

226 495

P.- 13.874

Nº. 213 n

Corregida I.

226495

24 ABR. 1956



1956

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 LABORATORIES FRANCAIS DE CHIMIOTHERA-
PIE, entidad francesa, establecida en 89, rue de Cher-
che-Midi, París, Francia, por:

“UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA SAL DE
PENICILINA DE LA 2,5-DIFENIL PIPERAZINA”.



El presente invento tiene por objeto
un procedimiento de preparación de sal de penicilina
de la 2,5-difenil piperazina. Se refiere igualmente



226495

a este nuevo compuesto que puede ser, utilizado en medicina veterinaria, en terapéutica humana, en agricultura y en la cría de animales, así como a la 2,5-difenil piperazina misma.

5 Las sales definidas que forman la penicilina con bases orgánicas han alcanzado una importancia, creciente; así, las sales de benzhidrilamina, de procaína, de quinina o incluso de N,N'-difenil etilendiamina son empleadas en amplia escala.

10 Ahora bien, la sociedad solicitante ha descubierto que la penicilina forma con la 2,5-difenil piperazina una nueva sal poco soluble en agua. Esta nueva sal permite mantener en la sangre una concentración eficaz de penicilina durante un período prolongado. Su
15 muy pequeña toxicidad permite su utilización racional sin riesgos de trastornos. La solubilidad en el agua de la sal de penicilina de la 2,5-difenil piperazina según el invento, la sitúa muy ventajosamente con relación a otras formas "retardadas" de este antibiótico, habitualmente utilizadas. Como se deduce de la Tabla siguiente,
20 proporciona al médico un nuevo instrumento que no es repetición inútil de las formas existentes y permite, en ciertos casos, con una dosificación más precisa de la penicilina, evitar la aparición de cepas microbianas resistentes y tratar sensibilidades individuales de origen
25 alérgico por ejemplo.

226495



<u>Sales de penicilina y de:</u>	<u>Solubilidad en agua</u> <u>gramos por litro</u>
- Benzhidrilamina	6,4
- Proceina	4,5
- Quinina	2,7
5 - 2,5-difenil piperazina	0,35

Una gran ventaja de la sal de penicilina según el invento, reside en la ausencia de grupo sensibilizante sobre su molécula. Se sabe, en efecto, que el penicilinato de procaína, por ejemplo, puede provocar entre otros accidentes graves debidos a una sensibilización del organismo al grupo para-aminado de la molécula de procaína. Estos accidentes han sido estudiados particularmente por TZANCK, SIDI, y DOBKOVITCH (cf. G. Albahery, Maladies Médicamenteuses, Masson - París 1953, 10 página 121).

La nueva sal puede ser preparada, según el invento, en medio acuoso o hidroorgánico haciendo reaccionar una solución en agua o en un solvente orgánico apropiado miscible con agua, de una sal de 2,5-difenil piperazina, sobre una solución acuosa de una sal de penicilina. Se utiliza preferentemente el acetato de 2,5-difenil piperazina y el penicilinato de trietalemina, siendo llevada a cabo la reacción de doble descomposición en agua siendo aislada la sal por aspiración o centrifugación, lavado con agua y secado. Es bien evidente 25 que estas operaciones deben ser efectuadas en condi-

24



226495

ciones estériles si se desea obtener un producto utiliz-
zable en terapéutica. Fijando la 2,5-difenil piperazi-
na dos moléculas de penicilina, la nueva sal presenta
la ventaja de una actividad ponderal muy elegada que per-
5 mite evitar la administración, siempre molesta, de gran-
des cantidades de productos.

