

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	AI
		21	<b>452930</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			<b>- 2 NOV. 1976</b>		

**PATENTE DE INVENCION**

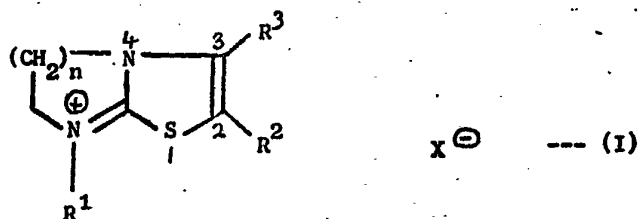
60 PRIORIDADES		
21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
45961/75 45962/75	6 de noviembre de 1.975 6 de noviembre de 1.975	Inglaterra "
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	<b>C07D/AG1K</b>	
64 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar sales cuaternarias de tiazolilo, tiazolpirimidinio y tiazoldiazepino.		
67 SOLICITANTE (S)		
PFIZER CORPORATION.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon, República de Panamá.		
68 INVENTOR (ES)		
Dr. Richard Morrin Acheson, Ian Russell Cox, Dr. Alexander Ballingall Penrose, Dr. John Kendrick Stubbs.		
69 TITULAR (ES)		
70 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar una serie de nuevas sales cuaternarias de 5,6-dihidro-imidazo/2,1-b/tiazolio, 6,7-dihidro-/5H/-tiazolpirimidinio y tetrahidro-tiazoldiazepinio, que tienen propiedades pesticidas de utilidad. Los compuestos son particularmente eficaces en la destrucción de una o más etapas del ciclo de vida de garrapatas o ácaros que tienden a infestar la piel de animales, especialmente ovejas y ganado vacuno, y, consecuentemente, son de gran utilidad como agentes ectoparasiticidas para el tratamiento de tales animales.

Todas las fases del ciclo de vida de la garrapata tienden a dañar la piel de los animales infestados destruyendo con ello el estado de la piel en cuestión, con la consecuencia, por ejemplo, de que las pieles del ganado vacuno y ovejas proyectadas para la fabricación de cuero y piel de cabra respectivamente, tienen una calidad inferior. En adición, las garrapatas pueden facilitar la transmisión de enfermedades al animal infestado y puede afectarse perjudicialmente el estado general de salud y la calidad de la carne del animal.

Por consiguiente, constituye el objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar una serie de compuestos que tienen propiedades acaricidas, en particular contra garrapatas del ganado vacuno.

La presente invención proporciona por tanto nuevas sales de 7-sustituído-5,6-dihidro-imidazo/2,1-b/tiazolio; 8-sustituído-6,7-dihidro-/5H/tiazol/3,2-a/pirimidinio y 9-sustituído-5,6,7,8-tetrahidro-tiazol/3,2-a/ /1,3/diazepinio, de fórmula:



5 en donde  $R^1$  es un grupo alquilo de 10 a 20 átomos de carbono y puede ser de cadena recta o ramificada; n es 1, 2 ó 3; cada  $R^2$  y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo arilo o  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser conjuntamente un grupo tetrametileno, con la condición de que cuando n es 1,  $R^2$  no puede ser un átomo de hidrógeno o un grupo arilo y  $R^3$  no puede ser un átomo de hidrógeno; y  $X^{\ominus}$  es un anión biológicamente aceptable.

10 El nitrógeno cuaternario se muestra arbitrariamente en la posición 7, 8 ó 9, pero también se puede encontrar en la posición 4, estando el doble enlace entonces en aquel nitrógeno en lugar de estar situado como se muestra en la fórmula (I). Igualmente, puede existir resonancia entre estas dos

15 estructuras.

En esta memoria, los términos alquilo inferior o alcoxi inferior representan que dichos grupos contienen de 1 a 6 átomos de carbono y pueden ser de cadena recta o ramificada. Un grupo arilo, tal y como aquí se utiliza, se define

20 como un grupo fenilo que puede estar sustituido con hasta 2 átomos de halógeno o grupos hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, ciano, nitro o trifluorometilo, los cuales pueden ser iguales o diferentes.

Los compuestos de fórmula (I) en donde n es 1 están dentro del alcance de la Patente británica No. 1.444.743; en la cual se describe una clase más amplia de compuestos que

25

5 tienen utilidad como promotores del crecimiento y como agentes para mejorar la eficacia de conversión de alimentos y calidad en animales económicamente importantes. Se ha descubierto ahora que los compuestos de fórmula (I) tienen útiles propiedades acaricidas, en particular contra garrapatas del ganado vacuno.

