



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 01.12.1972 (P. 159222)

Pierwszeństwo: 01.12.1971 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 30.09.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1975

Kl. 12p,10/10

MKP C07d 99/10

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania soli 2-merkaptopyrydo-(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych soli 2-merkaptopyrydo-(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowych, nadających się do zwalczania pasożytów jelitowych o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, alkilową lub alkoksylową, A oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1—12 atomach węgla, ewentualnie podstawiony grupami dwualkiloaminowymi, alkoksylowymi, alkilotiolowymi, przy czym rodniki alkilowe występujące w tych grupach zawierają 1—4 atomów węgla, albo oznacza grupę aryloalkilową o wzorze 2, w którym n oznacza liczbę 1—3, R₁ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, trójfluorometylową, alkilową, alkoksylową, alkilotiolową o 1—4 atomach węgla każda, grupę fenoksylową lub fenylotio, a R₂ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, trójfluorometylową, alkilową, alkoksylową i alkilotio o 1—4 atomach węgla każda, a X oznacza anion nietoksycznego kwasu nieorganicznego lub organicznego.

Pośród pasożytów wewnętrznych występujących u ciepłokrwistych szczególnie duże szkody wywołują pasożyty jelitowe. Dotknięte robaczycą zwierzęta nie tylko wolniej rosną, lecz często nawet padają. Dlatego też duże znaczenie ma rozwijanie dziedziny środków nadających się do zwalczania pasożytów jelitowych oraz ich stadiów rozwojowych, a także do zapobiegania przed zakażeniem.

W niniejszym opisie określenie „pasożyty jelito-

2

we” obejmuje nicienie, tasiemce i przywry, a więc robaki układu żołądkowo-jelitowego, wątroby i innych organów.

5 Znanych jest szereg substancji o działaniu przeciw robakom, lecz osiągnięte przez nie działanie jest w pełni zadowalające. W dopuszczalnych dawkach wykazują one niewystarczające działanie, przy te-
10 rapeutycznie skutecznych dawkach wykazują niepożądane działanie uboczne, albo też posiadają zbyt wąski zakres działania. Tak np. znany z holenderskiego opisu patentowego nr 6 505 806 d,1-2,3,5,6-
15 czterowodoro-6-fenyl-imidazo(2,1-5)tiazol działa tylko przeciw nicieniom, natomiast nie działa na tasiemce i przywry.

15 Związki o wzorze 1 działają zwłaszcza przeciw nicieniom, tasiemcom i przywrom i w stosowanych dawkach nie wykazują żadnych niepożądanych działań ubocznych.

20 R we wzorze 1 jako chlorowiec oznacza zwłaszcza chlor lub brom. Podstawnik R jako rodnik alkilowy zawiera korzystnie 1—4 atomów węgla, a jako grupa alkoksylowa 1—10 atomów węgla.

25 Podstawnik A we wzorze ogólnym 1 jako grupa fenylalkilowa oznacza korzystnie grupę benzylową, grupę α - lub β -fenyloetylową, grupę α -, β - lub γ -fenylopropylową oraz grupę α -metylo- β -fenyloetylową. Podstawnik R₁ znajduje się przy grupie fenylowej tych grup jako chlorowiec oznacza fluor, chlor, brom lub jod. Jako grupa alkoksylowa lub
30 alkilotio R₁ zawiera najwyżej 4 atomy węgla.

Anion X oznacza zwłaszcza anion kwasu chłorowodorowego, bromowodorowego, jodowodorowego, siarkowego, fosforowego, nadchlorowego, anion kwasu alkilo- lub arylosulfonowego, na przykład kwasu metanosulfonowego lub kwasu p-toluenosulfonowego, kwasu octowego, mlekowego, jabłkowego, winowego, cytrynowego, maleinowego, fumarowego, benzoesowego lub embonowego.

Korzystne właściwości pod względem działania przeciw pasożytom jelitowym wykazują zwłaszcza związki o wzorze 1, w którym A oznacza grupę fenyloalkilową. Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarzają się przez działanie środkiem utleniającym na ester kwasu N-(2-pirydylo)-dwutiokarbaminowego o wzorze 3, w którym R i A mają znaczenie wyżej podane, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika.

