

P.- 44.142

ES/JW/B-216

SECCION INTERNACIONAL

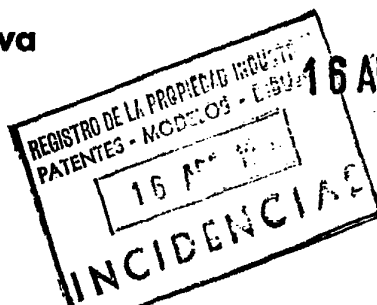
CLASIFICACION

CLASE 607 AGI

SUBCLASE d K

377 139

**Memoria descriptiva**



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entida / de nacionalidad británica

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

por: "UN METODO DE PREPARAR UNA SAL DE PIRRILVINILTIAZOLIO"

(Clase Internacional CO7d)

10.4.70.

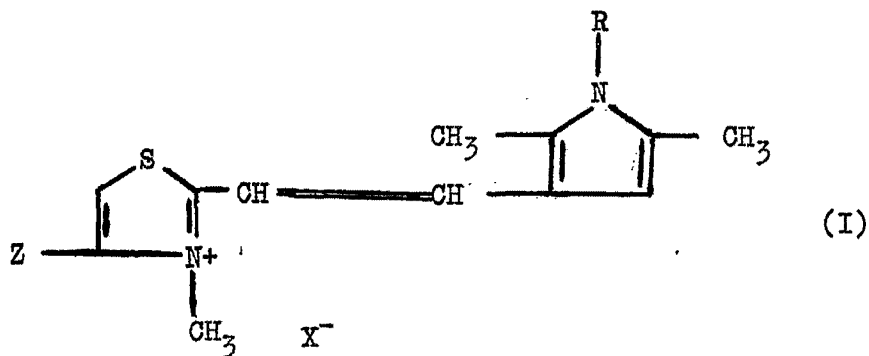


Esta invención se refiere a sales de amonio cuaternario, a su síntesis, a composiciones farmacéuticas que las contienen, y a su uso como agentes terapéuticos.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)

5

10



15

donde R es un grupo alcoholo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido; Z es fenilo, p-halofenilo, p-alcoxifenilo, bifenililo, p-alcoxibifenililo o naftilo; y X<sup>-</sup> es el anión de un ácido farmacéuticamente aceptable.

20

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) son activos contra los nematodos parásitos, especialmente los oxiuros, aunque los compuestos poseen también actividad contra otros nematodos tales como gusanos-látigo ("whipworms"), anquilóstomos, etc. Así, se han encontrado activos contra la Syphacia obvelata en los ratones, un organismo de protección frente a los oxiuros parásitos del hombre, Enterobius vermicularis, teniendo ambos organismos ciclos de vida similares. Asimismo, poseen actividad contra la Aspicularis tetraptera en los ratones.

25

Es sumamente importante el que los compuestos poseen altas dosis letales del 50%, lo cual, junto con

30  
10.4.70.



16 APR 1970

sus satisfactorias actividades antihelmínticas a dosis bajas, les confiere un elevado índice terapéutico.

Son particularmente preferidos los compuestos en los cuales Z es bifenililo. Otros compuestos preferidos son aquéllos en los cuales Z es p-alcoxifenilo, teniendo el alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, esto es de metoxi a hexoxi. Cuando R es un grupo alcoholilo, tiene de 1 a 6 átomos de carbono, esto es de metilo a hexilo. Cuando R es un grupo fenilo, puede estar sustituido por uno o más grupos tales como halógeno (esto es, cloro, bromo, flúor y yodo); alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (metilo a butilo); o alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (metoxi a butoxi). Cuando Z es p-alcoxibifenililo, el alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono (metoxi a hexoxi).

Ejemplos de compuestos particularmente valiosos de fórmula (I) son:

- 2- {  $\beta$ -(1-n-butil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil } -4-(p-bromofenil)tiazol metyoduro;
- 20 2- {  $\beta$ -(1-n-butil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil } -4-(p-metoxifenil)tiazol metyoduro;
- 2- {  $\beta$ -(1-n-butil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil } -4-(p-clorofenil)tiazol metyoduro;
- 25 2- {  $\beta$ -(1-n-butil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil } -4-fenil-tiazol metyoduro;
- 2- {  $\beta$ -(1-n-amil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil } -4-fenil-tiazol metyoduro;
- 2- {  $\beta$ -(1-n-amil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil } -4-(p-clorofenil)tiazol metyoduro;
- 30 2- {  $\beta$ -(1-fenil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil } -4-(p-bromo-

10.4.70.



- nil)tiazol metyoduro;
- 2-  $\left\{ \beta-(1-n\text{-amil-2,5-dimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$  -4-(p-bromo-  
-fenil)tiazol metyoduro;
- 5 2-  $\left\{ \beta-(1,2,5\text{-trimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$  -4-(p-bromofenil)-  
tiazol metyoduro;
- 2-  $\left\{ \beta-(1,2,5\text{-trimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$  -4-(p-clorofenil)-  
tiazol metyoduro;
- 2-  $\left\{ \beta-(1,2,5\text{-trimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$  -4- $\beta$ -natiltiazol  
metyoduro;
- 10 2-  $\left\{ \beta-(1,2,5\text{-trimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$  -4-p-bifenililtia-  
zol metyoduro;
- 2-  $\left\{ \beta-(1-p\text{-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$  -4-p-bi-  
fenililtiazol metyoduro;
- 15 2-  $\left\{ \beta-(1\text{-fenil-2,5-dimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$  -4-p-bifenilil-  
tiazol metyoduro;
- 2-  $\left\{ \beta-(1\text{-etil-2,5-dimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$  -4-p-bifenilil-  
tiazol metyoduro;
- 2-  $\left\{ \beta-(1\text{-fenil-2,5-dimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$  -4-feniltiazol  
metyoduro;
- 20 2-  $\left\{ \beta-(1\text{-etil-2,5-dimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$  -4-feniltiazol  
metyoduro; y
- 2-  $\left\{ \beta-(1,2,5\text{-trimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$  -4-feniltiazol me-  
tyoduro.

