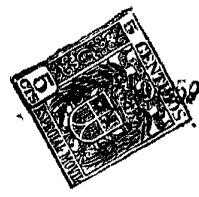


251912



251912

MEMORIA DESCRIPTIVA

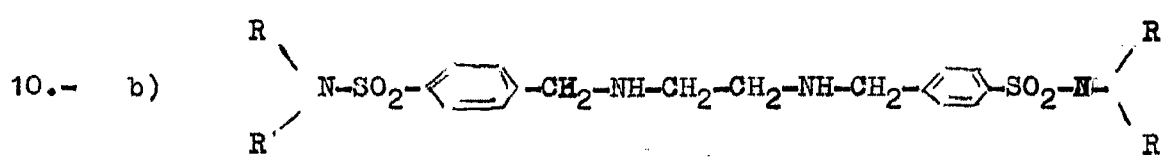
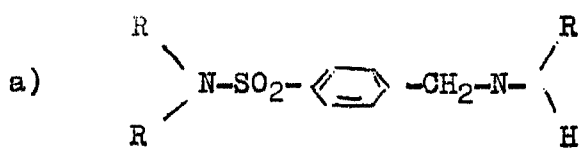
DE UNA PATENTE DE INVENCION, POR VEINTE AÑOS EN ESPAÑA, A FAVOR DE LEO-INDUSTRIE CHIMICHE FARMACEUTICHE, S.p.A., DE NACIONALIDAD ITALIANA, RESIDENTE EN ROMA (Italia) Via Guido D'Arezzo, 32

s o b r e:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE DIFERENTES PENICILINAS CON UN COMPUESTO DE NATURALEZA SULFAMIDICA"

El procedimiento se refiere a la preparación de un compuesto de diferentes penicilinas con un compuesto de naturaleza sulfamídica, en particular de la fenosimetilpenicilina y alilmercaptometilpenicilina, obtenidos provocando la reacción

5.- de compuestos sulfamídicos de la siguiente estructura:



donde R puede representar el átomo de hidrógeno, o bien, agrupa-

25012



- mientos alquílicos, piridínicos, tiazólicos y pirimilínicos, salificados de modo que resulten hidrosolubles (p.e., en forma de acetatos) o que formen dispersiones acuosas, con soluciones acuosas de una sal de penicilina tomada en tal cantidad que
- 5.- dé derivados monopenicilínicos en el caso de los compuestos a) y dipenicilínicos en el caso de los compuestos b).
- Mezclando las soluciones acuosas de las sales de los compuestos del tipo a) o del tipo b) con las soluciones acuosas de las sales de penicilina y, en particular, de fenosimetilpenicilina y alilmercaptometilpenicilina, se forman compuestos
- 10.- que contienen en su molécula, respectivamente, una molécula y dos moléculas de la penicilina correspondiente. Estos compuestos son estables y, especialmente los derivados de los compuestos b), son poco solubles en agua y no son tóxicos, incluso si
- 15.- se suministran en dosis muy superiores a las terapéuticas. Tienen la característica de contener en su molécula al mismo tiempo un antibiótico y una sustancia de naturaleza sulfamídica. Los productos resultantes son fácilmente impregnables y sus suspensiones acuosas, con adición ó sin ella de sustancias
- 20.- tensioactivas, se pueden inyectar con facilidad. La actividad antibiótica de las suspensiones y dispersiones de estos compuestos no varía con el tiempo. Por tanto, están especialmente indicados para la preparación de suspensiones inyectables, suspensiones siruposas, comprimidos y dispersiones en vehículos
- 25.- grasos, jabonosos y en gelatina.
- Los compuestos en cuestión, incluso si se suministran por vía bucal, dan niveles hemáticos superiores a los compuestos semejantes. Además a diferencia de los compuestos de naturaleza procaínica, aun inyectándose por vía intravenosa, muestran menor toxicidad y no influyen sobre los valores de la respiración y la presión. Finalmente, los compuestos de naturaleza sulfamídica del tipo b) tienen de por sí una toxicidad muy in-
- 30.-



