

345191



345191

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES.

RESIDENCIA: 14th Street & Sheridan Road, NORTH
CHICAGO, Illinois 60064, Estados
Unidos.

ENUNCIADO: "UN METODO PARA PREPARAR UNA SAL DE
TIAZOLIO".

Prioridad: Patente canadiense n.º 970,929 del 21-9-1966.

MJ/S.

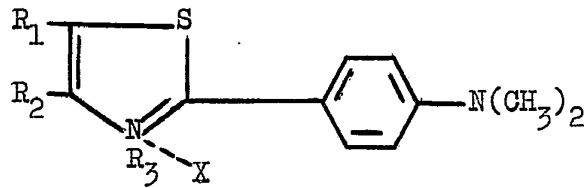
-1-

345191 19 SEP.



1 Esta invención se relaciona con nuevas y útiles sa-
les de 2-(p-dialquilaminofenil)-tiazolio.

5 Dichas nuevas sales de 2-(dialquilaminofenil)-tiazolio tienen la fórmula



10 donde R_1 y R_2 , cuando no están directamente unidos por un
enlace químico, representan grupos hidrógeno, alquilo y ari-
lo; o en el caso de estar químicamente unidos entre sí, re-
presentan un hidrocarburo saturado de 4 ó 5 átomos en el
15 cual los átomos de carbono en las posiciones 4 y 5 del anillo
de tiazolio forman parte de un segundo anillo de 6 ó 7
átomos de carbono, unido al anillo de tiazolio en las posi-
ciones 4 y 5; dónde R_3 representa metilo o etilo; y donde
X representa un anión de un ácido fisiológicamente acepta-
20 ble. Estos compuestos poseen propiedades antihelmínticas
notables y son apropiados para el control terapéutico de
gusanos parasitarios y patógenos, particularmente el pará-
sito Ascaris suum que infesta a los cerdos.

25 Las posiciones que se indican con R_1 y R_2 en la fór-
mula representada arriba, están ocupadas de manera preferi-
ble por grupos alquílicos inferiores como, por ejemplo, me-
tilo, etilo y varias formas isoméricas de propilo y butilo.
Otros grupos alquílicos igualmente apropiados son los que
tienen hasta 8 átomos de carbono en el radical alquilo, por
ejemplo, n-octilo. En vista de que un agente antihelmíntico
30 eficaz puede obtenerse substituyendo R_1 y R_2 con un grupo



1 X metilo o etilo, el reemplazamiento de estos grupos con alquilos superiores no es práctico en el sentido económico.

5 En la fórmula expresada arriba, la identidad del anión X no tiene importancia ninguna en relación con la actividad antihelmíntica del compuesto. Sin embargo, como el compuesto tiene que ser fisiológicamente tolerable después de ser administrado a los mamíferos, hay que evitar el uso de los aniones que producen toxicidad. Aunque los halogenuros del grupo cloruro, bromuro y yóduro son aniones preferidos, otros aniones, como metosulfato, fosfato, lactato, acetato y citrato son también adecuados.

10 Los nuevos compuestos de la fórmula representada arriba pueden emplearse como antihelmínticos en la medicina humana.

15 Para preparar los compuestos de la invención es necesario sintetizar primero el producto intermedio, hasta ahora desconocido, 4-dimetilamino-N-metiltiobenzamida ó 4-dimetilamino-N-etiltiobenzamida. Este compuesto puede prepararse haciendo reaccionar metil etil amina disuelta en un disolvente adecuado con cloruro de p-dimetilaminobenzoi-
20 lo también disuelto en un disolvente adecuado. Como "disolvente adecuado" se entiende un disolvente inerte. Una vez terminada la reacción, se recoge el producto. Otro procedimiento consiste en usar 4-dimetilamino-N-alquilbenzamida como materia prima para obtener tiobenzamida. A continuación se hace referencia a dos ejemplos específicos para preparar la 4-dimetilamino-N-metiltiobenzamida. Debe entenderse que la 4-dimetilamino-N-etiltiobenzamida se puede preparar de manera análoga.

