



1931

Case, 61

n/expte. 6.425

12 q C 254.30

EB/. =

MEMORIA DESCRIPTIVA

para una patente de invención, por veinte años, por " Procedimiento para la preparación de combinaciones orgánicas complejas de metales pesados, de excelentes propiedades terapéuticas" a favor de la r.s. CHEMISCHE FABRIK VORMALS SANDOZ, residente en Basel - Suiza -.

= = = = =

Las propiedades que como condición fundamental se exigen en las combinaciones metálicas de empleo terapéutico, son, ante todo, pequeña toxicidad, que no sean irritantes al inyectarse y que posean suficiente solubilidad. Las dos primeras propiedades vienen condicionadas químicamente por el enlace complejo del metal y el carácter neutro de la combinación, mientras que la solubilidad en agua se consigue en la mayoría de los casos mediante la presencia de grupos ácidos saturados de metal alcalino o mediante la acumulación de grupos hidroxilo.

5

Ahora bien, se ha descubierto que el ácido glucosoamínico puede proporcionar combinaciones metálicas que cumplan en alto grado las indicadas condiciones. El enlace complejo del metal se debe atribuir por un lado a la posición α del grupo amino respecto al

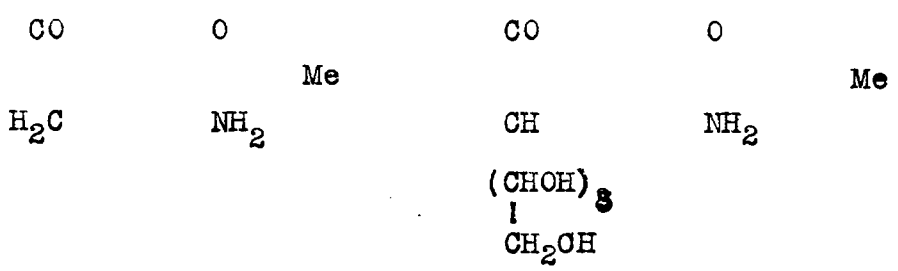
10



NOV. 1931

grupo carboxilo; el metal unido con este último al modo de enlace con valencia principal, se enlaza con el grupo amino como si lo hiciera con la valencia secundaria. Así se originan complejos extraordinariamente estables, los que tienen por base como puede verse por las fórmulas, un anillo de cinco eslabones, lo mismo que en las sales complejas de metales pesados de otros aminoácidos, por ejemplo en el cobre-glicocol (P. Pfeiffer, Combinaciones orgánicas moleculares, 1922, p. 176):

20



5

Las nuevas combinaciones se deben considerar, por tanto, como sales complejas y metálicas internas.

La facultad de formar complejos, se aumenta, por otro lado, mediante los grupos hidroxilos alcohólicos de la molécula del ácido glucosoamínico, pues, como es sabido, los mismos ácidos oxicarbónicos pueden formar complejos metálicos.

30

Las combinaciones metálicas del ácido glicosoamínico, que contiene en su molécula tanto un grupo amino como también grupos hidroxilo, superan en lo que se refiere a la estabilidad química de los complejos metálicos, a la pequeña irritación en las inyecciones y a la buena tolerancia, a las combinaciones metálicas de los ácidos oxi- y polioxicarbónicos exentos de nitrógeno.

35

Frente a las sales complejas de metales pesados estudiadas ya desde hace largo tiempo, de los aminoácidos, que contienen de ordinario solo uno o ningún grupo hidroxilo y que a causa de su poca solubilidad no tienen interés en terapéutica, la acumulación de los cuatro hidroxilos en el ácido glucosoamínico produce en la mayor parte de sus combinaciones metálicas una solubilidad suficiente para las aplicaciones terapéuticas.

40

En la Literatura se han descrito ya sales normales metáli-

45



cas de los ácidos glucosoamínicos con el fin de caracterizarlos y precisamente la sal de cobre, de zinc, y de plata (E. Fischer und F. Thiemann, B. 27, 144 (1894)). De esta publicación no se podía, sin embargo, deducir en forma alguna que el ácido glucosoamínico pudiera con otros metales formar combinaciones complejas terapéu-
50 camente excelentes y esto en especial a causa de que la sal de co-
bre descrita es insoluble y la de plata inestable y descomponible sufriendo una reducción a metal.

La preparación de las nuevas combinaciones puede realizarse por diversos métodos.
55

Puede hacerse reaccionar con ácido glucosoamínico el óxido o hidroxilo del metal.

También a una disolución de ácido glucosoamínico y de sal de metal pesado puede incorporarse la cantidad equivalente de una base, reaccionando el hidroxido metálico en estado naciente con el
60 ácido glucosoamínico.

En caso de emplearse el sulfato del metal pesado, se incorpora preferentemente hidroxido de bario, pues entonces se precipita el sulfato de bario y no queda en disolución ninguna sal inorganica
65 inconveniente.

Si se emplean cloruros metálicos, entonces es conveniente poner en libertad el hidroxilo metálico con dietilamina u otras ba-
ses análogas, cuyos clorhidratos son solubles en alcohol, pues en-
tonces es posible separar perfectamente por precipitación con alco-
70 hol el glucosoaminato metálico.

También se puede calentar con carbonato de metal pesado la disolución acuosa del ácido glucosoamínico, disolviéndose el carbo-
nato con desprendimiento de anhídrico carbónico, aunque el ácido glucosoamínico tenga reacción perfectamente neutra por efecto de la
75 formación intramolecular de la sal.

La preparación de las nuevas combinaciones puede también realizarse por doble descomposición de sales del ácido glucosoamí-
co con sales de metales pesados por ejemplo, de la sal de bario con sulfato de metal pesado.



NOV. 1931

Junto con las sales normales correspondientes a la valencia del metal y que en general forman hermosos cristales, pueden también prepararse combinaciones del ácido glucosamínico, que presentan un contenido metálico, dos, tres y varias veces mayor que lo que correspondiera a las condiciones estequiométricas normales y las cuales son extraordinariamente solubles.

85

Si los glucosaminatos de metales pesados, obtenidos por el presente procedimiento, se tratan con bases inorgánicas u orgánicas, entonces se forman los glucosaminatos de metales pesados, alcalinos o amínicos, etc., muy solubles.

90

Como bases inorgánicas pueden emplearse combinaciones de reacción básica de los metales alcalinos y terreoalcalinos, por ejemplo las combinaciones del sodio, potasio, litio, magnesio, calcio, etc. Como bases orgánicas pueden utilizarse por ejemplo la metilamina, dimetilamina, dietilamina, etilenodiamina, colina, bases cuaternarias del amonio, anilina, dimetilaminilina, bencilamina, tiramina, piridina, quinolina, hexahidroanilina, piperacina, piperidina, putrescina, etc., y alcaloides como quinina, emetina, morfina, estriquina, etc.

95

Las bases orgánicas energicas dan con los glucosaminatos de metales pesados combinaciones muy estables y muy solubles en agua de gran importancia para la terapia.

100

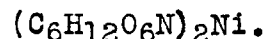
Ejemplo. I.

En una disolución de 1 parte de ácido glucosamínico en 20 partes de agua se incorpora 1 parte de carbonato de níquel a 95°, desprendiéndose anhídrido carbónico y coloreándose de azul la disolución. Después de 10 minutos se separa por filtración el carbonato de níquel en exceso y el filtrado caliente se diluye con 10 partes calientes de alcohol al 95 %.

105

Se inicia inmediatamente la cristalización del glucosaminato de níquel en forma de costras de azul claro. Composición

110



Disolviendo el glucosaminato de níquel (1 mol.) en 1 mol. de lejía de sosa cáustica 2n, se obtiene una disolución azul profun -



do. Vertiendo en alcohol absoluto se precipita el glucosaminato alcalino de níquel. Composición $[(C_6H_{12}O_6N)_2Ni] Na$.

Agregando 2 mol. de hidróxido de sodio a 1 mol. de glucosaminato de níquel se obtiene un glucosaminato alcalino de níquel intensamente verde.

Ejemplo 2.-

120 A una disolución de 1 parte de ácido glucosamínico y 20 partes de agua se incorpora a 95°, 1 parte de carbonato de cobalto, desprendiéndose anhídrido carbónico y tiñendose la disolución de rojo vino intenso. Después de media hora se filtra y el filtrado se agita con 100 partes de alcohol absoluto. El glucosaminato de co -

125 balto muy soluble se obtiene como polvo de color rojo vino.

COMPOSICIÓN: $(C_6H_{12}O_6N)_2Co$.

Como en el ejemplo 1, pueden también obtenerse los correspondientes glucosaminatos de álcali y cobalto.

Ejemplo 3. -

130 Una disolución acuosa concentrada de 1 mol. de ácido glucosamínico y 1 mol. de cloruro férrico se trata con 3 mol. de dietilamina; la disolución se colorea de rojo pardo profundo. Vertiéndola en alcohol absoluto, se precipita el glucosaminato de hierro en grumos de color pardo rojo. El producto contiene por regla general

135 trazas de cloro y para eliminarlas se vuelve a disolver en un poco de agua y vertiendo en alcohol que contenga un poco de dietilamina, dado, el caso agregando éter.

Polvo pardo rojo; composición $C_6H_{12}O_6N Fe$.

140 La combinación es muy soluble en agua y la disolución acuosa es debilmente alcalina, inalterable al calor y estable. Mediante álcalis no se precipita ningún hidróxido.

Ejemplo 4. -

1 parte de ácido glucosamínico se disuelve en 30 partes de agua y a 50° y agitando se introducen en pequeñas porciones, en



150 el espacio de 8 horas 40 partes de trihidróxido de antimonio recién preparado. Luego se filtra, el filtrado se concentra a 10 partes y en caliente se diluye con alcohol de 95 % en la cantidad necesaria para que empiece a enturbiarse la disolución. Se deja reposar algunos días, separándose por cristalización el ácido glucosoamínico no transformado. Se separa por sifonado y el filtrado se concentra a sequedad en el vacío.

El glucosoaminato de antimonio es un polvo pesado, incoloro, fácilmente soluble en agua con reacción ácida. La disolución acuosa puede hervirse sin descomponerse.

155 Composición: $(C_6H_{11}O_6N)_2SbOH$.

Antimonio calculado: 23,2 %.

Antimonio hallado: 23,6 %.

Ejemplo, 5. -

160 A una disolución de 1 parte de ácido glucosoamínico en 30 partes de agua se incorpora en pequeñas porciones, en el transcurso de 4 horas, agitando y a 50°, 1 parte en total de ácido tetraantimónico. Dejando enfriarse continúa la agitación otra hora, se separa por filtración mediante un filtro de talco el ácido antimónico en exceso y el filtrado se concentra al vacío hasta unas 3 partes. Agitándolo en 30 partes de alcohol absoluto, se obtiene el glucosoaminato de antimonio en grupos blancos y voluminosos, que después de algún reposo se precipitan como polvo pesado. Es muy soluble en agua, con reacción ácida y la disolución es inalterable a la ebullición.

165 Composición: $(C_6H_{12}O_6N)_2Sb(OH)_3$

170 Antimonio calculado: 21,5 %.

Antimonio hallado: 20,5 %.

Ejemplo, 6. -

175 1 parte de glucosoaminato de antimonio $(C_6H_{12}O_6N)_2Sb(OH)_3$ se disuelve en 5 partes de agua y se neutraliza con lejía de sosa cáustica doblemente normal, consumiéndose por 1 mol. de glucosoamina

NOV. 1931



to de antimonio 1 mol. de hidróxido de sodio. La disolución obtenida se agita en 5 veces su volumen de alcohol absoluto y se obtiene el glucosoaminato de antimonio y sodio en grupos blancos. Desechado constituye un polvo muy soluble con reacción neutra en agua, blanco y con un contenido de antimonio de 19,3 %; La disolución acuosa es inalterable a la ebullición.

180

Si se emplean en lugar de lejía de sosa, otros hidróxidos alcalinos, entonces se obtienen las sales análogas de litio, potasio, etc.

185

Ejemplo, 7. -

Una disolución caliente de 1 parte de glucosoaminato de antimonio en 10 partes de agua se neutraliza con una disolución metilalcohólica de quinina, consumiéndose por 1 mol. de glucosoaminato de antimonio 1 equivalente de quinina. A continuación se concentra a 4 partes en el vacío y la disolución concentrada se incorpora agitando a 10 veces su volumen de acetona, precipitándose en grumos blancos el glucosoaminato de antimonio y quinina. Forma un polvo blanco muy soluble en agua, cuyo contenido de antimonio es de 14,1 % y de quinina, 18.5 %.

190

195

Ejemplo, 8. -

Si en el ejemplo 7, en lugar de la disolución de quinina, se neutraliza con una disolución metilalcohólica de emetina, entonces al verter en alcohol absoluto, se separa en grumos blancos el glucosoaminato de antimonio y emetina. Este es un polvo blanco muy soluble en agua con un contenido de antimonio de 14,3 % y de emetina, de 25,5 %.

200

En lugar de la emetina, pueden también emplearse otros alcaloides, como por ejemplo morfina, estricnina, etc.

Ejemplo, 9. -

Una disolución acuosa al 10 % de V-glucosoaminato de antimonio se hierve con carbonato de calcio en exceso. El filtrado neutro se trata con 4 partes de alcohol al 95 %, separándose el V-glucosoaminato de antimonio y calcio en grumos blancos voluminosos.

205



NOV. 1931

Desecado constituye un polvo blanco, que forma disoluciones acuosas inalterables a la ebullición.

Ejemplo 10. -

215

Una disolución acuosa de V-glucosoaminato de antimonio se neutraliza calentando con óxido de magnesio. El V-glucosoaminato de antimonio y magnesio se precipita agitando en 5 veces su cantidad de alcohol. Desecado constituye un polvo blanco soluble en agua.

De esta forma se obtienen las sales de los demás metales terreoalcalinos.

Ejemplo, 11. -

220

Una disolución acuosa al 30 % de V-glucosoaminato de antimonio se neutraliza con otra disolución acuosa de dietilamina y a continuación se agita en una mezcla de 6 partes de alcohol absoluto y 6 partes de éter.

El V-glucosoaminato de antimonio y dietilamina es un polvo blanco muy soluble en agua.

225

La dietilamina puede reemplazarse por otras mono- y diaminas alifáticas, sustituidas y no sustituidas.

Ejemplo, 12. -

230

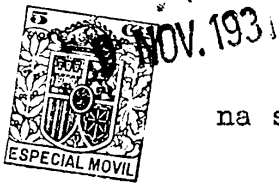
Una disolución acuosa de V-glucosoaminato de antimonio se neutraliza con anilina y a continuación se agita en una mezcla de 5 partes de alcohol y 5 partes de éter, precipitándose en grumos blancos el V-glucosoaminato de antimonio y de anilina. Desecado se presenta esta combinación como un polvo blanco muy soluble en agua.

235

La anilina puede reemplazarse por sus homólogos y productos de sustitución y también por otras aminas aromáticas, aún por aquellas que llevan el grupo amino en una cadena lateral alifática, por ejemplo la feniletilamina, tiramina, etc.

Ejemplo 13. -

Una disolución acuosa de V-glucosoaminato de antimonio se neutraliza con piridina y el V-glucosoaminato de antimonio y piridi-



na se aísla como en el ejemplo 12.

Es un polvo blanco muy soluble en agua.

La piridina puede reemplazarse por sus hómologos y productos de sustitución.

Ejemplo, 14. -

245 Una disolución acuosa de V-glucosoaminato de antimonio se neutraliza con piperacina y el V-glucosoaminato de antimonio y piperacina se aísla como en el ejemplo 12.

Es un polvo blanco muy soluble en agua.

250 La piperacina puede sustituirse por otras mono-y diaminas cíclicas hidrogenadas, por ejemplo la putrescina, piperidina, etc., y también por sus homólogos y productos de sustitución.

Se pueden también obtener glucosoaminatos análogos empleando manganeso, cadmio, mercurio, plomo, vanadio, etc.

N O T A

255 Descrito suficientemente el presente invento lo que se declara como de novedad e invención propia, son las siguientes reivindicaciones:

260 1. - Un procedimiento para la preparación de combinaciones orgánicas complejas de metales pesados, de excelentes propiedades terapéuticas, caracterizado porque los metales pesados o sus combinaciones (con excepción del cobre, plata y zinc) se hacen reaccionar con ácido glucosoamínico o con sus sales y dado el caso las combinaciones primariamente originadas se tratan con substancias básicas.

265 2. - " Procedimiento para la preparación de combinaciones orgánicas complejas de metales pesados, de excelentes propiedades terapéuticas " según se describe y reivindica en esta memoria descriptiva.



9 NOV. 1931

- 10. -

Consta esta descripción de diez hojas foliadas y escritas
270 a máquina por una sola de sus caras.

J

Madrid, á 9 de Noviembre de 1931. -

Leocadio López y López.=

P.P.=