



342287

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de CHAS.PFIZER & CO., INC.

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en 235 East 42 nd Street, Nueva York, N.Y.,
Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION PARA
TRATAR HELMINTIASIS EN ANIMALES" (Clase Internacional
G07d A61k)

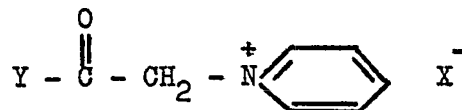
28.8.67.



Esta invención se refiere a ciertos compuestos de los que se ha comprobado que tienen valiosas propiedades terapéuticas. Más particularmente, esta invención se refiere a sales de 1-(2-arilvinil) piridinio y alfa-picolinio y a sales de 1-arilacil-piridinio y alfa-picolinio, que son valiosas para combatir la helmintiasis en los animales, incluyendo la oxiuriasis y la anguilostomiasis.

La helmintiasis, la infestación del cuerpo animal por varias especies de lombrices parásitas, es una enfermedad muy común y muy extendida que afecta a los animales domésticos y de granja en todas las partes del mundo. La importancia económica de esta enfermedad es bien sabida, y ha sido la causa de una investigación muy amplia durante muchos años para combatir los parásitos helmínticos. La efectividad de las drogas utilizadas no ha sido enteramente satisfactoria por muchas razones; por ej. un espectro o gama de actividad antihelmíntica limitada, especificidad de la acción, elevado coste y baja actividad.

Los nuevos compuestos de esta invención son de la fórmula:



en la que Y es 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-isotiazolilo, 4-metil-5-tiazolilo, 3-metil-4-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-metil-3-pirazolilo, 3-metil-4-pirazolilo, 4-metil-5-oxazolilo, 2-pirrolilo ó 1-metil-2-pirrolilo; R es hidrógeno o metilo, y X es un anión compatible.

30
28.8.67.

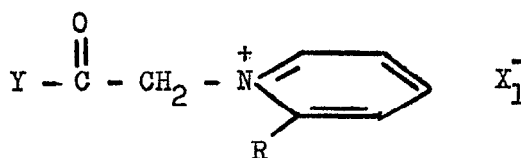
Otro aspecto de esta invención implica el des-

342287



cubrimiento de que ciertos compuestos conocidos y homólogos de compuestos conocidos son agentes antihelmínticos inesperadamente efectivos. Los compuestos conocidos y compuestos homólogos a que se hace referencia son de la fórmula:

5



10

en la que Y es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, fenilo, 2-metilfenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metil-2-tienilo, 2-metil-3-tienilo, ó 2-halofenilo, donde el halógeno es cloro, bromo, flúor o yodo; R es hidrógeno o metilo; y X₁ es un anión de una sal farmacológicamente aceptable.

15

Un compuesto preferido de los compuestos conocidos de esta invención es aquel en que el Y antes mencionado es 3-metil-2-tienilo; R es hidrógeno, y X₁ es bromuro.

20

Otro compuesto preferido es aquel en que Y es 2-metilfenilo, R es hidrógeno, y X₁ es bromuro.

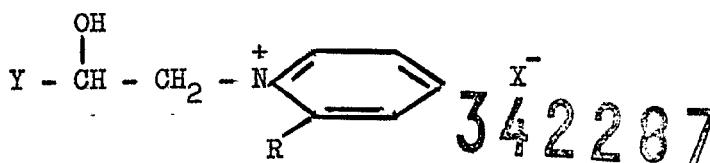
Aún otro compuesto preferido es aquel en que Y es 2-tienilo, R es hidrógeno y X₁ es yoduro.

25

También se estudian en esta invención las sales de 1-(2-hidroxi-2-ariletíl)piridinio y alfa-picolinio, que son valiosas sustancias intermedias. Estos compuestos tienen la fórmula:

30

28.8.67.

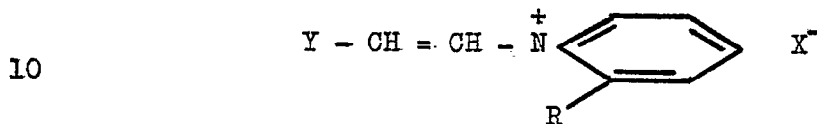


342287



en la que Y es 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo,
4-isotiazolilo, 4-metil-5-tiazolilo, 3-metil-4-isotiazoli-
lo, 3-pirazolilo, 4-metil-3-pirazolilo, 3-metil-4-pirazoli-
lo, 4-metil-5-oxazolilo, 2-pirrolilo o 1-metil-2-pirrolilo;
5 R es hidrógeno o metilo, y X es un anión compatible.

Se ha descubierto que los compuestos que son
agentes antihelmínticos efectivos son de la fórmula:



en la que Y es 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo,
4-isotiazolilo, 4-metil-5-tiazolilo, 3-metil-4-isotiazoli-
lo, 3-pirazolilo, 4-metil-3-pirazolilo, 3-metil-4-pirazoli-
lo, 4-metil-5-oxazolilo, 2-pirrolilo o 1-metil-2-pirrolilo;
15 R es hidrógeno o metilo, y X es un anión compatible; o en
la que Y es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, feni-
lo, 2-metilfenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hi-
droxifenilo, 3-metil-2-tienilo, 2-metil-3-tienilo ó 2-halo-
20 fenilo, donde el halógeno es cloro, bromo, flúor o yodo; R
es hidrógeno o metilo, y X_1 es un anión de una sal farmaco-
lógicamente aceptable.

Un compuesto preferido, efectivo como agente
antihelmíntico, es aquel en el que Y antes mencionado es
25 fenilo, R es hidrógeno, y X_1 es bromuro.

Otro compuesto preferido es aquel en que Y es
2-tienilo, R es hidrógeno, y X_1 es cloruro.

Aún otro compuesto preferido valioso para com-
batir la helmintiasis es aquel en que Y es 3-metil-2-tieni-
lo, R es hidrógeno, y X_1 es bromuro.

30
28.8.67.