30 4-Dimetilamino-N-metiltiobenzamida

345191



1 Una solución de metilamina (14 g., 0,45 mol) en clo
roformo (100 ml.) se añadió al cloruro de p-dimetilaminoben
zoilo(13,4 g., 0,073 mol) en cloroformo (100 ml.) a 20°C.,
y la solución se dejó en reposo a la temperatura ambiente.
5 La mezcla se filtró, y el filtrado se lavó con agua, se se-
có y se evaporó. El residuo fue cristalizado a partir de
benceno, obteniéndose 4-dimetilamino-N-metilbenzamida (P. F.
140° C.) con el rendimiento de 9,5 g. (73%). El resultado
del análisis elemental fué: carbono 67,35; hidrógeno 8,07;
10 nitrógeno 15,72.

 4-Dimetilamino-N-metilbenzamida (70,0 g., 0,43 mol)
se agregó al pentasulfuro fosforo (24,2 g., 0,11 mol) en
piridina (150 ml.) y la suspensión se calentó a reflujo du-
rante una hora. Diluyendo con el hielo y agua se obtuvo el
15 producto crudo, P. F. 183-185° C., con el rendimiento de
75,0 g. (90%). El análisis elemental dió los siguientes re-
sultados: carbono 61,61; hidrógeno 7,25; nitrógeno 14,65;
azufre 16,79.

 Para preparar los compuestos de esta invención, se
20 hace reaccionar 4-dimetilamino-N-alquiltiobenzamida con un
compuesto carbonílico halogenado disuelto en un disolvente
adecuado, como por ejemplo dimetilformamida. La reacción
transcurre preferiblemente a una temperatura de 75° a 100°
C., y se mantiene a esta temperatura durante 0,5 a 18 horas
25 aproximadamente. Además del disolvente mencionado anterior-
mente, etanol y n-propanol son otros disolventes adecuados
para el uso como medio de reacción. Si se emplea cualquie-
ra de estos disolventes, la reacción se lleva a cabo conve-
nientemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de
30 reacción. En estas condiciones la reacción transcurre dando

345191¹⁹



1 el compuesto deseado, que es el 2-(p-dimetilaminofenil)-tiazolío. Después de comprobar que la reacción se llevó acabo, la solución se enfría y se diluye con un disolvente relativamente apolar, como éter, y el extracto etéreo se decanta.

5 La sal cuaternaria de tiazolío que contiene el anión halógeno procedente del carbonilo halogenado es insoluble en éter, y se extrae con agua. Cuando se desea obtener una sal con un anión distinto, el halógeno puede ser reemplazado disolviendo la sal en una solución que contiene el anión

10 nuevo.

Los compuestos de la presente invención son más claramente ilustrados con los siguientes ejemplos de procedimientos de obtención.

EJEMPLO I

15 Yoduro de 2-(p-dimetilaminofenil)-3-metil-tiazolío

Una solución de bromo (120 g., 0,75 mol) en cloroformo (100 ml.) se agregó al acetato de vinilo (64,5 g., 0,75 mol) en cloroformo (50 ml.) a -40°C. durante un periodo de dos horas. La solución obtenida se dejó en reposo a

20 la temperatura ambiente durante una hora y después, se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo de acetato de α, β -dibromoetilo fué disuelto en etanol (60 ml.) añadiéndose después 4-dimetilamino-N-metil-tiobenzamida (194 g. 0,1 mol). La solución se calentó a reflujo durante 45 minutos, y el disolvente se evaporó. El residuo fué extraído

25 con éter y el extracto etéreo se desechó. Este mismo residuo fué extraído con agua, y el producto fué precipitado del extracto acuoso por adición de yoduro potásico. Después de la recristalización a partir de metanol-acetato de etilo

