

229788

229788



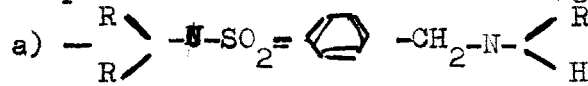
MEMORIA DESCRIPTIVA
DE UNA PATENTE DE INVENCIÓN POR VEINTE AÑOS EN ESPAÑA A FA-
VOR DE L E O INDUSTRIE CHIMICHE FARMACEUTICHE SOCIETA PER
AZIONI., DE NACIONALIDAD ITALIANA, RESIDENTE EN ROMA (ITA-
LIA) Via Guido D'Arezzo, 32.

s o b r e :

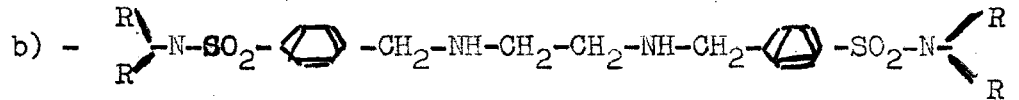
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE PENICILINA
CON COMPUESTOS SULFAMIDADOS".



Este procedimiento se refiere a la preparación de compuestos de penicilina obtenidos provocando la reacción de compuestos sulfamidados de la siguiente estructura:



5.-



donde R puede representar el átomo de hidrógeno, o bien, agrupaciones alquílicas, de piridina, de tiazol y de pirimidina, salificadas de modo que resulten hidrosolubles (por ejemplo, en forma de acetatos) o que formen dispersiones acuosas, con soluciones acuosas de una sal de penicilina tomada en tales cantidades que dé derivados de monopenicilina en el caso de los compuestos a) y de bipenicilina en el caso de los compuestos b).

10.-

15.-

Mediante la mezcla de las soluciones acuosas de las sales de los compuestos del tipo a) o bien del tipo b) con las soluciones acuosas de las sales de penicilina y en particular de la penicilina G, se forman compuestos que contienen en su molécula, respectivamente, una molécula y dos moléculas de penicilina. Estos compuestos son muy estables poco solubles en agua y no son tóxicos aunque se suministre en dosis muy superiores a las terapéuticas.

20.-

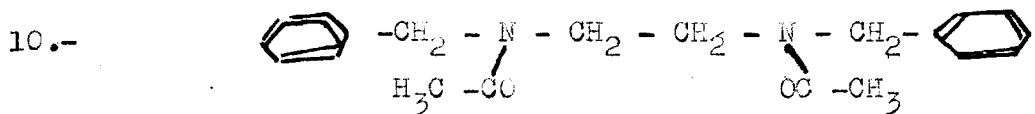
25.-

Tienen la característica de contener en su molécula al mismo tiempo un antibiotico y un sulfamídico. Sus suspensiones acuosas, con adición o sin ella de sustancias "tensicattive", son fácilmente inyectables. La actividad antibiótica de las suspensiones y de las dispersiones en general de estos compuestos no varía con el tiempo. Por lo tanto, están indicados particularmente en la preparación de suspensiones inyectables, de suspensiones siruposas, de comprimidos y de dispersiones en vehículos grasos, ja-

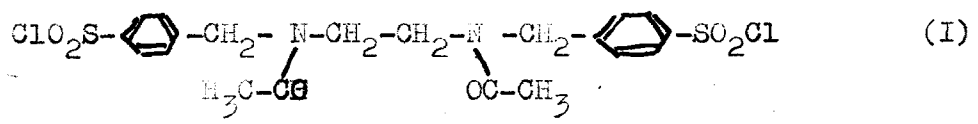
30.-



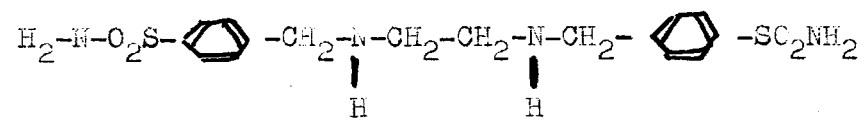
5.- bonoso y gelatina. Los compuestos sulfamidados del tipo a) se preparan por sulfonación con clorhidrina sulfúrica de la bencilamina acetilada, mediante un tratamiento del cloruro del ácido sulfónico con amoníaco o con una amina primaria y secundaria y, finalmente, por desacetilación, mediante ebullición, del compuesto obtenido con ácido clorhídrico normal. Los compuestos sulfamidados del tipo b) se preparan sulfonando con clorhidrina sulfúrica la N,N'-dibenciletilendiamina acetilada:



tratando el ácido disulfónico diclorurado:



