

209522

27 M



PATENTE DE INVENCION. -

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES
DE PENICILINA".

Solicitantes: KNUD ABILDGAARD-ELLING, propietario único
de LOVENS KEMISKE FABRIK A.KONGSTED, (de
nacionalidad danesa), residente en 19, Bronshøjvej,
COPENHAGEN, (Dinamarca).

Inventores: Wang Ole Godtfredsen y Erling Juhl Nielsen,
(ambos de nacionalidad danesa), residentes en :
14, C, Naesbyholmvej, Copenhagen, y 7, Værnersvej,
Charlottenlund, (Dinamarca), respectivamente.

La presente invencion se refiere a esterres de penicilina
con alcoholes que poseen un grupo secundario de aminos y sales
de éstos ésteres.

Dichos ésteres son substancias hasta ahora desconocidas.
5 Muestran la misma actividad antibiótica que la penicilina, y
poseen, además, la propiedad específica que durante su aplica-
ción presentan una acumulación en los tejidos pulmonares de



manera que la concentración de penicilina en éstos tejidos se hace considerablemente mayor que en la sangre.

10 Dichos ésteres y sus sales, por lo tanto, resultan especialmente útiles en el tratamiento de infecciones pulmonares y a éste propósito pueden ser aplicados en forma de suspensiones, y algunas de las sales como soluciones.

15 Los ésteres libres, en la mayoría de los casos, son aceites viscosos, y sus sales amorfas o cristalinas. Con ciertos ácidos, como el ácido hidro-yódico, el ácido sulfanílico y el ácido metañílico, forman sales poco solubles. Al ser empleadas éstas sales para propósitos químicos, pueden obtenerse efectos de penicilina prolongados.

20 Los compuestos según la invención tienen la siguiente fórmula general:



en la cual PCOO denota el anión de penicilina, R_1 un grupo de alquilo divalente, y R_2 un grupo de alquilo, un grupo 25 cicloalifático monovalente o un grupo de aralquilo.

La penicilina que forma una parte de la molécula preferentemente es penicilina de benzilo (penicillin G), empero la penicilina asimismo puede ser de otra clase, como por ejemplo, penicillin O, K, F, o X, o la mezcla de varias penicilinas producida corrientemente por sumergidos que cultivan los mohos 30 productores de penicilina.

El grupo R_1 puede tener una cadena recta o ramificada, pero, preferentemente, no contiene más de ocho átomos de carbono. Los compuestos en los cuales R_1 contiene 2, 3 o 4 35 átomos de carbono que forman una cadena recta entre uno de los átomos de oxígeno y el átomo de nitrógeno, es decir, grupo de etilo, propilo o butilo con o sin sustituyentes, han probado ser particularmente ventajosos con respecto a la acumulación en los tejidos pulmonares.



40 El grupo R_2 puede contener una cadena corta o larga de átomos de carbono que puede ser ramificada o bien formar un anillo. Preferentemente, los compuestos que contienen un grupo R_2 con pocos átomos de carbono, o un grupo R_2 alicíclico, poseen valor terapéutico.

45 Como ejemplos de compuestos que caen dentro de la esencia de la invención, pueden mencionarse los siguientes ésteres de penicilina: Los ésteres metilaminoetilo, etilaminoetilo, propilaminoetilo, isopropilaminoetilo, butilaminoetilo, butilaminoetilo sec., butilaminoetilo terc, ciclopentilaminoetilo, ciclohexilaminoetilo, octilaminoetilo, dodecilaminoetilo, y estearilaminoetilo, y los correspondientes ésteres en los cuales el grupo de etilo en uno o ambos átomos de carbono están substituidos por grupos de alquilo que poseen 1-3 átomos de carbono, así como los correspondientes ésteres en los cuales el grupo de etilo ha sido reemplazado por un grupo de propilo o de butilo, que, asimismo, pueden ser substituidos por grupos de alquilo que posean 1-3 átomos de carbono en uno o más átomos de carbono.

