

IV.

C. 10748.

332669

14



332669

PATENTE DE INVENCION
=====

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domicilia-
da en 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey (EE.UU.)

por:

"Procedimiento para preparar sulfatidiazoles".

-----:OOO:-----

MEMORIA DESCRIPTIVA.



332669

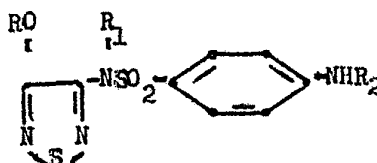
- 2 -

14 OCT 1966

La presente invención se relaciona con compuestos de sulfatiadiazol, y con composiciones anticoccidianas que contienen estas sustancias. Mas particularmente se relaciona con nuevas composiciones anticoccidianas que contienen ciertos 3-alquenciloxi-, 3-alquiloniloxi- y 3-alcoxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazoles. Se relaciona también con nuevos compuestos de 3-alquilniloxi- y 3-alquenciloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol, y con su síntesis química.

Una de las finalidades de la presente invención es proveer nuevas composiciones anticoccidianas altamente activas. Otra finalidad es proveer un método eficaz para combatir la coccidiosis. Una finalidad mas específica es proveer composiciones anticoccidianas que contienen, como ingrediente activo, un 4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol que tiene un sustituyente éter en la posición 3- del anillo de tiadiazol, y del método para combatir la coccidiosis de las aves de corral mediante la administración oral de compuestos de esta clase. Otra finalidad es proveer un método para la síntesis química de estos 3-éter-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazoles. Una finalidad adicional de la presente invención es proveer nuevos compuestos, a saber 3-alquenciloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol y 3-alquilniloxi-4-sulfanilamido-2,5-tiadiazoles, que manifiestan actividad antibacteriana y un grado inesperadamente elevado de actividad anticoccidiana, así como un método para sintetizarlos. Otras finalidades resultarán evidentes a través de la siguiente descripción de la presente invención.

De acuerdo con la presente invención se ha comprobado ahora que los compuestos de sulfatiadiazol de la siguiente Fórmula I, y sus sales de metal alcalino y alcalinotérreo, manifiestan significativa actividad contra la enfermedad coccidiosis de las aves de corral:



(I)



donde R, en esta estructura, representa alqueno inferior, tal como alilo, metalilo o crotilo, alquino inferior tal como 2-butnilo, 2-propinilo, 3-butnilo, 3-pentinilo o alquilo inferior que tiene por lo menos dos átomos de carbono, ejemplos del cual son n-propilo, isopropilo, etilo e isobutilo; R₁ represente hidrógeno, un metal alcalino tal como sodio o potasio, o un metal alcalinotérreo tal como calcio o magnesio; R₂ representa hidrógeno o acilo, de preferencia alcanoilo inferior tal como acetilo y propionilo, o benzilo.

La coccidiosis es una enfermedad parasitaria severa. Es causada, en las aves de corral, por especies de parásitos de los géneros Eimeria, y particularmente por E. tenella, E. necatrix, E. brunetti, E. maxima, E. acervulina, como así también otros. Esta enfermedad se manifiesta en las aves por una deficiente ganancia de peso, reducida eficacia de la alimentación y alta mortandad.

Los 3-alqueniloxilo inferior-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazoles, los 3-alquinoxilo inferior-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazoles, y los 3-alcoxilo inferior-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazoles de la Fórmula I son altamente eficaces para impedir el desarrollo de la coccidiosis, y especialmente la coccidiosis de las aves de corral, y en el tratamiento de una infección existente, cuando se los administra en pequeñas cantidades a los animales infectados. Son particularmente eficaces contra la coccidiosis de las aves de corral causada E. brunetti, aunque su utilidad no se limita a esta forma de la enfermedad. La administración oral a las aves de corral por medio de las sustancias alimenticias o el agua de bebida de las aves, constituye el modo normal y preferido de administración.

Una composición anticoccidiana provista de acuerdo con la presente invención, es un alimento para aves que tiene una cantidad pequeña pero anticoccidianamente eficaz, de 3-OR-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol, o una sal de metal de un derivado N⁴-acilado del mis-



mo, íntimamente dispersado en el alimento, siendo R alquenilo infe-
rior, alquinilo inferior o alquino inferior de por lo menos 2 átomos
de carbono. Se obtiene buenos resultados profilácticos cuando se admi-
nistra un 3-sustituído-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol a las aves de
5 corral en una cantidad de aproximadamente 0,0005% a 0,05% del peso
de la ingestión del alimento sólido diario. En el caso de los compues-
tos preferidos, se logra un buen control de la enfermedad con niveles
de concentración del alimento de aproximadamente 0,00075 a 0,025% por
peso. Para un tratamiento terapéutico a breve plazo, de una epidemia
10 de coccidiosis establecida, se emplea ventajosamente niveles más al-
tos de dosis de hasta aproximadamente 0,05 a 0,1% por peso del alimen-
to consumido. Naturalmente, el nivel óptimo de dosis variará un poco
de acuerdo con el compuesto específico empleado, y el tipo y severi-
dad de la infección coccidiana involucrada. Los alimentos terminados
15 sólidos, que contienen un coccidiostato de la presente invención dis-
persado o distribuido en los mismos, son cualesquiera de los usualmen-
te utilizados en la industria de la cría de aves de corral, y son nu-
tritivamente apropiados, conteniendo normalmente una fuente de grasa,
proteína, carbohidrato, minerales, vitaminas y otros factores nutriti-
vos. Se alimenta ad libitum a las aves de corral el alimento que con-
20 tiene el nivel de dosis deseado del coccidiostato, es decir la concen-
tración porcentual por peso. Los entendidos en esta materia comprende-
rán que se expresa comúnmente el nivel de dosis, de la droga adminis-
trada, en función de la concentración en el alimento de las aves más
bien que en función del peso de las aves.
25