10 Compuestos particularmente eficaces de fórmula (I) para utilizarse como acaricidas, son (a) aquellos en donde  $n$  es 1,  $R^1$  es un grupo  $C_{10}$  a  $C_{18}$ , preferiblemente un grupo  $C_{16}$ ,  $R^2$  es un grupo metilo y  $R^3$  es un grupo fenilo, y (b) aquellos en donde  $n$  es 2 ó 3,  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_{13}$  a  $C_{18}$ , especialmente un grupo  $C_{16}$  y en donde uno de los radicales  $R^2$  o  $R^3$  es un grupo alquilo inferior, particularmente un grupo metilo o etilo, o un grupo arilo, particularmente un grupo fenilo, y el otro es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, particularmente un grupo metilo. Particularmente preferidos son los compuestos en donde  $R^2$  es un grupo metilo y  $R^3$  es un grupo fenilo o etilo.

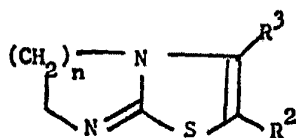
15  $X^{\ominus}$  es preferiblemente un ión haluro, particularmente un ión bromuro.

20 Compuestos individuales de la invención particularmente preferidos incluyen los derivados 7-pentadecil- a 7-heptadecil-sustituidos de sales de 2-metil-3-fenil-5,6-dihidro/2,1-b/tiazolio, los derivados 8-tetradecil- y 8-hexadecil-sustituidos de bromuro de 3-etil-2-etil-6,7-dihidro/5H/tiazol  
25 /3,2-g/pirimidinio; bromuro de 8-hexadecil-2-metil-3-fenil-6,7-dihidro/5H/tiazol/3,2-g/pirimidinio; bromuros de 8-pentadecil-, 8-hexadecil- y 8-heptadecil-3-fenil-6,7-dihidro/5H/

5 tiazol/3,2-a/pirimidinio; los derivados 9-tetradecil- a  
9-heptadecil-sustituidos de bromuro de 3-metil- y 3-fenil-  
5,6,7,8-tetrahidrotiazol/3,2-a/1,3/diazepinio; bromuro de  
9-hexadecil-2-metil-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-tiazol/3,2-a/  
1,3/diazepinio; y bromuro de 9-hexadecil-2,3-tetrametileno-  
5,6,7,8-tetrahidro-tiazol/3,2-a/1,3/diazepinio.

10 Los métodos para la preparación de los compues-  
tos de fórmula (I) en donde n es 1, se describen en la Patente  
Británica No. 1.444.743 y en la correspondiente Patente belga  
No. 820.186 publicada el 20 de marzo de 1.975.

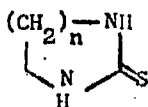
15 Los compuestos de fórmula (I) en donde n es 2 ó  
3 se pueden preparar facilmente de forma similar a partir de  
compuestos de fórmula:



20 en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definen como anteriormente y n es 2 ó 3,  
mediante tratamiento con agentes alquilantes, tales como halu-  
ros de fórmula R<sup>1</sup>-halógeno, sulfato de fórmula (R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ó  
R<sup>1</sup>HSO<sub>4</sub>, o arilsulfonatos de fórmula R<sup>1</sup>OSO<sub>2</sub>Ar, en donde Ar es  
25 un grupo arilo, por ejemplo p-toluenosulfonatos, para formar  
la sal cuaternaria de fórmula (I) en la que X<sup>-</sup> es el correspon-  
diente anión, por ejemplo haluro, sulfato, hidrogenosulfato o  
p-toluenosulfonato. Dichas sales se pueden convertir entonces  
a otras sales biologicamente aceptables, si así se desea, uti-  
lizando medios convencionales. La reacción con el agente alqui-

lante se puede efectuar convenientemente disolviendo o suspen-  
diendo el compuesto de fórmula (II) como la base libre en el  
agente alquilante, si es líquido, o alternativamente en un di-  
solvente polar, por ejemplo acetonitrilo o dimetilformamida, y  
añadiendo entonces el agente alquilante y haciendo reaccionar  
a temperatura ambiente o calentando a temperaturas de hasta  
la temperatura de reflujo del disolvente si está presente,  
durante periodos de hasta 24 horas, por ejemplo durante 16 ho-  
ras a temperatura ambiente o a temperatura de reflujo. Tras el  
enfriamiento de la mezcla de reacción, si es necesario a una  
temperatura tan baja como de -10°C, el producto deseado se se-  
parará como un sólido que se filtra y se lava con un no disol-  
vente adecuado para el producto, por ejemplo éter de petróleo.  
Alternativamente, el disolvente se separa por evaporación y  
el producto se lava como anteriormente. La recristalización  
en un disolvente adecuado para el producto, por ejemplo ace-  
tonitrilo etéreo, producirá entonces normalmente el producto  
en estado puro.

