

21 DIC 1960



262437

262437

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 12 de noviembre de 1.960, con el N^o 262.437

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

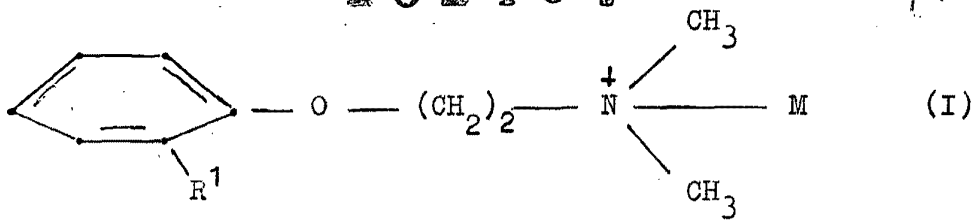
a nombre de COOPER MC. DOUGALL & ROBERTSON LIMITED, entidad británica, establecida en Chemical Works, Berkhamsted, Hertfordshire, Inglaterra, por :

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA PREPARACION DE COMPOSICIONES
CON ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA"

El presente invento se refiere a composiciones que tienen actividad antelmíntica y a la fabricación de las mismas.

5 Se ha encontrado que una composición que contenga fenotiazina o uno o más cationes amonio de la fórmula (I) en forma de una o más sales y una proporción relativamente pequeña de un ester de fórmula (II) posee un efecto mayor que el efecto aditivo frente a las infecciones de especies *Trichostrongylus*, en particular, *T. colubriformis* y *T. vitrinus*
10 en la oveja.

262437

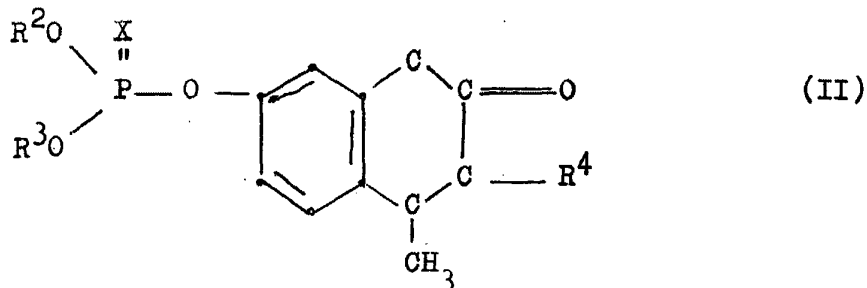


En la fórmula (I) :

R^1 es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo metilo, etilo, metoxi, metilmercapto, formilo, acetilo, ciano, nitro o nitroso, cuando M sea un grupo bencilo discrecionalmente sustituido en la posición orto por un átomo de halógeno o un grupo metilo, etilo, metoxi, metilmercapto, nitro o nitroso; o bien

R^1 es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo metilo o nitro, cuando M sea un grupo fenilo.

El anion asociado al cation de la fórmula (I) puede ser cualquier anion aceptable.



En la fórmula (II) :

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representa cada uno un grupo alcohilo, como, por ejemplo, un grupo metilo, etilo o isopropilo;

X es un átomo de oxígeno o de azufre; y

R^4 es un átomo de hidrógeno o de halógeno.



262437

La "proporción relativamente pequeña" del ester de fórmula (II) en una dosis no debe ser preferentemente mayor que la dosis tóxica mínima para el huésped; esto es, entre 7,0 miligramos y 25,0 miligramos para la oveja, dependiendo del ester de que se trate y del modo y frecuencia de la administración. La frase "mayor que el efecto aditivo" ha de entenderse que significa que el efecto de la administración simultánea a un animal de los componentes de dicha composición para una dosis determinada, es mayor que la suma de los efectos de cada uno de los componentes para las respectivas dosis especificadas cuando se administran separadamente a animales separados y, por lo tanto, el índice terapéutico de la composición es mayor que el de cada uno de los componentes activos.

De acuerdo con el presente invento en uno de sus aspectos, se consigue una composición que contiene fenotiacina o uno o más cationes de fórmula (I) en forma de una o más sales y una proporción relativamente pequeña de un ester de fórmula (II).