Jako środki utleniające stosuje się korzystnie chlorek siarczyny lub brom. Można jednak stosować również inne środki utleniające, na przykład jod lub czteroctan ołowiu. Jako obojętne rozpuszczalniki stosuje się zwłaszcza chlorowane węglowodory, na przykład chlorek metylenu, chloroform, czterochlorek węgla, trójchloroetylen, alkohole, na przykład metanol, etanol, izopropanol, dalej kwasy organiczne, na przykład kwas octowy. W przypadku prowadzenia utleniania za pomocą bromu lub czteroctanu ołowiu jako rozpuszczalnik korzystnie stosuje się lodowaty kwas octowy. Korzystnie do reakcji wprowadza się równoważne ilości środka utleniającego.

Reakcję prowadzi się w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, korzystnie w temperaturze 20—25°C.

Produkty końcowe oddziela się na ogół bardzo łatwo, gdyż wytworzone sposobem według wynalazku sole 2-merkaptopirydyny(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowe są trudno rozpuszczalne w wymienionych rozpuszczalnikach i wobec tego wykrystalizują bezpośrednio. W przypadku, gdy utworzona sól tiadiazoliowa jest rozpuszczalna w zastosowanym rozpuszczalniku, wyodrębnianie można prowadzić w ten sposób, że sól tiadiazoliową przekształca się w postać wodnego roztworu, na przykład przez ekstrakcję wodą lub odparowanie rozpuszczalnika i roztworzenie pozostałości w wodzie i z niego wytrąca produkt w postaci nadchloranu, dodając rozpuszczony nadchloran, na przykład nadchloran sodu.

Stosowane jako substancje wyjściowe N-(2-pirydylo)-dwutiokarbaminiany o wzorze 3 można otrzymać w znany sposób drogą reakcji 2-aminopirydyny z dwusiarczkiem węgla w obecności zasady, na przykład trójetylaminy i następną reakcją otrzymanej soli zastosowanej zasady i kwasu N-(2-pirydylo)-dwutiokarbaminowego z halogenkiem pochodzącym od podstawnika A.

Spośród związków o wzorze 3 znane są dotychczas tylko N-(2-pirydylo)-S-metylodwutiokarbaminian, N-(2-pirydylo)-S-etylodwutiokarbaminian, N-(2-pirydylo)-S-benzylodwutiokarbaminian, N-[2-(4-metylopirydylo)]-S-metylodwutiokarbaminian i N-[2-(6-metylopirydylo)]-S-metylodwutiokarbaminian. Pozostałe związki o wzorze 3 są nowe.

Przebieg reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku ze związkami o wzorze 3 jest zupełnie nieoczekiwany. Wiadomo bowiem, że N-fenyltio-moczniki, podstawione przy drugim atomie azotu, przy utlenianiu za pomocą bromu lub chlorku siarczyny według schematu 1 tworzą N-podstawione 2-amino-benzotiazole (reakcja Hegerschoffa, A. Hegerschoff, Ber 34,3130 /1901/).

W analogiczny sposób reagują N-(4-pirydylo)-tio-moczniki i w podobnych warunkach tworzą 2-amino-pyrimido-tiazole według schematu 2 (G. Barnikow, J. Bodeker, Z. Chem. 5, 62, /1965/ oraz A. Maggiolo i G. R. Hitchings J. Amer. Chem. Soc. 73,4226 /1951/). Nie można było w związku z tym przewidzieć, że przy analogicznie prowadzonym utlenianiu N-(2-pirydylo)-dwutiokarbaminianów o wzorze 3 sposobem według wynalazku powstaną sole pirydylo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowe o wzorze 1.

Nowe związki są bezbarwnymi krystalicznymi substancjami, trwałymi w warunkach normalnych. Są trudno rozpuszczalne w większości rozpuszczalników organicznych i częściowo także w wodzie.