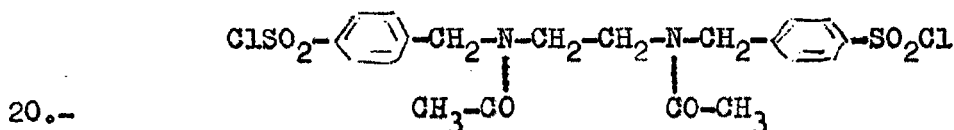
251912

ferior a la de la procaina y dibenciletilendiamina. En efecto, en ratoncillos blancos, por via intraperitoneal, mientras la LD₅₀ del clorhidrato de procaina es de 192 mg/Kg, y para el clorhidrato de dibenciletilendiamina es de 130 mg/Kg, para el

5.- acetato de α - β bis(paradimetilamido-sulfon-bencilamino) etano es de 400 mg/Kg, y para el correspondiente clorhidrato es de 525 mg/Kg.

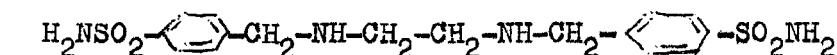
Los compuestos sulfamídicos del tipo a) se preparan por sulfonación con clorhidrina sulfúrica de la correspondiente bencilamina acetilada o formilada, por tratamiento directo del producto de sulfonación con amoniaco ó con una amina primaria o secundaria en solución helada y, finalmente, por desacetilación o deformilación, por ebullición, del compuesto obtenido con disoluciones de ácidos ó de bases.

15.- Los compuestos sulfamídicos del tipo b) se preparan sulfonando con clorhidrina sulfúrica la N, N' -dibenciletilendiamina acetilada o formilada, y tratando el ácido sulfónico diclorurado:



obtenido por extracción con disolvente (p.e. acetato de butilo) del producto de sulfonación vertido en agua y hielo, ó bien, por simple precipitación con agua y hielo con solución de amoniaco ó aminas primarias y secundarias y, finalmente, desacetilando o deformilando el compuesto sulfamidico obtenido por tratamiento con ácidos o álcalis.

El compuesto sulfamídico que se obtiene tratando el ácido disulfónico diclorurado (I) con amoniaco - el α - β bis (parasulfonamidobencilamino) etano-, después de la desacetilación tiene la fórmula de estructura:



y se puede preparar provocando la reacción en disolución alco-



951812

hólica, en disolución acuoso-alcohólica o en suspensión acuosa y por ebullición de la parasulfonamidobencilamina:



con dibromoetano simétrico.

5.- Dada la naturaleza de la fenosimetilpenicilina, los derivados de ésta penicilina son especialmente adecuados para preparaciones por vía bucal.

Las operaciones necesarias para alcanzar la finalidad propuesta por el presente invento, se describen en los ejemplos que se dan a continuación, elegidos a fin de ilustrar, pero no de limitar, el invento.

10.-

EJEMPLO 1:

Preparación de la combinación fenosimetilpenicilínica de la parasulfonamidobencilamina.-

15.-

Se disuelven 38,8 gr. (0,1 moles) de fenosimetilpenicilina potásica en 160 c.c. de agua. Aparte se disuelven 22,3 gr. (0,1 moles) de clorhidrato de parasulfonamidobencilamina en 50 c.c. de agua. Se mezclan las dos disoluciones y después de algún tiempo se separa la sal de parasulfonamidobencilamina de la fenosimetilpenicilina, que, secada en vacío, contiene 590-653 γ /mg. de fenosimetilpenicilina.

20.-

El producto ha dado en el análisis los siguientes valores:

C: 51,35%; H: 5,42%; N: 10,10%; S: 12,02%.

Valores calculados para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{N}_4\text{S}_2$:

25.-

C: 51,48%; H: 5,26%; N: 10,50%; S: 11,95%.

EJEMPLO 2:

Preparación de la combinación difenosimetilpenicilínica del α - β bis(para-sulfonamidobencilamino) etano.

