

PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case 2/PH.14480/14482/14819



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento de obtención de 2-  $\beta$ -metoxietilpiridina"

---

*Solicitante:* IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres S.W.1, y THE MIDLAND TAR DISTILLERS LIMITED, entidad inglesa, residente en Oldbury, Cerca de Birmingham, Inglaterra, respectivamente.

---

Este invento se refiere a un nuevo antihelm-  
íntico, y más especialmente, se relaciona con la 2-  $\beta$ -  
-metoxietilpiridina que se ha comprobado posee efectividad  
para destruir una gran variedad de lombrices de los  
5. animales de laboratorio y domésticos, siendo por tanto

262302



- de valor en el tratamiento de personas y animales atacadas por invasiones de lombrices.

De acuerdo con este invento, por tanto, se proporciona el nuevo compuesto químico 2- $\beta$ -metoxietilpiridina y las sales del mismo, farmacéuticamente interesantes.

5.

El nuevo compuesto citado, en la forma de la base libre, es un líquido incoloro, móvil, de punto de ebullición 94-96°C. a 17 mm. Forma un cloruro, punto de fusión 104-105°C; un bromuro, punto de fusión 84-86°C; un picrato, punto de fusión 130-131°C y un picrolonato, punto de fusión 149-151°C. Tiene una densidad (gm.(ml.) de 0,998<sup>20</sup> y un índice de refracción de 1,4975<sup>20</sup>.

10.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de la mencionada 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, que comprende el calentar con metanol la 2-vinilpiridina o la 2- $\beta$ -hidroxietilpiridina.

15.

El procedimiento mencionado se aplica convenientemente calentando los reactivos juntos, en estado líquido, o en estado de vapor, y a la presión atmosférica o a una presión más elevada. El procedimiento puede aplicarse ventajosamente en presencia de un catalizador, que puede ser de naturaleza ácida o básica. Como catalizador básico adecuado, puede mencionarse, por ejemplo, al amoníaco, un hidroxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo hidroxido sódico o hidroxido cálcico, un hidroxido de amonio cuaternario, por ejemplo hidróxido de benciltrimetilamonio, un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato sódico, una amina terciaria, por ejemplo trimetilamina, trietilamina,

20.

25.

30.

2623 02



- un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido de sodio o de potasio, o etóxido sódico o potásico, o una resina de cambio aniónico, por ejemplo el producto que se encuentra en el comercio con el nombre de Amberlite IRA 400 (OH).
5. Como catalizador ácido adecuado, puede citarse, por ejemplo, el ácido sulfúrico, el ácido acético, el ácido fosfórico, una sal ácida, por ejemplo el fosfato monosódico o el piro-sulfato potásico, por ejemplo un
10. ácido Lewis tal como el cloruro cálcico, el cloruro de zinc o el trifluoruro de boro, o un compuesto de acción ácida por ejemplo alúmina, o una tierra ácido-activada, por ejemplo la tierra de bataneros ácido-activada, o una resina de cambio catiónico.
15. El procedimiento se aplica convenientemente en presencia de un diluyente o disolvente que puede ser, por ejemplo, un exceso de uno de los reactivos, por ejemplo metanol o puede estar constituido por tolueno, xileno o una mezcla de difenilo y difenil-éter; la mezcla
20. mencionada se encuentra en el comercio con el nombre de Dowtherm A.
- Los catalizadores preferidos son hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico, ácido minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, y sales de los
25. mismos, de reacción ácida o ácidos Lewis, por ejemplo fosfato monosódico, cloruro de zinc y trifluoruro de boro. Es preferible usar entre alrededor de 0,001 y 1,0 aproximadamente de una proporción molecular del catalizador y, más especialmente, entre alrededor de 0,2 y 0,7
30. aproximadamente de una proporción molecular del catalizador,



sobre la base de la cantidad de 2-vinil piridina o 2- $\beta$ -hidroxietilpiridina usada como material de partida.

Dene tenerse presente que cualquiera o ambos reactivos del procedimiento anterior, puede producirse

5. in situ utilizando materiales de partida adecuados que, en las condiciones de la reacción empleada, funcionen como 2-vinilpiridina y metanol, o como 2- $\beta$ -hidroxietilpiridina y metanol. Así, la 2- $\beta$ -hidroxietilpiridina utilizada como material de partida puede producirse in situ por interacción de  $\alpha$ -picolina y formaldehído, convenientemente en un medio acuoso de reacción, a presión superatmosférica y a una temperatura elevada, calentando  $\alpha$ -picolina y solución acuosa de formaldehído alrededor de 130 a 160°C; durante varias horas. El medio acuoso de reacción que contiene la 2- $\beta$  hidroxietilpiridina así obtenida, puede utilizarse como material de partida sin ulterior purificación, o puede purificarse, antes de nuevo uso, por destilación, para eliminar el agua y/o la  $\alpha$ -picolina sin reaccionar. Como variante, la  $\alpha$ -picolina el formaldehído en forma de solución acuosa o como para formaldehído o como trioximetileno, y el metanol, puede calentarse junto directamente en un proceso de una sola etapa, con o sin catalizador, por ejemplo metóxido sódico, presente, proporcionando así 2- $\beta$ -metoxietilpiridina. El formaldehído y el metanol puede usarse alternativamente en forma de formaldehído dimetilacetal, y nuevamente, al calentar una con  $\alpha$ -picolina, se obtiene la 2- $\beta$ -metoxietilpiridina deseada. Finalmente, el formaldehído y el metanol puede sustituirse por monocloro- o monobromo-dimetiléter (cloruro o bromuro
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



metoximetílico) y nuevamente al calentar con  $\alpha$ -picolina, se obtiene el producto deseado 2- $\beta$ -metoxietilpiridina.

5. Un proceso conveniente comprende el calentar metanol con 2-vinilpiridina o 2- $\beta$ -hidroxietilpiridina en presencia de hidróxido sódico, y a presión super-atmosférica.

10. Un procedimiento preferido para aplicar el proceso de este invento, en cuanto a la economía y a la pureza del producto final se refiere, es la producción de la 2- $\beta$ -hidroxietilpiridina in situ partiendo de la  $\alpha$ -picolina y formaldehído acuoso, seguida por la eliminación del agua y del exceso de  $\alpha$ -picolina, por destilación y luego por reacción de la  $\beta$ -hidroxietilpiridina bruta así obtenida, con metanol, en presencia de hidróxido sódico.

