

258756



1a

258756

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a

la solicitud de

una PATENTE DE INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA

a favor de

Beecham Research Laboratories Limited, domiciliada en
Great West Road BRENTFORD - Middlesex (Inglaterra).

p o r

"PROCESO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE AGENTES
ANTIBACTERIANOS".

Inventores: John Herbert Charles Nayler y
Edward Raymond Stove, ambos de nacionalidad in-
glesa.-

Prioridad: Sol. inglesa nº 19.755/59 del 9 de junio de 1959.

///MC///

258756



5

Esta invención se relaciona con sustancias dotadas de actividad antibiótica y que son de valor como agentes antibacterianos, como suplementos nutritivos en los piensos para animales, como agentes para el tratamiento de la mastitis en el ganado vacuno y como agentes terapéuticos en animales volátiles y otros, incluyendo al hombre, especialmente en el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias gram-positivas y, más particularmente, proporciona la invención una nueva clase de derivados del ácido ó-aminopenicilánico, que nosotros denominados ácidos fósforamidopenicilánicos sustituidos.

10

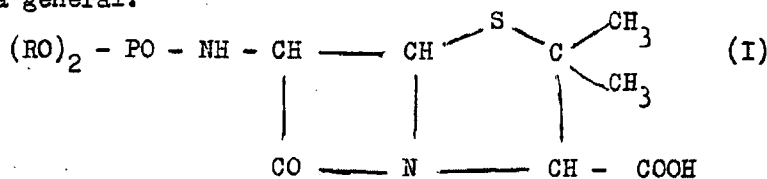
15

Agentes antibacterianos tales como la bencilpenicilina han resultado ser altamente eficaces en el pasado en la terapia de infecciones debidas a bacterias gram-positivas, pero tales agentes tienen los serios inconvenientes de ser inestables en ácidos acuosos, por ejemplo tras su administración oral, y de ser ineficaces contra numerosas razas de bacterias denominadas resistentes, por ejemplo las razas penicilino-resistentes del Staphylococcus aureus (Micrococcus pyogenes var. aureus). Además, la bencilpenicilina no es un agente eficaz contra muchas bacterias que producen penicilinas. Muchos de los compuestos de la presente invención, además de su actividad antibacteriana, muestran resistencia a la destrucción por ácido o por penicilinas o son eficaces contra las razas bencilpenicilino-resistentes de bacterias o inhiben la bencilpenicilinas y así acentúan la acción de la bencilpenicilina cuando se mezclan con ella.

20

25

Los nuevos compuestos de la presente invención son de la fórmula general:



30

en la que R es un grupo alquilo, aralquilo o arilo y sus sales atóxicas. Entre las sales adecuadas figuran sales metálicas atóxicas tales

258756



como sódicas, potásicas, cálcicas y aluminicas, la sal amónica y las sales amónicas sustituidas, por ejemplo sales de aminas atóxicas tales como trietilaminas, figurando entre ellas la trietilamina, la procaína, la dibencilamina, la N-bencil-beta-fenetilamina, la l-efenamina, la N,N' -dibenciletilenodiamina, la deshidroabietilamina, la N,N'-bis-deshidroabietiletilenodiamina y otras aminas que se han usado para formar sales con bencilpenicilina.

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula general (i) en el que se pone en reacción el ácido 6-aminopenicilánico o un licor que lo contenga, con un clorofosfato de la fórmula general:



en la que R es tal como se define anteriormente.

Ejemplos de adecuados reactivos de clorofosfato son el clorofosfato de dibencilo (II; R = Ph.CH₂), clorofosfato de di-n-butilo (II; R = C₄H₉.n) y clorofosfato de difenilo (II; R = Ph.).

Un método de preparación de compuestos de la presente invención comprende la adición de una solución del clorofosfato en un disolvente a una suspensión de ácido 6-aminopenicilánico en un disolvente, por ejemplo cloroformo, que contenga una hidrocarbolinamina terciaria, por ejemplo la trietilamina. La base terciaria absorbe cloruro de hidrógeno eliminado de la reacción. La mezcla en reacción es removida por un período de una hora aproximadamente, se convierte en ácido mediante la adición de ácido mineral diluido y se extracta la capa de cloroformo. Esta capa puede neutralizarse luego con la adición de bicarbonato sódico acuoso y se evapora la mezcla a temperatura y presión bajas para obtener la sal sódica del ácido fósforoaminopenicilánico.

