



- 9 FEB

388178

P A T E N T E D E I N V E N C I O N	REGION TECNICA
	CLASIFICACION <i>B07^c</i> A61
	SUBCLASIFICACION <i>C</i> K

a favor de Don FRANCISCO VILADOT VENDRELL, Don ARTURO BLADE FONT y Don JOSE M^a TORRES ESTEBAN, de nacionalidad española el primero y el tercero y mexicana el segundo, residentes respectivamente en Calle Vico, 6 - torre, Calle Maestro Pérez Cabrero, 11, y Avda. Meridiana, 292, Barcelona, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SULFOSALICILATOS DE ACCION ANTIBIOTICA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados del ácido sulfosalicílico en los cuales este ácido salifica a la vez una molécula de 7-dietilaminoetilteofilina y una molécula de 2'-acil-eritromicina. Naturalmente, esta doble salificación es posible gracias a la presencia en el ácido sulfosalicílico de un resto ácido fuerte, el radical sulfónico y de un resto ácido menos fuerte, el radical carboxílico, cuyo carácter ácido está sin embargo reforzado por el grupo orto-hidroxilo.

388178



Los sulfosalicilatos mixtos de 7-dietilaminoetilteofilina y acil-eritromicina cuya preparación constituye el objeto de esta patente, representan nuevos compuestos de indudable interés terapéutico por cuanto reúnen en una sola molécula la reconocida actividad antibiótica de las acil-eritromicinas y la excelente acción analéptica respiratoria de la 7-dietilaminoetilteofilina.

5.

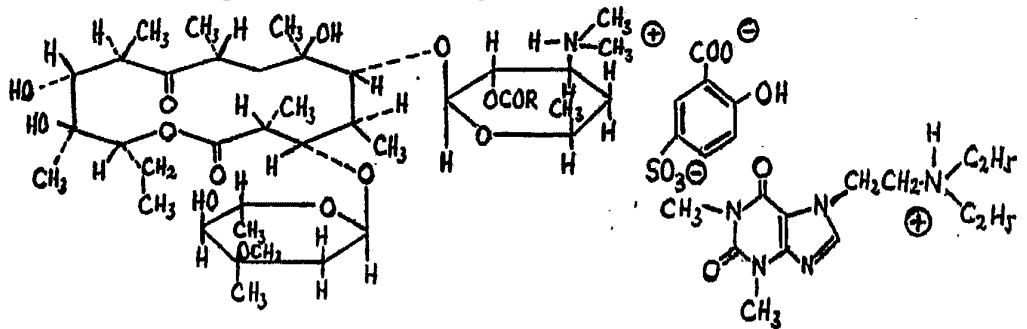
10.

15.

En cuanto al ácido sulfosalicílico, no se le conocen acciones fisiológicas o medicamentosas específicas aparte de los efectos irritantes debidos a su carácter fuertemente ácido. Sin embargo se le atribuyen buenos resultados en el tratamiento de la faringitis aguda (Busson, Zikowsky y Marschik, Wiener Klinische Wochenschrift, Nº 20, p. 636, 1932). Al salificarse y formar las sales ternarias descritas en esta patente, pierde naturalmente su carácter ácido irritativo, siendo el bianión sulfosalicílico formado fisiológicamente admisible.

20.

Los sulfosalicilatos mixtos de dietilaminoetilteofilina y de acil-eritromicina de la presente patente tienen la siguiente fórmula general:





- dónde R puede representar un radical acilo de cadena alifática saturada o insaturada de 1 a 19 átomos de carbono, un radical acilo cicloalifático de 6 a 10 átomos de carbono, un radical acilo aromático sustituido o no, un radical alcohiloxicarbonilo o aralcohiloxicarbonilo de 2 a 7 átomos de Carbono o un radical acilo omega-alcohiloxicarbonilalcohílico de 5 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de radicales representados por R en la fórmula anterior son los siguientes: acetilo, propionilo, n-butirilo, isobutirilo, crotonilo, n-valerilo, n-isovalerilo, laurilo, palmitilo, ciclopentilacetilo, ciclopentilpropionilo, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, fenilo, p-clorofenilo, 2,3 ó 4-piridilo, 2-etiloxicarboniletilcarbonilo y 3-etiloxicarbonilpropilcarbonilo.

