

280959



SEP 1962

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

a favor de

MERCK & CO., INC, - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

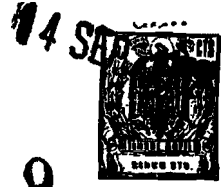
" Procedimiento para el tratamiento y la prevención de la coccidiosis en las aves ".

====:oOo:=====

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere al tratamiento y la prevención de la coccidiosis en las aves, y más concretamente,

280959



5 tiene por objeto un procedimiento para combatir dicha enfermedad mediante el empleo de piensos y suplementos de piensos para animales que contienen un anticoccidiótico integrado por ciertos ésteres terciaminoalquílicos de compuestos de ácidos 2-levialcoxi-4-aminobenzoico y 2-levial-

10 La coccidiosis es una enfermedad corriente y difundida entre las aves, provocada por especies de protozoos parásitos del género Eimeria. Los más importantes son E.maxima, E.acervulina, E.tenella, E.necatrix, E.brunetti, E.praecox y E.mitis. En los pavos, originan también la coccidiosis los E.meleagris y E.adenoides. Si no se combaten, las formas graves de la enfermedad dan origen a

15 escaso aumento de peso, menor asimilación del pienso y elevado índice de mortalidad. Por ello es muy importante combatir la coccidiosis en la industria avícola.

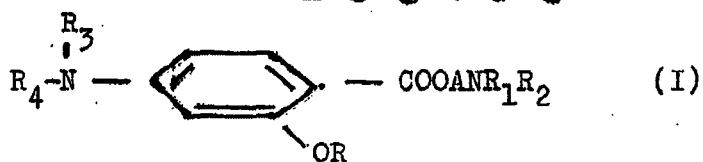
20 De conformidad con el presente invento, se ha comprobado que ciertos compuestos orgánicos son muy eficaces para el tratamiento y la prevención de la coccidiosis, en particular de las ocasionadas por los protozoos parásitos E.maxima, E.mitis, E.acervulina y E.brunetti.

25 Por consiguiente, este procedimiento tiene por finalidad combatir la coccidiosis de las aves mediante el empleo de piensos y de suplementos de pienso que contengan los citados compuestos en calidad de agentes anticoccidióticos.

Se ha comprobado que los ésteres terciaminoalquílicos, representados por la fórmula de estructura siguiente



280959



y sus sales ácidas de adición poseen una notable actividad anticoccídica. En la fórmula anterior, A es un radical alquileno ligero con sus dos enlaces de valencia libre en diferentes átomos de carbono. En los compuestos preferidos, A es un radical alquileno de cadena recta, como etileno, propileno o butileno, por ejemplo, de 2 a 4 átomos de carbono; pero puede ser también una fracción de cadena ramificada, como isopropileno; R es un grupo levialquilo o levialquenilo, por ejemplo, radicales metilo, etilo, propilo, butilo, alilo o metalilo. El radical terciamino, $-NR_1R_2$, es con preferencia un sustituto dilevialquilamino, como dimetilamino, dietilamino, dibutilamino, metiletilamino o metilpropilamino; asimismo puede representar un cuerpo heterocíclico con nitrógeno monocíclico, como los anillos de piperidilo, morfolinilo y pirrolidilo. R_3 y R_4 representan hidrógeno, levialquilo o acilo, y pueden ser iguales o distintos. Ejemplos de radicales alquilo o acilo adecuados son metilo, etilo, n-butilo, acetilo, propionilo, formilo, butirilo, benzoilo y p-halobenzoilo.

Los ésteres básicos de la citada fórmula I, donde A, R y $-NR_1R_2$ tienen el significado expuesto, y R_3 , R_4 son hidrógeno o levialquilo, se pueden preparar por los métodos reseñados en la bibliografía. Los acilcompuestos donde R_3 y/o R_4 representan radicales acilo se obtienen tra-

14 SEP.

280959



tando el 2-OR-4-aminobenzoato de levialquilaminoalquilo con un acilante adecuado. Conviene emplear un haluro de acilo, como cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, bromuro de propionilo, bromuro de acetilo y similares como acilantes.

5

Los ésteres terciaminoalquílicos de la fórmula I se sintetizan convenientemente como base libre o en forma de sal ácida. Las sales ácidas de adición suelen ser más cristalinas que las bases libres, y por eso se prefieren a ellas para incorporarlas a los piensos y suplementos de pienso destinados a los animales. Puede emplearse cualquier sal ácida en las composiciones coccidiostáticas del invento. Aunque cualquier efecto tóxico o indeseable derivado de la naturaleza de la sal ácida no implica un problema serio, por ser muy pequeñas las cantidades de esas sustancias administradas a las aves, es preferible utilizar una sal de adición no tóxica, como clorhídrido, bromhídrido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, citrato o similares.