15.- que así se obtiene, con amoníaco o con aminas primarias o secundarias y, finalmente, desacetilando el compuesto sulfamidado obtenido, por ebullición, con ácido clorhídrico normal. El sulfamídico que se obtiene tratando el ácido disulfónico diclorurado (I) con amoníaco, después de la desacetilación, tiene la fórmula de estructura:



Este compuesto (1 α , β -bis-[parasulfonamidobencilamina] etano) ha sido preparado también provocando la reacción, en solución alcohólica, en solución hidroalcohólica,

25.- y en suspensión acuosa y mediante ebullición de la parasulfonamidobencilamina: $\text{H}_2\text{N} - \text{O}_2\text{S} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ con dibromoetano simétrico. Las operaciones necesarias para conseguir el fin que se propone el presente descubrimiento, se describen en los ejemplos elegidos, con objeto de ilustrar el invento, pero no de limitarlo.

30.-

EJEMPLO No 1.

Preparación de la combinación de penicilina de la parasulfonamidobencilamina.



12.-

Se disuelven 15 gramos de clorhidrato de parasulfonamidobencilamina en 30 cms³ de agua. aparte se disuelven 22 gramos de penicilina G sódica en 30 cms³ de agua. Se mezclan las dos soluciones y, después de algún tiempo, se separa un compuesto que, lavado con agua iría y secado sobre anhídrido fosfórico, se funde entre 1220 y 1270C. con desprendimiento de gas. Si a una de las soluciones, antes de la mezcla o en el momento de efectuar la misma, se añaden como cebo cristales del producto obtenido en una preparación precedente, la cristalización es más rápida. En 1 mg. del compuesto que contiene, aproximadamente, el 4,5% de humedad, se encuentran de 1037 hasta 1070 U.I. de penicilina (teóricamente 1090).

5.-

10.-

15.-

Solubilidad en agua del compuesto, a la temperatura ambiente: 10%.

EJEMPLO No 2.

Preparación de la combinación de bipenicilina del α , β -bis-(parasulfonamidobencilamino)etano.

20.-

En un litro de alcohol etílico absoluto se introducen 200 gramos de parasulfonamidobencilamina y 100 gramos de dibromoetano.

25.-

Todo ello se hace hervir, a reflujo, durante 4 horas. El producto sólido que se forma por enfriamiento se separa por filtración y, junto con el producto que se obtiene por evaporación del líquido filtrado, se vuelve a cristalizar repetidamente con agua ligeramente alcalizada con amoníaco. Se obtiene un compuesto que se funde a 2100-21200. y que, secado a peso constante, ha dado, en el análisis, los siguientes valores: C-48,28%; H-5,94%; N-13,64%; S-15,70%; calculados para C₁₆H₂₂O₄S₂: C-48,22%; H-5,56%; N-14,06%; S-16,09%. 15 gramos del compuesto que se funde a 2100-21200., que es el α , β -bis-(parasulfonamidobencilamino)etano, se disuelven en 100 Cms³ de agua que

30.-

contiene 4, 5 gramos de ácido acético -----



229788

5.- glacial (solución A). Aparate, en 80 cms³ de agua se disuelven 24,4 gramos de penicilina G, sódica (solución B). A la solución B, mantenida a 0°C. en baño de agua y hielo, se le agrega poco a poco y agitando enérgicamente la solución A. Se forma un precipitado voluminoso que, con el tiempo, se vuelve cristalino. Se favorece la cristalización particularmente con la adición de pequeñas cantidades del producto preparado anteriormente y que sirven de cebo. Se filtra, se lava con agua fría y se seca en vacío.