La preparación consta de dos partes: en la primera parte

30.-

(A) se prepara el compuesto de naturaleza sulfamídica, y en la segunda parte (B) se provoca la reacción de éste con la penicilina, procediendo como sigue:



251812

- A) Se disuelven 72 gr. del diacetato de la N, N' -dibenciletilendiamina, o la cantidad correspondiente de la base, en 200 cm³ de agua y se añaden 60 cm³ de anhídrido acético, agitando vigorosamente. Se forma un producto oleoso
- 5.- que, enfriado en hielo, se coagula en una masa cristalina blanca, que recristalizada con alcohol metílico funde a 137°. El producto obtenido, si se concentran las aguas madres acéticas, previa neutralización con carbonato sódico, y se recupera el producto que estaba disuelto en ellas,
- 10.- es casi cuantitativo. La N, N' -diacetil - N, N' - dibenciletilendiamina así obtenida, o bien la cantidad correspondiente de N, N' -diformal - N,N'-dibenciletilendiamina, se introduce poco a poco en 3,5-5 partes de clorhidrina sulfúrica. Terminada la adición, se introducen 0,25 partes
- 15.- de cloruro sódico y finalmente se calienta a 70-80°C durante 4-5 horas. Se deja enfriar el líquido de reacción y se vierte a chorro fino en unas 20 partes de hielo triturado. se obtiene un producto de aspecto gomoso que, lavado con un poco de agua helada, se introduce y se disuelve todavía
- 20.- húmedo en 2,5 partes de una disolución acuosa concentrada 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 se desacetila o se deforma haciendo
- 25.- lo hervir durante algunas horas con 5-8 partes de ácido clorhídrico normal. Se obtiene así el diclorhidrato del α - β bis (parasulfonamidobencilamina) etano, cuya base libre funde a 210-212°C y que, p.e. en forma de diacetato sirve para la preparación del compuesto dipenicilínico.
- 30.- En el caso del formil-derivado se puede deformilar también por calentamiento con disolución normal de sosa cáustica.

La base sulfamídica ha dado en el análisis los siguien-



25 19 12

tes resultados:

C: 48,33%; H: 5,72%; N: 13,90%; S: 16,10%

Valores calculados para $C_{16}H_{22}O_4 N_4S_2$:

C: 48,22%; H: 5,57%; N: 14,06%; S: 16,09%

5.- B) Se disuelven 77,7 (0,2 moles) de fenosimetilpenicilina potásica en 320 cm³ de agua. Aparte se disuelven 39,8 gr. (0,1 moles) de α - β bis (parasulfonamidobencilamino) etano en 300 cm³ de agua que contienen 15 gr. de ácido acético glacial. Se añade la segunda disolución a la primera, enfriando y agitando

10.- enérgicamente. Se forma un precipitado voluminoso que, con el tiempo, se vuelve cristalino. Se favorece particularmente la cristalización añadiendo pequeñas cantidades del producto preparado anteriormente, que sirven de cebo. Se filtra, se lava y se seca al aire. El producto es la combinación de dos moléculas de fenosimetilpenicilina y una de α - β bis (parasulfonamidobencilamino) etano, y contiene 540-598 γ /mg. y el 6,15% de agua de cristalización, equivalente a 4 moléculas de agua.

15.- El producto ha dado en el análisis los siguientes resultados:

20.- C: 48,80%; H: 5,90%; N: 9,43%; S: 10,94%.

Valores calculados para $C_{48}H_{58}C_{14}N_8S_4 \cdot 4 H_2O$:

C: 49,22%; H: 5,68%; N: 9,57%; S: 10,95%.

EJEMPLO 3:

Preparación de la combinación difenosimetilpenicilínica del

25.- α - β bis (parametilamidossulfonbencilamino) etano.

Consiste en la preparación de la base de naturaleza sulfamídica (A) y en la reacción de ésta con la fenosimetilpenicilina (B).