10

15

20

25

De conformidad con el presente invento, los 2-OR-4-aminobenzoatos de levialquilaminoalquilo de la fórmula I se emplean con eficacia para la prevención y el tratamiento de la coccidiosis de las aves, administrándolos a las aves propensas o infectadas por coccidios. Esto se hace normalmente agregando los coccidiostáticos al pienso o al agua para beber. En proporción al pienso o al líquido totales que ingieren las aves, son muy pequeñas las cantidades de coccidiostáticos necesarias para combatir de modo satisfactorio la infección por coccidios.

30

La cantidad de 2-levialcoxi-4-aminobenzoato o de

14 SEP



- 5 -

280959

2-levialqueniloxi-4-aminobenzoato de levialquilaminoal-
quilo que se requiere para prevenir la coccidiosis en las
aves varía en cierto grado según el compuesto específico
utilizado y la gravedad de la infección por coccidios.

5 Con los compuestos preferidos de este invento, 2-etoxi-4-
aminobenzoatos y 2-etoxi-4-acilaminobenzoatos de dilevial-
quilaminoalquilo, se obtienen excelentes resultados ad-
ministrando un pienso tratado que contenga alrededor de
10 0,0002% a 0,003% en peso del producto. Sin embargo, como
varía el grado y la gravedad de las infecciones, es pre-
ferible administrar los compuestos en proporciones apro-
ximadas de 0,0004% a 0,008% en peso del pienso. En algu-
nos casos puedè convenir que se llegue hasta 0,05% en pe-
so del pienso, si bien estas dosis elevadas no se utili-
zan generalmente con fines profilácticos cuando se dá con-
15 tínuamente pienso medicinado a las aves, aunque son útiles
para tratar un brote declarado de coccidiosis. Los enten-
didos en la materia apreciarán que conviene emplear las
dosis mínimas compatibles con una represión plenamente ade-
20 cuada de la coccidiosis y con el desarrollo de la inmuni-
dad en la mayoría de los casos, a fin de eliminar en lo
posible cualquier riesgo de efectos secundarios derivados
del empleo prolongado de dosis innecesariamente altas de
estos coccidiostáticos. El pienso completo en que se em-
25 plean las proporciones precitadas de coccidiostático es
adecuado para la nutrición, y contiene carbohidratos, pro-
teínas, grasas, vitaminas, minerales y otros factores nu-
tritivos comúnmente empleados en avicultura comercial o
utilitaria.

30 Además de darlos con el pienso sólido, los éste-

280959



res levialquilaminoalquíflicos aquí descritos se pueden ad-
ministrar a las aves con el agua para beber. Las dosis
preferidas en este caso suelen ser algo más bajas que las
empleadas con el pienso sólido, pues las aves beben unas
5 dos veces más de lo que comen. La administración de estas
substancias anticoccidióticas con el agua para beber es
ventajosa cuando se emplean los compuestos con fines te-
rapéuticos. Es conveniente preparar polvos dispersables
o hidrosolubles, donde el coccidiostático se halla ínti-
10 mamente disperso en un vehículo adecuado, como dextrosa
o sacarosa, a concentraciones de un 0,3% a un 25% en peso.
Luego, el avicultor puede agregar convenientemente estos
sólidos al agua para beber.

Además de piensos para aves con una pequeña can-
15 tidad de compuesto de la fórmula I como anticoccidiótico
eficaz, de conformidad con otro aspecto de este invento
pueden prepararse composiciones como suplemento de pien-
sos para aves, con el 2-substituto-4-aminobenzoato de le-
vialquilaminoalquilo o un acilamino- o alquilaminoderiva-
20 do del mismo íntimamente disperso en un diluyente o vehí-
culo no tóxico o mezclado con él. El vehículo utilizado
en estos suplementos debe ser uno en que el coccidiostá-
tico sea estable, compatible con un pienso completo para
aves, y que pueda administrarse a éstas sin peligro. Es-
25 tos suplementos de piensos, que contienen una proporción
de coccidiostático bastante más alta que la agregada a los
piensos completos, se mezclan con el pienso. Para conse-
guir una distribución uniforme del coccidiostático en el
pienso completo, es costumbre practicar una dilución en
30 la que el suplemento se mezcla con una porción del pienso,
y esta mixtura previa se añade luego al resto del pienso,

280959



5 revolviendo adecuadamente. Los compuestos coccidiostáticos aquí descritos pueden formularse como suplementos de pienso con 0,25% a 30% en peso del producto. En la industria se prefiere emplear alrededor de 0'45 a 2'25 Kg. de tal suplemento por tonelada de pienso. Se aprecia, pues, que la concentración preferida de suplemento dependerá en gran parte de la proporción final que interese. Con los compuestos de este invento, se prefieren composiciones suplementarias del pienso que contengan alrededor de 0,5 a 5% en peso del ingrediente activo.