15. De acuerdo con una nueva característica de este invento, se proporcionan composiciones antihelmínticas, para el tratamiento de personas y animales domésticos caracterizadas por la presencia de ellas de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina o una sal de la misma, farmacéuticamente aceptable, como ingrediente antihelmíntico activo, junto con un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable para dichos cuerpos.

20. Como anteriormente se indicó, se ha comprobado que este nuevo compuesto posee propiedades antihelmínticas valiosas. Así, se ha comprobado que es eficaz en la eliminación de una gran variedad de especies de lombrices, y además de una amplia variedad de formas de desarrollo de estas especies, en animales de laboratorio y domésticos.

25. Así, por ejemplo, se ha observado que puede utilizarse

30.

232302



- para eliminar las invasiones de Heterakis spumosa,  
Nippostrongylus muris y Nematospiroides dubius del ratón  
y se ha observado que además puede usarse para eliminar  
infecciones de, por ejemplo, Haemonchus contortus,
5. Ostentagia circuncinta, Trichostrongylus spp., Cooperia  
spp., Nematodirus spp., Oesofagostomum spp. y Chabertia  
spp. de la ovejas e infecciones de Ostertagia spp.,  
Cooperia spp. Nematodirus spp. del ganado. Estas  
invasiones, se eliminan tanto si el organismo infectado  
10. se halla presente en la forma madura, o en ciertos estados  
de desarrollo. Así, se propone administrar la mencionada  
2-β-metoxietilpiridina y sus sales a las personas y  
animales atacados por invasiones de lombrices.
- La 2-β-metoxietilpiridina y sus sales, pueden  
15. administrarse, por ejemplo, oralmente y, cosa sorprendente,  
también parenteralmente. La administración parenteral  
puede realizarse, por ejemplo, por inyección subcutánea.
- La 2-β-metoxietilpiridina y sus sales pueden  
20. administrarse desde luego oral o parenteralmente como  
tales, por ejemplo, oralmente en forma de capsulas, o  
parenteralmente en forma de una inyección del material  
esterilizado.
- Convenientemente, la 2-β-metoxietilpiridina,  
como se ha dicho, puede administrarse en forma de compo-  
25. siciones antihelmínticas que pueden prepararse para la  
administración en forma de composiciones para la vía  
oral o parenteral y, en general, pueden contener  
excipientes normales conocidos en farmacia, por ejemplo  
diluyentes inertes, cargas, agentes de desintegración,  
30. bacteriostatos, agentes bactericidas, agentes esporicidas,



2623 02

agentes de estabilización, agentes de espesamiento, agentes de conservación y agentes de coloración farmacéuticamente aceptables. Las composiciones pueden contener también opcionalmente, otras drogas de utilidad veterinaria y/o sales minerales.

5.

Así, las composiciones en condiciones de administración oral, pueden ser líquidas o sólidas. Las composiciones líquidas adecuadas comprenden, por ejemplo, soluciones acuosas u oleaginosas de la 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, tanto como tal, como en forma de sus sales, por ejemplo el cloruro. Las composiciones sólidas, comprenden sales o derivados sólidos de la 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, en forma de tabletas, gránulos, píldoras o cápsulas preparadas con excipientes normales para la formación de tabletas.

10.

Las composiciones sólidas comprenden también, por ejemplo, 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, como tal, absorbida en excipientes absorbentes, por ejemplo tierra de infusorios o diatomeas, o una resina de cambio de iones, con las cuales pueden prepararse las tabletas o cápsulas. Como variante, las composiciones para administración oral, pueden estar contenidas en los alimentos,

15.

20.

Las composiciones adecuadas para la administración parenteral, comprenden soluciones acuosa estériles de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina y/o sus sales. También en este caso pueden comprender soluciones oleaginosas estériles.

25.

Las composiciones pueden contener agentes estabilizadores para impedir o reducir el desarrollo de color en la 2- $\beta$ -metoxietilpiridina. Estos agentes pueden ser, por ejemplo, hidroxilamina y sus sales, por ejemplo el cloruro o el sulfato, la formaldoxima, las sales de

30.



2000 30

amonio, por ejemplo el cloruro amónico, y las sales de estaño, por ejemplo, el cloruro estannoso. El agente de estabilización puede hallarse presente en las composiciones en la proporción ponderal de 0,001 a 5% aproximadamente, y con preferencia en la proporción de alrededor de 0,1 a 1% en peso.

Las drogas veterinarias y/o minerales que pueden hallarse presentes en las composiciones veterinarias de este invento, dependientes del modo de administración de dichas composiciones, comprenden, por ejemplo, la cianacethidracida, la fenotiacina, hexacloroetano, la piperacina, la 1-detil-carbamil-4-metilpiperacina, del tetracloruro de carbono, el 3,3', 5,5', 6,6'-hexacloro-2:2'-dihidroxidifenilmetano, el 3,3', 4,4', 5,5', 6,6'-octacloro-2,2'-dihidroxidifenilmetano, el sulfato de cobre, el bicarbonato sódico y el sulfato de cobalto.

Una composición preferida para uso oral, es una solución acuosa que contiene entre alrededor de 10% y 60% en peso de 2-(1/2)-metoxietilpiridina y además alrededor de 0,1% en peso de un agente estabilizador de color, por ejemplo cloruro de hidroxilamina, y alrededor de 0,5 a 3% en peso de un agente de espesamiento, por ejemplo carbovimetilcelulosa sódica o goma tragacanto con objeto de proporcionar una preparación conveniente para la administración como purga con clíster.

Una composición preferida para uso parenteral, especialmente para empleo subcutáneo, es una solución acuosa estéril, que contenga entre 70% y 95% aproximadamente, en peso, de 2-(1/2)-metoxietilpiridina y alrededor de

202302



0,1% de un agente estabilizador del color, tal como cloruro de hidroxilamina.

- Como antes se indicó, el compuesto a que este invento se refiere, es eficaz para eliminación de una gran variedad de lombrices de los animales domésticos. Durante ensayos en ovejas, el compuesto se ha administrado oralmente como dosis única a razón de 150-300 mg/kg. o subcutáneamente como dosis única a razón de 100-300 mg/kg. y se han obtenido excelentes resultados como indicó el
5. porcentaje de reducción de la cantidad de lombrices en las ovejas, Estos ensayos indican que una dosis de alrededor de 200 mg/kg. de peso del cuerpo es una dosis óptima para el tratamiento de las ovejas.
- 10.