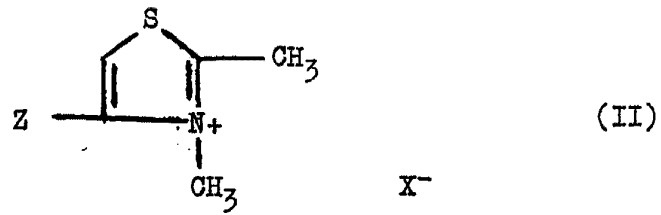
25 A no ser que se indique otra cosa, las referen-  
cias en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones  
a sales de pirrilviniltiazolio de la fórmula (I) se refie-  
ren a sales de un ácido farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden produ-  
cirse por cualquier método conocido para la preparación de  
compuestos de estructura química semejante. Así, pueden



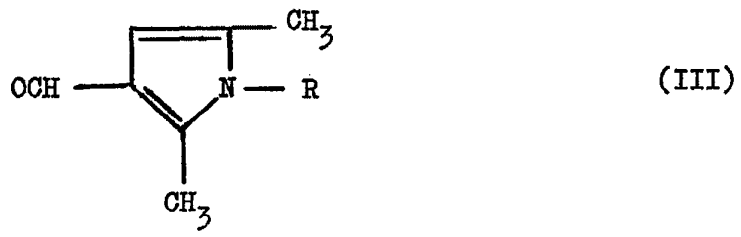
prepararse por la reacción de un compuesto de tiazolio de la fórmula (II)

5



con un aldehido de la fórmula (III)

10



15

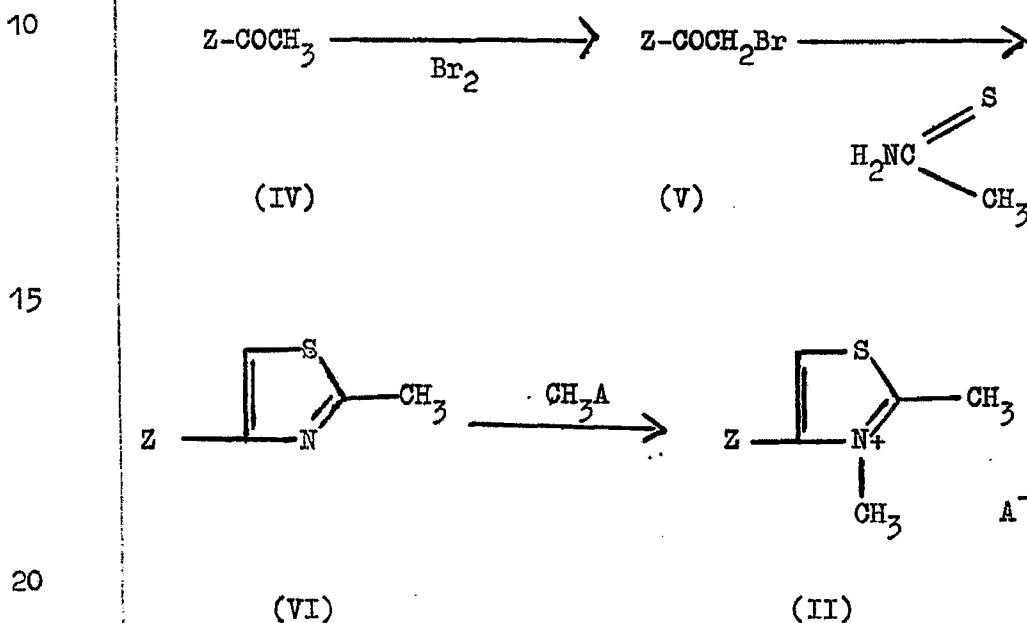
donde Z, R y X<sup>-</sup> son como se ha definido arriba. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador básico tal como la piperidina, pero pueden utilizarse otras bases de fuerza básica comparable o mayor, por ejemplo, aminas (pirrolidina, N-metilpirrolidina) o un hidróxido o alcóxido de un metal alcalino. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un medio líquido que es, o contiene, un líquido polar, en el cual pueden disolverse o suspenderse los reactivos en una forma finamente dividida. El medio líquido para la reacción es preferiblemente un alcohol inferior (que opcionalmente, puede contener agua) tal como metanol o etanol, o puede ser algún otro medio polar no reactivo frente a las sustancias reaccionantes, tal como sulfóxido de dime-

30  
10.4.70.



