

350400

P.- 39.438

ES/LDJ/LS/B 207



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad / ~~de nacionalidad~~ británica

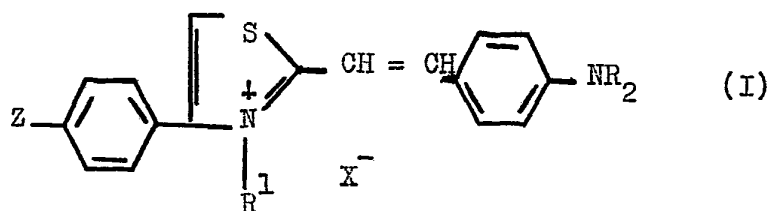
con domicilio en 183/193 Euston Road, Londres, Inglaterra

por: "UN METODO DE PREPARAR UNA SAL DE ESTIRILTIAZOLIO"
(Clase Internacional C07d A61k)



Esta invención se refiere a sales deamonio cuaternario, su síntesis, a composiciones farmacéuticas que las contienen, y a su empleo como agentes terapéuticos.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula(I)



15

en la que NR_2 es dimetilamino, dietilamino o pirrolidino, R_1 es metilo o etilo, Z es fenilo, y X^- es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido; o NR_2 es pirrolidino, R_1 y X^- son como han sido definidos anteriormente, y Z es hidrógeno, halógeno, fenoxi o p-metoxifenilo.

20

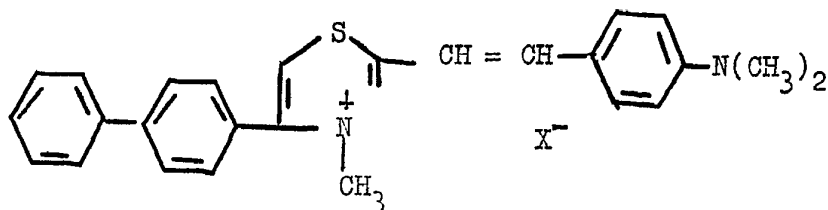
Se ha comprobado que los compuestos de fórmula (I) son activos contra los nemátodos parásitos, especialmente los parásitos intestinales que infectan el tracto gastrointestinal de los animales de sangre caliente. Así, se ha comprobado que los compuestos son activos contra las infecciones de Syphacia Obvelata en el ratón, Strongyloides ratti en la rata, Nematospiroides dubius en el ratón, y Ancylostoma caninum y Uncinaria stenocephala en el perro. Un compuesto importante de la fórmula (I) tiene la fórmula

25

30



5



10 y la sal de yoduro es activa contra los parásitos intesti-
nales en los perros y gatos a dosis de 5 mg./kg. y tiene
una LD ₅₀ (dosis letal media) en ratones de 1650 mg./kg.

Son ejemplos de otros compuestos de la fórmula

(I)

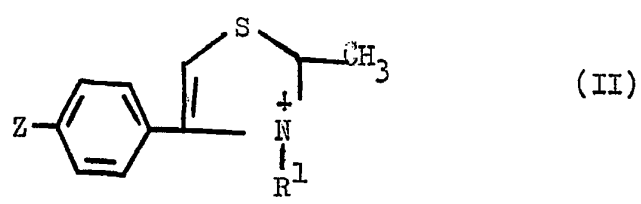
- 15 metilyoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-feniltiazol
metilyoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-(p-clorofenil)
tiazol
etilyoduro de 2-(p-dimetilaminoestiril)-4-(p-bifenilil)
tiazol
20 metilyoduro de 2-(p-dietilaminoestiril)-4-(p-bifenilil)
tiazol
metilyoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-(p-bifenilil)
tiazol
etilyoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-(p-bifenilil)tiazol
25 metilyoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-(p-bromofenil)
tiazol
etilyoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-feniltiazol
etilyoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-(p-clorofenil)
tiazol
30 etilyoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-(p-bromofenil)



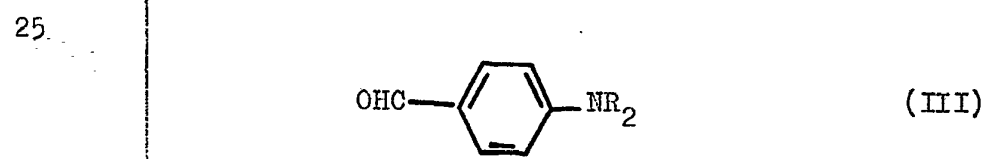
5
metilyoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-(p-fluorofenil) tiazol
metilyoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-(p-fenoxifenil) tiazol
metilyoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-(p-metoxibifenil) tiazol

10
A no ser que se indique otra cosa, las referencias en la Memoria descriptiva y en las reivindicaciones a las sales de estiriltiazolio de fórmula (I) se refieren a sales de un anión farmacéuticamente aceptable.

15
Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados por cualquier método conocido para preparar compuestos de estructura química análoga. Así, pueden ser preparados por medio de la reacción de un compuestos de tiazolio de la fórmula (II)



con un aldehido de la fórmula (III)

