



300394

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN NUEVO ANTIBIOTICO A PARTIR DE BENCIL-PENICILINA", a favor de la firma estadounidense AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, residente en 685 Third Avenue, New York City, New York (U.S.A.).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar un nuevo derivado de penicilina.

- Las penicilinas libres y sus sales son generalmente menos eficaces cuando se toman por vía oral que cuando se administran por vía parenteral, a causa de la inactivación en el estómago y en el tubo digestivo; se requieren mayores dosis para lograr los mismos niveles en sangre y existe gran variación en la actitud de los individuos para absorber la penicilina hasta la sangre por la vía oral. Así, la
- 5.
10. bencil-penicilina (Penicilina G) es mucho menos eficaz como



agente antibiótico cuando se administra oralmente que cuando se administra parenteralmente. En el pasado, mucha labor investigatoria se ha dirigido al descubrimiento de penicilinas que se inactivan menos fácilmente en el estómago y en el tubo digestivo, para que una parte relativamente grande del agente terapéutico administrado por vía oral pueda ser absorbido hasta la sangre. Esto ha conducido a la obtención de algunas penicilinas más activas oralmente, por ejemplo la fenoximetil-penicilina (Penicilina V), que es comparativamente estable respecto al ácido clorhídrico en el estómago. Sin embargo, aún con la penicilina V la absorción es todavía errática; además, este antibiótico resulta menos potente contra muchas bacterias patógenas que la bencil-penicilina.

5. Cuando una penicilina llega al torrente sanguíneo, ya sea por vía oral o parenteral, parte de ella se descompone y el resto es excretado antes de la inactivación. Una dosis de una penicilina sódica normalmente se elimina por completo del cuerpo al cabo de unas horas de la inyección intramuscular.

10. La concentración de la penicilina en la sangre disminuye constantemente desde su nivel máximo, y la penicilina puede necesitar que se la complete mediante ulterior administración repetida con frecuencia a fin de mantener una concentración suficiente hasta que ya no se precise la presencia del agente terapéutico. En consecuencia, la investigación se ha

15. dirigido también en el pasado a proporcionar preparaciones de acción duradera, que suelten su contenido de penicilina de tal modo que se mantenga una concentración relativamente alta del agente terapéutico en la sangre durante un período prolongado. Así, se han realizado intentos para resolver este problema por medio de sales penicilínicas u otros deri-

20.

25.

300394

29 MA



vados de los que la penicilina se desprende químicamente en el cuerpo. Como resultado de ello se han creado algunas preparaciones inyectables de acción duradera, pero hasta ahora no se han descubierto derivados que puedan usarse

5. oralmente para dar un nivel alto y sostenido de antibiótico en la sangre. En la práctica ha resultado extremadamente difícil hallar derivados que se descompongan para soltar la penicilina libre allí donde es preciso, se ha de evitar la descomposición en el estómago. Por ejemplo, muchos ésteres
10. de penicilina no muestran actividad terapéutica importante en el hombre, porque sus hidrólisis para convertirse en penicilina libre en el cuerpo se desarrollan con demasiada lentitud.

15. El invento aquí expuesto atañe a la preparación de un nuevo derivado de penicilina que, aunque carece de valor para el uso parenteral, se comporta en la administración oral demostrando ser resistente a la descomposición en el estómago, pero pasible de descomposición pasado el estómago y de tal manera que en el torrente sanguíneo aparece penicilina libre
20. durante un período prolongado. La importancia de estas propiedades las señala el hecho de que, entre muchos compuestos estrechamente afines que se han creado y ensayado, este es el único que posee dichas propiedades en grado significativo. La razón de ello es oscura, pero ser que sus propiedades químicas
25. y físicas, incluyendo el tamaño y la forma de la molécula, se ajustan singularmente a los requerimientos de estabilidad en el estómago y a la subsiguiente hidrólisis enzimática. La singularidad de este comportamiento queda demostrada por el hecho de que tales propiedades se pierden no sólo al variar la
30. naturaleza del grupo de derivados, sino también al variar la

300394

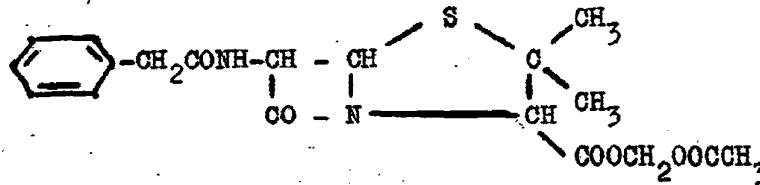
29



naturaleza del grupo de derivados, sino también al variar la penicilina en que se basa el derivado.

