

409126

409126

CASE 5-7873/E

30



FC-21-7-75

Int. Cl.: C07D/AG1K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE SALES DE 2-MERCAPTO-PIRIDO/1,2-b7-1,2,4-TIADIAZOLIO", a favor de la firma suiza CIBA-GEIGY AG, residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta solicitud se refiere a nuevos derivados de sales de 2-mercapto-pirido/1,2-b7-1,2,4-tiadiazolio, a un procedimiento para la preparación de estos nuevos compuestos, a su empleo para combatir a los helmintos parasitarios y a agentes antihelmínticos que contienen como materia activa los nuevos compuestos.

5.

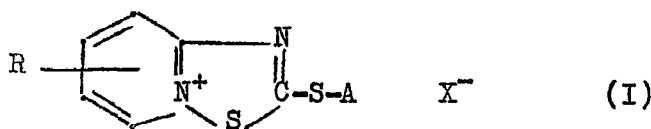
Entre los endoparásitos que concurren en los animales de sangre caliente, los helmintos, en especial, causan grandes perjuicios. Por ejemplo, los animales infestados por gusanos no sólo manifiestan retardo en el crecimien-

409126



- to, sino en parte también daños tan intensos que los animales perecen. Por ello es de gran importancia desarrollar métodos aptos tanto para combatir a los helmintos y sus estadios de desarrollo como para prevenir el ataque de estos parásitos. En esta descripción se entienden con el concepto de "helmintos" los nemátodos, los cestodos y los tremátodos, o sea los gusanos del conducto gastrointestinal, del hígado y de otros órganos. Se ha dado a conocer ciertamente una serie de materias de acción antihelmíntica, pero estas materias no suelen dar satisfacción completa, ya sea porque en las dosis compatibles despliegan acción insuficiente, ya sea porque en las dosis terapéuticamente eficaces ocasionen efectos secundarios indeseados, ya sea porque tengan un espectro de acción demasiado estrecho. Así, por ejemplo, el d,1-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo-(2,1-5)tiazol, conocido por la patente holandesa nº 6.505.806, únicamente actúa contra los nemátodos, pero no contra los tremátodos ni los cestodos.

- Ahora se ha descubierto que los derivados de sales de 2-mercapto-pirido[1,2-b]-1,2,4-tiadiazolio de la fórmula I



25.

en la que

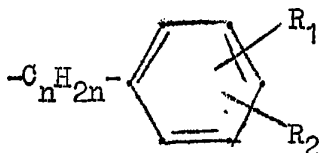
R significa hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo o alcoxilo;

A representa un radical alquílico lineal o ramifi-

409126



5. cado, con 1 a 12 átomos de carbono y que puede estar substituído por dialquilamino, alcoxilo o alquiltio (los grupos alquílicos presentes en estos radicales tienen en cada caso de 1 a 4 átomos de carbono), o un radical aralquílico de la fórmula



10.

(donde

n vale de 1 a 3,

R significa hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alcoxilo, alquiltio (con 1 a 4 átomos de carbono en cada caso), fenoxilo o feniltio y

15.

R₂ significa hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alcoxilo y alquiltio (con 1 a 4 átomos de carbono en cada caso) ;

20.

y

X⁻ designa el anión de un ácido inorgánico u orgánico, atóxico,

25. constituyen valiosos antihelmínticos, de amplio espectro de acción. Los compuestos de la fórmula I actúan particularmente contra los nemátodos, los cestodos y los tremátodos y en las dosis con que se han de emplear no manifiestan efectos secundarios indeseados.

En la fórmula I, el símbolo R, en concepto de halógeno, significa especialmente cloro o bromo. En concepto

409126

- 5 -



en la que

R y A tienen el mismo significado que se les atribuye en la fórmula I,

en un disolvente inerte, con un agente de oxidación.

5. En calidad de agentes de oxidación se emplean preferentemente el cloruro de sulfurilo o el bromo. Pero también pueden emplearse otros agentes de oxidación; por ejemplo, yodo o tetraacetato de plomo.

10. En calidad de disolventes inertes son aptos en particular los hidrocarburos clorados (por ejemplo, el cloruro de metileno, el cloroformo, el tetracloruro de carbono y el tricloroetileno), los alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, etc.) y los ácidos orgánicos (por ejemplo, el ácido acético). El empleo de ácido acético glacial como
15. disolvente es particularmente recomendable cuando la oxidación ha de realizarse con bromo o con tetraacetato de plomo.