30.- A) El líquido de reacción obtenido por tratamiento con clorhidrina sulfúrica de la N,N'-diacetil -N,N' - dibenciletilendiamina, como en el ejemplo número 2 (A), apenas enfriado, se vierte a chorro fino en unas 20 partes de hielo triturado. Al



251912

terminar la adición se extrae con 3 partes de acetato de butilo, se separa el disolvente, se le seca con sulfato sódico y se le destila en vacío. El residuo se trata con 2,5-3 partes de disolución acuosa de metilamina al 35%. Se agita la mezcla

- 5.- durante algunas horas. Se recupera por destilación la metilamina en exceso y se desacetila el producto filtrado haciéndole hervir con 6-7 partes de ácido clorhídrico normal. Se obtiene el diclorhidrato del α - β bis (parametilamidossulfonbencilamino) etano, que por tratamiento con la cantidad estequiométrica de una base se transforma en α - β bis (parametilamidossulfonbencilamino) etano simétrico, que funde a 157-158°C.

El producto ha dado en el análisis los siguientes valores:

C: 50,91%; H: 6,18%; N: 13,76%; S: 14,99%.

Valores calculados para $C_{18}H_{26}O_4N_4S_2$

- 15.- C: 50,68%; H: 6,14%; N: 13,14%; S: 15,03%

B) Se tratan 77,7 gr. (0,2 moles) de fenosimetilpenicilina potásica en disolución acuosa con 54,7 gr. (0,1 moles) de α - β bis (parametilamidossulfonbencilamino) etano diacetato en disolución acuosa. Se obtiene un compuesto cristalino que se filtra, se lava y se seca al aire. El producto es la combinación de dos moléculas de fenosimetilpenicilina y una molécula de α - β bis (parametilamidossulfonbencilamino) etano, y contiene 525-584 γ /mg. de fenosimetilpenicilina y el 6,01% de agua, equivalente a 4 moléculas de agua de cristalización.

- 20.- El compuesto ha dado en el análisis los siguientes valores:

C: 50,50%; H: 6,03%; N: 9,36%; S: 10,85%

Valores calculados para $C_{50}H_{62}O_{14}N_8S_4 \cdot 4 H_2O$

C: 50,07%; H: 5,88%; N: 9,34%; S: 10,69%.

- 25.- EJEMPLO 4:

Preparación de la combinación difenosimetilpenicilina del α - β bis (paradimetilamidossulfonbencilamino) etano.



25 1912

Consiste en la preparación de la base (A) y en la reacción de ésta con la fenosimetilpenicilina (B).

- 5.- (A) EL líquido de reacción obtenido por tratamiento con clorhidrina sulfúrica de la N,N' - diacetil - N,N' -dibenciletilendiamina (o del diformil -derivado), como en el ejemplo nº 2 (A), apenas enfriado se vierte a hilo en 20 partes de hielo triturado. Se extrae luego con acetato de butilo, se seca la solución, y el disolvente se evapora en vacío. El residuo se trata con 2,5-3 partes de disolución acuosa de dimetilamina al 30%.
- 10.- Se deja reposar la mezcla durante algunas horas agitando frecuentemente. Se recupera por destilación la dimetilamina en exceso, y después de filtrar, se desacetila el producto por ebullición con 6-7 partes de ácido clorhídrico normal. Se obtiene el diclorhidrato del α - β bis (paradimetilamidossulfonbencilamino) etano, que tratado con la cantidad estequiométrica de una base en disolución acuosa, se transforma en α - β bis (paradimetilamidossulfonbencilamino) etano simétrico, que funde a 172°-174°C. y que en forma de diacetato, p.e. sirve para la preparación del compuesto dipenicilínico (En el caso del formil-derivado se puede deformilar y también por calentamiento con solución normal de sosa caústica).
- 15.-
- 20.-

La base sulfamídica ha dado en el análisis los siguientes valores:

C: 52,87%; H: 6,70%; N: 12,27%; S: 14,16%.

25.- Valores calculados para $C_{20}H_{30}O_4N_4S_2$:

C: 52,84%; H: 6,65%; N: 12,32%; S: 14,10%.

- B) se tratan 77,7 gr. (0,2 moles) de fenosimetilpenicilina potásica, en disolución acuosa, con 57,5 gr. de α - β bis (paradimetilamidossulfonbencilamino) etano diacetato (0,1 moles)
- 30.- en disolución acuosa. Se obtiene un compuesto cristalino que se filtra, se lava y se seca al aire. El producto es la combinación de dos moléculas de fenosimetilpenicilina y una molécula de α - β bis (paradimetilamidossulfonbencilamino) etano, y



1912

contiene 515-571 γ /mg. de fenosimetilpenicilina, y el 5,9% de agua, equivalente a 4 moléculas de agua de cristalización.

