

H/v.



203874

203874

Memoria Descriptiva

para

una Patente de Invención
por veinte años en España

a favor de

la r.s. Strong Cobb and Company. Inc.
- sociedad norteamericana -

residente en

Cleveland 4, Ohio (Estados Unidos)
2654 Lisbon Road

por:

" METODO DE PREPARACION DE COMPOSICIONES ANTIHELMINTICAS "

=====

INVENTOR: D. George Melvin Klein, súbdito norteamericano.

=====



1.-

203874

El presente invento se refiere a compuestos o preparaciones antihelmínticas, y, más especialmente, a ésteres del hexilresorcinol que constituyen depósitos terapéuticos para la liberación hidrolítica del hexilresorcinol.

5 Bien sabido es que el hexilresorcinol es un antihelmíntico o vermífida eficaz, pero es desagradable y su administración como tal es un poco peligrosa, debido a su efecto escarótico. Si bien se han hecho algunos esfuerzos para revestir el hexilresorcinol de modo que no entre en contacto con
10 las membranas mucosas de la boca y la garganta, tales revestimientos no son muy satisfactorios y no proporcionan protección adecuada, especialmente tratándose de niños que suelen morder y perforar los revestimientos, haciendo que el hexilresorcinol se libere en la boca y la garganta con los consiguientes
15 efectos desagradables y deletéreos, en particular para la mucosa bucal, que es especialmente sensible. Si los revestimientos se hacen lo bastante impermeables y resistentes para evitar que se muerdan o se mastiquen, el efecto del hexilresorcinol disminuye considerablemente o se anula a causa de que las tabletas
20 - o cápsulas - revestidas pasan por el tubo digestivo virtualmente sin ser atacadas, y por lo tanto el hexilresorcinol no se libera. Diversos investigadores han dedicado considerable atención y esfuerzo a este problema, pero hasta ahora no existe, que se sepa, ningún modo seguro y a la vez satisfactorio
25 de provocar una acción antihelmíntica eficaz por medio del hexilresorcinol sin daño bucal concomitante, debido al efecto escarótico.



2.-

203874

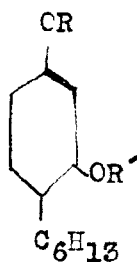
Por lo tanto, uno de los objetos de este invento es convertir el hexilresorcinol en un derivado adecuado que no tenga por sí mismo un efecto escarótico y que sin embargo libere el hexilresorcinol en el sitio adecuado del cuerpo.

5 Otro objeto del invento es esterificar el hexilresorcinol y utilizar los ésteres así producidos en lugar del hexilresorcinol propiamente dicho.

Otro objeto más del invento es la producción de un monoéster o diéster de hexilresorcinol, hidrolizable, y, especialmente, un monoéster o diéster acílico sencillo o mixto.

10 Otros objeto y ventajas adicionales serán apreciados y comprendidos por los entendidos en el arte o se harán patentes o se señalarán luego.

Los nuevos derivados antihelmínticos de hexilresorcinol pueden ser representados por la siguiente fórmula general:



20 en la cual R y R' representan cualquier radical, elemento o grupo capaz de anular o hacer despreciable el efecto escarótico del hexilresorcinol, que no introduzca ningún factor tóxico inconveniente y que libere el hexilresorcinol en el sitio deseado del canal intestinal mediante hidrólisis o por medio de acción enzimática o reacción química.

Se ha encontrado que R y R' pueden ser un miem-



3.-

203874

bro escogido de entre el grupo que consta de hidrógeno y radicales ácidos hidrolizables y atóxicos de ácidos alifáticos, ácidos cíclicos y ácidos fosfóricos, no consistiendo en hidrógeno los dos radicales R y R' al mismo tiempo. Más concretamente, el radical R y (o) R' puede consistir de preferencia en los mismos grupos acídicos o en grupos acídicos diferentes. Por consiguiente, los nuevos derivados antihelmínticos de resorcinol pueden ser monoésteres o diésteres, y los diésteres pueden ser diésteres sencillos o diésteres mixtos. Un diéster mixto es un diéster en el cual R y R' son grupos estéricos diferentes. Ejemplos típicos de los grupos o radicales de ácidos fosfóricos que pueden emplearse son los de los ácidos ortofosfórico y fítico.