Los compuestos de fórmula (II) empleados como  
materiales de partida son compuestos conocidos o se pueden pre-  
parar fácilmente por métodos análogos a los descritos en la  
literatura, por ejemplo mediante reacción de una N,N-tri ó  
tetrametilentiourea de fórmula



----- (III)

en la que n es 2 ó 3, con un α-halo-aldehído o cetona de  
fórmula R<sup>2</sup>CH(hal)COR<sup>3</sup>. De este modo, la preparación de 6,7-di-  
hidro/5H/tiazol/3,2-a/pirimidinas, se describe por Chadha  
Pujari en Canadian J. Chem., 1969, 47, 2843, por Gakhar,

Kaushal y Narang en Indian J. Appl. Chem., 1970, 33, 269 y en la Offenlegungsschrift de Alemania Occidental 1805948.

mientras que la preparación de 5,6,7,8-tetrahidro-tiazol[3,2-a]/[1,3]diazepinas se describe por Chadna, Chaudhary y Pujari en Australian J. Chem., 1969, 22, 2697, por Dhaka, Chadha y Pujari en Indian J. Chem., 1973, 11, 554 y en la patente USA No. 3.763.142.

Aniones X<sup>-</sup> biologicamente aceptables incluyen, además de los iones haluro (cloruro, bromuro y yoduro), aniones de otros ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos, incluyendo los aniones sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato, p-toluenosulfonato y pamoato.

Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad acaricida, particularmente todas las etapas del ciclo de vida, incluyendo garrapatas hembra preñadas, de las garrapatas de ganado vacuno Boophilus microplus y Haemaphysalis longicornus.

Según uno de los ensayos por cada compuesto acaricida se utilizan cinco garrapatas adultas Boophilus microplus totalmente atracadas, recientemente recogidas. Utilizando una micro-pipeta se aplican, a la superficie torsal de cada una de las garrapatas, 10 micro-litros de una solución que contiene 10 micro-gramos del compuesto acaricida en etanol o acetona. Las garrapatas tratadas se colocan en viales de cristal de 25,4 mm x 50,8 mm, pesados, se pesan y se almacenan a 26°C en una humedad relativa de 80 % en cajas de plástico, durante 2 semanas. Las garrapatas son extraídas entonces de los viales y estos últimos se pesan para proporcionar el peso de huevos depositados por las garrapatas. Cualquier reducción en la deposición de huevos de las garrapatas tratadas se calcula como un

porcentaje de los huevos depositados por garrapatas de control sin tratar.

5. Los huevos son devueltos al incubador durante 3 semanas más, tras lo cual se estima el porcentaje de crías de los huevos.

El efecto de porcentaje se calcula como la reducción global en la reproducción anticipada de las garrapatas empleando el peso de huevos depositados y el porcentaje de crías de huevos.

10. El ensayo se puede repetir utilizando cantidades más pequeñas del compuesto acaricida para compuestos suficientemente activos.

15. Según otro ensayo, y utilizando una pipeta, se esparcen homogéneamente 0,5 ml de una solución que contiene 0,5 mg del compuesto acaricida en etanol o acetona sobre un papel de filtro Whatman No. 1, de 8 cm x 6,25 cm (50 cm<sup>2</sup>) para proporcionar una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>.

20. El papel tratado se deja secar a temperatura ambiente, se dobla con la superficie tratada hacia el interior y dos de los bordes cortos se sellan con una máquina de grapado. La envoltura abierta por los extremos se coloca en una jarra Kilner de 0,45 kg que contiene lana de algodón mojado en un tiesto de plástico y se almacena en un incubador a 26°C durante 24 horas. Utilizando una pequeña espátula, se colocan en 25. la envoltura de 20 a 50 larvas Boophilus microplus, que habían nacido 8-14 días antes. El extremo abierto se cierra entonces para formar un paquete sellado. El papel tratado que contiene las larvas se devuelve a la jarra Kilner y se mantiene durante 48 horas más en el incubador. Como controles, se colocan simi-

larmente de 20 a 50 larvas en una envoltura de papel sin tratar. Al término de las 48 horas de ensayo, se anota la mortalidad y se registra como un porcentaje después de la corrección para cualquier mortalidad entre las garrapatas de control sin tratar.

5

El ensayo se puede repetir utilizando cantidades más pequeñas del compuesto acaricida.

Además de las cifras eficaces en porcentaje, se pueden obtener los resultados  $ED_{50}$  a partir de las mediciones de respuesta a la dosis utilizando cualquiera de los ensayos anteriormente descritos.

10

La actividad contra ninfas de Haemaphysalis longicornus se puede medir de forma similar al ensayo anterior con larvas.

