



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 447.157	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION 20-4-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 571.875	32 FECHA 25-4-75	33 PAIS EE.UU.
---	---------------------	-------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6-n-PROPOXIBENZOTIAZOL-2-CAR BAMATO DE METILO"
--

71 SOLICITANTE (S) SCHERICO LTD.	(Case: 2055B)
-------------------------------------	---------------

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza.

72 INVENTOR (ES) Mohammad Mehdi Nafissi-Varchei.

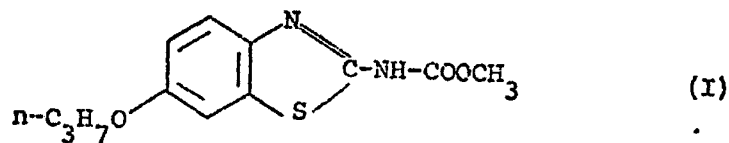
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.- 62.579)
--	--------------

Esta invención se refiere al compuesto 6-n-propoxi-benzotiazol-2-carbamato de metilo, a su preparación, a formulaciones antihelmínticas que contienen este compuesto, y al uso del compuesto como agente antihelmíntico activo en aplicaciones clínicas y veterinarias.

5 Los ésteres de benzotiazol-carbamato del tipo anterior se han descrito en general en la técnica anterior, por ej. en la patente Suiza Nº 505.543, como herbicidas o fungicidas, pero la actividad farmacéutica, por ej. como antihelmíntico, no se ha descrito en la técnica anterior.

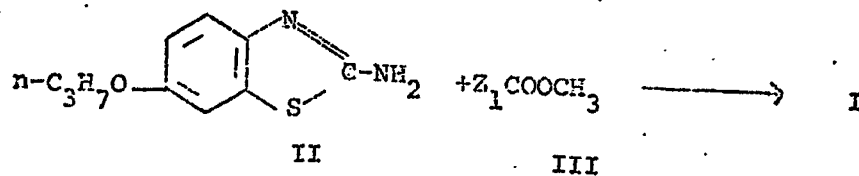
10 El 6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de metilo, que tiene la fórmula



15

no se ha descrito hasta ahora específicamente, que se sepa, y, por consiguiente, es un nuevo compuesto.

20 El compuesto puede prepararse de acuerdo con el procedimiento siguiente:



25

donde Z_1 es un grupo reactivo tal como halógeno, o un resto que contiene carbono fácilmente separable.

El procedimiento se realiza preferiblemente en un disolvente básico tal como la piridina, a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente. Los reaccionantes se ponen en contacto en proporciones equimolares, añadiéndose el carbonato lentamente durante un periodo prolongado de tiempo. Una vez completada la mezcla, la mezcla de reacción se agita durante un periodo de tiempo más largo, preferiblemente durante la noche, y después se aísla el producto descado según métodos bien conocidos en la técnica. La purificación se efectúa preferiblemente por recristalización a partir de alcoholes apropiados. Aunque la piridina es el disolvente preferido para esta reacción, pueden usarse también otros disolventes, tales como acetonitrilo y trietilamina, y mezclas de acetonitrilo y piridina.

Ejemplo

A una disolución agitada y enfriada (0°C) de 24,45 g de clorhidrato de 2-amino-6-n-propoxibenzotiazol en 100 ml de piridina seca se le añaden gota a gota 9,45 g de cloroformiato de metilo. La mezcla se deja reposar después a temperatura ambiente durante 8 h. Se vierte en 300 g de agua de hielo. El producto sólido se separa por filtración y se seca. La cristalización a partir de etanol da 20 g del producto. P. de f. 178-180°C.

El 6-n-propoxi-benzotiazol-2-carbamato de metilo es útil para combatir nemátodos, es decir en el tratamiento de seres humanos y animales susceptibles de sufrir una infestación del tracto gastrointestinal con lombrices parásitas, o que ya la sufren, administrando al animal huésped una

cantidad profiláctica y/o terapéutica del compuesto, que reúne un alto grado de actividad antihelmíntica para los parásitos y una baja toxicidad para el huésped. El compuesto es particularmente especial y por lo tanto muy valioso, porque es eficaz contra los tres nemátodos más importantes que suelen infestar a los mamíferos, es decir el compuesto muestra un efecto antihelmíntico eficaz contra los tipos de lombrices tales como los Ascáridos (por ej. la lombriz redonda), Ancilostomátidos (anquilóstomo) y el género *Trichuris* (lombriz látigo). La actividad antihelmíntica del compuesto se evalúa por técnicas normalizadas y bien conocidas, como la Técnica McMaster modificada de recuento de huevos, como se describe por H.B. Whitlock y H. McL. Gordon; J. Council Scientific Industrial Research (Australia) 12, p. 50, 1939, y H.B. Whitlock, J. Council Scientific Research (Australia) 21, p. 177, 1948. A partir de estos ensayos (y otros similares) se evalúa la eficiencia antihelmíntica determinando el número de huevos en las heces en los días que siguen al tratamiento con el compuesto.

A partir de estos ensayos se determina que el compuesto de esta invención muestra importantes efectos antihelmínticos cuando se administra a un huésped (por ej. un caballo) en el intervalo de dosis de 30-100 MPK por día, bien en una dosis en un sólo día o en una dosificación durante varios días, según métodos bien conocidos en la técnica. El compuesto de esta invención puede administrarse en suspensiones, cápsulas, como preparación de aditivo al alimento, tabletas, etc, como es conocido por los expertos en la técnica clínica y veterinaria. Además, el compuesto puede usarse también en forma de preparaciones antihelmínticas inyectables. Con este fin, el ingrediente activo se mezcla con vehículos estériles adecuados, tales como agua

estéril y disolución salina isotónica.

El compuesto tiene una baja toxicidad y, por lo tanto, muestra un índice terapéutico favorable. Las dosis para ratones y perros son no letales a 200 mg/kg.

5 Pueden administrarse por vía oral formulaciones clínicas adecuadas que contienen el benzotiazol de esta invención, en forma de tabletas, cápsulas, elixires y similares. El compuesto activo se mezcla con vehículos inertes, como por ejemplo gomas, almidones y azúcares, o puede incorporarse a cápsulas de gelatina, o formularse en elixires, que tienen la ventaja de ser susceptibles a manipulaciones en su aroma por adición de agentes aromatisantes naturales o sintéticos convencionales.

10 Las formulaciones antihelmínticas veterinarias particularmente útiles, que incorporan el compuesto de la invención para el tratamiento de helmintiasis, pueden estar o bien en forma de suspensión líquida dispuesta para usar, o de polvo mojable o dispersable en agua, que se mezcla con agua antes de su uso. Una formulación en suspensión en líquido puede contener de 15 50 a 55% en peso/volumen del compuesto activo, juntamente con un agente dispersante y un agente estabilizante.

Una formulación típica es la siguiente:

20	Compuesto activo	50-55 partes en peso
	Agente dispersante	0,5-2 partes en peso
	Agente estabilizante	1-3 partes en peso
	Agente de conservación	según se necesite
25	Agua	Suficiente hasta 100 volúmenes

Son agentes dispersantes adecuados los que contienen grupos sulfonato, por ejemplo ligninsulfonato de sodio o los polímeros de fenol- o naftol-formaldehído sulfonados. Puede emplearse bentonita como agente estabilizante, aunque es posible usar coloides protectores tales como carboximetilcelulosa, alginato de sodio y similares. Las formulaciones pueden prepararse mezclando el compuesto activo con agua, que contiene agentes dispersantes disueltos, muy vigorosamente, por medio de un equipo mecánico de mezclado adecuado. Una formulación de polvo mojable o dispersable en agua puede contener aproximadamente 90-95% en peso/peso del compuesto activo, juntamente con un agente humectante y un agente dispersante. También puede añadirse un diluyente tal como caolín, si se requiere una concentración inferior a aproximadamente 98% en peso/peso. Puede haber presente un agente anticapumante, y, en ciertos casos, un agente estabilizante. Una formulación típica es la siguiente:

5

10

15

- Compuesto activo 90-95 partes en peso
- Agente humectante 0,5-4 partes en peso
- Agente estabilizante 0-2 partes en peso
- Agente antiespumante 0,01-1 parte en peso
- Agua 0-5 partes en peso

20

Son agentes humectantes adecuados los aductos no iónicos de alcoholifenol-óxido de etileno, tales como el octilfenol o nonilfenol condensados con diez moles de óxido de etileno, o los materiales aniónicos tales como los alcohol-aril-sulfonatos sintéticos, de los que son ejemplos los dodecibencenosulfonatos de sodio, o el dibutilnaftalensulfonato de sodio. En general se requiere aproximadamente 1% en peso/peso de agente humectante.

25

El agente antiespumante empleado puede ser, o bien una silicona, o materiales tales como etil-hexanol, octanol y similares; y el agente estabilizante puede elegirse también entre la bentonita o las gomas solubles en agua. Se preparan formulaciones en polvos humectables o dispersables en agua mezclando cuidadosa y adecuadamente el compuesto activo con otros ingredientes, con o sin adición de algo de agua, usando un equipo típico de mezclado de polvos, tal como una mezcladora de cintas. El polvo se agita en agua por el mismo usuario antes de su aplicación.

Los ejemplos siguientes muestran formulaciones particularmente útiles.

	<u>Gramos por 1000 tabletas</u>
A. <u>Formulación para tabletas</u>	
6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de metilo	200,0
Lactosa	90,0
15 Fosfato dicálcico, hidratado	122,5
Polivinilpirrolidona	25,0
Polietilenglicol 1500	7,5
Almidón de maíz	50,0
Estearato de magnesio	5,0
	<hr/>
20	500,0

Se mezclan el carbamato, la lactosa y el fosfato dicálcico. Se disuelven el polietilenglicol 1500 y la polivinilpirrolidona en unos 20 ml de agua. La mezcla de polvo se granula con la disolución acuosa, añadiendo más agua si es necesario, para producir una masa húmeda. Se hace pasar la

granulación húmeda a través de un tamiz de malla de 1,68 mm de abertura, se extiende sobre bandejas y se seca al aire a 35°C. Se mezclan los granulados secos con el almidón y el estearato de magnesio. Se prensa en tabletas de 500 mg.

5	<u>B. Formulación para cápsulas</u>	<u>Gramos por 1000 cápsulas</u>
	6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de metilo	200,0
	Lactosa	198,0
	Estearato de magnesio	2,0
		<hr/>
		400,0

10 Se mezclan los ingredientes y se introducen en cápsulas de gelatina duras.

	<u>C. Formulación para elixir</u>	<u>Por 1000 ml</u>
	6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de metilo	40,0 g
	Citrato de sodio	10,0 g
15	Azúcar	500,0 g
	Glicerina	200,0 g
	Extracto de naranja	10,0 ml
	Alcohol	100,0 ml
	Amaranto	0,1 ml
20	Agua, hasta un total de	1000,0 ml

REIVINDICACIONES

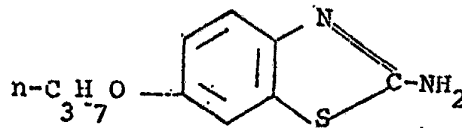
5

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 las que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

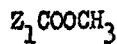
10

1ª.- Procedimiento para la preparación de 6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula

15



con un compuesto de fórmula general



20

en la que Z_1 representa un grupo fácilmente sustituible.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque Z_1 es halógeno.

3ª.- Procedimiento para la preparación de 6-n-propoxibenzotiazol-2-carbamato de metilo.

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para

los fines que se han especificado.

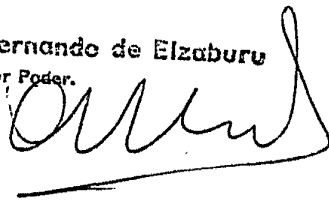
Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 E. MAY 1977

5

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.



10

15

20

25

MLJ