tilo o sulfolano. La reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

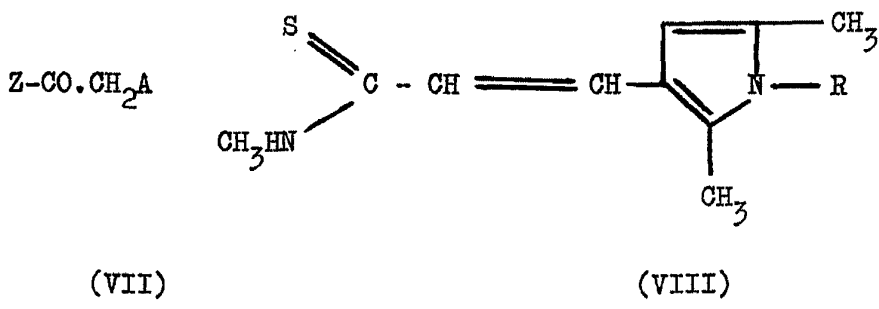
Las sales de 2,3-dimetil-4-Z-tiazolio intermedias de la fórmula (II) pueden prepararse por la siguiente secuencia de reacciones, verificándose en la última etapa la cuaternización del 2-metil-4-Z-tiazol de fórmula (VI) por un derivado de metilo CH<sub>3</sub>A:



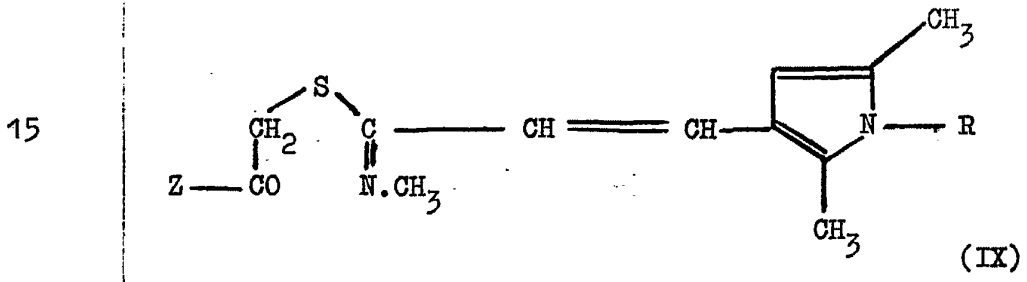
donde el símbolo Z tiene el significado dado arriba, y A es un grupo o átomo nucleofílico, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, o un grupo metosulfato o p-toluensulfonato.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar también por la reacción de un derivado de fenacilo de fórmula (VII) con una tioamida de fórmula (VIII)

10 ABN



10 donde Z, R y A son como se han definido arriba. Esta reacción transcurre a través de un tioimidato intermedio de fórmula (IX)



20 donde Z y R son como se han definido arriba, y este tioimidato puede, si se desea, ser aislado como tal y convertido después en un compuesto de fórmula (I) como se describe a continuación. Los compuestos de la fórmula (I) se forman por la reacción del fenacil-derivado de fórmula (VII) y la tioamida de fórmula (VIII) en condiciones que

25 convierten el tioimidato intermedio (IX) en un compuesto de fórmula (I). En general, el calentamiento de los reactivos, o la reacción de los mismos en presencia de un ácido, tenderán a formar los compuestos de fórmula (I). Convenientemente, se emplea una temperatura de 80º a 150º

30 para efectuar una conversión rápida de los compuestos de

10.4.70.



fórmula (I). El ácido puede ser un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, y preferiblemente corresponde al grupo o átomo nucleofílico A que proporciona el anión  $X^-$  de la fórmula (I). La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un medio líquido polar, por ejemplo, un alcohol inferior tal como etanol o butanol, o una mezcla agua/butanol. Las condiciones óptimas de reacción para la formación de los compuestos de fórmula (I) varían de acuerdo con la naturaleza del tioimidato intermedio, el grupo A y el medio líquido empleados.

Los tioimidatos de fórmula (IX) y sus sales de adición de ácido pueden convertirse, a su vez, en los compuestos de fórmula (I) por tratamiento con un ácido, preferiblemente un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, el cual debería corresponder, preferiblemente, a la sal de tioimidato, si se utiliza, y a la sal de tiazolio deseada de fórmula (I). Las sales por adición de ácido de los tioimidatos de fórmula (IX) pueden convertirse también en los compuestos de fórmula (I) por calentamiento de las sales, preferiblemente de las sales por adición de ácido clorhídrico o bromhídrico. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio líquido polar, por ejemplo, un alcohol inferior tal como butanol, convenientemente a una temperatura de 80° a 150°C.

La actividad contra los nematodos de los compuestos de fórmula (I) reside en el catión, y la naturaleza del anión  $X^-$  carece de importancia con tal que la sal sea farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales



5 adecuadas son los haluros, sulfonatos, sulfatos y alcohol-  
-sulfatos, Se prefieren las sales de yoduro, metosulfato  
y p-toluensulfonato, ya que éstas pueden introducirse con-  
venientemente en la etapa de cuaternización mediante el  
10 uso de yoduro de metilo, sulfato de dimetilo y p-toluen-  
sulfonato de metilo. Las sales de bromuro pueden prepararse  
se por el uso de bromuro de metilo. Pueden prepararse  
otras sales por procedimientos convencionales, por ejem-  
plo, reemplazando el anión por doble descomposición de la  
15 sal de 2,3-dimetil-4-Z-tiazolio o de la sal de 2-(R-2,5-  
dimetil-3-pirril)-3-metil-4-Z-tiazolio. Por ejemplo, se  
pueden preparar las sales de cloruro a partir de las sa-  
les de yoduro agitando éstas últimas con cloruro de plata  
en solución alcohólica; y las sales de cloruro y bromuro  
20 se pueden convertir en las sales de yoduro por reacción  
con yoduro potásico, antes o después de su aislamiento a  
partir de la mezcla de reacción.