15. Las acil-eritromicinas definidas por los radicales arriba mencionados son productos conocidos o bien pueden prepararse siguiendo procedimientos descritos en la literatura. (Ver por ejemplo: Patentes americanas U.S.P. 2.862.921, Dec. 2, 1958 y U.S.P. 2.993.833, Jul. 25, 1961; patentes británicas, B.P. 753.725 Ag. 1, 1956 y B.P. 830.846, Mar. 23, 1960; patente checoslovaca 104.842 Sept. 15, 1962 (Chem. Abstracts 60, 6919b (1964); Publicaciones: H.W. Murphy, Ant. Ann. 1953-54, 500; R.K. Clark, Jr. y col. Antibiotics & Chemotherapy, 1957, 7, 487; Slawinski, W. y col., Roczn. Chem. 1969, 12, 2071-9, citado por Chem. Abstracts 1970, 72, 101054n.)

Las sales que corresponden a la fórmula general arriba representada se preparan disolviendo, juntos o se-

388178

-9 FEB 1954



paradamente, los tres componentes que van a reaccionar, es decir, el ácido sulfosalicílico, la 7-dietilaminoetilteofilina y la acil-eritromicina escogida, en un disolvente orgánico apropiado, como el etanol, o en una mezcla de disolventes, como el etanol-cloruro de metileno, y aislando la sal mixta por evaporación del disolvente o mezcla de disolventes conteniendo los tres componentes en cantidades equimoleculares, o por precipitación, añadiendo un disolvente, como el éter isopropílico o el hexano, en el cual la sal sea insoluble.

Los nuevos sulfosalicilatos de acil-eritromicina y dietilaminoetilteofilina de esta invención se caracterizan por presentar un espectro antibacteriano similar al de la eritromicina y al de las acil-eritromicinas. Son por consiguiente especialmente activas contra las infecciones por estreptococos, neumococos, enterococos y estafilococos, Hemophilus influenzae, bacilos diftéricos, Clostridium, etc. Dada la incorporación de 7-dietilaminoetilteofilina en la molécula, estas nuevas sales presentan un gran interés en el tratamiento de las afecciones broncopulmonares ya que a la acción antibiótica de la acil-eritromicina se suma la actividad analéptica del derivado teofilínico que contribuye grandemente al proceso de curación.

Al igual que la eritromicina y muchos de sus derivados, estas sales ternarias o mixtas no presentan puntos de fusión bien definidos en el banco de Kofler. Pueden caracterizarse, sin embargo, por sus espectros infrarrojos.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar más



detalladamente la invención, sin por ello limitarla:

Ejemplo 1)

Sulfosalicilato mixto de 7-dietilaminoetilteofilina y 2'-propionileritromicina.

5. Variante a) Se disuelven 0,254 g. de ácido sulfosalicílico dihidrato y 0,279 g. de 7-dietilaminoetilteofilina en 7 ml. de etanol absoluto. Se agregan 0,808 g. de 2'-propionileritromicina y suficiente cloruro de metileno para obtener la disolución total del sólido. Se concentra a sequedad al vacío. El residuo cristalino se disgrega en éter isopropílico y filtra, obteniéndose 1,33 g. de sal cuyo punto de fusión sobre el banco de Kofler, es de alrededor de 150°C. El poder rotatorio específico del sulfosalicilato de 7-dietilaminoetilteofilina y 2'-propionileritromicina es de -44° (C= 1%, etanol). El espectro infrarrojo de la sal, determinado en Nujol, presenta una banda hidroxilo a 3440 cm^{-1} y dos bandas carbonilo a 1710 cm^{-1} y 1665 cm^{-1} .
- 10.
- 15.
20. Variante b) Se disuelven 0,508 g. de ácido sulfosalicílico dihidrato en 0,5 ml. de etanol, se añade una solución de 0,558 g. de 7-dietilaminoetilteofilina y 1,616 g. de 2'-propionileritromicina en 5 ml. de cloruro de metileno y se agrega después suficiente éter isopropílico para precipitar totalmente el sulfosalicilato de 7-dietilaminoetilteofilina y 2'-propionileritromicina en forma de goma blanca que solidifica espontáneamente al cabo de cierto tiempo. Se disgrega el producto y se filtra, obteniendo 2,60 g. de sal ternaria cuyo espectro infrarrojo es idéntico al de la sal obtenida en la variante a).
- 25.



388178

tico al de la sal obtenida según la técnica a).

Ejemplo 2)

Sulfosalicilato mixto de 7-dietilaminoetilteofilina y eritromicina etilsuccinato.