30 se obtuvo el yoduro puro. El producto obtenido tenía el -



345191

1 punto de fusión de 220° C. (con descomposición). El análisis elemental dió los siguientes resultados:

	<u>Carbono</u>	<u>Hidrógeno</u>	<u>Yodo</u>	<u>Nitrógeno</u>	<u>Azufre</u>
Teórico	41,62	4,37	36,66	8,09	9,26
5 Hallado	41,61	4,32	36,64	8,24	9,15

EJEMPLO II

Yoduro de p-Dimetilaminofenil-3,4-dimetiltiazolio

4-Dimetilamino-N-metiltiobenzamida (9,7 g 0,05 mol) y cloroacetona (9,2 g., 0,10 mol) se calentaron en dimetilformamida (25 ml.) a 95° C. durante 30 minutos. La solución se enfrió y fue diluida con éter (200 ml.). La solución etérea se decantó. Al residuo insoluble en éter se añadió yoduro potásico (30 g) en 200 ml. de agua, y el producto sólido obtenido se separó por filtración. Después de recrystalizar a partir de metanol-éter, se obtuvo el producto en forma de monohidrato (11,0 g., 58%). El punto de fusión del producto era 165° C. (con descomposición), y el análisis elemental fue el siguiente:

	<u>Carbo- no</u>	<u>Hidró- geno</u>	<u>Yodo</u>	<u>Nitró- geno</u>	<u>Oxíge- no</u>	<u>Azu- fre</u>
20 Teórico	41,27	5,06	33,55	7,41	4,23	8,48
Encontrado	41,09	5,11	33,27	7,60	4,29	8,40

EJEMPLO III

Yoduro de 2-(p-dimetilaminofenil)-3,4,5-trimetiltiazolio

25 Una solución de 4-dimetilamino-4-metiltiobenzamida (19,4 g., 0,10 mol) y 3-bromo-2-butanona (15,1 g., 0,10 mol) en n-propanol (100 ml.) se calentó en un baño de vapor durante cinco horas. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo fue extraído con agua caliente. Por adición de yoduro potásico (20 g.) al extracto acuoso se obtuvo el

30

345191



1 producto (19,4 g., el rendimiento 51%). El punto de fusión
 del producto era 220°C. (con descomposición). Después de la
 5 recristalización a partir de metanol-éter, el punto de fu-
 sión subió a 229°C. (descomposición). El análisis elemen-
 tal dió los siguientes resultados:

	<u>Carbono</u>	<u>Hidrógeno</u>	<u>Yodo</u>	<u>Nitrógeno</u>	<u>Azufre</u>
Teórico	44,92	5,12	33,91	7,49	8,56
Encontrado	44,62	5,42	33,97	7,32	8,36

EJEMPLO IV

10 Yoduro de 2-(p-dimetilaminofenil)-3-metil-4-n-propiltiazolio

1-Cloro-2-pentanona fue condensada con 4-dimetilami-
 no-N-metiltiobenzamida según el método descrito en el Ejem-
 plo III, obteniéndose el producto con el punto de fusión de
 198°C.; el rendimiento: 39%. El análisis elemental dió los
 15 siguientes resultados:

	<u>Carbono</u>	<u>Hidrógeno</u>	<u>Yodo</u>	<u>Nitrógeno</u>	<u>Azufre</u>
Teórico	46,39	5,45	32,68	7,22	8,26
Encontrado	46,39	5,42	32,52	7,29	8,50

EJEMPLO V

20 Yoduro de 2-(p-dimetilaminofenil)-3,4-dimetil-5-etiltiazolio

3-Bromo-2-pentanona se condensó con 4-dimetilamino-
 N-metiltiobenzamida de acuerdo con el método descrito en el
 Ejemplo III, obteniéndose el producto con el punto de fu-
 sión de 154-156°C. (descomposición) (a partir de metanol-
 25 éter), El rendimiento: 22%. El análisis elemental dió los
 siguientes resultados:

