

RAN 4464/14



319476

319476

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UNA COMPOSICION PARA COMBATIR LA COCCIDIOSIS EN LAS AVES DE CORRAL", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A., domiciliada en BASEL (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a composiciones que comprenden una 2,4-diamino-5-(2',4',5'-bencilotrisubstituido)pirimidina y una sulfanilamida, así como a la administración de estas composiciones a las aves de corral.

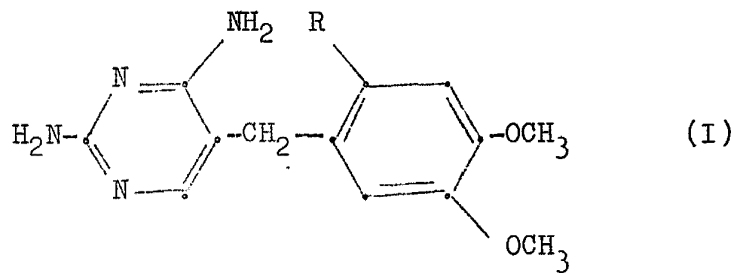
5. Las composiciones aquí expuestas comprenden una sulfanilamida, es decir, sulfadimetoxina (N¹-(2,6-dimetoxi-4-pirimidinil)sulfanilamida), sulfaquinoxalina (N¹-(2-quinoxalinil)sulfanilamida) o sulfametoxazol (3-sulfanilamido-5-metilisoxazol), en combinación con una 2,4-diamino-5-

POOR
QUALITY



319476

--(2',4',5'-bencilotrisustituido)pirimidina de la fórmula



donde R es metoxi, metilo o etilo.

- Se emplean de alrededor de 0,01 a alrededor de 20 partes, y preferentemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 2,5 partes, en peso, de una 2,4-diamino-5-(2',4',5'-bencilotrisustituido)pirimidina de la fórmula I por parte en peso de la sulfanilamida. Estas composiciones son útiles para la prevención y el tratamiento de la coccidiosis en las aves de corral; por ejemplo, en los polluelos, para el tipo cecal causado por la Eimeria tenella y el tipo intestinal causado por ocho tipos, a lo menos, de Eimeria, a saber, E. acervulina, E. brunetti, E. Hagani, E. máxima, E. mivati, E. mitis, E. necatrix y E. Praecox. Con las composiciones aquí expuestas se evita o se cura también eficazmente la coccidiosis en los pavos causada, por ejemplo, por E. meleagritidis,



319476

- E. gallopavonis, E. adenoides, etc. La actividad de estas composiciones contra la coccidiosis es mucho mayor que el simple efecto aditivo de los dos componentes empleados independientemente, es decir, las pirimidinas de la fórmula I potencian muy intensamente la actividad anticoccidiósica de la sulfadimetoxina, la sulfaquinoxalina y el sulfametoxazol. Las composiciones aquí expuestas son también eficaces contras las razas de Eimeria que resultan resistentes a las sulfanilamidas antes citadas, empleadas solas o en combinaciones entre sí (o sea una combinación de dos, o hasta de todas las tres, sulfanilamidas antes citadas).
- 5.
- 10.

- El hecho de que estas composiciones sean muy activas contra la coccidiosis resulta completamente sorprendente, pues otras pirimidinas estrechamente relacionadas no potencian la actividad anticoccidiósica de las sulfanilamidas citadas antes. Por ejemplo, la 2,4-diamino-5-(2',3',4'-trimetoxibencil)pirimidina, la 2,4-diamino-(2',3',4',6'-tetrametoxibencil)pirimidina, la 2,4-diamino-5-(2',4',5'-triclorobencil)-pirimidina, la 2,4-diamino-5-(2',4',5'-trimetilbencil)pirimidina, etc., no potencian la actividad de las sulfanilamidas antes citadas contra la E. tenella a dosis comparables. Por otra parte, las composiciones aquí expuestas son activas contra una amplia gama de infecciones bacterianas patógenas de las aves de corral, por ejemplo contra S. aureus, P. multocida, H. gallinarum, E. coli, etc. Esto es una ventaja destacada de dichas composiciones, pues con frecuencia las aves de
- 15.
- 20.
- 25.



319476

corral contra infecciones bacterianas al mismo tiempo que infecciones occidiósicas y las composiciones de este invento resultan útiles para tratar o prevenir unas y otras.

