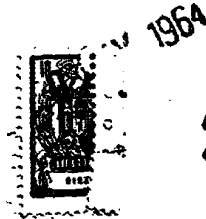


9 MAY. 1964

P. - 86.434

B 162



297752

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 18 de marzo de 1964, con el núm. 297.752

en

E S P A Ñ A

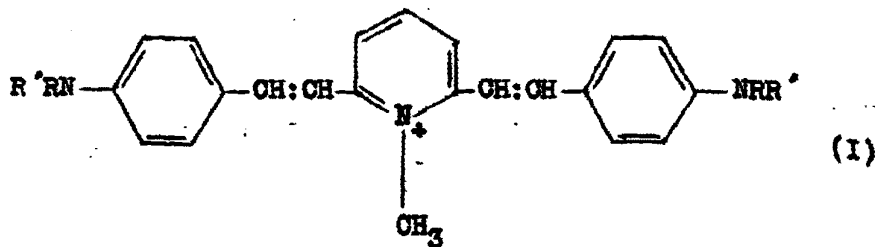
por VEINTE años

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

"UN METODO PARA LA PREPARACION DE UNA NUEVA SAL DE UN CATION DE DIESTILBAZOL CUATERNARIO"

Esta invención se refiere a sales de los cationes de diestilbazol cuaternario de la fórmula I, que tienen actividad antihelmíntica contra los gusanos nemátodos parásitos de los mamíferos.

5

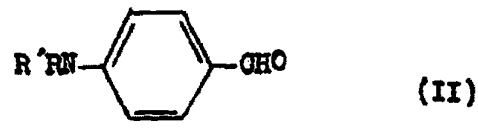


10



En ésta y en las fórmulas subsiguientes, R es metilo o etilo y R' es un radical de hidrocarburo alifático que tiene de 3 a 5 átomos de carbono, el cual puede ser de cadena recta o ramificada, saturado o no saturado. Los cationes en los cuales R es metilo, tienen unos índices terapéuticos especialmente ventajosos.

Las sales de los cationes de diestilbazol de la fórmula I se preparan por condensación, en presencia de un catalizador básico, de una sal de 2,6-lutidina meto-cuaternaria con aproximadamente dos equivalentes de un para-aminobenzaldehído de la fórmula II.



El metanol es conveniente y satisfactorio como disolvente para la reacción, pero se pueden utilizar otros alcoholes. El catalizador básico es, convenientemente, piperidina, pirrolidina, 1-metilpirrolidina, dimetilamina o una amina de tamaño molecular y basicidad comparables.

Las sales de los cationes de diestilbazol de la fórmula I son sólidos muy coloreados con un intenso color rojo en solución. Sin embargo, muchas otras sales (por ejemplo, los ioduros) son casi completamente insolubles en agua y, por consiguiente, la capa acuosa permanece casi incolora en presencia de la sal sólida. Las sales que contienen aniones más pequeños, tales como cloruro, son apreciablemente más solubles.



La actividad antihelmíntica de las sales reside en el catión de diestilbazol de la fórmula I, siendo de menor importancia la identidad del anión asociado a él, siempre que sea farmacológicamente aceptable y que proporcione una sal con propiedades físicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales del catión diestilbazol preparadas por la reacción de condensación, contienen el anión asociado con el catión de 2,6-lutidina cuaternaria de la fórmula II. Este anión corresponde, convenientemente, al grupo éster reactivo X en el reactivo de la fórmula  $\text{CH}_3\text{X}$  empleado para cuaternizar la 2,6-lutidina. Por lo tanto, el anión es por lo común ioduro, bromuro, cloruro, metilsulfato o un hidrocarburo-sulfonato, tal como tolueno-para-sulfonato o metano sulfonato, que corresponde a valores de X utilizables. Si se desea, el anión asociado con el catión de 2,6-lutidina cuaternaria puede ser intercambiado mediante una reacción de doble descomposición. Por ejemplo, si el anión ha de ser ioduro o metilsulfato, se utiliza para cuaternizar la 2,6-lutidina ioduro de metilo o sulfato de dimetilo, respectivamente; y si está preparado el ioduro, pero se desea el cloruro, la doble descomposición puede ser efectuada por calentamiento del ioduro con cloruro de hidrógeno metanólico.