Para la oxidación se emplean de preferencia cantidades equivalentes del agente de oxidación.

20. Las temperaturas para la reacción se hallan entre 0° C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional y preferentemente entre 20 y 25° C.

25. La separación de los productos finales resulta muy sencilla en la mayoría de los casos, porque las sales de 2-mercapto-pirido/1.2-b/1.2.4-tiadiazolio formadas en la oxidación según este invento suelen ser difícilmente solubles en los disolventes citados antes y por lo tanto cristalizan directamente. En los casos en que la sal de tiadiazolio formada es soluble en el disolvente empleado, el aislamiento puede realizarse convirtiendo la sal de tiadiazolio

409126



en una solución acuosa (por ejemplo, mediante extracción con agua o evaporación del disolvente y recogida del residuo en agua) y precipitándola de ella en forma de perclorato por adición de un perclorato soluble en agua (por ejemplo, perclorato sódico).

5.

Los N-(2-piridil)-ditiocarbamatos de la fórmula II empleados como materias de partida se obtienen de manera conocida, por reacción de 2-amino-piridina con sulfuro de carbono en presencia de una base (por ejemplo, trietil-amina), que forma la sal respectiva de ácido N-(2-piridil)-ditiocarbámico de la base empleada, y reacción consecutiva de esta sal con un haluro derivado del radical A definido tal como se ha expuesto antes.

10.

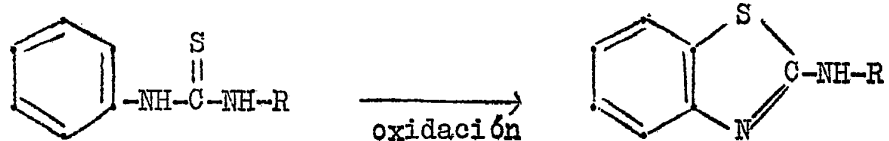
De los compuestos de la fórmula II, hasta ahora únicamente se han dado a conocer el N-(2-piridil)-S-metil-ditiocarbamato, el N-(2-piridil)-S-etilditiocarbamato, el N-(2-piridil)-S-bencil-ditiocarbamato, el N-2-(4-metil-piridil)-S-metilditiocarbamato y el N-2-(6-metil-piridil)-S-metilditiocarbamato. Los demás compuestos abarcados por la fórmula II son nuevos.

15.

20.

La reacción según este invento de N-(2-piridil)-ditiocarbamatos de la fórmula II sigue un curso sorprendente. Se sabe, por ejemplo, que las tioureas N-fenil-N'-sustituídas en la oxidación con bromo o cloruro de sulfurilo, según la ecuación

25.



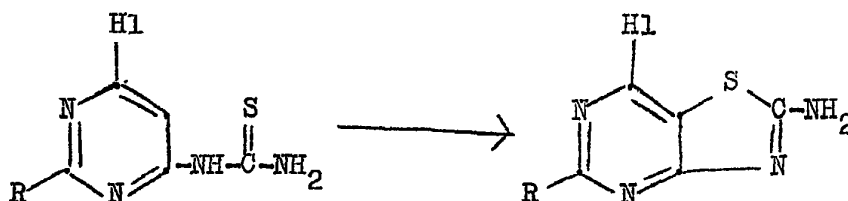
409126



reaccionan dando 2-amino-benzotiazoles N-substituidos.

(Reacción de Hegerschoff; véase A. Hegerschoff, Ber. dtsh. Chem. Ges. 34, 3130 -1901-).

5. De manera análoga reaccionan las N-(4-pirimidil)-tioureas en condiciones semejantes, según la ecuación



10.

dando 2-amino-pirimido-tiazoles. (Véase G. Barmikow y J. Bodeker, Z. Chem. 5, 62 (1965) y Maggiolo y G.H. Hitchings, J. Amer. Chem. Soc. 73, 4226 (1951)). No era pues previsi- ble que en la oxidación, efectuada de manera análoga, de

15. N-(2-piridil)-ditiocarbamatos de la fórmula II según este invento se originaran sales de pirido[1,2-b]-1,2,4-tiadiazolio de la fórmula I.

