



PATENTE DE INVENCION

308369

Ref: I.C.I. Case No. PH. 17282.

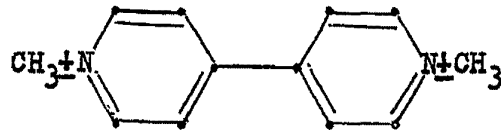
Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la preparación de compuestos veterinarios para el tratamiento de la coccidiosis".

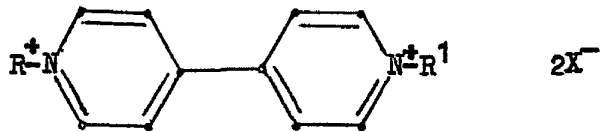
Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, Inglaterra.

Esta invención se refiere a compuestos veterinarios y en particular se refiere a compuestos veterinarios para el tratamiento de la coccidiosis.

Se entiende que en esta especificación el
5. término "paraquat" es el catión de fórmula:



5. En la memoria de la patente Británica número 813,531 están descritos y proclamados, inter alia, compuestos acuosos herbicidas que comprenden como ingrediente activo por lo menos un compuesto de fórmula : -



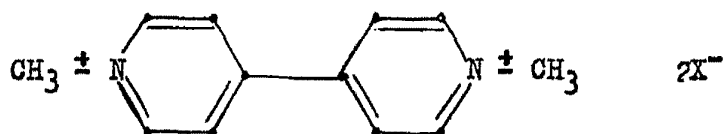
10. donde R y R¹, que puedan ser iguales o diferentes, son radicales alquilo, con un máximo de 4 átomos de carbono o radicales de carboximetilo, y X es un radical aniónico, en presencia de un agente humectador y/o reticulador. Los únicos radicales aniónicos mencionados en esta especificación son los aniones cloruros, bromuros, yoduros y el metasulfato.

15. De este modo se ha sabido que ciertas sales di-cuaternarias del 4,4'-dipiridilo, por ejemplo el paraquat di-yodúrico, son agentes herbicidas de valor. Se ha llegado ahora al sorprendente descubrimiento de que los compuestos de este tipo también poseen actividad anticoccidial.

2025



De acuerdo con la invención, se obtienen compuestos veterinarios que comprenden uno o más derivados piridínicos de fórmula : -



5. donde X^- es un anión, junto con un diluyente o vehículo inerte no tóxico.
- Como X^- adecuado puede ser mencionado por ejemplo un anión haluro, por ejemplo el anión cloruro, bromuro o yoduro o el anión de metasulfato. Por otra parte, X^- puede ser un anión derivado de un derivado sulfonamídico anticoccidial, por ejemplo sulfadimidina, sulfadiazina, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfanilamida, sulfaquinoxalina o N-4'-acetilaminobenzeno-sulfonil-4-nitroanilina. X^- es preferentemente el anión derivado de la sulfadimidina.
- 10.
15. Como una aplicación valiosa de la invención se pueden mencionar por ejemplo las composiciones previamente mezcladas, o los piensos animales medicinales, que como agente anticoccidial contiene uno o varios de dichos derivados de piridina, donde X^- es un anión derivado de un derivado sulfonamídico anticoccidial. Estas composiciones pueden contener cualquiera de los diluyentes o vehículos apropiados descritos más adelan-
- 20.



te. Las composiciones previamente mezcladas pueden contener entre 5 y 70 % del agente anticoccidial, y los piensos medicinales pueden contener entre 0,01 y 0,1 % del agente anticoccidial.

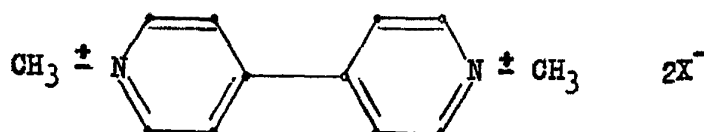
5. También se ha descubierto que los compuestos que comprenden uno o varios de los derivados de piridina arriba mencionados y uno o más de los agentes anticoccidiales conocidos son especialmente valiosos para el tratamiento profiláctico y curativo de la coccidiosis.

10. Como agentes anticoccidiales adecuados conocidos, se pueden mencionar, por ejemplo, las sulfamidas anticoccidiales conocidas y las sales de éstas, por ejemplo la sulfadimidina, sulfadiazina, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfanilamida, sulfaquinoxalina o N-4'-acetilaminobencenosulfonil-4-nitroanilina y las sales de éstas, por ejemplo una sal de metal alcalino, por ejemplo la sal sódica o potásica o una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo la sal cálcica, bárica o amónica.