- El compuesto es igualmente eficaz como antihelmíntico, en ganado de otras clases. Cuando el ganado bovino y equino, etc. infectado se trató con una dosis única a razón de 200 mg/kg. administrada subcutáneamente, la reducción resultante en cantidad de lombrices, comparada con la de los animales de control no tratados, fué impresionante. Los animales tratados mostraron una reducción del 95% en la cantidad total de lombrices con especies distintas de nematodos, variables desde la reducción del 81% en (Ostertagia spp) a la reducción del 100% (Cooperia y Nematodirus spp.) En un ensayo posterior, una dosis análoga dió por resultado una reducción del 100% en las cantidades de huevos fecales (Nematodos) siete días despues del tratamiento.
- 15.
- 20.
- 25.

- El proceso para el tratamiento de animales domésticos, especialmente ovejas y otros ganados, por administración de 2-β metoxietilpiridina, dependerá del
- 30.

282302



29 NOV 1957

- peso del animal a tratar, de la infección de lombrices en el animal de que se trate y de sus condiciones generales de salud en el momento del tratamiento. Se espera que la administración de una o más dosis, a razón de 100 a
5. mg/kg de peso del cuerpo y, más especialmente con una proporción de dosis de alrededor de 175-250 mg/kg. de peso del cuerpo del animal resultará satisfactoria para el tratamiento de infecciones de lombrices. El compuesto se ha administrado a más de 500 ovejas invadidas y a más
10. de 250 reses invadidas, con resultados altamente satisfactorios.

Este invento se aclara, sin limitarse, por los ejemplos siguientes, en los que las partes son ponderables

EJEMPLO 1.

15. En un recipiente cerrado se calienta, a 120°C durante 12 horas una mezcla de 20 partes de 2-vinilpiridina y una solución obtenida añadiendo 2,5 partes de sodio a 60 partes de metanol. La mezcla se acidifica luego con 50 partes de ácido clorhídrico (densidad 1.18) y luego
20. se evapora a sequedad a presión reducida. El sólido residual se basifica con 70 partes de hidróxido sódico acuoso (densidad 1,35) y la mezcla se extrae cuatro veces con 100 partes de eter. La solución etérea se seca a continuación sobre hidróxido sódico y luego se evapora
25. y el residuo se destila a presión reducida. Así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina en forma de líquido móvil e incoloro, punto de ebullición 94-96°C/17 mm.

EJEMPLO 2.

30. Se calienta en un recipiente cerrado durante 12 horas a 110-120°C. una mezcla de 9,3 partes de

2023 02



5.  $\alpha$ -picolina, 5,1 partes de formaldehído (usado en forma de paraformaldehído) y una solución obtenida añadiendo 2,3 partes de sodio a 30 partes de metanol. La mezcla se acidifica para el rojo Congo con 25 partes de ácido clorhídrico concentrado (densidad 1,18) y la mezcla se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo se basifica con 25 partes de hidróxido sódico cuoso (densidad 1,35), la mezcla se extrae cuatro veces con 100 partes de eter y la solución eterea se seca sobre hidróxido sódico.
10. A continuación se evapora el eter y el residuo se destila a presión reducida. Así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94.96°C/17 mm.

15. El proceso anterior se repite utilizando 3,9 partes de potasio en lugar de 2,3 partes de sodio como material de partida. Se obtiene análogamente 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

EJEMPLO 3.

20. En un recipiente cerrado se calienta a 150°C durante 20 horas una mezcla de 9,3 partes de  $\alpha$ -picolina, 5,1 partes de formaldehído (usado como paraformaldehído) y una solución de 1,4 partes de cloruro de cinc anhidro en 30 partes de metanol. La mezcla se acidifica para el rojo Congo con 25 partes de ácido clorhídrico concentrado (densidad 1,16) y la mezcla se evapora a sequedad a
25. presión reducida. El residuo se basifica con 25 partes de hidróxido sódico acuoso (densidad 1,35) la mezcla se extrae cuatro veces con 100 partes de eter cada una, y la solución eterea se seca sobre hidróxido sódico. Se evapora el eter, y el residuo se destila a presión
30. reducida. Así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto

262302



de ebullición 94-96°C/17 mm. El paraformaldehído en el proceso anterior puede sustituirse por trioximetileno, y se obtiene análogamente 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

5. EJEMPLO 4.

En un autoclave y durante 12 horas, se calienta a 120-130°C. 370 partes de 2- $\beta$ -hidroxietilpiridina añadidas a una solución de 40 partes de hidroxido sódico en 480 partes de metanol. Luego se enfría y el catalizador se neutraliza por adición de 49 partes de ácido sulfúrico, y se filtra la mezcla. El filtrado se somete a destilación, primero a la presión atmosférica para eliminar el metanol, y luego a presión reducida. Así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94.96°C./17 mm.

15. EJEMPLO 5.-

Se calienta en un autoclave, durante 6 horas, a 145°C. una mezcla de 300 partes de  $\alpha'$ -picolina y 120 partes de solución acuosa de formaldehído al 37% peso/peso. La mezcla de reacción se enfría a unos 50°C. y se añade a ella una solución de 24 partes de hidróxido sódico en 296 partes de metanol y la mezcla se calienta luego a 120-130°C. durante otras 12 horas. Luego se enfría y el catalizador se neutraliza por la adición de 29 partes de ácido sulfúrico. La mezcla se somete a destilación, primero a presión atmosférica para eliminar el metanol, y luego a presión reducida. Así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de fusión 94-96°C./17 mm.

EJEMPLO 6.

Se calienta en un autoclave a 145°C. durante 6 horas, una mezcla de 300 partes de  $\alpha'$ -picolina 1-20

262302



- La mezcla de reacción se somete luego a destilación a la presión atmosférica, para eliminar el agua y  $\alpha$ -picolina inalterada. El residuo se trata con 296 partes de metanol y luego por una solución de 24 partes de hidróxido sódico
5. en 24 partes de agua, y la mezcla así obtenida se calienta a 120-130°C. durante otras 12 horas. Luego se enfría y el catalizador se neutraliza por la adición de 29 partes de ácido sulfúrico. La mezcla se somete a destilación, primero a la presión atmosférica para eliminar
10. el metanol, y luego a presión reducida. Así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C/.17 mm
- EJEMPLO 7.

- Durante 12 horas se calienta a 120°C en un autoclave una mezcla de 315 partes de 2-vinilpiridina y
15. 480 partes de metanol. La mezcla de reacción se destila luego fraccionadamente a presión reducida y se obtiene así 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C/17 mm.

EJEMPLO 8.