15

Se ha determinado la actividad de muchos de los compuestos de los ejemplos detallados a continuación contra la garrapata Boophilus microplus, mostrando la Tabla I el porcentaje de efecto para los compuestos a los niveles de dosificación ensayados.

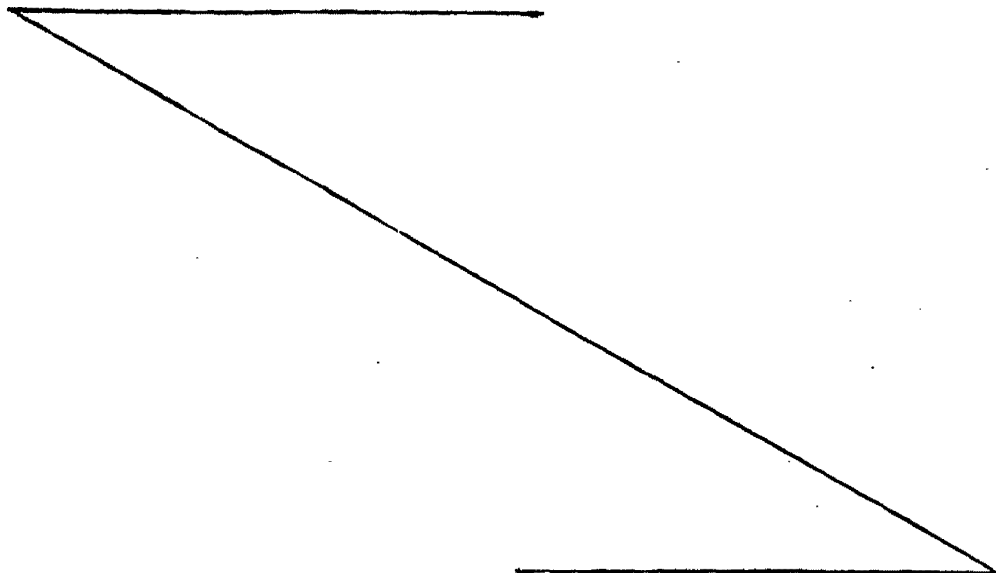


TABLA I

Actividad in vitro (aplicación local) contra Boophilus microplus  
adultas % efecto

Dosis µg/garrapata						
Ejemplo No.	10	8	4	2	1	0,5
1	100	100	100	99	59	24
2	100	100	77	67	16	
3	100	97	90	26	13	2
4	83	100	75	12		
5	65	63	32	4	0	
6	100	98	79	43	7	
7	100	100	99	92	54	31
8	26					
9	42					
10	72					
11	100	100	100	73	36	30
12	100	87	38	22	19	16
13	100	99,9	99,4	21	6	0
14	47					
15	100	100	99,9	29	9	11
16	33					
19	49	28	9	0		
20	100	100	99	67	29	0
21	100	100	98	83	0	
22	57					
23	100	100	100	98	60	6
24	100	100	97	70	48	13
25	98	78	82	40	20	

TABLA I (Continuación)

Actividad in vitro (aplicación local) contra Boophilus microplus  
adultas % efecto

Ejemplo No.	Dosis µg/garrapata					
	10	8	4	2	1	0,5
26	99	92	61	43	12	14
27	86	75	63	55	38	40
28	100	83	74	52	13	
29	100	100	55	11	19	
30	100	95	56	47	13	
31	100	52	0			
32	100	95	94	66	12	0
33	100	72	30	13	2	2
34	32					
35	100	100	70	13	8	0
36	26					
37	87					
38	30					
41	92	43	16	18	18	5
42	100	100	90	50	52	6
43	100	100	96	72	23	4
44	100	100	93	89	63	0
45	88					
46	95					

De este modo, la invención proporciona una composición acaricida que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) junto con un diluyente o vehículo. El diluyente o vehículo puede ser sólido o líquido, opcionalmente junto con un agente dispersante, emulsionante o humectante. Las composiciones de la invención no solo incluyen composiciones en forma adecuada para la aplicación, sino también composiciones primarias concentradas que pueden ser suministradas al usuario y que requieren la dilución con una cantidad adecuada de agua u otro diluyente, antes de la aplicación. Composiciones típicas de la invención incluyen, por ejemplo, polvos de espolvoreo, polvos dispersables, soluciones, dispersiones, emulsiones y concentrados emulsionables.

Se puede preparar un polvo mezclando la cantidad adecuada del compuesto activo finamente dividido con un diluyente o vehículo pulverulento sólido, tal como talco, arcilla, calcita, pirofilita, tierra de diatomeas, harina de cáscaras de nuez, gel de sílice, alúmina hidratada o silicato cálcico. Según otro método de preparación, el diluyente o vehículo se mezcla con una solución del compuesto activo en un disolvente orgánico volátil tal como tolueno, eliminándose entonces el disolvente por evaporación. Con preferencia, el compuesto activo estará presente en el polvo en una cantidad de 0,25 a 4 % en peso aproximadamente.