La nueva sal de 2,5-difenil piperazina
de la penicilina es administrada ordinariamente en me-
dicina veterinaria o humana por vía parenteral en forma
10 de suspensión en un agente conveniente tal como el agua
destilada, una solución salina normal, propilenglicol
al 20% u otros diluyentes acuosos habitualmente utili-
zados. Se puede emplear también un aceite tal como el
aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semi-
15 llas de algodón u otros triésteridos asimilables. En
todos los casos será conveniente, y según los procedi-
mientos conocidos, añadir a la preparación un agente es-
tabilizador, un agente tixotrópico, un modificador de
la viscosidad, un humectante, conveniente de forma que
20 confiera a la preparación las cualidades requeridas
para la inyección al paciente por medio de una jeringui-
lla hipodérmica. Los cristales pueden ser molidos pre-
viamente. La nueva sal puede hallar también utiliza-
ción bajo otras formas farmacéuticas o industriales co-
25 nocidas tales como comprimidos, grageas, granulados
o bien sobre vehículos líquidos o sólidos que permitan
su agregación a los alimentos de los animales y sus dis-

2
226495

tribución sobre las plantas.

La 2,5-difenil piperazina que no había sido descrita todavía, es preparada por reducción de la 2,5 difenil dihidro pirazina que se prepara según GABRIEL (Ber., 1906, 41, 1127).

Los ejemplos siguientes ilustran el invento sin limitarlo, sin embargo, Se puede preparar así la 2,5-difenil piperazina partiendo de una 2,5-difenil dihidro pirazina cualquiera, hacer variar la naturaleza de los disolventes, la de los agentes de reducción, las temperaturas y las duraciones de reacción sin abandonar el marco del invento. Para la preparación de la sal de penicilina de la 2,5-difenil piperazina, es igualmente posible hacer variar los disolventes, temperaturas y duraciones de reacción, sustituir el acetato de 2,5-difenil piperazina por cualquier otra sal de esta base que tenga las solubilidades deseadas o incluso sustituir el penicilinato de trietilamina por una sal de penicilina y de un metal alcalino o alcalino-térreo o de una base orgánica, a condición de que la solubilidad de esta sal permita la doble descomposición. Se puede hacer reaccionar igualmente la penicilina ácida sobre la 2,5-difenil piperazina en el seno de un disolvente apropiado y separar la sal formada por precipitación por medio de un tercer disolvente o por evaporación en seco de la mezcla reaccional, seguida o no de lavados apropiados.

No debe confundirse la 2,5-difenil piper-



226495

razina del presente invento F - 195-196°C con la N,N'-
difenil piperazina que ha sido descrita desde hace tiempo y funde a 164-165°C.

5 Aunque generalmente se prefiera utilizar una sal de penicilina G, se puede también para necesidades particulares, utilizar una sal de cualquier otra penicilina (F.X.X.V, etc...) o una mezcla de dos o más de estas sales. La nueva sal del invento puede ser utilizada también con vistas a la separación y purificación de la
10 penicilina en el curso de su fabricación y aislamiento.

Ejemplo 1ª Preparación de la 2,5-difenil piperazina, a partir de la 2,5-difenil dihidropirazina.

15 Se disuelven 50 grs. de 2,5-difenil dihidropirazina, preparada según GABRIEL (Ber., 1906, 41, 1127). en 450 cm³ de ácido fórmico, se agregan 5 grs. de carbón paladiado con 2% de paladio e hidrógeno durante seis horas a la temperatura ambiente. Se filtra para eliminar el carbón paladiado y se añaden al filtrado, en dos
20 horas y con agitación, 1.800 cm³ de amoníaco a 22°C. Se enfría en baño de hielo de manera que no se rebase la temperatura de 20°C. Se aspira, se lava con 300 cm³ de agua y se seca al vacío para obtener 44 grs. (87 %) de 2,5-difenil piperazina. El producto es purificado
25 por disolución en diez volúmenes de etanol, adición de dos volúmenes de ácido clorhídrico concentrado, enfria-



226495

miento a 0°. separación del clorhidrato, disolución de este último en 35 volúmenes de agua y precipitación por 2 volúmenes de amoníaco a 22° E6.