Las composiciones preferidas contienen, en peso, 100 partes de fenotiacina y 0,10 a 10,0 partes de uno o más esteres de fórmula (II), en especial 0,25 a 3,0 partes de uno o más esteres de fórmula (II); y 100 partes de uno o más cationes de fórmula (I) en forma de una o más sales y 0,05 a 25,0 partes de uno o más esteres de fórmula (II), especialmente 1,0 a 10,0 partes de uno o más esteres de fórmula (II). Los esteres preferidos de fórmula (II) son aquellos en los que R^2 y R^3 representan grupos etilo, en especial, los esteres 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-O, O-diethylfosfórico y fosfórico y 4-metil-7-oxicumarin-O, O-diethyl-



262437

fosfórico.

Los cationes preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es un átomo de hidrógeno y M es el grupo bencilo o tenilo. Las sales preferidas del cation de fórmula (I) son el cloruro, bromuro, yoduro, citrato, p-toluensulfonato, p-clorobencenosulfonato, 2-hidroxi-3-naftoato y embonato; se prefieren, especialmente, aquellas que sean débilmente solubles en agua a 20° C. esto es, el p-toluensulfonato, p-clorobencenosulfonato, 2-hidroxi-3-naftoato y embonato, que se sabe que son menos tóxicos para el huesped que las sales más solubles.

El intervalo eficaz de dosificación de la composición para su administración al huesped depende de una serie de factores variables, por ejemplo, del ester de fórmula (II) de que se trate, del parásito que haya de combatirse, de la madurez y salud del huesped de que se trate y del modo y frecuencia de la administración de la composición. Para composiciones que contengan fenotiazina, la cantidad de fenotiazina en una dosis de la composición no debe ser, preferentemente, mayor de 800 miligramos/kg para la administración a la oveja y 400 mg/kg para el ganado vacuno y no menor de 50 mg/kg para su administración a la oveja y ganado vacuno; y la cantidad de un ester de la fórmula (II) en una dosis de la composición preferentemente no debe ser mayor de 5,0 mg/kg para la administración en la oveja y 10,0 mg/kg en el ganado vacuno, no siendo menor de 0,5 mg/kg para la administración a la oveja y ganado vacuno; la dosis preferida de las composiciones contiene 100 a 400 mg/kg de fenotiazina y 1,0 a 3,0 mg/kg de un ester de la fórmula (II). Para composiciones que contengan un cation de fórmula (I), la

262437



cantidad del cation en una dosis de la composicion preferentemente no debe ser mayor de 1000 mg/kg, generalmente, no mayor de 500 mg/kg y no menor de 20 mg/kg y la cantidad de un ester de fórmula (II) en una dosis de la composicion no debe ser, de preferencia, mayor de 5,0 mg/kg y no menor de 0,5 mg/kg para la administracion a la oveja. La dosis preferida de la composicion contiene 30 a 250 mg/kg de un cation de la fórmula (I) y 1,0 a 5,0 mg/kg de un ester de la fórmula (II).

La composicion se administra, de preferencia, por vía oral en cualquier preparacion aceptable que contenga la composicion y un vehículo aceptable para la misma. En forma de polvos finos o gránulos puede contener diluyentes y agentes dispersantes y tensoactivos y puede presentarse en forma de bebida en agua o en un jarabe; en cápsulas o sellos en estado seco o en una suspension no acuosa, cuando pueda incluirse un agente de suspension; en tabletas, cuando puedan incluirse aglutinantes y lubricantes; en una suspension en agua o un jarabe o un aceite o en una emulsion agua/aceite, cuando puedan incluirse agentes que comuniquen sabor, agentes protectores, de suspension, espesantes y emulsificantes; o en el alimento del huesped del nematodo. Los gránulos o las tabletas pueden ser provistos de un recubrimiento. Las preparaciones preferidas para la administracion son polvos finos dispersables, tabletas y emulsiones. Para la administracion en la oveja, las composiciones o preparaciones que contengan un cation de fórmula (I) de preferencia, se administran directamente en el cuarto abomaso.

De acuerdo con el presente invento, en otro aspecto, se consiguen, pues, preparaciones para la administracion

262437



oral que contengan la composición y un vehículo apropiado para la misma.

La composición o las preparaciones que contengan la composición y un soporte aceptable para la misma pueden fabricarse por cualquier método que comprenda, respectivamente, la mezcla conjunta de los componentes activos de la composición y la mezcla de los componentes activos de la composición y un excipiente aceptable para la misma.

De acuerdo con el presente invento, todavía en otro aspecto, se proporcionan los métodos de fabricación de la composición y las preparaciones que contengan la composición y un soporte aceptable para la misma.

