

222304



20

222304

MEMORIA DESCRIPTIVA.

=====

PATENTE DE INVENCIÓN.

PAIS : ESPAÑA.

DURACION : 20 AÑOS.

OBJETO : "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DI-PENICILIMATOS DE N,N'-BIS-(NAPHTILMETIL)ETILENDIAMINAS".

=====

A nombre de : DON SEBASTIAN BAGO BASAGAÑAS.

Residente en : BUENOS AIRES, Rivera Indarte, 1468.

Nacionalidad : ESPAÑOLA.

222304



La presente invención se refiere a la preparación de dos nuevas sales de penicilina; el dipenicilinato de N,N'-bis (1-naftilmetil)etilendiamina y el dipenicilinato de N,N'-bis-(2-naftilmetil)etilendiamina. Estas sales muy escasamente solubles en agua, se caracterizan por su mayor estabilidad, acción terapéutica prolongada cuando se aplica por vía inyectable y poca destrucción a nivel del sistema digestivo, lo que hace posible su aplicación por vía oral. Estas propiedades constituyen ventajas valiosas desde el punto de vista terapéutico. Por otra parte la preparación de sales de penicilina muy poco solubles en agua es de utilidad para la extracción y purificación industrial de la penicilina.

Las alquilendiaminas usadas ya sea como base o como sales, en estas preparaciones, no figuran registradas en los índices bibliográficos universales hasta el presente.

En la presente invención se propone también, cuando estas sales de penicilina poco solubles se usen con propósitos terapéuticos, un agente dispersante y complejante, como la polivinilpirrolidona, que favorece notablemente el efecto terapéutico de las formas inyectables. Cuando el inyectable preparado dispersando estas sales de penicilina en un vehículo acuoso con 15% de polivinilpirrolidona, se aplica intramuscularmente en dosis de 50.000 unidades por kilo de peso, en una inyección única, se consiguen penicilemias útiles durante períodos de doce a quince días. Este efecto no se con-



sigue cuando estas sales insolubles de penicilina se suspenden en agua sola.

Queda sobreentendido que al llevarse la invención a la práctica podrán introducirse las variantes que convengan sin alterar lo fundamental del invento según se describe.

30.-

Preparación del penicilinato de N,N'-bis-(naftilmetil)etilendiamina.

Técnica a: (en éter) 460 mg. (0.001 mol) de diacetato de N,N'-bis(1-naftilmetil)etilendiamina se suspenden en solución acuosa de hidróxido de sodio y se extrae con éter. La extracción éterea se lava con agua, seca con sulfato de sodio anhidro y filtra. Se agrega la solución éterea de ácido penicilínico extraído de una solución acuosa de 1,12 g.

35.-

(0.003 mol) de penicilina potásica acidificada con 2,5 ml de ácido clorhídrico 1N. Rápidamente precipita la sal de penicilina como un polvo cristalino tan fino que prácticamente no puede separarse por filtración ni aún después de conservar 24 horas en heladera.

40.-

Técnica b: (fase acuosa): 460 mg. (0.001 mol) de diacetato de N,N'-bis-(1-naftilmetil)etilendiamina se disuelve en caliente en 15 ml de alcohol metílico y 15 ml de acetona. Se enfría, agregan 15 ml de agua y se hiera. Se agregan 823 mg (0.0022) mol de penicilina potásica disuelta en 5 ml de agua.

45.-

Se obtiene rápidamente un precipitado blanco cristalino. Se deja dos horas en heladera, se filtra, se lava varias veces con agua y deseca a vacío sobre sílica gel. Se obtienen 940 mg (94% Rendimiento) del dipenicilinato de N,N'-bis-(1-naftilmetil)etilendiamina como polvo fino cristalino blanco. Se deseca a 100°C a vacío (pistola Abderhalden).

50.-

55.- Punto de fusión: a 110°C los cristales ablandan, fundiendo en-



222304

tre 143-144°C.

Nitrógeno calculado para  $C_{24}H_{24}N_2 \cdot (C_{16}H_{18}N_2S)_2$ ..8-33%

Nitrógeno hallado (Dumas).....8,27%

Rotación específica calculada (considerando

60.- 25 270 para penicilina potásica).....187

D

Rotación específica determinada (1% en metanol....182

La sal de penicilina obtenida es muy insoluble en agua. La

solubilidad se determinó como es usual en estos casos, deter-

65.- minando la actividad biológica por el método de los discos de papel.

La solución saturada se efectuó agregando 20 mg de muestra en 100 ml de agua, sacudiendo 25 horas en el "shake Flask" a la temperatura de 25°C, filtrando y realizando por cuadru-

70.- plicado la determinación de actividad.

La solubilidad determinada en agua a 25°C puede estimarse entre 0.002 a 0.003%.

Valoración biológica: Actividad calculada.....1180 U/mg.

Actividad hallada.....1100 U/mg.

75.- La solución necesaria para la valoración se efectuó triturando 20 mg. de penicilinato con V gotas de Tween 20, 0.5 ml de alcohol metílico y agregando agua lentamente mientras se agita. Finalmente se lleva a 1 litro. Se procedió en la misma forma con el testigo de penicilina potásica para igualar las  
80.- condiciones experimentales.