20. Los nuevos compuestos son sustancias cristali- nas incoloras, que en condiciones normales resultan esta- bles. Tienen difícil solubilidad en la mayoría de los di- solventes orgánicos usuales y en parte también en el agua.

25. Las nuevas sales de pirido[1,2-b]-1,2,4-tiadiazolio de la fórmula I tienen marcada actividad antihelmín- tica contra los más importantes nemátodos (por ejemplo, as- cárides, tricostrongílidos, anquilostomáticos y estrongili- dos), cestodos (por ejemplo, anoplocefálicos y tenídeos) y tremátodos (por ejemplo, fasciólidos y esquistosómidos) que afectan a los animales y al hombre. La lucha contra los helmintos presenta gran importancia en los animales

409126



1972

domésticos y los animales útiles, como por ejemplo, bueyes, cerdos, caballos, ovejas, cabras, perros, gatos y asimismo aves de corral. Las materias activas de este invento pueden administrarse a dichos animales en dosis única o repetida.

5. Con la administración prolongada se consigue en muchos casos mejor acción o puede salirse del paso con dosis totales más pequeñas. Estas materias activas o las mezclas que las contienen pueden también añadirse al alimento o a la bebida, en cuyo caso las concentraciones de materia activa se hallan entre 0,01 y 1 %.
- 10.

Las nuevas materias activas pueden administrarse a los animales directamente, y ello tanto en dosis única como repetida, en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones (drenches), polvos, pastillas, bolos y cápsulas, por vía oral o abomasal. Con la administración prolongada se consigue en muchos casos mejor acción o se logra salir del paso con dosis totales más pequeñas. Las materias activas o las mezclas que las contienen pueden añadirse también al alimento o a la bebida o aún estar contenidas en las llamadas "mezclas previas para pienso".

- 15.
- 20.
25. Para preparar las formas de aplicación sirven, por ejemplo, los vehículos sólidos habituales, como caolín, talco, bentonita, sal común, fosfato cálcico, hidratos de carbono, polvo de celulosa, harina de semillas de algodón, carbowaxes y gelatina; o los líquidos, como el agua, si se quiere con adición de materias tensioactivas, como dispersantes iónicos o no iónicos, lo mismo que aceites y otros disolventes inocuos para el organismo de los animales. Cuando los agentes antihelmínticos se hallan en forma de concentra-

409126

30 NOV. 1972



- dos para pienso, sirven como materias de vehículo, por ejemplo, los piensos reforzados, los cereales para pienso o los concentrados de proteínas. Tales concentrados para pienso pueden, además de las materias activas, contener todavía ma-
5. terias suplementarias, vitaminas, antibióticos, productos quimioterapéuticos, bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos, preparados hormonales, sustancias de acción anabólica u otras materias favorecedoras del crecimiento, mejoradoras de la calidad de la carne de los animales de ma-
10. tanza o útiles de algún otro modo para el organismo.

- Las formas de dosificación unitaria apropiadas para el uso peroral, como grageas, pastillas, etc., contienen preferentemente de 100 a 500 mg de la materia activa de este invento, y más precisamente de 20 a 80% de un compuesto de la fórmula general I.
- 15.

- Para su preparación, se combina la materia activa, por ejemplo, con materias de vehículo sólidas, pulverulentas, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidones como almidón de patata, el almidón de maíz y la amilopectina, polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica, derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente con adición de deslizantes como el estearato de magnesio o de calcio o de polietilenglicoles, para formar pastillas o núcleos para grageas. Estos últimos se recubren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar, las cuales pueden contener todavía, por ejemplo, goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o bien con una laca disuelta en disolventes orgánicos de fácil volatilidad o en mezclas de estos disolventes. A estos recubrimientos pueden agregarse colorantes,
- 20.
- 25.

409126



por ejemplo para caracterizar dosis distintas de materia activa.