20. Se calienta durante 24 horas, sometida a reflujo una mezcla de 210 partes de 2-vinilpiridina y una solución obtenida añadiendo 25 partes de sodio a 800 partes de metanol. La mezcla de reacción se enfría a continuación y el catalizador se neutraliza con ácido clorhídrico. La
25. mezcla se filtra y el filtrado se somete a destilación fraccionada a presión reducida y así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm
- EJEMPLO 9.

30. Se calienta en un autoclave a 120°C durante 12 horas, una mezcla de 315 partes de 2-vinilpiridina y una



5. solución de 40 partes de hidróxido sódico en 480 partes de metanol, La mezcla de reacción se enfría, el catalizador se neutraliza con ácido sulfúrico y la mezcla se filtra. Por destilación fraccionada a presión reducida, el filtrado proporciona 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

10. El proceso anterior se repite usando 80 partes de hidróxido sódico acuoso al 50% en lugar de las 40 partes de hidróxido sódico. Se obtiene analogamente de modo similar, 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

EJEMPLO 10.

15. Se calienta sometida a reflujo, durante 96 horas, una mezcla de 105 partes de 2-vinilpiridina, 80 partes de metanol y 10 partes de una resina de cambio de aniones (Amberlitet IRA 400 (OH)). La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se destila a presión reducida. Así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

20. El proceso anterior se repite usando 10 partes de solución acuosa al 40% de hidróxido de benciltrimetilamonio, en lugar de las 10 partes de resina de cambio de aniones. Se obtienen de modo análogo, 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C. /17 mm.

25. EJEMPLO 11.

30. Durante 12 horas se calienta a 120-130°C. en un autoclave una mezcla de 157 partes de 2-vinilpiridina, 17 partes de amoniaco y 240 partes de metanol. La mezcla de reacción se destila fraccionadamente a presión reducida y así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de



202362

ebullición 94-96°C./17 mm.

Cuando las 17 partes de amoniaco se sustituyen por 50 partes de trietanolamina en el proceso anterior, se obtiene analogamente 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

5.

EJEMPLO 12.

Se calienta a 120-130°C durante 12 horas, una mezcla de 157 partes de 2-vinilpiridina, 240 partes de metanol y 53 partes de carbonato sódico. La mezcla se filtra a continuación y el filtrado se somete a destilación fraccionada a presión reducida. Así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C/17 mm.

10.

El proceso descrito se repite excepto que las 53 partes de carbonato sódico usadas como material de partida, se sustituyen bien por 50 partes de tierra de bataneros ácido-activada (nº FE 237 de la Unión de Tierra de Bataneros), o por 75 partes de fosfato monosódico o por 84 partes de pirofosfato potásico, o por 56 partes de cloruro sódico, o por 68 partes de cloruro de cinc.

15.

Así se obtiene de modo análogo, 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

20.

EJEMPLO 13.

Se calienta a 130-140°C. en un autoclave, durante 12 horas, una mezcla de 79 partes de 2-vinilpiridina, 120 partes de metanol y 16 partes de ácido sulfúrico. El catalizador se neutraliza a continuación y la mezcla se filtra. El filtrado se somete a destilación fraccionada a presión reducida, y se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

25.

Cuando las 16 partes de ácido sulfúrico se

30.

262302



sustituyen por 20 partes de ácido acético en el proceso anterior, se obtiene analogamente 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

EJEMPLO 14.

5. Se calienta durante 12 horas a 130-140°C, una mezcla de 93 partes de 2- $\beta$ -hidroxietilpiridina y 120 partes de metanol. Luego se destila fraccionadamente a presión reducida. Así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

10. El proceso anterior se repite utilizando como reactivo adicional en la mezcla de reacción, bien 16,5 partes de trietilamina, o 25 partes de trietanolamina y se obtiene analogamente 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

15. EJEMPLO 15.

Se calienta, sometida a reflujo, una mezcla de 1.230 partes de 2- $\beta$ -hidroxietilpiridina con una solución obtenida añadiendo 125 partes de sodio a 1.200 partes de metanol, durante 24 horas. El catalizador se neutraliza

20. con ácido sulfúrico y se filtra la mezcla. El filtrado, por destilación fraccionada a presión reducida, proporciona 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de fusión 94-96°C./17 mm.

EJEMPLO 16.

25. Se calienta en autoclave durante 12 horas a 180°C y luego se filtra, una mezcla de 187 partes de 2- $\beta$ -hidroxietilpiridina, 240 partes de metanol y 50 partes de carbonato sódico. El filtrado se somete a destilación fraccionada a presión reducida, y así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

30. Se repite el proceso anterior utilizando 28



- partes de hidróxido cálcico, o 50 partes de tierra de bataneros ácido-activada (nº FE 237 de la Unión de Tierra de Bataneros) o 50 partes de alumina en lugar de las 50 partes de carbonato sódico. Así se obtiene de modo análogo, 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.
- 5.

EJEMPLO 17.

- En un autoclave se calienta durante 12 horas a 130-140°C., una mezcla de 93 partes de 2- $\beta$ -hidroxietilpirina, 120 partes de metanol y 37 partes de fosfato monosódico. La mezcla se filtra y el filtrado se destila fraccionadamente a presión reducida. Así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm
- 10.

- Cuando las 37 partes de fosfato monosódico se sustituyen por 42 partes de piro-sulfato potásico o por 28 partes de cloruro cálcico, o por 34 partes de cloruro de cinc o por 17 partes de trifluoruro de boro (en forma de su complejo al 30% con piridina), se obtiene análogamente 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C.
- 15.
- 17 mm.
- 20.

EJEMPLO 18.

- Se calientan en un autoclave durante 12 horas, a 120-130°C, una mezcla de 93 partes de 2- $\beta$ -hidroxietilpiridina, 120 partes de metanol y 9 partes de ácido fosfórico. El catalizador se neutraliza con alcalí y la mezcla se filtra. El filtrado se somete a destilación fraccionada a presión reducida, y así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.
- 25.

- Cuando las 9 partes de ácido fosfórico se sustituyen por 16 partes de ácido sulfúrico o por 10
- 30.



partes de ácido acético, se obtiene analogamente 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

EJEMPLO 19.

5. A una solución obtenida añadiendo 23 partes de sodio a 480 partes de metanol se le agregan 215 partes de xileno y la mezcla se somete a destilación fraccionada para eliminar el exceso de metanol. Se añaden 105 partes de 2-vinilpiridina, y la mezcla se calienta, a reflujo, durante 24 horas. La mezcla de reacción se vierte a 10. continuación en agua para descomponer la sal sódica del producto deseado, y el alcali se elimina lavando con agua. La solución xilénica se destila fraccionadamente a presión reducida y así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

15. Cuando las 105 partes de 2-vinil piridina se sustituyen por 123 partes de 2- $\beta$ -hidroxietilpiridina, se obtiene analogamente 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

EJEMPLO 20.