Preparación del dipenicilinato de N,N'-bis-(2-naftilmetil)etilendiamina.

Técnica a: (fase acuosa): 690 mg (0.0015 mol) de diacetato de N,N'-bis-(2-naftilmetil)etilendiamina se disuelven

85.- en 20 ml de alcohol metílico y 20 ml de acetona, se trata con



222304

carbón y filtra. Se adicionan 1,265 g (0.0033 mol) de penicilina potásica disueltos en 10 ml de agua, formándose instantáneamente un precipitado blanco. Se agregan 10 ml de agua. Se hiela 2 horas, filtra, lava con agua y deseca a vacío sobre sílica gel. Se obtienen 1,42 g (94% Rendimiento) de polvo finísimo blanco de dipenicilinato de N,N'-bis-(2-naftilmetil)etilendiamina. Se recristaliza de alcohol metílico-acetona y deseca a vacío.

95.- Técnica b: (en éter): 460 mg (0.001 mol) de diacetato de N,N'-bis-(2-naftilmetil)etilendiamina se suspende en solución de hidróxido de sodio y se extrae dos veces con éter. La extracción etérea se lava con agua, seca con sulfato de sodio anhidro y filtra. A esta solución se agrega solución etérea de ácido penicilínico extraído de una solución acuosa de

100.- 1,12 g (0.003 mol) de penicilina potásica acidificada con 2,5 ml de ácido clorhídrico LN. Se deja 1 hora en heladera. El precipitado cristalino se filtra, lava con éter y seca a vacío sobre sílica gel. Se obtienen 750 mg (75% Rendimiento) de dipenicilinato de N,N'-bis-(2-naftilmetil)etilendiamina como fino polvo blanco. Se recristaliza de alcohol metílico-acetona y deseca a vacío.

Punto de fusión: (Aparato Fisher) a 99-100°C los cristales pierden su forma redondeándose, fundiendo a 137-138°C (descomposición).

110.- Nitrógeno calculado para  $C_{24}H_{24}N_2 \cdot (C_{16}H_{18}N_2 O_4 S)_2$  8,33%  
 Nitrógeno hallado (Dumas).....7,58%

La diferencia de 0,75 debe atribuirse a la presencia de solvente de cristalización.

Rotación específica (considerando

115.- 25= 270 para penicilina potásica.....187



D

Rotación específica determinada (1% de metanol...185°5  
 Vá oración biológica: Actividad calculada.....1180 U/mg  
 Actividad hallada.....1150 U/mg

120.- Este dipenicilinato a semejanza de la sal de la diamina isómera anterior, es bastante insoluble en agua. La solubilidad en agua a 25°C realizada como en el caso anterior, puede estimarse alrededor del 0.002%.

La solución necesaria para la valoración de la actividad, se efectuó también con el agregado de Tween 20 como se describió en el caso anterior.

N O T A.-

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en

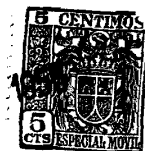
130.- España, por veinte años, son los siguientes:

1<sup>a</sup>.- Un procedimiento para preparar di-penicilatos de N,N'-bis-(naftilmetil)etilendiaminas, el cual se caracteriza por las etapas de producir una solución de una N,N'-bis-(naftilmetil)etilendiamina en un medio orgánico, reunir las  
 135.- con una solución de penicilina y separar el di-penicilinato de N,N'-bis-(naftilmetil)etilendiamina después de un tiempo.

2<sup>a</sup>.- Un procedimiento según el punto 1<sup>a</sup>, en el cual la N,N'-bis-(naftilmetil)etilendiamina, puede ser la N,N'-bis-(1-naftilmetil)etilendiamina o la N,N'-bis-(2-naftil-  
 140.- metil)etilendiamina.

3<sup>a</sup>.- Un procedimiento según puntos anteriores, en la cual la N,N'-bis-(naftilmetil)etilendiamina puede emplearse

222304<sup>0.000</sup>



salificada o como base libre.

4<sup>o</sup>. - Un procedimiento según el punto 1<sup>o</sup>, en el cual la penicilina puede emplearse salificada o como ácido libre.

5<sup>o</sup>. - Un procedimiento según puntos precedentes, en el cual la solución orgánica de la base salificada es una solución metanólica-acetónica y la solución de penicilina es una solución acuosa de penicilina potásica.

150.- 6<sup>o</sup>. - Un procedimiento según puntos 1<sup>o</sup> a 4<sup>o</sup>, en el cual la solución orgánica de la base libre y la solución de penicilina libre (no salificada), son etéreas.

7<sup>o</sup>. - "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DI-PENICILINATOS DE N,N'-BIS-(NAFTILMETIL) ETILENDIAMINAS", todo tal y conforme se describe en la presente memoria, la cual consta de 156 líneas.

Madrid, 8 de Junio de 1.955.

SANTIAGO BAGO BASAGANAS,

P.