

260208

260208



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 6 de Agosto de 1960, con el núm. 260.208.

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

"UN METODO PARA LA PREPARACION DE 2,4-DIAMINO-1-p-CLOROFENIL-6,6-3'-METILPENTAMETILENO"

El presente invento se refiere a compuestos químicos, a su método de preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 Se ha encontrado que la administración, al huésped, de 2,4-diamino-1-p-clorofenil-6,6-3'-metilpentameten-1, 6-dihidro-s-triazina o una de sus sales por adición de ácido disminuye de un modo efectivo las infestaciones de nematodos intestinales; en particular, disminuye las infestaciones de Syphacia obvelata en ratones y Enterobius vermicularis en el hombre. Se ha encontrado también que-

10

260208



la dihidrotriazina y sus sales por adición de ácido son mucho menos tóxicas para el huésped que otras dihidrotriazinas y sus sales por adición de ácido nuevas y conocidas, estrechamente relacionadas. Esto se ilustra en la tabla siguiente en la que se comparan el efecto sobre infestaciones de Syphacia obvelata, en ratones, la toxicidad oral para ratones y la relación terapéutica de varios clorhidratos de dihidrotriazina.

5
10
15
20

En los experimentos, se dosificaron per os ratones infestados con Syphacia obvelata con una dosis durante tres días sucesivos. Los nematodos eliminados durante estos tres días y durante el cuarto día se contaron y los ratones se sacrificaron, contándose los nematodos que quedaban en los ratones; la actividad se expresa como porcentaje de nematodos eliminados. La dosis tóxica oral se expresa por la cantidad necesaria para matar el 50 % de un cierto número de ratones (DL_{50}). La relación terapéutica se expresa por la relación de la dosis tóxica a la dosis necesaria para eliminar 90 % o más de los nematodos de los ratones infestados.

TABLA

Hidrocloreuro de 2,4-diamino-1,6-dihidro-s-triazina		Relación terapéutica
Sustituyente 6,6	Grupo fenilo 1	
$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	p-Cl-fenilo	100 - 8000
$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	p-Cl-fenilo	97 - 1050
$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	p-Cl-fenilo	99 - 1100
$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	p-Cl-fenilo	55 - 100
$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	o-C ₂ H ₅ -fenilo	100 - 1000
$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	o-CH ₃ -fenilo	73 - 100
$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	o, o'-(CH ₃) ₂ -fenilo	99 - 612
$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	o-C ₂ H ₅ -fenilo	100 - 436

! ω !

260208





Se verá por la tabla que la relación terapéutica -
del hidrocioruro de 2,4-diamino-1-p-clorofenil-6,6-3'-me
tilpentameten-1,6-dihidro-s-triazina es mayor de 27,0,
mientras que la de los hidrocioruros de dihidrotriazina
5 estrechamente relacionados es mucho menor. Este resultado
es totalmente inesperado.

La 2,4-diamino-1-p-clorofenil-6,6-3'-metilpentame-
tilen-1,6-dihidro-s-triazina pura tiene tendencia a rea-
justarse pasando a una 2-amino-4-anilindihidrotriazina.
10 Por consiguiente, es preferible administrar el compuesto
en forma de sus sales por adición no tóxicas. A condi-
ción de que las sales sean terapéuticamente aceptables,
es indiferente la naturaleza del ácido que se emplee. En
tre las sales terapéuticamente aceptables figuran el hi-
15 drocloruro, sulfato, hidrobromuro, citrato, acetato y --
fosfato.

El presente invento, en un aspecto, proporciona -
2,4-diamino-1-p-clorofenil-6,6-3'-metilpentameten-1,6-
dihidro-s-triazina y sus sales por adición de ácido.

La 2,4-diamino-1-p-clorofenil-6,6-3'-metilpentame-
20 tilen-1,6-dihidro-s-triazina y sus sales por adición de
ácido pueden prepararse por cualquier método conocido --
que sea útil para la preparación de 2,4-diamino-1,6-dihi-
dro-s-triazinas y sus sales por adición de ácido. Conve-
25 nientemente, dicho compuesto y sus sales por adición de
ácido se preparan por la condensación de p-clorofenilbi-
guanida o una de sus sales por adición de ácido y 4-me-
tilciclohexanona, preferiblemente por calentamiento en -
presencia de un ácido, por ejemplo un ácido mineral tal
30 como ácido clorhídrico, y en un disolvente, por ejemplo



agua o alcohol. Puede formarse p-clorofenilbiguanida o -
sus sales por adición de ácido y 4-metilciclohexanona in
situ en las condiciones de la reacción; por ejemplo, pue
de formarse p-clorofenilbiguanida o sus sales por adición
5 de ácido por la reacción de p-cloroanilina o una de sus
por adición de ácido con diciandiamida; y puede formarse
4-metilciclohexanona a partir de un derivado adecuado, -
por ejemplo, un compuesto bisulfítico de metal alcalino.
El método preferido para la preparación de 2,4-diamino-1-
10 -p-clorofenil-6,6-3'-metilpentameten-1,6-dihidro-s-tria
zina y sus sales por adición de ácido es la condensación
de p-cloroanilina, diciandiamida y 4-metilciclohexanona,
preferiblemente por calentamiento en presencia de un áci
do, por ejemplo un ácido mineral tal como ácido clorhí--
15 drico, y en un disolvente, por ejemplo agua o alcohol.