De manera similar, el anión contenido en las sales de los cationes de diestilbazol de la fórmula I puede ser intercambiado mediante una reacción de doble descomposición, por ejemplo, con una sal tal como la sal de plata del anión deseado. De esta manera, se pueden emplear aniones tales como lactato, citrato, acetato e



isetonato para obtener sales del catión de diestilbazol más solubles. A la inversa, la doble descomposición con sales solubles de otros aniones, tales como embonato, los naftoatos, 2-hidroxi-3-naftoato y los naftaleno-sulfonatos, proporciona sales de diestilbazol que tienen solubilidades aún más bajas.

Se ha descubierto que las sales de los cationes de diestilbazol de la fórmula I son de actividad especialmente elevada contra el parásito nemátodo muy resistente Nippostrongylus brasiliensis (N. muris) en las ratas jóvenes. La actividad contra este parásito es frecuentemente un índice de la actividad contra parásitos nemátodos importantes desde el punto de vista económico, tales como los anquilostomas en el perro y en el hombre. De hecho, se ha observado la buena actividad contra el anquilostoma Ankylostoma caninum y, también, contra el ascáride Toxocara canis, en los perros tratados con sales que contienen aniones de la fórmula I.

Algunas sales de diestilbazol afines, el ioduro de 1-metil-2,6-bis-(p-dimetilaminoestiril)piridinio, el ioduro de 1-metil-2,6-bis-(p-dietilaminoestiril)piridinio y el ioduro de 1-etil-2,6-bis-(p-pirrolidinoestiril)piridinio, han sido ya presentadas específicamente como muy activas contra las infecciones naturales de la lombriz del ratón Syphacia obvelata lo que indica con frecuencia también actividad contra la lombriz del hombre Enterobius vermicularis. El primero de estos compuestos se declaró también como activo contra las infecciones naturales de diversos nemátodos en los perros, gatos y monos. En comparación con estos compuestos, las sales de

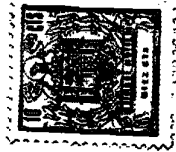


los cationes de la fórmula I tienen índices quimio-  
péuticos inferiores contra la lombriz, pero una activi-  
dad mucho mayor contra el Nippostrongylus brasiliensis  
y contra el anquilostoma de los perros. Una dosis tera-  
péuticamente eficaz es de 1 a 20 mg/Kg de peso del cuer-  
po.

Para el tratamiento de las infecciones producidas  
por nemátodos, las sales de los cationes de diestilba-  
solde la fórmula I se administran convenientemente por  
la boca, por ejemplo como suspensiones acuosas. Pueden  
ser presentadas con un vehículo farmacéuticamente acep-  
table para ello, en una composición farmacéutica prepa-  
rada por cualquier método conocido, tal como por mezcla.  
Finos polvos o gránulos de las sales pueden contener  
agentes diluyentes, dispersantes y tensioactivos; pue-  
den ser presentadas en una poción o brebaje, como sus-  
pensión en agua o como jarabe o como aceite, o en una  
emulsión de aceite en agua, y se pueden incluir también  
agentes aromatizantes, conservadores, de suspensión,  
espesantes y emulsificantes; pueden ser presentadas en  
tabletas, y pueden incluirse también agentes aglomeran-  
tes y lubricantes; pueden ser presentadas en cápsulas  
o en sellos en estado seco o en suspensión, y se puede  
incluir un agente de suspensión; y pueden ser presenta-  
das en forma de alimento para el consumo por el mamífe-  
ro infectado de nemátodos. Los gránulos y las tabletas  
pueden estar recubiertos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Las  
temperaturas están indicadas en grados Celsius.

30



### Preparación de los para-aminobenzaldehidos

Se añadió lentamente y con agitación, durante 5 a 10 minutos, cloruro de fosforilo (61.5 g, 0.4 moles) a dimetilformamida (125 ml) enfriada a baja temperatura. Una vez terminada esta adición, se añadió N-metil-N-n-propilaminilina (60 g, 0.4 moles) agitando y enfriando durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó durante 15 minutos a la temperatura ambiente y, seguidamente, se calentó a 100° C durante 2 horas. La mezcla se vertió sobre hielo y se llevó a un pH 11 aproximadamente mediante la adición de hidróxido sódico acuoso al 50 % (100 ml). El producto se separó en forma de aceite, el cual fué recogido en éter, secándose la solución etérea sobre carbonato potásico, filtrándola y evaporándola. La destilación del residuo proporcionó para-N-metil-N-n-propilaminobenzaldehido (58 g).