Para el tratamiento de infecciones por nemato-  
dos en animales de sangre caliente, los compuestos de fórmu-  
20 la (I) se administran convenientemente en composiciones  
farmacéuticas que comprenden los compuestos y un vehículo  
aceptable de los mismos. Puede utilizarse para este propó-  
sito cualquier tipo bien conocido de composición farmacéu-  
tica, pero se prefieren las composiciones para uso oral.  
25 Para la administración de los compuestos de fórmula (I)  
en forma sólida seca, éstos pueden presentarse como cápsu-  
las, gránulos, píldoras, polvos, tabletas, bolas, o en un  
cubo de gelatina, que contengan la cantidad deseada del  
compuesto distribuída en vehículos tales como los que se  
emplean usualmente. Las composiciones se preparan en gene-

30  
10.4.70.



5           ral mezclando íntima y uniformemente el ingrediente acti-  
vo con el vehículo que puede comprender uno o más diluyen-  
tes, cargas, agentes desintegradores y aglutinantes. Las  
bolas y tabletas pueden prepararse por métodos bien cono-  
cidos en la técnica, por ejemplo, por compresión en una  
10           máquina de producción de tabletas. Las tabletas pueden  
formarse de tal modo que se desintegren rápidamente, o pa-  
ra proporcionar una acción prolongada o retardada, o de  
tal manera que den lugar a una liberación predeterminada  
del ingrediente activo a intervalos sucesivos. Las table-  
tas pueden llevar también un recubrimiento. Las cápsulas  
se preparan fácilmente combinando el ingrediente activo  
con cualquier excipiente deseado y llenando la cápsula  
con esta combinación.

15                       Los compuestos de fórmula (I) se pueden admi-  
nistrar también en una preparación líquida o como un com-  
ponente de la alimentación del animal. Las preparaciones  
líquidas pueden comprender una suspensión o solución del  
ingrediente activo en agua o en un aceite mineral o vege-  
20           tal o una emulsión de los mismos. El vehículo líquido pue-  
de estar, a su vez, constituido por uno o más ingredien-  
tes, por ejemplo, diluyentes líquidos, tampones, bacterios-  
táticos, edulcorantes, materia colorante, agentes disper-  
santes, agentes suspendedores y emulsificantes.

25                       El intervalo de dosis unitaria normal para  
los compuestos de fórmula (I) está comprendido entre 5 y  
100 mg de catión por kg de peso del cuerpo del animal que  
se está tratando. El intervalo preferido de dosis unita-  
ria es de 5 a 25 mg/kg.

30                       Así pues, la invención proporciona también un



método para la preparación de los compuestos de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente.

Por consiguiente, la invención proporciona además un método para el tratamiento de una infección por nematodos en animales de sangre caliente o mamíferos (por ejemplo perros, gatos y seres humanos) que comprende la administración (preferiblemente oral) de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) al huésped de la infección. Proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo, y un método de preparación de una tal composición por mezcla de sus componentes.

La invención proporciona también una composición farmacéutica para uso como antihelmíntico que comprende esencialmente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención. Todas las temperaturas se expresan en grados Celsius.

Ejemplo 1

2- { $\beta$ -(1-Fenil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil} -4-(p-bifenil)tiazol metyoduro

Se mezclaron bromuro de p-fenilfenacilo (27,5 g, 0,1 M) y tioacetamida (10 g, 0,133 M), y se calentaron en metanol (150 ml). La mezcla reaccionante desarrolló una reacción fuertemente ácida casi inmediatamente. Después de calentar a 100° durante 1-2 horas, se evaporó una parte del metanol y se añadieron agua y amoníaco, precipitando así la base de tiazol. Esta se recogió y se purifi-

30  
10.4.70.

377139



có por recristalización en metanol y dio cristales incoloros de 2-metil-4-p-bifenilil tiazol (23 g, rendimiento de 90-95%), que fundían a 120-121°C.

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

A una mezcla de 2-metil-4-(p-bifenilil)tiazol metyoduro (7,9 g, 0,02 M) y 1-fenil-2,5-dimetilpirrol-3-carboxialdehído (4,8 g, 0,024 M) en metanol (60 cc) se añadió piperidina (2 cc). La mezcla de reacción se calentó en un baño de vapor durante 3 horas. Se formó un producto de condensación de color anaranjado en un espacio de unos cuantos minutos. Se empleó el período de calentamiento más largo debido a la relativa insolubilidad tanto del compuesto de partida (tiazol metyoduro) como del producto, con objeto de asegurar una transformación casi completa de este reactivo insoluble en el producto insoluble.

Después de filtración y lavado con metanol y éter, se obtuvo 2- $\beta$ -(1-fenil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil-4-(p-bifenilil)tiazol metyoduro. Después de digestiones posteriores con metanol caliente, se obtuvo un producto anaranjado que fundía a 216-218°C.

Se preparó el 1-fenil-2,5-dimetilpirrol-3-carboxialdehído como sigue. Se mezclaron anilina (19 g, 0,2 M), acetoniacetona (23 g, 0,2 M) y ácido acético glacial

30  
10.4.70.



(2 cc), y se calentaron durante media a una hora en un baño de vapor de agua. Al enfriar, se formaron cristales blancos que se recrystalizaron a partir de etanol para dar 2,5-dimetil-1-fenilpirrol (31 a 33 g, rendimiento superior al 95%), que fundía a 51-52°C.