20. Se vaporiza una mezcla de partes iguales de  $\alpha$ -picolina y formaldehído dimetilacetal, y el vapor se hace pasar por un tubo que contiene alúmina granulada, a una temperatura de 415-435°C., a razón de 216 ml. de mezcla por litro de catalizador por hora. Los vapores salientes 25. se condensan, y el condensado se somete a destilación fraccionada a presión reducida. Así se obtiene 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.

30. Cuando el formaldehído dimetilacetal del proceso anterior se sustituye por monoclorodimetileter, y el condensado así obtenido se lava con álcali antes de la destilación a presión reducida, se obtiene analogamente

2623 02



5. 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de ebullición 94-96°C./17 mm.  
EJEMPLO 21.

Se disuelve una parte de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, en 50 partes de eter anhidro. Se añade un exceso de cloruro

5. de hidrógeno etereo anhidro, y el cloruro de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina precipitado, se cristaliza a continuación en una mezcla de metanol y eter. Tiene un punto de fusión de 104-105°C.

10. Se repite el proceso anterior empleando bromuro de hidrógeno etereo anhidro, y se obtiene analogamente bromuro de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, punto de fusión 84-86°C.

EJEMPLO 22.

15. Se añade un exceso de una solución saturada de ácido picrico en metanol, a una solución de 1 parte de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina en 5 partes de metanol y la mezcla se calienta a ebullición. Después de enfriarse, las agujas amarillas de picrato de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina se recogen y lavan con un mínimo de metanol, y luego se secan. El producto tiene un punto de fusión de 130-131°C.

EJEMPLO 23.

25. Se añade un exceso de solución saturada de ácido picrolónico en metanol, a una solución de 1 parte de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina en 5 partes de metanol, y la mezcla se calienta a ebullición. Después de enfriarse las agujas amarillas de picronolato de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina se recogen y lavan con un mínimo de metanol, y luego se secan. El producto tiene un punto de fusión de 149-151°C.

EJEMPLO 24.

30. En 250 partes de eter se disuelven 34 partes de



262302

3,3', 5,5' -tetracloro-2,2', -dihidroxi-difenilmetano y 14 partes de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina. Se evapora el eter y el sólido residual se tritura varias veces con agua y finalmente se agita con agua y se filtra. El residuo

5. sólido se seca en aire y así se obtiene un complejo equimolecular de 3,3', 5,5' -tetracloro- 2,2' -dihidroxi-difenilmetano con 2- metoxietilpiridina, que funde gradualmente entre 70°C y 125°C.

EJEMPLO 25.

10. Se mezclan 5 partes de 2- $\beta$  metoxietilpiridina y 5 partes de agua destilada, y la solución se esteriliza calentándola a una presión de 1,05 kg/cm<sup>2</sup>. durante 20 minutos. Así se obtiene una solución esteril, adecuada para inyectarse, en el tratamiento de helmintiasis en
15. animales domésticos.

EJEMPLO 26.

20. Se añaden 3 partes de ácido clorhídrico /densidad 1,18) a 20°C., a 5 partes de 2-metoxietilpiridina y se agregan a la mezcla 2,5 partes de agua destilada. La solución resultante se esteriliza por filtración con filtro Seitz y así se obtiene una solución estéril de cloruro de 2-metoxietilpiridina, para inyección en el tratamiento de helmintiasis en animales domésticos.

EJEMPLO 27.

25. Se mezclan 5 partes de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina y 5 partes de aceite de cacahuet, y la solución se calienta a 150°C. durante 2 horas. Así se obtiene una solución oleaginosa estéril adecuada para la inyección en el tratamiento de helmintiasis de animales domésticos.

30. EJEMPLO 28.



Se mezclan 990 partes de 2-metoxietilpiridina y 110 partes de agua, y la solución resultante se esterifica por paso a través de un filtro Seitz. Así se obtiene una solución acuosa estéril para inyectarse en el tratamiento de helmintiasis en animales domésticos.

5.

El proceso anterior se repite usando como materiales de partida, 990 partes de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, 110 partes de agua y 1.1 parte de cloruro de hidroxilamina. Así se obtiene una solución acuosa y estéril de colores estables adecuada para la inyección en el tratamiento de helmintiasis en animales domésticos.

10.

EJEMPLO 29.

Se mezclan 90 partes de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, 0,1 partes de cloruro de hidroxilamina, 0,42 partes de formaldehído acuoso al 36% y 9 partes de agua. Así se obtiene una solución acuosa de color estabilizado, adecuada para la inyección en el tratamiento de helmintiasis en animales domésticos.

15.

El proceso anterior se repite usando una mezcla de formaldoxima previamente preparada y formaldehído, en lugar del cloruro de hidroxilamina, y formaldehído acuoso y se obtiene así de modo análogo una solución acuosa estéril de color estabilizado, adecuada para la inyección en el tratamiento de helmintiasis en animales domésticos.

20.

EJEMPLO 30.

En 9,2 partes de agua se disuelven 2 partes de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina. Así se obtiene una solución adecuada para el tratamiento oral de la helmintiasis en animales domésticos.

25.

EJEMPLO 31.

30.



282302

5. Se eleva a 11,2 partes, con agua, una mezcla de 2 partes de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina y 0,2 partes de carboximetilcelulosa sódica. Así se obtiene una solución adecuada para administración oral en tratamiento de la helmintiasis en los animales domésticos por vía oral.

10. Cuando las 0,2 partes de carboximetilcelulosa sódica se sustituye por 0,1 parte de goma tragacanto o por 0,15 partes de glicol polietilénico de elevado peso molecular, se obtiene analogamente una solución adecuada para administración a los animales domésticos en el tratamiento de la helmintiasis.

EJEMPLO 32.

15. Se diluyen hasta 11,2 partes, con parafina líquida, una mezcla de 2 partes de 2- $\beta$  metoxietilpiridina y 5 partes de parafina blanda y blanca. Así se obtiene una solución oleaginosa adecuada para la administración oral a los animales domésticos en el tratamiento de la helmintiasis.

EJEMPLO 33.

20. Con una solución de 10 partes de cianacetridacida en 100 partes de agua, se mezclan 100 partes de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina. Así se obtiene una mezcla adecuada para la administración oral a los animales domésticos en el tratamiento simultáneo de "lombrices pulmonares" y helmintiasis intestinal.