Como algunas de las sustancias antibióticas obtenidas mediante el proceso de esta invención son relativamente inestables que fácilmente experimentan cambios químicos que tienen como consecuencia la

258756



pérdida de actividad antibiótica, es conveniente elegir unas condiciones de reacción que sean suficientemente moderadas para evitar su descomposición. Las condiciones de reacción elegidas dependerán naturalmente en gran parte de la reactividad del agente químico que se emplee. En muchos casos ha de establecerse un equilibrio entre el uso de unas condiciones muy suaves para un período prolongado y el empleo de unas condiciones más energéticas para un tiempo más corto, con la posibilidad de descomponer parte de la sustancia antibiótica.

La temperatura elegida para el proceso de preparación de los derivados del ácido penicilánico no deberá rebasar en general los 30°C y en muchos casos la temperatura ambiente resultará adecuada. Como el uso de unas condiciones fuertemente ácidas o alcalinas en el proceso de esta invención debe evitarse, se ha comprobado que resulta preferible realizar el proceso a un pH de 6 a 9, lo cual puede efectuarse convenientemente usando un amortiguador, por ejemplo una solución de bicarbonato sódico o bien un amortiguador de fosfato sódico.

Al final de la reacción, se aíslan los productos, si se desea mediante las técnicas usadas con la bencilpenicilina y la fenoximetilpenicilina. Así, el producto puede extractarse en éter dietilo o n-butanol a un pH ácido y recuperarse luego por liofilización o por conversión a una sal insoluble en disolventes, por ejemplo mediante neutralización con una solución en n-butanol de 2-etilhexanoato potásico, o bien puede precipitarse el producto de la solución acuosa en forma de sal insoluble en agua de una amina o recuperarse directamente por liofilización, preferiblemente en forma de una sal sódica o potásica. Cuando se forme como la sal de trietilamina, se convierte el producto a la forma de ácido libre y desde ella a otras sales en la manera empleada con la bencilpenicilina y otras penicilinas. Así, el tratamiento de tal compuesto de trietilamina en agua

258756



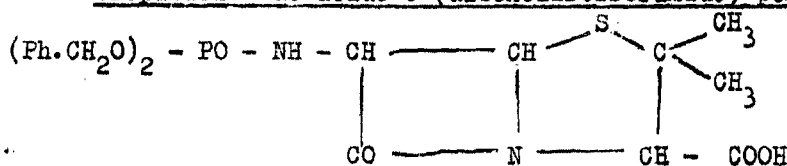
con hidróxido sódico lo convierte en la sal sódica, pudiéndose separar la trietilamina por extractado, con tolueno por ejemplo. El tratamiento de la sal sódica con ácido acuoso fuerte convierte al compuesto en la forma ácida, que puede convertirse a otras sales aminas, por ejemplo procaína, mediante reacción con la base amina. Las sales así formadas son aisladas por liofilización, o si el producto es insoluble, por filtración. Un método de aislar el producto en forma de sal potásica cristalina comprende el extractado del mismo de una solución acuosa ácida (v.gr., pH 2) en dietiléter secado del éter y adición de, por lo menos, un equivalente de una solución concentrada de 2-etilexanoato potásico en n-butanol seco. Se forma la sal potásica, que precipita, ordinariamente en forma cristalina, y se recoge por filtración o decantación.

El ácido 6-aminopenicilánico puede prepararse en la forma descrita por Batchelor y otros, naturaleza 183 257-258, Enero 24, 1959.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

Preparación de ácido 6-(dibencilfosforamido)-penicilánico



Se añadió lentamente una solución de clorofosfato de dibencilo (830 mg) en cloroformo seco (8 ml) a una suspensión removida de ácido 6-aminopenicilánico (500 mg, puro en un 75% aproximadamente) en cloroformo seco (12 ml) conteniendo trietilamina (1 ml). Después de 15 minutos de removido a la temperatura ambiente se formó una solución homogénea, pero se continuó el removido durante 30 minutos más, se agitó la mezcla con ácido 0,2N clorhídrico (22 ml) y, después de separar la capa acuosa, se lavó la capa de cloroformo con agua (20 ml). Luego se neutralizó la solución de cloroformo añadiendo una solución acuosa de bicarbonato sódico al 3% (6,4 ml), pero no se



258756

5 pudieron separar las capas debido a la formación de una emulsión. Seguidamente se evaporó la totalidad de la mezcla a temperatura y presión bajas, lavándose el sólido viscoso residual dos veces con tetracloruro de carbono y secándose luego al vacío para quedar la sal sódica cruda del ácido 6-(dibencilfosforamido) penicilánico en forma de sólido pardo (626 mg).