10.-

Una muestra del producto que contiene el 4,3 % de humedad, se funde a 105°C. y luego se descompone con desprendimiento de gas.

15.- Una muestra que contiene el 6% de agua, ha dado una actividad comprendida entre 962 y 1013 U.I./mg. El producto que contiene el 6% de agua, teóricamente debiera contener 1047 U.I./mg.

Solubilidad del compuesto en agua, a la temperatura ambiente: 0,3 %.

20.- EJEMPLO nº 3.

Preparación de *d, B* -bis-(parasulfonamidobencilamino)etano.

25.- 72 gramos del diacetato de la N,N'-dibenciletilendiamina, o la cantidad correspondiente de la base, se disuelven en 200 cms³ de agua y se añaden 60 cms³ de anhídrido acético, agitando vigorosamente. Se forma un producto oleoso que, enfriado en hielo, se condensa en una masa cristalina blanca, que, cristalizada de nuevo con alcohol metílico, se funde a 137°C. El rendimiento es casi cuantitativo si se concentran las aguas madres acéticas, previa neutralización con carbonato sódico, y se recupera el producto que estaba disuelto en el mismo. La N,N'-diacetil-N,N'-dibenciletilendiamina así obtenida se introduce poco a

30.-

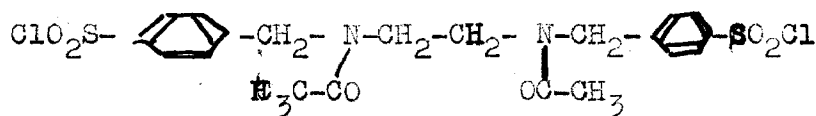


- poco en clorhidrina sulfúrica. Terminada la adición, se calienta a 70°-80°C. durante 4-5 horas. Se deja enfriar el líquido de reacción y en chorro fino se vierte en unas 20 partes de hielo triturado. Se obtiene un producto de aspecto gomoso que, lavado con poca agua helada, todavía húmedo, se introduce y se disuelve en 2,5 partes de una solución acuosa al 25% de amoníaco. Después de algunas horas de mezcla, se evapora gran parte del amoníaco en exceso, se deja enfriar y se filtra. El producto sólido es desacetilado haciéndolo hervir durante algunas horas con 6-7 partes de ácido clorhídrico normal. Así se obtiene el diclorhidrato del α, β -bis-(parasulfonamidobencilamino)etano, cuya base libre se funde a 210°-212°C. y que es idéntica al compuesto ya preparado en el ejemplo nº 2 y que, por ejemplo, en forma de diacetato, sirve para la preparación del compuesto de bipenicilina.

EJEMPLO Nº 4

Preparación de la combinación de bipenicilina del α, β -bis-(parametilamidossulfonbencilamino)etano.

- 20.- El compuesto obtenido por tratamiento con clorhidrina sulfúrica del N,N'-diacetil-N,N'-divenciletilendiamina, como en el ejemplo nº 3, y que tiene la estructura siguiente:



- 25.- todavía húmedo, se introduce y se disuelve en 2 partes de solución acuosa de metilamina al 35%. La mezcla se agita durante algunas horas. Se recupera por destilación la metilamina en exceso y el producto filtrado es desacetilado haciéndolo hervir con 6-7 partes de ácido clorhídrico normal. Se obtiene el biclorhidrato del α, β -bis-(parametilamidossulfonbencilamino)etano, que mediante tratamiento con la
- 30.-



- cantidad estequiométrica de una base, se transforma en α, β -bis-(paracetilamidossulfonbencilamino)etano simétrico.
- 5.- 1 gramo de este compuesto en solución acética (0,28 gramos de ácido acético en 60 cms³ de agua) se trata con una solución acuosa (5 cms³) de 1,65 gramos de penicilina G sódica. Se obtiene un compuesto microcristalino, que se seca en vacío en presencia de anhídrido fosfórico. Una muestra seca al aire, presentaba en el análisis un contenido de agua del 9,3 % y tenía una actividad de 951 (U.I./mg. calculada para el producto anhidro: 1085; U.I./mg. calculadas para un producto que contiene el 9,3 % de agua: 984).

