

221643

P. 13.189

174w

221643

27 MAY. 1955



MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de "LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOTHERA-
PIE", entidad francesa, establecida en 89, Rue du
CHERCHE-Midi, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS
DE ISONICOTINILHIDRAZONA DEL M-SULFONIL -
BENZALDEHIDO Y DE ANTIBIOTICOS BASICOS"

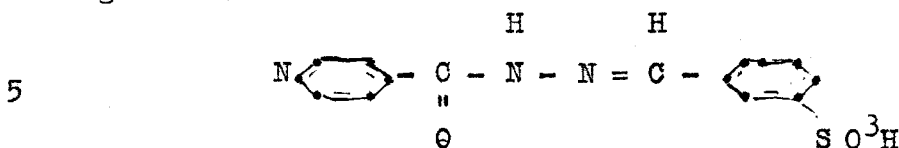
---o---

La presente invención tiene por finalidad
un procedimiento para preparar compuestos de la iso -
nicotinilhidrazona del m-sulfonilbenzaldehído y de
antibióticos básicos.



AY. 1955

La isonicotinilhidrazona del m-sulfonilbenzaldehido ya fué descripta, teniendo la formula siguiente:



Se recordará que este cuerpo, cuya denominación común es "sulfoniazada", puede prepararse por condensación en medio acuoso de la isonicotoil hidrazida con el ácido benzaldehido metasulfónico.

La sulfoniazina posee una función ácida sulfónica que se aprovecha, según la presente invención, para salificar los grupos básicos de los antibióticos de naturaleza básica, dando combinaciones salinas que constituyen productos nuevos.

Estas combinaciones pueden utilizarse en reemplazo de los antibióticos básicos mismos en sus aplicaciones en el arte de la veterinaria y la crianza de animales y por los mismos modos de administración. Es así que se las puede inyectar ya sea bajo la forma de soluciones o de suspensiones oleosas, ya sea bajo forma de soluciones de viscosidad superior a la del agua, o se las puede usar por vía bucal bajo la forma de comprimidos, de pildoras u otras preparaciones veterinarias convenientes, o también se las puede utilizar localmente bajo la forma de polvos, de soluciones, de suspensiones, de cremas o de pomadas.



Estas combinaciones presentan, con respecto a los antibioticos mismos, notables ventajas, ya sea como consecuencia de una cierta desintoxicación comprobada para las sales de la sulfoniazida con respecto a las sales de estos antibioticos basicos habitualmente utilizados (sulfatos, clorhidratos, por ejemplo), bien sea como consecuencia de una sinergia observada durante el curso del tratamiento de ciertas infecciones, especialmente la tuberculosis, ya sea por acumulación de las dos acciones. Es especialmente importante señalar la acción muy interesante de la combinación sulfoniazida-estreptomina, que permite en el tratamiento de la tuberculosis, obtener resultados más rápidos y más eficaces que los tratamientos clasicos P-A-S, el INH, el sulfato de estreptomina, la asociación o combinación de estos compuestos y aun que la administración simultánea de la sulfoniazida bajo la forma de sal sódica y del sulfato de estreptomina. Otra ventaja de las combinaciones de la sulfoniazida y antibióticos básicos tales como la estreptomina, que son activos sobre el bacilo de Koch, es que permiten obtener resultados sorprendentes con dosis considerablemente más pequeñas que cuando se utiliza estos antibióticos bajo las condiciones clasicas. Resulta así posible luchar eficazmente contra las infecciones de bacilos tuberculosos, sin riesgos de socidentes secundarios que se comprue-

221643



Y. 1955

ban con frecuencia cuando se utilizan fuertes dosis repetidas de ciertos de estos antibióticos.

Las combinaciones motivo de la presente invención se caracterizan, por otra parte, por una muy buena tolerancia cuando se las utiliza en inyecciones intramusculares, lo cual ni siempre resulta el caso con ciertas sales de los antibióticos conocidos.

Entre los antibióticos básicos que dan combinaciones notables con la sulfonazida, se pueden citar: la estreptomina, la dihidroestreptomina, la framisetina, la eritromicina, la neomicina, la tetraciclina, la clortetraciclina, la oxi-tetraciclina, la estreptotricina, etc.