El compuesto ha dado en el análisis los siguientes valores:

C: 50,54%; H: 6,21%; N: 9,34%; S: 10,21%

5.- Valores calculados para $C_{52}H_{66}O_{14}N_8S_4 \cdot 4H_2O$:

C: 50,88%; H: 6,08%; N: 9,13%; S: 10,45%.

EJEMPLO 5:

Preparación de la combinación alilmercaptometilpenicilínica de la parasulfonamidobencilamina.

10.- Se tratan 3,7 gr. de alilmercaptometilpenicilina potásica (0,01 moles) disueltos en agua, con 2,2, gr. de clorhidrato de parasulfonamidobencilamina (0,01 moles) en disolución acuosa.

Se obtiene un compuesto cristalino que se filtra, se lava y se seca en vacío. El producto es la combinación de una molécula

15.- de alilmercaptometilpenicilina y una molécula de parasulfonamidobencilamina, y contiene 575-640 γ /mg. de alilmercaptometilpenicilina.

El compuesto ha dado en el análisis los siguientes valores:

C: 46,10%; H: 5,72%; N: 10,40%; S: 18,50%.

20.- Valores calculados para $C_{20}H_{28}O_6N_4S_3$:

C: 46,49%; H: 5,46%; N: 10,85%; S: 18,62%.

EJEMPLO 6:

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

25.- Se tratan 7,4 gr. de alilmercaptometilpenicilina potásica (0,02 moles) en disolución acuosa con 3,98 gr. (0,01 moles) de α - β bis (parasulfonamidobencilamino) etano disueltos en agua que contiene 1,5 gr de ácido acético. Se obtiene un compuesto cristalino que se filtra, se lava y se seca. El producto

30.- es la combinación de dos moléculas de alilmercaptometilpenicilina y una molécula de α - β bis (parasulfonamidobencilamino) etano, y contiene 525-584 γ /mg. de alilmercaptometilpenicilina



251912

y el 6,4% de agua, equivalente a 4 moléculas de agua de cristalización.

El producto ha dado en el análisis los siguientes valores:

C: 44,40%; H: 6,08%; N: 9,37%; S: 16,94%.

5.- Valores calculados para $C_{42}H_{58}O_{12}N_8S_6 \cdot 4H_2O$:

C: 44,59%; H: 5,88%; N: 9,91%; S: 17,01%.

EJEMPLO 7:

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

10.- Se tratan 7,4 gr. (0,02 moles) de alilmercaptometilpenicilina de potasio en disolución acuosa con 5,5 gr. (0,01 moles) de α - β bis (parametilamidossulfonbencilamino) etano diacetato en disolución acuosa. Se obtiene un precipitado que se filtra, se lava y se seca. El producto es el compuesto de dos moléculas

15.- de alilmercaptometilpenicilina y una molécula de α - β bis (parametilamidossulfonbencilamino) etano, y contiene 515-570 γ /mg. de alilmercaptometilpenicilina y el 6,2% de agua, equivalente a 4 moléculas de agua de cristalización.

El producto ha dado en el análisis los siguientes valores:

20.- C: 45,28%; H: 6,15%; N: 9,17%; S: 16,48%.

Valores calculados para $C_{44}H_{62}O_{12}N_8S_6 \cdot 4 H_2O$:

C: 45,58%; H: 6,09%; N: 9,67%; S: 16,59%.

EJEMPLO 8:

Preparación de la combinación dialilmercaptometilpenicilínica del α - β bis (paradimetilamidossulfonbencilamino) etano.