Solubilidad del compuesto en agua, a la temperatura ambiente: 0,06%.

EJEMPLO nº 5.

- 15.- Preparación de la combinación de bipenicilina del α, β -bis-(paradimetilamidossulfonbencilamino)etano.
- 20.- Siguiendo las indicaciones del ejemplo nº 4, el compuesto obtenido por tratamiento con clorhidrina sulfúrica de la N,N'-discetil-N,N'-dibenciletilendiamina, todavía húmedo, se introduce y se disuelve en 2 partes de solución acuosa de dimetilamina al 30%. Se deja reposar la mezcla durante algunas horas agitando frecuentemente. Se recupera por destilación de dimetilamina en exceso y el producto filtrado es desacetilado por ebullición con 6-7 partes de ácido clorhídrico normal. Se obtiene el biclorhidrato del α, β -bis-(paradimetilamidossulfonbencilamino)etano, que tratado con una cantidad estequiométrica de una base en suspensión acuosa, se transforma en α, β -bis-(paradimetilamidossulfonbencilamino)etano, 1,9 gramos del discetato de este compuesto
- 25.- en solución acuosa se tratan con 2,3 gramos de penicilina G sódica en solución acuosa. Se forma al instante un compuesto microcristalino, que se seca al aire. Una muestra de este producto, que contiene todavía el 17% de agua, pre-
- 30.-

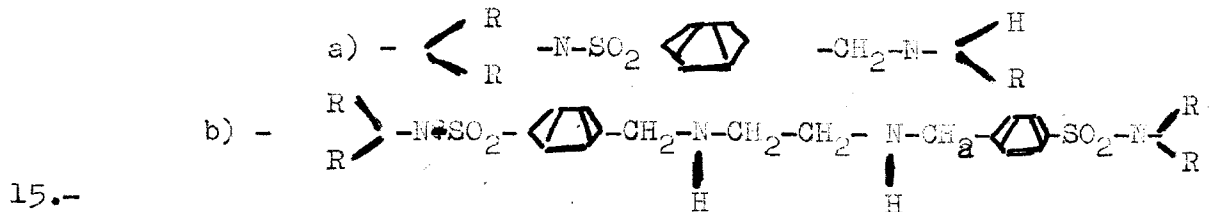


5.- presenta una actividad de 876 U.I./mg. (actividad teórica del compuesto anhidro: 1058 U.I./mg.; actividad teórica de un compuesto que contiene el 17 % de agua: 978 U.I./mg). Solubilidad del compuesto en agua, a la temperatura ambiente: 0,02 %.

N O T A

En resumen, la presente solicitud de patente de invención recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

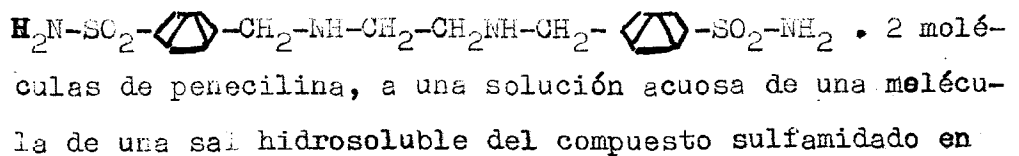
10.- 1a.- Procedimiento para la preparación de sales de penicilina con compuestos sulfamidados, caracterizados por que la siguiente estructura:



20.- donde R puede representar el átomo de hidrógeno, un grupo alquílico, de piridina, de pirimidina o de tiazol, caracterizado por el hecho de que las soluciones o dispersiones de una sal de penicilina se tratan con soluciones o dispersiones de una sal de los compuestos sulfamidados antes mencionados.

25.- 2a.- Procedimiento, según la reivindicación anterior caracterizado porque para la preparación del compuesto: $H_2N-SO_2 \text{---} \text{penicilina} \text{---} CH_2-NH_2$. 1 molécula de penicilina, al clorhidrato de la parasulfonamidobencilamina en solución acuosa se le añade una solución acuosa en cantidad equimolecular de una sal de penicilina.