Nowe sole pirydylo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowe o wzorze 1 wykazują wybitne działanie przeciw pasożytom jelitowym, zwłaszcza przeciwko najważniejszemu, atakującemu pasożytom jelitowym, zwłaszcza przeciwko najważniejszemu, atakującemu zwierzęta i ludzi nicieniom, takim jak Ascaridy, Trichostrongylidy, Ancylostomatydy, Strongilidy, tasiemcom, takim jak Anoplocephalidy i przywrom, takim jak Fasciolidy, Schistosomydy. Zwalczanie pasożytów jelitowych ma wielkie znaczenie w przypadku zwierząt domowych i hodowlanych, takich jak rogowcowa, świnie, konie, owce, kozy, psy, koty oraz drób. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać wymienionym zwierzętom w postaci jednej dawki lub w postaci dawek powtórnych. Przez podawanie dawek o przedłużonym działaniu osiąga się w niektórych przypadkach lepsze działanie lub też można stosować dawki zmniejszone. Substancje czynne lub zawierające je mieszaniny można dodawać do karmy lub do napojów, przy czym stężenie substancji czynnej wynosi wówczas 0,01—1%.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają wynalazek.

Przykład I. Do roztworu 3,5 g N-(2-pirydylo)-S-metylodwutiokarbaminianu wkrapla się mieszając w temperaturze pokojowej 1,5 ml chlorku siarczyny. Po zakończeniu dodawania miesza się w ciągu 1,5 godziny w temperaturze pokojowej. Wykrystalizowaną sól tiadiazoliową odsadza się, przemycia chloroformem i eterem etylowym i suszy na powietrzu. Po przekrystalizowaniu z układu metanol/benzen otrzymuje się 3,5 g chlorku 2-metylopiirydylo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowego o temperaturze topnienia 238—241°C (rozkład). Związek 1 o wzorze 1.

Sposób wytwarzania związków wyjściowych o wzorze 3 opisany jest niżej przy omawianiu N-(2-pirydylo)-S-metylodwutiokarbaminianu. Inne związki o wzorze 3 można wytwarzać analogicznie.

a) Wytwarzanie soli kwasu dwutiokarbaminowego. 18,8 g 2-aminopirydyny, 12 ml dwusiarczku

węgla i 30 ml trójmetyloaminy miesza się w ciągu 30–40 minut w temperaturze 40°C. Po utworzeniu dwóch przezroczystych warstw miesza się 1,5 godziny w temperaturze pokojowej. Utworzone kryształy zadaje się eterem etylowym, sączy i przemywa eterem etylowym. Po przekrystalizowaniu z układu etanol/eter etylowy otrzymuje się 37,8 g jasnożółtych kryształów o temperaturze topnienia 83–85°C.

b) Wytwarzanie estrów kwasu dwutiokarbaminowego. 13,5 g soli trójetyloamoniowej kwasu N-(2-pirydylo)-dwutiokarbaminowego zawieszają się w 60 ml etanolu. Do zawiesiny tej wkrapla się mieszając, roztwór 3,1 ml jodku metylu w 10 ml etanolu w ciągu 15 minut, przy czym otrzymuje się przezroczysty, żółtawy roztwór. Po zakończeniu dodawania miesza się mieszaninę w ciągu kilku godzin w temperaturze pokojowej, po czym za pomocą wody wytrąca się dwutiokarbaminian, który odsącza się, suszy i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 7,3 g N-(2-pirydylo)-S-metylodwutiokarbaminianu o temperaturze topnienia 89–91°C.

Przykład II. 1,8 g N-(2-pirydylo)-S-metylodwutiokarbaminianu rozpuszcza się w 40 ml lodowatego kwasu octowego. Do roztworu tego wkrapla się w ciągu 10 minut roztwór 0,5 ml bromu w 10 ml lodowatego kwasu octowego. Po zakończeniu dodawania miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze pokojowej. Wykryształizowaną sól tiadiazoliową odsącza się, przemywa niewielką ilością lodowatego kwasu octowego, a następnie eterem etylowym, po czym suszy na powietrzu. Otrzymuje się 2,4 g bromku 2-metylotiopyrido(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowego o temperaturze topnienia 185–188°C (rozkład), związek 2, o wzorze 1.