	<u>Carbono</u>	<u>Hidrógeno</u>	<u>Yodo</u>	<u>Nitrógeno</u>	<u>Azufre</u>
Teórico	46,39	5,45	32,68	7,22	8,26
Encontrado	46,15	5,55	33,04	6,98	8,46

EJEMPLO VI

30



345191

1 Yoduro de 2-(p-dimetilaminofenil)-3,5-dimetil-4-etiltiazolio
 2-Bromo-2-pentanona fue condensada con 4-dimetilami-
 no-N-metiltiobenzamida según el método descrito en el Ejem-
 plo III, obteniéndose el producto con un punto de fusión de
 5 203º C. (descomposición) (a partir de acetato de etilo). El
 rendimiento: 30%.

El análisis elemental dió los siguientes resultados:

	<u>Carbono</u>	<u>Hidrógeno</u>	<u>Yodo</u>	<u>Nitrógeno</u>	<u>Azufre</u>
Teórico	46,39	5,45	32,68	7,22	8,26
10 Encontrado	46,17	5,61	32,89	7,27	8,34

EJEMPLO VII

Yoduro de 2-(p-dimetilaminofenil)-3-metil-4-etil-5-n-propil-
tiazolio
 4-Bromo-3-Heptanona fue condensada con 4-dimetilami-
 15 no-N-metiltiobenzamida según el método descrito en el Ejem-
 plo III, obteniéndose el producto con un punto de fusión de
 149º C. (descomposición) (a partir de metanol). El rendimien-
 to: 48%. El análisis elemental dió los siguientes resultados:

	<u>Yodo</u>	<u>Nitrógeno</u>	<u>Azufre</u>
20 Teórico	30,48	6,73	7,70
Encontrado	30,92	7,17	8,01

EJEMPLO VIII

Yoduro de 2-(p-dimetilaminofenil)-3,5-dimetil-4-feniltiazolio
 Una solución de α -bromopropiofenona (2,13 g.; 0,01
 25 mol) y 4-dimetilamino-N-metiltiobenzamida (1,94 g.; 0,01 mol)
 en etanol (10 ml.) se calentó a reflujo durante cuatro ho-
 ras. El producto fué aislado de acuerdo con el método des-
 crito en el Ejemplo III; el rendimiento: 2,8 g. (64%). El
 punto de fusión del producto era 159-160º C. (a partir de
 30 metanol-éter). Los resultados del análisis elemental:



345191

	<u>Carbono</u>	<u>Hidrógeno</u>	<u>Yodo</u>	<u>Nitrógeno</u>	<u>Azufre</u>
Teórico	52,29	4,85	29,09	6,42	7,35
Encontrado	52,43	4,84	29,34	6,27	7,30

EJEMPLO IX

Yoduro de 2-(p-dimetilaminofenil)-3,4-dimetil-5-isopropiltiazolio

3-Bromo-4-metil-2-pentanona fué condensada con 4-dimetilamino-N-metiltiobenzamida según el método descrito en el Ejemplo III. El producto tenía un punto de fusión de 135º C. (descomposición) (a partir de acetato de etilo-metanol). El rendimiento: 31%. Los resultados del análisis elemental:

	<u>Yodo</u>	<u>Nitrógeno</u>	<u>Azufre</u>
Teórico	31,55	6,96	7,97
Encontrado	31,40	6,83	7,89

EJEMPLO X

Yoduro de 2-(p-dimetilaminofenil)-3-metil-4,5-tetrametiltiazolio

Una solución de 2-clorociclohexanona (44 g.; 0,33 mol) y 4-dimetilamino-N-metiltiobenzamida (25 g.; 0,128 mol) en dimetilformamida (15 ml.) se calentó sobre un baño de vapor durante 18 horas. La mezcla fué extraída con éter (500 ml.) y el extracto etéreo se desechó. El residuo fué extraído con agua caliente (150 ml.), y el extracto acuoso claro fué tratado con yoduro potásico (25 g.), obteniéndose el producto (30 g.; el rendimiento 58%) con un punto de fusión de 223-224º C. (descomposición) (a partir de acetona). Los resultados del análisis elemental:

	<u>Carbono</u>	<u>Hidrógeno</u>	<u>Yodo</u>	<u>Nitrógeno</u>	<u>Azufre</u>
Teórico	48,00	5,29	31,70	7,00	8,01
Encontrado	48,23	5,54	31,51	7,15	8,09

345191⁹



1

EJEMPLO XI

Yoduro de 2-(p-dimetilaminofenil)-3-metil-4,5-pentametileno-
tiazolio

5

2-Bromocicloheptanona fué condensada con 4-dimeti-
laminofenil-N-metiltiobenzamida según el método descrito en
el Ejemplo III, dando el producto con un punto de fusión de
190° C. (descomposición) (a partir de metanol-éter). Los re-
sultados del análisis elemental:

10

	<u>Carbono</u>	<u>Hidrógeno</u>	<u>Yodo</u>	<u>Nitrógeno</u>	<u>Azufre</u>
Teórico	49,27	5,59	30,63	6,76	7,74
Encontrado	48,99	5,60	30,64	6,93	7,70

EJEMPLO XII

Yoduro de 2-(p-dimetilaminofenil)-3,4-dimetil-5-n-butiltia-
zolio

15

3-Bromo-2-heptanona fué condensada con 4-dimetilami-
no-N-metiltiobenzamida según el método descrito en el Ejem-
plo III, dando el producto con un punto de fusión de 134° C.
(a partir de metanol-éter). El rendimiento: 33%. Los resul-
tados del análisis elemental:

20

	<u>Carbono</u>	<u>Hidrógeno</u>	<u>Yodo</u>	<u>Nitrógeno</u>	<u>Azufre</u>
Teórico	49,04	6,05	30,48	6,73	7,70
Encontrado	48,99	6,31	30,43	6,71	7,44

EJEMPLO XIII

Yoduro de 2-(p-dimetilaminofenil)-3-metil-4-propil-5-etiltia-
zolio

25

3-Bromo-4-heptanona fué condensada con 4-dimetila-
mino-N-metiltiobenzamida de acuerdo con el método descrito
en el Ejemplo III, dando el producto con el punto de fusión
de 125° C. (a partir de etanol-éter). El rendimiento: 28%.
Los resultados del análisis elemental:

30

345191

19



	<u>Carbono</u>	<u>Hidrógeno</u>	<u>Yodo</u>	<u>Nitrógeno</u>	<u>Azufre</u>
1 Teórico	49,04	6,05	30,48	6,73	7,70
Encontrado	49,07	6,04	30,49	6,79	7,65

EJEMPLO XIV

5 Yoduro de 2-(p-dimetilaminofenil)-3,4-dimetil-5-n-octiltiazolio

3-Bromo-2-undecanona fué condensada con 4-dimetilamino-N-metiltiobenzamida según el método descrito en el Ejemplo III, dando el producto con el punto de fusión de 102° C. (a partir de metanol-éter). El rendimiento: 26%. Los resultados del análisis elemental:

	<u>Carbono</u>	<u>Hidrógeno</u>	<u>Yodo</u>	<u>Nitrógeno</u>	<u>Azufre</u>
10 Teórico	53,38	7,04	26,86	5,93	6,79
Encontrado	53,52	7,17	27,34	6,10	6,65

15 Los compuestos seleccionados entre los que han sido descritos en los ejemplos, se administraron a ratones para demostrar su actividad antihelmíntica. Los animales fueron tratados e infestados por via bucal. Dos dosis terapéuticas de 10 mg/.kg. se administraron a un intervalo de cuatro horas. Después de la primera dosis, se administraron 10.000 huevos embrionados de Ascaris suum. Cuatro horas más tarde, se administró la segunda dosis, equivalente a la primera.