10 Los diluentes empleados de ordinario en estos suplementos de piensos para aves son agregados sólidos ingeribles por vía bucal, como granos secos de destilerías, harina de maíz o de agrios, residuos de fermentaciones, conchas molidas de ostras, arcilla de Attapulugus, granzas
 15 limpias o acemites de trigo, salvado de trigo, melazas solubles, harina de carozos de maíz, gluten de maíz, harina de embriones de maíz, sustancias vegetales comestibles, harina de soja, harina de soja descascarada, pienso molido de soja, micelios de antibióticos, cal machacada, moyuelo o farro de soja, y similares. En el presente invento se prefiere, aunque no es esencial, emplear como excipiente cereales o sustancias vegetales.

25 Suplementos típicos de pienso con un compuesto de la fórmula I son los siguientes:

	<u>Kgs.</u>
A. 2-etoxi-4-aminobenzoato de dietilaminoetilo	1'13
Harina de embriones de maíz	20'40
Granos de maíz de destilerías	23'80
30 B. 2-etoxi-4-aminobenzoato de dietilaminopropilo	0'045
Granzas limpias de trigo	22'68
Harina de soja	22'63

280959



Kgs.

	C.	2-etoxi-4-benzamidobenzoato de dietilaminopropilo	0'22
		Granos secos de maíz de destilerías	45'13
5	D.	2-metoxi-4-acetamidobenzoato de dimetilaminopropilo	0'34
		Amprolium	11'34
		Pienso de gluten de maíz	33'68
10	E.	2-etoxi-4-metilaminobenzoato de dimetilaminoetilo	4'53
		Moyuelo de soja	27'25
		Harina de soja descascarada y tostada	13'60

Los 2-levialcoxi-4-amino benzoatos y 2-levialqueni-
 niloxi-4-aminobenzoatos de levialquilaminoalquilo y sus
 derivados alquilamínicos y acilamínicos, que han resulta-
 do ser compuestos coccidiostáticos muy activos de conformi-
 dad con este invento, pueden emplearse como único coccidi-
 ostático para administrar a las aves. Pero estas substancias
 son eficaces sobre todo contra las especies E.maxima
 y E.brunetti, y no tanto como otros coccidiostáticos con-
 tra E.tenella y E.necatrix. Por ello, una variante prefe-
 rida del invento consiste en administrar los coccidiostá-
 ticos de la fórmula I anterior en unión de otro u otros
 anticoccidióticos muy eficaces contra E.tenella y E.neca-
trix. Ejemplos de estos últimos son amprolium, nicarba-
 cina, glicarbilamida, 3,5-dinitrobenzamida y 2-metil-3,5-
 dinitrobenzamida. En consecuencia, uno de los fines de
 este invento es proporcionar composiciones anticoccidió-
 ticas de gran actividad y polivalencia que comprenden un
 compuesto de la fórmula I y al menos otro anticoccidióti-
 co. En muchos casos, tal combinación es más eficaz de lo
 que podría esperarse de la actividad de uno u otro compo-
 nente solo.



Los siguientes ejemplos se exponen a título de ilustración y no de limitación.

EJEMPLO 19

5 Se determinó la actividad anticoccidiótica de los compuestos descritos como sigue:

10 Se pesaron pollos White Leghorn de pura raza en grupos de tres, se pusieron en jaulas con piso de alambre, y se cebaron a discreción empleando una ración tipo de laboratorio con concentraciones graduales de compuestos de ensayo mezcladas inmediatamente antes de usarlas. Aves testigos normales e infectadas recibieron la ración de base sin tales compuestos. El segundo día del ensayo se inocularon los pollos por vía oral con 100.000 coccistos esporulados de Eimeria maxima. El sexto día después de la inoculación, se sacrificaron y pesaron todas las 15 aves supervivientes. Los intestinos delgados se reunieron en agua y se homogeneizaron en una mezcladora. Se examinaron dos porciones del homogenato en unhemocitómetro, para descubrir coccistos; su número total fué menor de 30, y el compuesto se estimó activo. 20