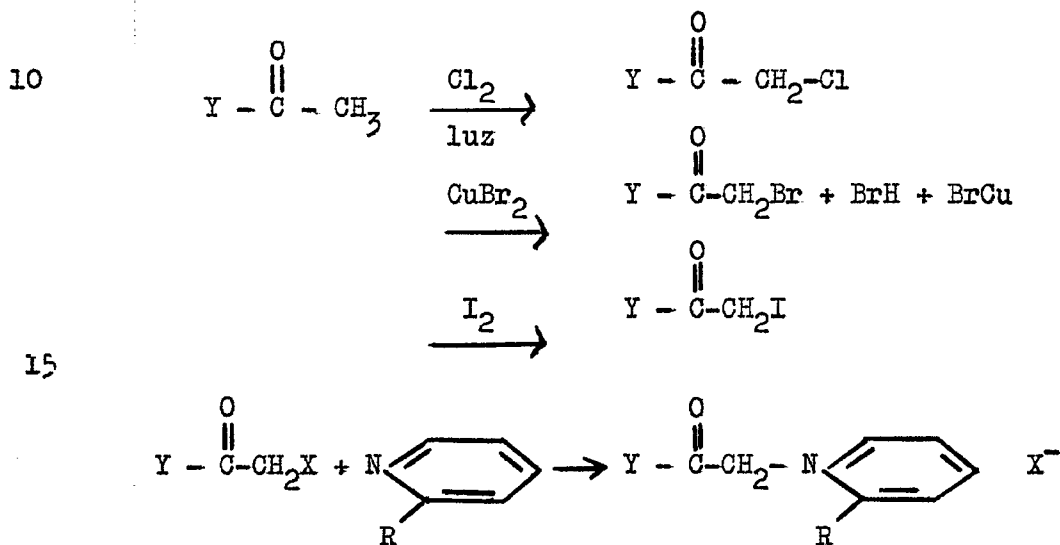
342287



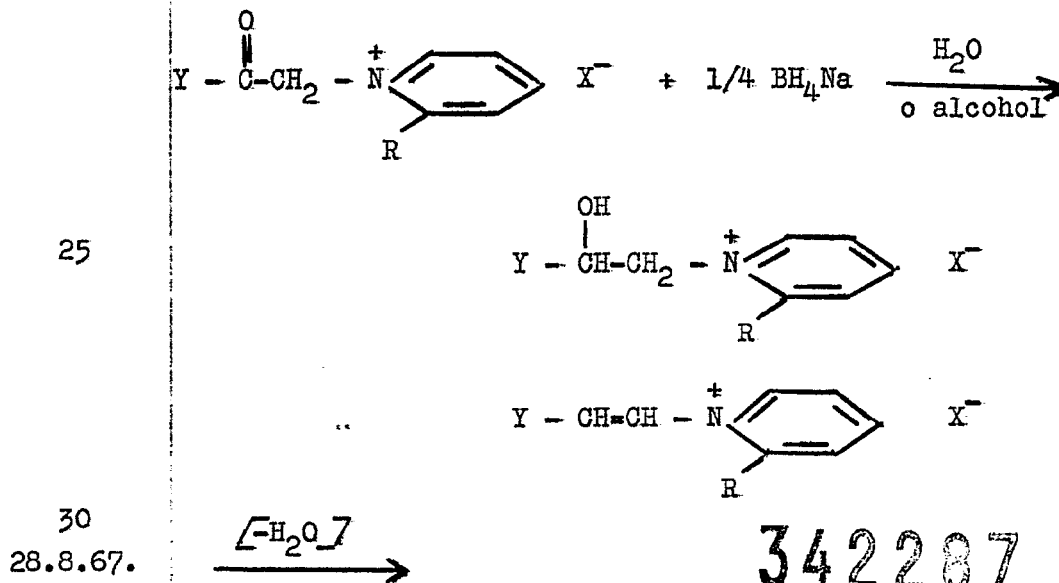
Otra realización preferida de esta invención es el compuesto en el que Y es 2-tienilo, R es metilo y X₁ es bromuro.

5 Aún otra realización preferida de esta invención es el compuesto en que Y es 2-metilfenilo, R es hidrógeno y X₁ es bromuro.

Los nuevos y recientes compuestos de esta invención se preparan según la siguiente secuencia:



20 donde X es cloro, bromo o yodo,



342287



en la que Y, X y R son como se ha dicho anteriormente.

Las aril metil cetonas son halogenadas para formar el compuesto de alfa-yodo, alfa-cloro o alfa-bromo por cualquiera de los varios métodos conocidos, tales como hacer reaccionar cloro con la cetona en presencia de luz, haciendo reaccionar la cetona con bromuro cúprico, o haciendo reaccionar la cetona con yodo. Por economía y conveniencia, los compuestos de cloro y bromo son los materiales de partida preferidos.

La sal de piridinio o alfa-picolinio de la cetona se prepara haciendo reaccionar bromuro cúprico en suspensión en un disolvente orgánico, como el acetato de etilo, con una disolución de la cetona en cloroformo. La disolución en cloroformo se añade preferiblemente gota a gota a la suspensión en reflujo de bromuro cúprico, para evitar un desprendimiento demasiado rápido de bromuro de hidrógeno. La mezcla es enfriada hasta la temperatura ambiente, el bromuro cuproso se separa de la mezcla por filtración, los disolventes son evaporados bajo presión reducida, y el residuo aceitoso de la alfa-bromocetona cruda se toma en cloroformo. A la disolución en cloroformo se añade cuidadosamente una cantidad equivalente molar, y preferiblemente en exceso para asegurar una reacción completa, de piridina o alfa-picolina. El resultado es una reacción exotérmica. En general, los productos cristalizan una vez que se enfrían las disoluciones de reacción. La sal de piridina o alfa-picolina resultante puede ser recristalizada a partir de metanol o similar. A una disolución acuosa del producto se añade 1/4 a 1/3 de equivalente molar de borohidruro de sodio. La mezcla se deja reaccionar a temperatura am

28.8.67.

342287



biente con agitación. El agua es evaporada y el alcohol resultante puede ser recristalizado a partir de disolventes alcohólicos tales como isopropanol y metanol. El producto alcohólico puede ser deshidratado calentándolo bajo
5 reflujo con un agente deshidratante, tal como un exceso de cloruro de benzoilo, mezcla de anhídrido acético (ácido acético, o calentándolo en un autoclave a 220°C con anhídrido acético y ácido clorhídrico. Aun cuando otros reaccionantes, tales como el pentóxido fosforoso y el cloruro de to-
10 silo son efectivos, se obtienen rendimientos mayores por medio de los reaccionantes anteriormente mencionados. Se hace reaccionar cloruro de benzoilo con el alcohol a altas temperaturas, preferiblemente a aproximadamente 190°C, en un baño de parafina o similar, durante aproximadamente una
15 hora o más, según, naturalmente, el compuesto particular en cuestión. El alcohol, el anhídrido acético y el ácido clorhídrico son calentados en un autoclave a aproximadamente 220°C durante una hora o más. Una vez que la deshidratación es completa, los disolventes y reactivos son evaporados, y el residuo se toma en acetona o acetona y agua, o
20 en un disolvente similar. El bromuro de 1-(2-arylvinil)piridinio resultante cristaliza a medida que se enfría el disolvente.

La sal de cloruro se prepara de la misma forma, partiendo de la alfa-cloro cetona. Otras sales, tales
25 como el monoestearil fumarato y el hexafluorofosfato, se preparan haciendo reaccionar los bromuros o cloruros de arilvinilpiridinio o picolinio con los correspondientes ácidos o sus sales de metal alcalino, bien a temperatura
30 ambiente o a temperatura elevada. Alternativamente, la sal

28.8.67.



de bromuro puede ser convertida en la sal de cloruro tratando una disolución acuosa diluida del bromuro con una resina de cambio de iones, tales como la Amberlite IRA 400, 401 ó 410 en el ciclo del cloruro. Amberlite es una marca
5 de fábrica de la Rohm and Haas Company. Pueden utilizarse también otras resinas cambiadoras de iones que sean familiares para los expertos en la técnica.

Los aniones compatibles de las sales de esta invención son aquellos preparados a partir de una disolución
10 ácida acuosa a pH de menos de 9. Los aniones compatibles incluyen tanto los farmacológicamente aceptables como los que no son farmacológicamente aceptables. Los aniones farmacológicamente aceptables son los preparados a partir de ácidos formadores de sales, farmacológicamente aceptables,
15 que no aumentan sustancialmente la toxicidad del compuesto de base. Los aniones que son de particular valor en terapéutica son los formados a partir de los ácidos clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, sulfúrico, acético, cítrico, tartárico, succínico,
20 hexafluorofosfórico, monoestearil fumárico, y similares. Los aniones compatibles que no son farmacológicamente aceptables son los formados a partir de ácidos tales como el perclórico y el fluorhídrico. Estos aniones, aun cuando no son útiles en terapéutica, son valiosos para el aislamiento y purificación de estos compuestos biológicamente
25 activos recientemente descubiertos. Además, son útiles para la preparación de sales farmacológicamente aceptables.

Una relación específica del procedimiento de esta invención, en lo que se refiere al control de la helmintiasis, comprende administrar los compuestos a sujetos
30
28.8.67.

342287



o pacientes por vía oral o parenteral. En el tratamiento de la infección helmíntica se prefiere la vía oral. Se recomienda una dosis oral de desde aproximadamente 5 a 300 mg/kg. Ordinariamente es suficiente una sola dosis, pero en el caso de que se utilicen dosis múltiples, esta dosis puede ser repetida en dos o tres días consecutivos. La vía oral puede ser empleada mezclando el ingrediente efectivo con un agente emulsionante y empleando una disolución de vertido por la boca que se hace chorrear en la garganta, de modo que se alcanza en el animal la concentración recomendada.