Se añadió gradualmente a dimetilformamida (32 cc, 0,4 M), enfriada en un baño de hielo, oxiclورو de fósforo (15,3 g, 0,1 M) (9 cc). A esta mezcla enfriada, se añadió cuidadosamente 2,5-dimetil-1-fenilpirrol (17 g, 0,1 M), y la mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se calentó durante 2 horas a 100°C (baño de vapor). Se vertió después la mezcla sobre 100 a 200 g de hielo. La mezcla de hielo y agua se alcalinizó a pH 11 con hidróxido acuoso al 50%, y dio cristales blancos del producto aldehídico. Se recogió éste y se recrystalizó a partir de etanol, dando un rendimiento de 18 g (el 90%) de aldehído purificado, de punto de fusión 90-91°C.

#### Ejemplo 2

Por el método del Ejemplo 1 se prepararon los siguientes compuestos.

2- $\left\{ \beta\text{-(1-n-butyl-2,5-dimetil-3-pirril)vinil} \right\}$  -4-(p-bromofenil)-tiazol metyoduro, p.f. 181-182°C;

2- $\left\{ \beta\text{-(1-butyl-2,5-dimetil-3-pirril)vinil} \right\}$  -4-(p-metoxifenil)-tiazol metyoduro, p.f. 148-149°C;

2- $\left\{ \beta\text{-(1-n-butyl-2,5-dimetil-3-pirril)vinil} \right\}$  -4-(p-clorofenil)-tiazol metyoduro, p.f. 169-170°C;

2- $\left\{ \beta\text{-(1-n-butyl-2,5-dimetil-3-pirril)vinil} \right\}$  -4-feniltiazol metyoduro, p.f. 182-183°C;

2- $\left\{ \beta\text{-(1-n-amil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil} \right\}$  -4-feniltiazol metyoduro, p.f. 108-109°C;

30  
10.4.70.

377139

16 ABR



- 2- { $\beta$ -(1-n-amil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil} -4-(p-clorofenil)-tiazol metyoduro, p.f. 181-182°C;
- 2- { $\beta$ -(1-fenil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil} -4-(p-bromofenil)-tiazol metyoduro (monohidrato), p.f. 222-223°C;
- 5 2- { $\beta$ -(1-n-amil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil} -4-(p-bromofenil)-tiazol metyoduro (semihidrato), p.f. 175-176°C;
- 2- { $\beta$ -(1,2,5-trimetil-3-pirril)vinil} -4-(p-bromofenil)-tiazol metyoduro, p.f. 228-229°C;
- 10 2- { $\beta$ -(1,2,5-trimetil-3-pirril)vinil} -4-(p-clorofenil)-tiazol metyoduro, p.f. 229-230°C;
- 2- { $\beta$ -(1,2,5-trimetil-3-pirril)vinil} -4- $\beta$ -naftiltiazol metyoduro, p.f. 221-222°C;
- 2- { $\beta$ -(1,2,5-trimetil-3-pirril)vinil} -4-p-bifenililtiazol metyoduro (semihidrato), p.f. 222-223°C;
- 15 2- { $\beta$ -(1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil} -4-p-bifenililtiazol metyoduro, p.f. 227-228°C;
- 2 { $\beta$ -(1-etil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil} -4-p-bifeniltiazol metyoduro (hidrato), p.f. 192-193°C;
- 2- { $\beta$ -(1-fenil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil} -4-feniltiazol metyoduro, p.f. 223-224°C;
- 20 2- { $\beta$ -(1-etil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil} -4-feniltiazol metyoduro, p.f. 208-210°C;
- 2- { $\beta$ -(1,2,5-trimetil-3-pirril)vinil} -4-feniltiazol metyoduro, p.f. 228-230°C.

25 Ejemplo 3

Bromuro de 2- { $\beta$ -(1-fenil-2,5-dimetil-3-pirril)vinil} -3-metil-4-p-bifenililtiazolio.

Una solución de cloroacetmetilamida (Jacobs y Heidelberger, J. Biol. Chem., 1915, 21, 145) (53,75 g) y trifenilfosfina (144 g) en benceno (125 ml) se calentó

30  
10.4.70.

377139



en un baño a 100° durante 24 horas. Se recogió el sólido y se lavó con benceno. Este cloruro de N-metilcarbamoilmetiltrifenilfosfonio tenía un p.f. de 252° (con efervescencia).

5                   A una solución enfriada con hielo y agitada de esta sal de fosfonio (18,5 g) y 2,5-dimetil-1-fenilpirrol-3-aldehído (9,95 g) en metanol (100 ml) se añadió lentamente una solución de metóxido sódico preparada disolviendo sodio (1,25 g) en metanol (50 ml). La mezcla se  
10                   agitó durante una hora más a la temperatura ambiente, se añadió agua y se evaporó la mayor parte del metanol. La mezcla residual se extrajo con éter, y el extracto etéreo se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en metanol y se dejó cristalizar. La 3-(2,5-dime-  
15                   til-1-fenilpirrol)-3-il)acrilometilamida resultante formaba prismas incoloros de un hidrato (p.f. 85-90°) que, por secado, se convirtieron en la amida anhidra, p.f. 157 -  
158°.

