

5 MAR. 1963

P.- 23.806

A 66.673  
Case 18198 MB(LJR)



283231

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 10 de Diciembre de 1962, con el No. 283.231

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteameri  
cana, establecida en Berdan Avenue, Township of Wayne,

Nueva Jersey, Estados Unidos de América, por:

"UN METODO DE PREPARAR UNA COMPOSICION TERAPEUTICA"

Este invento se refiere a nuevas composiciones y  
nuevos métodos de administración. Más particularmente, se  
refiere a compuestos de estirilquinolino sustituidos y a  
un vehículo, útiles en el control y el tratamiento de hel  
5 mntiasis en animales de sangre caliente.

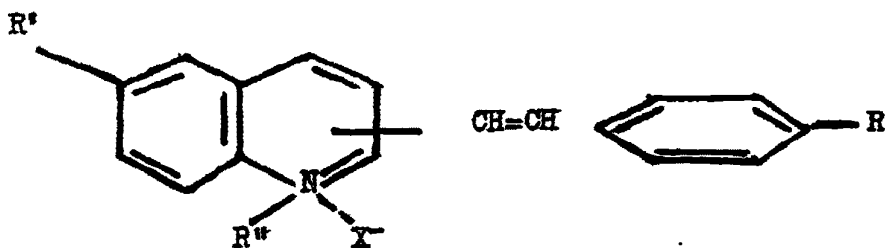
Las pérdidas originadas por las infecciones de hel  
mintos en el ganado alcanzan varios millones de dólares  
anuales. Por consiguiente, interesa mucho poder disponer  
en la práctica zootécnica de una composición antihelminti  
ca efectiva a un coste relativamente bajo.

10



Las nuevas composiciones del presente invento tienen como ingrediente activo compuestos de estililquinolino de la fórmula:

5



10

donde R se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno y grupos dialcohidramino bajos, R' se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y radicales metilo, R'' es alcohol bajo y X es un anión. La cadena lateral estililo está unida a la quinolina sustituida en la posición 2 ó la 4. Los aniones pueden ser, por ejemplo, cloruro, yoduro, bromuro, RO<sub>3</sub> donde R es alcohol, etc.

15

20

Nosotros hemos encontrado que nuestras nuevas composiciones son altamente eficaces y poseen ventajas sobre los antihelmínticos corrientemente usados. Por ejemplo, las nuevas composiciones de este invento son efectivas contra las fases larvales migratorias del ascáride del cerdo, Ascaris suum, y previenen, por tanto, el daño extensivo del hígado y la neumonía verminosa y la pérdida de peso en el cerdo. Por otra parte, los antihelmínticos de uso comercial son inefectivos contra la fase larval de ascárides que causan más morbilidad y mortalidad que las adultas en el cerdo, particularmente en cerdos jóvenes.

25

30

Las nuevas composiciones de este invento son muy efectivas contra las fases larvales y contra las adultas de anquilostoma y contra ascárides en perros, mientras que la mayoría de los agentes terapéuticos corrientes son



efectivos solamente contra gusanos adultos.

5 Una gran parte de la mortalidad, la morbilidad y otras manifestaciones patológicas de las infecciones de anquilostoma son causadas por anemia grave resultante de la sangre succionada por los anquilostomas inmaduros en las etapas anteriores a la manifestación de las infecciones. Los antihelmínticos corrientemente usados no previenen la mortalidad resultante de infecciones graves de gusanos jóvenes, a causa de que aquellos tratamientos son efectivos únicamente contra los adultos. Las dosis efectivas de los compuestos de este invento eliminan las larvas antes de que estén chupando sangre. Cuando los ingredientes activos de este invento se dan en dosis, repetidas diariamente, de bajo nivel, en el pienso, sirven como control profiláctico contra helmintos, tal como ascárides, 10 anquilostoma y otros helmintos, en los animales de sangre caliente.

