



181705

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña

a la solicitud de

UNA PATENTE DE INVENCION por veinte años en España

a favor de

ABBOTT LABORATORIES, residentes en NORTH CHICAGO,

(Illinois, EE.UU.)

por

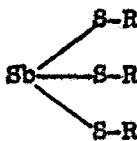
UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCIR ACIDOS ANTIMONIOSOS-S-
TRI (MERCAPTO SUSTITUIDO)

Inventores: LeRoy Wilton Clemence y Marlin Templeton
Deffler, de nacionalidad norteamericana.

181705



La presente invención se refiere a antimoniales oleosolubles y más específicamente a ácidos antimoniosos tri-(mercapto sustituido). Los componentes de la presente invención pueden ser ilustrados mediante la siguiente fórmula general:



en la cual R es un radical orgánico que contiene por lo menos ocho átomos de carbono. En los componentes esenciales de la presente invención R es un radical hidrocarbonado que contiene de 8 a 18 átomos de carbono.

10 Hemos descubierto que los compuestos antimoniales caracterizados por la precedente fórmula son agentes quimioterapéuticos activos. Son efectivos, por ejemplo, en el tratamiento de ciertas enfermedades parasitarias tropicales y particularmente en el tratamiento de la equistosomiasis.

15 Hemos descubierto que los componentes de la presente invención tienen la propiedad de ser solubles en aceites, tales como los aceites grasos. Hemos descubierto también que la administración de estos compuestos es muy práctica, en vehículos oleosos de este tipo.

20 Los componentes de esta invención pueden clasificarse en tres grupos. En el primer grupo están los ácidos antimoniosos-S-tri(R-alkilo-mercapto). Estos grupos alquilo tienen de ocho a diez y ocho átomos de carbono. El segundo grupo es el de los ácidos antimoniosos-S-tri-(C cíclico-etilo mercapto). El tercer grupo tiene substituyentes similares al grupo segundo excepto que

25

181705



existen una cadena alquilo y otras uniones en adición al grupo cíclico.

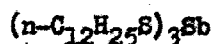
30 La preparación de los componentes de la presente invención puede efectuarse mediante la aplicación de un método nuevo que, hemos descubierto, es satisfactorio. En este método general, una proporción molar de tricloruro de antimonio es disuelta en un solvente inerte mediante calor. Esta solución es filtrada y agregada a una cantidad igual de un solvente inerte que sea miscible con el primer solvente y que contenga tres proporciones molares de mercaptán R, en donde el grupo R representa un radical orgánico como se ha indicado anteriormente. La solución resultante es destilada al vacío hasta que todos los disolventes han sido eliminados. El residuo de aceite que tiene un ligero olor parecido al del ácido clorhídrico, es colocado en un secador al vacío sobre hidróxido de sodio sólido hasta que todo el ácido clorhídrico ha sido removido. La reacción general de este proceso puede expresarse como sigue:



45 Los componentes de la presente invención no tienen exactas constantes físicas, tales como punto de fusión, punto de ebullición, etc. Los análisis de antimonio demuestran, no obstante, que los compuestos son substancialmente puros.

EJEMPLO I

Acido antimonioso-S-tri(mercapto n-dodecil)



50 Aproximadamente 7.61 gm. (0.033 mol) de tricloruro de an-

181705

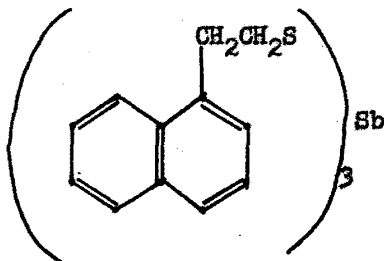


55 timonio son disueltos en 75 cm³ de cloroformo, por medio del calor. Esta solución es filtrada y agregada a 75 cm³ de una solución de cloroformo que contiene 20.2 gm. (0.1 mol) de mercaptán-n-dodecil. La solución resultante es destilada al vacío hasta que el cloroformo ha sido removido.

60 El residuo de aceite, cuyo olor ligeramente parecido al del ácido clorhídrico es debido a la formación de dicho ácido durante la reacción, es colocado en un secador al vacío sobre hidróxido de sodio sólido hasta que todo el ácido clorhídrico ha sido removido. El producto así obtenido es un aceite claro, amarillo pálido que asume una consistencia sólida parecida a la de la cera al mantenerse al descubierto.