30.- 3a.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque para la preparación del compuesto:

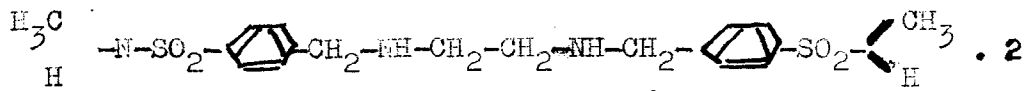




12

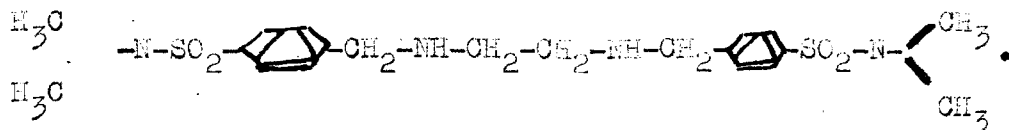
cuestión α, β -bis [parasulfonamidobencilamino]etano) se le agrega a una solución acuosa de dos moléculas de una sal de penicilina.

5.- 4a.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque para la preparación del compuesto:



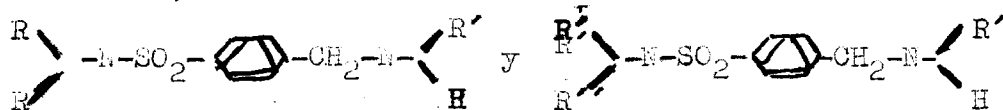
10.- molécula de penicilina, a una solución acuosa de una molécula de una sal hidrosoluble di α, β -bis (parametilamidossulfonbencilamino)etano se le añade una solución acuosa de dos moléculas de una sal de penicilina.

15.- 5a.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque para la preparación del compuesto:



20.- . 2 moléculas de penicilina, a una solución acuosa de una molécula de una sal hidrosoluble di α, β -bis (paradimetilamidossulfonbencilamino)etano se le añade una solución de dos moléculas de una sal hidrosoluble de penicilina.

25.- 6a.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque para la preparación de compuestos del tipo:

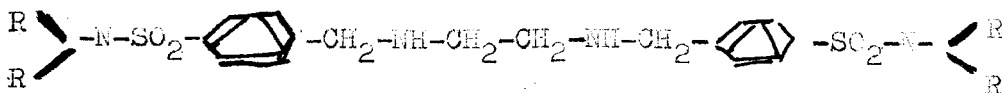


30.- donde R puede ser un radical alquílico de piridina, de tiazol, de pirimidina, y R' y R'' el hidrógeno, un radical alquílico, de piridina, de pirimidina y aminoalquílico; la bencilamina acetilada o un derivado cuyo acetilado N son sulfonados con clorhidrina sulfúrica, el ácido clorosulfónico acetilado se trata con amoníaco, o con una amia



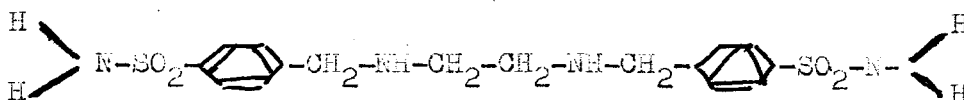
na primaria o secundaria, o con la α -aminopiridina o con aminopiridina, y el compuesto obtenido es desacetilado.

7^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores caracterizados porque para la preparación del compuesto:



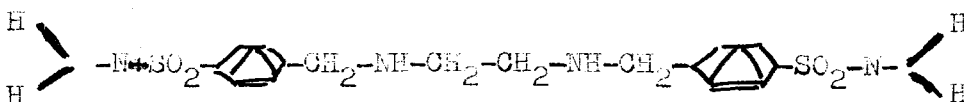
en que R puede ser el hidrógeno, un radical alquílico, de α -piridina, de tiazol, de pirimidina; el diacetil derivado de la N,N'-dibenciletildiamina es sulfonado con clorhidrina sulfúrica y el compuesto resultante se trata con amoníaco, o con una amina primaria, o con una amina secundaria y con y con α -aminopiridina, y con un aminotiazol, o bien, con una aminopirimidina. Los compuestos así obtenidos son desacetilados.