Los compuestos conformes a este invento pueden emplearse para la preparación de agentes antihelmínticos solos

5. o en combinación con otras sustancias de acción antihelmíntica. Como tales cabe señalar:
- como agentes contra los nemátodos, por ejemplo, Absonal, Alcopar, Anthelcide, Ascaridol, Banminth II, Bephenium, Bra_udosol, Cambendazol, Chlorophos, Chlorthion, Coumaphos, Cyanin, Destomicyn, la dietilcarbamicina, el diclorofeno, el DDVP, la 1,4-di-(D-glucosil)-piperacina, la ditiazonina, Dow ET/70 Dowco 132, el clorhidrato de dimantina, Egressin, Gainex, el hexaclorofeno, la hexilresorcina, Ionit, Levamisol, Mepacrin, el violeta de metileno, el éster etílico
 - 10. de ácido 1-metil-1-tridecilmperacinio-4-carboxílico, Methyridin, Monopar, Narlene, Neguvon, Nematodin, Nemural, Nidanthel, Parbendazol, Parvex, la fenotiacina, la piperacina, la polimetilenspiperacina, la prometacina, Pyrantel, la piratiacina, el embonato de pirvinio, Rametin, Ronnel,
 - 15. Santonin Shell 1808, Stilbazium, Tetramisol, Thenium, Thia_ubendazol, Thymolan, Triclofenol, Triclofenol-piperazin y Vermella;
 - como agentes contra los tremátodos, por ejemplo, Acedist, Bilevon M, Bilevon R, Bithionol, Disophenol, Freon 112,
 - 20. Hetol, Hetolin, el hexacloroetano, Hexachlorophen Hilomid, Niclofolan, Nitroxylin, Ranide, Tremerad, Tribromsalan (Tremasept II) y Zanil;
 - y como agentes contra los cestodos, por ejemplo, Acra_nnil, Arecolin, Atebrin, Bithionol, Bithionol-oxyd, Buna-



midin, Cestodin, Cambendazol, el dilaurato de dibutil-estaño, el diclorofeno, el dicloruro de dioctil-estaño, el laurato de dioctil-estaño, Doda, Filixsäure, el hexaclorofeno, Nidanthel, Terenol y Yomesan.

5. La preparación de las sustancias activas conformes a este invento se describe a continuación a base de unos ejemplos.

Ejemplo 1

10. A una solución de 3,5 g de ditiocarbamato de N-(2-piridil)-s-metilo se añaden a gotas, agitando y a la temperatura del ambiente, 1,5 cc de cloruro de sulfurilo. Después de la adición se prosigue agitando a la temperatura del ambiente por 1½ horas. Se separa por filtración la sal de tiadiazolio que ha cristalizado se la lava con cloroformo y éter dietílico y se la seca al aire. Mediante re-
15. cristalización en metanol/benceno, se obtienen 3,5 g de cloruro de 2-metiltiopirido/1,2-b/1,2,4-tiadiazolio. Punto de fusión: 238-241° C (descomposición). (Compuesto 1).

20. La preparación de los materiales de partida de la fórmula II se describe a continuación con el ejemplo del ditiocarbamato de N-(2-piridil)-S-metilo. Otros compuestos de la fórmula II pueden prepararse de manera análoga.

a) Preparación de las sales de ácido ditiocarbámico

25. Se agitan a 40° C durante 30 a 40 minutos 18,8 g de 2-aminopiridina y 12 cc de sulfuro de carbono con 30 cc de trietilamina. Cuando se han formado dos fases límpidas, se agita a la temperatura del ambiente por 1½ horas. El cristal que se origina durante este tiempo se trata con éter dietílico, se separa por filtración y se lava con éter dietí

409126



lico, Mediante recristalización en etanol/éter dietílico se obtienen 37,8 g de cristales de color amarillo claro y punto de fusión 83-85° C.

b) Preparación de los ésteres de ácido ditiocarbámico

5. Se suspenden en 60 cc de etanol 13,5 g de sal trietilamónica del ácido N-(2-piridil)-ditiocarbámico. Agitando, se instilan en el curso de 15 minutos una solución de 3,1 cc de yoduro de metilo en 10 cc de etanol, con lo cual se origina una solución límpida de color amarillento.
10. Después de la instilación, se agita por unas horas a la temperatura del ambiente y por adición de agua se precipita el ditiocarbamato. Se separa éste por filtración y, después de secarlo, se le recristaliza en etanol. Se obtienen 7,3g de ditiocarbamato de N-(2-piridil)-S-metilo, de punto de fusión 89-91° C.
- 15.