El procedimiento de este invento consiste en preparar un nuevo derivado de bencil-penicilina condensado haluro

- 5. de acetoximetilo con bencil-penicilina para formar acetoximetil-bencil-penicilinato, que tiene la estructura:



10.

Cabe observar que, como el producto es un derivado de la penicilina G, tiene un espectro de actividad antibiótica mucho más amplio que las penicilinas que, como la penicilina V, están particularmente favorecidas por su buena absorción oral.

15.

La bencil-penicilina utilizada en este procedimiento se halla en la práctica en forma de una sal. Sales bencil-penicilínicas apropiadas son las sales alcalinometálicas y amínicas, por ejemplo las sales de sodio, potasio, dietilamina y trietilamina. El haluro de acetoximetilo es de preferencia el bromuro, pero puede ser también el cloruro. Estos haluros de acetoximetilo pueden prepararse mediante la reacción del haluro acetílico correspondiente con paraformaldehído, por

20.

300394

29



calentamiento de los reactivos juntos en presencia de cloruro de zinc anhidro y aislamiento consecutivo del haluro de acetoximetilo por destilación.

La preparación del derivado se lleva a cabo de

5. preferencia poniendo el haluro de acetoximetilo en contacto con la sal penicilínica en un disolvente inerte, a temperatura del orden de 0° a 30°C. Un disolvente apropiado para la reacción es la dimetilformamida, que debe estar lo más seca que sea posible para evitar reacciones secundarias con el
10. agua que reducen el rendimiento de producto. Después de haber dejado reaccionar los reactivos durante tiempo suficiente, se vierte el producto convenientemente en agua (de preferencia amortiguada a pH 6) y se separa por filtración el precipitado del derivado penicilínico. El derivado puede
15. luego recogerse en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo cloroformo o alcohol isopropílico, y aislarse en forma cristalina. Como es bien sabido en la técnica de la fabricación de penicilina, la preparación del agente terapéutica en forma cristalina es importante, por lo que el derivado de
20. penicilina de este invento se obtiene de preferencia en forma cristalina, de punto de fusión 106-108°C, $[\alpha]_D^{20} + 154^\circ$.

El invento se ilustra con los ejemplos que siguen, en los cuales los datos de absorción infrarroja (IR) se refieren a las posiciones de máxima expresadas en cm^{-1} .



29

300394

EJEMPLO 1

Se sacudío durante la noche, a temperatura ambiente, una mezcla de bencilpenicilinato de trietilamonio (2,6 g, sal trietilamónica de la penicilina G), bromuro de acetoximetilo (4,5 cc) y dimetilformamida (10 cc) y luego se la

5. virtió en agua. Se recogio el producto en cloroformo, se evaporó el disolvente y se lavó el residuo repetidamente con agua, mediante decantación, y luego con petróleo, para obtener una goma (2,05 g) que cristalizó de una mezcla de

10. isopropanol y etanol en forma de prismas incoloros de bencilpenicilinato de acetoximetilo (1,82 g), de punto de fusión 105-106°C, después de secar en vacío; IR: 1782

(beta-lactamo), 1760 (éster CO); (Hallado: C, 56,1; H, 5,4;

N, 6,8; S, 8,0 $C_{19}H_{22}N_2O_6S$ requiere C, 56,15;

15. H, 5,5; N, 6,9; S, 7,9%).

EJEMPLO 2

Se cargaron en un recipiente de reacción y se enfriaron hasta 10°C, dimetilformamida (22 kg, que contenía menos de 0,05% de agua) y bencilpenicilinato de potasio seco (10 kg).

20.

A la solución agitada se añadió en un período de 1 hora y mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15°C, bromuro de acetoximetilo (4,15 kg) y se prosiguió la agitación durante 6 horas más, a 10-15°C.