Se ha encontrado, por ejemplo, que R o R' pueden consistir en un grupo o radical ácido de los siguientes ácidos, siendo entendido que no por eso el invento está limitado a ellos:

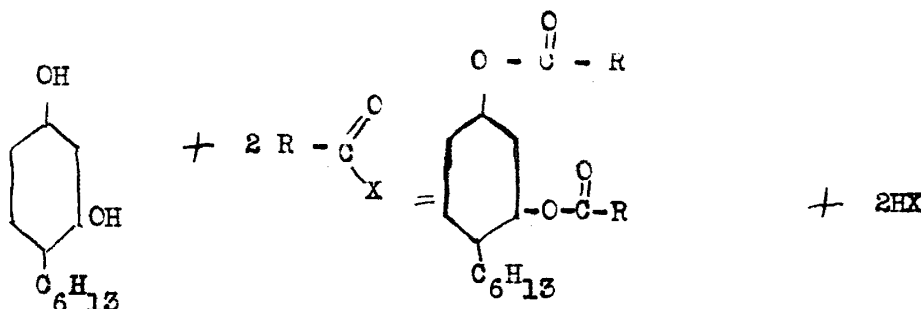
acético.....	CH_3COOH
Propiónico.....	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$
Butírico.....	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$
Caproico.....	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$
Cáprico.....	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$
Láurico.....	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$
Mirístico.....	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$
Ortortofosfórico.....	H_3PO_4
fítico.....	$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_6 \left[\text{PO}(\text{OH})_2 \right]_6$

Los ésteres a que se refiere este invento pueden prepararse de cualquier manera conocida o adecuada, que



4.-
203874

comprenderán bien los que están familiarizados con los procedimientos de esterificación y, en particular, los diésteres pueden producirse mediante la siguiente reacción general;



5 teniendo R el significado que se le ha dado arriba y representando X un haluro, como el cloro u otro grupo o radical aniónico ácido. Así, por ejemplo, los ésteres diacilados de hexilresorcinol se producen haciendo reaccionar el hexilresorcinol con dos equivalentes molares del haluro acílico apropiado, de conformidad con la reacción antes indicada. El equivalente molar del haluro acílico produce correspondientemente un mono-éster. La esterificación de tal monoéster con un equivalente molar de un haluro acílico diferente produce un diéster mixto. Los ésteres del ácido fosfórico se producen de manera análoga.

15 Se ha visto que los monoésteres y diésteres de hexilresorcinol obtenidos de acuerdo con lo expuesto proporcionan la acción antihelmíntica o vermícida deseada con poco o ningún efecto escarótico y en algunos casos el éster está completamente exento de ningún sabor desagradable, acción ardiente u otro efecto deletéreo. Estos ésteres son de tal índole que no se hidrolizan ni se descomponen de modo apreciable en la boca, la garganta o el estómago, pero sí se desinte-

20



5.-

203874

5 gran en el intestino delgado, debido a la hidrólisis que allí se opera en presencia de enzimas o componentes químicos de los fluidos alcalinos intestinales. Por consiguiente, los ésteres no son nocivos para la mucosa bucal y no pueden ocasionar daño aún en caso de que lleguen a morderse o a masearse. Los nuevos ésteres tienen además las ventajas de poder emplearse en cualquier forma de dosis conveniente, por ejemplo, en tabletas o cápsulas revestidas o sin revestir y proporcionan los beneficios del hexilresorcinol sin efectos secundarios perjudiciales o desagradables. Las investigaciones que se han llevado a cabo indican que cuando estos ésteres son ingeridos por individuos normales en forma de cápsula, por ejemplo, no se hidrolizan en el estómago sino que pasan al intestino delgado cuando están aún en su forma estérica. En el intestino tiene lugar una hidrólisis gradual debido al cambio del pH en ese ambiente y a la presencia de lipasas. Por lo tanto, hay una liberación gradual del hexilresorcinol en una extensión considerable del intestino delgado. Como la mayoría de los vermes parásitos que afectan a los seres humanos y animales inferiores se hallan en el intestino delgado, la liberación del hexilresorcinol en este sitio es de especial eficacia, y la destrucción de los gusanos y sus respectivos huevos ocurre rápidamente.