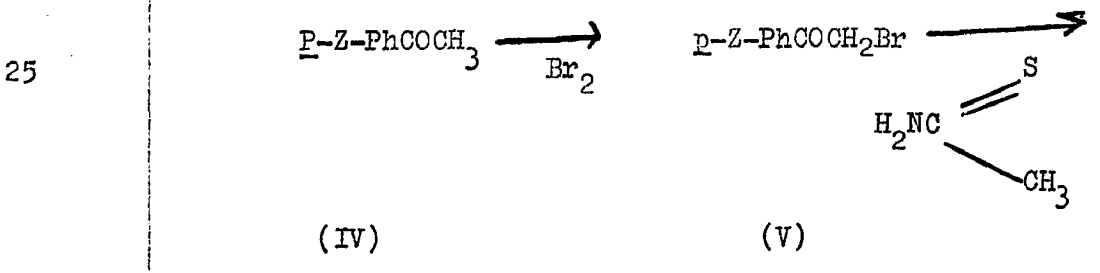


30



en las que Z, R¹, NR₂ y X⁻ son como se han definido antes.
 La reacción es llevada a cabo preferiblemente en presencia
 de un catalizador básico tal como la piperidina, pero pue-
 den ser empleadas otras bases de poder básico comparable o
 5 mayor, por ejemplo aminas (piperidina, N-metilpiperidina,
 o un hidróxido alcalino o un alcóxido. La reacción es
 llevada a cabo convenientemente en presencia de un medio
 líquido, que es un líquido polar, o lo contiene, en el que
 los reaccionantes pueden ser disueltos o puestos en suspen-
 10 sión en forma finamente dividida. El medio líquido para
 la reacción es, preferiblemente, un alcohol inferior
 (que opcionalmente contiene agua) tal como el metanol,
 etanol, o alcoholes metilados industriales, o puede ser
 algún otro medio polar no reactivo para los reaccionantes,
 15 tal como el sulfóxido de dimetilo o sulfolano. La reacción
 se efectúa preferiblemente a una temperatura desde 20°C
 hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

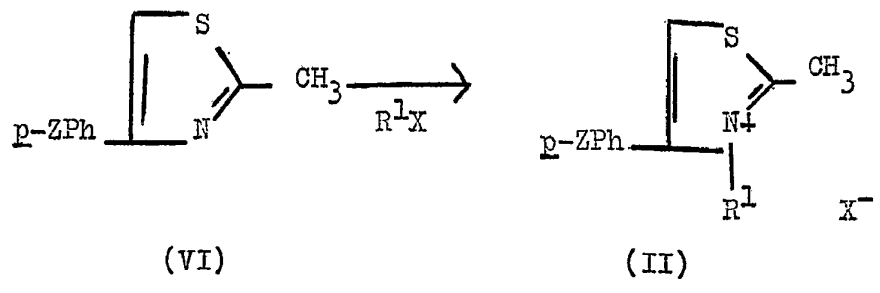
Las sales intermedias de 2-metil-3-R¹-4-Z-fenil-
 tiazolio de fórmula (II) pueden ser preparados por medio de
 20 la siguiente secuencia de reacciones, siendo la última fa-
 se la cuaternarización del 2-metil-4-Z-feniltiazol de fór-
 mula (VI) por medio de un halogenuro de metilo o etilo;



30



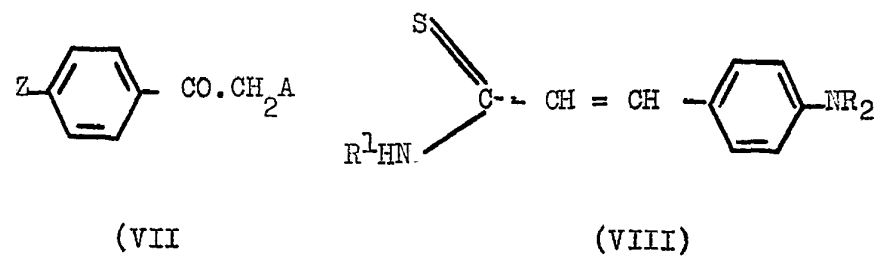
5.



en las que los símbolos Z, R¹ y X⁻ tienen los significados dados anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados también por la reacción de un derivado de fenacilo de la fórmula (VII) con una tiocinamamida de la fórmula (VIII)

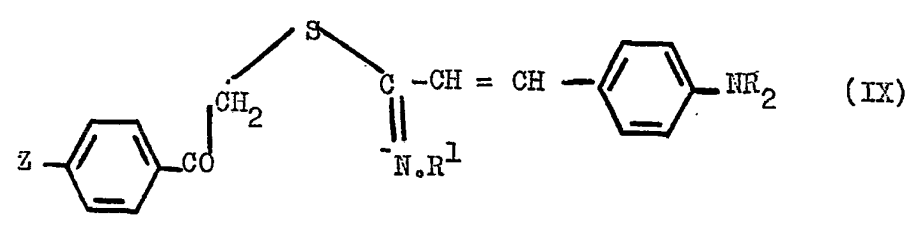
15



20

en las que Z, R¹ y NR² son como se han definido anteriormente, y A es un grupo o átomo nucleofílico, por ejemplo cloro, bromo o yodo. Esta reacción transcurre a través de un tioimidato intermedio de la fórmula (IX).

25



30



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

en la que Z, R¹ y NR₂ son como han sido definidos antes, y, si se desea, este mismo tioimidato puede ser aislado y convertido después en un compuesto de la fórmula (I) como se describe a continuación. Los compuestos de fórmula (I) son formados por la reacción del derivado de fenacilo de fórmula (VII) y la tiocinamamida de fórmula (VIII) bajo las condiciones que convierten el compuesto intermedio de tioimidato (IX) en un compuesto de fórmula (I). En general, el calentar los reaccionantes, o el hacerlos reaccionar en presencia de un ácido, tiende a formar los compuestos de fórmula (I). Se emplea convenientemente una temperatura de 80 a 150°C para efectuar una rápida conversión en los compuestos de fórmula (I). El ácido puede ser un ácido mineral, tal como el ácido clorhídrico o bromhídrico, y preferiblemente corresponde a un grupo o átomo nucleofílico A que proporciona el anión X⁻ de la fórmula (I). La reacción es efectuada preferiblemente en presencia de un medio líquido polar, por ejemplo un alcohol inferior, tal como etanol o butanol, o una mezcla de agua/ butanol. Las condiciones óptimas de reacción para formar los compuestos de fórmula (I) varían según la naturaleza del compuesto intermedio de tioimidato, el grupo A y el medio líquido empleado.