20 Las nuevas composiciones son muy activas cuando se administran de varios modos, tal como en los piensos, cápsulas, en bebidas y otras varias formas farmacéuticas que se describen más adelante.

25 Se ha encontrado que las composiciones antihelmínticas de este invento son efectivas contra los helmintos gastrointestinales de los óvidos. Una purga oral que contenga 2,57 gramos de yoduro de 1-metil-2-(p-dimetilamino-estiril)-quinolinio (equivalente a 100 mg./kg. de peso corporal) fue efectiva en 100% en la eliminación de ascáride Trichuris ovis, de corderos con infección natural.

30 El componente activo de las nuevas composiciones puede estar presente en cantidades desde, aproximadamente,



10 mg. a 40 gr., pero los límites preferidos son entre, aproximadamente 20 mg. y 30 gr. en un vehículo comestible, según sea el animal que haya que tratar y el modo de administración. Cuando el vehículo comestible es un pienso, el ingrediente activo no debe exceder de 0,2% de la ración diaria total. Las composiciones contienen igualmente varios vehículos farmacéuticos, que pueden ser, por ejemplo, disolventes líquidos no tóxicos, gomas, gomas de celulosa, proteínas tratadas, tal como de soja y cacahuate, varios cereales, por ejemplo, germen de trigo, harina de arroz, harina de patata, maíz y pienso per se.

Hemos encontrado que suele ser conveniente la administración continua a largo plazo en el pienso del ganado o de animales de granja para mantener la infección y como medida profiláctica para mantener los animales en buen estado.

La preparación de la mayoría de estos compuestos está descrita en la bibliografía química, por ejemplo. J. Am. Chem. Soc. 77,1687(1955) y posteriormente en los ejemplos.

Los ejemplos siguientes ilustran métodos representativos por los cuales pueden prepararse los componentes activos de las composiciones presentes.

#### Ejemplo 1

Preparación de cloruro de 1-metil-2-(p-dimetilaminoetil)-quinolinio

Se calientan a reflujo durante 15 horas cloruro de 1-metilquinaldinio (77,5 gr.), p-dimetilaminobenzaldehído (59,7 gr.), 350 ml. de alcohol etílico y 1 ml. de



piperidina como catalizador. Al cabo de este tiempo se de  
ja enfriar la solución algo y se añaden 175 ml. de aceta-  
to de etilo para disminuir la solubilidad del producto.  
Después de que la solución se ha enfriado a la temperatu-  
ra ambiente, se separa por filtración la primera cosecha  
de cristales (23,6 gr.) y se recupera la segunda cosecha  
(35,8 gr.) reduciendo el volumen de licor madre. Del resi-  
duo de licor madre se extrae una tercera cosecha de cris-  
tales (22,8 gr.). Las tres cosechas de cristales se jun-  
tan y se cristalizan tres veces: la primera de etanol y  
acetato de etilo; luego de cloroformo y acetato de etilo,  
y, finalmente, de metanol y dioxano, dando un producto  
analíticamente puro.

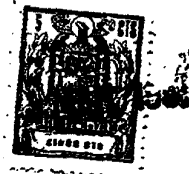
### Ejemplo 2

#### Preparación de yoduro de 1-metil-2-(p-dimetilaminoestiril)- quinolinio

Usando los métodos descritos en J. Am. Chem. Soc.  
77, 1687 (1955) y los descritos en Helv. Chim. Acta 18,  
1395-1413 (1935), se prepara el compuesto anterior de la  
manera siguiente. Se calientan a reflujo una cantidad de  
medio mol de yoduro de 1-metilquinaldino y p-dimetilami-  
nobenzaldehído, otro medio mol, en 500 ml. de alcohol, du-  
rante 12 horas, usando 1 ml. de piperidina como cataliza-  
dor. La mezcla de reacción se deja después enfriar y el  
producto se filtra, dando 150 gr. del material cristalino.