También pueden utilizarse tabletas, cápsulas y bolas o pelotillas para poner en contacto el ingrediente efectivo con los parásitos que se encuentran en el interior del animal. En este caso, la dosis usual varía entre 1/3 y 15 gramos para animales de peso entre 13,5 y 450 kg. Las tabletas, cápsulas y bolas se preparan por medios convencionales.

Se preparan mezclas secas con sales minerales, que contienen las sales de 1-(2-arilvinil)piridinio, las sales de 1-(2-arilvinil)-alfa-picolinio, las sales de 1-arilacil piridinio o las sales de 1-arilacil-alfa-picolinio, que contienen desde 0,1 hasta aproximadamente 5,0% del ingrediente activo mezclado con sal común (cloruro de sodio) u otras sustancias minerales con las que se desea tratar al animal. Estas mezclas son administradas sobre una base *ad libitum* ajustando la proporción de ingrediente activo en la mezcla al consumo diario medio por animal, con el fin de suministrar la dosis diaria adecuada especificada anteriormente.

28.8.67.

342287



El material puede ser suministrado también al animal por mezclas de 0,002 hasta aproximadamente 5,0% en peso del compuesto mezclado con el alimento. Usualmente, la dosis diaria de antihelmíntico es mezclada con solamente una parte de la ración diaria de los animales, para asegurar un consumo completo de la dosis.

Ha de indicarse que los compuestos pueden ser administrados o bien solos o en combinación con vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables, tanto en dosificaciones aisladas como múltiples. Con fines de administración oral se utilizan tabletas que contienen varios excipientes, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico. Pueden utilizarse agentes aglomerantes, tales como polivinil pirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga, juntamente con agentes desintegrantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos. Además, los agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y el talco son con frecuencia útiles para fines de preparación de tabletas. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar, como cargas, en cápsulas de gelatina blandas y elásticas, y duras. Los materiales preferidos incluyen la lactosa y los glicoles depolietileno de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas, el ingrediente activo esencial se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión, juntamente con diluyentes tales como el etanol, glicol de propileno, glicerina, y varias combinaciones similares de los mismos.

Para su administración por vía parenteral, pueden emplearse disoluciones o suspensiones de las sales en

28.8.67.

342287



estearato de metilo u otros aceites vegetales completamente saturados. Para administración parenteral pueden ser útiles también las disoluciones acuosas de los compuestos solubles en agua. Estas disoluciones acuosas han de ser tamponadas adecuadamente si es necesario, y el diluyente líquido ha de hacerse isotónico con suficiente disolución de sal o glucosa.

EJEMPLO I

Bromuro de 1-[2-(3-metil-2-tienil)vinil] piridinio

10 A. Bromuro de 1-(3-metil-2-tenoilmetil)piridinio

Una suspensión de 223 g. (1,0 mol) de bromuro cúprico en 400 ml. de acetato de etilo es agitada vigorosamente y calentada bajo reflujo, mientras se añade gota a gota, durante un período de 30 minutos, una disolución de 15 85,3 g (0,6 moles) de metil-3-metil-2-tienil cetona en 400 ml. de cloroformo. Los sólidos de color verde oscuro de la mezcla de reacción cambian a casi blancos durante un período de 90 minutos, con desprendimiento vigoroso de bromuro de hidrógeno. Después de enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, el bromuro cuproso se separa por filtración de la mezcla de reacción, y el filtrado es evaporado bajo presión reducida, hasta formar un residuo aceitoso que es tomado en 300 ml. de cloroformo. La disolución en cloroformo es filtrada para liberarla de pequeñas cantidades de material insoluble, y se coloca después en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo. Se añade piridina (94,3 g., 1,2 moles) y tiene lugar una reacción exotérmica. Después de agitar y enfriar, el aceite que se forma cristaliza. Después de reposar durante 20 25 30 toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla es fil-

28.8.67.

342287



trada y lavada con cloroformo, para dar 127,2 g., el 85%
de la cantidad teórica, de bromuro de 1-(3-metil-2-tenoil-
metil)piridinio, de p. de f. 250-251°C. Por recristaliza-
ción a partir de metanol se obtiene un bromuro de 1-(3-me-
5 til-2-tenoilmetil) piridinio que funde a 259-261°C.

Anál.: Calculado para $C_{12}H_{12}Br$ NOS (298,72): C, 48,32;
H, 4,06; N, 4,70.

Encontrado: C, 48,29; H, 4,12; N, 4,44

10 B. Bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(3-metil-2-tienil)etil piri-
dinio

Una disolución agitada de 44,7 gramos (0,15 mo-
les) de bromuro de 1-(3-metil-2-tenoil metil) piridinio en
200 ml. de agua, es tratada en porciones con 1,7 gramos
(0,045 moles) de borohidruro de sodio. El producto empie-
15 za a precipitar inmediatamente después de la adición del
hidruro. Después de la adición final, la mezcla se enfría
en un baño de hielo; el producto es filtrado, lavado con
agua helada y secado en una estufa de vapor de agua a 65°C,
durante toda la noche. La producción es de 41,2 gramos,
20 91% de la cantidad teórica, de un sólido amarillo-pardo,
de p. de f. 219°C (con descomp.). Cuando el producto es re-
cristalizado dos veces a partir de agua, se obtienen cris-
tales incoloros de bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(3-metil-2-
tienil)etil piridinio, de p. de f. 202-203°C (con descomp.).

25 Anál.: Calculado para $C_{12}H_{14}Br$ NOS (300,23)

C, 48,00; H, 4,70; N, 4,67

Encontrado: C, 48,21; H, 4,69; N, 4,60

C. Bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-tienil)vinil piridinio

30 A un matraz de 2 litros, de fondo redondo, de
3 bocas, equipado con agitador mecánico, condensador de re-

28.8.67.

342287



flujo y termómetro, se añaden 0,6 moles de bromuro de 1-2-hidroxi-2-(3-metil-2-tienil)etil piridinio y 600 ml. de cloruro de benzoilo. La mezcla se calienta a 110°C durante 10 minutos, y después la temperatura se eleva lentamente hasta 150°C, con lo que tiene lugar una abundante formación de espuma. La temperatura se eleva hasta 180°C y se mantiene a esa temperatura durante una hora. La mezcla se enfría hasta 80°C y se coloca en un baño de hielo durante varias horas. El producto se filtra, se lava con acetona y se seca al aire. Por recristalización a partir de acetona/metanol se produce un material que funde a 231-232°C.

Anál. Calc. para $C_{12}H_{12}BrNS$: C, 51,07; H, 4,29; N, 4,96
Encontrado: C, 50,92; H, 4,40; N, 4,71

EJEMPLO II

15 Monohidrato del bromuro de 1-2-(2-tienil)vinil piridinio

En un matraz de 2 litros, de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico, condensador de reflujo y termómetro, se introducen 180 gramos (0,632 moles) de bromuro de 1-2-hidroxi-2-(2-tienil)etil piridinio y 600 ml de cloruro de benzoilo. La mezcla se calienta a 110°C durante 10 minutos, y después la temperatura se eleva lentamente hasta 150°C, con lo que tiene lugar una abundante formación de espuma. Una vez terminada la formación de espuma (20 minutos aproximadamente), la temperatura se eleva hasta 180°C, y se mantiene en este valor durante una hora. La mezcla se enfría hasta 80°C, y se coloca en un baño de hielo durante varias horas. El producto cristalino oscuro es filtrado, lavado con acetona y secado al aire. La producción es de 120 gramos, y el p. de f. 155-165°C. Una recristalización adicional a partir de acetona/metanol (8:3)

28.8.67.

342287



no produce mejora alguna en el intervalo del punto de fusión.