Cloruro de fosforilo (56 g, 0.36 moles) fué añadido con agitación a lo largo de 5 minutos, sobre dimetilformamida (95 ml) enfriada a baja temperatura. Seguidamente, se añadió N-etil-N-n-propilaminilina (50 g, 0.3 moles). Esta mezcla se dejó durante 15 minutos a la temperatura ambiente y se calentó durante 3 horas a 100° C. La mezcla se vertió sobre hielo y se alcalinizó con solución acuosa de hidróxido sódico al 50 % (80 ml). El producto se separó en forma de aceite, el cual fué recogido en éter y secado sobre carbonato potásico anhidro. Después de destilación, el rendimiento de para-N-etil-N-n-propilaminobenzaldehido puro fué de 45 g.

Los otros para-aminobenzaldehidos fueron preparados de manera similar.

29757



Se efectuó la N,N-dialcohilanilina con una cantidad equimolecular de cloruro de fosforilo añadido previamente a un exceso de dimetilformamida. La mezcla de reacción fué calentada durante 2 a 3 horas a 100° C y, seguidamente, se vertió sobre hielo y se alcalinizó hasta un pH superior a 11 con solución acuosa de hidróxido sódico al 50 %. El producto se separó en forma de aceite, el cual fué recogido en éter, secado y destilado.

Las propiedades de los aldehidos así preparados se indican en la siguiente tabla.

R	y	R'	Punto de ebullición	Rendimiento
metil	n-propil		189-191° a 15 mm.	80 %
metil	isopropil		166-168° a 7 mm.	80 %
15 metil	n-butil		185-188° a 10 mm.	80 %
metil	isobutil		170-173° a 6 mm.	80 %
etil	n-propil		171-173° a 7 mm.	80 %
etil	alil		175° a 6 mm.	

20

Preparación de las sales de 2,6-lutidina meto-cuaternaria

107 g (1,00 mol) de 2,6-lutidina fueron agitados y calentados hasta unos 80° C y, seguidamente, se añadieron, gota a gota, a lo largo de 30 minutos, manteniendo la temperatura a 80-90° C, 136 g (1,00 ml) de sulfato de dimetilo. Después de un período adicional de calentamiento de 3 horas a 85-90° C, se lavó la mezcla (mientras estaba todavía caliente) con tolueno (3 x 300 ml). Después de la separación final, se sometió la mezcla a destilación a vacío para eliminar las últimas trazas de tolueno. El producto

30

25752



solidificó por enfriamiento en una masa no cristalina; el producto era muy higroscópico y no pudo ser aislado por filtración. El metil sulfato de 1,3,6-trimetilpiridinio fue almacenado en un recipiente estanco al aire y  
5 utilizado sin purificación adicional; el rendimiento fue de 237 g (100 %).

Se disolvió ioduro de 1,3,6-trimetilpiridinio (10 g) en metanol (200 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno hasta que se hubieron absorbido 30 g. La solución se  
10 calentó seguidamente sobre un baño de vapor de agua, separándose gradualmente la mayor parte del disolvente por destilación. Seguidamente, se añadió cloruro de hidrógeno metanólico (10 % ; 100 ml) y se repitió el procedimiento. El matraz se evacuó sobre un baño de vapor  
15 de agua y el residuo de cloruro de 1,3,6-trimetilpiridinio era adecuado para condensación con para-aminobenzaldehidos.

Preparación de las sales de dietilbasol cuaternario

20 Una solución de ioduro de 1,3,6-trimetilpiridinio (0,01 mol) y para-N-metil-N-n-propilaminobenzaldehido (0,025 moles) en metanol (25 ml) más piperidina (3 ml) fue puesta a reflujo durante 18 horas. El producto fue precipitado por adición de exceso de éter, recogido por  
25 filtración, lavado con exceso de agua fría y, seguidamente, con éter y, finalmente, recristalizado en mezcla de metanol/éter para dar ioduro de 1-metil-2,6-bis-(p-N-metil-N-n-propilaminoetil)piridinio, de punto de fusión 198-200° C.