El invento se describirá ahora haciendo referencia a los ejemplos siguientes, en los que las cantidades de los constituyentes se indican en partes en peso.

EJEMPLO 1

Fenotiazina	96,5%
Ester 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin- <u>0,0</u> -dietil-fosfórico	0,5%
Un agente humectante dispersante como, por ejemplo, la sal sódica de un ácido alcohilarilsulfónico	3,0%

Se preparó un polvo fino dispersable moliendo la fenotiazina, mezclando parte de la fenotiazina con el ester del ácido fosfórico y el agente humectante y dispersante. Añadiendo el resto de la fenotiazina a la mezcla y mezclando íntimamente la mezcla resultante.

EJEMPLO 2

Fenotiazina	92,1%
-------------	-------

262437



Ester 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin- <u>0,0</u> -diethylfosfórico	0,5%
Un agente aglutinante, como el almidon,	4,6%
Un agente dispersante, como el bicarbonato sódico,	1,9%
Un agente lubricante, como el talco,	0,9%

5 Se prepararon tabletas de la composición anterior que pesaban 5,0 gramos, mezclando íntimamente los ingredientes, granulando la mezcla y comprimiendo el gránulo.

EJEMPLO 3

10 Ester 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-0,0-diethylfosfórico (una parte) se mezcló con una tierra de diatomeas conocida como "Celite 209" (4 partes) en un molino de bolas. La mezcla (3,33 partes) se mezcló con un polvo dispersable de fenotiazina (96,67 partes; 92% de fenotiazina técnica y 8% de un agente humectante y dispersante que tenía una sal sódica de un ácido alcohilarilsulfónico). El polvo resultante se dispersó en agua y resultó apropiado para administrar una dosis de 200 mg/kg de fenotiazina técnica, junto con 1,5 mg/kg del ester.

20 EJEMPLO 4

25 Ester 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-0,0-diethylfosfórico (una parte) se mezcló en un molino con un polvo dispersable de fenotiazina (5 partes; 92% de fenotiazina técnica y 8% de un agente humectante y dispersante que tenía una sal sódica de un ácido alcohilarilsulfónico). Se

262437



añadió a la mezcla más del polvo dispersable de fenotiazina (104 partes). El polvo resultante se dispersó en agua y resultó apropiado para administrar una dosis de 200 mg/kg de fenotiacina técnica, junto con 2 mg/kg del ester.

5

EJEMPLO 5

10

Se obtuvieron preparaciones análogas a las descritas en los ejemplos 1,2 y 3, utilizando esteres 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-0,0-dietiltiofosfórico ó 4-metil-7-oxicumarin-0,0-dietilfosfórico, en lugar del ester 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-0,0-dietilfosfórico.

EJEMPLO 6

15

Se prepararon composiciones mezclando los siguientes componentes, especificándose, respectivamente, la cantidad de cada componente como cantidad en mg/kg administrados al huesped.

a) Fenotiazina y ester 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-0,0-dietiltiofosfórico:

20

- | | |
|-----------------|------------------|
| (i) 1000 y 2,5 | (vi) 100 y 2,5 |
| (ii) 500 y 2,5 | (vii) 200 y 2,0 |
| (iii) 400 y 2,5 | (viii) 500 y 1,0 |
| (iv) 300 y 2,5 | (ix) 500 y 0,5 |
| (v) 200 y 2,5 | |

b) Fenotiazina y ester 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-0,0-dietilfosfórico:

25

- | | |
|----------------|-----------------|
| (i) 500 y 2,0 | (vi) 200 y 1,5 |
| (ii) 400 y 2,0 | (vii) 500 y 1,0 |

262437



- | | | | |
|-------|-----------|--------|-----------|
| (iii) | 200 y 2,0 | (viii) | 200 y 1,0 |
| (iv) | 100 y 2,0 | (ix) | 500 y 0,5 |
| (v) | 50 y 2,0 | (x) | 100 y 0,5 |

5 c) Fenotiazina y ester 4-metil-7-oxicumarin-0,
0-dietilfosfórico:

- | | | | |
|------|-----------|-------|-----------|
| (i) | 500 y 3,0 | (iii) | 100 y 2,0 |
| (ii) | 200 y 2,0 | (iv) | 200 y 1,0 |

10 d) Fenotiazina y ester 3-bromo-4-metil-7-oxi-
cumarin-0,0-dietiltiofosfórico:

500 y 5,0

e) Fenotiazina y ester 3-cloro-4-metil-7-oxi-
cumarin-0,0-dimetiltiofosfórico:

500 y 20,0

15 f) Fenotiazina y ester 3-cloro-4-metil-oxicu-
marin-0,0-di-isopropiltiofosfórico:

500 y 25,0

g) Fenotiazina y ester 4-metil-7-oxicumarin-0,
0-dietiltiofosfórico:

500 y 3,0

20 EJEMPLO 7

a) Se preparó ester 4-metil-7-oxicumarin-0,0-
dietilfosfórico haciendo reaccionar 4-metil-7-hidroxicu-
marina con 0,0-dietilfosfito y tenía un índice de refrac-
cion de 1,5458.

25 b) Se preparó ester 3-cloro-4-metil-7-oxicuma-

262437



rin-0,0-di-isopropiltiofosfórico haciendo reaccionar
3-cloro-4-metil-7-hidroxycumarina y cloruro de diisopro-
pil-tiofosforilo y tenía un punto de fusión de 120° C.

EJEMPLO 8

5	2-hidroxi-3-naftoato de <u>N</u> -bencil- <u>N,N</u> -dimetil- <u>N</u> -2-fenoxietilamonio	94,5%
	Ester 3-cloro-4-metil-7-oxicuma- rin- <u>0,0</u> -dietiltiofosfórico	2,5%
	Un agente humectante y dispersan- te como, por ejemplo, una sal só- dica de un ácido alcohilarilsul- fónico	3,0%

Se preparó un polvo fino dispersable moliendo
el 2-hidroxi-3-naftoato, mezclando algo de la sal con el
10 ester tiofosfórico y el agente humectante y dispersante,
añadiendo el resto de la sal a la mezcla y mezclando ín-
timamente la mezcla resultante.

EJEMPLO 9

15	2-hidroxi-3-naftoato de <u>N</u> -bencil- <u>N,N</u> -dimetil- <u>N</u> -2-fenoxietilamonio	90,1%
	Ester 3-cloro-4-metil-7-oxicuma- rin- <u>0,0</u> -dietiltiofosfórico	2,5%
	Un agente aglutinante, como el al- midon	4,6%
	Un agente dispersante, como el bi- carbonato sódico	1,9%
	Un agente lubricante como el tal- co	0,9%

Se prepararon tabletas de la composición ante-
rior que pesaban 5,0 g mezclando íntimamente los ingre-
20 dientes, granulando la mezcla y comprimiendo los gránulos.



262437

EJEMPLO 10

Ester 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-O,O-diethyl-
tiofosfórico (una parte) se mezcló con una tierra de dia-
tomeas conocida como "Celite 209" (4 partes) en un molino
de bolas. La mezcla (3,33 partes) se mezcló con un polvo
dispersable de 2-hidroxi-3-naftoato de N-bencil-N,N-2-
fenoxietilamonio (96,67 partes).

EJEMPLO 11

Ester 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-O,O-diethyltio-
fosfórico (10 partes) se mezclaron en un molino con una tie-
rra de diatomeas conocida como "Celite 209" (40 partes).
Se añadió caolin (49 partes) y un agente humectante que con-
tenía un sulfonato que se conoce como "Perminal BX" (una
parte) y el conjunto se mezcló a fondo. Este polvo humecta-
ble (1,8 partes) se mezcló a continuación con un polvo dis-
persable de 2-hidroxi-3-naftoato de N-bencil-N,N-dimetil-
N-2-fenoxietilamonio (10 partes).

EJEMPLO 12

Se obtuvieron preparaciones análogas a las descri-
tas en los ejemplos 8,9,10 y 11, utilizando proporciones
relativas de cloruro, bromuro, citrato, p-toluensulfonato,
p-clorobencenosulfonato o embonato de N-bencil-N,N-dimetil-
N-2-fenoxietilamonio, en lugar del 2-hidroxi-3-naftoato.
Con las sales más solubles, se necesitó relativamente menos
del agente humectante y dispersante.