El monohidrato es preparado añadiendo 594 gramos de producto recristalizado obtenido a partir de varias operaciones, a 800 ml. de agua, añadiendo carbón activo y filtrando. El filtrado de color amarillo brillante se vierte sobre 8 litros de etanol absoluto, y se guarda a -30°C durante tres horas. Los cristales que se forman se separan de la disolución por filtración, se lavan con éter y se secan al aire durante toda la noche. El punto de fusión del producto depende en grado considerable de la técnica empleada. En general se observa algo de fusión a $98-100^{\circ}\text{C}$, pero también es posible no observar nada hasta que se alcanza el punto de fusión del material anhidro, es decir $180-181^{\circ}\text{C}$.

Anál. Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Br NS H}_2\text{O}$ (286,11):

C, 46,18; H, 4,23; N, 4,89; Br, 27,93. Encontrado:

C, 45,99; H, 4,35; N, 4,89; Br, 28,13

EJEMPLO III

20 Hexafluorofosfato de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)vinil/ piridinio

Una disolución de 286 gramos (1,0 mol) de monohidrato de bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)vinil/ piridinio en 3000 ml. de agua es agitada mecánicamente a temperatura ambiente, al mismo tiempo que 224 gramos (1,0 mol) de disolución acuosa al 65% de ácido hexafluorofosfórico se añaden en una corriente uniforme, durante un período de un minuto. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y con etanol. La torta húmeda se toma en una disolución caliente de 10 litros de etanol absoluto y 3 litros de acetona. El material insoluble se filtra y el filtrado es con-

28.8.67.

342287



centrado hasta aproximadamente 9 litros de volumen, con lo que empiezan a formarse cristales. El filtrado es enfriado a 0°C, y el producto cristalino resultante es filtrado, y lavado con etanol absoluto y con hexano. El producto secado al aire pesa 270 gramos, y el p. de f. es de 182-183°C. Se obtiene material analíticamente puro por recristalización a partir de una mezcla de acetona y etanol absoluto, seguida de una recristalización a partir de acetonitrilo/acetato de etilo. El producto funde a 178,5-181,0°C.

Anál. Calc. para $C_{11}H_{10}F_6$ NPS (333,25):
 C, 39,64; H, 3,03; N, 4,20. Encontrado:
 C, 39,67; H, 3,13; N, 4,24.

EJEMPLO IV

15 Dihidrato de monoestearil fumarato de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)vinil/ piridinio

Una mezcla de 2,86 gramos (0,01 moles) de monohidrato de bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)vinil/ piridinio, 50 ml. de agua y 3,91 gramos (0,01 moles) de monoestearil fumarato de sodio, se agita durante dos horas a temperatura ambiente. Durante el curso de la reacción, el material insoluble cambia de blanco a amarillo brillante. La mezcla se filtra, y el producto cristalino amarillo brillante es secado en un desecador a vacío, para dar dihidrato de monoestearil fumarato de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)vinil/ piridinio analíticamente puro: producción 5,11 gramos, 86% de la cantidad teórica; p. de f. 90-92°C.

Anál. Calc. para $C_{33}H_{53}NO_6S$ (591,83):
 C, 66,97; H, 9,03; N, 2,37. Encontrado:
 C, 66,62; H, 9,21; N, 1,78

30
28.8.67.



EJEMPLO V

Bromuro de 1-(2-(4-metil-5-oxazolil)vinil) alfa-picolinio.

5 Este compuesto se prepara a partir de metil-4-metil-5-oxazolil cetona, según el procedimiento del Ejemplo I, partes B a D, sustituyendo la piridina por alfa-picolina.

EJEMPLO VI

Bromuro de 1-(2-(4-metil-5-oxazolil)vinil) piridinio

10 Este compuesto se prepara a partir de metil-4-metil-5-oxazolil cetona según el procedimiento del Ejemplo I, a partir de la parte B.

EJEMPLO VI Y VIII

Los compuestos de la Tabla I y la Tabla II se preparan según el procedimiento del Ejemplo I.

15

TABLA I (EJEMPLO VII)

<u>Material de partida</u>	<u>Producto</u>
	<u>Bromuro de 1-(2-vinilo heterocíclico) piridinio</u>
20 2-acetiltiazol	Bromuro de 2-tiazolil vinil piridinio
4-acetiltiazol	Bromuro de 4-tiazolil vinil piridinio
5-acetiltiazol	Bromuro de 5-tiazolil vinil piridinio
25 4-acetilisotiazol	Bromuro de 4-isotiazolil vinil piridinio
4-metil-5-acetiltiazol	Bromuro de 4-metil-5-tiazolilvinil piridinio
3-metil-4-acetilisotiazol	Bromuro de 3-metil-4-isotiazolilvinilpiridinio

30
28.8.67.



	3-acetilpirazol	Bromuro de 3-pirazolilvinil piridinio
	4-metil-3-acetilpirazol	Bromuro de 4-metil-3-pirazo- lilvinil piridinio
5	3-metil-4-acetilpirazol	Bromuro de 3-metil-4-pirazolil vinil piridinio
	2-acetilpirrol	Bromuro de 2-pirrolilvinil pi- ridinio
	1-metil-2-acetilpirrol	Bromuro de 1-metil-2-pirrolil vinil piridinio
10	4-metil-5-oxazol	Bromuro de 4-metil-5-oxazolil vinil piridinio

TABLA II (EJEMPLO VIII)

	<u>Material de partida</u>	<u>Producto</u>
15		<u>Bromuro de 1-(2-vinilo hetero- cíclico) picolinio</u>
	2-acetiltiazol	Bromuro de 2-tiazolilvinil alfa-picolinio
	4-acetiltiazol	Bromuro de 4-tiazolilvinil alfa-picolinio
20	5-acetiltiazol	Bromuro de 5-tiazolilvinil alfa-picolinio
	4-acetilisotiazol	Bromuro de 4-isotiazolilvinil alfa-picolinio
25	4-metil-5-acetiltiazol	Bromuro de 4-metil-5-tiazolil vinil alfa-picolinio
	3-metil-4-acetilisotiazol	Bromuro de 3-metil-4-isotiazolil vinil alfa-picolinio
	3-acetilpirazol	Bromuro de 3-pirazolilvinil alfa-picolinio

30
28.8.67.

342287



	4-metil-3-acetilpirazol	Bromuro de 4-metil-3-pirazolil vinil alfa-picolinio
	3-metil-4-acetilpirazol	Bromuro de 3-metil-4-pirazolil vinil alfa-picolinio
5	2-acetilpirrol	Bromuro de 2-pirrolilvinil alfa- picolinio
	1-metil-2-acetilpirrol	Bromuro de 1-metil-2-pirrolil- vinil alfa-picolinio.
10	4-metil-5-oxazol	Bromuro de 4-metil-5-oxazolil- vinil alfa-picolinio

EJEMPLO IX

Dihidrato de cloruro de 1-(2-tienil)vinil7 piridinio

A. Cloruro de 1-(2-tenoilmetil) piridinio

15 Una disolución de 30,0 g. (0,187 moles) de clo-
rometil 2-tienilcetona, preparada según el procedimiento
de W. S. Emerson y T. M. Patrick, Jr. J Org. Chem., 13,
722-8 (1948), y 100 ml. de cloroformo se trata en porcio-
nes con 30 ml. (0,38 moles) de piridina. La disolución re-
20 sultante fue calentada bajo reflujo durante 15 minutos,
se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después
fue enfriada además en un baño de hielo. El producto cris-
talino resultante fue filtrado para producir 27,1 g. (63%
de la cantidad teórica) de la piridinio cetona deseada: p.
25 de f. 94-98°C (reblandece a aproximadamente 60°C). Por re-
cristalización a partir de acetona/metanol para su análi-
sis, se obtuvo un producto que pesaba 16,7 g., de p. de f.
94-97°C.

28.8.67.