21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

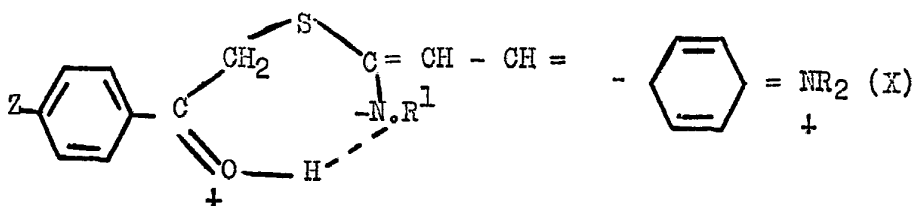
Naturalmente, pueden ser preparadas otras sales de los compuestos de fórmula (I) por doble descomposición si se desea, antes o después del aislamiento del producto final de la reacción.

Los espectros infrarrojos de las sales de adición de ácidos de los tioimidatos de la fórmula (IX) no muestran ninguna absorción típica del grupo cetónico o de



su forma de enol, y la medida de resonancia magnética nuclear sugiere que hay una estructura resonante de fórmula (X) que contribuye de forma sustancial a la molécula.

5



10

Los tioimidatos de fórmula (IX) y sus sales de adición de ácidos pueden ser convertidos en los compuestos de la fórmula (I) por tratamiento con un ácido, y preferiblemente con un ácido mineral, por ejemplo el ácido clorhídrico o bromhídrico, que, si se utiliza, ha de corresponder preferiblemente a la sal de tioimidato, y a la sal de tiazolio deseada de fórmula (I). Las sales de adición de ácidos de los tioimidatos de fórmula (IX) pueden ser también convertidas en los compuestos de fórmula (I) calentando las sales, preferiblemente en un medio líquido polar, por ejemplo un alcohol inferior tal como el butanol, y convenientemente a una temperatura de 80 a 150°C. Si se desea, el producto de sal de tiazolio puede ser convertido después por doble descomposición en otras sales; por ejemplo, las sales de cloruro y bromuro de los compuestos de la fórmula (I) pueden ser convertidas en las sales de yoduro por reacción con yoduro de potasio, bien antes o después del aislamiento del producto final de la reacción.

20

25

30

La actividad de los compuestos de fórmula (I) contra los nemátodos reside en el catión, y la naturaleza



del anión X^- no es importante, siempre que la sal sea farmacéuticamente aceptable. Son ejemplos de sales adecuadas el cloruro, bromuro, yoduro, sulfato y metil sulfato. Son preferidas las sales de yoduro y de metil sulfato, ya que pueden ser introducidas convenientemente en la fase de cuaternarización empleando las sales adecuadas de yoduro o sulfato de metilo o de etilo. La sal de bromuro puede ser preparada empleando el metil o etil bromuro. Pueden ser preparadas otras sales por procedimientos convencionales, por ejemplo sustituyendo el anión de una de las sales antes citadas por doble descomposición de, o bien la sal de 2-metil-3-R¹-4-Z-feniltiazolio, o la sal de 2-(p-R₂-aminoestiril)-3-R¹-4-Z-feniltiazolio. Las sales de cloruro, por ejemplo, pueden ser preparadas a partir de las sales de yoduro agitando estas últimas con cloruro de plata en disolución alcohólica.

Para el tratamiento de las infecciones por nemátodos en los animales de sangre caliente, se administra convenientemente un compuesto de la fórmula (I) en una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un vehículo aceptable para el mismo. Para este objeto puede emplearse cualquier tipo conocido de composición farmacéutica, pero se prefieren las composiciones para uso oral. Para la administración de los compuestos de fórmula (I) en forma sólida seca, pueden ser presentados en forma de cápsulas, gránulos, píldoras, polvos, comprimidos, bolas, o en cubo de gelatina, que contiene la cantidad deseada del compuesto distribuido en estos vehículos tal como se utilizan normalmente. Las composiciones son preparadas mezclando íntima y uniformemente el ingrediente activo con el vehículo, que puede comprender uno o más diluyentes, cargas, agentes desintegradores, y aglomerantes. Las bolas



1 2
y comprimidos pueden ser preparadas, naturalmente, por técnicas muy conocidas, por ejemplo por compresión en una máquina formadora de tabletas. Los comprimidos o tabletas pueden ser formados de modo que se desintegren rápidamente, o que proporcionen una acción prolongada o retardada, o que permitan una liberación predeterminada de ingrediente activo a intervalos sucesivos. Los comprimidos pueden ser también revestidos. Las cápsulas se preparan fácilmente mezclando el ingrediente activo con el vehículo e introduciéndolos en la cápsula.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser administrados también en una preparación líquida, o como componente de los alimentos del animal. Las preparaciones líquidas pueden comprender una suspensión o disolución del ingrediente activo en agua o un aceite vegetal o mineral, o una emulsión de las mismas. El propio vehículo líquido puede constar de uno o más ingredientes, por ejemplo diluyentes líquidos, tamponadores, bacteriostáticos, edulcorantes, materias colorantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y emulsionantes.

Por lo tanto, la invención proporciona además un método para el tratamiento de una infección por nemátodos en animales de sangre caliente, que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) al individuo que padece la infección. Proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) juntamente con un vehículo aceptable para el mismo, y un método para preparar esta composición por mezcla de los componentes.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.



Todas las temperaturas son grados centígrados.

Ejemplo 1.- Metil yoduro de 2-(p-dimetilaminoestiril)-4-(p-bifenilil) tiazol.

5 Bromuro de p-fenil fenacilo (27'5 g., 0'1 moles) y tioacetamida (10 g., 0'133 moles) fueron mezclados y calentados en metanol (150 ml.). La mezcla de reacción dió una intensa reacción ácida cais instantáneamente. Después de calentarla a 100°C durante 1-2 horas, una parte del metanol fué evaporado, y fueron añadidos agua y amoníaco, precipitando así la base de tiazol. Esta fué recogida y purificada por recristalización a partir de metanol, y dió cristales incoloros de 2-metil-4-p-bifenilil-tiazol (23 g., 90-95% de rendimiento) que fundían a 120-121°C.