15. Como ulteriores agentes anticoccidiales apropiados conocidos pueden ser mencionados, por ejemplo la 3,5-dinitrobenzamida, la 2-metil-3,5-dinitrobenzamida y el amprolic. También se ha descubierto que las mezclas que comprenden uno o varios de los derivados de piridina arriba mencionados y una o varias de las sulfonamidas anticoccidiales conocidas, o sales de éstas, por ejemplo, la sulfadimidina o la sal de ésta, son especialmente valiosas debido a su favorable dosis terapéutica.
- 20.
- 25.
- 30.

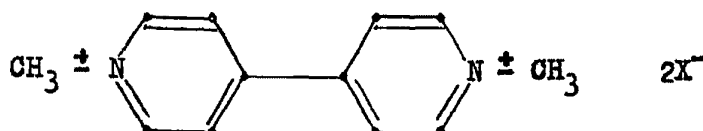


De acuerdo con una característica inferior de la invención, por lo tanto, se obtienen nuevos compuestos de uno o más derivados de piridina de fórmula : -



5. en la que X^- es un anión, y uno o más agentes anticocidiales conocidos.

De acuerdo con otra característica más de la invención, se obtienen compuestos veterinarios comprendiendo uno o más derivados de piridina de fórmula : -



10. en la que X^- es un anión, y uno o más agentes anticocidiales conocidos, y un diluyente o vehículo inerte no tóxico.

15. Los compuestos veterinarios de la invención pueden, por ejemplo, presentarse en forma de soluciones acuosas, tabletas solubles, composiciones previamente mezcladas, piensos medicinales.



- Las soluciones acuosas de la invención comprenden, por ejemplo las soluciones acuosas concentradas que pueden ser adicionadas al agua de beber de los pollos infectados. Las soluciones acuosas contienen de
5. preferencia una sal de un derivado sulfonamídico anticoccidial conocido, por ejemplo una sal de metal alcalino de sulfadimidina, y este puede contener excipientes convencionales, por ejemplo, un agente humectante y/o colorante. Las soluciones acuosas pueden ser almacenadas o usadas en recipientes metálicos, en cuyo caso pueden contener uno o más inhibidores de la corrosión, por ejemplo nitrito de sodio y/o metaborato de sodio.
- 10.

- Las tabletas solubles de la invención se pueden por ejemplo agregar al agua de beber de los pollos infectados. Estas tabletas contienen preferentemente una
15. sal de un derivado sulfonamídico anticoccidial conocido, por ejemplo una sal de metal alcalino, y esta puede contener uno o más excipientes convencionales por ejemplo, agentes desintegradores por ejemplo almidón y gomas vegetales, agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio y rellenos inertes por ejemplo, lactosa y sulfato de magnesia.
- 20.

- El agua de beber de los pollos infectados debe contener generalmente entre 0,001 y 0,02 % de paraquat y entre 0,005 y 0,1 % del derivado o de los derivados sulfonamídicos anticoccidiales. Las soluciones acuosas concentradas pueden contener por ejemplo entre 0,5 y
25. 7,5 % de paraquat y entre 1,0 y 15% del derivado o de los derivados sulfonamídicos anticoccidiales o sales de estos. Las tabletas solubles pueden contener por
- 30.

308369

- 7 -

20 ENE



ejemplo entre 0,5 y 30% de paraquat y entre 1,0 y 60% del derivado o de los derivados de sulfonamida anticoccidial o sales de estos.

5. Las composiciones previamente mezcladas de la invención pueden contener los ingredientes activos añadidos a un diluyente o vehículo sólido no tóxico, por ejemplo, maíz triturado, granos secos procedentes de la deshidratación del maíz, salvado de trigo, carozo de maíz, caolina, talco, tierra de Fuller, carbonato de calcio, attapulgis arcilloso, o conchilla molida.
10. Las composiciones para mezcla previa son formuladas de tal manera, que sean apropiadas para mezclar con un alimento animal, de modo que dan un pienso animal medicinal.

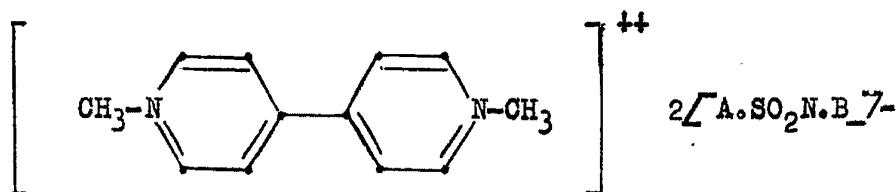
15. Las composiciones previamente mezcladas de la invención pueden contener por ejemplo, entre 2 y 20% de paraquat y entre 6 y 60% del derivado o de los derivados sulfonamídicos anticoccidiales o sales de estos. Los piensos avícolas medicinales de la invención, que son especialmente útiles para el control profilático de la coccidiosis, pueden contener por ejemplo, entre 0,002 y 0,02% de paraquat y entre 0,006 y 0,06 % del derivado o de los derivados sulfonamídicos anticoccidiales o sales de estos.

