

206205



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

206205

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE PENICILINA DOTADOS DE GRAN PODER DIFUSOR", a favor de la razón social española UNIÓN QUÍMICO-FARMACÉUTICA, S. A. E., domiciliada en BARCELONA, Avenida Marqués de Argentera 21.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de penicilina dotados de gran poder difusor.

- Desde el descubrimiento de la penicilina, lo que constituyó un verdadero acontecimiento trascendental, se pudo disponer de un antibiótico dotado de inapreciables cualidades terapéuticas, si bien al lado de su valor terapéutico enorme tenía un gran inconveniente por su rápida eliminación y poca difusibilidad, y de ser un producto sumamente alterable.
5. Las investigaciones que se vienen realizando en este campo, están orientadas en el sentido de poder obtener derivados que si bien sin alterar para nada la molécula de la penicilina, la que es esencialmente responsable de la actividad, (pues se da el caso de que los ésteres metílicos de la penicilina, los cuales son difícilmente saponificables por el orga-
- 10.
- 15.

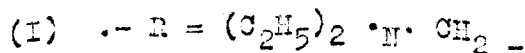
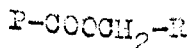
206205



nismo humano, estos no poseen ningún valor terapéutico para su empleo en medicina humana) que den a la molécula una mayor estabilidad, o que esté dotada de propiedades que la hagan apta para usos especiales, a la que se quiera destinar; así, en

- 5. el primer caso nos encontramos con los complejos salinos, que dan una gran estabilidad a la molécula, que hace que podamos disponer de derivados, los cuales se pueden utilizar como penicilina de depósito o ya su empleo por vía oral. En el segundo caso tenemos determinados ésteres, principalmente que poseen en su molécula un grupo amino terciario, los cuales están dotados de gran poder de difusión en el organismo y al mismo tiempo son fácilmente saponificables lo que los hace útiles para su empleo en determinados casos especiales, tales como determinadas infecciones de los tejidos pulmonares.

- 10.
- 15. Podemos representar la molécula de penicilina, de una manera general, por $P-COOH$ y los productos en cuestión que estamos tratando por la siguiente fórmula:



- 20. (II) -- $R = R'CO-$ (en el cual R' puede ser un radical dialkilamino, aril o aralkilo)

- 25. Según el procedimiento a que se refiere la invención, estos cuerpos se pueden preparar de una manera general por un procedimiento fruto de investigaciones en el laboratorio. El procedimiento consiste esencialmente en hacer reaccionar determinados halogenados con el ácido de la penicilina en solventes apropiados a fin de operar en medio completamente homogéneo. Luego en aislar estos ésteres y su purificación, y la transformación en derivados salinos, los cuales son productos
- 30. difícilmente solubles, lo que hace, además, que los productos



- 3 - 206205

sirvan al mismo tiempo de depósito, que vayan suministrando éter lentamente y que debido a su gran difusibilidad, principalmente en los tejidos pulmonares, los haga aptos para esta terapéutica especial.

5. EJEMPLO

- Se disuelven 37.5 g. de sal potásica de penicilina en unos 100 cc. de agua destilada, se coloca la solución en un matras provisto de agitación, termómetro y embudo de llave, se enfría fuertemente la solución con hielo y sal de tal manera que la temperatura de la mezcla sea inferior a 0°, se añaden 500cc. de éter puro y exento de alcohol (no es necesario que sea seco), se agita bien la mezcla de manera que se forme una emulsión perfecta, mediante el embudo de decantado se añaden aproximadamente unos 30 g. de una solución de ácido fosfórico al 20% hasta que el pH de la solución sea de 2-2.5, pero no inferior a este valor. La temperatura durante todo el tiempo debe ser inferior a 0°. Se decanta la solución etérea de penicilina ácida y se extraen de nuevo las aguas madres con unos 500cc. de éter.
20. El éter se seca con un poco de sulfato sódico anhidro y, manteniendo la solución en la nevera durante todo el tiempo, se filtra luego el éter y se lava el sulfato sódico con éter seco sobre sodio.
25. El volumen total de éter que se dispone ahora es de unos 1 500 cc. aproximadamente. El éter se enfría con un baño de anhídrido carbónico sólido y éter de petróleo ligero, hasta mantener la temperatura de -70°, se mantiene así por espacio de una media hora y se decanta el éter del hielo que se ha formado, de esta manera tendremos la solución del ácido de penicilina en medio completamente anhídrido. El éter así se ca
- 30.