55 Según la invención, los ésteres de penicilina anteriormente mencionados se pueden producir por la reacción de una sal de penicilina con un compuesto que posea la fórmula general:



60 en la cual X representa un átomo de halógeno, y R_1 y R_2 tienen la misma significación que los anteriores, después de lo cual, si se desea obtener una sal del éster, el éster así producido se reacciona con el ácido inorgánico u orgánico en cuestión.

65 La sal de penicilina empleada en la reacción puede ser una sal alcalina, por ejemplo, la sal de potasio o de amonio, o un metal térreo alcalino, por ejemplo, la sal de calcio o de bario, la sal de plata, o una sal de penicilina con una amina terciaria, por ejemplo, la sal de procaína, trietilamina
70 o N-etilpiperidina. El halógeno en el compuesto de halógeno con el cual se reacciona la sal de penicilina es cloro, bromo



o iodo. Debido a razones de estabilidad, los cloruros han de ser preferidos en la mayoría de los casos.

75 Preferentemente se efectúa la reacción mezclando los reactivos en un disolvente orgánico en el cual resulte soluble el éster deseado. Como disolvente puede utilizarse, por ejemplo, un alcohol alifático inferior, como metanol, etanol o isopropanol, una cetona, por ejemplo, acetona, 80 cetona metiletilo, cetona de di-isopropilo o acetona de acetilo, o un hidrocarburo, como por ejemplo benceno, tolueno o xileno, un hidrocarburo clorado, por ejemplo, cloroformo o tetracloruro de carbono u otro disolvente orgánico, por ejemplo, amida de dimetilo o dietilacetato, o tetrahidrofurano.

85 La reacción entre la sal de penicilina y el compuesto de halógeno preferentemente se lleva a cabo por la acción de disolver o suspender la sal de penicilina dentro del disolvente a emplear, y agregando a ésta solución el compuesto de halógeno, ya que éstos compuestos en la mayoría de los casos 90 son inestables y propensos a polimerizar. Generalmente, un exceso del compuesto de halógeno, por ejemplo, del 5-10%, se requiere con el fin de conseguir una conversión completa de penicilina. Si la reacción no se inicia inmediatamente después de la referida adición, o por lo menos por vibración o agitación de la mezcla, pueden emplearse temperaturas elevadas, 95 si es preciso. En muchos casos es posible emplear temperaturas de hasta los 100°C, y en tales casos la reacción preferentemente se lleva a cabo por cocción con reflujo.

100 generalmente, la sal formada a partir del catión de la sal de penicilina y el halógeno es insoluble en el disolvente empleado, y puede ser separada por filtración. A continuación, puede obtenerse el éster de penicilina en forma de un aceite viscoso por la concentración del filtrado en vacío, o por refrigeración, o por una combinación de ambos



105 medios. Hasta ahora, los ésteres no se han obtenido en un estado cristalino.

Sin embargo, en la mayoría de los casos se preferirá producir el éster en la forma de su sal con un ácido inorgánico u orgánico. Los ácidos que pueden ser empleados para
110 éste propósito son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido láurico, ácido p-amino-
benzóico, ácido p-hidrooxibenzóico, ácido p-aminosalicílico, ácido acetilsalicílico, ácido succínico, ácido tartárico,
115 así como penicilina, y los ya mencionados ácidos con los que los ésteres forman sales poco solubles, a saber: ácido hidroyódico, ácido sulfamídico, y ácido metanfílico.

Al producir las sales de los ésteres, el filtrado de la sal formada por el catión de la sal de penicilina y el
120 halógeno se pueden neutralizar directamente con la cantidad calculada del ácido en cuestión, y se puede aislar la deseada sal de la solución por la concentración de la misma, o por la adición de un disolvente en el cual la sal es insoluble o poco soluble. Al producirse las sales poco solubles de los
125 ésteres, por ejemplo, el hidroyoduro, el yoduro de hidrógeno se puede añadir directamente al referido filtrado. Estas sales de los ésteres asimismo, se pueden producir por la precipitación de una solución acuosa de una de las sales solubles del éster con una solución de un yoduro soluble en agua.

130 La siguiente observación de una serie de pruebas biológicas elucidará la capacidad de las nuevas sustancias a acumularse en el tejido pulmonar.