EJEMPLO 34.

30. Se mezclan 200 partes de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, 60 partes de citrato biácido de 1-dietilcarbamil-4-metilpiperacina, y 340 partes de agua. Así se obtiene una mezcla adecuada para la administración oral a los animales,

2 8 2 3 0 2



tratamiento simultáneo, de "lombrices pulmonares" y helmintiasis intestinal.

EJEMPLO 35.

5. Se mezclan entre sí y se pulverizan en molino de bolas, 55 partes de 2-β-metoxietilpiridina, 165 partes de fenotiacina, 2,5 partes de di-isopropilnaftaleno sulfonato de sodio (como agente de mojadura) y 500 partes de agua. La mezcla se separa de las bolas y se obtiene una mezcla adecuada para administración oral a los

10. animales domésticos en el tratamiento de la helmintiasis.

EJEMPLO 36.

15. Se mezclan 10 partes de 2-β-metoxietilpiridina y 3 partes de tetracloruro de carbono. Así se obtiene una solución adecuada para inyección intramuscular a los animales domésticos en el tratamiento simultáneo de las lombrices de hígado y de la helmintiasis intestinal.

EJEMPLO 37.

20. Se muele en molino de bolas durante 20 horas una mezcla de 75 partes de 2-β-metoxietilpiridina, 15 partes de 3,3', 4,4', 5,5', 6,6' -octacloro-2,2'-dihidro-  
xidifenilmetano, 0,75 partes de un producto de condensación de octilcresol con 8-10 proporciones moleculares de óxido de tileno (usado como agente de mojadura) y 225 partes de  
25. agua. La mezcla se separa de las bolas y así se obtiene una suspensión adecuada para la administración oral a los animales domésticos en el tratamiento simultáneo de las lombrices de hígado y la helmintiasis intestinal.

EJEMPLO 38.

30. Se muele durante 20 horas en molino de bolas, una mezcla de 200 partes de 2-β-metoxietilpiridina, 20 partes

2-2302



de 3,3', 5'5, 6,6' -hexacloro-2,2'-dihidroxidifenilmetano, 1,5 partes de un producto de condensación de octil-cresol con 8-10 proporciones moleculares de óxido de etileno (como agente de mojadura) y 400 partes de agua. La mezcla

5. se separa de las bolas y se obtiene una suspensión acuosa adecuada para la administración oral a los animales domésticos, para el tratamiento simultaneo de la s lombrices del hígado y la helmintiasis intestinal.

EJEMPLO 39.

10. Se comprime en forma de tabletas una mezcla de 250 partes de cloruro de 2- $\beta$ -metoximetilpirina 125 partes de fécula de maiz, 300 partes de lactosa y 1 parte de estearato de magnesia. El material comprimido se aplasta y se pasa a través de un tamiz de 16 mallas. Los gránulos
15. obtenidos se comprimen en tabletas que se revisten, por agitación en una vasija de revestimiento de tabletas, con la adición simultanea de una cantidad suficiente de una solución de 20 partes de cera blanca de abejas en 80 partes de eter de petróleo (punto de ebullición 120-140°C)
20. Las tablestas así obtenidas son adecuadas para la administración oral a los animales domésticos, en el tratamiento de la helmintiasis.

EJEMPLO 40.

25. Se añaden gradualmente 100 partes de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina a 200 partes de tierra de infusorios que se agita en un mezclador adecuado. A la mezcla así obtenida, se añaden 25 partes de fécula de maiz y 1 parte de estearato magnésico. La mezcla así obtenida se comprimer en píldoras que luego se desintegran en gránulos y se pasan a través de un tamiz de ocho mallas. Los
30. gránulos así obtenidos, se comprimen en forma de tabletas

282302



que se revisten por el procedimiento descrito en el ejemplo 39. Así se obtienen tabletas adecuadas para uso oral en el tratamiento de la helmintiasis en animales domésticos.

EJEMPLO 41.

5. Se añaden gradualmente 100 partes de 2- $\beta$  metoxietilpiridina a 250 partes de tierra de infusorios que se agita en un mezclador adecuado. El sólido así obtenido se encierra en cápsulas de gelatina dura. Así se obtienen cápsulas adecuadas para la administración oral en el
10. tratamiento de la helmintiasis en el hombre o en los animales domésticos.

EJEMPLO 42. Se mezclan 90 partes de 2- $\beta$  metoxietilpiridina, 0,1 parte de eosina y 10 partes de agua, y la solución resultante se esteriliza por paso a través de un filtro

15. Seitz. Así se obtiene una solución acuosa estéril coloreada, adecuada para la inyección en el tratamiento de la helmintiasis en animales domésticos.

- La 0,01 parte de eosina, puede sustituirse por 0,01 parte de Naranja G o por 0,01 parte de otros materiales
20. colorantes que se encuentran en el comercio, tales como Edicol Supra Marrón OHS; Edicol Supra Carmoisine; Edicol Supra Naranja AG; Edicol Supra Tartracine o Edicol Supra Amarillo YS; o por 0,02 partes de Aveite Amarillo G.G o Edicol Supra Rosa B.S. Así se obtienen de modo análogo
25. soluciones acuosas estériles coloreadas, adecuadas para la inyección en el tratamiento de la helmintiasis en los animales domésticos.

EJEMPLO 43.

- Una mezcla de 5 partes de 2- $\beta$  metoxietilpiridina
30. 1 parte de metilcelulosa y 8 partes de una solución al 5%

13 02



de sulfato de cobre, se eleva a 15 partes con agua. Así se obtiene una mezcla adecuada para la administración oral a los animales domésticos, en el tratamiento de la helmintiasis.

5. EJEMPLO 44.

Se añaden 40 partes de una solución acuosa al 50% de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina a 60 partes de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Así se obtiene una solución adecuada para la administración oral al ganado

10. en el tratamiento de la helmintiasis.

EJEMPLO 45.

Se añade 4,6 partes de una resina de poliestireno, sulfonada y de enlace cruzado ('Zeocarb 225 $\mathcal{L}$ ) de 50 micras de tamaño de partícula, a una solución de 1,4 partes de

15. 2- $\beta$ -metoxietilpiridina en 20 partes de agua. La mezcla así obtenida se agita y filtra y el residuo se lava con agua y se seca. Así se obtiene una sal de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina de un poliestireno sulfonado, adecuada para la administración oral a personas y animales en el tratamiento de la helmintiasis.

EJEMPLO 46.