342287



Anál. Calc. para $C_{11}H_{10}Cl$ NOS (239,73):

C, 55,11; H, 4,21; N, 5,84. Encontrado:

C, 54,39; H, 4,32; N, 5,64

B. Cloruro de 1-(2-hidroxi-2-(2-tienil)etil) piridinio

5 Una disolución de 16,0 g (0,067 moles) de cloruro de 1-(2-tenoilmetil) piridinio en 100 ml. de agua fue tratada, a porciones, con 0,84 g. (0,0233 moles) de borohidruro de sodio. Después de agitarla durante 30 minutos a temperatura ambiente, la disolución acuosa fue evaporada bajo presión reducida, para producir un residuo sólido que fue recristalizado a partir de isopropanol/metanol, dando 7,3 g. (45% de la cantidad teórica) del producto deseado: p. de f. 218-219°C. El producto fue recristalizado de nuevo para producir 5,1 g. de producto, de p. de f. 219-220,5°C.

10 Anál.: Calc. para $C_{11}H_{12}Cl$ NOS (241,75):

C, 54,65; H, 5,01; N, 5,79. Encontrado:

C, 54,55; H, 5,08; N, 5,62

C. Dihidrato del cloruro de 1-(2-(2-tienil)vinil) piridinio

20 Una disolución de 50,8 g. (0,21 moles) de cloruro de 1-(2-hidroxi-2-(2-tienil) etil) piridinio y 125 ml. de cloruro de benzoilo fue calentada cuidadosamente hasta 190°C y mantenida a esa temperatura durante una hora. Después de enfriarla un poco, la disolución fue concentrada separando la mayor parte del cloruro de benzoilo en exceso de la mezcla por destilación bajo presión reducida. El residuo del recipiente de destilación fue triturado con acetona y éter, para producir 39,0 g. de material cristalino crudo, de color pardo oscuro: p. de f.

30 28.8.67.



53-58°C. El producto crudo fue recristalizado a partir de una disolución caliente de acetona y agua para efectuar la disolución. Por enfriamiento hasta temperatura ambiente y subsiguiente enfriamiento hasta 0-5°C se obtuvieron 16,8 g. de cristales de color amarillo brillante: p. de f. 65-66°C; λ max. (metanol) 240 milimicras (ϵ 9400), 265 milimicras (ϵ 10.000), 353 milimicras (ϵ 16.000). Anál. Calc. para $C_{11}H_{10}Cl \cdot NS \cdot 2H_2O$ (259,76): C, 50,86; H, 5,43; N, 5,39; Cl, 13,65. Encontrado: C, 50,96; H, 5,50; N, 5,76; Cl, 13,98.

EJEMPLO X.

Bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)vinil $\sqrt{7}$ alfa-picolinio

A. Bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-tienil)etil $\sqrt{7}$ alfa-picolinio

15 Una disolución de 60 g. (0,2 moles) de bromuro de 1-(2-tencilmetil) alfa-picolinio, preparada según el procedimiento de los Ejemplos I y VI, y 300 ml. de agua, se trata con 2,26 g. (0,06 moles) de borohidruro de sodio, de la forma explicada en el Ejemplo I, parte C. El producto es filtrado, lavado con agua, y es recristalizado a partir de isopropanol, para producir bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-tienil)etil $\sqrt{7}$ alfa-picolinio: p. de f. 191-192°C.

20 Anál: Calc. para $C_{12}H_{14}Br \cdot NOS$ (300,23)
C, 48,00; H, 4,70; N, 4,67. Encontrado:
25 C, 47,76; H, 5,04; N, 4,30

B. Bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)vinil $\sqrt{7}$ alfa-picolinio

Una mezcla de 7,5 g. (0,025 moles) del compuesto hidroxilado de la parte A, y 20 ml. de cloruro de benzoilo, se trata de la forma explicada en el Ejemplo I, parte D. El producto cristalino crudo es recristalizado a

28.8.67.



partir de isopropanol/metanol, para producir bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)vinil] alfa-picolinio: p. de f. 188-189°C; $\lambda_{\text{max.}}$ (H₂O) 268 milimicras (11.300); 329 milimicras (11.200).

- 5 Anál.: Calc. para C₁₂H₁₂Br NS (282,22):
C, 51,07; H, 4,29; N, 4,96. Encontrado:
C, 51,14; H, 4,28; N, 5,01

EJEMPLO XI

Bromuro de 1-(2-metilestiril)piridinio

- 10 A. Bromuro de 1-(beta-hidroxi-2-metilfenetil) piridinio
Una disolución de 80,3 g (0,274 moles) de bromuro de 1-(2-metilfenacil) piridinio, preparada según el procedimiento de J. W. Baker, J. Chem. Soc., 445, (1938) y 400 ml. de agua, se trata con 3,36 g (0,091 moles) de borohidruro de sodio, de la forma descrita en el Ejemplo I, parte C. El producto es filtrado, lavado con agua y re cristalizado a partir de etanol, para producir bromuro de 1-(beta-hidroxi-2-metilfenetil) piridinio: p. de f. 251 - 253°C.

- 20 Anál.: Calc. para C₁₄H₁₆Br NO (249,20):
C, 57,15; H, 5,48; N, 4,76. Encontrado:
C, 57,34; H, 5,27; N, 4,66.

B. Bromuro de 1-(2-metilestiril) piridinio

- 25 Una mezcla de 15,0 g. (0,05 moles) del compuesto hidroxilado de la parte A y 20 ml. de cloruro de benzoílo se trata de la forma expuesta en el Ejemplo I, parte D. El producto cristalino crudo es recrystalizado a partir de acetona/metanol, para producir bromuro de 1-(2-metilestiril) piridinio: p. de f. 188-190°C; $\lambda_{\text{max.}}$ (H₂O) 229 milimicras (E 11.100); 318 milimicras (E 12.400).

30

28.8.67.

342287



Anál.: Calc. para $C_{14}H_{14}BrN$ (276,18):

C, 60,88; H, 5,11; N, 5,07. Encontrado:

C, 61,08; H, 5,07; N, 4,89.

EJEMPLO XII

5 Las sales de arilvinil piridinio y alfa-picolinio fueron administradas, en las concentraciones indicadas, a ratones infectados con N. dubius, H. nana, N. muris y S. obvelata. La relación entre el número de ratones liberados del parásito y el número de ratones infectados,
10 como se muestra en la Tabla, indica que los compuestos enumerados son agentes antihelmínticos efectivos.

28.8.67.

342287



TABLA III

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u> mg/kg. x días	N. Dubius	Nº curados/ S. obvelata	Ratones infectados H.nana	N. muris
Dihidrato del cloruro de 1- β -(2-tienil)vinil piridinio	200 x 1 50 x 1 12,5 x 1	4/4 4/4 3/4	4/4 4/4 0/4	0/4 0/4 0/4	
Monohidrato de bromuro de 1- β -(2-tienil)vinil piridinio	200 x 1 50 x 1 12,5 x 1	4/4 8/8 3/8	4/4 4/8 0/8	0/4 0/4 0/8	2/4 0/4
Hexafluorofosfato de 1- β -(2-tienil)vinil piridinio	100 x 1 25 x 1 6,25 x 1	4/4 3/4 1/4	0/4 0/4 0/4	0/4 0/4 0/4	
" " "	100 x 3 25 x 3				4/4 5/8
Dihidrato de monoestearil fumarato de 1- β -(2-tienil) vinil piridinio	62,5 x 1 31,25 x 1 15,125 x 1	3/4 2/8 1/12	0/4 0/4 0/4	0/4 0/4 0/4	
" " "	50 x 3 12,5 x 3				1/4 0/4
Bromuro de 1- β -(3-metil-2- tienil)vinil piridinio	62,5 x 1 15,125 x 1 7,8 x 1	8/8 11/12 3/4	0/8 4/12	0/8 0/12	
" " "	125 x 3 31,25 x 3 15,125 x 3				3/3 7/8 0/4