25. Esta invención se refiere también a los nuevos compuestos anticoccidiales en forma de sales comprendiendo, paraquat y dos aniones monovalentes derivados de un derivado sulfonamídico anticoccidiales. Debido a la actividad anticoccidial de la mitad catiónica, estas nuevas sales tienen una actividad anticoccidial superior a la aportada por la mitad aniónica sola, y tienen por lo
- 30.



tanto, también un efecto terapéutico favorable.

De acuerdo con otra característica de la invención, se obtienen sales anticoccidiales de fórmula: -

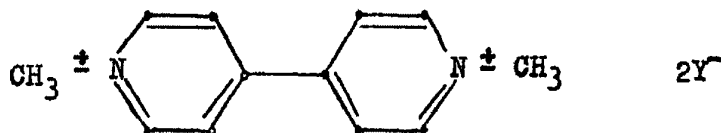


5. en que el anión $(\text{A.SO}_2\text{N.B})^-$ sustituye al anión de un derivado sulfonamídico anticoccidial.

- Se puede emplear cualquiera de los derivados sulfonamídicos anticoccidiales conocidos para la preparación de las sales anticoccidiales de la invención, y como derivados sulfonamídicos anticoccidiales adecuados se pueden mencionar por ejemplo, la sulfadimidina, la sulfaquinoxalina, el sulfatiazol y la N-4'-acetilaminobenceno-sulfonil-4-nitroanilina. Las sales de la invención, derivadas de estos derivados sulfonamídicos específicos, son para cada caso la sal paraquat de la sulfadimidina,
10. la sal paraquat de sulfaquinoxalina, la sal paraquat del sulfatiazol, y la sal paraquat de la N-4'-acetilaminobencenosulfonil-4-nitroanilina.
15. la sal paraquat de la N-4'-acetilaminobencenosulfonil-4-nitroanilina.

- De acuerdo con otra característica de la invención, se obtiene un procedimiento para la preparación de las sales anticoccidiales de la invención, que comprende la interacción del compuesto de fórmula: -
- 20.

308369



en la que Y⁻ es un anión, pero excluyendo los aniones derivados de los derivados sulfonamídicos, con una sal de un derivado sulfonamídico anticoccidial, pero excluyendo las sales de paraquat de éste.

5. Como ejemplo para Y⁻ puede ser mencionado un anión de haluro, por ejemplo el anión cloruro, bromuro o yoduro, y el anión del metasulfato. Como sal adecuada del derivado sulfonamídico anticoccidial se puede mencionar por ejemplo una sal de metal alcalino, por ejemplo la sal del sodio o de potasio. La interacción se puede efectuar convenientemente en un diluyente o disolvente inerte por ejemplo agua.
- 10.

- La invención se explica pero no se limita por los ejemplos siguientes, en los cuales las partes son en peso: -
- 15.

Ejemplo 1.

- 56 partes de la sal de paraquat de la sulfaquinoxalina y 44 partes de maiz molido se mezclan bien en una mezcladora. Se obtiene así una mezcla previa que se puede mezclar en proporciones adecuadas con los piensos avícolas. Los piensos avícolas medicinales obtenidos de esta manera son adecuados para el control profiláctico de la coccidiosis.
- 20.



- El procedimiento anterior, se repite sustituyendo el maíz triturado por los granos secos procedentes de la deshidratación del maíz, salvado de trigo, carozo de maíz molido, caolina, talco, tierra de Fuller, carbonato de calcio, attapulgus arcilloso o conchilla molida obteniéndose de esta manera mezclas previas que se pueden mezclar en proporciones adecuadas con los piensos de las aves para obtener piensos avícolas medicinales que son adecuados para el control profiláctico de la coccidiosis.
- 5.
- 10.

Ejemplo 2.

- El procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se repite sustituyendo las 56 partes de la sal paraquat de sulfaquinoxalina por 56 partes de la sal paraquat de sulfadimina. Los piensos avícolas medicinales obtenidos de esta manera son adecuados para alimentar aves de corral con control profiláctico de la coccidiosis.
- 15.

Ejemplo 3.