30 Una solución de 233 g (1,00 mol) de metilsulfato

297752



de 1,3,6-trimetilpiridinio y 443 g (3,50 moles) de para-  
(N-metil-N-n-propilamino)-benzaldehido en 2,5 litros de  
metanol más 100 ml de piperidina, fué puesta a reflujo  
durante 24 horas. Después de la eliminación del disolven-  
te y de la piperidina por destilación a vacío, se reocris-  
talizó el producto crudo por dos veces en isopropanol  
(2,0 litros por kilogramo de sólido crudo). El producto  
final metilsulfato de 1-metil-2,6-bis-(p-N-metil-N-n-  
propilaminoestiril)piridinio fué lavado por completo con  
éter y secado a vacío a 40° C; el producto pesó 370 g  
(67 % de rendimiento) y parecía estar hidratado.

Se añadió una solución de 2,50 g (0,024 moles) de  
bromuro sódico anhidro en 170 ml de agua a 20° C, a una  
solución de 11,03 g (0,020 moles) de metilsulfato de 1-  
metil-2,6-bis-(p-N-metil-N-n-propilaminoestiril)piridi-  
nio en 180 ml de etanol a 30-35° C. El sólido precipitado  
fué enfriado, lavado con agua y, seguidamente, con éter,  
y recristalizado en isopropanol (1 g por ml). El rendi-  
miento de bromuro fué de 9,9 g (95 %) que fundían a 123-  
125° C.

Una solución de 17,72 g (0,041 moles) de embonato  
disódico en 680 ml de agua a 20° C fué añadida a una so-  
lución de 44,12 g (0,080 moles) de metil sulfato de 1-  
metil-2,6-bis-(p-N-metil-N-n-propilaminoestiril)piridi-  
nio en 720 ml de etanol a unos 35° C. El sólido precipi-  
tado fué filtrado y lavado con agua y éter y, seguida-  
mente, secado a vacío a la temperatura ambiente; el pro-  
ducto crudo fué recristalizado en cloroformo (20 ml por  
gramo de sólido) para dar 49,8 g (98 %) del embonato  
(hidratado) con un punto de fusión de 223 a 227° C.



Las propiedades de las otras sales de diestilbazol cuaternario, así preparadas se indican en la tabla siguiente. Los compuestos eran todos analíticamente puros, pero los puntos de fusión están acompañados con frecuencia por descomposición y son difíciles de determinar con precisión debido al intenso color de los compuestos.

R	y	R'	Anión	P.f.	Rendimiento
metil		isopropil	I	187-189°	100 %
10	etil	n-propil	I	190-192°	90 %
	etil	alil	I	214-215°	
	metil	n-butyl	I	213-215°	100 %
	metil	isobutil	I	219-220°	90 %

15

#### Preparación de tabletas farmacéuticas

##### 1) Tableta de desintegración lenta

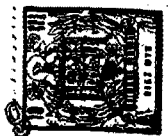
Se prepararon gránulos de

20	metil sulfato de 1-metil-2,6-bis-(p-N-metil-N-propil-aminostiril)-piridinio	53,56 mg
	Lactosa	525,0
	Sacarosa pulverizada	150
	Almidón	37,5
	Estearato magnésico	8,0

25 mediante técnicas normales de granulación con un 5 % de polivinilpirrolidona.

Estos gránulos fueron reunidos con gránulos inertes preparados con

	Lactosa	140 mg
30	Sacarosa pulverizada	40 mg



Almidón 20 mg

Estearato magnésico 2 mg

comprimiéndose la mezcla para obtener una tableta de dimensiones normalizadas de 10,2 mm de diámetro y altura.

5 La tableta fué recubierta subsiguientemente con azúcar para obtener una tableta casi esférica de 12,6 mm de diámetro.

ii) Tableta de desintegración rápida

10	Metilsulfato de 1-metil-3,6-bis-(p-N-metil-N-propil-aminocetiril)-piridinio	53,56 mg
	Lactosa	625,0 mg
	Cetrimida	1,5 mg
	Almidón	68,0 mg
	Estearato magnésico	<u>7,5 mg</u>
15		755,56

Se prepararon gránulos utilizando una solución de polivinilpirrolidona al 5 %.