Se puede administrar también a las aves de corral los 3-al-
queniloxi-inferior-, 3-alquiniloxi inferior- y 3-alcoxi inferior-4-
sulfanilamido-1,2,5-tiadiazoles de la Fórmula I, mediante el agua de
bebida de las aves. Cuando se usa esta vía para prevenir la coccidio-
30 sis, los niveles de tratamiento en el agua son por lo general aproxi-



madamente la mitad de los que serían usados en un alimento sólido, puesto que las aves beben aproximadamente dos veces más de lo que comen. Se emplea ventajosamente este método de tratamiento en el uso terapéutico de los compuestos, puesto que las aves de corral infectadas con coccidiosis consumen menos alimento sólido que las aves sanas normales. Se puede agregar los compuestos directamente al agua de bebida, o se puede preparar también polvos solubles en agua en los cuales se mezcla íntimamente el coccidiostato con un portador apropiado, tal como dextrosa o sucrosa, y agregar estos polvos al agua de bebida de las aves de corral si fuera necesario. Estos polvos solubles en agua pueden contener cualquier concentración deseada de coccidiostato, y son apropiadas las preparaciones que contienen aproximadamente 0,1 a 20% por peso de un compuesto activo. Cuando se debe usar los coccidiostatos aquí descritos en el agua de bebida, resulta con frecuencia ventajoso emplear una sal soluble en agua. Para esta finalidad se prefiere sales de metal alcalino tales como sales de sodio o potasio o sales de metal alcalinotérreo tales como las sales de calcio y magnesio. Las formulaciones líquidas destinadas a ser agregadas al agua de bebida pueden contener cantidades menores de surfactantes, solubilizantes o agentes de suspensión, tales como dimetilpolisiloxano, mono-oleato de polioxitilén sorbitan o glicol propilénico.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, que se considera preferido, se provee nuevas composiciones anticoccidianas que comprenden un 3-alquinoxilo inferior-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol, 3-alquinoxilo inferior-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol, o 3-alcoxilo inferior-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol de la precedente Fórmula I íntimamente dispersados o mezclados con un portador o diluyente comestible inerte. Este portador es por lo general un elemento de alimentación para los animales, o sea que es o puede ser un



ingrediente del alimento para los animales, y tiene un cierto grado de valor nutritivo para el animal. Estas composiciones sólidas son los denominados suplementos alimenticios o premezclas alimenticias que contienen el compuesto de 3-alqueniloxilo-, 3-alquiniloxilo- ó 3-alcoxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol en cantidades relativamente grandes y que están destinados para su adición al alimento de las aves, ya sea directamente o después de una etapa intermedia de dilución o mezclado. Ejemplos de portadores o diluyentes apropiados para composiciones de esta clase, son ingredientes alimenticios para animales tales como granos secados de destilería, harina de maíz, harina de citrus, residuos de fermentación, conchas de otras molidas, salvados de trigo, solubles de melazas, harina de tusas de maíz, sustancias vegetales comestibles, harina de soya descascarada tostada, alimento de harina de soya, micelio de antibióticos, farro de soya, piedra caliza triturada, y lo similar. Se dispersa o se mezcla íntimamente el coccidiostato a través de este portador sólido mediante técnicas tales como trituración, agitación, molienda o revolcado. Eligiendo diluyentes apropiados y alterando la relación entre portador e ingrediente activo, se puede preparar composiciones de cualquier concentración deseada. Las formulaciones que contienen aproximadamente 5 a 40% por peso, y de preferencia aproximadamente 10 a 30% por peso de agente anticoccidiano, son particularmente apropiadas para su adición a los alimentos para aves de corral. Por lo general, se dispersa o mezcla uniformemente en el diluyente al compuesto activo, aunque en algunos casos puede estar sorbido sobre el portador. Puesto que es conveniente, para el fabricante del alimento, utilizar aproximadamente 454 g de suplemento de alimento por cada tonelada de alimento terminado, la concentración preferida en el suplemento es con frecuencia una función del nivel de ingrediente activo que se desea en el alimento terminado.