- A una mezcla de 30 partes de paraquat diyodúrico se agregan 70 partes de sulfato de magnesio seco (trihidrato de sulfato de magnesio). El sólido resultante es cribado y granulado y los gránulos se mezclan también con 1 parte de estearato de magnesio. De los gránulos se prensan tabletas. Una de estas tabletas, conteniendo 0,23 partes de paraquat diyodúrico, disuelto en 1.000 partes de agua, suministra un agua de beber medicinal útil para el tratamiento de los primeros brotes de la coccidiosis.
- 20.
- 25.

Ejemplo 4.

- La solución de 0,47 partes de paraquat diclorú-
- 30.

308339

- 11 -



5. rico, 0,063 partes de nitrito de sodio y 0,019 partes de metaborato de sodio en 1,7 partes de agua se agrega a una solución de 1,6 partes de la sal sódica de la sulfadimidina en 50 partes de agua. La solución resultante se completa a 100 partes con agua, y de este modo se obtiene la solución acuosa concentrada que es propia para la preparación de un agua para beber medicinal. La dilución de esta solución acuosa concentrada en 80 veces su cantidad de agua suministra un agua de beber, que, al administrarse a pollos infectados con E. tenella, los cura de esta infección.

10.

Ejemplo 5.

15. 28 partes de paraquat dibromúrico, 28 partes de 3,5-dinitrobenzamida y 44 partes de maíz triturado se mezclan bien en una mezcladora. De esta manera se obtiene una mezcla previa, que se puede mezclar en proporciones adecuadas con los alimentos avícolas. Los alimentos medicinales así obtenidos son alimentos de aves de corral aptos para el control profiláctico de la coccidiosis.

20.

Ejemplo 6.

25. 34 partes de dimetasulfato de paraquat, 22 partes de amprolium y 44 partes de salvado de trigo, se mezclan bien en una mezcladora. De esta manera se obtiene una mezcla previa que puede ser añadida, en proporciones apropiadas, a alimentos avícolas. Los alimentos medicinales así obtenidos son adecuados para alimentar aves de corral, para el control profiláctico de la coccidiosis.

30.

Ejemplo 7.



5. 30 partes de la sal de paraquat de sulfadimidina, 26 partes de 2-metil-3,5-dinitrobenzamida y 44 partes de tierra de Fuller, se mezclan bien en una mezcladora. De esta manera se obtiene una mezcla previa que puede ser añadida en proporciones apropiadas a alimentos avícolas para producir un pienso medicinal adecuado para el control profiláctico de la coccidiosis.

Ejemplo 8.

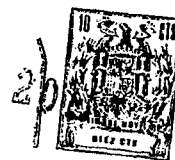
10. Una solución de 1,88 partes de paraquat dicloroérico en 6,8 partes de agua, se agrega a una solución de 6,4 partes de la sal sódica de la sulfadimidina en 50 partes de agua. La solución obtenida se ajusta a un pH 9,5 con solución de ácido clorhídrico o solución de hidróxido de sodio, según los casos. La solución resultante se completa/a 100 partes, y de esta manera se obtiene una solución acuosa concentrada que es adecuada para la preparación de un agua de beber medicinal. La dilución de esta solución acuosa concentrada en 320 veces su cantidad de agua, suministra un agua de beber medicinal que administrada a pollos infectados con E. tenella, los cura de esta infección.
- 15.
- 20.

Ejemplo 9.

25. 13 partes de la sal sódica de la sulfadimidina se disuelven en una solución de 12,1 partes de dimeta-sulfato de paraquat en 30 partes de agua. Se agregan 20 partes de agua y la solución se mantiene a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se filtra y el residuo sólido se lava con 50 partes de etanol. 1 parte del sólido se agita entonces con 15 partes de una mezcla 3:2 de etanol y agua. La mezcla
- 30.

308369

- 13 -



se filtra y el residuo sólido se lava con 5 partes de la mezcla de etanol-agua arriba mencionada y entonces se seca. De esta manera se obtiene la sal paraquat de la sulfadimidina, punto de fusión 130°C.

5. Ejemplo 10.

A una solución de 12,9 partes de paraquat diclorúrico en 23,3 partes de agua, se agrega una solución de 30 partes de sulfaquinoxalina y 4 partes de hidróxido sódico en 100 partes de agua. Un aceite negro se separa inmediatamente. La solución acuosa que flota encima se decanta del aceite, y el aceite se disuelve en 100 partes de etanol. La solución de etanol se deja a temperatura ambiente durante 16 horas, durante lo cual se separa un sólido cristalino. El sólido se retira por filtración, se lava con etanol y se seca. De esta manera se obtiene la sal paraquat de la sulfaquinoxalina, p.f. 151-153°C. bajo descomposición.