La presente invención tiene por finalidad un procedimiento de preparación de estas combinaciones según el cual se hace reaccionar directamente la isonicotinilhidrazona del m-sulfonilbenzaldehído bajo la forma de ácido libre sobre el antibiótico bajo la forma de base libre, o bien se hace reaccionar por doble descomposición los derivados salinos de estos dos cuerpos.

La reacción se lleva a cabo en el seno de un vehículo líquido tal como el agua o un solvente orgánico en el cual es soluble por lo menos uno de los reactivos. Cuando se opera por dobles descomposiciones, resulta cómodo utilizar un sulfato de antibiótico y la sal de bario de la isonicotinilhidrazona del m-sulfonilbenzaldehído, y operar en el seno del agua, en la cual es insoluble el sulfato de bario.



La combinación que se obtiene puede separarse de la mezcla de reacción por cristalización o por precipitación con ayuda de un solvente orgánico apropiado, por ejemplo acetona.

5 Se comprenderá que todas estas operaciones deben efectuarse bajo condiciones de esterilidad, cuando se trata de la preparación de formas inyectables.

Los siguientes ejemplos, que ilustran la presente invención sin limitar su alcance, muestran algunas maneras de llevar la invención a la práctica.

EJEMPLO I

Se disuelve 10 grs. de sulfato de estreptomomicina en 25 cm³ de agua destilada (solución A). Por otra parte, se disuelve 15,3 grs. de sulfoniazida, bajo la forma de sal de bario cristalizada, en 37 cm³. de agua destilada, a la temperatura de 90°C (solución B.) Se agrega la solución A a la solución B, poco a poco, con agitación; luego se enfría la mezcla a 35°C con bastante rapidez. Se filtra el precipitado de sulfato de bario y se lleva a sequedad la solución acuosa, que contiene el nuevo compuesto, bajo presión reducida. Por redisolución en 30 cm³ de metanol que contienen 20% de agua, y precipitación de la solución mediante 300 cm³. de acetona, filtración y desecación bajo presión reducida, del precipitado, se obtiene el compuesto de las siguientes características:

W -isonicotinóil hidrazonotolueno meta sulfonato de estreptomomicina.

221643



Fórmula bruta: $C_{21}H_{39}O_{12}N_7 \cdot 3 (C_{13}H_{11}N_3O_5)$

Peso molecular: 1496

Poder rotatorio: $[\alpha]_D = -36^\circ$ (c=2 % en agua)

Tenor en sulfoniácida (aácida): 61.2%

5 Actividad (en γ de estreptomycin-base) =
387 γ /mg.

Este compuesto es muy soluble en el agua
(40 % aproximadamente), soluble en metanol al 20 % de
10 agua, muy poco soluble en etanol, o insoluble en la ace-
tona, el benceno, el eteróxido de etilo, y la mayoría
de los solventes orgánicos.

EjemPlo II

Se disuelve 10 grs. de sulfato de dihidro-
estreptomycin en 25 cm³ de agua destilada (solución A).
15 Por otra parte, se disuelve 15.3 grs. de sal de bario
cristalizada de sulfoniazida en 37 cm³ de agua destila-
da, a la temperatura de 90°C (solución B). Se agrega la
solución A a la solución B, con agitación vigorosa de, la
mezcla, a la cual se enfría luego a 40°C. Luego de la de-
20 cantación y filtración del precipitado de sulfato de ba-
rio, la solución acuosa que contiene el nuevo compues-
to es concentrado bajo presión reducida, a un volumen de
6 cm³, y es precipitada en 90 cm³ de acetona. Luego de
filtración y desecación bajo presión reducida, se obtie-
25 ne el compuesto de las características siguientes:

W-isonicotinoilhidrazona tolueno meta-sul-
fonato de dihidroestreptomycin.

221643



Formula bruta: $C_{21}H_{41}O_{12}N_7 \cdot 3(C_{13}H_{11}N_3O_4S)$

Peso molecular: 1498

Poder rotatorio $[\alpha]_D = -40^\circ (c = 2\% \text{ en agua})$

Tenor en sulfoniazida (ácida) : 61 %

5 Actividad (con δ de dihidro estreptomicina-
base): 380 δ /mg.

Este compuesto es muy soluble en agua (40%
aproximadamente), soluble en metanol al 20% de agua,
poco soluble en metanol puro (1 %) y muy poco solu-
10 ble en etanol, insoluble en acetona, bencena, éter,
cloroformo y la mayor parte de los solventes orgáni-
cos, usuales.