Przykład III. W sposób analogiczny jak opisano w przykładach I i II otrzymuje się również niżej wymienione związki:

3) chlorek 2-benzylotiopyrido(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 188–190°C (rozkład);

4) nadchloran 2-etylotio-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 144–149°C (rozkład);

5) chlorek 2-(4'-nitrobenzylotio)-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 178–180°C (rozkład);

6) chlorek 2-(4'-fluoro-benzylotio)-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 200–203°C (rozkład);

7) chlorek 2-metylotio-7-metylo-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 163–168°C (rozkład);

8) chlorek 2-benzylotio-5,7-dwumetylo-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 169–174°C (rozkład);

9) chlorek 2-(4'-fluorobenzylotio)-6-metylo-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 177–183°C (rozkład);

10) chlorek 2-(4'-nitrobenzylotio)-5,7-dwumetylo-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 172–174°C (rozkład);

11) chlorek 2-metylotio-7-metylo-pirydo(1,2-b)-1,

2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 245–251°C (rozkład);

12) nadchloran 2-metylotio-5-metylo-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 168–174°C (rozkład);

13) chlorek 2-(3',4'-dwuchlorobenzylotio)-5-metylo-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 126–134°C (rozkład);

14) chlorek 2-(4'-nitrobenzylotio)-6-metylo-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 168–177°C (rozkład);

15) chlorek 2-(4'-metylobenzylotio)-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 162–166°C (rozkład);

16) chlorek 2-(2'-metylobenzylotio)-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 174–177°C (rozkład);

17) chlorek 2-(3'-metylobenzylotio)-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 187–188°C (rozkład);

18) chlorek 2-(4'-chlorobenzylotio)-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 154–157°C (rozkład);

19) chlorek 2-(4'-bromobenzylotio)-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 130–136°C (rozkład);

20) chlorek 2-(3'-fenylopropylotio)-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 121–125°C (rozkład);

21) chlorek 2-benzylotio-6-metylo-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 181–183°C (rozkład);

22) chlorek 2-(2'-fenylo-etylotio)-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 171–175°C (rozkład);

23) chlorek 2-(3',4'-dwuchlorobenzylotio)-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 205–210°C (rozkład);

24) chlorek 2-n-heksylotio-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy o temperaturze topnienia 141–146°C (rozkład).

Nowe substancje czynne można podawać zwierzętom bezpośrednio w postaci roztworów, emulsji, zawiesin, proszków, tabletek, czopków i kapsułek doustnie lub dożołądkowo w postaci dawki pojedynczej lub w dawkach powtarzanych. Z nowych substancji czynnych można również wytwarzać tak zwane przedmieszki do karmy.

Do wytwarzania postaci użytkowych stosuje się na przykład stałe nośniki, takie jak kaolin, talk, bentonit, sól kuchenna, fosforan wapnia, węglowodany, sproszkowana celuloza, mączka z nasion bawełny, woski ziemne, żelatyna, a także nośniki ciekłe, takie jak woda, ewentualnie z dodatkiem substancji powierzchniowo czynnych, takich jak jonyne lub niejonowe dyspersatory oraz oleje i inne nieszkodliwe dla organizmu zwierzęcego rozpuszczalniki. W przypadku, gdy środki przeciw pasożytom występują w postaci koncentratów paszowych, jako nośniki stosuje się na przykład pasze produkcyjne, pasze zbożowe lub koncentraty białkowe. Takie koncentraty paszowe mogą oprócz substancji czynnych zawierać jeszcze dodatki, witaminy, antybiotyki, środki chemoterapeutyczne, bakteriostatyczne, fungistatyczne, kokcydiostatyczne, preparaty

hormonalne, substancje o działaniu anabolicznym lub inne substancje wpływające korzystnie na wzrost i jakość mięsa zwierząt rzeźnych lub w inny sposób korzystne dla organizmu.

Odpowiednie postacie dawek jednostkowych do podawania doustnego, takie jak drażetki, tabletki, zawierają korzystnie 100—500 mg substancji czynnej o wzorze 1, to jest 20—80%.