342287

342287

TABLA 1

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u> mg/kg. x días	N. 1
Dihidrato del cloruro de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)vinil/7 piridinio	200 x 1 50 x 1 12,5 x 1	4 4 3
Monohidrato de bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)vinil/7 pi- ridinio	200 x 1 50 x 1. 12,5 x 1	4 8 3
Hexafluorofosfato de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)vinil/7 pi- ridinio	100 x 1 25 x 1 6,25 x 1	4 3 1
" " "	100 x 3 25 x 3	
Dihidrato de monoestearil fumarato de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil) vinil/7 piridinio	62,5 x 1 31,25 x 1 15,125 x 1	3 2 1
" " "	50 x 3 12,5 x 3	
Bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2- tienil)vinil/7 piridinio	62,5 x 1 15,125 x 1 7,8 x 1	8 1 3
" " "	125 x 3 31,25 x 3 15,125 x 3	

342287



TABLA III

N. Dubius	Ratones		N. muris
	Nº curados/Nº S.obvelata	Nº infectados H.nana	
4/4	4/4	0/4	
4/4	4/4	0/4	
3/4	0/4	0/4	
4/4	4/4	0/4	
8/8	4/8	0/4	2/4
3/8	0/8	0/8	0/4
4/4	0/4	0/4	
3/4	0/4	0/4	
1/4	0/4	0/4	
			4/4
			5/8
3/4	0/4	0/4	
2/8	0/4	0/4	
1/12	0/4	0/4	
			1/4
			0/4
8/8	0/8	0/8	
11/12	4/12	0/12	
3/4			
			3/3
			7/8
			0/4

342287



TABLA III (Cont.)

Compuesto	Dosis mg/kg x días	Ratones			
		N. Dubius	S. obvelata	H. mana	N. muris
Bromuro de 1- β -(2-tienil vinil) α -picolinio	250 x 1	2/2	0/2	0/2	
	125 x 1	4/4	0/4	0/4	
	31,25 x 1	0/4	0/4	0/4	
Bromuro de 1-estirilpiridinio	125 x 3	4/4	4/4	0/4	3/4
	62,5 x 3	4/12	0/12	0/12	0/4
	31,25 x 3				
Bromuro de 1-(2-metilestiril) piridinio	250 x 1	3/3	3/3	0/3	2/2
	62,5 x 1	3/4	4/4	0/4	1/4
Dihidrato de bromuro de 1-(3-hidroxiestiril) piri- dino	250 x 3	4/4	4/4	0/4	
	250 x 1	2/4	4/4	0/4	
	62,5 x 1	0/4	0/4	0/4	
Bromuro de 1- β -(2-furil) vinil] piridinio	250 x 3	3/3	3/3	0/3	
	250 x 1	2/4	0/4	0/4	
	62,5 x 1	0/4	0/4	0/4	

342287

342287

TABLA III

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u> mg/kg x días	N. Dub
Bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil vinil) α -picolinio	250 x 1 125 x 1 31,25 x 1	2/2 4/4 0/4
Bromuro de 1-estirilpiridinio	125 x 3 62,5 x 3 31,25 x 3	4/4 4/1
Bromuro de 1-(2-metilestiril) piridinio	250 x 1 62,5 x 1	3/3 3/4
Dihidrato de bromuro de 1-(3-hidroxiestiril) piri- dinio	250 x 3 250 x 1 62,5 x 1	4/4 2/4 0/4
Bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(2-furil) vinil) piridinio	250 x 3 250 x 1 62,5 x 1	3/3 2/4 0/4

342287

LA III (Cont.)



<u>Ratones</u>			
Nº sanados/Nº infectados			
N. Dubius	S. obvelata	H. nana	N. muris
2/2	0/2	0/2	
4/4	0/4	0/4	
0/4	0/4	0/4	
4/4	4/4	0/4	3/4
4/12	0/12	0/12	0/4
3/3	3/3	0/3	2/2
3/4	4/4	0/4	1/4
4/4	4/4	0/4	
2/4	4/4	0/4	
0/4	0/4	0/4	
3/3	3/3	0/3	
2/4	0/4	0/4	
0/4	0/4	0/4	

342287

EJEMPLO XIII



5 Las sales de cetona piridinio y alfa-picolinio de la Tabla IV fueron administradas, a las concentraciones o dosis indicadas, a ratones infectados con *N. dubius*, *H. nana*, *N. muris* y *S. obvelata*. La relación entre el número de ratones liberados del parásito y el número de ratones infectados, tal como se muestra en la Tabla, indica que los compuestos enumerados son agentes antihelmínticos efectivos.

342287

28.8.67.



TABLA IV

Compuesto	Dosis mg/kg x días	Ratones			N. muris
		N. Dubius	Nº sanados/ S. obvelata	Nº infectados H. mana	
Yoduro de 1-(2-benoil- metil) piridinio	1000 x 3	0/4	0/4	4/4	
	500 x 3	0/3	0/3	3/3	
	200 x 3	0/4	0/4	0/4	
Bromuro de 1-fenacil- piridinio	500 x 3	0/4	0/4	3/4	
	250 x 3	0/8	0/8	8/8	
	125 x 3	0/4	0/4	0/4	
Bromuro de 1-saliciloilmetil piridinio	500 x 1	3/8	0/8	0/8	
	250 x 1	4/8	0/8	0/8	
	125 x 1	0/4	0/4	0/4	
"	500 x 3				6/8
	250 x 3				4/8
	125 x 3				1/8
Bromuro de 1-(3-metil-2- tenoilmetil) piridinio	125 x 1	4/4	0/4	0/4	
	62,5 x 1	8/8	0/8	0/8	
	31,25 x 1	1/4	0/4	0/4	
Bromuro de 1-(2 ¹ -metilfenacil) piridinio	250 x 3	4/4	0/4	0/4	3/4
	250 x 1	4/4	0/4	0/4	1/2
	62,5 x 1	1/4	0/4	0/4	0/4

342287

342287

TABLA IV

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u> mg/kg x días	N. Dut
Yoduro de 1-(2-tenoil- metil) piridinio	1000 x 3	0/4
	500 x 3	0/3
	200 x 3	0/4
Bromuro de 1-fenacil- piridinio	500 x 3	0/4
	250 x 3	0/8
	125 x 3	0/4
Bromuro de 1-saliciloilmetil piridinio	500 x 1	3/8
	250 x 1	4/8
	125 x 1	0/4
" "	500 x 3	
	250 x 3	
	125 x 3	
Bromuro de 1-(3-metil-2- tenoilmetil) piridinio	125 x 1	4/4
	62,5 x 1	8/8
	31,25 x 1	1/4
Bromuro de 1-(2 ¹ -metilfenacil) piridinio	250 x 3	4/4
	250 x 1	4/4
	62,5 x 1	1/4

342287

28.8.67.

TABLE IV



N. Dubius	<u>Ratones</u>		N. muris
	Nº sanados/Nº infectados S. obvelata	H. nana	
0/4	0/4	4/4	
0/3	0/3	3/3	
0/4	0/4	0/4	
0/4	0/4	3/4	
0/8	0/8	8/8	
0/4	0/4	0/4	
3/8	0/8	0/8	
4/8	0/8	0/8	
0/4	0/4	0/4	
			6/8
			4/8
			1/8
4/4	0/4	0/4	
8/8	0/8	0/8	
1/4	0/4	0/4	
4/4	0/4	0/4	3/4
4/4	0/4	0/4	1/2
1/4	0/4	0/4	0/4

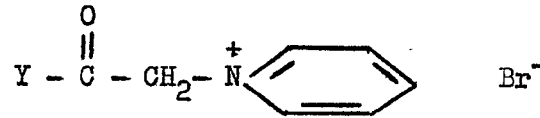
342287



EJEMPLO XIV

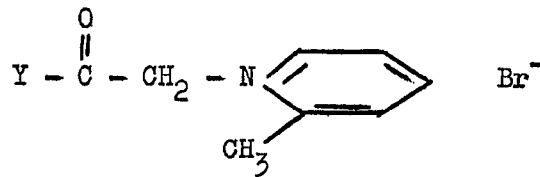
Los productos intermedios de cetonas de los productos de los Ejemplos VII y VIII que tienen las fórmulas:

5



y

10



15

donde Y es 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-isotiazolilo, 4-metil-5-tiazolilo, 3-metil-4-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-metil-3-pirazolilo, 3-metil-4-pirazolilo, 2-pirrolilo, 1-metil-2-pirrolilo, 4-metil-5-oxazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 3-metil-2-tienilo, 2-metil-3-tienilo, fenilo, 2-metilfenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-yodofenilo o 2-fluorofenilo, han demostrado ser agentes antihelmínticos efectivos al ser sometidos a ensayo según el procedimiento del Ejemplo XIII.