EJEMPLO III

Se disuelve 10 g de sulfato de framicitina
15 en 25 cm³, de agua destilada (solución A). Por otra
parte, 18,7 g de sal de bario cristalizada de sulfo-
niazida son disueltos en 47 cm³ de agua destilada,
a la temperatura de 90°C (solución B). La solución
B enfriada a 80°C, es agregada a la solución A bajo
20 agitación vigorosa, enfriándose luego la mezcla ra-
pidamente a 40°C. El precipitado de sulfato de bario
es separado por filtración, y se concentra la solu-
ción acuosa, que contiene el nuevo compuesto, bajo
presión reducida para precipitarla luego en 15 par-
25 tes de acetona. Luego de filtración y desecación ba-
jo presión reducida, se obtiene el compuesto de las
siguientes características :

221643



isonicotinoilhidrazona tolueno meta-sulfonato de framicitina.

5 Formula bruta: framicitina ($C_{13}H_{11}N_3O_4S$)_n, no habiendo sido dilucidada aun la formula de la framicitina.

Poder rotatorio: $[\alpha]_D = + 26^\circ$ ($d = 2$ en agua)

Tenor en sulfoniazida (acida): 70%

Actividad (en γ de framicitina - base) : 300 γ /mg

10 Este compuesto es muy soluble en agua (40% aproximadamente): soluble en metanol al 20% de agua, e insoluble en acetona, eteroxido de etilo, benceno y los solventes orgánicos, usuales.

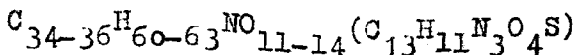
EJEMPLO IV

15 Se disuelve 25 g de eritromicina base en 100 cm³ de metanol; a la solución así obtenida se agrega una suspensión de 10,5 g de sulfoniazida ácida en 100 cm³ de metanol. Se agita vigorosamente la mezcla, hasta que esté terminada la reacción, es decir
20 hasta la disolución total del ácido en suspensión. La solución metamelica se concentra bajo presión reducida a un cuarto de su volumen y se aísla el nuevo compuesto al estado cristalino mediante el agregado de 5 volúmenes de agua hirviendo enfriando luego con
25 lentitud. Luego de filtración, lavado con agua y desecación bajo presión reducida, se obtiene el compuesto de las siguientes características:

221648



isonicotinoilhidrazona tolueno meta-sulfonato de eritromicina.



Poder rotatorio: $[\alpha]_D^{25} = -50^\circ$ (c = 2 % metanol)

5 Tenor en sulfonazida (acida): 31 %

Actividad (en γ de eritromicina base): 700 γ /mg

Este compuesto es poco soluble en agua (0,65% a 25°C), soluble en metanol, etanol e insoluble en eter, benceno y cloroformo.

10 Se comprenderá que la presente invención no se limita a los modos de llevarla a la practica que se dieron solamente a titulo de ejemplo y que fueron descritos más arriba.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el dia 15 de Julio de 1954, con el No. P.V. 672.992, se acoge a los beneficios del articulo 51 del vigente Estatuto Ley, sobre Propiedad Industrial.

-0-0-0-0-0-0-0-0-

221643

27 MAY.



- N O T A -

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

15

1.- Un procedimiento para preparar compuestos salinos resultantes de la combinación de la isonicotinilhidrazona del m-sulfonilbenzaldehído con antibióticos básicos, el cual se caracteriza por poner en contacto en un vehículo líquido en el cual uno al menos de los reactivos mencionados sea soluble, provocar la separación del producto de reacción, y separarlo de la mezcla reaccionante.

20

2.- Un procedimiento según la reivindicación primera, en el cual ambos reactivos se llevan a contacto en estado no salificado.

25

3.- Un procedimiento según la reivindicación

221643



ción primera, en el cual los reactivos se llevan a contactos en estado de sales.

5 4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, en el cual se ponen en contacto el antibiótico al estado de sulfato con la sal de bario de la isonicotinilhidrazona.

10 5.- Un procedimiento según la reivindicación primera, en el cual la separación del producto de la reacción se provoca por cristalización o precipitación por solvente orgánico.

6.- Un procedimiento para preparar compuestos de isonicotinilhidrazona del m-sulfonilbenzaldehído y de antibioticos basicos.

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

Esta Memoria consta de once hojas escritas a maquina por una sola cara.

Madrid,

7 MAY. 1955

P. A.

Alberto de Eizaburu

Por Poder