20 Después de ocho días, los ratones fueron sacrificados y clasificados según las lesiones pulmonares. La escala que se usó para clasificarlos fué la siguiente: 0 = negativo, 1 = lesiones muy ligeras, 2= ligeras, 3 = moderadas, 4 = graves, 5 = muy graves. El número de las larvas se determinó solamente en los ratones clasificados como 0 ó 1, y en los controles tratados con la substancia ó sin tratar.

30 TABLA I

345191



Datos obtenidos en los ratones

1	Compuesto	Dosis mg./kg.	Lesiones Pulmonares durante la Autopsia	Número de gusanos	
5	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)-3-metil-4,5-tetrametiltiazolio	10	0	0	
			0	0	
			0	0	
		5	1	1	
			1	1	
			1	1	
		2,5	0	0	
			0	0	
			1	2	
10	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)-3,4-dimetil-5-n-octiltiazolio	10	1		
			1		
			1		
		5	1		
			1		
			1		
15	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)-3-metiltiazolio	2,5	1	5	
			1	3	
			0	0	
		10	M ^{2E}	0	0
			1	2	
			1		
20	Perclorato de 2-(4-dimetilaminofenil)-3-metil-4-etiltiazolio	5	1	9	
			1	3	
			1	5	
		2,5	1	6	
			1	6	
			1	5	
25	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)-3,4-dimetil-5-n-butiltiazolio	10	1	3	
			1	2	
			0	0	
		5	0	0	
			2	54	
			1	3	
2,5	1	3			
	1	9			
	1	7			
30	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)-3,4-dimetil-5-n-butiltiazolio	10	0	0	
			0	0	
			1	4	

345191



1	Compuesto	Dosis mg./kg.	Lesiones Pulmonares durante la Autopsia	Número de gusanos
		5	0 1 1	0 1 2
5		2,5	1 1 4	9 2 312
	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)-3-metil-4-etil-n-propiltiazolio	10	M ^o 0 0	0 0
10	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)-3,5-dimetil-4-feniltiazolio	10	1 1 1	
	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)-3,4,5-trimetiltiazolio	10	1 1 0	2 1 0
		5	1 1 0	1 3 0
15		2,5	1 1 1	3 1 14
	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)-3-metil-4-n-propiltiazolio	10	0 2 4	
20		5	3 3 2	
		2,5	1 3 3	
	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)-3,4-dimetil-5-isopropiltiazolio	10	1 3 3	
25	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)-3-metil-4-propil-5-etiltiazolio	10	2 2 2	

^oM = el ratón se ha muerto.

La Tabla II demuestra la actividad extraordinariamente buena de los compuestos de esta invención como agentes profilácticos contra la parasitación de los cerdos con

