

PATENTE DE INVENCION

267685



MEMORIA DESCRIPTIVA

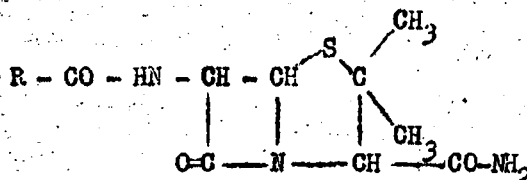
Sobre:

"METODO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE PANIGILINAS "

Solicitante: LØVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, entidad danesa, domiciliada en BALLERUP, 11 Ballerup Byvej, Dinamarca.

Inventores: Erling Knud FREDERIKSEN, de nacionalidad danesa, y Ernst Richard FRANK, de nacionalidad sueca.

La presente invención se relaciona con un método para producir amidas penicilánicas de la fórmula:



donde R es metilo, etilo, isopropilo o isopropenilo, y el método se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar con amoníaco un anhídrido

5. ácido mixto reactivo de la penicilina que corresponde a la amida deseada, y otro ácido.

- El anhídrido ácido mixto puede ser un anhídrido de la penicilina y un ácido orgánico o inorgánico. Entre los ácidos orgánicos puede mencionarse ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido trimetilacético, ácido difenilacético, ácido  $\alpha$ -etilhexanóico, ácido benzóico y ácido p-toluensulfónico. Los anhídridos ácidos mixtos de ácidos inorgánicos di- ó polivalentes parcialmente esterificados, por ejemplo fosfito dietílico
- 10.

267385



van por lo general rendimientos satisfactorios de la amida. Entre estos anhidridos, son particularmente apropiados los anhidridos mixtos de las penicilinas y los mono-ésteres de ácido carbónico, por ejemplo los ésteres monoetilico. La producción de estos anhidridos ha sido descripta en la

15. patente británica N° 727.481.

La reacción del anhidrido ácido mixto con amoníaco puede llevarse a cabo agregando una solución del anhidrido a una solución alealina regulada de una sal de amonio tal como fosfato de di-amonio, con lo cual la amida se precipita a medida que se va formando. La reacción puede también llevarse a cabo introduciendo amoníaco gaseoso a una solución del anhidrido en un solvente orgánico o agregando a una solución de esta clase una solución de amoníaco en un solvente orgánico. Por lo tanto, se evita cualquier

20. hidrólisis del anhidrido ácido mixto.

25.

Las amidas penicilánicas producidas mediante el método de la presente invención son, en presencia de suero, más activas contra las cepas resistentes a la penicilina de Staphylococcus aureus, por ejemplo "Tipo 80", que la bencilpenicilina. Esto es parcialmente debido al hecho de que dichas amidas son considerablemente más resistentes a la penicilinasas que la bencilpenicilina. Es sabido que aunque la amida bencilpenicilánica es perfectamente estable contra la penicilinasas, en presencia de suero tiene solo una insignificante actividad contra dichas cepas resistentes a la penicilina. La razón para ello es que la amida bencilpenicilánica está unida en

30. muy alta medida a las proteínas de suero. Las amidas penicilánicas producidas mediante el método de acuerdo con la presente invención están unidas por las proteínas de suero en una medida considerablemente menor que la

35.



26 76 85

amida bencilpenicilánica. Además, dichas amidas son más solubles en agua que la amida bencilpenicilánica.

40. Los datos que muestran las propiedades mencionadas más arriba del bencil penicilinato de sodio y las amidas penicilánicas mencionadas, están indicados en la tabla que se indica más abajo. Los datos en la columna I son porcentos del antibiótico unidos por las proteínas de suero en el sub-  
45. extracto que contiene suero de caballo genuino al 50 %. Dicho porcentaje se determina de la siguiente manera.
- Mediante el método de análisis de taza de ágar comunmente utilizado se encuentra un diámetro D de la zona de inhibición a una concentración A de la substancia de ensayo en suero al 50 %. Mediante un diagrama que muestra la relación entre concentración y diámetro de la zona de inhibición  
50. para la misma substancia en un subextracto que no contiene suero se encuentra la concentración B que corresponde a D. Luego, el porcentaje de la substancia de ensayo ligada se define mediante la fórmula  $\frac{(A - B)100}{A}$ . En la columna II se indica la actividad de la substancia de ensayo contra la cepa resistente a la penicilina "Tipo 80" de *Staphylococcus aureus*, determinada  
55. por diluciones seriadas que indica mediante el logaritmo negativo de la concentración que produce 50 % de inhibición del crecimiento en un sub-  
tracto que contiene suero de caballo genuino al 50 %. Los datos de la columna III muestran la estabilidad de la substancia de ensayo, en presencia de penicilinas preparada a partir de *Bacillus cereus*, indicada como el  
60. tiempo en minutos por milimol de la substancia de ensayo requerido para la descomposición de 50 % de la substancia de ensayo a 20 °C y pH = 7,0 utilizando 20.000 unidades de penicilinas.



25 MAR

26 76 85

Substancia	I	II	III
Amida metilpenicilánica	20	5,3	588
65. Amida etilpenicilánica	64	5,2	665
Amida isopropilpenicilánica	70	5,0	617
Amida isopropenilpenicilánica	29	4,9	582
Bencilpenicilina (sal de sodio)	27	4,8	75
Amido bencilpenicilánica	95	4	8

70. Las penicilinas utilizadas como materiales de partida en el método de acuerdo con la presente invención pueden producirse acilando ácido 6-amino-penicilánico, tal como se describe en la patente norteamericana Nº 2.941.995.