Se ha tratado 294 reses de edad variable entre 4 meses y 3 años y con una serie amplia de especies de lombrices intestinales, por la administración de

25. 2- $\beta$ -metoxietilpiridina. En todos los animales se observó una acusada reducción en la cantidad y una mejora en la condición clínica, y el ensayo de campo siguiente es típico del tratamiento dado y del resultado obtenido.

30. Se trataron 26 reses de raza Friesiana de edades comprendidas entre 12 y 18 meses y de un peso de

232302



- 200 a 250 kg., en vivo, e infectadas con especies mezcladas de nematodos intestinales, (entre ellos Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongilos, Cooperia, Nematodirus y Trichuris spp.), con una cantidad media de huevos de 300
5. huevos/gr. de heces, por administración de 2- metoxietilpiridina, bien como (I) solución esteril al 90% peso/peso en agua que contenía 0,1% peso/peso de cloruro de hidroxilamina, como agente estabilizador del color, administrada por inyección subcutánea, o (II) en forma de
10. solución al 30% peso/peso en agua, administrada oralmente, Por ambas vías, subcutánea y oral, la cantidad de droga administrada era a razón de 200 mg/kg de peso del cuerpo.

Se trataron por inyección subcutánea 14 de los animales y en 7 días las heces de 11 de ellos estaban

15. libres de huevos de lombrices, y los otros 3 tenían una cantidad de huevos reducida al 16% de las proporciones primitivas.

Los 12 animales restantes, se trataron por vía oral, y en 7 días las heces de 11 de ellos estaban

20. libres de huevos de lombrices y el duodécimo animal tenía una proporción de huevos reducida al 15% de la cantidad primitiva.

En los 26 animales se observó que a las 48 horas de la administración, había cesado la diarrea debida

25. a los parásitos, y los animales comían perfectamente, Fueron muy acusados la mejora clínica y la ganancia de peso de los animales.

EJEMPLO 47.

Se trataron por administración de 2-  $\beta$  -metoxietilpiridina 344 corderos y ovejas de edad variable entre 2

30.



262302

meses y 6 años y que estaban atacados por una gran variedad de especies de lombrices intestinales. En todos ellos se observó una acusada reducción en la cantidad de lombrices y una mejora en el estado clínico, y el campo de observación

5. siguiente es típico del tratamiento dado y de los resultandos obtenidos.

Se trataron como sigue 36 corderos "Glun Forest" de 5 meses de edad y con una infección patológica de

10. lombrices intestinales: (I) 12 de ellos recibieron 2-β-metoxietilpiridina (Preparada en forma de solución estéril al 90% peso/peso, en agua que contenía 0,1% peso/peso de cloruro de hidroxilamina como agente estabilizador del color), a una dosis de 200 mg/kg. de peso del cuerpo, por inyección subcutánea en el cuello; (II) 12 de
15. los animales recibieron 2-β-metoxietilpiridina (preparada en forma de solución al 30% peso/peso en agua, que contenía, 0,1% peso/peso de cloruro de hidroxilamina como agente estabilizador del color) a una dosis de 200 mg/kg. por vía oral, y /III) 12 animales se dejaron sin tratar,
20. como controles.

Después del tratamiento, los animales acusaron una mejoría clínica comparado con los corderos sin tratar, y la cantidad de huevos de lombrices en las heces se había reducido acusadamente. En un caso de muerte 7 días

25. despues del tratamiento, la reducción del porcentaje en la cantidad de lombrices de los corderos despues de este único tratamiento, fué el siguiente: del abomaso o cuajar, Haemonchus spp. 92%, Ostertagia spp 85% y Trichostrongylus spp 87%; del intestino grueso, Haemonchus
30. spp. 100%, Ostertagia spp 94%, Cooperia spp. 100% ,



222302

- Bunostomum spp, 85%, Nematodirus spp. 100% y lombrices no maduras y sin identificar, 95% y del ciego y del intestino delgado Trichuris spp. 100% y Chabertia spp 100%. Además por término medio solo se observaron el
5. 20% del número de lombrices pulmonares Dictyocaulus filaria spp. en los animales tratados, con respecto a los animales de control sin tratar.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del
10. invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a tres solicitudes de patente núms. 40.845, 40.931 y 40.099, presentadas en Inglaterra con fechas 1 y 2 de diciembre de 1959
15. y 8 de junio de 1960, respectivamente, acogiendo, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye
20. la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina"; caracterizándose por lo siguiente:

25. 1º.- Procedimiento de obtención de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, caracterizado por comprender el calentar con metanol, 2-vinilpiridina o 2- $\beta$ -hidroxietilpiridina.

2º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque los cuerpos de reacción se calientan

262302

9 NOV



juntos en estado de vapor o en estado líquido, a la presión atmosférica o a una presión más elevada.

5. 3ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado por hallarse presente un catalizador por ejemplo un catalizador de naturaleza ácida o de naturaleza básica.

10. 4ª.- Procedimiento, según reivindicación 3ª, caracterizado porque el catalizador básico es amoniaco, un hidroxido de metal alcalino o alcalino térreo, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido cálcico, un hidróxido de amoniaco cuaternario, por ejemplo hidróxido de banciltrimetilamonio, un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato sódico, una amina terciaria, por ejemplo trimetilamina, trietilamina, dimetilanilina, 15. dietilanilina, o trietanólamina, un alkóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido de sodio o de potasio, o etóxido sódico o potásico, o una resina de cambio aniónico, por ejemplo el producto comercial Amberlite IRA 400 (OH).

20. 5ª.- Procedimiento, según reivindicación 3ª, caracterizado porque el catalizador de naturaleza ácida es ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fosfórico, una sal ácida por ejemplo fosfato monosódico o piro sulfato potásico, un ácido Lewis, por ejemplo cloruro cálcico, 25. cloruro de cinc o trifluoruro de boro, o un compuesto de acción ácida por ejemplo alumina, o una tierra ácido-activada, por ejemplo tierra de bataneros ácido activado, o una resina de cambio catiónico.

30. 6ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado por hallarse presente un diluyente o

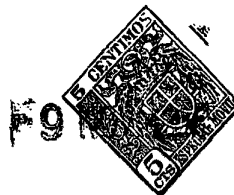


222302

disolvente.