                  La amida precedente (6,4 g) se disolvió en piridina (50 ml), se añadió pentasulfuro de fósforo (3 g) y se calentó a reflujo la mezcla con agitación mecánica durante 30 minutos. Se vertió la mezcla sobre agua y el aceite insoluble se extrajo con cloroformo, secándose el extracto y evaporándose. El residuo se purificó por cromatografía sobre alúmina en solución clorofórmica para dar 3-(2,5-  
20                   dimetil-1-fenilpirrol-3-il)acrilotiometilamida en forma de un material vítreo de color amarillo.

                  Una solución de la tioamida (2 g) y bromuro de p-fenilfenacilo (2,05 g) en acetona (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Se recogió el sólido amarillo  
30  
10.4.70.

16 ABR



brillante que se había separado de la solución. Este bromhidrato de p-fenilfenacil-N-metil-3-(2,5-dimetil-1-fenilpirrol-3-il)acrilotioimidato tenía un p.f. de 165<sup>o</sup> (con efervesc.), que no cambió por recristalización a partir de etanol-éter.

El bromhidrato de tioimidato anterior (1 g) se calentó en el baño de vapor con ácido bromhídrico (5 ml, del 47%) durante 25 minutos. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se neutralizó por adición de solución de hidróxido sódico. Se recogió el sólido y se recristalizó a partir de etanol para dar prismas de color pardo claro, p.f. 202<sup>o</sup> (con efervesc.), de bromuro de 2- $\left\{ \beta \text{-}(1\text{-fenil-}2,5\text{-dimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$ -3-metil-4-p-bifenilil-tiazolio.

El tratamiento de una solución metanólica del bromuro con yoduro potásico acuoso dio el yoduro correspondiente, p.f. 216<sup>o</sup> (con descomp.).

#### Ejemplo 4

Bromuro de 2- $\left\{ \beta \text{-}(1,2,5\text{-trimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$ -3-metil-4-p-bromofeniltiazolio.

(a) A partir de 1,2,5-trimetilpirrol-3-aldehído y cloruro de N-metilcarbamoilmetiltrifenilfosfonio, en las condiciones descritas en el Ejemplo 3, se preparó 3-(1,2,5-trimetilpirrol-3-il)acrilometilamida, que recristalizó a partir de metanol en prismas incoloros, p.f. 214-216<sup>o</sup>.

Por tratamiento con pentasulfuro de fósforo en solución en piridina como se ha descrito en el Ejemplo 3, la amida se convirtió en 3-(1,2,5-trimetilpirrol-3-il)acrilotiometilamida, cristalizando a partir de metanol en placas amarillas brillantes, p.f. 153-154<sup>o</sup>.

30  
10.4.70.

16 APR 1964

Una solución de esta tioamida (1,04 g) y bromuro de p-bromofenacilo (1,4 g) en acetona (20 ml) se hirvió a reflujo. El sólido amarillo que se separó pronto de la solución se recogió al cabo de 1 hora, y se recristalizó en metanol para dar prismas de color amarillo intenso, p.f. 180° (descomp.), de bromhidrato de p-bromofenacil-N-metil-3-(1,2,5-trimetilpirrol-3-il)acrilotioimida to.

Se hirvieron durante 15 minutos este bromhidrato de tioimidato (1 g) en metanol (25 ml) y ácido bromhídrico (2,5 ml del 47%). Al enfriar, la solución depositó prismas de color amarillo intenso, p.f. 216° (descomp.), de bromuro de 2-β-(1,2,5-trimetil-3-pirril)vinil-3-metil-4-p-bromofeniltiazolio.

El yoduro correspondiente, preparado a partir del bromuro utilizando solución de yoduro potásico, tenía un p.f. de 228° (descomp.).

(b) Una solución de 3-(1,2,5-trimetilpirrol-3-il)acrilotiometilamida (1,04 g) y bromuro de p-bromofenacilo (1,4 g) en etanol (30 ml) que contenía ácido bromhídrico (0,5 ml de 47%) se calentó a reflujo durante 1 1/4 horas. Se enfrió la solución de color oscuro, y los cristales se recogieron y se recristalizaron en metanol para dar prismas de color amarillo intenso, p.f. 216° (descomp.), de bromuro de 2-β-(1,2,5-trimetil-3-pirril)vinil-3-metil-4-p-bromofeniltiazolio.

Ejemplo 5

Se preparó una tableta a partir de los siguientes ingredientes:

10.4.70.

377139



- 5
- i) 2- $\left\{ \beta\text{-}(1\text{-fenil-2,5-dimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$ -4-p-bifenililtiazol metyoduro  
(calculado como la base) 250 mg
  - ii) Lactosa F.B. 100 mg
  - iii) Almidón F.B. 50 mg
  - iv) Gelatina 8 mg
  - v) Estearato magnésico F.B. 5 mg

10 Los ingredientes i), ii), y la mitad de iii) se mezclaron y se granularon con una solución de iv) en etanol acuoso al 50% (vol/vol). El resto de iii) y el estearato magnésico v) se añadieron a los gránulos secados y la mezcla se comprimió para formar tabletas.