Ejemplo 2

Preparación de ácido 6-(difencilfosforamido)-penicilánico

10 Se dejó reaccionar ácido 6-aminopenicilánico puro (1,73 g) con clorofosfato de dipenilo (2,4 g) en cloroformo seco conteniendo trietilamina (3,4 ml) como se describe en el Ejemplo 1, con la excepción de que se removió la mezcla durante 90 minutos. Se trató ésta como se describe en el Ejemplo 1 produciéndose la sal sódica cruda del ácido 6-(difencilfosforamido) penicilánico, que, después de lavarse con éter, se obtuvo en forma de polvo de color pardo claro (1,77 g).

Ejemplo 3

Preparación de ácido 6-(di-n-butilfosforamido) penicilánico

15 Se añadió a gotas una solución de clorofosfato de di-n-butilo (6,5 g) en acetona seca (40 ml) a una solución removida de ácido 6-aminopenicilánico (5,63 g) y bicarbonato sódico (6,55g) en agua 100 (ml) y acetona (60 ml). Al completarse la edición, se removió la mezcla a la temperatura ambiente durante dos horas y media y luego se extractó con éter (2 x 100 ml), quedando retenida solamente la fase acuosa. Esta solución acuosa fué cubierta con éter (50 ml) y ajustada a un pH 2 mediante la adición de ácido N.clorhídrico (45 ml). Se agitó bien la mezcla, se separaron las capas y se extrac
20 tó la fase acuosa con otras dos porciones de 25 ml de éter. La combinada solución de éter (que contenía ya el producto en forma de ácido libre) fué lavada con agua (50 ml) y agitada luego con suficiente solución de bicarbonato N. sódico para obtenerse una fase
25
30

258756



acuosa neutra (pH 7). Se separaron las capas y se extractó la fase de éter con dos porciones de 5 ml de agua, a cada una de las cuales se añadió suficiente solución de bicarbonato sódico para producir una fase acuosa de pH 7. Los extractos acuosos fueron combinados, lavados con éter (20 ml) y evaporados luego a temperatura y presión bajas, quedando la sal sódica cruda del ácido 6-(di-n-butilfosforamido) penicilánico en forma de polvo blanco (4,6 g).

Ejemplo 4

Preparación de ácido 6-(dietilfosforamido) penicilánico

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 3 empleando dietilclorofosfato (7,9 g) y ácido 6-aminopenicilánico (8,2 g). Se obtuvo la sal sódica cruda del ácido 6-(dietilfosforamido) penicilánico en forma de sólido blanco. Producción: 3,45 g.

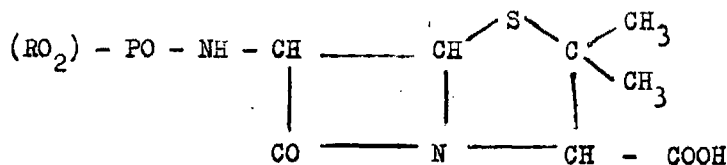
REIVINDICACIONES

En resumen: La Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Proceso para la preparación de compuestos de agentes antibacterianos, caracterizado por hacerse reaccionar al ácido 6-aminopenicilánico o un licor que lo contenga, con un clorofosfato de la fórmula general:



en la que R es un grupo alquilo, aralquilo o arilo, para formar un compuesto de la fórmula general:



o una sal atóxica del mismo.

2ª.- Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el clorofosfato es el de di-n-butilo.

3ª.- Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el



258756

clorofosfato es de dibencilo.

4ª.- Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el clorofosfato es de difenilo.

5ª.- Proceso según cualquiera de las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque se añade una solución del clorofosfato en un disolvente a una suspensión del ácido 6-aminopenicilánico en un disolvente, que contiene una hidrocarbonilamina terciaria.

6ª.- Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCESO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE AGENTES ANTIBACTERIANOS".

Todo conforme se reivindica en la presente memoria, que consta de ocho páginas escritas a máquina.

Madrid, 8 junio 1960

ALFONSO UNGRIA