En una serie de ensayos los animales de ensayo eran ratas adultas, divididas en grupos de cinco ratas cada uno.
135 A cada rata se le aplicaba una inyección subcutánea de 10.000 unidades internacionales (u.i.) en forma de hidroyoduro de benzilpenicilina-isopropilaminoetiléster disuelto en 1 ml.



140 Media hora despues de la inyección fueron sacrificadas las ratas del primer grupo, y se determinó la concentración de penicilina en el tejido pulmonar y la sangre en u.i. por gr. de tejido pulmonar, y por ml. de sangre respectivamente. Efectuáronse las determinaciones correspondientes con los otros grupos de ratas, respectivamente, 1, 2, 4 y 8 horas después de la inyección. Los resultados aparecen en la tabla 1.

TABLA 1.

	Horas despues de la inyeccion.	Peso medio en gr.	Sangre u.i./ml.	Pulmón u.i./g.	Pulmon sangre.
150	1/2	252	2.0	20	10
	1	220	3.0	28	9.3
	2	262	1.8	11	6.1
	4	244	0.4	0.9	2.3
	8	241	0.1	0.9	-

155 Ensayos similares se llevaron a cabo con cobayos adultos emplándose dosis de 25.000 u.i. de penicilina en forma de hidroyoduro de éster de benzilpenicilina- -isopropilamino-etilo suspendido en 1 ml. de agua. Los resultados aparecen en la tabla 2.

160 TABLA 2.

	Horas despues de la inyeccion.	Peso medio en gr.	Sangre u.i./ml.	Pulmon u.i./g.	Pulmon/ sangre.
	1/2	402	9.2	110	12
	1	292	6.8	45	7.0
165	2	403	0.92	11	12
	4	355	0.19	1.6	8.4
	8	352	0.08	0.3	-



Finalmente se llevaron a cabo una serie de ensayos utilizando conejos adultos como animales de ensayo, y dosis de 100.000 u.i. de la misma sal de éster de penicilina segun se utilizaron en los ensayos anteriores, suspendidas en 2 ml. de agua, que se inyectaron intramuscularmente. Las concentraciones de penicilina en u.i. por ml. de sangre y por gr. de tejido pulmonar, 1/2, 1, 2 y 4 horas despues de la inyección se apreciarán en la tabla 3.

TABLA 3.

Horas despues de la inyección	Peso medio en gr.	Sangre u.i./ml.	Pulmon u.i./g.	Pulmon sangre.
1/2	1820	3.3	40	12
1	1940	4.4	19	4.3
2	2110	1.1	7.9	7.2
4	1960	0.20	0.5	-

La preparacion de las substancias de acuerdo con la invención se ilustrará a continuación mediante algunos ejemplos.

EJEMPLO I.

35.3 gr. de sal de potasio de penicilina se suspenden en 200 ml. de isopropanol, y se añaden a la suspensión 12.7 gr. de β -isopropilaminoetilo de cloruro. El compuesto de halógeno se emplea en exceso, puesto que posee una gran tendencia de dimerizar. Después de separar por filtración el cloruro de potasio y el compuesto dimerizado de halógeno, se obtiene un filtrado del cual se obtiene el éster de penicilina - β - isopropilaminoetilo en forma de un aceite, por refrigeración fuerte de la solución, o por la evaporación del disolvente al vacio. Si al referido filtrado se le añaden 200 ml. de una solución al 10% de ácido cítrico en acetona, y a continuación 1.000 ml. de éter, se precipita el citrato del éster como una substancia



blanca amorfa.

El citrato se puede convertir en el correspondiente
200 hidroyoduro disolviéndolo en agua, y agregando la cantidad
calculada de una solución acuosa de yoduro de potasio. De-
jando reposar la solución durante media hora a una temperatura
de 0-5°C. se forma un precipitado cristalino del hidroyoduro
del ester de penicilina - β - isopropilaminoetilo. De las
205 cantidades de los materiales de partida empleados en el ejemplo
I se obtienen 28 gr. del hidroyoduro del éster. El hidroyoduro
se recristaliza por su disolución en una mezcla de partes igua-
les de metanol e isopropanol, añadiendo subsiguientemente 1.5
del volumen de éter. El producto así obtenido se funde en
210 153-154°C bajo descomposición.