A continuación se relaciona la actividad de los compuestos ensayados, a la dosis mínima de actividad respectiva:

25	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis (% en peso) en el pienso</u>
	Fosfato de 2-etoxi-4-aminobenzoato de dietilaminoetilo	0,00025
	Clorhidrato de 2-etoxi-4-aminobenzoato de dietilaminopropilo	0,00025
30	Clorhidrato de 2-metoxi-4-aminobenzoato de dimetilaminoetilo	0,005



Clorhidrato de 2-metoxi-4-aminobenzoato de dimetilaminopropilo

0,001

EJEMPLO 2º

Una solución de 3,31 g. de clorhidrato de 2-eto-
 5 xi-4-aminobenzoato de dietilaminopropilo en 25 ml. de agua
 se neutraliza con 4 ml. de solución 2,5n de hidróxido só-
 dico. A esta solución neutralizada se añaden simultánea-
 mente, agitando con energía, una solución de 1,4 g. de
 cloruro de benzoilo en 10 ml. de éter y otra de 4 ml. de
 10 hidróxido sódico 2,5n. Terminada la mezcla, precipita 2-
 etoxi-4-benzamidobenzoato de dietilaminopropilo. El só-
 lido se recupera por filtración, y se purifica cristali-
 zando en etanol acuoso.

Se obtienen otros 4-acilaminocompuestos a partir
 15 del respectivo 2-levialcoxi-4-aminobenzoato de dialqui-
 laminoalquilo por el procedimiento que antecede, utili-
 zando un cloruro de acilo correspondiente al compuesto
 buscado. Así, reemplazando en el anterior ejemplo el
 cloruro de benzoilo por cloruro de acetilo, se obtiene
 20 2-etoxi-4-acetamidobenzoato de dietilaminopropilo.

-----: N O T A :-----

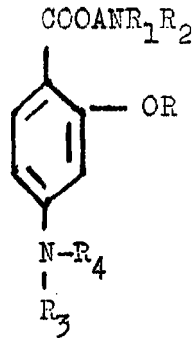
Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para el tratamiento y la preven-
 ción de la coccidiosis en las aves, caracterizado por ad-
 25 ministrarse por vía oral a las aves propensas a esta infec-
 ción una cantidad anticoccidiotica de un éster terciarioal-
 quilico de la estructura representada en la fórmula siguien-
 te, o una sal de adición no toxica del mismo

14 SEP 1963

- 11 -

280959



5 en la que R se elige de la clase integrada por los grupos levialquilo y levialquenilo; A es un levialquileno; -NR₁R₂ se elige de la clase consistente en dilevialquilamino, 1-piperidilo, 1-pirrolidilo y 4-morfolinilo; y R₃ y R₄ se eligen de la clase integrada por hidrógeno, levialquilos, levialcanoilos y aroilos.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque el compuesto anticoccidiotico se administra a las aves dispersándolo en el mismo pienso o bebida que se suministra usualmente a las mismas.

15 3.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto anticoccidiotico se dispersa en el pienso o bebida en una proporción mínima de 0'0001% en peso.

20 4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto anticoccidiotico que se dispersa en el pienso es un 4-levialquilamino-2-levialcoxibenzoato de terciaminoalquilo.

25 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto anticoccidiotico que se dispersa en el pienso es un 4-levialcanoilamino-2-levialcoxibenzoato de terciaminoalquilo.

280959



6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto anticoccidiotico que se dispersa en el pienso es un 4-amino-2-levialcoxibenzoato de terciaminoalquilo.

5 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto anticoccidiotico que se dispersa en el pienso es una sal de adición no tóxica de 2-etoxi-4-aminobenzoato de dietilaminoetilo.

10 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto anticoccidiotico que se dispersa en el pienso es una sal de adición no tóxica de 2-etoxi-4-aminobenzoato de dietilaminopropilo.

15 9.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto anticoccidiotico que se dispersa en el pienso es 2-etoxi-4-acetamidobenzoato de dietilaminoetilo.

20 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto anticoccidiotico se administra a las aves distribuyéndolo en un vehículo apropiado para constituir un suplemento de pienso que se adiciona al pienso suministrado usualmente a las aves.

25 11.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 10, caracterizado porque el vehículo en el que se distribuye el compuesto anticoccidiotico es un producto vegetal.

12.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 10 y 11, caracterizado porque el vehículo en el que se distribuye el compuesto anticoccidiotico es un producto cereal.

30 13.- Procedimiento para el tratamiento y la pre-

280959



vención de la coccidiosis en las aves.

Esta memoria consta de trece páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 14 SEP. 1962

P. A.