Los polvos dispersables, de especial importancia para las aplicaciones por pulverización, pueden prepararse añadiendo un agente dispersante adecuado al compuesto activo, o a un polvo que contiene el compuesto activo, de modo que, tras mezclar el polvo con agua, se forme una dispersión acuosa estable del compuesto activo. Los polvos dispersables contienen pre-

feriblemente de 25 a 75 % en peso aproximadamente del compuesto activo.

5 Los concentrados emulsionables comprenden una solución del compuesto activo en un disolvente orgánico, no tóxico, prácticamente inmiscible con agua, que contiene un agente emulsionante.

10 Disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, tolueno, xileno, aceite de petróleo, y naftalenos alquilados. Con preferencia, el concentrado contendrá de 5 a 75 g de compuesto activo por 100 ml de solución. Los concentrados se pueden diluir con agua antes de su empleo para dar una concentración del compuesto activo en el medio acuoso de 0,0005 a 0,1 % p/v aproximadamente (g/100 ml) o aproximadamente 5 a 1.000 ppm. Los disolventes volátiles, por ejemplo tolueno y xileno, se evaporan  
15 después de la pulverización para dejar un depósito del ingrediente activo. La pulverización o baño de preparación puede ser una emulsión o solución.

20 Las composiciones de la invención se pueden aplicar a la tierra, tal como aquella que existe alrededor de los establos, al objeto de combatir, por ejemplo, garrapatas de ganado vacuno. Sin embargo, es preferible tratar los animales pulverizándolos o pasándolos a través de baños animales.

25 De este modo, la presente invención proporciona también un método para proteger animales, particularmente ganado vacuno, de acáridos, particularmente garrapatas de ganado vacuno, que comprende tratar el animal externamente con una cantidad acaricida de un compuesto de fórmula (I) o composición acaricida como anteriormente se ha definido.

Las composiciones de la invención pueden contener

también un pesticida, fungicida, acaricida adicional o similar.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

5 Se refluén en solución de acetonitrilo, durante 16 horas, 1,8 g (0,01 moles) de 3-etil-2-metil-6,7-dihidro- $\left[ \begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \\ \text{3,2-a} \end{array} \right]$ pirimidina (preparada por basificación de la sal hidrobromuro con carbonato sódico) y 3,3 g (0,011 moles) de bromuro de cetilo. El disolvente se evapora y el aceite residual se solidifica por agitación bajo éter seco a 0°C. La  
10 recristalización en una mezcla de acetonitrilo y éter proporciona bromuro de 8-cetil-3-etil-2-metil-6,7-dihidro $\left[ \begin{array}{c} \text{5H} \\ \text{---} \\ \text{3,2-a} \end{array} \right]$ piridinio, (0,92 g, 20 %), p.f. 63-66° (encontrado: C, 61,4; H, 9,6; N, 5,6.  $C_{25}H_{47}N_2SBr$  requiere C, 61,6; H, 9,7; N, 5,7 %).

15 EJEMPLOS 2 A 19

Los siguientes ejemplos se preparan mediante el método general descrito en el ejemplo 1, a partir de la 6,7-dihidro-tiazol $\left[ \begin{array}{c} \text{3,2-a} \\ \text{---} \end{array} \right]$ pirimidina adecuadamente sustituida y del bromuro de alquilo apropiado. La tabla 2 muestra los compuestos preparados junto con su punto de fusión y datos analíticos.  
20

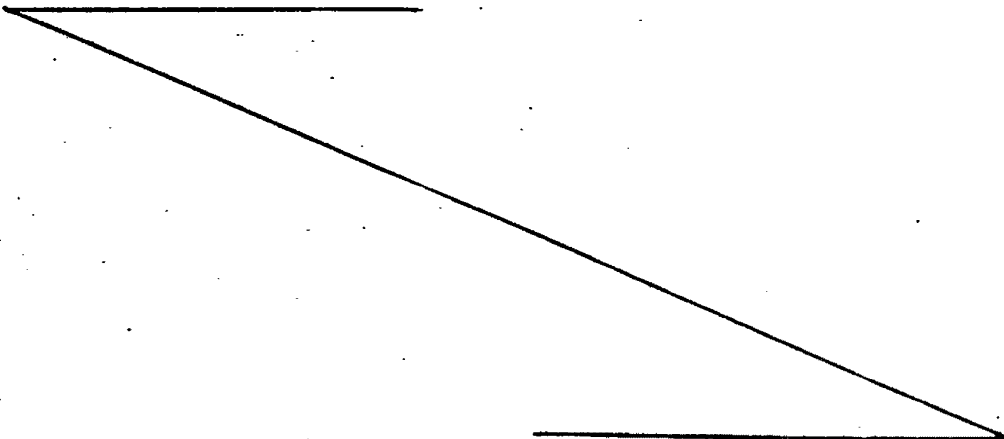
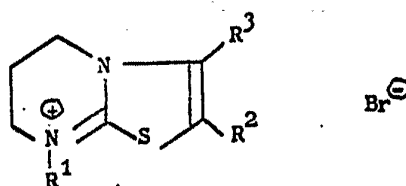