Ejemplo 2

- Se disuelven en 40 cc de ácido acético glacial 1,8 g de ditiocarbamato de N-(2-piridil)-s-metilo. A esta solución se añade a gotas, en el curso de 10 minutos, la solución de 0,5 cc de bromo en 10 cc de ácido acético glacial. Después de la adición, se agita por 10 minutos a la temperatura del ambiente, se separa por filtración la sal de tiadiazolio que ha cristalizado y se la lava primeramente con un poco de ácido acético glacial y luego con éter dietílico. Después de secar al aire, se obtienen 2,4 g de bromuro de 2-metiltio-pirido- $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio, de punto de fusión 185-188° C (descomposición). (Compuesto 2).
- 20.
- 25.

Ejemplo 3

Procediendo de manera análoga a los métodos des-



critos en los Ejemplos 1 y 2, se obtuvieron:

<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto</u>
	3 cloruro de 2-benciltio-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio, de punto de fusión 188-190° (desc.)
5.	4 perclorato de 2-etiltio-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio, de punto de fusión 144-149° (desc.)
	5 cloruro de 2-(4'-nitro-benciltio)-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio, de punto de fusión 178-180° (desc.)
10.	6 cloruro de 2-(4'-fluor-benciltio)-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio, de punto de fusión 200-203° (desc.)
	7 cloruro de 2-(metiltio-metiltio)-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio
15.	8 cloruro de 2-(2'-dimetilamino-etiltio)-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio
	9 cloruro de 2-(2'-fenil-etiltio)-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio, de punto de fusión 171-175° (desc.)
20.	10 bromuro de 2-(4'-fenoxi-benciltio)-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio
	11 bromuro de 2-n-hexiltio-7-metil-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio.
25.	12 cloruro de 2-benciltio-7-metil-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio
	13 cloruro de 2-metoximetiltio-7-metil-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio
	14 bromuro de 2-metiltio-5-metil-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio

409126

- 14 -



- 15 bromuro de 2-(2'-metil-benciltio)-5-metil-pirido
[1,2-b]-1,2,4-tiadiazolio
- 16 cloruro de 2-metiltiometiltio-5-metil-pirido [1,2-b]-
-1,2,4-tiadiazolio
5. 17 cloruro de 2-n-hexiltio-5-metil-pirido [1,2-b]-1,2,4-
-tiadiazolio
- 18 cloruro de 2-metiltio-6-cloro-pirido [1,2-b]-1,2,4-
-tiadiazolio
- 19 cloruro de 2-(4'-metil-benciltio)-6-cloro-pirido
10. [1,2-b]-1,2,4-tiadiazolio
- 20 cloruro de 2-(3'-metil-butiltio)-6-cloro-pirido
[1,2-b]-1,2,4-tiadiazolio
- 21 cloruro de 2-metiltio-5,7-dimetil-pirido [1,2-b]-
-1,2,4-tiadiazolio
15. 22 cloruro de 2-benciltio-5,7-dimetil-pirido [1,2-b]-
-1,2,4-tiadiazolio
- 23 cloruro de 2-(3',4'-dicloro-benciltio)-5,7-dimetil-
-pirido [1,2-b]-1,2,4-tiadiazolio
- 24 cloruro de 2-(3'-metil-butiltio)-5,7-dimetil-pirido
20. [1,2-b]-1,2,4-tiadiazolio
- 25 cloruro de 2-metiltio-4-metil-pirido [1,2-b]-1,2,4-
-tiadiazolio
- 26 cloruro de 2-benciltio-4-metil-pirido [1,2-b]-1,2,4-
-tiadiazolio
25. 27 cloruro de 2-(4'-nitro-benciltio)-4-metil-pirido
[1,2-b]-1,2,4-tiadiazolio
- 28 cloruro de 2-(2'-metiltio-etiltio)-4-metil-pirido
[1,2-b]-1,2,4-tiadiazolio
- 29 cloruro de 2-metiltio-6-metil-pirido [1,2-b]-1,2,4-