10 Una disolución de 2-metil-4-p-bifenilil tiazol (25 g., 0'1 moles) y yoduro de metilo (22 g.) en dimetilformamida (70 ml.) fué calentada durante 6-8 horas a 100°C. Por adición de éter en exceso y enfriamiento se obtuvo metil yoduro de 2-metil-4-(p-bifenilil) tiazol (30-32 g., 75-80%.) Después de su purificación por digestión con metano caliente, este compuesto tenía un punto de fusión de 272-273°C.

15 Una suspensión de metil yoduro de 2-metil-4-(p-bifenilil) tiazol (79 g., 0'02 moles) y p-dimetilamino-benzaldehido (4'5 g.) en metanol caliente (90 ml.) que contenía piperidina (2 ml.) fué calentada sobre un baño de vapor durante 2 horas. Se formó un precipitado rojo insoluble en menos de 5 minutos, pero como el compuesto de partida (metil yoduro de tiazol) era más bien insoluble en metanol, la mezcla de reacción fué digerida en caliente durante aproximadamente 2 horas, para asegurar una trans-

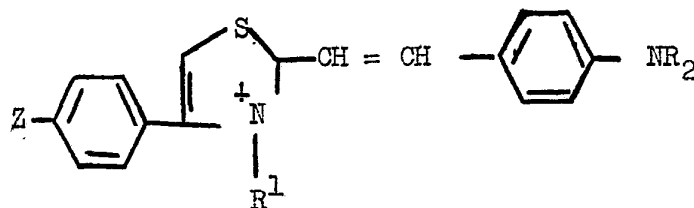


formación casi completa de este reaccionante insoluble en el producto insoluble.

El producto fué recogido del metanol enfriado, y el sólido fue lavado bien con metanol y con éter. Después de su purificación por medio de digestiones con metanol caliente y lavados con metanol y éter, se obtuvieron cristales rojos de metil yoduro de 2-(p-dimetilaminoestiril)-4-(p-bifenilil) tiazol, que fundían a 253-256°C.


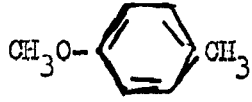
Ejemplos 2 a 11.

Por el método descrito en el Ejemplo 1 fueron preparados los compuestos siguientes, caracterizándose todas las sales como



Ejemplo nº	Z	R ¹	NR ₂	p.de f., °C
2	H	CH ₂	N(CH ₂) ₄	234-235
3	Cl	CH ₃	N(CH ₂) ₄	219-220
4	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	233-235
5	C ₆ H ₅	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	208-209
6	C ₆ H ₅	CH ₃	N(CH ₂) ₄	262-263
7	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	N(CH ₂) ₄	264-265
8	Br	CH ₃	N(CH ₂) ₄ (himihi- drato)	211-213
9	Br	C ₂ H ₅	N(CH ₂) ₄	223-225



Ejemplo N ^o	Z	R ¹	NR ₂	p. de f., °C	
10		- O -	CH ₃	N(CH ₂) ₄ (hemihidrato)	238-239
11				N(CH ₂) ₄ (hemihidrato)	279-280
12	F	CH ₃	N(CH ₂) ₄	238-239	

5

Los compuestos intermedios de tiazolio usados en la preparación de los ejemplos 2 a 12 tenían los siguientes puntos de fusión:

10

Yoduro de 3-etil-2-metil-4-(p-bromofenil)tiazolio, 209-210°C

Yoduro de 3-etil-2-metil-4-(p-bifenilil) tiazolio, 236-237°C

Monohidrato de yoduro de 2,3-dimetil-4-(p-fenoxifenil) tiazolio, 185-186°C.

15

Yoduro de 2,3-dimetil-4-(p-fenoxifenil)tiazolio, 261-262°C

Ejemplo 13

Fue preparado un comprimido de la composición siguiente:

20

Metilyoduro de 2-(p-dimetilaminoestiril)-4-(p-bifenilil)

tiazol (calculado como base) 50 mg.

Lactosa (grado F.B., Farmacopea británica 75 mg.

Celulosa microcristalina 80 mg.

Almidón (F.B.) 25 mg.

Estearato de magnesio (F.B.) 3 mg.

25

Gelatina (F.B.) 4 mg.

El metil yoduro de 2-(p-dimetilaminoestiril)-4-(p-bifenilil) tiazol, la lactosa y la celulosa fueron gra-

30



nulados con una disolución de 10% de almidón en alcohol acuoso al 50%. El estearato de magnesio y la gelatina fueron añadidos a los gránulos secos y comprimidos para formar tabletas.

5 Ejemplo 14.

Fué preparada una suspensión para uso pediátrico, que contenía etil yoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-(p-bifenilil) tiazol equivalente a 200 mg. de base en cada 5 ml., a partir de los ingredientes siguientes:

10 Etil yoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-(p-bifenilil) tiazol, en cantidad equivalente a 200 mg. de base/5 ml.

Sacarosa (F.B.) 500'0 g.

Glicerina (F.B.) 100'0 g.

Avicel R.C. 25'0 g.

15 Carboximetilcelulosa de sodio 1'0 g.

Hidroxibenzoato de metilo (F.B.) 1'0 g.

Benzoato de sodio (F.B.) 1'0 g.

Agua purificada (F.B.) hasta 1000'0 ml.

20 El avicel R.C. es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa, fabricada por Honeywell Atlas Ltd.

Se prepararon dos disoluciones, una que contenía el etil yoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-(p-bifenilil) tiazol, el hidroxibenzoato de metilo y la glicerina, y la otra con los restantes ingredientes. Las dos disoluciones
25 fueron mezcladas empleando un agitador de alta velocidad.

Ejemplo 15.

30 Fué preparado un comprimido o tableta a partir de los siguientes ingredientes, siguiendo la técnica de granulación y compresión en estado húmedo:



Metilyoduro de 2-(p-dimetilaminoestiril)-4-(p-bifenilil) tiazol) 300 mg.

Celulosa microcristalina 150 mg.

Almidón (F.B.) 60 mg.

Estearato de magnesio (F.B.) 3 mg.

5

Ejemplo 16.