EJEMPLO II

65 Acido Antimonioso-S-Tri[β -(naftilo-1)-etilomercapto]



70 Se disuelven aproximadamente 7.61 gm. (0.033 mol) de tricloruro de antimonio en 75 cm³ de cloroformo, por medio del calor. Esta solución es filtrada y añadida a 50 cm³ de una solución de cloroformo que contiene 18.8 gm. (0.1 mol) de mercaptán de etilo β -(naftilo-1). La solución resultante es destilada al vacío hasta que el cloroformo ha sido removido.

75 El residuo de aceite, con un olor ligero a ácido clorhídrico debido a la formación de dicho ácido durante la reacción, es colocado en un secador al vacío sobre hidróxido de sodio sólido hasta que el ácido clorhídrico ha sido removido. El producto así obtenido es

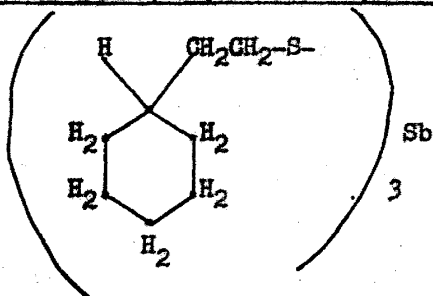
181705



un aceite claro, amarillo pálido que asume una consistencia sólida parecida a la de la cera al mantenerse al descubierto.

EJEMPLO III

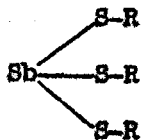
Acido Antimonioso-S-Tri [β -(ciclohexil) mercapto etilo]



Substituyendo en ambos ejemplos, I ó II, 14.4 gm. (0.1 mol) de mercaptán β -(ciclohexil)-etilo, el anterior compuesto puede ser obtenido. Este producto es aislado tal como se muestra en los ejemplos I y II.

Entre otros compuestos preparados mediante el anterior proceso por substitución del propio mercaptán, figuran los siguientes:

Acidos Antimoniosos-S-Tri-(R-mercapto)



181705



R-	Fórmula	Contenido de Antimonio	
		Teórico	Real
n-Octilo	$(n-C_8H_{17}S-)_3Sb$	21.9%	20.8%
n-Decilo	$(n-C_{10}H_{21}S-)_3Sb$	19.0%	19.7%
n-Undecilo	$(n-C_{11}H_{23}S-)_3Sb$	17.8%	17.0%
n-Tetradecilo	$(n-C_{14}H_{29}S-)_3Sb$	15.0%	14.3%
n-Hexadecilo	$(n-C_{16}H_{33}S-)_3Sb$	14.4%	13.6%
n-Octadecilo	$(n-C_{18}H_{37}S-)_3Sb$	12.4%	11.2%
β -Feniletilo	$(C_6H_5CH_2-CH_2-S-)_3Sb$	22.8%	20.9%
β -(p-Diisobutilo fenoxi- etoxi) etilo	$(CH_3)_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$	11.6%	11.6%

El mercaptán usado en el último compuesto de la tabla, especialmente, β -(p-Diisobutilo fenoxietoxi) etilomercaptán, es preparado convirtiendo el alcohol correspondiente en un halido; haciéndolo reaccionar con isotiocurea e hidrolizando el mencionado mercaptán.

Los componentes de la presente invención pueden ser incorporados a vehículos farmacéuticos, y siendo oleosolubles, ellos pueden ser administrados en soluciones oleosas. Las soluciones pueden ser preparadas disolviendo los compuestos en aceites grasos o vegetales tales como aceites de maní, oliva o almendra, en las concentraciones deseadas. Concentraciones alrededor del 10% han resultado satisfactorias.

Para evitar que alguien pueda fácilmente adoptar la invención empleando uno o más de los componentes señalados o sus equivalentes para distintos fines, deseamos reclamar lo siguiente:

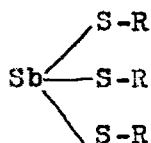
181705

NOTA



115 Habiéndose descrito en forma particular y establecido la naturaleza de nuestra invención y en qué forma la misma puede llevarse a cabo, nosotros declaramos que aquello que reclamamos es lo siguiente:

120 1. El proceso de producir ácidos antimoniosos-S-tri-(mercapto substituído) con la fórmula



125 en la cual los grupos R son grupos hidrocarbonados que contienen de 8 a 18 átomos de carbono, inclusive, que comprende la reactivación del tricloruro de antimonio con un mercaptán-R.