EJEMPLO 13

Se realizaron preparaciones análogas a las descri-

262437



tas en los ejemplos 8, 9, 10 y 11, utilizando proporcio-
nes relativas de p-clorobencenosulfonato de N,N-dimetil-
N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamonio, yoduro o embonato de N-
bencil-N,N-dimetil-N-2-o-metilfenoxietilamonio, yoduro o
5 embonato o 4,4'-diaminoestilben-2,2'-disulfonato de N-o-
clorobencil-N,N-dimetil-N-2-o-metilfenoxietilamonio, p-
clorobencenosulfonato de N-o-clorobencil-N,N-dimetil-N-
2-o-clorofenoxietilamonio, o cloruro ó p-toluensulfona-
to de N-o-metil-bencil-N,N-dimetil-N-2-o-metilfenoxietil-
10 amonio en vez de 2-hidroxi-3-naftoato de N-bencil-N,N-
dimetil-N-2-fenoxietilamonio.

EJEMPLO 14

Se realizaron preparaciones análogas a las des-
critas en los ejemplos 8, 9, 10 y 11, utilizando ester
15 3-cloro-4-metil- ó 4-metil-7-oxicumarin-Q,Q-dietilfosfóri-
co en lugar del ester 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-Q,Q-
dietiltiofosfórico.

EJEMPLO 15

Se obtuvieron composiciones mezclando los compo-
20 nentes siguientes, especificando la cantidad de cada com-
ponente respectivamente como la cantidad en mg/kg adminis-
trada al huesped.

a) 2-hidroxi-3-naftoato de N-bencil-N,N-dimetil-
N-2-fenoxietilamonio y ester 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-
25 Q,Q-dietiltiofosfórico:

(i)	134 y 6,2	(x)	134 y 3,1
(ii)	67 y 6,2	(xi)	187 y 3,0



262437

	(iii) 33 y 6,2	(xii) 250 y 2,9
	(iv) 187 y 6,0	(xiii) 140 y 2,5
	(v) 250 y 5,8	(xiv) 100 y 2,5
	(vi) 134 y 4,6	(xv) 70 y 2,5
5	(vii) 67 y 4,6	(xvi) 35 y 2,5
	(viii) 187 y 4,5	(xvii) 140 y 2,0
	(ix) 250 y 4,3	(xviii) 70 y 2,0
	(xix) 35 y 2,0	(xxv) 140 y 1,0
	(xx) 17,5 y 2,0	(xxvi) 70 y 1,0
10	(xxi) 187 y 1,5	(xxvii) 35 y 1,0
	(xxii) 140 y 1,25	(xxviii) 140 y 0,625
	(xxiii) 70 y 1,25	(xxix) 70 y 0,625
	(xxiv) 35 y 1,25	

15 b) p-toluensulfonato de N-bencil-N,N-dimetil-N-2-fenoxietilamonio y ester 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-O,O-dietiltiofosfórico:

- (i) 140 y 2,5
- (ii) 70 y 2,5
- (iii) 35 y 2,5

20 c) Cloruro, bromuro, citrato, p-clorobencenosulfonato de N-bencil-N,N-dimetil-N-2-fenoxietilamonio, y ester 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-O,O-dietiltiofosfórico:

140 y 2,5

25 d) 2-hidroxi-3-Naftoato de N-bencil-N,N-dimetil-N-2-fenoxietilamonio y ester 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-O,O-dietilfosfórico:

- (i) 140 y 2,5



262437

(ii) 70 y 2,5

(iii) 140 y 2,0

e) 2-Hidroxi-3-naftoato de N-bencil-N,N-dimetil-N-2-fenoxietilamonio y ester 3-bromo-4-metil-7-oxicumarin-O,O-dietiltiofosfórico:

140 y 5

EJEMPLO 16

Se prepararon citrato de N-bencil-N,N-dimetil-N-2-fenoxietilamonio y p-toluensulfonato de N-o-metilbencil-N,N-dimetil-N-2-o-metilfenoxietilamonio a partir respectivamente de cloruro y yoduro amónico por doble descomposicion y tenían puntos de fusion respectivamente de 126 a 131^o C. y 157 a 162^o C.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 13 de noviembre de 1959, bajo los números 38545/59, 20 de noviembre de 1959, Núm. 39561/59, 15 de enero de 1960, Núm. 1634/60, 28 de enero de 1960, Núm. 3181/60, 11 de agosto de 1960, Núms. 27833/60 y 27834/60, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

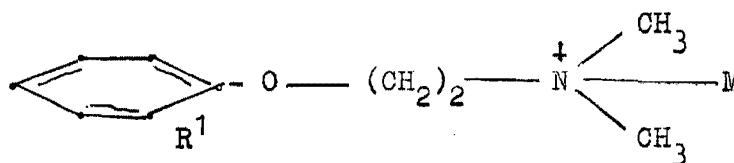
Los puntos de invencion propia y nueva que se pre-