Las composiciones aquí expuestas se administran

5. a las aves de corral incorporando las composiciones a comestibles para las aves, por ejemplo alimentos o piensos sólidos o líquidos. Normalmente, las concentraciones en los alimentos o piensos sólidos abarcan de un 0,005 a un 0,05%, y de preferencia de un 0,01 a un 0,05%, de una sulfanilamida y de
10. 0,001 a un 0,050%, y de preferencia de un 0,005 a un 0,025%, de una pirimidina de la fórmula I, en relación al peso de comestible, cuando se persiguen fines profilácticos, es decir, impedir o suprimir la incidencia de la coccidiosis en las aves exentas de coccidiosis. Para el tratamiento de las aves
15. de corral afectas de coccidiosis, se emplean normalmente de un 0,005 a un 0,1% y de preferencia de un 0,01 a un 0,05%, de una sulfanilamida y de un 0,001 a un 0,1 y de preferencia de un 0,005 a un 0,025%, de una pirimidina de la fórmula I. En lugar de emplear las composiciones anteriores en los piensos,
20. se las puede emplear, con las mismas concentraciones, en el agua de bebida u otro líquido ingerible. En todo caso, se permite que las aves se alimenten o beban ad libitum.



319476

- Si se desea, estas combinaciones pueden usarse en forma de una mezcla previa, es decir, combinadas con un material diluyente atóxico para las aves, que puede ser una ración o mezcla alimenticia, por ejemplo una papilla para aves de corral; un producto en grano, por ejemplo harina de maiz, maiz machacada, granos secos de los destiladores de maiz, soja molida, sémola de soja, harina de soja, salvado de trigo, harina de maiz, arros triturado, salvado de arroz, avena desmemuzada, harina de avena, granos de las cervecerias, gérmenes o vástagos de la malta, etc.; un mineral pulverulento, por ejemplo piedra caliza, harina de cáscaras de ostras, sal, arcilla, talco, etc.; un producto animal secundario, por ejemplo harina de pescado, solubles de pesvado seco, ratazos de carne, residuos de las grasas, harina de huesos, suero seco, sólidos de la leche desecada, etc.; y diversos vehículos, tales como micelios de antibióticos, solubles de fermentación, solubles de los destiladores, solubles de las melazas, levadura desecada, harina de agríos secos, etc. La concentración de estos componentes en la mezcla previa puede abarcar de un 1,25 a un 25% de una sulfanilamida y de un 0,25 a un 25% de una pirimidina de la fórmula I. También puede emplearse un concentrado o dispersión líquidos de la concentración anterior, en los que el material diluyente sea agua u otro líquido ingerible. La mezcla previa puede ser luego añadida al pienso para las aves (o al agua si se trata de un concentrado líquido
- 5,
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



= 6 =

319476

do) por el criador avícola o por un fabricante de alimentos para aves de corral, a fin de obtener la concentración final deseada de las composiciones para tratar las aves.

5. Se entiende que las pirimidinas de la fórmula I pueden emplearse tal cual son o en forma de una sal de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable.

10. El uso de la expresión "comestible para aves de corral" en esta descripción debe entenderse que significa cualquier composición, sólida o líquida, que sea ingerible oralmente por las aves de corral, incluyendo, por ejemplo, grano, papilla, desechos, comestibles pulvulentos, agua u otros comestibles líquidos, los materiales diluentes atóxicos para las aves de corral indicados antes como ingredientes de las mezclas previas, etc.

15. El invento se comprenderá mejor atendiendo a los ejemplos que siguen, los cuales se dan únicamente con fines ilustrativos y no implican límite para el invento.



319476

EJEMPLO 1.

Una papilla para aves de corral se mezcló con 0,01 partes en peso de 2,4-diamino-5-(2',4',5'-trimetoxibencil)-pirimidina y 0,02 partes en peso de sulfametoxina. La papilla se suministró, ad libitum, a 50 polluelos no infectados. Al cabo del tercer día de alimentación, se inocularon los polluelos con E. tenella, E. acervulina y E. necatrix, por administración oral de una suspensión de los tres organismos. Ninguno de los polluelos mostró síntomas de coccidiosis y no hubo mortalidad. Un grupo de control no tratado, pero inoculado, de 50 polluelos mostró del 40 al 70% de mortalidad.

EJEMPLO 2.

Se inocularon con E. tenella unos polluelos de 4 semanas y se los dividió en dos grupos. A unos grupos de 10 polluelos se administraron 0,005% de 2,4-diamino-5-(2',4',5'-trimetoxibencil)-pirimidina y 0,025% de sulfaquinoxalina en el agua de la bebida, por un período de 6 días a contar desde 48 a 96 horas a partir de la inculación. No hubo mortalidad. Los grupos inoculados que recibieron agua sola mostraron del 20 al 50% de mortalidad.