Ejemplo 11.

El procedimiento descrito en ejemplo 10, se repite substituyendo la sulfaquinoxalina por una cantidad equivalente de sulfatiazol. De esta manera se obtiene la sal paraquat del sulfatiazol, p.f. 167-170°C.

Ejemplo 12.

El procedimiento descrito en ejemplo 10, se repite substituyendo la sulfaquinoxalina por una cantidad equivalente de N-4'-acetilaminobencenosulfonil-4-nitroanilina. El aceite que se separa cristaliza lentamente. El sólido se agita con cianuro metílico, se filtra la mezcla, y el residuo sólido se seca. De esta manera se obtiene la sal paraquat de la N-4'-acetilaminobenceno-

308389

- 14 -



sulfonil-4-nitroanilina, p.f. 119°C.

- El cuadro de abajo muestra el porcentaje de la mortalidad y el promedio del aumento de peso (en gramos) de grupos similares de pollos infectados, alimentados con la misma mezcla medicinal inicial en distintas concentraciones de la sal paraquat de la sulfaquinoloxalina. En cada tratamiento se emplearon 48 pollos y los pollos fueron infectados con 80.000 cocistos esporulados de E. tenella, y tratados con la mezcla medicinal durante 7 días a partir del momento de la infección. El porcentaje de mortalidad y el aumento medio en peso de los pollos se registró al final de este período de 7 días.

Medicamento	Porcentaje del medicamento en la masa.	Porcentaje de mortalidad.	Aumento medio en peso por pollo (g).
Ninguna (pollos no infectados).	-	0.0	31.6
Ninguna (pollos infectados).	-	83.4	6.9
Sal paraquat de sulfaquinoloxalina.	0.05 0.025 0.0125	0.0 0.0 6.3	30.2 34.0 28.1

NOTA

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que el procedimiento anteriormente indicado, es susceptible de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren sus principios fundamentales. También se hace constar que el invento co-
- 20.

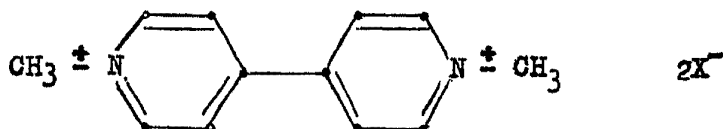
308369

- 15 -



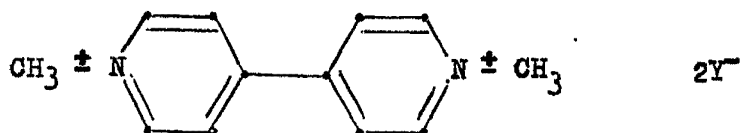
responde a una solicitud de Patente presentada en Inglaterra nº 2438/64, con fecha de 20 de enero de 1964, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, para "Procedimiento para la preparación de compuestos veterinarios para el tratamiento de la coccidiosis"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1ª.- "Procedimiento para la preparación de compuestos veterinarios para el tratamiento de la coccidiosis", a base de derivados de piridina de fórmula



donde X⁻ es un anión, caracterizado porque el material activo se obtiene por la interacción del compuesto de fórmula

15.



donde Y⁻ es un anión, pero excluyendo los aniones derivados de los derivados sulfonamídicos, con una sal de un derivado sulfonamídico anticoccidial, pero excluyen-



do las sales de paraquat de éste.

2^a.-- Procedimiento como ha sido definido en la reivindicación 1, caracterizado porque Y^- es un anión haluro o de metasulfato.

5. 3^a.-- Procedimiento como ha sido definido en la reivindicación 2, caracterizado porque Y^- es el anión cloruro, bromuro o yoduro.

10. 4^a.-- Procedimiento como ha sido definido en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado porque la sal del derivado sulfonamídico es una sal de metal alcalino.

5^a.-- Procedimiento como ha sido definido en la reivindicación 4, caracterizado porque la sal es una sal de sodio o potasio.

15. 6^a.-- Procedimiento como ha sido definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la interacción se realiza en un diluyente inerte o solvente.

20. 7^a.-- Procedimiento como ha sido definido en la reivindicación 6, caracterizado porque la interacción se realiza en agua.

8^a.-- "Procedimiento para la preparación de compuestos veterinarios para el tratamiento de la coccidiosis", tal y como queda sustancialmente descrito en

308339

- 17 -



la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 17 hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid 20 ENE. 1965,

5.

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

A. GOMEZ ACEBO Y MODEY