### Ejemplo 3

#### Preparación de metil sulfato de 1-metil-2-(p-dimetilami- noestiril)-quinolinio.



5 Se calientan a reflujo metil sulfato de 1-metil-  
quinaldínico (80,8 gr.) y p-dimetilaminobenzaldehído  
(44,7 gr.) en 500 ml. de etanol durante 24 horas. La mez-  
cla se enfría y la primera cosecha de cristales se separa  
por filtración. Se obtiene una segunda cosecha de crista-  
les disminuyendo el volumen de licor madre. Las dos cose-  
chas se juntan (total 90 gr.) y se recristaliza dos veces  
de etanol dando un producto que acusa valores analíticos  
iguales que los del producto buscado.

10

#### Ejemplo 4

#### Preparación de cloruro de 1-metil-2-(p-dietilaminoestiril)- quinolinio

15 Se añaden, sobre 100 ml. de etanol, p-dietilamino  
benzaldehído (17,7 gr.), cloruro de 1-metil quinaldínico  
(19,4 gr.) y 1 ml. de piperidina, y la mezcla se calienta  
a reflujo durante 24 horas. La solución se añade luego so-  
bre 1000 ml. de dioxano y se hierve durante 10 minutos,  
y luego se enfría. Se añade suficiente éter a la solución  
20 enfriada para producir precipitación y se separan por fil-  
tración los cristales que precipitan. Se obtienen cose-  
chas adicionales reduciendo el volumen del licor madre,  
alcanzando el rendimiento total 15 gr. El análisis elemen-  
tal establece la identidad del producto.

25

Los siguientes ejemplos ilustran el nuevo efecto  
antilarval del tratamiento y las composiciones de este in-  
vento, así como su efecto adulticida contra varios helmin-  
tos.

#### Ejemplo 5

30

La Tabla I que se da a continuación muestra el



elevado grado de eficacia larvicida del cloruro de 1-metil-  
2-(p-dimetilaminoestiril)-quinolinio contra larvas migra-  
torias destructivas de Ascaris suum en cerdos. Se obtuvie-  
ron datos con cerdos que habían sido infectados experimen-  
talmente con 50.000 huevos infectivos, aproximadamente. El  
5 tratamiento, en grupos experimentales, se dio continuamen-  
te en la ración diaria total, empezando un día antes de  
la inoculación. Las concentraciones de 0,03 y 0,015% de  
la droga fueron altamente efectivas para prevenir daños  
10 del hígado y los pulmones, y para eliminar las larvas en  
el intestino delgado. Los cerdos no tratados acusaron un  
estado patológico grave del hígado y los pulmones y un  
gran número de larvas en la autopsia. Los animales de con-  
trol desarrollaron también neumonía verminosa, llamada co-  
múnmente "thumps", como resultado de las larvas migrato-  
rias. Este elevado grado de actividad larvicida ascáride  
15 no se había referido nunca antes de ahora con ningún anti-  
helmíntico corriente, y este nuevo efecto protegerá consi-  
derablemente a los cerdos jóvenes contra la fase de máxi-  
ma nocividad de las infecciones ascárides de cerdos.  
20

TABLA I

Efectos antihelmínticos de cloruro de 1-metil-2-(p-dimetilaminoestiril)quinolino contra fases larvales de Ascaris suum en cerdos

Mg./kg. de peso corporal	<u>Dosis diaria en pienso de cerdo</u>			<u>Daño del hígado</u>		<u>Eficacia</u>		<u>Control de larvas en el intestino.</u>	
	Promedio % de dieta	Nº de días a	Nº de cerdos	Nº de manchas en el hígado	% reducción	Intensidad	% reducción	Nº promedio	Reducción
25	0,03	3	6	14	96	0	100	0	100
12,5	0,015	9	3	0	100	0	100	0	100
0 <sup>b</sup>	---	-	5	342	---	Grave	---	1540	---

a: Tratamiento iniciado un día antes de la inculcación de cerdos con 50.000 huevos infectivos, aproximadamente, de A. suum

b: Control sin tratar.