319476

EJEMPLO 3.

Se mezcló una papilla para pavos con 0,0125 partes en peso de 2,4-diamino-5-(2',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina y 0,025 partes en peso de sulfametoxazol y se suministró ad libitum a los pavos. Unos grupos de 10 pavos cada uno, que se alimentaron durante 3 o mas días con la papilla tratada y luego se inocularon con E. gallopavonis, no mostraron mortalidad. Grupos inoculados que recibieron alimento corriente manifiestan del 10 al 25% de mortalidad.

10.

EJEMPLO 4.

Se mezcló una papilla para aves de corral con 0,01 partes en peso de 2,4-diamino-5-(4',5'-dimetoxi-2'-metilbencil)-pirimidina y 0,01 parte en peso de sulfadimetoxina. Se suministró la papilla a tres grupos de 10 polluelos cada uno, ad libitum. Después del tercer día de esta alimentación, se inocularon los polluelos con E. tenella, raza resistente a la sulfaquinoxalina, por administración oral de una suspensión del organismo. Ninguno de los polluelos alimentados con la mezcla potenciada pereció, en tanto que la mortalidad en el grupo de control no tratado, pero inoculado fue del 40%. Los polluelos tratados con 0,020 partes en peso de sulfadimetoxina mostraron 70% de mortalidad.

15.

20.



319476

EJEMPLO 5.

Se mezcló una papilla para aves de corral con 0,0075 partes en peso de 2,4-diamino-5-(2'-etil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina y 0,0175 partes en peso de sulfadimetoxina.

5. Con la papilla se alimentaron ad libitum 20 polluelos no infectados. Al cabo del tercer día de alimentación, se inocularon los polluelos con E. maxima y E. brunetti por administración de una suspensión de los dos organismos. Ninguno de los polluelos manifestó síntomas de coccidiosis, no se produjo mortalidad. Un grupo de control de 20 polluelos, no tratados pero inoculados, mostró 20% de mortalidad.

Dado que las pirimidinas de la fórmula I son compuestos nuevos, se exponen, para completar, procedimientos para su preparación.

15. Preparación de la 2,4-diamino-5-(2',4',5'-trimetoxibencil)-
-pirimidina.

20. Se agitaron en reflujo durante 1 hora acetiltimina (34 g = 0,2 moles), cloroformo (sin alcohol; 250 cc), N-bromosuccinimida (39 g = 0,22 moles) y peróxido de benzilo (2 g), de lo que resultó una solución límpida de color anaranjado. Se transfirió la solución a un vaso de precipitados de 1 litro y se la enfrió hasta iniciarse la cristalización. Se añadió gradualmente heptano (350 cc) a medida



- que se proseguía la cristalización. Los cristales, mezcla del producto y de succinimida, se filtraron por succión. La separación del producto de los vestigios de bromo-succinimida se efectuó agitando la torta del filtro con una solución
5. 10 g de bisulfito sódico en 400 cc de agua enfriada con hielo, por 5 a 10 minutos, y filtrando por succión. Se lavó dos veces sobre el filtro, con 200 cc de agua enfriada con hielo cada vez y luego con un poco de éter y se exprimió hasta la mayor sequedad posible. Se secó el producto en vacío sobre P_2O_5 durante 24 horas y, recristalizando en benceno seco, se obtuvo la 1-acetil-2,4-diceto-5-bromotimina-1,2,3,4-tetrahidropirimidina (acetilbromotimina), que fundió a 168° .

- A una solución de acetilbromotimina (9,88 g = 0,02 moles) y 1,3,4-trimetoxibenceno (8 g = 0,0475 moles) en nitrobenceno (20 cc), calentada a $85-90^\circ$, se añadió cloruro mercúrico (5,6 g = 0,02 moles). Se inició inmediatamente reacción exotérmica, con desprendimiento de bromuro de hidrógeno, la temperatura subió hasta 110° y se desarrolló un intenso verde de complejo de cloruro mercúrico. Después de mantener durante 10 minutos la temperatura a 110° , se dejó enfriar la mezcla, se la agitó con una solución de 10 g de yoduro sódico en 25 cc de solución acuosa 3-n de hidróxido sódico, para descomponer el complejo de cloruro mercúrico del producto, se extrajo con éter, para eliminar el nitrobenceno,
- 15.
- 20.
- 25.