- tiadiazolio
- 30 cloruro de 2-metoximetiltio-6-metil-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -
-1,2,4-tiadiazolio
5. 31 cloruro de 2-(3'-cloro-propiltio)-6-metil-pirido
 $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio
- 32 cloruro de 2-(2'-fenil-etiltio)-6-metil-pirido
 $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio
- 33 cloruro de 2-etiltio-6-nitro-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-
-tiadiazolio
10. 34 cloruro de 2-(3'-metil-benciltio)-6-nitro-pirido
 $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio
- 35 cloruro de 2-(4'-fluor-benciltio)-6-nitro-pirido
 $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio
- 36 cloruro de 2-(2'-metiltio-etiltio)-6-nitro-pirido
15. $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio
- 37 cloruro de 2-propiltio-4-nitro-7-cloro-pirido/ $\overline{1,2-b}$
-1,2,4-tiadiazolio
- 38 cloruro de 2-benciltio-4-nitro-7-cloro-pirido
 $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio
20. 39 cloruro de 2-metoximetiltio-4-nitro-7-cloro-pirido
 $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio
- 40 cloruro de 2-benciltio-4-(3'-dimetilaminò-propoxi)-
-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio
- 41 cloruro de 2-(4'-trifluorometil-benciltio)-pirido
25. $\overline{1,2-b}$ -1,2,4-tiadiazolio
- 42 cloruro de 2-(4'-metoxi-benciltio)-pirido/ $\overline{1,2-b}$ -
-1,2,4-tiadiazolio
- 43 cloruro de 2-(4'-metiltio-benciltio)-pirido/ $\overline{1,2-b}$
-1,2,4-tiadiazolio

409126



1972

- 44 cloruro de 2-(4'-feniltio-benciltio)-pirido/1,2-b/-1,2,4-tiadiazolio
- 45 cloruro de 2-(3',4'-dicloro-benciltio)-pirido /1,2-b/-1,2,4-tiadiazolio, de punto de fusión 205-210° (desc.)
- 5. 46 cloruro de 2-n-hexiltio-pirido/1,2-b/-1,2,4-tiadia zolio, de punto de fusión 141-146°.

A continuación se describen algunos ensayos para averiguar la actividad antihelmíntica de las nuevas sales de pirido/1,2-b/-1,2,4-tiadiazolio de la fórmula I.

10.

Ensayos en ratones infestados de *Nematospiroides dubius*

Las materias activas, en forma de una suspensión, se administraron por sonda gástrica a ratones blancos que habían sido infectados artificialmente con *Nematospiroides dubius*. Se emplearon cinco animales por ensayo. A cada grupo de animales se administraron las materias activas una vez al día durante tres días consecutivos. Al octavo día desde el principio del tratamiento se sacrificaron los animales y se disecaron.

15.

20.

La evaluación se efectuó después de la disección de los animales de ensayo, por recuento de los gusanos que se hallaban en el intestino. Sirvieron de control ratones no tratados que se habían infectado al mismo tiempo y de la misma manera.

25.

Los agentes fueron soportados sin síntomas por los ratones.

Los compuestos conformes a este invento manifestaron muy buena actividad, y particularmente el cloruro de 2-benciltio-pirido/1,2-b/-1,2,4-tiadiazolio.



Ensayos en ratones infestados de Hymenolepsis nana

Las materias activas, en forma de una suspensión, se administraron por sonda gástrica a ratones blancos que habían sido infectados artificialmente con Hymenolepsis nana.

5. Se emplearon cinco animales por ensayo. A cada grupo de animales se administraron las materias activas una vez al día durante tres días consecutivos. Al octavo día a contar desde el principio del tratamiento, se sacrificaron los animales y se diseccionaron.
10. La evaluación se efectuó después de la disección de los animales de ensayo, por recuento de los gusanos que se hallaron en el intestino. Sirvieron de control ratones no tratados que se habían infectado al mismo tiempo y de la misma manera.
15. Los agentes fueron soportados sin síntomas por los ratones.

Los compuestos conformes a este invento, y en especial el cloruro de 2-benciltio-pirido/1,2-b/-1,2,4-tiadiazolio, mostraron muy buena actividad.

20. Ensayos en ratas infestadas de Fasciola hepatica.

- Se infestaron artificialmente con distomas hepáticos (Fasciola hepatica) unas ratas blancas de laboratorio. Transcurrido el período de prepatencia, se estableció la infestación de las ratas por los distomas hepáticos valiéndose de tres análisis, independientes entre sí, de los excrementos.