2. El proceso de la Reclamación 1 en la cual un molar de tricloruro de antimonio es reactivado con tres molares de mercaptán-R.

130 3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones 1 y 2 en el cual el tricloruro de antimonio es disuelto en un solvente, inerte y miscible con el solvente que contiene el mercaptán-R.

135 4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones 1, 2 y 3, u otras, caracterizado por la remoción de los solventes por destilación al vacío.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones arriba mencionadas, u otras, en el cual los grupos R son grupos normales hidrocarbonados alquilo que contienen de 8 a 18 átomos de carbono inclusive.

140 6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones 1 a 4, u otras, en el cual los grupos R son grupos β -cíclico-etilos.

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamacio-

181705



145 nes 1 a 4, u otras, en el cual los grupos R contienen grupos cíclicos y alquillos entremezclados con átomos en cada unión.

8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones 1 a 4, u otras, para preparar el compuesto ácido antimoniioso-S-tri-(n-octil-mercapto).

150 9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones 1 a 4, u otras, para preparar el compuesto ácido antimoniioso-S-tri-(n-dodecil-mercapto).

10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones 1 a 4, u otras, para preparar el compuesto ácido antimoniioso-S-tri-(n-decil-mercapto).

155 11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones 1 a 4, u otras, para preparar el compuesto ácido antimoniioso-S-tri-(n-undecilo-mercapto).

12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones 1 a 4, u otras, para preparar el compuesto ácido antimoniioso-S-tri-(n-tetradecilo-mercapto).

160 13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones 1 a 4, u otras, para preparar el compuesto ácido antimoniioso-S-tri-(n-hexadecilo-mercapto).

165 14. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones 1 a 4, u otras, para preparar el compuesto ácido antimoniioso-S-tri-(n-octadecilo-mercapto).

15. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones 1 a 4, u otras, para preparar el compuesto ácido antimoniioso-S-tri-(p-feniletilo-mercapto).

170 16. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones 1 a 4, u otras, para preparar el compuesto ácido antimoniioso-S-tri-(β -(naftil-1)-etil-mercapto).

17. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones 1 a 4, u otras, para preparar el compuesto ácido anti-



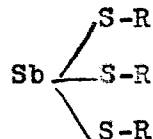
175

monioso-S-(β -(ciclohexilo)-etilmercapto).

18. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reclamaciones 1 a 4, u otras, para preparar el compuesto ácido antimonioso-S- β -(p-diisobutilo fenoxietoxi)-etilo.

180

19. El proceso de producir ácidos antimoniosos-S-tri-(mercapto substituído) con la siguiente fórmula

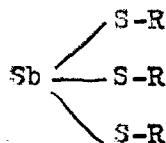


185

en la cual los grupos R son radicales orgánicos que contienen de 8 a 18 átomos de carbono, inclusive, de acuerdo con una o más de las Reclamaciones que preceden.

20. El proceso de producir ácidos antimoniosos-S-tri-(mercapto substituído) con la siguiente fórmula

190



195

en la cual los grupos R son radicales orgánicos que contienen de 8 a 18 átomos de carbono, inclusive y sustancialmente tal como se ha descrito de acuerdo con una o más de las Reclamaciones que preceden.

21. El proceso de preparar las composiciones terapéuticas mejoradas de ácidos antimoniosos-S-tri-(mercapto substituído) tal como se ha descrito anteriormente.

200

22. El proceso mejorado para la preparación de ácidos antimoniosos-S-tri-(mercapto substituído) descritos en las precedentes especificaciones, incluyendo las diversas formas nuevas, consideradas individualmente o en combinación.

205

23. Se reivindica, por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de invención que se solicita, "UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCIR ÁCIDOS ANTIMONIOSOS-S-TRI (MERCAPTO SUBSTITUÍDO)".

181705



Todo conforme queda descrito en la presente Memoria,
que consta de diez páginas escritas a máquina por una so-
la cara.

210

Madrid, 15 de enero de 1.948.

ALFONSO UNGRIA