Se prepararon gránulos inertes para aumentar el volumen de la mezcla, a partir de

20	Lactosa	180 mg
	Almidón	18 mg
	Estearato magnésico	2 mg

y se comprimó la mezcla para formar una tableta de 10,2 mm de diámetro y altura. Esta fué recubierta con azúcar para hacerla casi esférica y de un diámetro de 12,6 mm.

25

iii) Tabletas con núcleo

Se preparó un núcleo interior activo, a partir de Metilsulfato de 1-metil-3,6-bis-(p-N-metil-N-propil-estiril)-piridinio

30	Celulosa	100 mg
----	----------	--------



se granuló con agua y se comprimió hasta obtener un núcleo de 153,56 mg.

Se prepararon gránulos inertes a partir de

	Lactosa	600	mg
5	Almidón	120	mg
	Estearato magnésico	7,2	mg

con solución de gelatina al 10 % en alcohol acuoso y se comprimieron éstos alrededor del núcleo para obtener una tableta de 10,2 mm de diámetro y altura. La tableta fue recubierta con azúcar en una bandeja granuladora hasta que adoptó una forma casi esférica de 12,6 mm de diámetro.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el día 22 de marzo de 1963, bajo el núm. 11.566/63, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

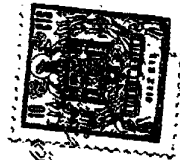
20

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

25

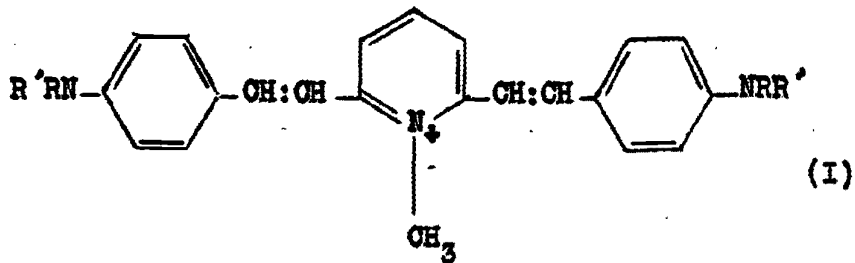
1.- Un método para la preparación de una nueva sal de un catión de diestilbazol cuaternario de fórmula I que tiene actividad antihelmíntica contra los gusanos nemátodos parásitos de los mamíferos, caracterizado por que una sal meto-cuaternaria de 3,6-lutidina es condensada con aproximadamente 2 equivalentes de un para-ami-

30

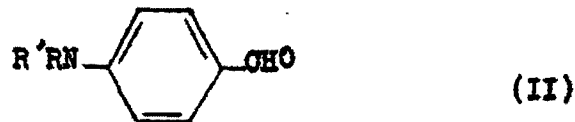


nobenzaldehído de fórmula II en presencia de un catalizador básico;

5



10



15 en cuyas fórmulas R es metilo o etilo y R' es un radical de hidrocarburo alifático que tiene de 3 a 5 átomos de carbono.

2.- Un método de acuerdo con el punto 1 caracterizado porque en las fórmulas, R es metilo.

20 3.- Un método de acuerdo con el punto 2 caracterizado porque en las fórmulas, NRR' es N-metil-N-n-propilamino.

25 4.- Un método de tratar una infección de nemátodos en un mamífero caracterizado porque se administra al mamífero infectado con nemátodos una dosis terapéuticamente eficaz de una sal de un catión de estilbazol dicuaternario de fórmula I como se ha definido en cualquiera de los puntos 1, 2 y 3.

30 5.- Un método de hacer una composición farmacéutica para el tratamiento de mamíferos infectados por nemáto-



dos, caracterizado porque una sal de una sal de diestilbazol cuaternario de fórmula I como se ha definido en cualquiera de los puntos 1, 2 y 3 es puesta en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

6.- Un método para la preparación de una nueva sal de un catión de diestilbazol cuaternario.

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

10

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

Madrid,

P.A. 9 MAY. 1964  
 Attestado de Elizabeta  
 Por Poder.

297752