262437

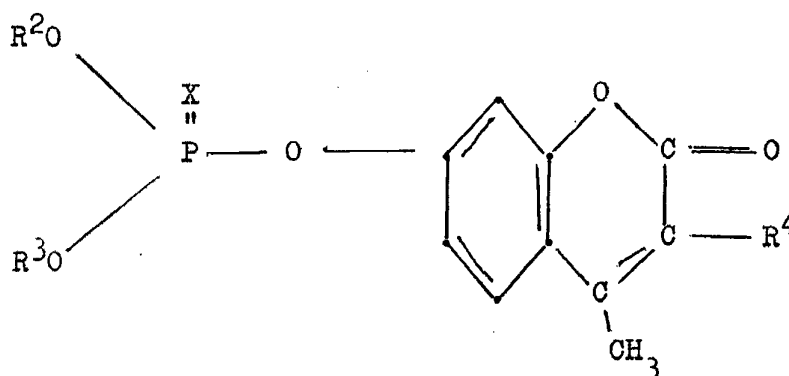


sentan para que sean objeto de esta Patente de Invencion en España, son los siguientes:

1º.- Mejoras introducidas en la preparacion de composiciones que contienen fenotiazina o uno o más cationes de la fórmula



donde R¹ es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo metilo, etilo, metoxi, metilmercapto, formilo, acetilo, ciano, nitro o nitroso, cuando M es un grupo bencilo opcionalmente sustituido en la posicion orto, con un átomo de halógeno o un grupo metilo, etilo, metoxi, metilmercapto, nitro o nitroso, o R¹ es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo metilo o nitro cuando M es un grupo tenilo, en forma de una o más sales, y una proporcion relativamente pequeña de un ester de la fórmula



donde R² y R³ son los mismos o diferentes y cada uno es un grupo alcoholilo, X es un átomo de oxígeno o de azufre y R⁴

262437



es un átomo de hidrógeno o halógeno.

2º.- Mejoras según el punto 1º, según las cuales el ester tiene R² y R³ ambos como grupos etilo.

5 3º.- Mejoras según los puntos anteriores, caracterizadas porque las composiciones contienen en peso 100 partes de fenotiazina y 0,10 a 10 partes de uno o más de los esteres definidos en el punto 1º.

10 4º.- Mejoras según el punto 3º, según las cuales el ester es ester del ácido 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-0,0-dietilfosfórico.

5º.- Mejoras según el punto 3º, según las cuales el ester es ester del ácido 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-0,0-dietiltiofosfórico.

15 6º.- Mejoras según el punto 3º, según las cuales el ester es ester del ácido 4-metil-7-oxicumarin-0,0-dietilfosfórico.

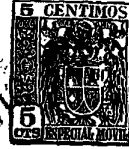
20 7º.- Mejoras según los puntos anteriores, caracterizadas porque las composiciones contienen en peso 100 partes de uno o más de los cationes definidos en el punto 1º y 0,05 a 25 partes de uno o más de los esteres definidos en el punto 1º.

8º.- Mejoras según el punto 7º, según las cuales el cation es el cation de N-bencil-N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-amonio.

25 9º.- Mejoras según el punto 7º, según las cuales el cation es el cation de N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenil-amonio.

30 10º.- Mejoras según cualquiera de los puntos 7º, 8º o 9º, según las cuales el ester es el ester del ácido 3-cloro-4-metil-7-oxicumarin-0,0-dietiltiofosfórico.

262437



11^o.- Mejoras introducidas en la obtencion de preparados para administracion oral que contienen una composicion según cualquiera de los puntos 1^o a 10^o y un excipiente aceptable para la misma.

12^o.- Mejoras introducidas en la preparacion de piensos caracterizada porque los mismos contienen una composicion según cualquiera de los puntos 1^o a 10^o.

13^o.- Mejoras introducidas en la preparacion de una composicion según cualquiera de los puntos 1^o a 10^o, que comprende mezclar entre sí los componentes activos de dicha composicion.

14^o.- Mejoras según el punto 11^o, caracterizadas porque comprenden mezclar entre sí los componentes activos de la composicion y un excipiente aceptable para ellos.

15^o.- Mejoras introducidas en la preparacion de composiciones con actividad antihelmíntica.

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

Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas por una sola cara.

Madrid,

P.A.

Atest. de Elzabete

SV