20

25

Quando la sal de bromuro se sustituye por las sales de sulfato, fosfato, cloruro, yoduro, citrato, tartrato, hexafluorofosfato, monoestearil fumarato, acetato y succinato, se comprueba que son agentes antihelmínticos efectivos.

EJEMPLO XV

Quando los bromuros de piridinio y alfa-picolinio indicados en la Tabla V son sometidos a ensayo según

30
28.8.67.

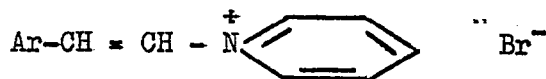
342287



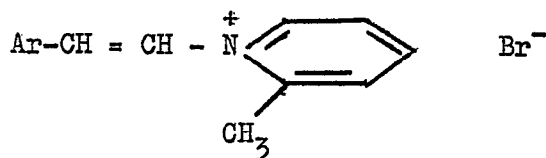
el procedimiento del Ejemplo XII, se comprueba que son agentes antihelmínticos efectivos.

TABLA V

5



10



15

20

25

30
28.8.67.

<u>Ar</u>	<u>Ar</u>
2-tienil-	2-furil-
3-tienilo	3-furil-
2-tiazolilo	5-pirazolil-
5-tiazolilo	2-pirrolilo
4-tiazolilo	fenil-
4-isotiazolilo	2-hidroxifenil-
3-pirazolilo	3-hidroxifenil-
3-metil-2-tienilo	2-metil-3-tienilo
4-metil-5-tiazolilo	4-metil-3-pirazolilo
1-metil-2-pirrolil-	4-metil-5-oxazolil-
3-metil-4-isotiazolil-	3-metil-4-pirazolil-
4-hidroxifenilo	2-metilfenilo
2-clorofenilo	2-bromofenilo
2-yodofenilo	2-fluorofenilo

Cuando la sal de bromuro se sustituye por las sales de sulfato, fosfato, cloruro, yoduro, citrato, tartrato, hexafluorofosfato, monoestearil fumarato, acetato y succinato, se comprueba que son agentes antihelmínticos efectivos.

342287



EJEMPLO XVI

A perros severamente infectados, que contenan más de 500 huevos de anguilóstomo/gramo se les mantuvo en ayuno durante toda la noche y se les administró por vía oral hexafluorofosfato de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)vinil piridinio, a una dosis de 25 mg/kg. Les fué retirado el alimento durante otras dos horas, y se obtienen muestras fecales de después del tratamiento no menos de 74 horas más tarde, y se determina el número de huevos. La actividad está basada en el tanto por ciento de reducción de la cantidad de huevos en las heces. A la concentración o dosis indicada, los huevos de anguilóstomo fueron reducidos en más del 90%.

Siguiendo el mismo procedimiento, los huevos de anguilóstomo fueron reducidos en más del 90% al ser administrados 25 mg/kg. de monohidrato de bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)vinil piridinio a perros infectados.

EJEMPLO XVII

Dieciocho cerdos, de 3 a 4 semanas de edad, fueron distribuidos uniformemente por un procedimiento al azar entre 6 pocilgas, según el peso, sexo, y frugalidad. A los animales se les suministró una dieta para cerdos normalizada o patrón, que contenía respectivamente 100, 100 y 50 gramos por Tn. de terramicina, sulfato de neomicina y penicilina. La medicación, como se indica en la Tabla VI, fue administrada en disolución en agua para aplicación por vía oral, por medio de una sonda estomacal, durante cuatro días consecutivos. Los cerdos, excepto los cerdos de control negativo, fueron infectados con una dosis de 4×10^5 huevos larvados de Ascaris suum el segundo

30
28.8.67.



y tercer día de la medicación. Las dosis administradas fueron determinadas a partir de los pesos del primer día del ensayo. Los cerdos ganaron un promedio de 1,1 kg. durante el período de medicación de cuatro días, de modo que el valor de la dosis verdadera es ligeramente menor del indicado. Los resultados de este experimento se dan en la Tabla VI. Estos resultados muestran que los compuestos son agentes antihelmínticos muy efectivos.

TABLA VI

Tratamiento	Cerdos	Recuento de lesiones. Hígado (1)	Recuento de lesiones. Pulmón (2)	Recuento de larvas de <i>Ascaris</i> (3)
No medicados Controles Unif.	3	0,66	1,0	0,0
No medicados: Controles infectados	3	42,66	3,0	2861,66
Compuesto A 20 mg/kg.	3	1,00	0,0	2,5
Compuesto A 100 mg/kg	3	0,0	1,0	0,0
Compuesto B 8 mg/kg	3	6,33	1,33	6,66
Compuesto B 40 mg/kg	3	0,50	0,50	0,00

El Compuesto A es bromuro de 1-(2-metilestiril) piridinio

El Compuesto B es bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(3-metil-2-tienil)vinil piridinio.

(1) Número medio de lesiones por *Ascaris* en 6 cm. cuadrados sobre la cara dorsal del lóbulo central izquierdo.

(2) Recuento medio por el método de Brown y Chan., Am. J. Vet. Res., 16 oct. 1955: 6/3

(3) Número de larvas recogidas de 10 g. de tejido pulmonar.

342287



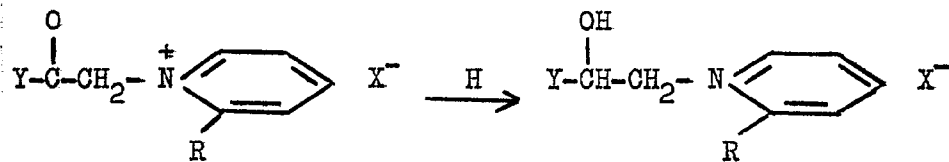
EJEMPLO XVIII

Los productos intermedios de las sales de 1-[2-hidroxi-2-(aril)etil] alfa-picolinio y piridinio enumeradas en la Tabla VII son preparados según el procedimiento del Ejemplo I, parte C; Ejemplo IX, parte B, y Ejemplo XI, parte A, por reducción del compuesto intermedio de cetona.

TABLA VII

Compuestos intermedios hidroxilados

10

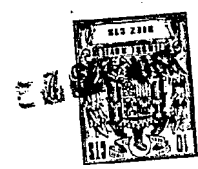


15

<u>Y</u>	<u>R</u>	<u>X</u>
2-tiazolilo	H-	Cl ⁻
2-tiazolilo	CH ₃ -	Br ⁻
4-tiazolilo	CH ₃ -	PF ₆ ⁻
4-tiazolilo	H-	I ⁻
20 5-tiazolilo	CH ₃ -	citrato
5-tiazolilo	H-	fumarato
4-metil-5-oxazolilo	H-	tartrato
4-metil-5-tiazolilo	CH ₃ -	acetato
4-isotiazolilo	CH ₃ -	acetato
25 3-metil-4-isotiazolilo	H-	succinato
3-pirazolilo	CH ₃ -	Cl ⁻
3-pirazolilo	H-	Br ⁻
2-pirrolilo	CH ₃ -	I ⁻
2-pirrolilo	H-	monoestearil fumarato
30 1-metil-2-pirrolilo	H-	I ⁻

28.8.67.