203231

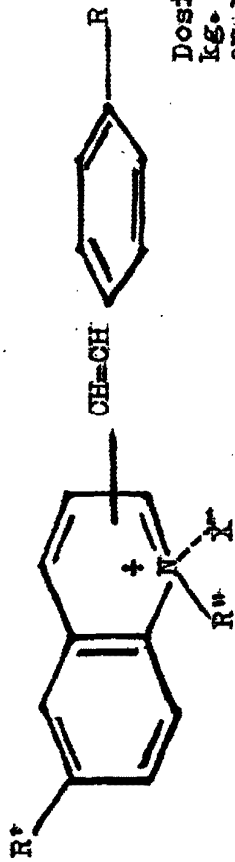


Ejemplo 6

Las pruebas experimentales han demostrado que la  
reducción en la intensidad de patología hepática causada  
por larvas migratorias de ascárides en cerdos es un medio  
efectivo para evaluar y comparar la actividad de las com-  
posiciones de este invento. La Tabla II muestra los resul-  
tados de varios experimentos realizados con cerdos infec-  
tados con unos 50.000 huevos infectivos. El pienso medic-  
nado se empezó un día antes de la inoculación y se repi-  
tió durante tres días. Los datos de la Tabla II muestran  
que las composiciones varían en cuanto a eficacia y que  
la concentración de máxima eficacia está comprendida en-  
tre 0,004 y 0,06% de dieta diaria.

TABLA II

Efectos de compuestos de estirilquinolinio en la reducción del daño del hígado causado por larvas migratorias de Ascaris suum en cerdo.



Dosis diaria (mg./kg. peso corporal) en pienso para tres días

% aprox. de la dieta diaria

Reducción % de daño del hígado  $\Sigma$

Posición del grupo estirilo

Sustituyentes R'

X

Compuesto R

Compuesto	R	Sustituyentes R'	X	Posición del grupo estirilo	Dosis diaria (mg./kg. peso corporal) en pienso para tres días	% aprox. de la dieta diaria	Reducción % de daño del hígado $\Sigma$
A	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	2	12,5 <sup>a</sup>	0,03	96
B	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	I	2	25	0,03	94
C	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> SO <sub>4</sub>	2	5 <sup>b</sup>	0,004	98
D	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	I	4	25	0,03	77
E	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	I	2	12,5	0,015	95
F	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	I	2	5	0,015	100
G	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	2	12,5	0,015	99
H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>4</sub>	2	12,5	0,015	98
J	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	I	2	25	0,03	89
K	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	2	50 <sup>a</sup>	0,06	75

$\Sigma$ : Comparado con controles sin tratar. Las cifras que figuran a la derecha son de dosis diarias y % de la dieta indicada a la derecha en las columnas precedentes.

a: 9 días de pienso medicinado

b: 15 días de pienso medicinado.





### Ejemplo 7

Los ensayos con perros infectados experimentalmente con 100-200 anquilostomas y tratados varios días después de inoculación muestran que las composiciones de este invento son muy efectivas contra las fases larval y adulta de anquilostoma caninos así como ascárides de cerdo. La Tabla III muestra la eficacia del cloruro de 1-metil-2-(p-dimetilaminoestiril)-quinolinio cuando se da repetidamente en bajas concentraciones en el pienso o en una sola dosis en cápsula. El efecto anti-larval se determinó comparando el número de gusanos en los perros tratados con los encontrados en 16 perros sin tratar que acusaban un promedio de 155 anquilostomas por perro. La eficacia contra anquilostomas adultos se determinó por comparación de los recuentos por gramo de huevo de pretratamiento de un perro, con el número de gusanos encontrado en la autopsia.

