

260 157

P.- 19.979

PB/pe
249

"Aminoacid-Penicillins"



260 157

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

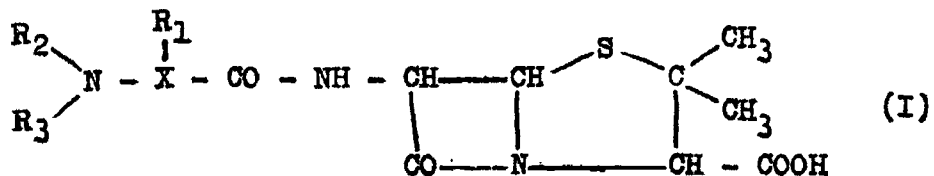
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LØVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, entidad danesa, establecida en 11, Ballerup Byvej, Ballerup, Dinamarca, por:

"UN METODO PARA LA PRODUCCION DE PENICILINAS".

Este invento se refiere a un método para producir nuevas penicilinas que tienen la fórmula general:





en la que X es un grupo hidrocarbonado alifático, normal o ramificado, trivalente, o un grupo fenoxialcoholo o uno alcoholfenoxialcoholo, cuyo componente alcoholo puede ser normal o ramificado; R₁ es hidrógeno, fenilo o fenoxi; y

5 R₂ y R₃ son alcoholos bajos, arilo o alcoholos bajos sustituidos por arilo, los mismos o diferentes, o forman junto con el átomo de N un sistema anular, tal como piperidina, pirrolidina, etilenoimina, o morfolina; y sales no tóxicas de las mismas.

10 Las penicilinas del invento poseen actividades antibióticas intensas y son de un caracter más hidrófilo que las penicilinas conocidas.

El método de acuerdo con el invento se caracteriza porque se acila ácido 6-amino-penicilánico con un derivado

15 funcional reactivo de un ácido aminocarboxílico de la fórmula general:



20 en la que X, R₁, R₂ y R₃ tienen la significación definida anteriormente. El derivado funcional reactivo del ácido aminocarboxílico puede ser, por ejemplo, el cloruro de ácido o un anhídrido. El anhídrido puede ser preferiblemente un

25 anhídrido mixto con otro ácido carboxílico, pero es particularmente conveniente aplicar el anhídrido mixto del ácido aminocarboxílico con un monoéster de ácido carboxílico, por ejemplo el éster monoetílico.

El ácido 6-amino-penicilánico puede producirse según

30 está descrito en "Nature", vol. 183, (1.959), pag. 257. o



según se describe en la Memoria descriptiva completa depositada en relación con las solicitudes de patentes británicas Nos. 15.605/1959, 21.195/1959, 28.080/1959 y 1445/1960.

El invento se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos:

5

Ejemplo 1.

10

15

20

25

30

Dietilaminometil-penicilina. Se suspendieron 330 mg. de ácido dietilaminoacético en 30 ml. de tetrahidrofurano, y a la suspensión se añadieron 0,35 ml. de trietilamina. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se enfrió la suspensión a -5° C., después de lo cual se añadieron 0,25 ml. de clorocarbonato de etilo, gota a gota, agitando. Después de agitar durante 15 minutos a -5° C., la suspensión se enfrió a -30° C., y el hidrocloreto de trietilamina formado durante la reacción se separó por filtración. Se añadió al filtrado una solución de 508 mg. de la sal potásica del ácido 6-amino-penicilánico en 3 ml. de agua, después de lo cual mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de destilar en vacío el tetrahidrofurano, se añadieron 10 ml. de butanol y se separó el agua por destilación azeotrópica en vacío. De este modo se separó la sal potásica cristalina de dietilaminometil-penicilina. Se filtró y se lavó con butanol normal y después con éter. Se obtuvieron así 450 mg. de dicha sal potásica con un grado de pureza de 90%.

El espectro infrarrojo de la sal potásica sólida en bromuro potásico sólido acusó bandas de absorción intensas a 1208, 1248, 1260, 1330, 1395, 1432, 1495, 1610, 1675, -- 1752 y 1775 cm.^{-1} . Utilizando los sistemas cromatográficos

260 157



descritos en "NATURE", vol. 172 (1953), pag. 546 y "NATURE" vol. 183 (1959), pág. 257, el producto acusó valores R_f de 0 y 0,30, respectivamente.

Ejemplos 2-31.

5

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero empleando el ácido amino-carboxílico deseado en lugar del ácido dietilamino-acético, se obtuvieron las penicilinas que se mencionan en la Tabla I siguiente, Nos. 2-31.

10

Se determinó por diluciones en serie la actividad bacteriostática de las 32 penicilinas contra (I) *Staphylococcus aureus* (una cepa que no produce penicilinas), (II) *Bacillus subtilis*, y (III) *Klebsiella pneumoniae*. En la Tabla I se indican estas actividades en las columnas (I), (II) y (III) expresadas como el logaritmo negativo de la concentración de la penicilina que produjo 50% de inhibición del crecimiento. En la columna (IV) se indica la resistencia frente a la actividad de descomposición de penicilinas (a partir de *Bacillus cereus*) expresada como la proporción a:b, donde a es la velocidad a que se descompone la nueva penicilina y b es la velocidad a que se descompone la benzil-penicilina.