25.- Se tratan 7,4 gr. (0,02 moles) de alilmercaptometilpenicilina potásica en disolución acuosa con 5,7 gr. (0,01 moles) de α - β bis (paradimetilamidossulfonbencilamino) etano diacetato disueltos en agua. Se obtiene un compuesto cristalino que se filtra, se lava y se seca. El producto es la combinación de dos moléculas de alilmercaptometilpenicilina y una molécula de α - β bis (paradimetilamidossulfonbencilamino) etano, y contiene 500-556



23 1912

8/mg. de alilmercaptometilpenicilina y el 6,1% de agua, equivalente a 4 moléculas de agua de cristalización.

El producto ha dado en el análisis los siguientes valores:

C: 46,45%; H: 6,40%; N: 9,10%; S: 16,11%

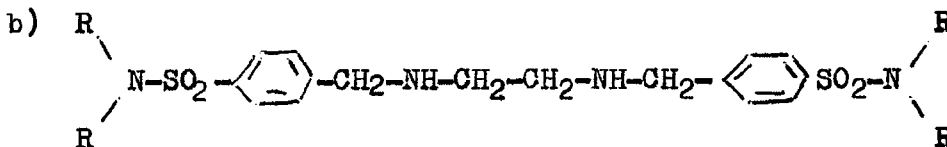
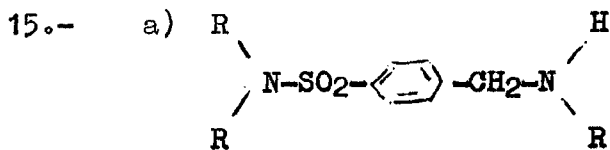
5.- Valores calculados para C₄₆H₆₆O₁₂N₈S₆ . 4 H₂O:

C: 46,52%; H: 6,28%; N: 9,44%; S: 16,20%

~~VOTA~~

En resumen; la presente solicitud recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

10.- 1ª.-Procedimiento para la preparación de un compuesto de diferentes penicilinas con un compuesto de naturaleza sulfamídica, caracterizado porque se tratan soluciones o dispersiones de una sal de penicilina con soluciones de una sal de los compuestos sulfamídicos de la estructura



20.- donde R representa el átomo de hidrógeno, un grupo alquílico, piridínico, pirimidínico y triazólico.

2ª.-Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque se mezclan las soluciones acuosas de las

25.- sales de los compuestos del tipo a) y del tipo b) con las soluciones acuosas de las sales de penicilina, y en particular, de fenosimetilpenicilina y alilmercaptometilpenicilina, formándose compuestos que contienen una molécula y dos moléculas de la penicilina correspondiente en su propia molécula, siendo

30.- estos compuestos estables y, especialmente los derivados de los compuestos b) son poco solubles en agua y no son tóxicos, teniendo la característica de contener en su molécula al mis-



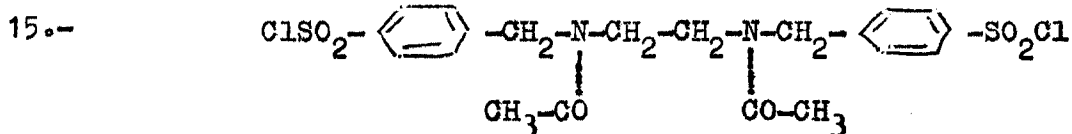
251912

mo tiempo un antibiótico y una sustancia de naturaleza sulfamídica.

3^a.-Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque los compuestos sulfamidicos del tipo

5.- a) se preparan por sulfonación con clorhidrina sulfúrica de la correspondiente bencilamina acetilada, por tratamiento directo del producto de sulfonación con amoniaco en solución helada, y finalmente por desacetilación, por ebullición del compuesto obtenido con disoluciones de ácidos.

10.- 4^a.-Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los compuestos sulfamidicos del tipo b) se preparan sulfonando con clorhidrina sulfúrica la N,N' -dibenciletilendiamina acetilada y tratando el ácido sulfónico diclorurado



obtenido por extracción con disolvente del producto de sulfonación vertido en agua y hielo con solución de amoniaco y finalmente desacetilando el compuesto sulfamidico obtenido por tratamiento con ácidos.

20.-

5^a.-"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE DIFERENTES PENICILINAS CON UN COMPUESTO DE NATURALEZA SULFAMIDICA"

Según se describe en la presente memoria que consta de

25.- doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 de septiembre de 1.959