5. 7<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 6<sup>a</sup>, caracterizado porque el diluyente o disolvente es un exceso de una de las materias de reacción, por ejemplo metanol, o tolueno o xileno, o una mezcla de difenilo y eter difenílico, mezcla que se encuentra en el comercio con el nombre de Dowtherm A.
10. 8<sup>a</sup>.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 3<sup>a</sup> a 5<sup>a</sup>, caracterizado por hallarse presente entre 0,001 y 1 de una proporción molecular del catalizador sobre la base de la cantidad de 2-vinilpiridina o 2-β-hidroxietilpiridina, usada como material de partida.
15. 9<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 8<sup>a</sup>, caracterizado por hallarse presente entre 0,2 y 0,7 de una proporción molecular del catalizador, sobre la base de la cantidad de 2-vinilpiridina o 2-β-hidroxietilpiridina usada como material de partida.
20. 10<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la 2-β-hidroxietilpiridina se produce in situ por interacción de α-picolina y formaldehído.
25. 11<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 10<sup>a</sup>, caracterizado porque la α-picolina y el formaldehído se calienta en un medio acuoso y a presión superatmosférica a una temperatura de alrededor de 130-160°C.
30. 12<sup>a</sup>.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 10<sup>a</sup> u 11<sup>a</sup> caracterizado porque la 2-β hidroxietilpiridina producida in situ se purifica antes de reaccionar con el metanol, por destilación, para

262302



eliminar el agua y la  $\alpha$ -picolina sin reaccionar.

5. 13<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 10<sup>a</sup> caracterizado porque la  $\alpha$ -picolina, el formaldehído y el metanol se calientan juntos en un proceso de fase única, opcionalmente en presencia de un catalizador.

14<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 13<sup>a</sup>, caracterizado porque el catalizador es el metóxido sódico.

10. 15<sup>a</sup>.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 10<sup>a</sup> a 14<sup>a</sup>, caracterizado porque el formaldehído está presente en forma de una solución acuosa o de paraformaldehído, o de trioximetileno.

15. 16<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la 2- $\beta$ -hidroximetilpiridina y el metanol se sustituyen por  $\beta$ -picolina y formaldehído dimetilacetal.

20. 17<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la 2- $\beta$ -hidroximetilpiridina y el metanol se sustituyen por  $\alpha$ -picolina y eter monoclorodimetílico, o por  $\alpha$ -picolina y eter monobromodimetílico.

25. 18<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la 2-vinilpiridina o 2- $\beta$ -hidroximetilpiridina y el metanol se calientan juntos en presencia de hidróxido sódico y a una presión superatmosférica.

30. 19<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 10<sup>a</sup>, caracterizado porque la 2- $\beta$ -hidroxi-etil piridina se produce "in situ" partiendo de  $\alpha$ -picolina y formaldehído acuoso, seguido por eliminación del agua y exceso de  $\alpha$ -picolina, por destilación y, luego, por reacción de



la  $\frac{1}{2}$ -hidroxietylpiridina bruta así obtenida, con metanol, en presencia de hidróxido sódico.

5. 20ª.- Procedimiento, de obtención de 2- $\frac{1}{2}$ -metoxietilpiridina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, caracterizado por permitir la obtención de composiciones antihelmínticas, caracterizadas por la presencia en ellas de 2- $\frac{1}{2}$ -metoxietilpiridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como componente activo, junto con un diluyente o soporte para la misma, farmacéuticamente aceptable.
10. 21ª.- Procedimiento, según reivindicación 20ª, caracterizado porque las composiciones se destinan al uso oral o parenteral y en ellas se halla presente uno o más excipientes escogidos del grupo constituido por diluyentes inertes, cargas, agentes de desintegración, bacteriostatos, agentes bactericidas, agentes esporicidas, agentes estabilizados, agentes de espesamiento, agentes de preservación y agentes colorantes.
15. 22ª.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 20ª o 21ª, caracterizado por tratarse de composiciones líquidas en forma de soluciones acuosas u oleaginosas.
20. 23ª.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 20ª o 21ª, caracterizado porque las composiciones son sólidas en forma de cápsulas, tabletas, píldoras o granulos, o en estado de mezclas con alimentos.
25. 24ª.- Procedimiento, según reivindicación 21ª, caracterizado porque el agente estabilizador, es hidroxilamina o una sal de la misma, por ejemplo el cloruro o el sulfato, la formaldoxima, una sal amónica, por ejemplo
- 30.



262302

cloruro amónico o una sal de estaño, por ejemplo cloruro estannoso.

5. 25ª.- Procedimiento, según reivindicación 24ª, caracterizado porque el agente de estabilización se halla presente en la proporción de 0,001 a 5% en peso.

26ª.- Procedimiento, según reivindicación 24ª, caracterizado porque el agente estabilizador se halla presente en la proporción de 0,1 a 1% en peso.

10. 27ª.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 20ª a 26ª caracterizado por hallarse adicionalmente presente una o más drogas y/o minerales usadas en veterinaria.

15. 28ª.- Procedimiento, según reivindicación 27ª, caracterizado porque la droga y/o mineral usado en veterinaria, se elige del grupo formado por: cianacethidracida, fenotiacina, hexacloroetano, piperacina, 1-dietilcarbamil-4-metilpiperacina, tetracloruro de carbono, 3,3', 5,5', 6,6'-hexacloro-2,2'-dihidroxifenilmetano, 3,3', 4,4', 5,5', 6,6'-octacloro-2,2'-dihidroxidifenilmetano, sulfato de cobre, bicarbonato sódico, y sulfato de cobalto.

20. 29ª.- Procedimiento, según reivindicación 20ª, caracterizado porque en las composiciones son de uso oral y están constituidas por una solución acuosa que contiene entre 10 y 60% en peso de 2-β-metoxietilpiridina, y opcionalmente, alrededor de 0,1% en peso de un agente estabilizador del color, y alrededor de 0,5% en peso de un agente de espesamiento.

30. 30ª.- Procedimiento, según reivindicación 20ª, caracterizado porque ésta es para uso parenteral, y

262302



especialmente para empleo subcutáneo, y está constituida por una solución acuosa estéril que contiene entre 70% y 95% en peso de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina y opcionalmente, alrededor de 0,1% de un agente estabilizador del color.

5.

31ª.- Procedimiento de obtención de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, caracterizado por destinarse al tratamiento de la helmintiasis en animales domésticos y por comprender la administración a los mismos de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina, a razón de entre 100 y 300 mg/kg. de peso de cuerpo y, más especialmente, a razón de entre 175 y 250 mg/kg. de peso del cuerpo.

10.

32ª.- Procedimiento de obtención de 2- $\beta$ -metoxietilpiridina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, 9 de noviembre de 1960.  
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED  
y  
THE MIDLAND TAR DISTILLERS LIMITED.  
J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
P. P.