Fué preparado un polvo dispersable a partir de los siguientes ingredientes:

- | | | |
|----|--|---------|
| 10 | (1) Metilyoduro de 2-(p-dimetilaminoestiril)-4-(p-bifenilil)tiazol | 0'30 g. |
| | (2) Almidón (F.B.) | 0'32 g. |
| | (3) Cetrimide (F.B.) | 0'10 g. |
| | (4) Sacarina de sodio (F.B.) | 0'02 g. |
| | (5) Polivinilpirrolidona | 0'09 g. |
| 15 | (6) Metilcelulosa | 0'15 g. |
| | (7) Silicato de calcio | 0'02 g. |

en cada gramo.

Los ingredientes 1, 2 y 4 fueron granulados con una disolución de 3, 5 y 6 en etanol acuoso al 50%, y los gránulos fueron secados. El ingrediente 7 fué añadido a los gránulos secos.

20

Ejemplo 17. p-toluenosulfonato de 2-(p-dimetilaminoestiril)-3-metil-4-(p-bifenilil)tiazolio.

25

2-metil-4-bifenililtiazol (25'1 g., 0'100 moles) dometilformamida (100 ml.) y metil-p-toluenosulfonato (37'2 g., 0'200 moles) fueron mezclados y calentados sobre un baño de vapor a 80-90°C durante un período de 43 horas. El sólido que cristalizó por enfriamiento fué filtrado, lavado con éter y recrystalizado a partir de isopropanol,

30



para dar un producto que fundía a aproximadamente 180-182°C.

p-toluenosulfonato de 2,3-dimetil-4-p-bifenililtiazolio (26'0 g., 0'0594 moles), p-dimetilaminobenzaldehído (13'4 g., 0'0893 moles), metanol (275 ml.) y piperidina (6'3 ml.) fueron mezclados y calentados a reflujo durante 19 horas.

El sólido rojo que cristalizó por enfriamiento fué filtrado, lavado con éter y recristalizado a partir de metanol, dando un producto que fundía a aproximadamente 248-254°C.

Ejemplo 18. Metilsulfato de 2(p-dimetilaminoestiril)-3-metil-4- (p-bifenilil) tiazolio

2-metil-4-bifenililtiazol (9'0 g., 0'036 moles), dimetilformamida (40 ml.) y sulfato de dimetilo (5'0 g., 0'040 moles) fueron mezclados y calentados sobre un baño de vapor de agua a 80-90°C durante un período de 18 horas. El sólido que cristalizó por enfriamiento fué recristalizado a partir de etanol, dando un producto que fundía a aproximadamente 235-240°C (Condescomp.)

Metilsulfato de 2,3-dimetil-4-p-fenililtiazolio (4'0 g., 0'0106 moles), p-dimetilaminobenzaldehído (2'4 g., 0'0160 moles), metanol (50 ml.) y piperidina (1'0 ml.) fueron mezclados en frío y después calentados a reflujo durante 18 horas. Por enfriamiento y adición de un exceso de éter precipitó un sólido rojo que fué filtrado, lavado con éter y secado a 80°C, dando un sólido de color rojo; el producto fundía a aproximadamente 210-225°C.

En otra preparación experimental, el producto fundía a 240-245°C.



Ejemplo 19. Metil yoduro de 2-(p-dimetilaminoestiril)-4-(p-bifenilil) tiazol

Metilyoduro de 2-metil-4-bifenililtiazol (5'0 g., 0'0127 moles) y p-dimetilaminobenzaldehido (2'3 g., 0'0154 moles) fueron mezclados con cloroformo (32 ml.); se añadió piperidina (1'3 ml.) y la mezcla fué agitada y calentada a reflujo. Después de aproximadamente 1 hora la mezcla era de color rojo oscuro y aparentemente homogénea. La mezcla fué agitada a reflujo durante 20 horas y después fué enfriada a 15-20°C. El producto fué precipitado por adición de metanol frío (60 ml.), filtrado y lavado con metanol (10 ml.). Después de secarlo a 80-90°C, el producto fué identificado como metil yoduro de 2-(p-dimetilaminoestiril)-4-(p-bifenilil) tiazol.

Ejemplo 20. Etil yoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-feniltiazol

Una mezcla de bromuro de fenacilo (140 g., 0'7 moles), metanol (500 ml.) y tioacetamida (65 g.) fué calentada gradualmente y después calentada durante 1-2 horas sobre un baño de vapor. Se dejó evaporar aproximadamente la mitad del metanol durante este calentamiento, y después fueron añadidos agua (300 ml.) y exceso de hidróxido de amoníaco concentrado, hasta un pH de 10-11. El producto insoluble fué separado por filtración por medio de succión, y lavado con abundante agua fría. Después de dos recristalizaciones a partir de metanol se obtuvieron 92 g. (75-80%) de 2-metil-4-feniltiazol puro, que fundía a 68-69°C.

Una mezcla del anterior tiazol (35 g., 0'2 moles) en dimetilformamida (75 ml.) que contenía yoduro de etilo (25 ml., 48 g.) fué calentada durante 96 horas a 100°C.



Después de enfriar, el producto fué precipitado con éter. Dos posteriores cristalizaciones a partir de mezclas metanol-éter produjeron 45 g. (67-70%) de etil yoduro de 2-metil-4-feniltiazol, de p. de f. 175-176°C.

5 Una mezcla de etilyoduro (5'0 g., 0'015 moles) descrito anteriormente, p-pirrolidinobenzaldehido (3 g.) metanol (40 ml.) y piperidina (2 ml.) fué calentada durante 1-2 horas a 100°C. El producto fué precipitado con éter, y tenía un p. de f. de 230-233°C. Después de una cristalización adicional a partir de metanol, el producto fundía a 228-230°C.

10 Ejemplo 21. Etilyoduro de 2-(p-pirrolidinoestiril)-4-(p-clorofenil) tiazol

15 De forma similar al ejemplo 19, la reacción de bromuro de p-clorofenacilo con tioacetamida dió 2-metil-4-p-clorofenil tiazol, de p. de f. 122-123°C, cristalizado a partir de metanol o hexano.