15
20
25 El dicaproato y el diacetato de hexilresorcinol están prácticamente exentos de sabor, y como son aceites, las dosis se pueden administrar en cucharaditas, si se desea, con un aceite de sabor agradable u otra materia de base, aunque la forma preferida es colocarlos en cápsulas de gelatina.



6.-

203874

5 Si tales cápsulas llegan a morderse o masticarse de modo que los ésteres se liberan en la boca, no se producirán efectos desagradables o nocivos. El monocaproato de hexilresorcinol está también prácticamente exento del efecto escarótico del hexilresorcinol mismo y no tiene más que una ligera acción astringente, análoga a la del alumbre, en las membranas bucales. Así, pues el monocaproato de hexilresorcinol puede administrarse en la forma de dosis que se desee, sin que se produzcan efectos secundarios desagradables o dañinos.

10 Es entendido que los ácidos enumerados en el cuadro preinserto se indican a manera de ejemplos y no con carácter limitativo, pues pueden emplearse los ésteres de otros ácidos de modo igualmente satisfactorio. Sin embargo, se ha visto que los ácidos grasos monocarboxílicos son especialmente
15 eficaces para llevar a la práctica el invento. cuando se halogenan, forman haluros acílicos apropiados para reaccionar con el hexilresorcinol, de acuerdo con la reacción arriba indicada. Pueden emplearse con todo otros tipos de ácidos, tales como el ácido ortofosfórico o el fítico, constituyendo este último un
20 ejemplo de un ácido cíclico, si bien otros ácidos cíclicos, ya sea que contengan fósforo o no, encajan también dentro de los fines del invento. Así, pues, el invento es de naturaleza general en tanto que los ésteres o derivados del hexilresorcinol sean hidrolizables en las condiciones alcalinas que privan
25 en el intestino delgado. Si bien el invento se refiere principalmente a ésteres acílicos de hexilresorcinol, y, en segundo término, a ésteres de ácidos cíclicos, el mismo comprende también ésteres de ácidos inorgánicos, tales como los que se



5 obtienen mediante la acción recíproca del hexilresorcinol y el ácido ortofosfórico. Sin embargo, el radical del ácido orgánico o de otro ácido, debe ser un radical que no introduzca de por sí ninguna reacción secundaria desagradable o dañina, que sea atóxico y pueda hidrolizarse en el sitio conveniente del cuerpo.

N O T A.-
=====

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

10 1.- Método de preparación de composiciones antihelmínticas y más especialmente de ésteres del hexilresorcinol, caracterizado porque se hace reaccionar el hexilresorcinol con un compuesto que tiene la fórmula RCOX, en la cual R es un radical de un ácido alifático, cíclico o fosfórico y X es un haluro u otro grupo radical ácido aniónico.

15 2.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque cantidades equimoleculares de las sustancias reactivas se emplean para producir un monoéster.

20 3.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean dos moléculas del compuesto reactivo RCOX por molécula de hexilresorcinol para producir un diéster.

4.- Método según la reivindicación 1, carac-



8.-

5 terizado porque el hexilresorcinol se esterifica primero con una cantidad equimolecular del compuesto reactivo RCOX para producir un monoéster que luego se esterifica más para producir un diéster, siendo los dos grupos estéricos semejantes o diferentes.

5.- Método según la reivindicación 1, 2 o 4 caracterizado porque el grupo monoestérico está, ya sea en la posición 2 o en la posición 4.

10 6.- Método según las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque uno de los grupos estéricos está en la posición 2, y el otro grupo estérico está en la posición 4.

7.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque R corresponde a un grupo acílico.

15 8.- Método según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R corresponde a un radical acetílico, propiónílico, butirílico, caprílico, laurílico, miristílico o fitílico o a un residuo del ácido ortofosfórico.

20 9.- Método de preparación de composiciones antihelmínticas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta memoria de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 8 de Junio de 1952.