30

345191

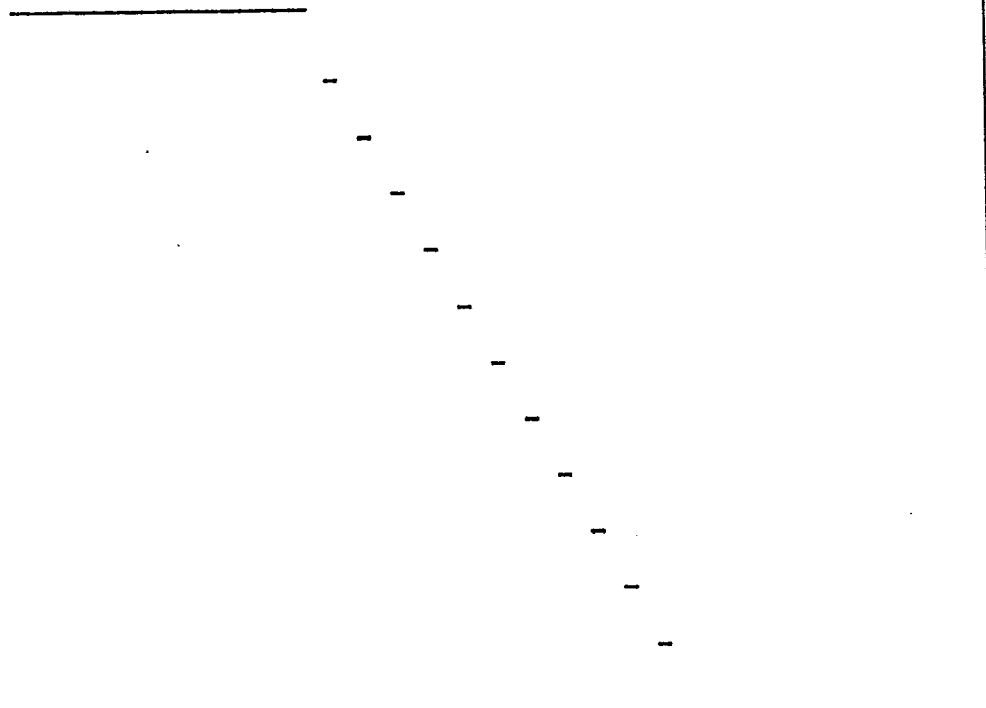


1 el Ascaris suum. Durante diez días recibieron dos cerdos una
sal de tiazolio mezclada con la dieta en la concentración
que se indica en la tabla. Tres días después de incluir el
agente profiláctico en la dieta, se administraron 100.000
5 huevos de Ascaris suum embrionados. El décimo día después
de la primera inclusión del agente profiláctico antihelmín-
tico en la dieta, es decir el séptimo día después de la pa-
rasitación, los animales fueron sacrificados. Los resultados
de estos experimentos figuran en la Tabla II. Se hace notar
10 que las lesiones hepáticas al igual que el número de las
larvas en los pulmones indican el grado de infestación. El
tanto por ciento de diferencia en comparación con la infes-
tación control es igual al número de las larvas en el con-
trol menos (-) el número de las larvas descubiertas en los
15 animales tratados con la substancia dividido por el número
de las larvas descubiertas en el control.

20

25

30



345191

TABLA II

345191

Datos obtenidos en los cerdos

El % de dife-
rencia en com-
paración con
los controles

Compuestos	Cerdo No. 1 Cerdo No. 2	Lesiones Hepáticas	Patología del Pulmón		Larvas en los Pulmones	El % de dife- rencia en com- paración con los controles
			Muchas	Moderada		
Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)- 3-metiltiazolio	1 2	Muchas	Moderada	Moderada	13,000 4,600	64,8%
Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)- 3,4,5-trimetiltiazolio	1 2	1 95	Normal	Normal	0 600	100 % 97,9%
Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)- 3-metil-4-n-propiltiazolio	1 2	17 24	Ninguna	Ninguna	0 600	98,7%
Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)- 3,5-dimetil-4-etiltiazolio	1 2	2 7	Ninguna	Ninguna	0 0	100 %
Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)- 3-metil-4-etil-5-n-propiltiazolio	1 2	2 2	Ninguna	Ninguna	600 0	98,8%
Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)- 3,5-dimetil-4-feniltiazolio	1 2	Muchas + 0 - 300	Moderada	Moderada	10,000 4,000	70 %
Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)- 3-metil-4,5-tetrametiltiazolio	1 2	4 5	Ninguna	Ninguna	0 0	100 %