TABLA 2



Ejemplo No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	p.f. °C	Análisis %		
					(Teórico entre paréntesis)		
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	133-5°	C, 63,5 (C, 63,9)	H, 8,6 H, 8,5	N, 5,3 N, 5,5)
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	135-7°	C, 64,0 (C, 64,5)	H, 8,7 H, 8,7	N, 5,2 N, 5,4)
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	60-62°	C, 59,6 (C, 60,1)	H, 9,8 H, 9,4	N, 6,2 N, 6,1)
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	86-88°	C, 58,1 (C, 58,5)	H, 9,2 H, 9,1	N, 6,6 N, 6,5)
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CH <sub>3</sub>	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	139-141°	C, 65,2 (C, 65,0)	H, 8,8 H, 8,8	N, 5,4 N, 5,2)
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	56-58°	C, 63,0 (C, 62,9)	H, 8,6 H, 8,9	N, 5,0 N, 5,1)

\*Calculado para monohidrato.

TABLA 2 (Continuación)

Ejem- plo No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	p.f. 2C	Análisis %		
					(Teórico entre paréntesis)		
8	$-(\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_3$	117-119e	C, 60,3 (C, 60,5)	H, 10,0 H, 9,7	N, 5,2 N, 5,6)*
9	$-(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_3$	88-90e	C, 60,1 (C, 59,7)	H, 9,7 H, 9,6	N, 5,9 N, 5,8)*
10	$-(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_3$	104-106e	C, 58,0 (C, 58,1)	H, 9,1 H, 9,3	N, 6,2 N, 6,2)*
11	$-(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	61-63e	C, 64,2 (C, 64,5)	H, 8,2 H, 8,7	N, 4,9 N, 5,4)
12	$-(\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	62-64e	C, 65,0 (C, 65,0)	H, 8,9 H, 9,2	N, 4,7 N, 4,9)*
13	$-(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	45-50e	C, 61,3 (C, 61,7)	H, 8,4 H, 8,6	N, 5,25 N, 5,3)+
* calculado para semihidrato					+ calculado para hidrato		
14	$-(\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$	H	$-\text{C}_6\text{H}_5$	140-142e	C, 65,2 (C, 65,6)	H, 8,9 H, 9,0	N, 4,8 N, 5,1)
15	$-(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	61-62e	C, 63,5 (C, 63,5)	H, 9,0 H, 8,7	N, 5,0 N, 4,9)+
16	$-(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	H	139-140e	C, 64,4 (C, 64,5)	H, 8,6 H, 8,7	N, 5,5 N, 5,4)
17	$-(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	H	$-\text{C}_6\text{H}_5$	131-133e	C, 63,2 (C, 63,3)	H, 8,4 H, 8,4	N, 5,5 N, 5,7)
18	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	H	$-\text{C}_6\text{H}_5$	119-121e	C, 61,9 (C, 61,9)	H, 8,0 H, 8,0	N, 5,9 N, 6,0)
19	$-(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_3$	116-117e	N, 6,0 (N, 6,2)	Br, 17,6 Br, 17,4)	

+ calculado para hidrato

EJEMPLO 20

En acetonitrilo seco se disuelven 1,68 g (0,01 moles) de 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-tiazol[3,2-a][1,3]diazepina (preparada por basificación de la sal hidrocioruro con carbonato sódico en solución de acetonitrilo) y se refluxe durante 36 horas con 3,4 g (0,011 moles) de bromuro de cetilo. El disolvente se evapora y el residuo se lava con tolueno y se seca. La recristalización en una mezcla de acetonitrilo y éter seco proporciona bromuro de 9-cetil-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-tiazol [3,2-a][1,3]-diazepinio (3,9 g, 81 %) p.f. 120-121°. (Encontrado: C, 60,5; H, 9,5; N, 6,2. (C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>SBr requiere C, 60,8; H, 9,5; N, 5,9 %).

EJEMPLOS 21 A 41

Se preparan los siguientes ejemplos por el método general del ejemplo 20, a partir de la tetrahidrotiazol [3,2-a][1,3]diazepina adecuadamente sustituida y del bromuro de alquilo adecuado.