Ejemplos de estos suplementos para alimentos de ave de corral son:

	A)	3-Aliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol	2,27 kg
		Acenites de trigo	43,1 kg.
5	B)	3-Crotiloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol	6,80 kg
		Salvados de trigo	15,9 kg
		Granos secados de destilería	22,7 kg
	C)	3-Aliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol	6,80 kg
		Amprolio	11,3 kg
		Granos secados de destilería de maíz	27,2 kg
10	D)	3-Metaliloxi-4-(N ⁴ -acetil sulfanilamido)-1,2,5-tiadiazol	9,07 kg
		Granos secados de destilería	36,3 kg
	E)	3-n-Propoxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol	11,3 kg
		Acenites comunes de trigo	34,0 kg
	F)	3-Etoxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol	13,6 kg
		Harina de germen de maíz	9,07 kg
		Granos de destilería de maíz	22,7 kg
15	G)	3-(2-Butiniloxi)-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol	2,27 kg
		Acenites de trigo	43,1 kg
	H)	3-(2-Butiniloxi)-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol ...	6,80 kg
		Amprolio	11,3 kg
		Granos secados de destilería de maíz	27,2 kg
	I)	3-(2-Propiniloxi)-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol ...	6,80 kg
		Acenites de trigo	43,1 kg

Se prepara estos suplementos mediante molienda mecánica ó mezclado de los ingredientes para asegurar una distribución uniforme del compuesto activo.

Los suplementos para alimentos, del tipo ilustrado, están por lo general más bien diluidos con ingredientes de alimentos tales como harina de maíz o harina de soya antes de incorporarlos al alimento para los animales. En esta etapa intermedia de tratamiento, se reduce el nivel de coccidostato, facilitando así una distribución uniforme de las sustancias en el alimento terminado que es un alimento nutritivamente apropiado, que contienen normalmente una fuente de grasa, proteína, carbohidrato, minerales, vitaminas y otros factores nutritivos.



Además del uso de los 3-sustituído-4-sulfanilamido-1,2, 5-tiadiazoles aquí descritos, como agentes anticoccidianos solamente, la presente invención contempla también alimentos para aves de corral y composiciones de suplemento para alimento, así como formulaciones para el agua de bebida, que contienen un tiadiazol de esta clase juntamente con uno o más otros compuestos anticoccidianos, y la concurrente administración de combinaciones de esta clase. Esta práctica de usar más de un coccidiostato es utilizada con frecuencia en la práctica comercial. Para estas finalidades, se provee composiciones que contienen el compuesto de 3-alquenciloxi-, 3-alquiniiloxi-, ó 3-alcoxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol mezclado con uno o más otros coccidiostatos tales como nicarbazina, etopabato, 3,3'-dinitrodifenilsulfuro, ácido arsenílico, ácido 3-amino-4-hidroxi-fenilarsónico, 5-nitrofurfural semicarbazona, 3,5-dinitrobenzamida, 2-metil-3, 5-dinitrobenzamida, sulfaquinoxalina, amprolio y lo similar.

Los entendidos en esta materia comprenderán también que formulaciones especiales de suplementos para alimentos y alimentos terminados para animales que contienen vitaminas, antibióticos, agentes activadores del crecimiento, y otras sustancias nutritivas, pueden incluir el tiadiazol de la presente invención. Un producto químico de este tipo es el siguiente:

	<u>Ingrediente</u>	Cantidad por cada 454 g de suplemento <u>(en gramos)</u>
	Riboflavina	0,64
25	L-Pantotenato de calcio	2,10
	Niacina	3,67
	Cloruro de colina	50,00
	Concentrado de vitamina B ₁₂	1,30 mg
	Procaína penicilina	0,84
30	Vitamina A (100,000U/g)	3,38

332660 - 9 -



<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad por cada 454 g de suplemento (en gramos)</u>
Vitamina D ₃ (200.000 U/g)	0,68
5 Acido arsánico	18,36
Hidroxi tolueno butilado	23,15
DL-Metionina	23,15
3-Aliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol ..	23,00
Granos de destilería	hasta 454 g
10 Ejemplos específicos de 3-sustituido-4-sulfanilamido-1,2- 5-tiadiazoles, provistos por la presente invención, son 3-aliloxi- 4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol, sal potásica de 3-aliloxi-4-sulfa- nilamido-1,2,5-tiadiazol, 3-aliloxi-4-(N ⁴ -acetilsulfanilamido)-1,2, 5-tiadiazol, 3-drotiiloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol, 3-metali- 15 loxi-4-(N ⁴ -benzoilsulfanilamido)-1,2,5-tiadiazol, 3-n-propoxi-4-sul- fanilamido-1,2,5-tiadiazol, sal sódica de 3-n-propoxi-4-(N ⁴ -acetil- sulfanilamido)-1,2,5-tiadiazol, 3-(2-propiniloxi)-4-sulfanilamido-1, 2,5-tiadiazol, 3-(2-propiniloxi)-4-(N ⁴ -acetilsulfanilamido)-1,2,5- tiadiazol, 3-(2-butiniloxi)-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol, sal po- 20 tásica de 3-(2-butiniloxi)-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol y 3-(2- butiniloxi)-4-(N ⁴ -acetilsulfanilamido)-1,2,5-tiadiazol. Aunque se considera que el sistema de nomenclatura utilizado aquí para descri- bir los compuestos anticoccidianos activos de la presente invención y los métodos para sintetizarlos es el sistema más simple y directo, 25 corresponde hacer notar que se puede utilizar también otras nomencla- turas para definir las mismas sustancias. Por ejemplo, los 3-alqueni- loxi inferior-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazoles, el 3-(2-butinilo- xi)-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol y los 3-alcoxilo inferior-4-sul- fanilamido-1,2,5-tiadiazoles, pueden ser definidos también como N ¹ (4- 30 alqueniiloxi inferior-1,2,5-tiadiazol-3-il) sulfanilamidas, N ¹ (4-al-	