EJEMPLO 2.

9.3 gr. de sal potásica de penicilina se suspenden en
100 ml. de isopropanol, se le añaden 3.5 gr. de cloruro de
butilaminoetilo sec., y se deja refluir la mezcla durante
215 20 minutos. Después de su refrigeración, el cloruro potásico
que ha sido precipitado es filtrado, y se aísla el éster de
penicilina-sec.-butilaminoetilo según se describió en el
Ejemplo I, o bien se prepara el citrato de éster por la
adición al filtrado de una solución al 10% de ácido cítrico
220 en acetona en la cantidad calculada. El citrato se separa
como precipitado amorfo.

Por la disolución del citrato en agua, y la adición de
una solución acuosa de yoduro potásico se puede obtener el
correspondiente hidroyoduro con un rendimiento de 9 gr. Después
225 de disolverlo en isopropanol y su precipitación con éter, el
hidroyoduro funde a 94-6°C bajo descomposición.

EJEMPLO 3.

Partiendo de 11 gr. de la sal potásica de penicilina y
5.7 gr. de cloruro de ciclohexilaminoetilo, se puede producir
230 el éster de ciclohexilaminoetilo de penicilina también como



el citrato y el hidroyoduro de éste éster por métodos correspondientes a los que se describieron en el ejemplo 2. El hidroyoduro funde a 153.5-154.5°C. bajo descomposición.

EJEMPLO 4.

235 Partiendo de 9.3 gr. de la sal potásica de penicilina y 3.5 gr. de cloruro de isobutilaminoetilo, se puede producir el éster de isobutilaminoetilo de penicilina, tanto como el citrato y el hidroyoduro de éste éster por métodos correspondientes a los que se describieron en el ejemplo 2. El hidroyoduro funde a 133.5-134.5°C bajo descomposicion.

EJEMPLO 5.

A una suspensión de 7.44 gr. de la sal potásica de benzilpenicilina en 40 ml. de isopropanol seco se añaden 3.67 gr. de β -(α -feniletilamina)etilcloruro. La mezcla se hace refluir durante media hora. Despues de su filtracion, el filtrado refrigerado es tritrado con una solucion de l-n de cloruro de hidrógeno en isopropanol hasta que una muestra diluida en agua posea un pH de 4.5. La solucion titulada se vierte en 200 ml. de éter y, el éter se decanta del hidroccloruro amorfo precipitado de la penicilina- β -(α -feniletilamina) etiléster. El hidroccloruro se disuelve en la mínima cantidad de metanol y se obtiene la cristalina penicilina- β -(α -feniletilamina) etilésterhidroccloruro por adición de éter.

El rendimiento es del 15% y la substancia tiene un punto de fusión de 112°C (descomposición).

N O T A

La patente de invencion que se solicita por veinte años en España, sus Colonias y Protectorado deberá recaer sobre: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE PENICILINA", haciendo constar que dicha patente se solicita el amparo de la Legislacion Internacional, reclamando la prioridad de la solicitud presentada en Dinamarca de fecha 28 de mayo 1952, número



1705/53, de acuerdo con las siguientes,

REIVINDICACIONES

265 1ª.-Un procedimiento para la preparación de ésteres de penicilina con alcoholes que contienen un grupo secundario de amina y sales de éstos ésteres, caracterizado porque se reacciona una sal de penicilina con un compuesto que tiene la fórmula general: $X.R_1.NH.R_2$, en la cual X representa halógeno, R_1 un grupo de alquilo divalente, y R_2 un grupo de alquilo, un grupo cicloalifático o un grupo aralquilico.

270 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª. caracterizado porque la formación de la sal se efectúa por la adición de un compuesto que contiene iones de yodo.

275 3ª.-UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE PENICILINA"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 de Mayo de 1953.

KNUD ABILDGAARD-ELLING.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABREIZO

P. P.

M. Gabriel