La tabla 3 muestra los compuestos preparados junto con sus puntos de fusión y datos analíticos.

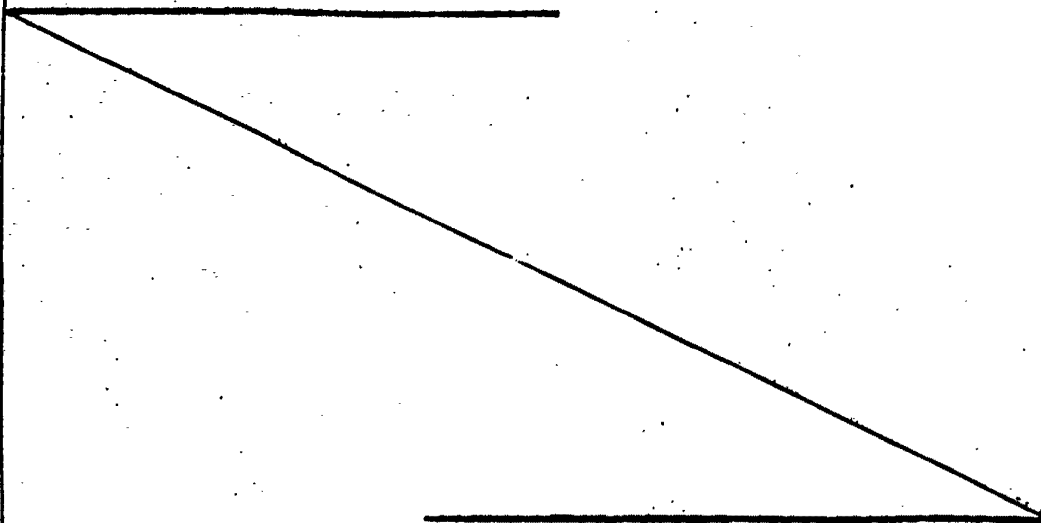
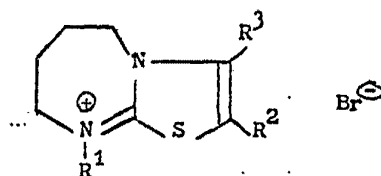
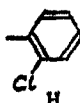
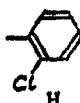






TABLA 3



Ejemplo No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	p.f. °C	Análisis % (Teórico entre paréntesis)		
					C	H	N
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	93-94°	C, 65,3 (C, 65,1)	H, 8,9 H, 8,8	N, 5,2 N, 5,2)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> CH <sub>3</sub>	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	92-93°	C, 65,8 (C, 66,0)	H, 8,9 H, 9,0	N, 4,6 N, 5,0)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	116-117°	C, 65,3 (C, 65,6)	H, 8,7 H, 8,9	N, 5,3 N, 5,1)
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	116-117°	C, 60,1 (C, 60,1)	H, 9,5 H, 9,4	N, 5,8 N, 6,1)
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	121°	C, 62,6 (C, 62,3)	H, 10,2 H, 9,8	N, 5,0 N, 5,6)
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	79-80°	C, 63,2 (C, 63,5)	H, 8,5 H, 8,6	N, 5,5 N, 5,4)
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	105°	C, 58,6 (C, 58,5)	H, 8,8 H, 9,1	N, 6,4 N, 6,5)
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	115°	C, 59,1 (C, 59,3)	H, 9,3 H, 9,2	N, 6,3 N, 6,3)

TABLA 3 (Continuación)

Ejemplo No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	p.f. °C	Análisis %		
					(Teórico entre paréntesis)		
29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	98°	C, 63,5 (C, 63,9)	H, 8,7 H, 8,7	N, 6,0 N, 5,5
30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	123°	C, 61,4 (C, 61,6)	H, 9,8 H, 9,7	N, 5,7 N, 5,8
31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	59-60°	C, 61,1 (C, 61,1)	H, 8,3 H, 8,2	N, 5,6 N, 5,5
32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CH <sub>3</sub>	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	107°	C, 65,4 (C, 65,6)	H, 9,0 H, 8,9	N, 5,3 N, 5,1
33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	H		117-118°	C, 60,9 (C, 61,2)	H, 7,9 H, 7,9	N, 5,1 N, 4,9
34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		92-94°	C, 65,2 (C, 65,0)	H, 8,9 H, 8,8	N, 5,4 N, 5,2
35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		50-51°	C, 61,6 (C, 63,1)	H, 9,6 H, 9,6	N, 5,1 N, 5,5
36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	86-87°	C, 60,1 (C, 60,1)	H, 9,5 H, 9,4	N, 6,1 N, 6,1
37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	54-55°	C, 61,7 (C, 61,5)	H, 8,0 H, 8,2	N, 5,5 N, 5,7
38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	H		110-111°	C, 57,8 (C, 57,6)	H, 8,0 H, 8,9	N, 7,4 N, 7,7
39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	H		75-80°	C, 63,5 (C, 63,2)	H, 8,8 H, 8,5	N, 4,9 N, 5,1
40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	H		147-152°	C, 59,7 (C, 60,0)	H, 7,8 H, 7,9	N, 7,3 N, 7,3
41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	H		117-118°	C, 63,1 (C, 62,9)	H, 8,2 H, 8,3	N, 5,2 N, 5,1