8^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores caracterizados porque para la preparación del compuesto:



se provoca la reacción de dos moléculas de parasulfonamidobencilamina con una molécula de dibromoetano simétrico en solución etilalcohólica mediante ebullición.

9^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores caracterizados porque para la preparación del compuesto:

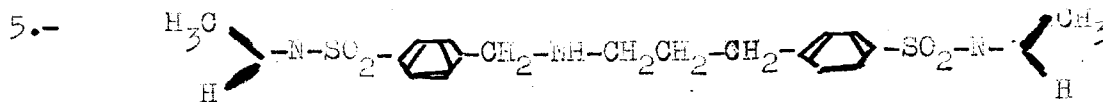


el diacetil derivado de la N,N'-dibenciletildiamina es sulfonado con clorhidrina sulfúrica, el compuesto resultante se trata con amoníaco y el producto así obtenido, es de-



sacetilado.

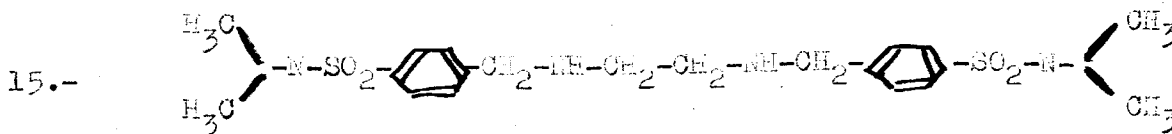
10a.- Procedimiento, según las anteriores reivindicaciones caracterizados porque para la preparación del compuesto:



el diacetil derivado de la N,N'-dibenciletilendiamina es sulfonado con clorhidróna sulfúrica, el compuesto resultante se trata con metilamina y el producto obtenido es desacetilado a su vez.

10.-

11a.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores caracterizados porque para la preparación del producto:



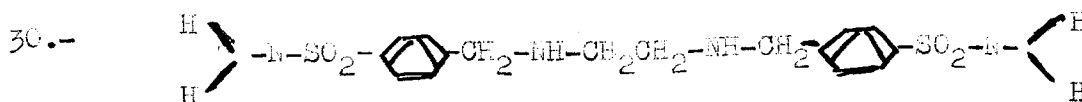
el diacetil derivado de la N,N'-dibenciletilendiamina es sulfonado con clorhidrina sulfúrica, el compuesto resultante se trata con dimetilamina y el producto obtenido es desacetilado a su vez.

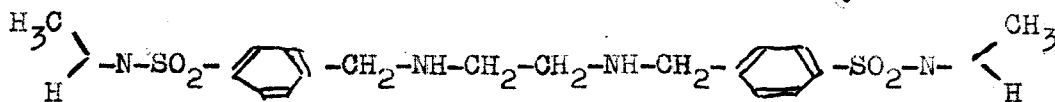
20.-

12a.- Procedimiento según las reivindicaciones 6a., 7a., 9a., 10a., y 11a., caracterizado por el hecho de que el tratamiento con clorhidrina sulfúrica se efectúa a una temperatura comprendida entre 70° y 80°C., y la desacetilación se obtiene por ebullición en ácido clorhídrico normal.

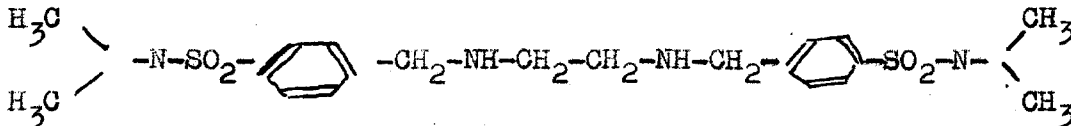
25.-

13a.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque se obtienen nuevos compuestos, tales como





5.-



de monopenicilina o bipenicilina.

14a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE PENICILINA CON COMPUESTOS SULFAMIDADOS.

10.-

Según se describe en la presente memoria que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 12 de julio de 1956