342287



4-metil-3-pirazolilo	H-	Cl ⁻
3-metil-4-pirazolilo	CH ₃ -	Br ⁻
4-isotiazolilo	H-	Br-
4-metil-5-oxazolilo	CH ₃ -	ClO ₄ ⁻
1-metil-2-pirrolilo	CH ₃ -	ClO ₄ ⁻
4-metil-5-tiazolilo	H-	Br ⁻
3-metil-4-isotiazolilo	CH ₃ -	Br ⁻
4-metil-3-pirazolilo	CH ₃ -	Cl ⁻
3-metil-4-pirazolilo	H-	I ⁻

5

10

EJEMPLO XIX

Bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(2-metil-3-tienil)vinil⁷ piridinio

A. Metil 2-metil-3-tienil cetona

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una disolución de un mol de 3-bromo-2-metiltiofeno en 500 ml. de éter dietílico seco se deja reaccionar con un átomo-gramo de torneaduras de magnesio, hasta que el metal se disuelve. Para iniciar la reacción se añade un cristal de yodo. La disolución resultante se añade después gota a gota, con agitación eficiente, a una disolución de 5 moles de acetato de etilo y 500 ml. de éter dietílico seco, que se mantiene a -70°C por medio de un baño de hielo seco/acetona. Una vez que la adición es completa, la disolución se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y después se calienta bajo reflujo durante 2 horas. Se separa éter de la mezcla por destilación, y el residuo se toma en 100 ml. de benceno. Después de enfriarla en un baño de hielo, la disolución se trata cuidadosamente con 200 ml. de agua, y después con 150 ml. de ácido clorhídrico 6N. La agitación se continúa hasta que se disuelve todo el precipitado. Se

30
28.8.67.



separa la capa orgánica, y la capa acuosa se somete a extracción varias veces con benceno. Las fases orgánicas combinadas son evaporadas después bajo presión reducida, y el residuo se somete a destilación fraccionada, para dar metil 2-metil-3-tienil cetona.

5

B. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, partes A, B y C, se prepara bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(2-metil-3-tienil)vinil piridinio a partir de metil 2-metil-3-tienil cetona.

EJEMPLO XX

10

Pienso para ganado

Se prepara un pienso para ganado según la formulación siguiente:

15

Forraje de alfalfa	5 kg.
Forraje (de silo) de maíz	10 kg.
Concentrado	10 kg.
	<hr/>
	25 kg.

El concentrado se prepara como sigue:

20

Maíz No 2	25 kg.
Avena	25 kg.
Salvado de trigo	15 kg.
Harina de aceite de soja	35 kg.
	<hr/>
	100 kg.

25

Las sales de piridinio y alfa-picolinio enumeradas en las Tablas III, IV y V se añaden al concentrado en cantidades suficientes para producir desde 0,008 a 20% en peso, y el concentrado se añade a la formulación alimenticia para dar formulaciones que contienen desde 0,002 a 5% de la sal.

30

Cuando la dieta alimenticia diaria se ajusta para que de desde aproximadamente 1/3 a 15 gramos de la sal por animal, se comprueba que son efectivas para sanar animales

28.8.67.



infectados con helmintos.

EJEMPLO XXI

Se prepara un pienso para corderos de la siguiente manera:

5	Forraje (de silo) de maíz..	4 kg.
	Maíz	1,5 kg.
	Harina de semilla de algodón	0,25 kg.
	Piedra caliza molida	0,016 kg.

10 Cuando una sal seleccionada entre las sales de piridinio y alfa-picolinio enumeradas en las Tablas III, IV y V se añade al pienso dando concentraciones de desde 0,002 hasta 5% en peso, y el pienso es suministrado a los corderos en cantidades que dan desde aproximadamente 1/3 a 15 gramos de la sal por día, el tratamiento es efectivo para liberar a los corderos de los helmintos.

EJEMPLO XXII

Pienso para caballos

Se prepara como sigue un pienso para caballos:

20	Forraje de leguminosas	8,0 kg.
	Heno	8,0 kg.
	Maíz	4,5 kg.
		<hr/> 20,5 kg.

25 Cuando una sal seleccionada entre las sales de piridinio y alfa-picolinio enumeradas en las Tablas III, IV y V se añade al pienso para dar concentraciones de desde aproximadamente 0,002 a 5% en peso, y el pienso es suministrado a los caballos en cantidades que dan desde aproximadamente 1/3 a 15 gramos de la sal por día, el tratamiento es efectivo para liberar a los caballos de los helmintos.

28.8.67.

342287

EJEMPLO XXIII



Alimento para cerdos

Se prepara un pienso para cerdos, como sigue:

5	Maíz	82	kg.
	Harina de pescado	6	kg.
	Harina de aceite de soja	7	kg.
	Forraje de leguminosas	5	kg.
		<hr/>	
		100	kg.

10 Cuando se selecciona una sal de las sales de piridinio y alfa-picolinio enumeradas en las Tablas III, IV y V, y se añade al pienso para dar concentraciones de desde aproximadamente 0,002 hasta 5% en peso, y el pienso es suministrado al cerdo en cantidades que dan desde aproximadamente 1/3 a 15 gramos de la sal por día, el tratamiento es

15 efectivo para liberar al cerdo de los helmintos.

EJEMPLO XXIV

Pienso para aves de corral

Se prepara un pienso para aves de corral, como sigue:

20	Maíz amarillo	100	kg.
	Trigo molido	30	kg.
	Harina de soja	37	kg.
	Harina de pescado	3,0	kg.
	Fragmentos de huesos	5,0	kg.
25	Harina de alfalfa	5,0	kg.
	Suero seco	2,5	kg.
	Fosfato dicálcico	2,0	kg.
	Piedra caliza molida	3,0	kg.
	Sal yodada	0,5	kg.
		<hr/>	
		188,0	kg.

30
28.8.67.

342287



Cuando una sal seleccionada de las sales de piridinio y alfa-picolinio enumeradas en las Tablas III, IV y V se añade al pienso para dar concentraciones de desde aproximadamente 0,002 hasta 5% en peso, y el pienso es suministrado a las aves en cantidades que dan desde aproximadamente 1/3 hasta 1 gramo de la sal por día, el tratamiento es efectivo para liberar a las aves de los helmintos.

EJEMPLO XXV

Agua de beber

Se preparan disoluciones acuosas de las sales indicadas en las Tablas III, IV y V, disolviendo la sal en agua suficiente para dar disoluciones desde aproximadamente 0,1 a 5%. La disolución se añade al agua de beber del animal en cantidades que dan desde aproximadamente 5 a 300 mg. de sal por kilogramo de peso corporal por día. Cuando se deja que los animales y las aves de corral beban el agua así tratada, son liberados de helmintos de un modo efectivo.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 27 de Junio de 1966, bajo el número 560.856 (parcial), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

24
30.5.68.

Los puntos de invención propia y nueva que se

- 36 - 342.287



R es hidrógeno y X es bromuro.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que Y es 2-tienilo, R es hidrógeno y X es cloruro, bromuro o yoduro.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que Y es fenilo, R es hidrógeno, X es bromuro y -A-B- es -CH=CH-.

6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que de 1/3 a 15 gramos en peso del compuesto de la fórmula I son mezclados con el vehículo.

7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que dicho vehículo es un pienso o bebida para animales.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que con dicho pienso sólido o líquido se mezcla desde 0,002% hasta 5,0% en peso del compuesto de la fórmula I.

9.- Un procedimiento para preparar una composición para tratar helmintiasis en animales.

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

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

Madrid,

7. SEP. 1967

P. A.

Alberto de Elzabeta
Per Facer

G.D.S.
28.8.67.