 50 ml de acetonitrilo anhidro. Se agita una hora a temperatura de laboratorio, se calienta a reflujo durante 16 horas y se refrigera a la temperatura del laboratorio. Se elimina por filtración el bromuro de plata formado y se concentra el filtrado a presión reducida. Se obtiene una goma que se disuelve en 100 ml de eter dietilico y se filtra. Se concentra el filtrado bajo presión reducida y se obtiene un aceite rojo que se solidifica por trituración con eter de petroleo (fracción 40-60°C). Se recristaliza en 80 ml de eter dietilico anhidro por refrigeración a -50°C. Se obtienen 7,8 g de tosilato de furoil-2 metilo en forma de cristales blancos que funden a 58°C.
- 10.
- 15.
- 20.
- EJEMPLO 23 -
- Se añade gota a gota 16,6 g de piridina anhidra en 100 ml de eter dietilico anhidro a una suspensión agitada de 30 g de bromhidrato de bromoacetiltiazol en 270 ml de eter dietilico. La reacción es ligeramente exotérmica y, después de la agitación durante una noche a la temperatura del laboratorio, se aísla la parte sólida por filtración y se la lava bien
- 25.
- 30.



21 DIC. 1968

5. con eter dietilico anhidro, y despues se la disuelve en 158 ml de agua. Se filtra la solución acuosa y despues se añaden 32 g de yoduro de potasio. Se refrigera a 0°C, se filtra el precipitado y se le recristaliza en 50 ml de agua. Se obtienen 17,35 g de yoduro de (tiazolil-4 carbonilmetil)-1 piridinio en forma de prismas cremosos que se descomponen a 217-218°C.

10. El bromohidrato de bromoacetil-4 tiazol emplea do como producto de partida ha sido preparado como si gue:

15. Se añaden 2,5 g de dibromuro de dioxano en una solución de 1,3 g de acetil-4 tiazol (preparado según Erlenmeyer y Ueberwasser Helvet. Chim. Acta. (1940) 23 197) en 10 ml de tetracloruro de carbono. Se calienta a reflujo durante 1 hora, se separan los cristales, y se refrigera y filtra. Se obtiene un solido grisáceo que se lava en eter dietilico y se obtienen 2,6 g de bromohidrato de bromoacetil-4 tiazol que fun de con descomposición a 160-167°C.

20.

EJEMPLO 24 -

25. Se añaden 5,2 g de bromuro de tenoil-2 metilo en 20 ml de benceno anhidro a una suspensión de 2,4 g de amino-4 piridina en 20 ml de benceno anhidro. Se mantiene a reflujo durante 2 horas, se refrigera y filtra. Se lava el precipitado en benceno y acetona y se le recristaliza en 250 ml de etanol. Se obtienen 4,3 g de bromuro de amino-4 (tenoil-2 metil)-1 piridinio, en forma de prismas rosados que se descomponen a 292°C.

30.



EJEMPLO 25 -

5. Se añade bajo agitación 2,1 g de hidroxí-2 naftoato de sodio, en 25 ml de agua, a una solución de 2,78 g de bromuro de fenacil-1 piridinio en 10 ml de agua. Se separa un aceite que cristaliza. Se recupera el sólido por filtración, se lava en agua glacial y se seca bajo vacío. Se obtienen 3,2 g de hidroxí-2 naftoato-3 de fenacil-1 piridinio que recristalizado en etanol se presenta en forma de agujas color crema que funden a 201-202°C.
- 10.

EJEMPLO 26 -

15. Se opera como en el ejemplo anterior con 2,1 g de hidroxí-2 naftoato-3 de sodio, en 25 ml de agua y 2,84 g de bromuro de (tenoil-2 metil)-1 piridinio en 5 ml de agua. Se obtienen 2,6 g de hidroxí-2 naftoato-3 de (tenoil-2 metil)-1 piridinio, en forma de plaquitas de color amarillo claro que funden a 180-181°C.

EJEMPLO 27 -

20. Se añaden 127,6 g de p. clorobencenosulfinato de plata a una solución agitada de 119 g de monohidrato de bromuro de estiril-1 piridinio en 1,2 litros de etanol.

25. Se mantiene a reflujo durante 3 horas, eliminándose por filtración el bromuro de plata y se concentra el filtrado a presión reducida. El sólido residual se disuelve en 500 ml de etanol, se filtra en caliente a 40°C y después se añaden 1,2 litros de éter dietílico. Se refrigera a 0°C y se filtran los cristales color naranja obtenidos. Se les lava en éter dietílico y se obtienen 148,3 g de monohidrato de p. clorobenceno sulfinato de estiril-1 piridinio
- 30.



21 DIC. 1968

que se descompone por encima de 180°C .

Operándose del mismo modo pero empleando las sales de plata apropiadas, se preparan las sales siguientes de estiril-1 piridinio:

5. monohidrato del cloruro que funde a $98-100^{\circ}\text{C}$,
hexahidrato del sulfato que funde a $79-84^{\circ}\text{C}$,
tosilato que funde a $211-213^{\circ}\text{C}$,
monohidrato del benzoato que funde a $98-101^{\circ}\text{C}$ (con descomposición),
 10. semihidrato del metanosulfonato que funde a 90°C ,
tetrahidrato del succinato que se descompone a 113°C ,
dihidrato del tartrato que se descompone a 155°C ,
monohidrato del salicilato que se descompone a 146°C ,
dihidrato del cinamato que funde a $87-88^{\circ}\text{C}$,
 15. adipato ácido que funde a $133-135^{\circ}\text{C}$,
maleato ácido que funde a $122-124^{\circ}\text{C}$.
- EJEMPLO 28 -
- Se pasa por una columna de resina cambiadora de iones cargada con 30 g de amberlita IRA 400 forma-
20. hidroxilada, una solución de 30 g de isetionato de amonio en 200 ml de agua, hasta que el eluyente cesa de ser alcalino al tornosol. Se eluye a continuación con 50 ml de agua y después 250 ml de etanol, más tarde se pasa una solución de 2 g de monohidrato de bromuro de
 25. estiril-1 piridinio en 50 ml de metanol. Se concentra a vacío el eluyente, se obtienen 1,7 g de isetionato de estiril-1 piridinio que funde a $118-120^{\circ}\text{C}$. Operando del mismo modo pero reemplazando el isetionato de amonio por el bencenosulfonato de sodio, se obtiene el
 30. bencenosulfonato de estiril-1 piridinio que funde a



203-207°C.

EJEMPLO 29 -

5. Se añaden 1,9 g de ácido ansonico en 10 ml de una solución normal de sosa a una solución de 2,8 g de monohidrato de bromuro de estiril-1 piridinio en 20 ml de agua. Se filtra el precipitado de color rojo obtenido, se lava con agua y se seca a 90°C, se obtienen 3,3 g de monohidrato de ansonato de estiril-1 piridinio que se descompone a 325-328°C.
10. Operando de la misma manera, pero reemplazando el ácido ansonico por el ácido apropiado, se obtienen las sales siguientes de estiril-1 piridinio:
ciano-4 yodo-2 nitro-6 fenato que funde a 155-157°C
(a partir de ciano-4 yodo-2 nitro-6 fenol, preparado según la patente francesa 1 375 311,
dihidrato del embonato que se descompone a 153-156°C,
naftaleno sulfonato-2 que funde a 173-175°C,
dihidrato de naftaleno disulfonato-1,5 que funde a 354°C,
15. hexahidrato de amino-1 naftaleno trisulfonato-4,6,8 que funde a 162-168°C,
naftaleno sulfonato-1 que funde a 176-177°C,
dihidrato de quinicofenato que funde a 120-150°C,
hidrato de cloro-5 salicilato que funde a 45-50°C,
20. tetrahidrato de naftaleno disulfonato-2,7 que funde a 213-230°C,
p. clorobenzenesulfonato que funde a 245-247°C.

EJEMPLO 30 -

30. Se añaden 1,9 g de ácido ansonico en 10 ml de sosa II a una solución de 2,68 g de bromuro de (furoli-2



5. metil)-1 piridinio en 5 ml de agua, se forman unos cristales de color rojo que se separan por filtración, se lava en agua y se seca en una atmósfera de vacío. Se obtienen 3,6 g de ansonato de (furoil-2 metil)-1 piridinio que se descompone a 221-223°C.

EJEMPLO 31 -

10. Se disuelven 4,65 g de sal de glucamina del ciano-4 yodo-2 nitro-6 fenol (preparada según la patente belga 673 993) en 40 ml de agua y se añade esta solución a una solución de 2,78 g de bromuro de fenacil-1 piridinio en 10 ml de agua. Se recupera por filtración el precipitado formado, se le lava en agua y se le recristaliza en metanol. Se obtiene el ciano-4 yodo-2 nitro-6 fenato de fenacil-1 piridinio,
15. en forma de prismas de color amarillo que funden a 157°C.

EJEMPLO 32 -

20. Se añade una solución de 2,78 g de bromuro de fenacil-1 piridinio en 5 ml de agua a una solución agitada de 10 g de carbonato de potasio en 30 ml de agua a 0-2°C. Se separa una goma de color rojo pálido que se extrae con cloroformo. Se seca la solución cloroformica en sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se trata el resto con 25 ml de solución de gas clorhídrico en éter dietílico. Se forma un sólido
25. que se recoge por filtración. Se recristaliza dos veces en la mezcla de volúmenes iguales etanol-éter dietílico y se obtienen 1,6 g de cloruro de fenacil-1 piridinio que funde a 196-198°C.

21 DIC 1963



EJEMPLO 33 -

5. Se agita durante 1 hora una solución de 1,3 g de monohidrato de bromuro de estiril-1 piridinio en 20 ml de agua con 1 g de resina Amberlita (IR 120 tipo 11 que asienta en el tamiz de 200 standard británica). Se filtra la resina obtenida (1,5 g) se la lava con agua y se la seca en ácido sulfúrico concentrado, conteniendo el resinato 43 % de catión activo.

EJEMPLO 34 -

10. Se añaden 2,5 g de hexacloro-3,3',5,5',6,6' dihidroxi-2,2' difenilmetano (hexaclorofenol) a una solución de 0,14 g de sodio en 12 ml de etanol anhidro. Se añade una solución de 1,6 g de monohidrato de bromuro de estiril-1 piridinio en 15 ml de etanol y se diluye la solución de color rojo obtenida con 70 ml de agua. Un sólido de color amarillo cristaliza (3,43 g). Se le filtra, lava con agua y se le recristaliza en etanol. Se obtienen 2,6 g de sal de estiril-1 piridinio - monohexaclorofeno que funde a 182-184°C.

20. EJEMPLO 35 -

25. Se disuelven 5,8 g de dihidro-1,2 estiril-1 piridina en 85 ml de acetonitrilo y se añaden 2,5 ml de yoduro de metilo. Se deja reposar una noche y se recupera por filtración el sólido formado. Se añade al filtrado un volumen igual de agua y se lava cuidadosamente con éter dietílico. Se filtra la solución y se añade una solución normal de amoníaco de sodio hasta la cesación del precipitado. Se elimina el precipitado por filtración, se le lava con agua y se seca en ácido sulfúrico concentrado. Se obtienen 0,9 g

30.



de ansonato de dihidro-1,2 metil-1 estiril-1 piridinio que funde a 306-308°C (con descomposicion).

La dihidro-1,2 estiril-1 piridina, empleada como producto de partida, ha sido preparada como sigue:

5.

Se disuelven 4,75 g de borchidruro de sodio en 125 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se añade esta solución gota a gota agitándola, en una solución de 10 g de monohidrato de bromuro de estiril-1 piridinio en 300 ml de agua. Se agita durante media hora y se elimina el sólido por filtración. Se lava con agua y se seca a vacío en ácido sulfúrico concentrado. Se obtienen 5,8 g de dihidro-1,2 estiril-1 piridina que funde a 103-107°C después del reblandecimiento a 98°C.

10.

15.

EJEMPLO 36 -

Se añaden 8 g de cloruro de plata a una solución agitada de 15 g de bromuro de \int (tienil-2) vinil-2- \int -1 piridinio (forma A) (preparado como en el ejemplo 16) en 200 ml de metanol. Se mantiene a reflujo durante 3 horas, se filtra el bromuro de plata formado y se concentra el resto bajo vacío. El aceite residual agitado con 100 ml de acetona se solidifica. Se filtra el sólido, se lava con acetona y se hace cristalizar en una mezcla de partes iguales isopropanol/eter dietílico. Se obtienen 10,8 g de monohidrato de cloruro de \int (tienil)-2 vinil-2- \int -1 piridinio que funde a 98-99°C.

20.

25.

30.

Se obtiene un producto análogo partiendo de la sal de piridinio forma B preparada según el ejemplo 17.



24 DIC 1968

5. Operando del mismo modo pero reemplazando el cloruro de plata por el p. clorobencenosulfonato de plata, se obtiene el monohidrato de p. clorobencenosulfonato de \square (tienil-2) vinil-2]-1 piridinio que se descompone a 177-179°C.

EJEMPLO 37

10. Se añade una solución de 2,25 g. de p. clorobencenosulfonato de sodio en 20 ml de agua a una solución de 3 g de bromuro de \square (tienil-2 vinil-2]-1 piridinio forma A (preparado según el ejemplo 16) en 20 ml de agua. Se forma un precipitado de color amarillo que se recupera por filtración, se lava con agua y se hace cristalizar en etanol. Se obtienen 3,4 g de p. clorobenceno sulfonato de \square (tienil-2) vinil-2]-1 piridinio que funde a 210-212°C.

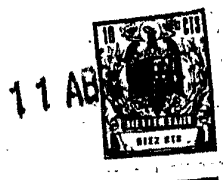
15. Operando con el producto de forma B preparado como en el ejemplo 17, se obtiene un producto análogo.

20. Operando de forma análoga pero reemplazando el p. clorobencenosulfonato de sodio por la sal de sodio o de amonio, del ácido apropiado, se obtienen las sales correspondientes de \square (tienil-2) vinil-2]-1 piridinio, monohidrato de embonato que se descompone a 124-132°C, monohidrato de ansonato que se descompone por encima de 350°C.

25.

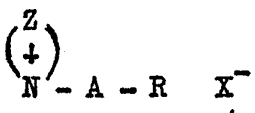
- N O T A -

30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También



se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Inglaterra, números: 2765/67 de 18 de enero de 1967 y 32943/67 de 18 de julio de 1967, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España, sobre: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPOSICIONES ANTIHELMINTICAS, caracterizándose por lo siguiente:

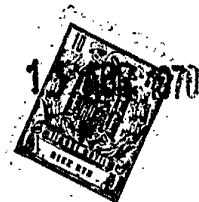
10. 1º.- Procedimiento de preparación de composiciones antihelmínticas, caracterizado porque comprende mezclar con un disolvente o medio de suspensión acuoso, hidro-orgánico, mineral, orgánico, sólido, líquido o pastoso, o encerrar en capsulas de productos absorbibles, en una proporción comprendida entre 0,001 % y 90 % de al menos un derivado de amonio cuaternario de fórmula:



20. en la que los símbolos Z, A, R y X tienen los significados elegidos del grupo formado por:

a) R representa un radical fenilo o un radical heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 anillos que comprende en el ciclo uno o dos heteroátomos elegido entre oxígeno, nitrógeno y azufre y se une al grupo A por uno de sus átomos de carbono; estos radicales pueden sustituirse sobre uno o dos de sus átomos de carbono por uno o más átomos o radicales elegidos en el conjunto siguiente: halógeno, alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, dialquilamino, acilamino;

30. A representa el grupo -CH = CH - ;



- Z representa con el átomo de nitrógeno el cual se une un grupo heterocíclico de nitrógeno o terciario cuaternizado monocíclico de 5 ó 6 anillos o bicíclico, estos grupos heterocíclicos pueden comprender además uno o dos heteroátomos suplementarios elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre, y que pueden comprender eventualmente uno o dos sustituyentes elegidos entre los grupos alquilo, fenilo, tiazolil-4, furil-2, tienilo, formilo, hidroximinometilo, (también llamado oximinometilo) acilo, amino ó acetamido;
5. a) R representa un radical heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 anillos de cadena que comprende uno o dos heteroátomos elegidos entre el oxígeno, nitrógeno y azufre, eventualmente sustituidos por uno o más átomos o grupos elegidos entre: halógeno, alquilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, dialquilamino, acilamino;
10. A representa el grupo $-CH_2 - CH_2 -$
Z con el átomo de nitrógeno al cual se une, se define como en a).
15. c) R se define como en a);
A representa el grupo $-CH_2 - CO -$
Z con el átomo de nitrógeno al cual se une representa un radical piridinio, amino-3 (ó -4) piridinio, acetamido-3 (ó -4) piridinio, hidroximino metil-2 (-3 ó -4) piridinio, alquil-1 dihidro-1,2 piridinio, alquil-1 tetrahidropiridinio, piridazinio, alquil-1 pirazolio, alquil-2 tiazolio, alquil-1 piperazinio fenil-2 bencimidazolio, alquil-1 (tiazolil-4)-2, alquil-1 (furil-2)-2- ó alquil-1 (tienil-2)-2 bencimidazolio.
20. d) R se define como en b);
- 25.
- 30.

11/4/70

A representa el grupo $-\text{CH}_2 - \text{CO}-$;

Z con el átomo de nitrógeno al cual se une, representa un radical pirazinio o alquil-2 pirazinio.

e) R representa un grupo fenilo o se define como en b);

5.

A representa el grupo $-\text{CH}_2 \text{ CO} -$;

Z con el átomo de nitrógeno al cual se une, representa un grupo piridinio.

Y en tales casos X^- representa un anión farmacéuticamente aceptable.

10.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de amonio cuaternario se elige entre amonato, embonato, naftaleno disulfonato-1,5, p-clorobencenosulfonato y el N-benzoilsulfamilato de estirilpiridinio.

15.

3ª.- Procedimiento de preparación de composiciones antihelmínticas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 47 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

MAY & BAKER LIMITED.

L. GOMEZ ACEBO Y MODEI
s. p. Firmados F. Hernández Ruiz

11 ABR 1970