20 Este tiazol, al ser calentado durante 48 horas con exceso de yoduro de etilo en dimetilformamida, dió el etil yoduro con un rendimiento de aproximadamente 35%; p. de f. 201-202°C, cristales a partir de metanol-éter.

La condensación de este etilyoduro con p-pirrolidinobenzaldehido en metanol, con catalizador de piperidina, dió el producto, de p. de f. 217-218°C, a partir de metanol.

25 Ejemplo 22. Sales de 2-(p-dimetilaminoestiril)-3-metil-4-(p-bifenilil)tiazolio

30 A una suspensión agitada de ácido p-dimetilaminocinámico (Shoppee, J. Chem. Soc., 1930, 982), 47'75 g., en cloroformo (500 ml.), se añadió cloruro de tionilo (31'25 g.), siendo mantenida la mezcla a 10°C por enfria-



5 miento. Después de una agitación de 30 minutos, la diso-
lución transparente fué añadida gradualmente a metilamina
acuosa agitada (400 ml. de disolución al 25%), mantenién-
dese la temperatura interior a 0-5°C por refrigeración, y
la mezcla fué agitada durante otros 30 minutos. La capa
de cloroformo fué separada y lavada con agua, secada y
evaporada. El sólido residual, después de ser lavado con
un poco de acetona para eliminar las impurezas coloreadas,
fué recristalizado a partir de benceno para dar agujas casi
10 incoloras, de p. de f. 165-166°C de p-dimetilaminocinamome-
tilamida.

Una mezcla de la metilamida anterior (20'4 g.)
y pentasulfuro de fósforo (11'1 g.) en piridina (70 ml.)
fué sometida a reflujo durante 15 minutos, y después verti-
15 da en agua (200 ml.). Fué recogido un sólido precipitado
y lavado bien con agua y después con acetona. La recrista-
lización a partir de etanol dió la p-dimetilaminocinamotio-
metilamida pura, en forma de agujas amarillas, de p. de f.
214-216°C.

20 Una disolución de esta tioamida (8'8 g.) y bro-
muro de p-fenil fenacilo (11'0 g.) en acetona (400 ml.)
fué hecha hervir bajo reflujo. Rápidamente comenzó a pre-
cipitar un sólido rojo, y fué recogido y lavado con aceto-
na. El bromhidrato de N-metil-(p-dimetilaminocinamo) tioi-
25 midato de p-fenilfenacilo tenía un p. de f. de 167-169°C.

El bromhidrato de tioimidato (5 g.) fué puesto
en suspensión en agua (50 ml.) y ácido bromhídrico (80 ml.
de 48%), y fué calentado durante 5 minutos sobre un baño
de vapor de agua, tiempo durante el cual el color rojo de-
30 sapareció y el sólido en suspensión se hizo de color crema



y cristalino. Después de enfriarla, la mezcla fué neutralizada con disolución de hidróxido de sodio, y fué recogido un sólido de color rojo intenso, y lavado bien con agua. Este bromuro de 2-(p-dimetilaminoestiril)-3-metil-4-(p-bifenilil) tiazolio cristalizó a partir de metanol en forma de placas de color rojo intenso con un reflejo verde, de p. de f. 253-255°C. El yoduro correspondiente, de p. de f. 253-255°C, fué obtenido tratando una disolución del bromuro en metanol acuoso con disolución de yoduro de potasio.

El bromuro de tiazolio fué obtenido también calentando una mezcla del bromhidrato de tioimidato anterior con aproximadamente 10 partes en peso de ácido bromhídrico N sobre un baño de vapor de agua durante 1 hora, diluyendo con agua, y recogiendo la sal de tiazolio, de p. de f. 250-252°C.

Ejemplo 23

Una disolución de cloruro de p-fenilfenacilo (1.15 g.) y p-dimetilaminocinamotiometilamida (1.1 g.) en etanol (50 ml.) fué sometida a reflujo durante 2 horas y después evaporada hasta sequedad. El residuo fué cristalizado a partir de una mezcla de etanol y acetato de etilo, dando placas rojas hidratadas de clorhidrato de N-metil-(p-dimetilaminocinamo) tioimidato de p-fenilfenacilo, de p. de f. 145-150°C.

Este clorhidrato (2 g.) fué calentado sobre el baño de vapor con ácido clorhídrico 0.5N (20 ml.) durante 30 minutos. Fué añadida agua (20 ml.) y la disolución fué enfriada. Fué recogido cloruro de 2-(p-dimetilaminoestiril)-3-metil-4-(p-bifenilil) tiazolio cristalino, y fué



recristalizado a partir de una mezcla de etanol y acetato de etilo, dando agujas rojas de p. de f. 251-253°C.

Ejemplo 24.

5 Fué preparado clorhidrato de N-metil-(p-dimetilaminocinamo) tioimidato de p-fenilfenacilo como en el
Ejemplo 23. Esta sal (100 mg.) fué calentada en butanol (2 ml.) a 120°C durante 45 minutos. Fué añadido éter a
10 la disolución enfriada, y el cloruro de 2-(p-dimetilaminoes-
tiril) -3-metil-4-(p-bifenilil) tiazolio precipitado fué
recogido (p. de f. 251-253°C), después de cristalización
a partir de una mezcla de etanol y acetato de etilo. Es-
te producto fué disuelto en metanol acuoso y se añadió di-
solución de yoduro de potasio, dando el yoduro correspon-
diente, de p. de f. 253-255°C.

15 Ejemplo 25.

Una disolución de yoduro de p-fenilfenacilo
(330 mg.) (Rheinboldt y Perrier, J. Am. Chem. Soc., 1947,
69, 3148) y p-dimetilaminocinamotiometilamida (220 mg.)
en butanol (10 ml.) fué calentada a 120°C durante 2 horas.
20 El sólido que cristalizó por enfriamiento fué recrystal-
izado a partir de metanol, dando yoduro de 2-(p-dimetilami-
noestiril)-3-metil-4-(p-bifenilil)tiazolio.

Ejemplo 26.