- y se neutralizó con ácido acético la capa acuosa. El producto se depositó en forma cristalina y fue recogido por filtración con un embudo de succión. Para purificar el producto, se lo suspendió en 25 cc de agua caliente, se agregó solución de
5. hidróxido sódico (10 cc), para disolver el material, se trató la solución con carbón y se acidificó el filtrado con ácido acético, mientras se refrigeraba. Se obtuvo 5-(2',4',5'-trimetoxibencil)-uracilo, en forma de un polvo cristalino blanco, de punto de fusión 238-239°.
10. 21 g (0,072 moles) de 5-(2',4',5'-trimetoxibencil)uracilo se sometieron a reflujo, durante 3 horas y agitando, con oxicloruro de fósforo (140 cc) y dimetilnilina (5 cc). Se destiló en vacío, en baño de agua, el exceso de oxicloruro de fósforo y se suspendió el residuo con agua helada. El
15. material no disuelto se extrajo con éter y la capa etérea se lavó con solución 1-n de hidróxido sódico y luego con agua. Después de la evaporación del éter, se obtuvo 2,4-dicloro-5-(2',4',5'-trimetoxibencil)-pirimidina, de punto de fusión 95-96°, en forma de cristales blancos.
20. Se trató en autoclave 2,4-dicloro-5-(2',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina (18,2 g = 0,055 moles) con amoníaco metanólico (300 cc, saturado a 10°), a 150-160°, durante 6 horas. Dejando enfriar la solución, parte del producto



319476

- cristalizó y fue recogido por filtración. Se evaporó el filtrado en baño de vapor, se suspendió el residuo cristalino con 50 cc de solución acuosa 3-n de hidróxido sódico y se recogieron por filtración los cristales no disueltos. Para
5. purificar el material, se disolvieron en 100 cc de ácido acético al 10%, caliente, los productos combinados, se trató la solución con carbón y se precipitó el material por adición de un exceso de solución acuosa de hidróxido sódico al 20%. Se obtuvo 2,4-diamino-5-(2',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina,
10. de punto de fusión 213°.

Preparación de 2,4-diamino-5-(4',5'-dimetoxi-2'-metilbencil-pirimidina.

- Se calentaron a 70-80°, en agitación, acetilbromoti-
15. mina (62 g = 0,25 moles), 3,4-dimetoxitolueno (45 g = 0,3 moles) y nitrobenceno (50 cc). Se añadió cloruro mercúrico (35 g = 0,125 moles). Se inició una reacción con desprendimiento de calor, de modo que la temperatura subió espontáneamente hasta 105-110°. Todo el material entró en disolución
20. límpida, con desprendimiento de bromuro de hidrógeno. Durante 5 minutos se mantuvo la temperatura a 105-110° y luego se dejó enfriar la mezcla reaccional. Se descompuso el complejo mercúrico del producto agitándolo con una solución de 60 g de yoduro sódico en 300 cc de solución 3-n de hidró-
25. xido sódico y se eliminó el nitrobenceno por extracción con



319476

- éter. Se precipitó el producto, en forma cristalina, por adición de 60 cc de ácido acético a la capa acuosa. Se filtró por succión, se lavó con solución diluida de yoduro sódico y se purificó disolviendo el producto, en caliente, en
5. 400 cc de agua y 70 cc de solución acuosa 3-n de hidróxido sódico, clarificando la solución por filtración y reprecipitando con 30 cc de ácido acético. El rendimiento, de 39 g de 5-(4,5-dimetoxi-2-metilbencil)uracilo, correspondió al 57% del teórico. El punto de fusión fue de 283-284°.
10. Se sometieron a reflujo y agitación durante 3 horas 5-(4,5-dimetoxi-2-metilbencil)uracilo (33 g = 0,115 moles), oxiclóruo fosfórico (130 cc) y dimetilánilina (2 cc). Se destiló en vacío el exceso de oxiclóruo fosfórico y se suspendió con agua helada el residuo siruposo. El producto cristalizó y fue recogido por filtración. Se le lavó sobre el
15. filtro con agua y luego con un poco de alcohol enfriado con hielo. Después de recristalizado en etanol, el producto, 2,4-dicloro-5-(4',5'-dimetoxi-2'-metilbencil)-pirimidina, fundió a 110°. El rendimiento, de 29 g, correspondió al 79%
20. del teórico.
- Se trató en autoclave a 150-160°, durante 6 horas, 2,4-dicloro-5-(4',5'-dimetoxi-2'-metilbencil)pirimidina (29 g = 0,092 moles) con amoníaco metanólico (300 cc, satu-
- 25.