5 El producto se presenta en forma de cristales incoloros poco solubles en agua, solubles en alcohol en caliente, insolubles en éter. F = 195-196 °C. El espectro ultravioleta tiene tres máximos característicos:

- E 328 a 265,5 mμ
- E 453 a 257,5 mμ
- 10 E 405 a 251,5 mμ

Análisis: C₁₆H₁₈N₂ = 238,3

Calculado:	O% 80,6	H% 7,6	N% 11,7
Hallado:	80,6	7,7	11,7

Este producto es nuevo.

15 Ejemplo 22 : Preparación de la 2,5-difenil piperazina a partir de la 2,5-difenil-pirazina.

Se reducen 5 grs. de 2,5-difenil pirazina en 100 volúmenes de ácido fórmico en presencia de 0,5 grs. de carbón paladiada con 2 % de paladio. Después de la fijación de la cantidad teórica de hidrógeno, 20 las condiciones operatorias son estrictamente las del ejemplo precedente.



226495

Se obtiene así, con un rendimiento del 85 %, un producto que funde a 195-196°C y que presenta todas las características de la 2,5-difenil piperazina obtenida en el ejemplo 1a. La prueba de las mezclas con una muestra auténtica de este cuerpo no produce depresión del punto de fusión.

Ejemplo 3º: Preparación de la sal de penicilina de la 2,5-difenil piperazina.

Se introduce 1 gr. de 2,5-difenil piperazina, F = 195-196°C (en bloque), preparada según los ejemplos precedentes, en 100 cm³ de agua destilada, se añaden 0,55 cm³ de ácido acético cristalizante y se calienta al baño maría a 60-80 °C hasta disolución completa. Se filtra y se deja enfriar a la temperatura ambiente. La solución así obtenida es agregada, con agitación, a una solución de 4 grs. de penicilinato de tritilamina en 20 cm³ de agua destilada. Se enfría a 10° y se aspira la masa cristalina que es lavada con agua destilada. Se obtienen así, y después de secado en vacío fosfórico, 3,5 grs. de bipenicilinato de 2,5-difenil piperazina F (1) (bloque) = 219° (descomposición) / $\alpha / \text{D}^{20} = + 212^{\circ} + 2$ (c = 1%, dimetilformamida). El rendimiento es del 94 %. Este producto es nuevo. Se presenta en la forma de agujas prismáticas incoloras, solubles en formamida, dimetilformamida, metoxietanol, so-



246
226485

lubles a razón de 0,35 p. 1000 en agua, insolubles en acetona, alcohol, cloroformo, éter y otros disolventes orgánicos usuales.

Análisis: $C_{48}H_{54}O_8N_2$ - 907

5 Calculado: C% 63,6 H% 6,0 N% 9,2 S% 7,0

Hallado: 63,4 6,0 9,2 7,0

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 29 de Septiembre de 1955, bajo el N° PV 699.889, se acoge a los beneficios establecidos por el artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

10

- N O T A -

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

15

24
226495

1a.- Un procedimiento de preparación de la sal de penicilina de la 2,5-difenil piperazina, caracterizado porque se hace reaccionar una solución de una sal de 2,5-difenil piperazina en agua o en un disolvente hidrosoluble con una solución de una sal de penicilina G en agua o en un disolvente, se aísla la sal precipitada por filtración o centrifugación, se lava y se seca.

2a.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1, caracterizado porque la sal hidrosolubles de 2,5-difenil piperazina es el acetato.

3a.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1, caracterizado porque la sal hidrosoluble de penicilina G es la sal de trietilamina.

4a.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1, caracterizado porque la 2,5-difenil piperazina se prepara por reducción de la 2,5-difenil pirazina.

5a.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1, caracterizado porque la 2,5-difenil piperazina se prepara por reducción de una 2,5-difenil dihidropirazina.

6a.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 4 y 5, caracterizado porque la reducción es catalizada, por carbón paladiado.

7a.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 4, 5 y 6, caracterizado porque la re-

24 ABR



226495

ducción se efectúa en el seno de ácido fórmico.

82.- Un procedimiento de preparación de la sal de penicilina de la 2,5-difenil piperazina.

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

La presente Memoria consta de once hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 ABR 1956.

P. A.

Alberto de Elorza

Por Poder