25.

Luego se añadió la mezcla reaccional, en el curso de 1 hora, a una solución regulada a pH 6, preparada con



300394

- agua (100 litros), dihidrofosfato potásico (280 g) e hidrofosfato dipotásico (720 g), se agitó la mezcla vigorosamente y se la enfrió a 5°C. Al cabo de 1 hora más de agitación, se recogió por filtración el sólido blanco precipitado y se le lavó con agua (5 litros). El producto lavado fue disuelto en alcohol isopropílico hirviente (14 litros), se enfrió la solución hasta 15°C, se recogió el producto recristalizado y se le seco en vacío a 40-45°C, para obtener bencilpenicilinato de acetoximetilo (9,1 kg, 83% de la teoría), de punto de fusión 106-108°C; $\alpha_D^{20} + 154^\circ$ (1% en cloroformo).
- 5.
- 10.

Las ventajas que presenta el nuevo derivado de penicilina en comparación con una serie de compuestos afines están demostrados por los resultados de las pruebas siguientes con perros (sabuesos). Con fines de control, se ensayó una muestra de sangre de cada uno de los 8 perros, para demostrar que no tenían actividad en la prueba por el método de ensayo biótico de la penicilina por el método de copa y plato, empleando el organismo sarcina lutea

- 15.
20. Se administró a los perros en ayunas acetoximetil-bencil-penicilinato por la boca, empleando preparaciones capsulares que contenían una dosis unitaria en cápsula única de 20 mg de derivado penicilínico por kg de peso corporal de cada perro.

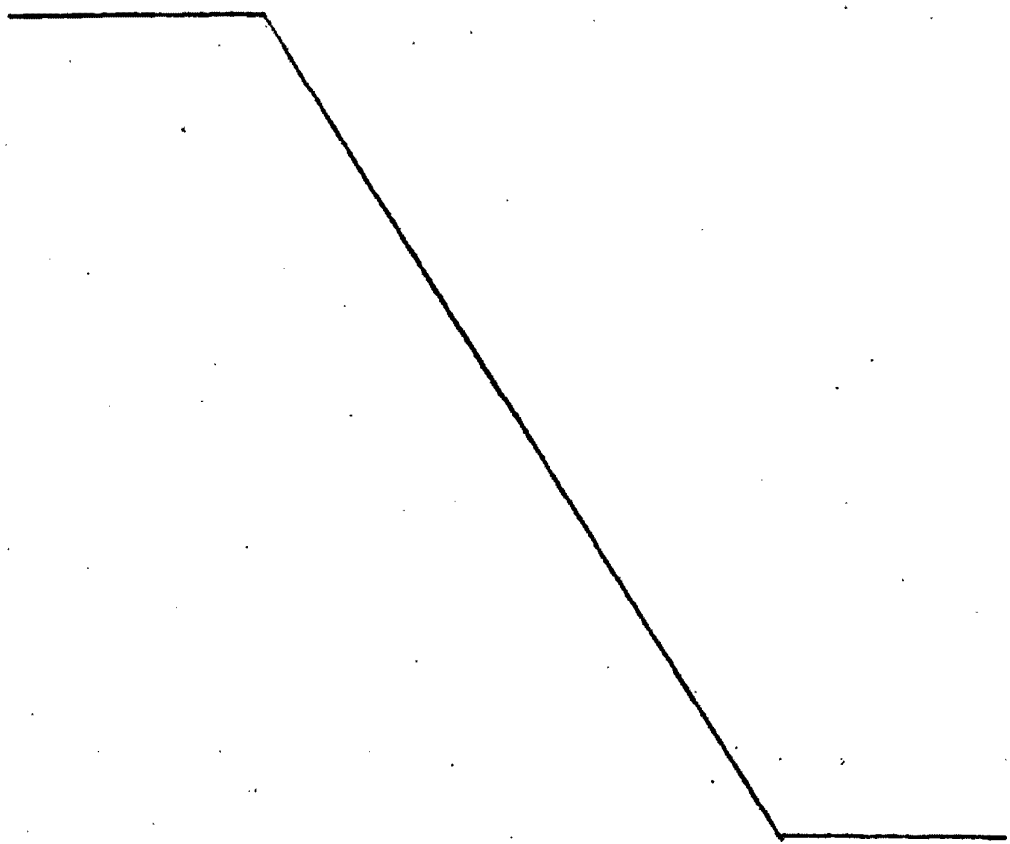
25. Después de intervalos definidos, se tomó una muestra de sangre de cada perro y se sometió el suero a ensayo biótico; los resultados se compararon con los obtenidos empleando penicilina G potásica por el método de copa y plato, como patrón.