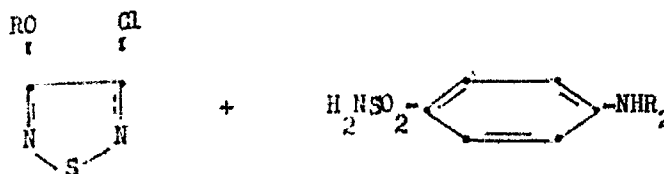
coxilo inferior-1,2,5-tiadiazol-3-il) sulfanilamidas y N¹(4-alqui-
niloxilo inferior-1,2,5-tiadiazol-3-il) sulfanilamidas.

5 Aunque todos los compuestos de tiadiazol definidos median-
te la precedente Fórmula I son útiles para combatir al *coccidiosis*,
las nuevas sustancias en las cuales R en la Fórmula I representa al-
quenilo inferior o alquinilo inferior constituyen una forma preferi-
da de poner en práctica la presente invención, puesto que manifiestan
un grado inesperadamente elevado de actividad anticoccidiana que, en
algunos casos, es 4 veces mayor que la actividad del 3-sulfanilamido-
10 1,2,5-tiadiazol mismo. De la serie de compuestos de 3-alqueniloxilo
inferior, el 3-aliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol, y sus sales,
es una forma particularmente preferida de poner en práctica la presen-
te invención. De la serie de compuestos de 3-alquiniloxilo inferior,
el 3-(2-butiniloxi)-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol y sus sales es
15 también una forma particularmente preferida de poner en práctica la
presente invención.

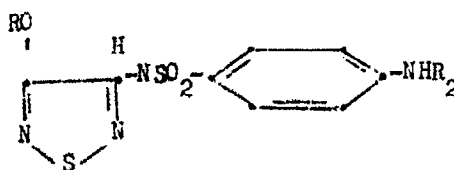
Puesto que los 3-alquinilo inferior- y 3-alqueniloxilo in-
ferior-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazoles son las formas preferidas
de poner en práctica la presente invención, se hará especial hincapié
20 sobre ellos en la siguiente descripción de la síntesis química. Sin
embargo, se comprenderá que se emplea procedimientos similares para
obtener los 3-alcoxilo inferior-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazoles,
siendo la única diferencia la selección del material de partida 1,2,
5-tiadiazol apropiado.

25 Se prepara los 3-alqueniloxi-(o alcoxi o alquiniloxi)-4-
sulfanilamido-1,2,5-tiadiazoles, mediante la reacción de 3-cloro-
4-alqueniloxi-(o alcoxi o alquiniloxi)-1,2,5-tiadiazol con sulfani-
lamida o una N⁴-acilsulfanilamida:

- 11 -
332669



5



10

siendo R. alqueno inferior en las fórmulas precedentes, por ejemplo alilo, metalilo, crotilo, alquinilo inferior, tal como 2-butinilo, 3-butinilo, 2-propinilo, o alquilo inferior que tiene por lo menos 2 átomos de carbono, por ejemplo n-propilo, isopropilo, etilo, butilo; R₂ es hidrógeno o acilo tal como benzoilo o alcancilo inferior, por ejemplo acetilo, propinilo o butirilo.

15

Se lleva a cabo la reacción en presencia de una base, que deberá ser una base suficientemente fuerte como para sustraer un protón del reactivo sulfanilamida con formación del anión de sulfanilamida. Se prefiere usar como base un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo (es decir un agente fijador de ácidos), siendo ejemplos al carbonato de sodio, potasio o calcio, aunque se puede emplear otros, tales como hidróxidos de metal alcalino, si así fuera conveniente. En general, se emplea un exceso molar de sulfanilamida o N⁴-acil sulfanilamida, y se obtiene buenos resultados con 1,5 a 5 moles de compuesto de sulfanilamida por cada mol de 3-cloro-4-alquenoilo-1,2,5-tiadiazol. En una manera similar, se emplea el agente fijador de ácido en un exceso molar (con respecto al reactivo tiadiazol), y se prefiere disponer de por lo menos 1 equivalente molar de base por cada mol de sulfanilamida.