#### Ejemplo 6

15 Se preparó una suspensión pediátrica, que contenía 2- $\left\{ \beta\text{-}(1\text{-fenil-2,5-dimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$ -4-p-bifenililtiazol metyoduro equivalente a 50 mg de base en cada 5 ml, a partir de los siguientes ingredientes:

- 20
- i) 2- $\left\{ \beta\text{-}(1\text{-fenil-2,5-dimetil-3-pirril})\text{vinil} \right\}$ -4-p-bifenililtiazol metyoduro equivalente a 50 mg base/5 ml
  - ii) Composición de Tragacanto en Polvo, F.B. 4,0 g
  - iii) Jarabe F.B. 20,0 ml
  - iv) Glicerina F.B. 5,0 ml
  - v) Hidroxibenzoato de metilo, F.B. 0,1 g
  - 25 vi) Agua purificada, F.B. hasta 100,0 ml

30 Se preparó una pasta de i) y ii) utilizando iii) y iv). El ingrediente v) se disolvió en la mayor parte de vi), con ayuda de calor, y la solución se utilizó para diluir la pasta previamente preparada. Se ajustó el volumen de la suspensión resultante utilizando el resto

10.4.70.

16 A 1970

del agua purificada.

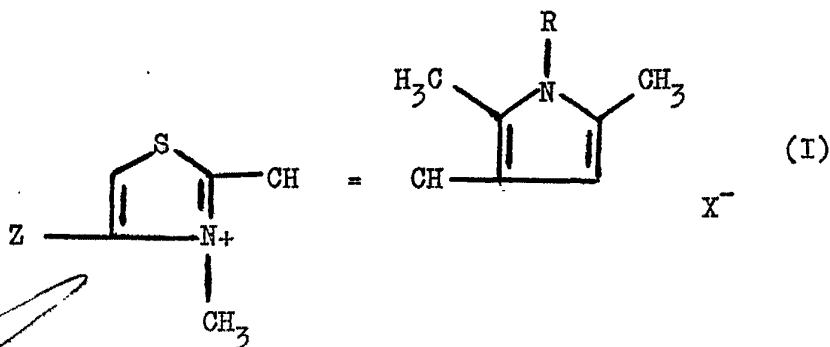
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 7 de Marzo de 1.969, bajo el número 12158/69, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1.- Un método de preparar una sal de pirrilvinitiazolio de fórmula (I)

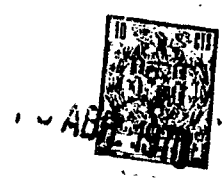


*[Handwritten signature]*

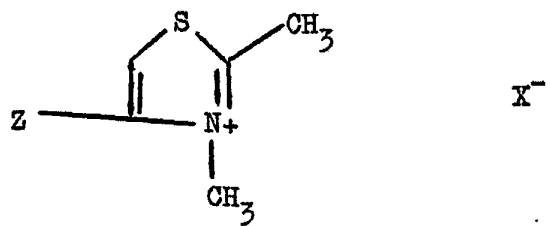
en la cual R es un alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, Z es fenilo, p-halofenilo, p-alcoxifenilo en el cual el alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono, bifenililo, p-alco

15  
10.4.70.

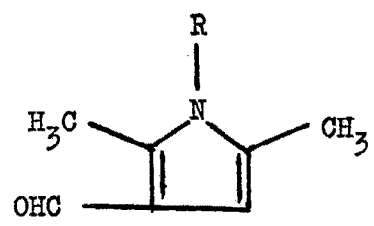
**377139**



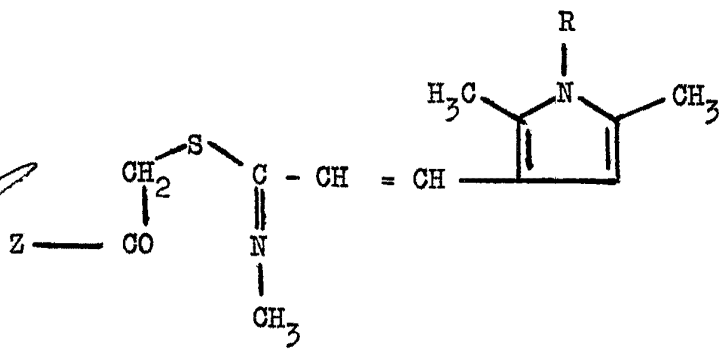
xibifenililo en el cual el alcoxi tiene de uno a seis átomos de carbono o naftilo; y X<sup>-</sup> es el anión de un ácido farmacéuticamente aceptable, caracterizado por a) se hace reaccionar un compuesto de tiazolio de fórmula



5 con un aldehido de fórmula



en la que R, Z y X<sup>-</sup> son según se ha definido anteriormente, y convertir opcionalmente la sal de fórmula (I) en la sal de otro ácido; b) efectuar el cierre de anillo de un tioimidato de fórmula



10  
10.4.70.

o una sal por adición de ácido del mismo, en la cual R



y Z son como se definieron anteriormente, y convertir opcionalmente la sal de fórmula (I) en la sal de otro ácido.

5 2.- Un método según la reivindicación 1(a) o 1(b), caracterizado porque R es un grupo fenilo o es un grupo alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y Z es fenilo, p-halofenilo o p-alcoxifenilo, en el cual el alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

10 3.- Un método según las reivindicaciones 1(a) o 1(b), caracterizado porque R es un grupo fenilo o es un grupo alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y Z es bifenililo o p-alcoxibifenililo, en el cual el alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

15 4.- Un método según las reivindicaciones 1(a) o 1(b), caracterizado porque R es un grupo fenilo o es un grupo alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y Z es naftilo.

20 5.- Un método según las reivindicaciones 1(a) o 1(b), en el cual R es un grupo fenilo, caracterizado porque el grupo fenilo está sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos alcohilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono o grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

25 6.- Un método según la reivindicación 1(a), caracterizado porque  $X^-$  es el anión de un ácido de haluro de hidrógeno.