TABLA III

Efectos antihelmínticos de cloruro de 1-metil-2-(p-dimetilaminoestiril)-quinolino contra el anquilostoma Ancylostoma caninum en perros

Dosis diaria mg./kg (peso corporal)	% aprox. dieta total	Método de administración Número de dosis día rias	Vehículo <sup>a</sup>	Número de perros	Edad de la infección de anquilostoma tratada (días)	% promedio de gusanos eliminados
15		1	Cápsula	2	7	98
5	0,01	3		2	6-8	90
5	0,01	5		2	1-5	99
5	0,01	5		2	6-10	99
12	0,002	10		6	1-10	82
4	0,005	10		9	1-10	90
4	0,01	10		6	1-10	99
6	0,01	10		2	1-10	99
			Harina para perros seca			
5		1	Cápsula	6	Fases larveles parásitas	
2-2,5	0,005	7		5	> 28	97
4	0,01	7		2	> 28	99
					> 28	100

a: Pienso comercial enlatado para perros, mientras no se indique otra cosa

> : mayor que



283231



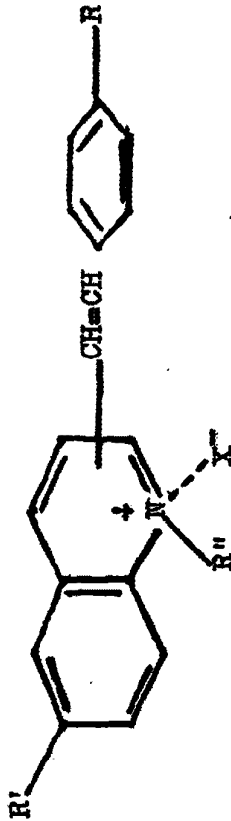
Ejemplo 8

Los datos experimentales de otros perros infectados experimentalmente con anquilostoma muestran que un cierto número de composiciones diferentes del invento poseen actividad antianquilostoma, tanto como tratamientos terapéuticos simples como por tratamiento profiláctico repetido contra adultos y larvas. En la Tabla IV se comparan sus actividades relativas.

5

TABLA IV

Efectos de composiciones de estirilquinolinio de este invento contra fases larvales y adultas del anquilostoma, *Ancylostoma caninum* en perros.



Eficacia con relación a cloruro de 1-metil-2-(p-dimetilaminoestiril)-quinolinio Tabla. III<sup>a</sup>

Compuesto	R	Sustituyentes R''	X	Posición del grupo estirilo	Dosis oral simple en cápsula contra gusanos adultos	Dosis repetidas en pienso contra adultos y larvas
A	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	2	1,0	1,0
B	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	I	2	0,75	0,75
C	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> SO <sub>4</sub>	2	0,75	0,75
E	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	I	2	0,5	—
F	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	I	2	1,0	>0,5 < 1
K	Cl	H	Cl	2	0,5	0,2
L	Br	H	Cl	2	0,1	—
M	H	H	I	2	0,1	0,1

a: Compara con dosis mínimas altamente efectivas dadas en la Tabla III





Ejemplo 9

En ensayos con perros infectados naturalmente con ascárides caninos, se demostró la eficacia de los compuestos de este invento contra ascárides maduros. La Tabla V presenta estos datos que muestran la actividad anti-ascáride de dosis únicas de alta concentración y de dosis repetidas de baja concentración de tres análogos.

5

TABLA V

Efectos de composiciones de estirilquinolínico de este invento contra los ascáridos, Toxocara canis y Toxascaris leonina en perros

Compuesto (Identificado en la Tabla II)	Nº de perros	Dosis mg./kg. corporal	% dieta total	Nº de dosis	Método de administración	Nº total de ascáridos Eliminado	% eficiencia
A	2	20	0,04	30	Dosis repetidas. <sup>a</sup>	0	100
	2	15	0,03	30	Dosis repetidas. <sup>a</sup>	0	100
	2	10	0,02	30	Dosis repetidas. <sup>a</sup>	0	100
	2	0	0	0	Controles sin tratar	5	---
B	1	50	---	5	Una dosis, cápsula	3	63
	2	5	0,01	5	Dosis repetidas. <sup>a</sup>	4	77
E	2	50	---	---	Una dosis, cápsula	4	83

a: Una vez al día en el pienso.

b: Ascáridos encontrados en las heces en los 3 primeros días de un tratamiento de 30 días.

c: Ascáridos encontrados en las heces en los 13 primeros días de un tratamiento de 30 días.