319476

rado a 0º). Después de dejar enfriar, la mayor parte del producto (17 g) quedó cristalizada y fue filtrada por succión. Por evaporación de las aguas madres se obtuvo una segunda partida (5 g). El rendimiento, de 22 g, correspondió al 86,5% del teórico. De punto de fusión de 233º.

Para purificar el producto, 2,4-diamino-5-(4',5'-dimetoxi-2'-metilbencil)pirimidina, se le disolvió en 150 cc de ácido acético al 20%, caliente, se trató la solución con carbón y se precipitó el producto por adición de un exceso de solución acuosa de hidróxido sódico al 25%, para obtener cristales blancos, de punto de fusión 230º.

Preparación de 2,4-diamino-5-(2'-etil-4',5'-dimetoxibencil)-pirimidina

En baño de vapor y con exclusión de la humedad se calentaron a 90-100º 4-etilveratrol-(1-etil-3,4-dimetoxibenceno) (20 g = 0,12 moles), acetilbromotimina (30 g = 0,12 moles), nitrobenceno (50 cc) y cloruro mercuríco (16,5 g = 0,6 moles), hasta que la reacción hubo remitido (15 a 20 minutos). Se virtió la solución resultante en una solución de yoduro sódico (40 g) en hidróxido sódico acuoso (300 cc, 3-normal) y se sacudió repetidamente el nitrobenceno con benceno. Después de neutralización con ácido acético, la capa acuosa dió 25 g (75,5%) de 5-(2-etil-4,5-dimetoxibencil)uracilo, de punto de fusión 219-220º.



319476

- Se sometieron a reflujo y agitación durante 4 horas 5-(2-etil-4,5-dimetoxibencil)uracilo (21 g = 0,076 moles), oxiclорuro fosfórico (84 cc) y dietilanilina (1,5 cc). Se eliminó el exceso de oxiclорuro fosfórico por destilación en vacío en un baño de agua caliente y se descompuso con agua helada el residuo siruposo. Se extrajo con acetato de etilo la 2,4-dicloro-5-(2'-etil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina, que quedó en forma de un residuo cristalino después de la evaporación del disolvente. Se obtuvieron 20 g (81%) de material recristalizado (en metanol), de punto de fusión 71-72°.

- Se trataron en autoclave a 140-160°, durante 6 horas, 20 g de 2,4-dicloro-5-(2'-etil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina y 300 cc de amoníaco metanólico, saturado a 0°. Después de dejar enfriar, cristalizó en parte la 2,4-diamino-5-(2'-etil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina. El resto se obtuvo por evaporación de las aguas madres. Recristalizado en etanol al 60%, el producto, 2,4-diamino-5-(2'-etil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina, se obtuvo en cristales incoloros, fundentes a 206-207°.

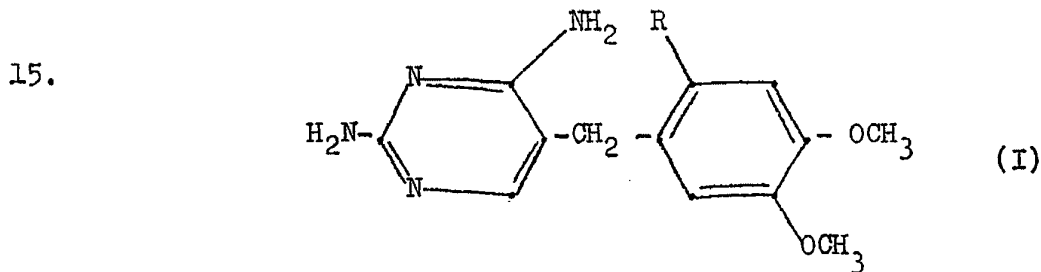
319476
319476

- 16 -

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades estadounidenses núm. 410.710, del 12 de noviembre de 1.964; núm 410.793 del 12 noviembre de 1.964 y núm. 460.834 del 2 de Junio de 1.965, existiendo en todas ellas unidad de invención:

1. Procedimiento para obtener una composición para combatir la coccidiosis en las aves de corral, que comprende incorporar a: (a) una sulfanilamida elegida en el grupo constituido por la sulfadimetoxima, la sulfaquinoxalina y el sulfametoxazol; (b) una pirimidina de la fórmula