Para cada ensayo se trataron con la materia activa, que se aplicó en forma de una suspensión y por sonda gástrica, una vez al día y en tres días consecutivos, cada vez cua-

409126

- 18 -



5. tro ratas infestadas. En el período de la tercera a la quinta semana después de la administración de la materia activa se efectuó una vez al día un análisis del excremento en busca del contenido de huevos de distoma hepático. Al final de la quinta semana después del principio del ensayo, se sacrificaron los animales y se investigaron los distomas hepáticos todavía existentes.

10. Los compuestos conformes a este invento, y en especial el cloruro de 2-benciltio-pirido/1,2-b-1,2,4-tiadiazolio, mostraron muy buena acción.

Ensayos en ratones infestados de oxiuros

15. Las materias activas, en forma de una suspensión, se administraron por sonda gástrica a ratones blancos que habían sido infestados artificialmente con oxiuros múricos. Para cada ensayo se emplearon cinco animales. A cada grupo de animales las materias activas se administraron una vez al día durante tres días consecutivos.

La dosis diaria por animal fué de 750 mg de materia activa por kg de peso corporal.

20. Al sexto día desde el inicio del tratamiento, se sacrificaron los animales y se disecaron. La evaluación se realizó después de la disección de los animales de ensayo, por recuento de los oxiuros múricos existentes en el intestino. Sirvieron de controles ratones no tratados que se habían infectado de la misma manera.

25. Los agentes fueron soportados sin síntomas por los ratones.

Los compuestos conformes a este invento, y en particular el cloruro de 2-benciltio-pirido/1,2-b-1,2,4-tiadiazolio, manifestaron buena actividad.



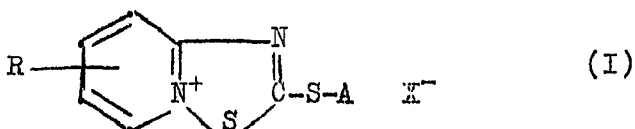
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 17461/71 del 1 de Diciembre de 1971.

5.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de sales de 2-mercapto-pirido[1,2-b]-1,2,4-tiadiazolio de la fórmula I

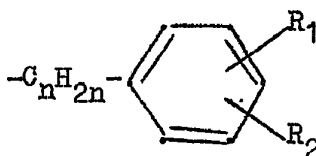
10.



en la que

- R significa hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo o alcoxilo;
- A representa un radical alquílico lineal o ramificado, con 1 a 12 átomos de carbono y que puede estar substituido por dialquilamino, alcoxilo o alquiltio (los grupos alquílicos presentes en estos radicales tienen en cada caso de 1 a 4 átomos de carbono), o un radical aralquílico de la fórmula

20.



(donde

- n vale de 1 a 3,
- R₁ significa hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo, alcoxilo y alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono en cada caso, fenoxilo o feniltio y
- R₂ significa hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometi

409126

- 20 -

409126



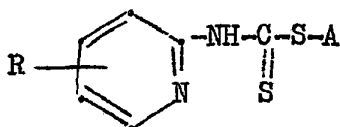
lo o alquilo, alcoxilo o alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono en cada caso);

y

X⁻ designa el anión de un ácido inorgánico u orgánico, atóxico,

5.

caracterizado por tratarse éster de ácido N-(2-piridil)-ditiocarbámico de la fórmula II



(II)

10.

en la que

R y A tienen el mismo significado que se les atribuye en la fórmula I.

en un disolvente inerte, con un agente de oxidación.

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como agente de oxidación el cloruro de sulfurilo, bromo, yodo o tetraacetato de plomo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse cantidades equivalentes del agente de oxidación.

20.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como disolvente inerte hidrocarburos clorados, alcoholes o ácidos carboxílicos alifáticos.

25.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la oxidación a 20-25° C.

6.- Procedimiento para la preparación de derivados de sales de 2-mercapto-pirido/1,2-b/-1,2,4-tiadiazolio.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 hojas foliadas y escri-

409126

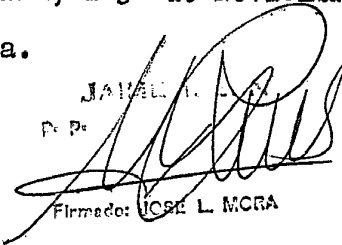
- 21 - 409126



tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 30 de Noviembre de 1972

p. a.

JAVIER L. MCRA
P. P.

Firmado: JOSE L. MCRA

MLA