206205



do se evapora al vacío y siempre a una temperatura comprendida entre los 0° y 2°.

El éter puede recogerse en un trapo apropiado. El ácido así formado se mantiene luego a un vacío de unos 0.01 mm.

5. a fin de secarlo completamente.

Se disuelve el ácido con unos 200 cc. de cloroformo purísimo el cual se ha lavado previamente con sulfúrico y destilado sobre pentóxido de fósforo, y se mantiene esta solución a 0°, y manteniendo esta temperatura se añaden 37 cc. de beta-bromoetil dietilamina recién destilada y completamente seca en unos 50 cc. de cloroformo, la mezcla se mantiene a 0° por unos minutos y luego se calienta a 50° por espacio de 3 horas, y, finalmente, se deja hasta el día siguiente.

Se lava el cloroformo primero con agua hasta tres veces, luego con una solución de fosfato tampón a pH 7 y finalmente con agua. El cloroformo se seca sobre sulfato sódico anhidro purísimo y destila a 40° y en un vacío de unos 0.1 mm. El residuo se disuelve en éter sobre sodio y filtra. El volumen de éter con la penicilina así obtenida es de unos 100 cc.

20. A la solución etérea de éter se añaden unos 100 cc. de éter de petróleo y se enfría en baño de nieve carbónica a 50-60° bajo cero. Se decantan las aguas madres del sólido formado, el cual se disuelve en éter y se añade más éter de petróleo y se enfría como antes; esta operación se repite cada vez.

25. Finalmente el residuo se lava con éter de petróleo y se evapora este solvente al vacío hasta que quede un residuo completamente seco.

Este residuo se disuelve en unos 100 cc. de alcohol absoluto o acetona y se enfría a unos 20-30° bajo cero, se añade una cantidad equivalente de ácido yodhídrico de la ma-

30.

- 5 - 206205



- por concentración posible. Para la cantidad antes indicada se añaden 10 g. de ácido yodhídrico del 90% o unos 18 g. del 57% de p.e. constante. El ácido debe ser blanco y recién destilado. Al final se controla a fin de que las aguas madres tengan un pH de 2-3 no más. El precipitado obtenido se filtra y lava con éter, se resuspende, luego, en poca acetona, se añade un volúman igual de éter y se filtra de nuevo. Es conveniente que esté bien lavado pues puede llevar absorbidas pequeñas cantidades de ácido yodhídrico. El precipitado se seca al vacío y se guarda en frascos al abrigo de la luz y completamente cerrados. El rendimiento es del 70% y el producto titula unas 1 000 U.C./mg. aproximadamente, teniendo en cuenta el error de este método de titulación, el producto concuerda perfectamente con la sal yodhidrato del dietilaminoetanoléster de la penicilina.

- La invención, dentro de su esencialidad, puede ser llevada a lapráctica en otras variantes de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo para la descripción, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

NOTA

Hecha la descripción del invento, lo cual se declara como nuevo y de propia invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

- 1.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados de penicilina dotados de gran poder difusor, caracterizado porque

206205



se preparan ésteres dialkilaminoalkílicos de penicilina haciendo reaccionar penicilina ácida con dialkilbromoalkilaminas en la proporción de dos moles de base por mol de ácido de penicilina en solución homogénea.

5. 2.- Un procedimiento según la anterior reivindicación caracterizado porque se hace reaccionar el ácido de la penicilina con dialkilbromoalkilaminas con el objeto de preparar ésteres y sales de dialkilaminoalkil de la penicilina.

10. 3.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados de penicilina dotados de gran poder difusor.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de seis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 10 de Noviembre de 1952.

UNIÓN QUÍMICO-FARMACÉUTICA, S.A.E.

p. a.

MIRALLES