319476

- 17 -

319476



donde R es metoxi, metilo o etilo,

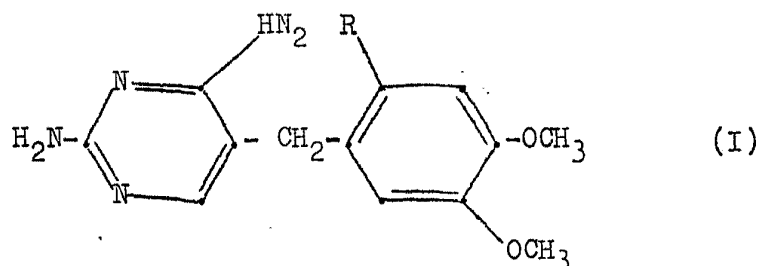
- o una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I con un ácido fisiológicamente aceptable, en la proporción de alrededor de 0,01 a alrededor de 20 partes en peso de (b) por parte en peso de (a).
5. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque en la composición existen de alrededor de 0,1 a alrededor de 2,5 partes de peso de (b) por parte en peso de (a).
10. 3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula I es la 2,4-diamino-5-(2',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina.
15. 4. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula I es la 2,4-diamino-5-(2'-metil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina.
20. 5. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula I es la 2,4-diamino-5-(2'-etil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina.
6. Procedimiento, según la reivindicación 1, carac-

319476

319476

- 18 -

torizado porque el comestible para alimentar ad libitum las aves de corral, comprende un comestible para aves de corral provisto de un 0,001 a un 0,1% en peso de una pirimidina de la fórmula



10. donde R es metoxi, metilo o etilo,
o una sal suya de adición de ácido con un ácido fisiológicamente aceptable, y de un 0,005 a un 0,1% de una sulfanilamida elegida en el grupo constituido por la sulfadimetoxina, la sulfaquinoxalina y el sulfametoxazol.

15. 7. Procedimiento como se define en la reivindicación 6, caracterizado porque en la composición se emplean de alrededor de 0,005 a alrededor de 0,025 partes en peso del citado compuesto de la fórmula I y de alrededor de 0,01 a alrededor de 0,05 partes en peso de sulfanilamida.

20. 8. Procedimiento como se define en la reivindicación

319476

- 19 -

319476



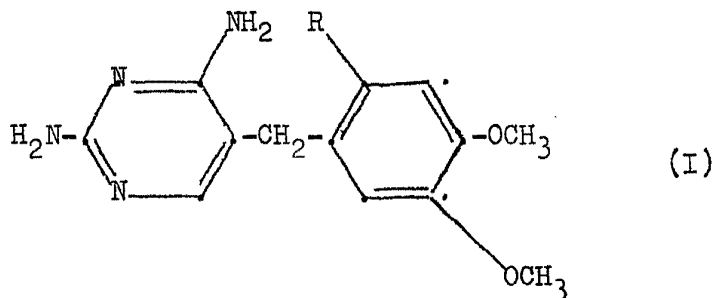
- 1, caracterizado porque la composición comprende 2,4-diamino-5-(2',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina y sulfaquinoxalina.
9. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende 2,4-diamino-5-(2',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina y sulfadimetoxina.
10. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende 2,4-diamino-5-(2',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina y sulfametoxazol.
11. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende 2,4-diamino-5-(2'-metil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina y sulfaquinoxalina.
15. 12. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende 2,4-diamino-5-(2'-metil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina y sulfadimetoxina.
20. 13. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende 2,4-diamino-5-(2'-metil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina y sulfametoxazol.
25. 14. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende 2,4-diamino-5-(2'-etil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina y sulfaquinoxalina.

15. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende 2,4-diamino-5-(2'-etil-4',5'-dimetoxibencil) pirimidina y sulfadimetoxina.

5. 16. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende 2,4-diamino-5-(2'-etil-4',5'-dimetoxibencil) pirimidina y sulfanotiazol.

10. 17. Procedimiento según la reivindicación 1, para tratar las aves de corral, caracterizado porque consiste en administrar oralmente a las aves de corral una composición que comprende: (a) un compuesto de la fórmula

15.



donde R es metoxi, metilo o etilo,

20. o una sal suya de adición de ácido, con un ácido fisiológicamente aceptable; y (b) una sulfanilamida elegida en el grupo

319416

- 21 -

319476



constituído por la sulfadimetoxina, la sulfaquinoxalina y el sulfametoxazol.

18. Procedimiento para obtener una composición para combatir la coccidiosis en las aves de corral.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 21 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 11 de Noviembre de 1.965

P. a.

JAIME ISERN
P. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA