

206255



P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA SAL DE PENICILINA,
DOTADA DE GRAN PODER RETARDADOR", a favor de la razón social,
UNION-QUIMICO FARMACEUTICA, S.A.E., domiciliada en Barcelona,
Avda. Marqués de Argentera, nº 21.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención, realizada con éxito en el ex-
tranjero, se refiere a un procedimiento de preparación de
una sal de penicilina, dotada de gran poder retardador.

- Es sabido que las investigaciones en el campo de la
penicilina, se dirigen desde un tiempo a esta parte al estu-
dio de la preparación de sales o complejos salinos, de la
penicilina con bases orgánicas, en las que, el producto ob-
tenido, posea una estabilidad grande frente a un amplio can-
po de valores de pH, pero, principalmente, que se halle do-
tada de una gran insolubilidad, lo que hace que posea un
gran poder retardador, siendo ambas propiedades las que ha-
cen que el derivado en cuestión tenga propiedades inestima-
bles para el empleo de la penicilina, tanto por vía oral,
como en inyecciones de gran depósito, dentro de una toxicidad
mínima que debe tener el producto.



El procedimiento objeto de la patente de introducción que se solicita, llega a hacer presentes estas propiedades en el cuerpo resultante, que consiste en un complejo salino de la penicilina y la N-N' dibenciletilendiamina.

5. Por lo expuesto, se puede apreciar que es de gran interés disponer de un derivado de la penicilina que esté dotado de las propiedades citadas y que pueda ser utilizado por vía oral y posea un gran poder retardador.

10. El procedimiento que se describe comprende una primera fase relativa a la preparación de la base N-N' dibenciletilendiamina y su condensación con la penicilina.

Las primeras materias necesarias para seguir el proceso operatorio, son todas de procedencia nacional, no siendo necesario importar ninguna materia prima del extranjero.

15. El proceso operatorio comprende la obtención de una sal soluble de dibenciletilendiamina, tal como el acetato, ventajosamente el diacetato, que se prepara a partir de la base, haciéndola reaccionar con dos equivalentes de ácido acético. La base se prepara esencialmente haciendo reaccionar un derivado acilado de la bencilamina, tal como la p-toluen sulfonamida, la formamida, la acetamina correspondiente, con dibromoetano, en adecuadas condiciones de tiempo y temperatura.

25. La invención, en su esencia, puede realizarse en otras variantes de su fase inicial, toda vez que en ella se trata esencialmente de la protección del grupo amino de la bencilamina, por un radical ácido, este puede ser el ácido p-toluen sulfónico en forma de amida, y otro radical ácido, tal como el ácido fórmico, acético u otro.

30. Así, pues, en la propia fase inicial, cabe hacer reac

206255

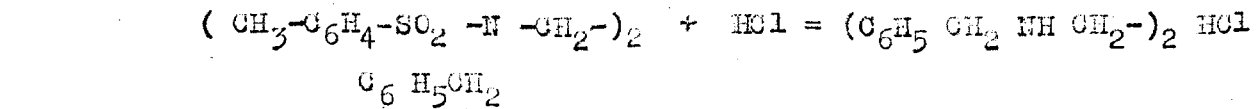
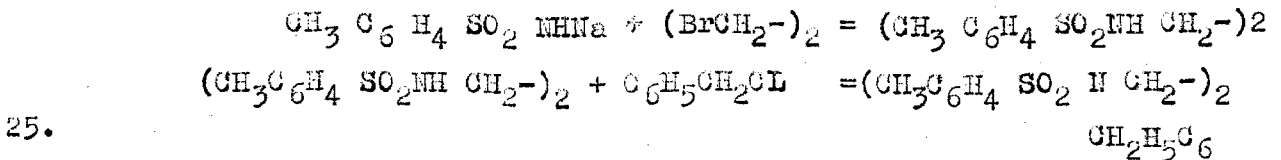


5. cionar un derivado alquilado de la p-toluensulfonamida, tal como etilendi-p-toluensulfonamida con cloruro de bencilo en presencia de metilato sódico. Sigue un proceso de purificación que consiste en transformarlo en clorhidrato, del cual se pasa a la base, que por destilación fraccionada se purifica y de la cual se prepara el diacetato.

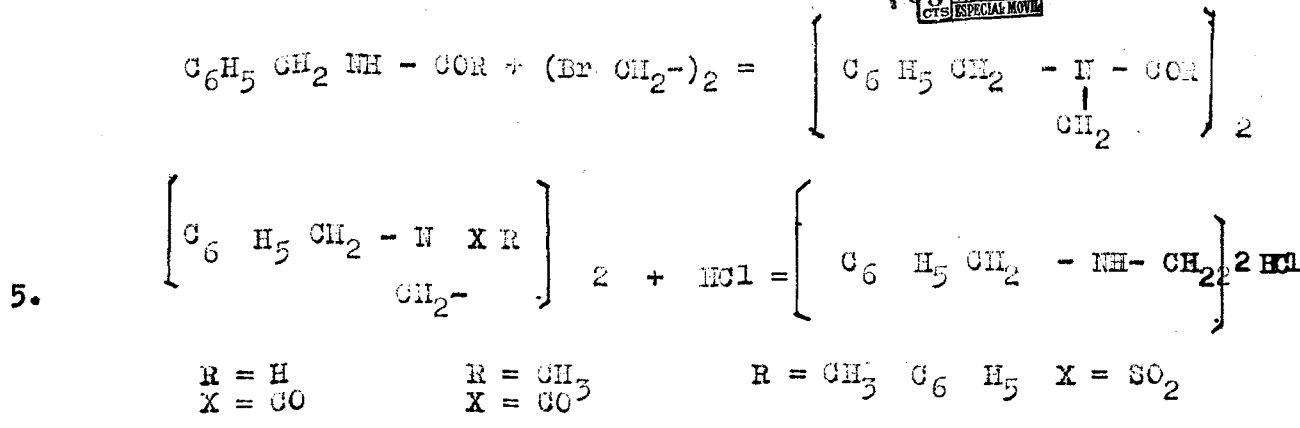
10. La segunda fase o de condensación de este derivado en la sal de penicilina, tiene lugar disolviendo un peso dado de penicilina potásica en 10 veces su volumen de agua y, en esta solución, se añade el diacetato de dibenciletildiamina en cantidad igual a la mitad del peso de la penicilina, disuelto en su volumen de agua, agitando energicamente cuando se hace la mezcla.

15. La mezcla se deja en la nevera durante un día, se filtra y lava el residuo con acetona al 50%, y luego con acetona seca y, finalmente, con éter seco. El producto se seca al vacío a la temperatura de 40°C. Se presenta bajo la forma de un polvo microcristalino, cuyo título en unidades Oxford, es de 1.200 a 1.300 por mg.

20. Para aclarar la explicación, se indican a continuación las fases de obtención de la base N-N'-dibenciletildiamina.



206255



10. El proceso operatorio se indica en los ejemplos que se detallan a continuaci3n, quedando entendido, sin embargo, que la invenci3n no queda limitada a los detalles en 3llos referidos.

15. En un autoclave de reacci3n se introducen 4 k de p-toluensulfonamida, y 1.9 k de dibromooctano con 5 litros de alcohol, se calienta todo mediante agitaci3n a 100°, por espacio de 8 horas, una vez ha reaccionado se deja enfriar a unos 50° y se filtra en caliente la soluci3n alcoh3lica, para separarla del residuo salino: se lava la torta salina con alcohol caliente unos 6 l. en total y los l3quidos alcoh3licos se llevan de nuevo al autoclave, a los que se a±aden

20. 1 k. de metilato s3dico en polvo, se calienta el todo a reflujo por espacio de una hora, se deja enfriar y se a±aden 1.5 k de cloruro de bencilo y se cierra el autoclave y el todo se calienta a 110-120°, por espacio de diez horas. Se filtra una vez fr3a la masa y se destila el alcohol, el residuo que queda se trata con unos 5 k. de 3cido clorh3drico concen-

25. trado y calienta en un autoclave, por espacio de unas 10 horas a 160-180°, se deja enfriar el residuo que queda en el autoclave, se filtra y lava con poca agua el residuo y luego con poco alcohol y finalmente seca a la estufa. As3 se obtiene el clorhidrato de la base que se presenta en forma de pol-

30.

206255



vo fino poco soluble al agua y de p.f. 195°.

Se prepara la base descomponiendo el clorhidrato con sosa, se extrae con éter y una vez seco se destila el éter y la base al vacío tiene un p.e. 200°/1-2 mm.

5. La base se disuelve en alcohol y se añaden dos equivalentes de ácido acético por equivalente de base y se deja la mezcla en la nevera.

Al día siguiente se filtra el acetato de la base se ca a la estufa a 50°.

10. El derivado de penicilina en cuestión o sal de penicilina se prepara a partir del diacetato obtenido, disolviendo un peso dado de penicilina potásica en 10 veces su volumen de agua y en esta solución se añaden la mitad del peso de la penicilina de diacetato de dibenciletilendiamina, disuelta en su volumen de agua, cuando se hace la mezcla se agita energicamente. La mezcla se deja luego en la nevera durante un día. Se filtra y lave el residuo con acetona al 50% y luego con acetona seca y, finalmente, con éter seco. El producto seco al vacío a la temperatura de 40°. Se presenta en forma de un polvo microcristalino, cuyo título en unidades Oxford, es de 1.200 a 1.300 por mg.
- 15.
- 20.

La invención, en su esencia, podrá llevarse a la práctica en otras variantes, ya que ésta consiste esencialmente en la protección del grupo amino de la bencilamina, por un radical ácido; este puede ser el ácido p-toluensulfónico en forma de amida, y otro radical tal como el ácido fórmico, acético u otro.

206255



13

N O T A

Hecha la descripción del objeto de la invención, lo que se declara como no divulgado ni practicado en España, comprende las siguientes reivindicaciones:

- 12.- Procedimiento de preparación de una sal de penicilina, dotada de gran poder retardador, dotado de una actividad de unas 1.200 U.C./mg. y particularmente una gran estabilidad frente a una amplia zona de valores de pH y dotado de un gran poder retardador, caracterizado esencialmente por comprender dos fases operatorias, una de ellas la preparación de una sal soluble de dibenciletilendiamina, tal como el acetato y una segunda fase que comprende la condensación de esa sal con la sal potásica de la penicilina, a cuyo fin, a la sal de penicilina potásica disuelta en 10 veces su volumen de agua, se le añaden la mitad del peso de la penicilina, de diacetato de dibenciletilendiamina, disuelta en su volumen de agua, agitando enérgicamente, refrigerando después, filtrando y lavando el residuo, secando el producto al vacío a temperatura de 40°C. para lograr un polvo microcristalino, cuyo título en unidades Oxford es de 1.200 a 1.300 por mg.
5. 10. 15. 20. 25.
- 24.- Procedimiento según la anterior reivindicación, caracterizado por el hecho de que la primera fase operatoria tiene lugar mediante la preparación de la sal soluble de dibenciletilendiamina, tal como el acetato, a partir de la base N-N'-dibenciletilendiamina, haciéndola reaccionar con dos equivalentes de ácido acético, a cuyo fin la base se prepara esencialmente haciendo reaccionar un derivado acilado de la benzilamina, tal como la p-toluensulfonamida, la formamida, la

206255



acetamina correspondiente, con dibromoetano en unas condiciones convenientes de tiempo y temperatura.

5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizada por comprender la protección del grupo amino de la bencilamina por un radical ácido, pudiendo ser éste el ácido p-toluensulfónico en forma de amida y otro radical ácido, tal como el ácido fórmico, acético u otros.

10. 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el que la obtención del diacetato tiene lugar mediante la reacción de un derivado alquilado de la p-toluensulfonamida, tal como etilendi-p-toluensulfonamida con cloruro de bencilo en presencia de metilato sódico, siguiendo una purificación que consiste en transformarlo en clorhidrato, del cual se pasa a la base que, por destilación fraccionada, se purifica y de la cual se prepara el diacetato.

15. 5ª.- Procedimiento de preparación de una sal de penicilina dotada de gran poder retardador.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de siete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de la documentación reglamentaria.

Madrid, a 13 de noviembre de 1952.-

UNION QUIMICO FARMACEUTICA, S.A.E.

p.a.

JAIMESERN

D. D.