



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	452681		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

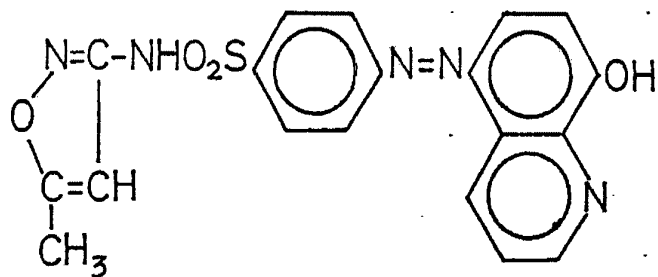
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D;A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN" PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA SULFAMIDA DE DEBIL ABSORCION INTESTINAL".		
71 SOLICITANTE (S)		
FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A., "FAES"		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
LEJONA-LAMIACO (Vizcaya).- Máximo Aguirre, nº 14		
72 INVENTOR (ES)		
Francisco Javier UGALDE José RODRIGUEZ BLANCO		
73 TITULAR (ES)		
FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A., "FAES"		
74 REPRESENTANTE		
DON JAIME ISERN CUYAS, Abogado y Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El empleo de ciertos derivados sulfamidados para combatir las diarreas de origen bacteriano es sobradamente conocido. Casi todos estos derivados fueron desarrollados en la época en que la sulfamida de elección era el sulfatiazol y así resulta que aún hoy en día en que se conocen sulfamidas de menor toxicidad y mayor actividad, son el ftalilsulfatiazol y el succinilsulfatiazol los derivados de empleo más generalizado. Por aquellos años la FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A., sintetizó, patentó y comercializó un derivado del sulfatiazol que resultaba de la copulación de

5. la sal de diazonio del sulfatiazol con el tanino, con lo que simultáneamente se conseguía un efecto astringente beneficioso en tales procesos diarréicos. Siguiendo estas ideas hemos abordado ahora la obtención de algunos derivados del sulfametoxazol por diazotación del mismo y posterior copulación con diversos compuestos. Una característica común a todos los sulfamidados de uso
10. en las infecciones intestinales es su insolubilidad o, mejor dicho, su difícil absorción por la mucosa del tracto gastro-intestinal, con lo que los efectos nocivos de orden sistémico quedan minimizados, ya que los niveles de concentración en sangre de estas sulfamidas no alcanzan cifras significativas.

20. Entre los compuestos ahora sintetizados figuran los de copulación con el ácido gálico y sus derivados O-metilados, con la pirocatequina y otros difenoles, como también con diversas oxiquinoleínas, entre los cuales precisamente figura el compuesto cuyo procedimiento de obtención es objeto de esta solicitud de patente de invención y cuya composición responde a la
25. fórmula:



- La elección de este nuevo producto como de mayor interés terapéutico se base en los ensayos: de toxicidad, de actividad microbiológica, tanto "in vitro" como "in vivo" y en los de orden farmacológico y farmacocinético que se han realizado sobre pequeños animales de laboratorio, ensayos que condu-
5. jeron posteriormente a otros sobre animales mayores, como los cerdos, en los que los trastornos diarréicos durante su edad de lechones son extraordinariamente frecuentes. En todos estos ensayos, la metilisoxazolaminosulfafenilazoxina, producto de color rojo anaranjado, que resulta de la copulación del sulfametoxazol diazotado con la 8-hidroxiquinoleína, fue el mejor tolerado y el que resultó más activo, al suprimir dichos procesos diarréicos de los
10. lechones en tan sólo 24-48 horas. Esta superior actividad parece depender de una asociación de acciones, la característica de los sulfamidos y la anti séptica común a las oxiquinoleínas u oxinas. Como era de esperar, tras la - administración de este producto, las tasas de sulfamidas en sangre, deter-
15. minadas por el método de Bratton y Marshall, son insignificantes y no alcanzan en absoluto a las que se obtienen con dosis equivalentes de sulfametoxazol, lo que confirma nuestro aserto de la débil absorción intestinal de este compuesto. Aunque debido a su rápida eliminación por riñón, llegue a detectarse en la orina, la mayoría del producto se excreta con las heces fecales.
20. En líneas generales, el procedimiento que se sigue para obtener este nuevo compuesto consiste en diazotar el sulfametoxazol disuelto en ácido clorhídrico diluido con una solución de nitrito sódico y copular seguidamente la sal de diazonio formada con la 8-oxiquinoleína también disuelta en ácido - clorhídrico, precipitando luego el diazoico con acetato sódico, recogiendo,
25. lavando y secando finalmente el producto que posteriormente se purifica en las condiciones que se detallan en el ejemplo siguiente, que es meramente descriptivo y de ningún modo limitativo:
- EJEMPLO 1
30. En una cuba de vidrio o de acero esmaltado de 150 litros de capacidad y provista de agitador y camisa de refrigeración por salmuera, se prepara