■ Calculado para semihidrato

**EJEMPLO 42**

5

En 50 ml de acetonitrilo se refluxen, durante 12 horas, 6 g (0,027 moles) de 2-metil-3-fenil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol (preparado por basificación de la sal hidrobromuro

5 con solución de carbonato sódico y extracción en cloroformo) y 9,15 g (0,03 moles) de bromuro de cetilo. Tras enfriar se separa un sólido cristalino que se recoge y recristaliza en acetonitrilo para dar bromuro de 7-cetil-2-metil-3-fenil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazolio (12,2 g, 87 %), p.f. 111-113°C. (Encontrado: C, 64,8; H, 8,6; N, 4,9.  $C_{28}H_{45}N_2$  SBr requiere C, 64,5; H, 8,6; N, 5,4 %).

EJEMPLOS 43 a 46

10 De forma similar a la descrita en el ejemplo 42, se preparan los siguientes bromuros de 2-metil-3-fenil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazolio 7-sustituídos, utilizando 2-metil-3-fenil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol y el bromuro de alquilo adecuado.

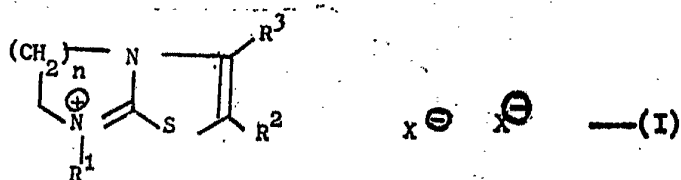
Ejemplo No.	7-sustituyente	p.f. °C	Análisis % (Teórico entre paréntesis)
43	$-(CH_2)_{14}CH_3$	113-6°	C, 63,9 H, 8,6 N, 5,4 (C, 63,9 H, 8,5 N, 5,5)
44	$-(CH_2)_{16}CH_3$	107-9°	C, 64,9; H, 9,0 N, 5,2 (C, 65,0 H, 8,8 N, 5,2)
45	$-(CH_2)_{17}CH_3$	114-6°	C, 65,4 H, 9,3 N, 5,2 (C, 65,6 H, 9,0 N, 5,1)
46	$-(CH_2)_9CH_3$	78-79°	C, 59,5 H, 7,6 N, 6,2 (C, 59,2 H, 7,7 N, 6,3)*

15 \* Semihidrato

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

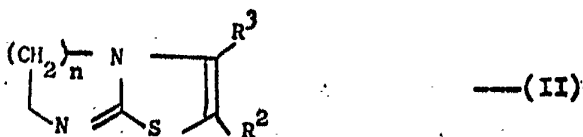
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar sales cuaternarias de tiazolilo, tiazolpirimidinio y tiazoldiazepino, de fórmula



5 en donde R<sup>1</sup> es un grupo alquilo de 10 a 20 átomos de carbono y puede ser de cadena recta o ramificada; n es 1, 2 ó 3; cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo arilo o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser conjuntamente un grupo tetrametileno, con la condición de que cuando n es 1, R<sup>2</sup> no puede ser un átomo de hidrógeno o un grupo arilo y R<sup>3</sup> no puede ser un átomo de hidrógeno; y X<sup>-</sup> es un anión biológicamente aceptable; caracterizado porque comprende reaccionar un compuesto de fórmula

10



15 en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y n se definen como anteriormente, con un agente de fórmula R<sup>1</sup> - halógeno, (R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>HSO<sub>4</sub> ó R<sup>1</sup>OSO<sub>2</sub>Ar en donde R<sup>1</sup> se definen como anteriormente y Ar es un grupo arilo, para producir una sal cuaternaria de fórmula (I) en la que X<sup>-</sup> es, respectivamente, un anión haluro, sulfato, hidrogenosulfato ó

20 un anión arilsulfonato y si se desea, se convierte dicha sal en otra sal biológicamente aceptable.

2.- Procedimiento para preparar sales cuaternarias de tiazolilo, tiazolpirimidinio y tiazoldiazepino, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 2 NOV. 1976

PFIZER CORPORATION.

BOHEZ ACEBO Y MOUET  
c/ p. Firmado: L. Gota Fernández