203231



Ejemplo 10

Se encontró que las composiciones de este invento eran muy efectivas contra infecciones experimentalmente establecidas de Trichostrongylus colubriformis en ovinos. Como el método usual de tratar el ganado ovino ha sido por vía oral, mediante una suspensión de purga acuosa, las composiciones activas de este invento se formularon y se administraron de este modo después de un pretratamiento de purga de 1 cc. de solución de sulfato de cobre al 10%. Se determinó el efecto de cada tratamiento por un ensayo crítico en el que se comparaba el número de gusanos eliminado en las heces del ovino con el número retenido en el animal en la autopsia. La Tabla VI muestra el elevado grado de eficacia de las composiciones contra este nematodo gastrointestinal de ganado ovino.

283231

TABLA VI

Efectos de composiciones de estirilquinolinio de este invento contra Trichostrongylia colubriformis en ovinos

Compuesto (Identificado en la Tabla II)	Dosis oral mg./kg. peso corporal	Nº de gusanos		% Eficacia
		Eliminados	Retenidos	
A	25	3760	610	86
B	100	2550	0	100
	50	8420	280	97
	50	4975	970	84
	50	6150	500	93
J	60	2500	0	100



283234

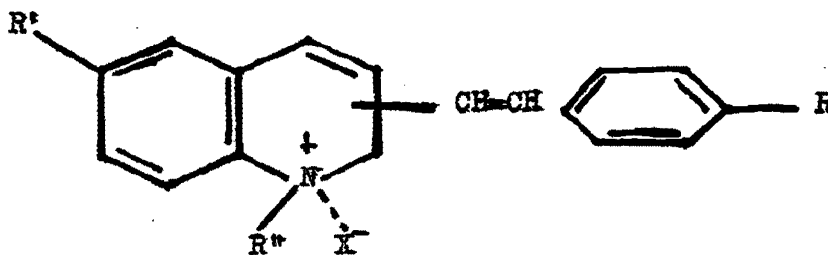


La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 26 de Enero de 1962, bajo el número 169.083, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presenten para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

I. Un método de preparar una composición terapéutica útil en la eliminación de helmintos en animales de sangre caliente y en forma dosificada caracterizado por mezclar un vehículo comestible con una cantidad comprendida entre 10 mg. y 40 gr. de un compuesto de estirilquinolinio que tiene la fórmula



donde R es hidrógeno, halógeno o un grupo dialcohilamino bajo, R' es hidrógeno o un radical metilo, R'' es un radical alcohilo bajo, K<sup>-</sup> es un anión, y estando el sustituyente estirilo unido al anillo quinolinio en la posición 2 ó en la 4.

283231



2. Un método de preparación de una composición terapéutica según se reivindica en la reivindicación 1, en el que el vehículo es un vehículo farmacéutico y la forma de dosificación es una tableta.

5

3. Un método según se reivindica en la reivindicación 1, en el que el vehículo es un vehículo farmacéutico y la forma de dosificación es una cápsula.

10

4. Un método según se reivindica en la reivindicación 1, en el que el vehículo comestible es piense y la concentración del ingrediente activo en la ración diaria total no excede de 0,2%.

5. Un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R es un radical dimetilamino.

15

6. Un método de preparar una composición terapéutica.

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

20

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

Madrid,

5 MAR. 1963

Alberto de Euzkadi  
por el autor

283231