20

25

Para resultados óptimos, se lleva a cabo la condensación a temperaturas elevadas de aproximadamente 80 a 200°C, y de prefe-

30



5 rencia aproximadamente 110 a 175°C. Por lo general, son apropiados
períodos de reacción de 1/2 a 8 h para obtener el 3-alqueniloxi-(al-
quiniloxi o alcoxi)-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol, siendo necesari-
os los tiempos más prolongados para las temperaturas más bajas de
reacción. Se puede usar un solvente adicional, aunque esto no es e-
sencial debido a que el reactivo tiadiazoles líquido a la temperatu-
ra preferida de reacción y provee fluidez a la masa de reacción. Con
frecuencia resultan útiles solventes de alto punto de ebullición, ta-
les como butil benceno, dietil benceno y decalina, para permitir un
10 mezclado apropiado de los reactivos.

Se produce inicialmente el 3-alqueniloxi inferior-(alqui-
niloxi o alcoxi)-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol, o derivado N⁴-aci-
lado del mismo, bajo la forma de una sal de metal, y por general una
sal de sodio o potasio debido a que los carbonatos de metal alcalino
15 son los agentes fijadores de ácido preferidos. Se recupera normal y
convenientemente el producto por acidificación del medio de reacción
(después de la edición de agua). Cualquier sulfanilamida no reaccio-
nada se precipita aproximadamente pH 8, y se la separa. Por acidifi-
cación adicional hasta aproximadamente pH 3-5, se precipita el sul-
fatiadiazol deseado. Bajo estas condiciones la sal se neutraliza y
20 se precipita el 3-alqueniloxi inferior-(alquiniloxi o alcoxi)-4-sul-
fanilamido-1,2,5-tiadiazol o derivado N⁴-acilado del mismo. Se puede
recuperar la sal directamente a partir de la mezcla de reacción des-
pués de separar la sulfanilamida en exceso, aunque el producto obte-
nido en esta manera no es altamente puro. Cuando se desea obtener sa-
25 les, se prefiere prepararlas a partir del compuesto originario, tra-
tando una solución del 3-alqueniloxi-(alquiniloxi o alcoxi)-4-sulfa-
nilamido-1,2,5-tiadiazol con una base fuerte tal como un hidróxido o
alcoóxido de metal alcalino, y precipitando entonces la sal.

30 Cuando se desea 3-alqueniloxi inferior-(alquiniloxi o alco-

332660

- 13 -

14 OCT.



xi)-4-(N⁴-acilsulfanilamido)-1,2,5-tiadiazoles, se los obtiene en la manera descrita más arriba usando N⁴-acilsulfanilamida como material de partida. El radical N⁴-acilo permanece intacto durante la aislación en presencia de ácido, mientras no se caliente la mezcla ácida durante ningún período prolongado de tiempo. Se puede hacer reaccionar también 3-alquenoiloxi inferior-(alquenoiloxi o alcoxi)-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol con un agente acilante, por ejemplo ácido acético-anhídrido acético, para obtener los compuestos N⁴-acilados. Se separa el sustituyente N⁴-acilo por hidrólisis ácida a temperaturas elevadas en el caso que se desea preparar el compuesto sulfa originario.

Se dará los siguientes ejemplos para ilustrar la presente invención aunque sin limitarla.

EJEMPLO I

Se determina la actividad coccidiostática del 3-aliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol mediante el siguiente método.

Se alimenta grupos de diez pollos Lophorn Blanca, de 2 semanas de edad, con una dieta de amasijo que contiene cantidades escalonadas de 3-aliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol. Se dispersa uniformemente el compuesto en el alimento. Después de mantenerlos durante 24 h con esta ración, se inocula cada pollo con 100.000 coccistos esporulados de E. brunetti. Se alimenta cada uno de otros grupos de diez pollos con una dieta de amasijos similar, pero que no contiene coccidiostato. Se los infecta también en la misma manera, después de 24 h, de manera de servir como testigos positivos o infectados. Como testigos positivos se emplea 2 a 4 grupos de diez pollos cada uno. También se alimenta otros grupos de diez pollos con el amasijo libre de coccidiostato, pero no se los infecta con coccidiosis. Estos sirven como testigos normales.

Se administra las dietas a los pollos durante 8 días des-



pués de la fecha de infección. Al término de este tiempo se sacrifica las aves infectadas. Se determina el recuento de coccidios mediante un examen microscópico de los homogenatos cecales e intestinales.

5 A continuación se indica los resultados que se obtienen al utilizar las cantidades indicadas del compuesto de coccidiostato, expresados como valores término medio.

Compuesto	Compuesto en el alimento, %	Ganancia de peso, %	Cantidad de coccidios en los animales sobre vivientes (X 10 ⁶)
10 Testigos infectados	-	63	9,3
Testigos normales	-	111	0,1
3-Aliloxi-4-sulfanilamido-	0,00075	68	4,9
1,2,5-tiadiazol	0,0015	96	1,5
	0,003	107	<0,1
	0,006	103	0,7
	0,0125	110	<0,1

15

EJEMPLO II

Se pesa y se dispone en jaulas, provistas de pisos de tejido de alambre, pollos Leghorn Blanca, en grupos de 3 cada uno. Se los alimenta ad libitum con una ración de laboratorio común en que se mezcla, justamente antes del uso, concentraciones escalonadas de los compuestos de ensayo. A aves testigo normales e infectadas se administra una ración basal que no contiene compuesto de ensayo. En el segundo día del ensayo se inocula oralmente los pollos con 100.000 coccidios esporulados de Eimeria brunetti. Al sexto día después de la inoculación, se sacrifica y se pesa todas las aves sobrevivientes. Se reúne los intestinos delgados y se los sumerge en agua, se los homogeneiza y se los examina con respecto a la presencia de coccidios. Cuando el recuento total de coccidios es menor de 30, se clasifica el compuesto como activo.