25 Clorhidrato de p-fenilfenacil-N-metil-(p-dimeti-
laminocinamo) tioimidato (100 mg.) fué calentada con agua
(1 ml.) sobre un baño de vapor) 30 minutos después fué
añadido metanol, y la disolución fué clarificada por fil-t
tración. La adición de disolución de yoduro de potasio hi-
zo precipitar yoduro de 2-(p-dimetilaminoestiril)-3-metil-
30 4-(p-bifenilil) tiazolio, de p. de f. 250-252°C, después



de su recristalización a partir de metanol.

Ejemplo 27.

5 Fué preparado ácido p-pirrolidinocinámico, obtenido en forma de placas amarillas de p. de f. 248°C (con eferv.), a partir de p-pirrolidinobenzaldehído (Patente de los EE.UU. N.º. 3.075.975, 1963) por el método indicado en J. Chem. Soc., 1930, 982. A una suspensión
10 agitada de este ácido (21'7 g.) en cloroformo (150 ml.) se añadió cloruro de tionilo (12'5 g.) con la mezcla mantenida a entre 0 y 10°C por enfriamiento. Después de una agitación de 30 minutos, la disolución transparente fué añadida gradualmente a metilamina acuosa agitada (125 ml. de disolución al 25%) manteniéndose la temperatura interior
15 a 10-15°C por enfriamiento, y fué agitada durante otros 30 minutos. El sólido que había precipitado fué recogido y recristalizado a partir de etanol, dando p-pirrolidinocinamometilamida en forma de agujas de color amarillo claro, de p. de f. 237-239°C.

20 Una mezcla de la metilamida anterior (2'3 g.) y pentasulfuro de fósforo (1'2 g.) en piridina (10 ml.) fué sometida a reflujo durante 15 minutos, y vertida en agua (100 ml.). El sólido precipitado fué recogido y lavado con agua. La recristalización a partir de piridina dió la p-
25 pirrolidinocinamotimetilamida pura, de p. de f. 262-264°C.

Una disolución de la tioamida anterior (1'23 g.), bromuro de fenacilo (0'98 g.) y ácido bromhídrico (0'5 ml. de 47%) en alcohol (25 ml.) fué sometida a reflujo durante 2 horas. Los cristales de bromuro de 2-(p-pirrolidinoes-
30 tiril)-3-metil-4-feniltiazolio que se separaron por enfria-



miento tenían un p. de f. de 236-237°C (con eferv.).
Fueron convertidos en el yoduro correspondiente, de p. de
f. 233-234°C (con efervesc.) por medio de una disolución
de yoduro de potasio.

5 De modo similar, de la reacción de p-dimetila-
minocinamotimetilamida con bromuro de p-fenilfenacilo
en presencia de ácido bromhídrico se obtuvo bromuro de
2-(p-dimetilaminoestiril)-3-metil-4-(p-bifenilil)tiazolio
de p. de f. 253-255°C.

10 La presente solicitud que corresponde a la pre-
sentada en Gran Bretaña, con fecha 22 de Septiembre de
1967, bajo el Nº 43.366/67 prov. se acoge a los beneficios
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
dustrial.

15

N O T A

20

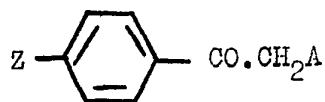
Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
te de Invención en España por VEINTE años son los siguien-
tes:

25

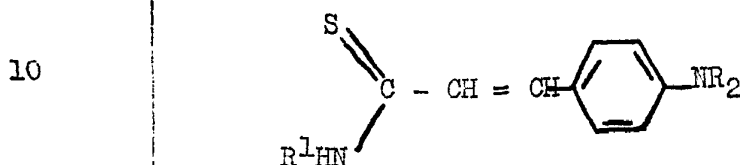
1.- Un método para preparar una sal de esti-
riltiazolio de la fórmula (I)

30

de fenacilo de la fórmula



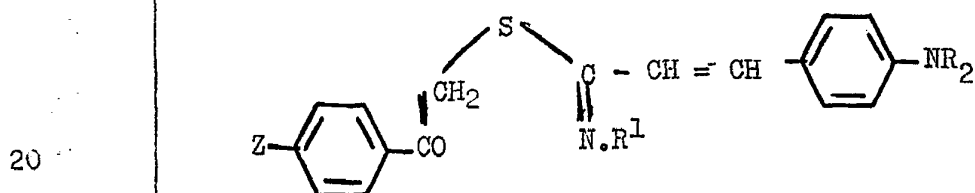
con una tiocinamamida de la fórmula



en las que Z, R¹ y NR₂ son como se han definido anterior -
mente, y A es un grupo o átomo nucleofílico, y opcionalmen-
te convertir la sal de fórmula (I) en otra sal;

15

(c) convertir un tioimidato de la fórmula

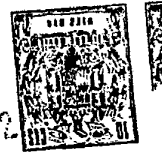


o una sal de adición de ácidos del mismo, en la que Z, R¹
y NR₂ son como se han definido anteriormente en un compues-
to de fórmula (I), y opcionalmente convertir la sal de fór-
mula (I) en otra sal.

25

2.- Un método según la reivindicación 1 (a), ca-
racterizado porque NR₂ es pirrolidino, R¹ es metilo o eti-
lo, Z es hidrógeno, halógeno o fenilo, y X⁻ es un anión
farmacéuticamente aceptable de un ácido.

30



3.- Un método según la reivindicación 1 (a), caracterizado porque NR_2 es dimetilamino, dietilamino o pirrolidino, R^1 es metilo o etilo, Z es fenilo y X^- es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido.

5 4.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque NR_2 es pirrolidino, R^1 es metilo o etilo Z es fenoxi o p-metoxifenilo, y X^- es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido.

10 5.- Un método según la reivindicación 1 (a), caracterizado por llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador básico.

6.- Un método según la reivindicación 5, en el que el catalizador es piperidina.

15 7.- Un método según la reivindicación 1 (a), caracterizado por llevar a cabo la reacción en un medio líquido polar.