345191

TABLA II

Datos obtenidos en los cerdos

	<u>Compuestos</u>		<u>Lesiones Hepáticas</u>	<u>Pa P</u>
	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)- 3-metiltiazolio	Cerdo No. 1 Cerdo No. 2	Muchas Muchas	M M
	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)- 3,4,5-trimetiltiazolio	Cerdo No. 1 Cerdo No. 2	1 95	N N
10	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)- 3-metil-4-n-propiltiazolio	Cerdo No. 1 Cerdo No. 2	17 24	N N
	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)- 3,5-dimetil-4-etiltiazolio	Cerdo No. 1 Cerdo No. 2	2 7	N N
	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)- 3-metil-4-etil-5-n-propiltiazolio	Cerdo No. 1 Cerdo No. 2	2 2	N N
15	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)- 3,5-dimetil-4-feniltiazolio	Cerdo No. 1 Cerdo No. 2	Muchas + o - 300	M L
	Yoduro de 2-(4-dimetilaminofenil)- 3-metil-4,5-tetrametilentiazolio	Cerdo No. 1 Cerdo No. 2	4 5	N N

20

25

30



345191

TABLA II

obtenidos en los cerdos

	<u>Lesiones Hepáticas</u>	<u>Patología del Pulmón</u>	<u>Larvas en los Pulmones</u>	<u>El % de dife- rencia en com- paración con los controles</u>
No. 1	Muchas	Moderada	13,000	64,8%
No. 2	Muchas	Moderada	4,600	
No. 1	1	Normal	0	100 %
No. 2	95	Normal	600	97,9%
No. 1	17	Ninguna	0	98,7%
No. 2	24	Ninguna	600	
No. 1	2	Ninguna	0	100 %
No. 2	7	Ninguna	0	
No. 1	2	Ninguna	600	98,8%
No. 2	2	Ninguna	0	
No. 1	Muchas	Moderada	10,000	70 %
No. 2	+ o - 300	Ligera	4,000	
No. 1	4	Ninguna	0	100 %
No. 2	5	Ninguna	0	

345 191¹⁹ S



1 El medicamento se puede administrar de cualquier ma-
nera idónea para combatir los parásitos. El método más con-
veniente consiste en mezclar una cantidad de la substancia
antihelmíntica profiláctica con la dieta en una proporción
5 que asegure la ingestión de una dosis adecuada con el ali-
mento.

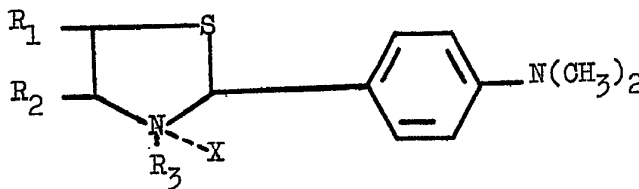
Esta dosis se puede determinar a base de las tablas
I y II, aunque las cantidades más grandes se pueden emplear
sin riesgo después de hacer unas cuantas pruebas.

10 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta recaerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una sal de tiazolio de
la fórmula

15



20

donde R_1 y R_2 , cuando no están directamente unidos por un
enlace químico, representan grupos hidrógeno, alquilo y
arilo, y en el caso de estar químicamente unidos entre sí
representan un hidrocarburo saturado de 4 ó 5 átomos; donde
 R_3 representa metilo o etilo; y donde X representa un anión
25 fisiológicamente aceptable. El método consiste en hacer
reaccionar 4-dimetilamino-N- R_3 -tiobenzamida con un compues-
to carbonílico halogenado y en recoger la sal halogenada
de 2-(p-dimetilaminofenil)- R_1 , R_2 -tiazolio.

25

30

2. El método de acuerdo con la Reivindicación 1 en
que la sal halogenada de 2-(p-dimetilaminofenil)- R_2 , R_1 -



345197

1 tiazolio se disuelve en una solución acuosa de un anión pa-
ra reemplazar el halógeno ligado al nitrógeno del tiazolio
durante el paso en el cual se lleva a cabo una ciclización
con dicho anión.

5 3. Se reivindica por último, como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN METODO PARA PREPARAR UNA SAL DE TIAZOLIO".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria que consta de diecisiete páginas mecano-
grafiadas.

Madrid, 19 de Septiembre 1967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30