30

Los compuestos enumerados son activos a los niveles de dosis indicados.



	<u>Compuesto</u>	<u>Nivel de dosis, % por peso en el alimento</u>
	3-Aliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol	0,0015
	3-Metililoxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol	0,003
5	3-Croliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol	0,003
	3-n-Propoxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol	0,003
	3-Metoxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol	0,003
10	3-(2-Butililoxi)-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol	0,0015
	3-(2-Propiniloxi)-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol	0,0015

EJEMPLO III

Se agita y se calienta a 14,5°C durante 25 min una mezcla de 15,6 g de 3-cloro-4-aliloxi-1,2,5-tiadiazol, 50,3 g de sulfanilamida, 40,4 g de carbonato de potasio y 15,0 g de acetamida. Se enfría entonces la mezcla hasta 100°C, se agrega 200 ml de agua y se destila la mezcla a una temperatura de vapor de 100°C para eliminar cualquier 3-cloro-4-aliloxi-1,2,5-tiadiazol no alterado. Se enfría entonces la mezcla residual hasta la temperatura ambiente y se ajusta pH hasta 8,8 mediante la adición de ácido clorhídrico. La sulfanilamida no alterada se precipita, y se la separa por filtración lavándola luego con agua. Se combina el filtrado acuoso y los lavados y se acidifica hasta pH 4,0 mediante ácido clorhídrico. El 3-aliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol se precipita. Se le separa por filtración y se le lava con agua. Se recristaliza este producto a partir de 500 ml de isopropanol al 50%, después de tratar la solución en isopropanol con 5 g de carbón decolorante, de manera de obtener 15,3 g de 3-aliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol puro, cuyo punto de fusión es 153-155°C.



EJEMPLO IV

Durante 25 min a 145°C se calienta una mezcla agitada de 0,1 mol de 3-cloro-4-OR-1,2,5-tiadiazol, 51,6 g (0,3 mol) de sulfanilamida, 41,4 g (0,3 mol) de carbonato de potasio y acetamida (0,8 g por cada gramo de 3-cloro-4-OR-1,2,5-tiadiazol). Se enfría la mezcla hasta aproximadamente 50-60°C y se agrega 320 ml de agua. Se destila la mezcla resultante a la presión atmosférica hasta que la temperatura de vapor alcanza 100°C, para destilar el 3-cloro-4-OR-1,2,5-tiadiazol no alterado. Se enfría la mezcla residual hasta 20°C y se ajusta el pH a 8,8 mediante ácido clorhídrico concentrado. Se separa por filtración el precipitado resultante de sulfanilamida y se lleva el filtrado a pH 3-4 mediante ácido clorhídrico concentrado. El 3-OR-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol se precipita. Se le recupera por filtración y se le purifica mediante recristalización a partir de ácido acético al 50%. En la siguiente Tabla I se enumera las sustancias preparadas en esta manera.

TABLA I

20

$$\begin{array}{c} \text{RO} \\ | \\ \text{I} \end{array} \begin{array}{c} \text{C}_1 \\ | \\ \text{I} \end{array} + \text{H}_2\text{NOS}_2\text{-} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagdown \end{array} \text{-NH}_2 \rightarrow \begin{array}{c} \text{RO} \\ | \\ \text{I} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{NSO}_2 \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagdown \end{array} \text{-NH}_2$$

25

R	p.f. del compuesto sulfa, °C	U.V. del compuesto sulfa	
		λ máx (m μ)	ϵ (%)
		Metanol	NaOH 0,1N
a) -CH ₂ CH=CH ₂	154-155	268 (718)	302 (354) 257 (542)
b) -CH ₂ C(=O)CH ₃	168-170		
c) CH ₂ C(=O)CH ₂ CH ₃	156-158		
d) -n-C ₃ H ₇	158-160	268 (701)	302 (357) 257 (543)
e) C ₂ H ₅	115-116	268 (706)	302 (370) 257 (558)
f) iso-C ₃ H ₇	179-180	268 (685)	302 (359) 257 (554)

30



g) $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}-\text{CH}_3$	178-189	269 (706)	302 (334)
h) $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$	141,5-143,5	269 (716)	302 (347) 257 (547)

EJEMPLO V

5 A 10 ml de metanol se agrega 1,0 g de 3-aliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol. A la mezcla resultante se agrega 0,166 ml de hidróxido de sodio 19,3N. Se forma una solución clara a la cual se evapora bajo presión reducida hasta un residuo gomoso. Este residuo consisten en la sal sódica 3-aliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol y se le tritura y empapa dos veces con éter etílico, luego se le se-
10 ca bajo presión reducida a 40°C, y se obtiene 1,1 g de sal sódica. Es altamente soluble en agua. Cuando se repite el procedimiento precedente, pero usando 3-(2-butiniloxi)-(o 2-propiniloxi)-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol, se obtiene la sal sódica de 3-(2-butiniloxi)-(o 2-propiniloxi)-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol.