El presente invento, en otro aspecto, proporciona
el método de preparación arriba descrito de la 2,4-diami
no-1-p-clorofenil-6,6-3'-metilpentameten-1,6-dihidro-s-
-triazina y sus sales por adición de ácido.

20 La 2,4-diamino-1-p-clorofenil-6,6-3'-metilpentame-
tilen-1,6-dihidro-s-triazina y sus sales por adición de
ácido pueden administrarse como una composición farmacéu
tica sólida para administración oral. Los polvos finos o
gránulos del compuesto pueden contener diluyentes y agen
25 tes de dispersión y tensioactivos, y pueden presentarse
como una bebida en agua o como un jarabe; en cápsulas o
en sellos en estado seco o en una suspensión no acuosa,-
en cuyo caso puede incluirse un agente de suspensión; en
una suspensión en agua o un jarabe o un aceite, o en una
30 emulsión agua/aceite, en cuyo caso puede incluirse agen-



tes saporíferos, de conservación, de suspensión, espesantes y emulsionantes; o en el alimento del huésped del nematodo. Los gránulos o las tabletas pueden estar revestidos.

5 El presente invento, en otros aspectos, proporciona una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene 2,4-diamino-1-p-clorofenil-6,6-3'-metilpentametilén-1,6-dihidro-s-triazina o una de sus sales por adición de ácido y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma, y los métodos para preparar tal composición por inclusión del compuesto en el vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma.

10 El invento se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos en los que todas las temperaturas se dan en grados centígrados.

EJEMPLO 1

Una mezcla de p-cloroanilina (127,5 gr.), dician--
20 diamida (94,0 gr.), 4-metilciclohexanona (224 ml.), ácido clorhídrico concentrado (83,5 ml.) y alcohol absoluto (100 ml.) se calentó sobre baño de vapor a reflujo durante 18 horas. Al principio se formó una solución clara; poco después empezó a depositarse un precipitado cristalino. Al cabo de las 18 horas, la mezcla se enfrió y el
25 precipitado se aisló por filtración. Después de dos re--
cristalizaciones de alcohol de 40 %, se obtuvo hidrocloreuro de 2,4-diamino-1-p-clorofenil-6,6-3'-metilpentametilén-1,6-dihidro-s-triazina, con punto de fusión 229°.

EJEMPLO 2

30 Se preparó una barra de chocolate que contenía hi-



drocloruro de 2,4-diamino-1-p-clorofenil-6,6,3'-metilpen-
tametilen-1,6-dihidro-s-triazina de la siguiente manera
(las partes de todos los ingredientes se refieren a peso):
se fundió a 70° monoestearato de glicerilo (2,67 partes)
5 y manteca de cacao pura (33,33 partes). El hidroclo-
ruro (24,0 partes), polvo de cacao (10,0 partes), vainillina-
(0,13 partes) y ciclamato sódico (0,67 partes), se pulve-
rizaron se tamizaron y se mezclaron uniformemente. La --
mezcla pulverizada se incorporó en las grasas fundidas.
10 Después de conseguir uniformidad, se introdujo la masa a
45-50° en moldes y se enfrió durante 2 horas o más antes
de retirarla.

EJEMPLO 3

Se prepararon tabletas que contenían hidroclo-
15 de 2,4-diamino-1-p-clorofenil-6,6-3'-metilpentametilen-1,
6-dihidro-s-triazina de la siguiente manera. El hidroclo-
ruro (300 gr.), lactosa (1050 gr.) y fécula de maíz ---
(135 gr.) se mezclaron y la mezcla se tamizó. Se humedeció
con un mucílago al 5 % de acacia (unos 100 ml.), se tami-
20 zó, se secó y se tamizó de nuevo. Se incorporó estearato
magnésico (15 gr.) y la mezcla se comprimió directamente
para producir tabletas (500 mg.).

La presente solicitud que corresponde a la presen-
tada en E.U.A., el 19 de Agosto de 1959, bajo el número-
25 834.674, se acoge a los beneficios del artículo 51 del -
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

30 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-

260208



sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTI años, son los siguientes:

5 1º.- Un método para la preparación de 2,4-diamino-1-p-clorofenil-6,6-3'-metilpentametileno y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se condensan p-clorofenil-bi guanida o una de sus sales por adición de ácido y 4-metil-ciclohexanona.

10 2º.- Un método según el punto 1º, caracterizado - porque se condensan p-cloroanilina, 4-metilciclohexanona y diciandiamida.

15 3º.- Un método de hacer una composición farmacéutica sólida para administración oral, que contiene 2,4-diamino-1-p-clorofenil-6,6-3'-metilpentametileno-1,6-dihidro-s-triazina, o una de sus sales por adición de ácido, que comprende la inclusión del compuesto en un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

20 4º.- Un método para la preparación de 2,4-diamino-1-p-clorofenil-6,6-3'-metilpentametileno.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 27 de Mayo de 1911

Alonso de Eizola
Por el Solicitante