15

20

TABLA I

25

No.	Penicilina	(I)	(II)	(III)	(IV)
1	Dietilaminometil-penicilina	6,8	6,8	4,3	1,00
2	Dibutileminometil-pen.	7,3	7,9	4,0	0,74
3	Disobutilaminometil-pen.	6,8	7,0	4,6	0,31

30

260 157



TABLA I (Continuación)

No.	Penicilina	(I)	(II)	(III)	(IV)
	4 N-metil-N-butilaminometil-pen.	7,3	7,4	4,7	0,81
	5 N-metil-N-bencilaminometil-pen.	7,4	6,8		0,63
5	6 N-etil-N-fenilaminometil-pen.	7,3	7,9	4,5	0,66
	7 m-(Diethylamino)-fenoximetil-pen.	7,4	7,3		0,79
	8 p-(α -Diethylaminoetil)-fenoximetil-pen.	6,8	7,3		0,73
	9 p-(β -Diethylaminoetil)-fenoximetil-pen.	7,3	7,8		0,86
	10 Piperidinometil-pen.	6,8	6,8	4,8	0,81
10	11 Pirrolidinometil-pen.	6,8	6,8	4,8	1,12
	12 Morfolinometil-pen.	6,8	6,8	4,9	0,72
	13 β -Diethylaminoetil-pen.	6,3	6,3	4,8	0,70
	14 β -Etilenoiminoetil-pen.	6,8	6,3		0,65
	15 β -n-Dibutilaminoetil-pen.	6,8	6,8	4,9	0,74
15	16 β -(N-Metil-N-butilamino)-etil-pen.	6,8	6,9	4,7	0,81
	17 β -(Dibencilamino)-etil-pen.	7,3	8,0	4,9	0,63
	18 β -(N-etil-N-fenilamino)-etil-pen.	7,3	7,8	4,0	0,41
	19 α -Fenoxi- β -diethylamino-etil-pen.	6,0	5,9	4,3	1,00
	20 α -Morfolinoetil-pen.	6,8	7,2	4,6	0,35
20	21 β -Morfolinoetil-pen.	6,8	7,2	5,0	0,64
	22 α -Morfolino- α -etil-n-propil-pen.	6,4	6,8		0,51
	23 α -Piperidino-n-propil-pen.	6,3	6,8		0,67
	24 p-(α -Diethylaminoetil)-fenoxiisopropil-pen.	6,8	6,8		0,14
	25 α -Morfolino-isopropil-pen.	6,3	6,3		0,66
25	26 β -Piperidil-propenil-pen.	6,3	6,3		0,67
	27 α -Diethylaminopentil-pen.	6,3	7,3	4,8	0,49
	28 w-Morfolino-undecil-pen.	7,7	7,3	4,5	0,61
	29 α -Morfolino-estearil-pen.	6,3	5,9		<0,10
	30 α -(p-diethylaminoetil-fenoxi)-bencil-penicilina	6,8	6,9	4,0	0,60
30	31 α -Morfolino-fenoxi-penicilina	6,8	7,3		0,28

260 157



Los espectros infrarrojos de las sales potásicas sólidas de varias de las penicilinas indicadas en la Tabla I acusaron bandas de absorción intensas en las siguientes longitudes de onda:

5

Número de la penicilina

en la Tabla I

(en KBr)

cm.⁻¹

10

3	1320, 1390, 1470, 1510, 1610, 1675, 1775
7	1225, 1308, 1385, 1395, 1503, 1515, 1600, 1675, 1780
10	1249, 1335, 1395, 1495, 1612, 1675, 1775
11	1249, 1335, 1395, 1495, 1610, 1676, 1775
12	1250, 1335, 1400, 1491, 1610, 1675, 1755, 1775
21	1217, 1250, 1270, 1295, 1332, 1400, 1462, 1505, 1610, 1670, 1775
27	1250, 1315, 1395, 1465, 1500, 1605, 1675, 1770.

20

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 5 de Agosto de 1.959, bajo el número - 26.812/59 y 29 de Septiembre de 1.959 número 33.099/59, se acogen a los beneficios del artículo 51 del vigente estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

- N O T A -

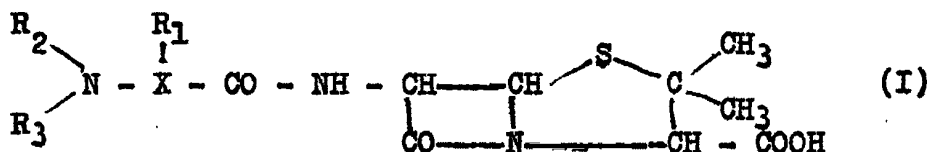
30

Los puntos de invención propia y nueva que se presen-



tan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1º. - Un método para la producción de penicilinas de fórmula general:



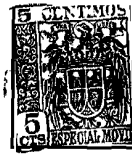
10 en la que X es un grupo hidrocarbonado alifático, normal o ramificado, trivalente, o un grupo fenoxialcoholo o uno alcohol fenoxialcoholo, cuyo componente alcoholo puede ser normal o ramificado; R₁ es hidrógeno, genilo o fenoxi; y R₂ y R₃ son alcoholo bajo, arilo, alcoholo bajo sustituido
 15 por arilo, iguales o diferentes, o forman junto con el átomo de N un sistema anular, tal como piperidina, pirrolidina, etilenoimina, o morfolina y sales no tóxicas de las mismas, caracterizado porque se acila el ácido 6-amino-penicilánico con un derivado reactivo funcional de un ácido amino-carboxílico de la fórmula general:
 20



25 en la que X, R₁, R₂ y R₃ tienen la significación dada arriba.

2º. - Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se acila el ácido 6-amino-penicilánico con el cloruro de ácido o un anhídrido de un ácido amino-carboxílico de la fórmula general (II).
 30

250157



32. - Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el anhídrido del ácido aminocarboxílico de la fórmula (II) es el anhídrido mixto con un mono-éster de ácido carbónico.

5 42. - Un método para la producción de penicilinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

10

Madrid,

P. A.

Arce