15

EJEMPLO VI

Con agitación se calienta a 145-150°C durante 45 min, una mezcla de 4 g de 3-cloro-4-aliloxi-1,2,5-tiadiazol (0,0226 mol), 1,2 g de N⁴-acetil sulfanilamido (0,056 ml), 7,7 g de carbonato de potasio (0,056 ml) y 10 g de acetamida. Se enfría entonces la mezcla hasta
20 la temperatura ambiente y se le agrega 100 ml de agua. Se destila la solución resultante hasta que la temperatura de vapor alcanza aproximadamente 100°C. Se enfría entonces la mezcla residual hasta aproximadamente la temperatura ambiente y se ajusta el pH a 8,8 con ácido clorhídrico concentrado. Se precipita N⁴-acetil sulfanilamida no reaccionada y se la separa por filtración. Se ajusta el filtrado hasta
25 pH de aproximadamente 4 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. El 3-aliloxi-4-(N⁴-acetil sulfanilamido)-1,2,5-tiadiazol se precipita. Se recupera el producto sólido por filtración y se le disuelve en un volumen mínimo de isopropanol. Se trata la solución
30 en isopropanol con una pequeña cantidad de carbón decolorante, se se-



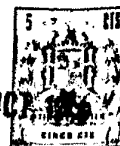
para el carbón por filtración y se agrega lentamente agua al filtrado hasta que justamente comienza cristalización. Se enfría entonces la mezcla durante varias horas, y durante este tiempo cristaliza 3-aliloxi-4-(N⁴-acetil sulfanilamido)-1,2,5-tiadiazol. Se recupera el producto por filtración y se la seca bajo presión reducida, p.f. 190-192°C,

$$\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_3\text{OH}} (\text{E}\%) = 263 (710); \lambda_{\text{máx}}^{0,1\text{N NaOH}} (\text{E}\%) = 303 (289), 256 (540).$$

Cuando se repite el procedimiento precedente, pero empleando N⁴-benzoil sulfanilamida como material de partida, se obtiene 3-aliloxi-4-(N⁴-benzoil sulfanilamido)-1,2,5-tiadiazol.

Se obtiene los 3-cloro-4-alcoxilo inferior-1,2,5-tiadiazoles, 3-cloro-4-alquiniloxilo inferior-1,2,5-tiadiazoles y 3-cloro-4-alqueniloxido inferior-1,2,5-tiadiazoles, a los cuáles se usa como materiales de partida para producir los sulfatiadiazoles aquí descritos, mediante alquilación, alquenilación o alquinilación de 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol con un haluro de alquilo, alquinilo o alquenilo apropiado. Se prepara 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol mediante la reacción de cianoformamida con monocloruro de azufre, según se describe a continuación.

Se agrega 7,0 g (0,1 mol) de 1-ciano formamida a una solución de 32,4 ml (54 g; 0,4 mol) de monocloruro de azufre en 40 ml de dimetil formamida. Se lleva a cabo la adición a la temperatura ambiente a través de un período de 10 min. Se agita la mezcla resultante durante 4 h a la temperatura ambiente y se la vierte entonces en 320 ml de agua enfriada con hielo. Se filtra la solución resultante y se extracta el filtrado acuoso mediante 4 porciones de éter etílico de 75 ml cada una. Se combina los extractos etéreos y se los lava con una pequeña cantidad de agua. Se los seca entonces sobre sulfato de magnesio y se los concentra hasta sequedad bajo presión



reducida. El residuo que se obtiene pesa 12 g y consiste predominantemente en 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol. Se recristaliza el producto a partir de agua de manera de obtener un material sustancialmente puro, cuyo punto de fusión es 110-112°C.

5 Durante 90 min se calienta a 55-60°C, con agitación, una mezcla de 1,36 g (10 milimoles) de 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol, 1,06 g (11 milimoles) de carbonato de sodio, 13,3 milimoles de haluro de alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior, y 0,12 g (0,8 milimoles) de ioduro de sodio en 25 ml de
10 dimetil formamida. Se agrega entonces 150 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrae la mezcla completa con 3 x 25 ml de éter. Se combina los extractos etereos, se los seca sobre sulfato de magnesio y se los concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El producto residual es 3-cloro-4-alcoxilo inferior-(alqueniloxilo inferior o alquiniloxilo inferior)-1,2,5-tiadiazol. En la misma manera se obtiene los 4-aliloxi-, 4-n-butoxi, 4-crotiloxi- y 4-metiloxi-3-cloro-1,2,5-tiadiazoles, usando bromuro de alilo, n-butilo, crotilo y metililo, respectivamente, como agente alquilante. Se obtiene los 4-n-propoxi, 4-isopropoxi y 4-etoxi-3-cloro-1,2,5-tiadiazoles, usando ioduro de n-propilo, ioduro de isopropilo e ioduro de etilo como agentes alquilantes. Además, cuando se usa como agentes alquilantes bromuro de 2-butinilo, bromuro de 3-butinilo y bromuro de 2-propinilo, se obtiene los 4-(2-butiniloxi)-, 4-(3-butiniloxi)- y 4-(2-propiniloxi)-3-cloro-1,2,5-tiadiazoles.