300394

Se realizaron pruebas semejantes en las mismas condiciones empleando derivados penicilínicos afines y dos perros para cada penicilina. Se tomó un promedio de los resultados para cada compuesto, promedio que se muestra en la tabla que sigue, en la cual los compuestos se identifican por referencia a su penicilina básica y al grupo derivado único al grupo de ácido penicilínico.

Los resultados demuestran los altos niveles iniciales en sangre que se logran con el compuesto de este invento y el prolongado sostenimiento de niveles importantes, en comparación con otros derivados afines.



300394 29



Compuesto

Penicilina en el suero, en micro-gramos/cc

Horas después de la administración oral

1 2 4 6 8 24

Bencil-penicilina
(Penicilina G)

5.

| | | | | | | |
|---------------------|------|------|------|------|------|---|
| Acetoximetilo | 0,90 | 0,71 | 0,36 | 0,11 | 0,05 | 0 |
| Propionoximetilo | 0,16 | 0,19 | 0,04 | 0 | - | - |
| Butiriloximetilo | 0 | 0,13 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| n-Decanoiloximetilo | 0,12 | 1,1 | 0,16 | 0,02 | - | 0 |

10.

| | | | | | | |
|-------------------------|------|------|------|---|---|---|
| Benzoiloximetilo | 0 | - | - | 0 | - | - |
| n-Clorobenzoiloximetilo | 0,06 | 0,12 | 0 | 0 | - | 0 |
| p-Clorobenzoiloximetilo | 0,06 | 0,25 | 0,02 | 0 | - | - |
| Metoximetilo | 0,6 | - | 0 | 0 | - | - |

Fenoximetil-penicilina

15.

(Penicilina V)

| | | | | | | |
|----------------|------|------|------|---|---|---|
| Acetoximetilo | - | 0,06 | 0,05 | 0 | 0 | 0 |
| Propioximetilo | 0,05 | 0 | 0 | 0 | - | - |

2,6-Dimetoxibencil-penicilina
(Meticilina)

20.

| | | | | | | |
|------------------|---|---|---|---|---|---|
| Acetoximetilo | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - |
| Benzoiloximetilo | 0 | - | - | 0 | - | - |

29 MA



300394

alfa-Fenoxietilo-penicilina
(Feneticilina)

Acetoximetilo 0,06 0,04 0,02 0 - -

Propionoximetilo 0 0 0 0 - -

5. alfa-Fenoxipropil-penicilina
(Propicilina)

Acetoximetilo 0,03 0,04 0 0 - -

alfa-Fenoxibencil-penicilina
(Fenobencilina)

10. Acetoximetilo 0 0 0 0 - -

3-o-Clorofenil-5-metilo

4-isoxazolil-penicilina
(Cloxacilina)

15. Acetoximetilo 0 0 0 0 - -

Butiriloximetilo 0 0 0 0 - -

29



NOTA

300394

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad inglesa número 21750/63 del 30 de Mayo de 1963.

5. 1. Un procedimiento para preparar un nuevo antibiótico a partir de bencil-penicilina, caracterizado por condensarse un haluro de acetoximetilo con bencil-penicilina para formar bencilpenicilinato de acetoximetilo.

10. 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por ponerse el haluro de acetoximetilo en contacto con una sal bencil-penicilínica en un disolvente inerte, a temperatura del orden de 0° a 30°C, y aislarse el derivado, del producto de la reacción, en forma cristalina.

15. 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, o la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el haluro de acetoximetilo es el bromuro de acetoximetilo.

4. Un procedimiento para preparar un nuevo antibiótico a partir de bencil-penicilina.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 de Mayo de 1964

p.a.

JAIMESERM
[Handwritten signature]