Substancje czynne miesza się na przykład ze stałymi sproszkowanymi nośnikami takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia, na przykład skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana lub amylopektyna, dalej sproszkowany blaszeniec lub sproszkowana pulpa cytrusowa, pochodne celulozy lub żelatyna, ewentualnie z dodatkiem środków zwiększających poślizg, takich jak stearynian magnezu lub wapnia, albo glikole polietylenowe i wytwarza tabletki lub jądra drażetek. To ostatnie powleka się na przykład jeszcze gumą arabską, talk i/lub dwutlenek tytanu, albo lakierem rozpuszczonym w lotnych organicznych rozpuszczalnikach lub mieszaninach rozpuszczalników. Do powłok tych można dodawać barwniki, na przykład do oznaczania różnych dawek substancji czynnej.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować do wytwarzania środków przeciw pasożytom jelitowym same lub w połączeniu z innymi substancjami o działaniu przeciw pasożytom. Jako substancje takie wymienia się na przykład spośród środków przeciwko nicieniom Absonal, Alcopar, Anthelcide, Ascaridol, Danminth II, Bophenium, Bradosol, Cambendazol, Chlorophos, Chlorthion, Coumaphos, Cyanin, Destomycin, Diaethylcarbamin, Dichlorophen, DDVP, 1,4-dwu(D-glikozylo)-piperazyne, Dithiazonin, Dow ET/70 Dowco 132, Dymathin HCl, Egressin, Gainex, Hexachlorophen, Hexylrosorzin, Ionit, Levamisol, Mopaorin, Methylenviolett, ester etylowy kwasu 1-metylo-1-trójdetylo-piperazynokarboksylowego-4, Methyridin, Monopar Narlene, Nегuvon, Nematodin, Nemural, Nidanthel, Parbendazol, Parvex fenotiazina, piperazyne, polimetylenopiperazyne, Promethazin, Pyrantel, Pyrathiazin, Pyrviniumembonat, Rametin, Ronnel, Santonin, Shell 1808, Stilbazium, Tetramisol, Thénium, Thiabendazol, Thymolan, Triclofenolpiperazin, Vermella.

Jako środki przeciwko tasiemcom można dodawać na przykład Acedist, Bilevon M., Bilevon R., Bithionol, Bisophenol, Freon 112, Hetol, Hetolin, Sześciocloroetan, Heksachlorofen, Hilomid, Niclofolan, Nitroxynil, Ranide, Tremerad, Trinromsalan, (Tremasept II), Zanil.

Jako środki przeciwko przywrom można dodawać na przykład Acranil, Arecolin, Atebrin, Bithionol, Bithionol czyli Bunamidin, Cestodin, Cambendazol, dwulaurynian dwubutylocynowy, Dichlorofen, dwuchlorek dwuoktylocyny, laurynian dwuoktylocyny, Doda, kwas filiksowy, beksachlorofen, Nidanthel, Terenol, Yomesan.

Działanie nowych soli pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazolowych o wzorze 1 przeciwko pasożytom jelitowym opisano w następujących doświadczeniach.

Działanie przeciwko Nematospiroides dubius u myszy. Substancje czynne podaje się w postaci zawiesiny przez sondę żołądkową białym myszom,

sztucznie zakażonym *Nematospiroides dubius*. Każdemu doświadczeniu poddaje się 5 zwierząt. Każdej grupie zwierząt podaje się substancje czynne jeden raz dziennie w ciągu 3 kolejnych dni. Po upływie 8 dni od rozpoczęcia doświadczenia zwierzęta uśmierca się i poddaje sekcji. Wyniki określa się przez policzenie robaków znajdujących się w jelitach. Jako próbę kontrolną stosuje się nieleczone, lecz w taki sam sposób zakażone myszy. Myszy znoszą podane środki bezobjawowo. Związki o wzorze 1 wykazują bardzo dobrą skuteczność zwłaszcza korzystnie działa chlorek 2-benzylotio-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy.

Działanie przeciwko Hymenolepis nana u myszy.

Substancje czynne podaje się w postaci zawiesiny przez sondę żołądkową białym myszom, które sztucznie zakażono. *Hymenolepis nana*. Każdemu doświadczeniu poddaje się 5 zwierząt. Każdej grupie zwierząt podaje się substancje czynne jeden raz dziennie w ciągu 3 kolejnych dni. Po upływie 8 dni od rozpoczęcia doświadczenia zwierzęta uśmierca się i poddaje sekcji. Wyniki określa się przez policzenie pasożytów znajdujących się w jelitach. Jako próbę kontrolną stosuje się nieleczone lecz równocześnie i w taki sam sposób zakażone myszy. Myszy znoszą podane środki bezobjawowo. Związki o wzorze 1, a zwłaszcza chlorek 2-benzylotio-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy, wykazują bardzo dobrą skuteczność.