- una mezcla de 5,15 litros de ácido clorhídrico concentrado puro y 5,15 litros de agua desionizada y en ella se van disolviendo hasta 6,5 kg. (2,57 K.mol) de sulfametoxazol, haciendo la adición gradualmente, a medida que se disuelve. Se enfría por circulación de salmuera en la camisa para mantener en el líquido una temperatura de 5-7°C. Sobre ello se va añadiendo, poco a poco y con buena agitación, una solución de 1,8 kg. (2,6 K.mol) de nitrito sódico en 10 litros de agua desionizada, de manera que en todo momento se mantenga la temperatura mencionada, Se sigue agitando media hora, se comprueba la presencia de ácido nitroso con el reactivo de ioduro potásico-almidón y se destruye este exceso por adición de algo de ácido sulfámico.
- 5.
- 10.
- Al mismo tiempo y en otra cuba, también de vidrio o esmalte, de 250 litros de capacidad con agitador y refrigeración, se prepara una solución de 3,72 kg. (2,57 K.mol) de 8-oxiquinoléina en una mezcla de 2 litros de ácido clorhídrico concentrado puro, 65 litros de agua desionizada y 13 kg. de hielo, sobre cuya solución y sin rebasar la temperatura de 10°C, se va añadiendo la de sal de diazonio anteriormente preparada, agitando bien. El líquido toma color rojo intenso, se sigue agitando media hora y finalmente se precipita el diazoico formado por adición de 9,6 kg. de acetato sódico cristalizado disueltos en 11 litros de agua desionizada. Tras una hora más de agitación, se recoge el precipitado en una centrifuga donde se lava por dos veces con 10 litros de agua desionizada cada vez y se escurre finalmente lo mejor posible. El producto bruto se seca al aire y luego en vacío a 40°C y pesa 10-10,1 kg.
- 15.
- 20.
- Para purificarlo se disuelve en una solución de 2 kg. de hidróxido sódico en 100 litros de agua desionizada, se trata por carbón activo durante una hora a temperatura ambiente, se filtra y se precipita por adición de una mezcla de 3,25 kg. de ácido acético glacial y 3,25 litros de agua. Una hora más tarde se centrifuga, se lava con agua helada, se escurre, se seca al aire y por fin en vacío a 40°C. Se obtienen 9,3-9,5 kg. de metilisoxazolaminosulfenilazoxina, en forma de polvo rojo anaranjado, poco soluble en agua,
- 25.
- 30.

soluble en ácidos minerales y álcalis diluidos y en varios disolventes orgánicos y que presenta un espectro IR característico del que se adjunta diagrama.

5. Descrita suficientemente en lo anteriormente expuesto la naturaleza y objeto de esta invención, se hace constar que las características del procedimiento desarrollado son susceptibles de modificaciones o variaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental que queda expuesto en las siguientes.

REIVINDICACIONES

10. Hecha la descripción del presente invento lo que se declara como nuevo y de propia invención, comprende las reivindicaciones siguientes:
- 1.- Un procedimiento de obtención de un derivado sulfamido caracterizado porque se hace reaccionar una sulfamida heterocíclica con nitrito sódico en medio clorhídrico, para obtener la correspondiente sal de diazonio.
15. 2.- Un procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado además porque la sal de diazonio, así obtenida se copula en medio ácido con una oxiquinoleína, precipitando el producto de la copulación mediante acetato sódico.
20. 3.- Un procedimiento de obtención de una sulfamida de débil absorción intestinal.

Según se describe y reivindica en la presente Memoria que consta de 5 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 23 de Octubre de 1.976

FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUÍMICOS Y FARMACÉUTICOS, S.A., "FAES"

p.a.

JAIMÉ ISERN



Func. JOSÉ E. NETO