Se puede producir metilpenicilinato de potasio acilando ácido

75. 6-amino-penicilánico con anhídrido acético de la siguiente manera.

Se suspende 3,0 g de ácido 6-amino-penicilánico en 10 ml de agua, y se agrega a la suspensión la cantidad equivalente de una solución acuosa al 25 % de hidróxido de potasio. Después de enfriar la solución con hielo-agua, se agrega 1,5 ml de anhídrido de ácido acético una sola vez mientras

80. se agita vigorosamente. Después de agitar durante otras 2 hr en un baño de hielo se concentra la solución por evaporación bajo presión reducida a una temperatura del baño de 25 °C hasta un volumen de aproximadamente 5 ml, se agrega 10 ml de n-butanol, y se destila bajo presión reducida la mezcla azeotrópica n-butanol-agua, con lo cual el metilpenicilinato de potasio  
85. cristaliza. Se agrega 10 ml de n-butanol al lodo cristalino que luego se filtra, se lava la torta de filtro con 2 X 2,5 ml de n-butanol y luego con éter. El rendimiento es 2,5 g.



26 76 85

25 MAY

- Exactamente en la misma manera, se puede producir etil- y isopropil-ponicilina cuando se substituye anhídrido acético por la cantidad equivalente de anhídrido propiónico o anhídrido isobutírico, respectivamente.
90. Se produce más convenientemente isopropenilponicilina acilando ácido 6-amino-ponicilánico con el anhídrido ácido mixto del ácido metacrílico y éster de ácido mono-etilcarbónico. Usando esta reacción, se puede producir isopropenilponicilinato de potasio de la siguiente manera. A una solución de
95. 3,4 g de ácido metacrílico en 75 ml de tetrahidrofurano se agrega 5,0 g de trietilamina y luego 5,2 ml de cloroformiato de etilo, después de lo cual se deja reposar la mezcla a 0 °C durante 30 min. Luego, se agrega 8,6 g de ácido 6-amino-ponicilánico disuelto en 80 ml de una solución acuosa de hidróxido de potasio al 3 %, y se deja reposar la solución durante 1 hr.
100. Luego, se agrega 150 ml de n-butanol, y se separa el agua de la solución mediante destilación azeotrópica bajo presión reducida. Se tritura el residuo semisólido con acetona, se filtra los cristales así formados, se lava con éter y se seca.

Se ilustra ahora la presente invención mediante los siguientes

105. ejemplos.

#### EJEMPLO I

- Amida metilpenicilánica.— Se suspende 2,0 g de metilpenicilinato de potasio en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se agrega a la suspensión, a 0 °C, 0,68 ml de éster etílico de ácido clorocarbónico y 1 gota de piridina. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, se agrega 0,13 g de amoníaco bajo la forma de una solución saturada en tetrahidrofurano. Después de dejar reposar durante 15 min se filtra el cloruro de potasio y se evapora el fil-
- 110.

287885



trado hasta sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 10 ml de acetato de etilo, y después de un instante comienza la cristalización

115. de la amida metilpenicilánica. Se filtra los cristales y se los lava con acetato de etilo. Rendimiento 1,50 g, p.f. = 182-183,5 °C (con descomposición).

EJEMPLO II

Amida etilpenicilánica.- Se la produce repitiendo el Ejemplo I,

120. pero usando etilpenicilina en vez de metilpenicilina. El producto así obtenido tiene p.f. = 163-164,5 °C.

EJEMPLO III

Amida isopropilpenicilánica.- Se la produce repitiendo el Ejemplo I, pero usando isopropilpenicilina en vez de metilpenicilina. El producto

125. así obtenido tiene p.f. = 135-137 °C.

EJEMPLO IV

Amida isopropenilpenicilánica.- Se suspende 4,0 g de la sal de potasio de isopropenilpenicilina en 50 ml de tetrahidrofurano, y se agrega a la suspensión 1 gota de trietilamina y luego 1,38 de clorofornato de

130. etilo. Se deja reposar la mezcla a 0 °C durante 30 min, después de lo cual se agrega una solución saturada de amoníaco en tetrahidrofurano. Luego se deja reposar durante 1 hr, se filtra el cloruro de potasio y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se recristaliza el residuo sólido a partir de acetato de etilo y se seca. El producto así obtenido tiene p.f. = 170-

135. 172 °C.

N O T A

La Patente de Invención, que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre. "METODO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE PENICILINAS", con

140. prioridad de la Patente inglesa nº 18.518/60, de fecha 25 de Mayo de 1960, según las características esenciales de las siguientes:

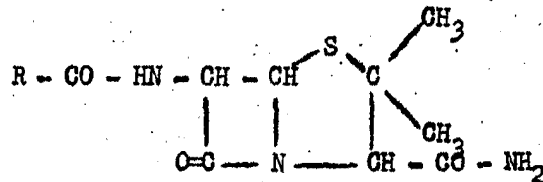


25 MAY  
28 76 85

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la manera cómo la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1.- Un método para producir amidas penicilánicas de la fórmula:



145. donde R es metilo, etilo, isopropilo o isopropenilo, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar con amoníaco un anhídrido ácido mixto de la penicilina que corresponde a la amida deseada, y otro ácido.

150. 2.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el anhídrido ácido mixto es unanhídrido de la penicilina y un monoéster de ácido carbónico.

3.- METODO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE PENICILINA.

155. Según queda sustancialmente descripto en la presente memoria descriptiva, que consta de siete hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 de Mayo de 1961  
LÖVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED  
P. P.

FRANCISCO GARCIA GABRIEL  
A. P.