Działanie na Fasciola hepatica u szczurów. Białe szczury laboratoryjne zakaża się sztucznie *Fasciola hepatica*. Po upływie okresu wylęgania bada się stopień zakażenia szczurów pasożytami za pomocą 3 niezależnie od siebie wykonanych analiz kału. Każdemu doświadczeniu poddaje się 4 szczury. Substancje czynne podaje się w postaci zawiesiny przez sondę żołądkową w ciągu 3 kolejnych dni jeden raz dziennie. W okresie 3—5 tygodni po podaniu substancji czynnej przeprowadza się raz w tygodniu analizę kału na zawartość jej pasożytów. Przy końcu 5 tygodnia od rozpoczęcia doświadczenia zwierzęta doświadczone uśmierca się i liczy jeszcze obecne pasożyty. Związki otrzymane sposobem według wynalazku, a zwłaszcza chlorek 2-benzylotio-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy wykazują bardzo dobrą skuteczność.

Działanie na owsiki u myszy. Substancje czynne podaje się w postaci zawiesiny przez sondę żołądkową białym myszom, zakażonym owsikami. Każdemu doświadczeniu poddaje się 5 zwierząt. Każdej grupie zwierząt podaje się substancje czynne jeden raz dziennie w ciągu 3 kolejnych dni. Dawka dzienna wynosi 700 mg substancji czynnej na 1 kg wagi ciała zwierzęcia. Po upływie 6 dni od rozpoczęcia leczenia zwierzęta uśmierca się i poddaje sekcji. Wyniki określa się przez policzenie znajdujących się w jelitach pasożytów. Jako próbę kontrolną stosuje się nieleczone, lecz identycznie zakażone myszy. Podawane środki myszy znosiły bezobjawowo. Związki o wzorze 1, a zwłaszcza chlorek 2-benzylotio-pirydo(1,2-b)-1,2,4-tiadiazoliowy, wykazują bardzo dobrą skuteczność.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania soli 2-merkaptopyrido(1, 2-b)-1,2,4-tiadiazoliowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, alkilową lub alkoksylową, A oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1—12 atomach węgla, ewentualnie podstawiony grupami dwualkiloaminowymi, alkoksylowymi lub alkilotio, przy czym rodniki alkilowe występujące w tych grupach zawierają 1—4 atomów węgla, albo oznacza grupę aralkilową o wzorze 2, w którym n oznacza liczbę 1—3, R₁ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, trójfluorometylową, alkilową, alkoksylową, alkilotio o 1—4 atomach węgla każda, grupę fenoksyłową lub fenylotio, a R₂ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, trójfluorometylową lub grupę alkilową, alkoksylową lub alkilo-

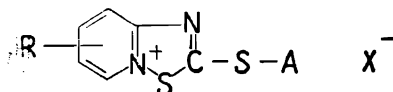
tio o 1—4 atomach węgla każda, a X oznacza anion nietoksycznego kwasu nieorganicznego lub organicznego, **znamienny tym**, że ester kwasu N-(2-pirydylo)-dwutiokarbaminowego o wzorze 3, w którym R i A mają znaczenie wyżej podane, traktuje się środkiem utleniającym w środowisku obojętnego rozpuszczalnika.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek utleniający stosuje się chlorek siarkowodoru, brom, jod lub czteroocian ołowiu.

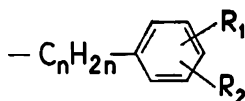
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się równoważne ilości środka utleniającego.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się chlorowane węglowodory, alkohole lub alifatyczne kwasy karboksylowe.

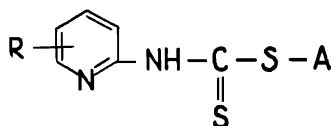
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że utlenianie prowadzi się w temperaturze 20—25°C.



Wzór 1



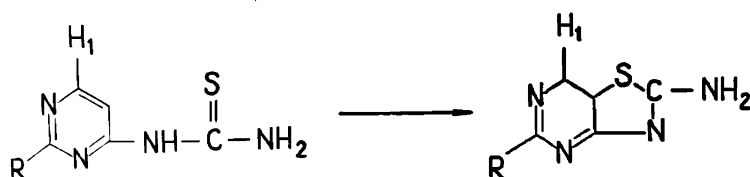
Wzór 2



Wzór 3



Schemat 1



Schemat 2