25

EJEMPLO VII

30

Con agitación se calienta entre 145 y 150°C y durante 45 min una mezcla de 0,0226 mol de 3-cloro-4-(2-butiniloxi)-1,2,5-tiadiazol, 0,056 mol de N⁴-acetilsulfanilamida, 0,056 mol de carbonato de potasio y 10 g de acetonitrilo. Se enfría entonces la mezcla hasta la temperatura ambiente y se le agrega 100 ml de agua. Se desti-

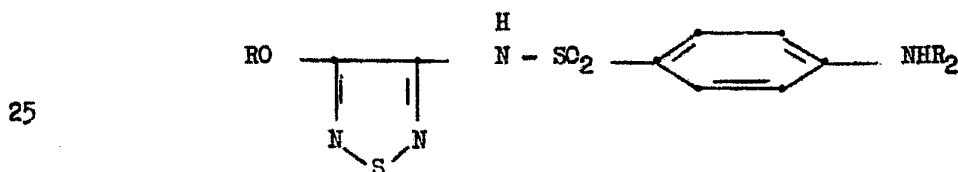


la la solución resultante hasta que la temperatura de vapor alcan-
za aproximadamente 100 °C. Se enfría entonces la mezcla residual
aproximadamente hasta la temperatura ambiente y se ajusta a pH 8,8
mediante ácido clorhídrico concentrado. La N⁴-acetil sulfanilamida
5 no reaccionada se precipita, y se la separa por filtración del áci-
do clorhídrico concentrado. El 3-(2-butiniloxi)-4-(N⁴-acetil sul-
fanilamido)-1,2,5-tiadiazol se precipita. Se recupera el producto
sólido por filtración y se le disuelve en un volumen mínimo de isor-
propanol. Se trata la solución en isopropanol con una pequeña can-
10 tidad de carbón decolorante, se separa el carbón por filtración y se
agrega lentamente agua al filtrado hasta que justamente comienza la
cristalización. Se enfría entonces la mezcla durante varias horas,
y durante este tiempo cristaliza 3-(2-butiniloxi)-4-(N⁴-acetil sul-
fanilamido)-1,2,5-tiadiazol. Cuando se repite el precedente proce-
15 dimiento, pero utilizando N⁴-benzoil sulfanilamida como material de
partida, se obtiene 3-(2-butiniloxi)-4-(N⁴-benzoil sulfanilamido)-
1,2,5-tiadiazol.

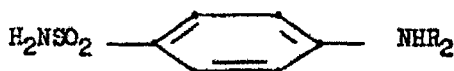
N O T A
=====

20 "Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento para preparar sulfadiazoles, y espe-
cialmente un compuesto de la fórmula :



donde R es alquenoilo inferior, alquinilo inferior ó alquilo infe-
rior de por lo menos dos átomos de carbono, R₂ es hidrógeno, alca-
noilo inferior ó benzoilo, que comprende hacer reaccionar conjun-
30 tamente 3-cloro-4-OR-1,2,5-tiadiazol y un compuesto de la fórmula :



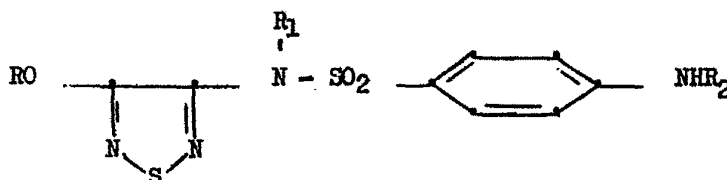
en presencia de una base de metal alcalino, donde R_2 está de acuerdo con lo definido más arriba, y acidificar el producto resultante.

5

2. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que R es alilo ó 2-butinilo.

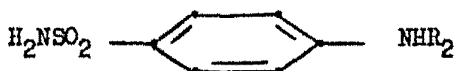
3. - Procedimiento para preparar sulfadiazoles, y especialmente un compuesto de la fórmula :

10



15

donde R es alqueno inferior, alquino inferior ó alquilo inferior de por lo menos 2 átomos de carbono, R_1 es un metal alcalino, R_2 es hidrógeno, alcancilo inferior ó benzoilo, que comprende hacer reaccionar conjuntamente 3-cloro-4-OR-1,2,5-tiadiazol y un compuesto de la fórmula :



20

en presencia de una base de metal alcalino, donde R_2 está de acuerdo con lo definido más arriba.

4. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en que R es alilo ó 2-butinilo.

5. - Procedimiento para preparar sulfadiazoles.

25

Esta memoria consta de veintiuna páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA,

P. A.

14 OCT 1968