8.- Un método según la reivindicación 7, caracterizado porque el medio líquido polar es metanol o etanol.

20 9.- Un método según la reivindicación 1 (a), caracterizado porque la sal de tiazolio es la sal de yoduro.

10.- Un método según la reivindicación 1 (a), caracterizado por hacer reaccionar una sal de 2,3-dimetil-4-p-bifenililtiazolio con p-dimetilaminobenzaldehído.

15 11.- Un método según la reivindicación 10, caracterizado porque la sal de tiazolio es el yoduro.

12.- Un método según la reivindicación 1 (a), caracterizado por hacer reaccionar una sal de 3-etil-2-metil-4-p-bifenililtiazolio con p-pirrolidinobenzaldehído.

20 13.- Un método según la reivindicación 12, en

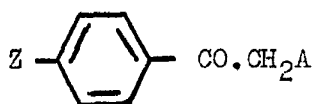


el que la sal de tiazolio es el yoduro.

14.- Un método según la reivindicación 1 (b),
caracterizado por llevar a cabo la reacción en presencia
de un ácido, o a una temperatura elevada, o tanto en pre-
5 sencia de un ácido como a temperatura elevada.

15.- Un método según la reivindicación 1 (b),
caracterizado por hacer reaccionar un derivado de fenaci-
lo de la fórmula

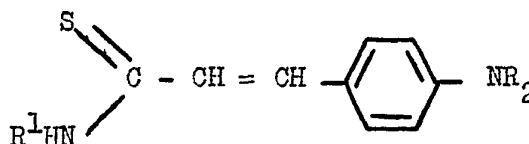
10



15

en la que Z es como ha sido definido en la reivindicación
1 y A es cloro, bromo o yodo, con una tiocinamamida de la
fórmula siguiente, en la que R¹ y NR₂ son como han sido de-
finidos en la reivindicación 1:

20

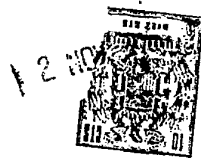


25

16.- Un método según la reivindicación 1. (b) o
en la reivindicación 15, caracterizado por calentar conjun-
tamente los reaccionantes a una temperatura de desde 80 a
150°C.

30

17.- Un método según la reivindicación 1 (b) o
en la reivindicación 15, caracterizado por llevar a cabo la
reacción en presencia de un ácido mineral.



18.- Un método según la reivindicación 17, caracterizado por que el ácido es ácido clorhídrico o bromhídrico.

5 19.- Un método según la reivindicación 17, caracterizado porque el átomo o grupo A corresponde al anión de la sal de fórmula (I) deseada.

20.- Un método según la reivindicación 1 (b), caracterizado por llevar a cabo la reacción en un medio líquido polar.

10 21.- Un método según la reivindicación 20, caracterizado porque el medio líquido polar es un alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

15 22.- Un método según la reivindicación 1 (b) caracterizado por hacer reaccionar p-dimetilaminocinamotio-
metilamida con un halogenuro de p-fenilfenacilo, para producir una sal de halogenuro de 2-(p-dimetilaminoestiril)-
3-metil-4-(p-bifenilil) tiazolio.

20 23.- Un método según la reivindicación 22, caracterizado por hacer reaccionar p-dimetilaminocinamotiometi-
lamida, con un halogenuro de p-fenilfenacilo, a una temperatura de 80 a 150°C, para producir una sal de halogenuro
de 2-(p-dimetilaminoestiril)-3-metil-4-(p-bifenilil)tiazolio.

25 24.- Un método según la reivindicación 22, caracterizado por hacer reaccionar p-dimetilaminocinamotiometi-
lamida con un halogenuro de p-fenilfenacilo, en presencia de un ácido de halogenuro de hidrógeno correspondiente al
halogenuro de fenacilo, para producir una sal de halogenuro de 2-(p-dimetilaminoestiril)-3-metil-4-(p-bifenilil)
30 tiazolio.



12 NOV

25.- Un método según la reivindicación 1 (c),
 caracterizado por convertir el tioimidato, o una sal de
 adición de ácidos del mismo, en una sal de estiriltiazolio
 por medio de la acción de un ácido, o (si el tioimidato
 5 está en forma de una sal de adición de ácido del mismo)
 por acción del calor, o por acción del calor y de un ácido
 simultáneamente.

26.- Un método según la reivindicación 1 (c),
 caracterizado por calentar una sal de adición de ácido del
 10 tioimidato a una temperatura de desde 80 a 150°C.

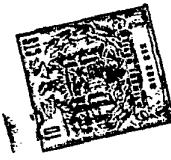
27.- Un método según la reivindicación 26, ca-
 racterizado porque la sal de adición de ácido del tioimi -
 dato es la sal de adición de ácido clorhídrico o bromhídri-
 co.

28.- Un método según la reivindicación 1 (c),
 caracterizado por llevar a cabo la reacción en presencia de
 un medio líquido polar.

29.- Un método según la reivindicación 28, ca-
 racterizado porque el medio líquido polar es un alcohol
 20 inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

30.- Un método según la reivindicación 1 (c),
 caracterizado por convertir una sal de N-metil-(p-dimetila-
 minocinamo) tioimidato p-fenilfenacilo en una sal de 2-
 (p-dimetilaminoestiril)-3-metil-4-(p-bifenilil)tiazolio por
 25 calentamiento de la sal de tioimidato.

31.- Un método según la reivindicación 1 (c), ca-
 racterizado por convertir un N-metil-(p-dimetilaminocinamo)
 tioimidato de p-fenilfenacilo, o una sal de adición de áci-
 do del mismo, en una sal de 2-(p-dimetilaminoestiril)-3-
 30 metil-4-(p-bifenilil)tiazolio, por tratamiento con un



ácido del tioimidato o de su sal de adición de ácido.

32.- Un método según la reivindicación 31, caracterizado por tratar el tioimidato o su sal de adición de ácido con un ácido mineral por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico.

33.- Un método de preparar una sal de estiril-tiazolio.

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

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

Madrid,

P.A.