5. Se disuelven en 7ml. de etanol, 0,254 g. de ácido sulfosalicílico dihidrato, 0,279 g. de 7-dietilaminoetilteofilina y 0,862 g. de eritromicina etilsuccinato. Se agregan 15 ml. de cloruro de metileno y se concentra a sequedad al vacío. El residuo cristalizado se disgrega en
10. éter isopropílico y se filtra. Se obtienen 1,4 g. de sal con un punto de fusión poco definido sobre el banco de Kofler de aproximadamente 160° C. El poder rotatorio específico del sulfosalicilato de 7-dietilaminoetilteofilina y eritromicina etilsuccinato es de -38°(C = 1%, etanol). El
15. espectro infrarrojo de la sal, determinado en Nujol, muestra una banda hidroxilo a 3460 cm⁻¹ y tres bandas carbonilo a 1745 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹ y 1660 cm⁻¹.

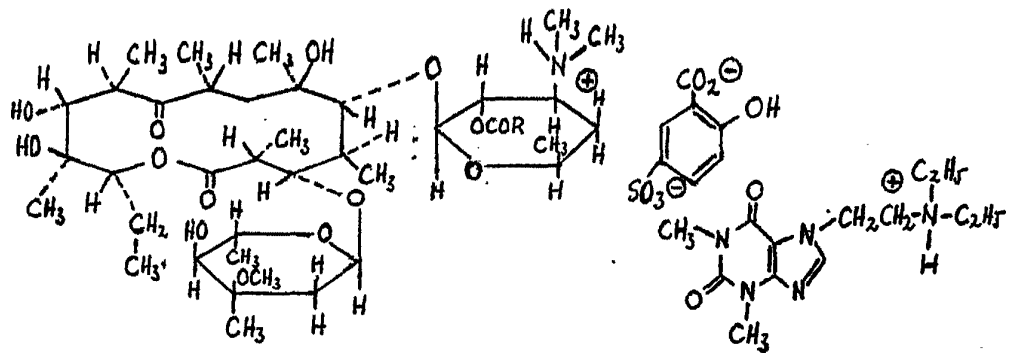
20. En los ejemplos citados se han considerado sólo la 2-propionileritromicina y la eritromicina etilsuccinato pero el método se extiende a todas aquellas acil-eritromicinas definidas por los ejemplos de radical R citados anteriormente.



NOTA

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

- 1.- Procedimiento para la obtención de sulfosalicilatos de acción antibiótica, en particular sulfosalicilatos mixtos de 7-dietilaminoetilteofilina y 2'-acil-eritromicina de fórmula general:



- dónde R representa un radical acilo de cadena alifática saturada o insaturada de 1 a 19 átomos de carbono, un radical acilo cicloalifática de 6 a 10 átomos de carbono, un radical acilo aromático sustituido o no, un radical alcohiloxicarbonilo o aralcohiloxicarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, o un radical alcohiloxicarbonilalcohílico de 5 a 10 átomos de carbono, caracterizado en general por hacer reaccionar en un medio adecuado cantidades equimoleculares de 7-dietilaminoetilteofilina, ácido sulfosalicílico y la acil-eritromicina escogida.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1,

[Handwritten signature]

388178



5. caracterizado por realizarse la transformación disolviendo juntos o separadamente el ácido sulfosalicílico, la 7-dietilaminoetilteofilina y la acil-eritromicina escogida, en un disolvente apropiado, como el etanol, o en una mezcla conveniente, como el etanol-cloruro de metileno, y evaporando a sequedad la solución obtenida al disolverlos juntos en un mismo solvente o al mezclar las soluciones que los contenían por separado.

10. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado por obtenerse la sal ternaria añadiendo a la disolución de los tres componentes, en una mezcla de disolventes apropiados, como el cloruro de metileno-etanol, un disolvente adecuado, como el éter isopropílico o el hexano, en el cual la sal sea insoluble.

15. 4.- Procedimiento, según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado por la preparación del sulfosalicilato mixto de 7-dietilaminoetilteofilina y 2'-propionileritromicina.

20. 5.- Procedimiento, según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado por prepararse el sulfosalicilato mixto de 7-dietilaminoteofilina y eritromicina etilsuccinato.

6.- Procedimiento para la obtención de sulfosalicilatos de acción antibiótica.

- 9 - 388178 - 9



La presente memoria consta de nueve hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Madrid, a 9 de febrero de 1971.

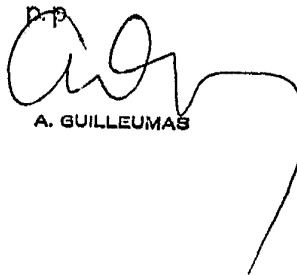
FRANCISCO VILADOT VENDRELL

ARTURO BLADE FONT

JOSE MA TORRES ESTEBAN

p.a.

J. TORTRAS

D.P.

A. GUILLEUMAS

Handwritten mark or signature