

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(19) ES	(21) NUMERO	(20) A1
	474420	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	23.10.78	

Concedido el Registro de acuerdo con lo que figura en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
	P 27 48 333.6	28.10.77	Rep.Fed.A1.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	

(24) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN AGENTE CONTRA LA MALARIA"

(71) SOLICITANTE (S)	
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT	(HOE 77/F 215)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)
Dr. Wolfgang Raether, Dr. Walter Dürckheimer y Hans Seidenath

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE	
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.- 70.007)

IFC

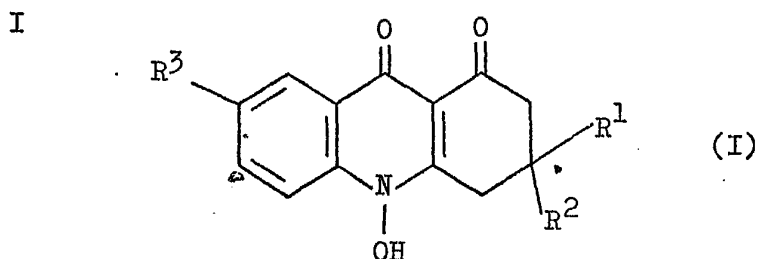
POOR QUALITY

1 La lucha contra la malaria puede efectuarse o
bien mediante profilaxia medicamentosa o terapia del ser
humano por medio de insecticidas, que se dirigen contra
los transmisores de la malaria (especies de mosquitos ano-
5 feles).

En el caso de utilización repetida de productos
quimioterapéuticos, tales como cloroquina, que se utiliza
con frecuencia para el tratamiento masivo y es relativemen
te bien compatible, especialmente el agente más patógeno
10 de la malaria, Plasmodium falciparum, ha desarrollado una
resistencia elevada. Incluso después de un claro aumento
de la dosis, que está ya entonces en el margen tóxico, ya
no se puede influir sobre variantes de cepas resistentes.
La resistencia a los medicamentos de agentes patógenos de
15 malaria existe también contra otros agentes contra la mala-
ria, tales como Pirimetamina u otros inhibidores de reduc-
tasa de ácido fólico.

En la DT-OS 23 37 474 se describen compuestos de
tetrahydroacridona quimioterapéuticamente eficaces, que se
20 distinguen por una elevada eficacia contra diferentes agen-
tes patógenos de la malaria, por ejemplo contra variantes
de cepas, resistentes a la cloroquina, de Plasmodium ber-
ghei en el ratón, que no reaccionan en grado suficiente an-
te agentes convencionales contra la malaria, tales como de-
25 rivados de 4-amino-quinoleína.

1 Se ha hallado ahora un procedimiento para pre-
 2 parar un agente contra la malaria, que se caracteriza por
 3 que se mezcla una tetrahidroacridona de la fórmula general



6 en la que R¹ significa metilo, fenilo, para-clorofenilo,
 7 meta-clorofenilo, para-fluorofenilo, para-trifluorometilfe-
 8 nilo, orto-trifluorometilfenilo u orto-cloro-para-trifluo-
 9 rometilfenilo,

R² significa hidrógeno o metilo y

10 R³ significa flúor o cloro, o una de sus sales con un áci-
 11 do o base fisiológicamente compatible, con

- 12 a) 6-metoxi- α -(5-vinil-2-quinuclidinil)-4-quinoleinmeta-
 13 nol (Quinina),
 14 b) 7-cloro-4-(dietilamino-1-metil-butilamino)-quinoleína
 15 (Cloroquina),
 16 c) α -(2-piperidil)-2,8-bis(trifluorometil)-4-quinoleinme-
 17 tanol (Mefloquina),
 18 d) 8-(4-amino-1-metilbutilamino)-6-metoxi-quinoleína (Pri-
 19 maquina),
 20 e) 2,4-diamino-5-para-clorofenil-6-etilpirimidina (Pirime-
 21 tamina),
 22
 23
 24
 25

19108

(MLF)

- 1 f) 4,6-diamino-1-(para-clorofenil)-1,2-dihidro-2,2-dimetil-
-s-triazina (Cicloguanilo),
- g) 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina (Trime-
toprim),
- 5 h) N'-(5,6-dimetoxi-4-pirimidil)-sulfanilamida (Sulfadoxia-
na) o
- i) 4,4'-diaminodifenilsulfona (Dapsona)
- o con una sal de los compuestos a) hasta i) con un ácido o
base compatible, en una proporción en peso comprendida en-
10 tre 25:1 y 1:300 (tetrahidroacridona respecto a a) hasta
i), en un excipiente y/o constituyente farmacéuticamente
usual.

De las tetrahidroacridonas de la fórmula general
I entran en consideración especialmente

- 15 3,3-dimetil-7-fluoro-10-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-9
(10H)-acridona,
- 7-cloro-3,3-dimetil-10-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-9
(10H)-acridona,
- 7-cloro-10-hidroxi-1-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-9
20 (10H)-acridona,
- 7-cloro-3-(4-clorofenil)-10-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahi-
dro-9 (10H)-acridona,
- 7-cloro-3-(3-clorofenil)-10-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahi-
dro-9 (10H)-acridona,
- 25 7-cloro-3-(4-fluorofenil)-10-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahi

1 -dro-9 (10H)-acridona,
7-cloro-10-hidroxi-1-oxo-3-(2-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-
-tetrahidro-9 (10H)-acridona,
7-cloro-3-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-10-hidroxi-1-oxo-
5 -1,2,3,4-tetrahidro-9 (10H)-acridona,
7-cloro-10-hidroxi-1-oxo-3-(4-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-
-tetrahidro-9 (10H)-acridona.

10 De estas tetrahidroacridonas son preferentemente eficaces el compuesto 4-clorofenílico y el compuesto 2-cloro-4-trifluorometilfenílico. Es muy especialmente ventajoso el compuesto 4-trifluorometilfenílico.

Según el tipo de los componentes de mezcla empleados junto a la tetrahidroacridona varían las proporciones cuantitativas que han de emplearse convenientemente. Ha manifestado el mejor efecto superior al meramente aditivo en el caso de utilización de Floxacrina en mezcla con Quinina una proporción de 1:10 hasta 1:160, especialmente 1:40 hasta 1:80; en mezcla con Cloroquina de 4:1 hasta 1:20, especialmente 2:1 hasta 1:8; en mezcla con Mefloquina de 1:1,25 hasta 1:10, especialmente 1:1,25 hasta 1:10; en mezcla con Primaquina de 1:1,25 hasta 1:20, especialmente 1:2,5 hasta 1:20; en mezcla con Pirimetamina de 21:1 hasta 1:1,5, especialmente 10,4:1 hasta 1:1,5; en mezcla con Cicloguanilo de 1:35 hasta 1:284, especialmente 1:142 hasta 1:284; en mezcla con Trimetropim de 1:10 hasta 1:80, especialmente

25
08038

1 1:40 hasta 1:80; en mezcla con Sulfadoxina de 1:1 hasta 1:32, especialmente 1:1 hasta 1:6; en mezcla con Dapsona de 1:5 hasta 1:80, especialmente 1:10 hasta 1:80.

5 Las cantidades que se han de administrar varían según la eficacia individual de los componentes empleados. En el caso de tratamiento de la malaria de roedores (P. berghei) por ejemplo mezclas de Floxacrina con Quinina, Cicloguanilo, Trimetoprim o Dapsona proporcionan efectos favorables, si se utilizan en una dosis total por cada administración de 7,5-178 mg/kg, preferentemente 26,25-102,5 mg/kg por vía oral. Frente a esto, mezclas de Floxacrina con Cloroquiná, Mefloquina, Primaquina, Pirimetamina o Sulfadoxina son ya perfectamente eficaces en dosis totales comprendidas entre 1,37 y 21,25 mg/kg por cada administración, preferentemente entre 1,56 y 11,25 mg/kg.

15 La ventaja de un tratamiento con una mezcla de sustancias activas frente a un tratamiento con una sola sustancia activa está en el efecto de la mezcla sobre agentes patógenos resistentes, en una dosis total reducida con toxicidad disminuida y en una menor posibilidad del agente patógeno para el desarrollo de resistencia.

20 Los nuevos agentes preparados mediante el procedimiento según la invención son ya eficaces como malariocidas en dosificaciones esencialmente menores que los componentes individuales y en el caso de animales de ensayo

1 producen tiempos de supervivencia más prolongados que éstos.
Sobre cepas de *P. berghei*, resistentes a medicamentos, por
ejemplo sobre una variante de cepa de *P. berghei*, resistente
te a cloroquina, se influye muy favorablemente en el sentido
5 do de un efecto superior al meramente aditivo, especialmente
te mediante la combinación de Floxacrina con Cloroquina.
La compatibilidad de los nuevos agentes es buena.

10

15

20

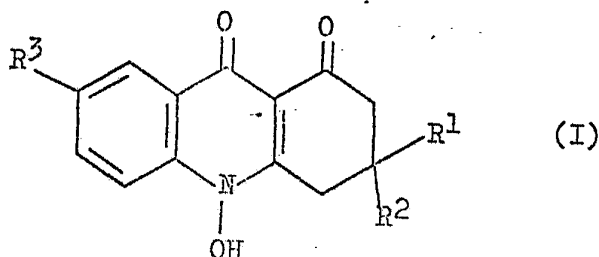
25

19108
(MLF).

REIVINDICACIONES

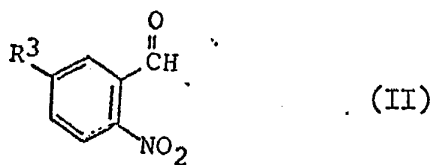
5 Los puntos de invención propia nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para preparar un agente contra la malaria que contiene una tetrahidroacridona de la fórmula general I

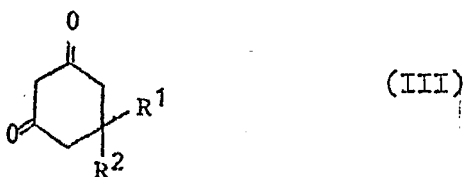


20 en la que R¹ significa metilo, fenilo, para-clorofenilo, meta-clorofenilo, para-fluorofenilo, para-trifluorometilfenilo, orto-trifluorometilfenilo u orto-cloro-para-trifluorometilfenilo; R² significa hidrógeno o metilo; y R³ significa flúor o cloro, o una de sus sales con un ácido o base fisiológicamente compatible, caracterizado porque se prepara primero una tetrahidroacridona de la fórmula general I anterior haciendo reaccionar un compuesto de la

25 fórmula II



5 con un compuesto de la fórmula III



10

fórmulas en las cuales los radicales R^1 a R^3 tienen el significado anterior, en un disolvente orgánico miscible con agua y en presencia de ácido mineral, a una temperatura comprendida entre 20 y 120°C, y eventualmente se alcaliniza la mezcla con una base, y se aisla el compuesto de la fórmula I; y luego se mezcla este compuesto con a) 6-metoxi- α -(5-vinil-2-quinuclidinil)-4-quinoleín-metanol (Quinina), b) 7-cloro-4-(diethylamino-1-metil-butilamino)-4-quinoleína (Cloroquina), c) α -(2-piperidil)-2,8-bis (trifluorometil)-4-quinoleín-metanol (Mefloquina), d) 8-(4-amino-1-metil-butilamino)-6-metoxi-quinoleína (Primaquina), e) 2,4-diamino-5-para-clorofenil-6-etilpirimidina (Pirimetamina), f) 4,6-diamino-1-(para-clorofenil)-1,2-dihidro-2,2-dimetil-s-triazina (Cicloguanilo), g) 2,4-diamino-5-

15

20

25

(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina (Trimetoprim), h) N¹⁰
(5,6-dimetoxi-4-pirimidil)-sulfenilamida (Sulfadoxina),
ó i) 4,4'-diaminodifenilsulfona (Dapsona), o con una sal
de los compuestos a) hasta i) con un ácido o base fisio-
lógicamente compatible, en una proporción en peso compren-
5 dida entre 25:1 y 1:300 (tetrahidroacridona respecto a
a) hasta i)), en un excipiente y/o constituyente farmacéu-
ticamente usual.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación
10 1^a, caracterizado porque como tetrahidroacridona se emplea
7-cloro-10-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro
acridin-1,9-(2H 10H)-diona (Floxacrina).

3^a.- Procedimiento según la reivindicación
15 1^a ó 2^a, caracterizado porque se mezcla Floxacrina con
Quinina en una proporción en peso comprendida entre 1:10
y 1:60.

4^a.- Procedimiento según la reivindicación
20 1^a ó 2^a, caracterizado porque se mezcla Floxacrina con
Cloroquina en una proporción en peso comprendida entre
4:1 y 1:20.

5^a.- Procedimiento según la reivindicación
1^a ó 2^a, caracterizado porque se mezcla Floxacrina con
Mefloquina en una proporción en peso comprendida entre
1:1,25 y 1:10.

25 6^a.- Procedimiento según la reivindicación

1ª ó 2ª, caracterizado porque se mezcla Floxacrina con Primaquine en una proporción en peso comprendida entre 1:1,25 y 1:20.

5

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque se mezcla Floxacrina con Pirimetamina en una proporción en peso comprendida entre 21:1 y 1:1,5.

10

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque se mezcla Floxacrina con Cicloguanilo en una proporción en peso comprendida entre 1:35 y 1:284.

15

9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque se mezcla Floxacrina con Trimetoprim en una proporción en peso comprendida entre 1:10 y 1:80.

20

10ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque se mezcla Floxacrina con Sulfadoxina en una proporción en peso comprendida entre 1:1 y 1:32.

11ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque se mezcla Floxacrina con Dapsona en una proporción en peso comprendida entre 1:5 y 1:80.

25

12ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque se emplean Floxacrina y

Cloroquina en una proporción en peso comprendida entre 21:1 y 1:32.

5 13ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque se emplean Floxascrina y Mefloquina en una proporción en peso comprendida entre 21:1 y 1:32.

10 14ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque se emplean Floxascrina y Primaquina en una proporción en peso comprendida entre 21:1 y 1:32.

15 15ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque se emplean Floxascrina y Pirimetamina en una proporción en peso comprendida entre 21:1 y 1:32.

15 16ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque se emplean Floxascrina y Sulfadoxina en una proporción en peso comprendida entre 21:1 y 1:32.

20 17ª.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN AGENTE CONTRA LA MALARIA.

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

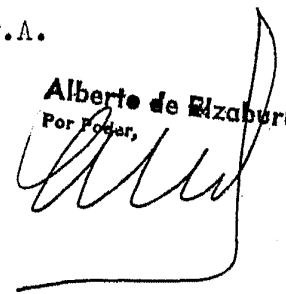
Esta Memoria consta de doce hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 16. MAY 1979

5

P.A.

Alberto de Ezaburu
Por Poder,



10

15

20

25

11.5.79
JMM/.