7.- Un método según la reivindicación 1(a) caracterizado porque  $X^-$  es el ion metosulfato o el ion p-toluensulfonato.

30 8.- Un método según la reivindicación 1(a),

10.4.70.

377139

16 ABR 1970



caracterizado porque la reacción es efectuada en presencia de un catalizador básico.

9.- Un método según la reivindicación 8, caracterizado porque el catalizador básico es piperidina.

5 10.- Un método según la reivindicación 8, caracterizado porque el catalizador básico es pirrolidina o N-metilpirrolidina.

10 11.- Un método según la reivindicación 8, caracterizado porque el catalizador básico es un alcóxido o un hidróxido de metal alcalino.

12.- Un método según la reivindicación 1(a) caracterizado porque la reacción es efectuada en presencia de un medio líquido polar.

15 13.- Un método según la reivindicación 12, caracterizado porque el medio líquido polar es un alcohol inferior, tal como metanol o etanol.

14.- Un método según la reivindicación 12, caracterizado porque el medio líquido polar es sulfóxido de dimetilo o sulfolano.

20 15.- Un método según la reivindicación 1(a) caracterizado porque la reacción es efectuada a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción.

25 16.- Un método según la reivindicación 1(a) caracterizado porque se hace reaccionar una sal de 2,3-dimetil-4-(p-bifenilil)-tiazolio con 1-fenil-2,5-dimetilpirrol-3-carboxaldehído.

17.- Un método según la reivindicación 16, caracterizado porque la sal de tiazolio es un haluro.

18.- Un método según la reivindicación 17, caracterizado porque la sal de tiazolio es el yoduro.

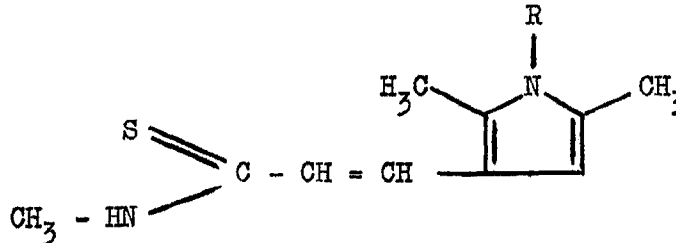
30

10.4.70.

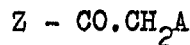
16 ABR



19.- Un método según la reivindicación 1(b) caracterizado porque el tioimidato es formado in situ por reacción entre una tioamida de fórmula



y un derivado de fenacilo de fórmula



5 en la que R y Z son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y A es un grupo o átomo nucleofílico.

20.- Un método según la reivindicación 19, ca  
10 racterizado porque el grupo o átomo nucleofílico A corresponde al anión X<sup>-</sup> de la sal de pirrilviniltiazolio.

21.- Un método según la reivindicación 20, en el cual A es un átomo de cloro, bromo o yodo, o es un grupo metosulfato o p-toluensulfonato.

22.- Un método según la reivindicación 1(b)  
15 caracterizado porque el tioimidato está presente como su sal por adición de ácido de cloruro de hidrógeno o de bromuro de hidrógeno.

23.- Un método según la reivindicación 1(b)  
20 caracterizado porque la reacción es realizada a una temperatura de 80 a 150°C.

10.4.70.

24.- Un método según la reivindicación 1(b)

377139



caracterizado porque la reacción es realizada en presencia de un ácido.

25.- El método según la reivindicación 24, caracterizado porque el ácido es un ácido mineral.

5 26.- Un método según la reivindicación 24, caracterizado porque el ácido corresponde al anión X<sup>-</sup> de la sal deseada de pirrilviniltiazolio.

10 27.- Un método según la reivindicación 25, caracterizado porque el ácido es ácido clorhídrico o bromhídrico.

28.- Un método según la reivindicación 1(b) caracterizado porque la reacción es realizada en presencia de un medio líquido polar:

15 29.- Un método según la reivindicación 28, caracterizado porque el medio líquido polar es un alcohol inferior, tal como etanol o butanol.

20 30.- Un método según la reivindicación 19, caracterizado porque se hace reaccionar 3-(2,5-dimetil-1-fenilpirrol-3-il)acrilotiometilamida con un haluro de p-fenilfenacilo, para producir N-metil-3-(2,5-dimetil-1-fenilpirrol-3-il)acrilotioimidato de p-fenilfenacilo.

25 31.- Un método según la reivindicación 1(b) caracterizado porque se efectúa el cierre de anillo de N-metil-3-(2,5-dimetil-1-fenilpirrol-3-il)acrilotioimidato de p-fenilfenacilo o una sal por adición de ácido del mismo.

32.- Un método de preparar una sal de pirrilviniltiazolio.

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

30  
10.4.70.

377 139

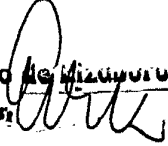
16 ABR

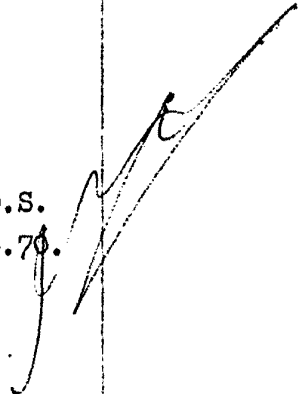


Esta Memoria consta de veinticinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 ABR. 1970

P. A.

Alberto de Mizauru  
For Podes; 

G.D.S.  
10.4.70. 

377139