

329355

21



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: BRISTOL-MYERS COMPANY

Residencia: SYRACUSE, NEW YORK 13201
ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: "UN METODO PARA LA PRODUCCION DE UNA
SAL DE METAL ALCALINO".



21

1 Este invento se refiere a un procedimiento para la
preparación de compuestos sintéticos que poseen valor co-
mo agentes antibacterianos, como suplementos nutritivos en
la alimentación de animales, como agentes para el trata-
5 miento de la mastitis en el ganado vacuno, como agentes te-
rapéuticos en el ganado aviar y animales, incluido el hom-
bre, y especialmente en el tratamiento de enfermedades in-
fecciosas causadas por las bacterias Gram-positivas y Gram
negativas. Más particularmente, este invento se refiere a
10 un método de preparación de sales metálicas alcalinas de
 α -aminofenilmetilpenicilinas y α -aminofenilmetilpenicili-
nas sustituidas.

Los agentes antibacterianos como la bencilpenicili-
na han demostrado ser muy eficaces en el pasado en la tera-
15 pia de infecciones debidas a las bacterias Gram-positivas,
pero tales agentes tienen el grave inconveniente de ser
ineficaces contra numerosas variedades de bacterias, por
ejemplo, la mayor parte de las bacterias Gram-negativas.
Los compuestos producidos mediante la práctica del presen-
20 te invento son particularmente útiles porque poseen una
potente actividad antibacteriana contra las bacterias Gram
positivas y Gram-negativas, ya sea mediante administración
por vía parenteral o por vía oral, y también presentan re-
sistencia a la destrucción por los ácidos.

25 La α -aminobencilpenicilina y las α -aminobencilpeni-



21

1 cilinas sustituidas son conocidas en la literatura técnica,
habiendo sido descritas, por ejemplo, en la patente estado
unidense nº 2.985.648, cuya descripción se incorpora aquí
por referencia. Según la citada patente, las penicilinas
5 se preparan mediante la reacción del ácido 6-aminopenicilá
nico con un agente acilante tal como el cloruro, bromuro,
anhídrido, anhídrido mixto, etc, de un derivado del ácido
 α -aminofenilacético o del ácido α -aminofenilacético susti
tuído, en los cuales el grupo amino está protegido por un
10 grupo carbobenzoxi u otros grupos protectores adecuados.
Una vez completada la reacción de acilación, el grupo pro-
tector se separa del grupo amino por reducción con hi -
drógeno en presencia de un catalizador.

15 Las α -aminofenilmetilpenicilinas tales como α -amino
bencilpenicilina se administran por vía oral en forma de
cápsulas, comprimidos o suspensiones acuosas o por vía in-
tramuscular en forma de suspensiones acuosas. Estos com -
puestos no pueden ser administrados por vía intravenosa de
bido a que su solubilidad en agua es relativamente baja.
20 Las sales de los metales alcalinos, tales como sales sódicas
de las α -aminofenilmetilpenicilinas, son más solubles en
agua que el ácido libre; pero cuando la sal metálica alcali
na de una α -aminofenilmetilpenicilina se forma en solución
acuosa, como en la reacción de un hidróxido de metal alcali
25 no con el ácido libre en un medio de reacción acuoso, el



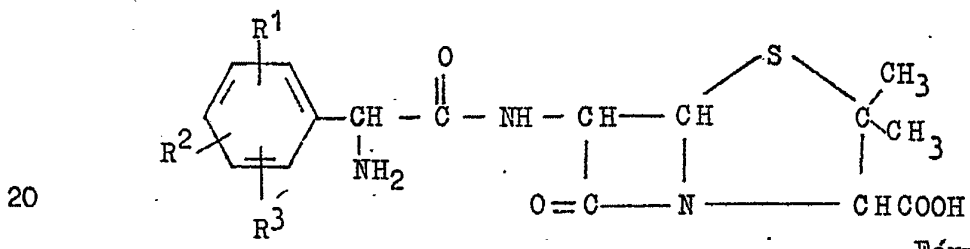
21

1 producto resultante después de aislado por métodos conoci-
dos no tiene una potencia satisfactoria, es decir es impu-
ro.

5 Un objeto de esta invención es proporcionar un méto-
do de preparación de una sal metálica alcalina, y particu-
larmente una sal sódica, de α -aminofenilmetilpenicilina o
 α -aminofenilmetilpenicilina sustituida, cuya sal posea prác-
ticamente la potencia teórica.

10 De aquí en adelante, en los términos "una (o 'la')
 α -aminobencilpenicilina" se incluyen las α -aminobencilpeni-
cilinas sustituidas así como la α -aminobencilpenicilina
propiamente dicha.

15 Este y otros objetos se han logrado mediante la prác-
tica de esta invención que, en pocas palabras, consiste en
hacer reaccionar una sal de trietilamina de una α -aminoben-
cilpenicilina de fórmula



Fórmula I

25 donde R¹, R² y R³ representan cada uno un miembro seleccio-
nado entre el grupo formado por hidrógeno, nitro, dialquil
amino (inferior), alcanoilamino (inferior), alcanoiloxi(in-
ferior), alquilo (inferior) (incluidos los grupos alifáti



1 cos saturados de cadena recta y ramificada que contienen
de 1 a 6 átomos de carbono inclusive), alcoxi (inferior),
sulfamilo, cloro, yodo, bromo, flúor, trifluormetilo, al
5 quiltio (inferior), alquilsulfonilo (inferior), carboal-
coxi (inferior), bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclo-
hexilo y ciclopentilo, con un 2-etilhexanoato de metal
alcalino en un medio de reacción constituido por cloruro
de metileno prácticamente anhidro.

10 El átomo de carbono α del grupo acilo (al cual va
unido el grupo amino) es un átomo de carbono asimétrico
y, por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden
existir en dos formas isómeras ópticamente activas (los
diastereoisómeros D- y L-) así como en forma de mezcla
de las dos formas ópticamente activas; todas estas formas
15 isómeras de los compuestos pueden ser utilizadas en la
práctica de la presente invención.

20 En relación con la precedente consideración sobre
los diastereoisómeros de esta invención debe hacerse no-
tar que son posibles otros muchos isómeros además de los
dos causados por el átomo de carbono asimétrico de la
cadena lateral, debido a la presencia de átomos de carbo-
no asimétricos en el núcleo del ácido 6-aminopeniciláni-
co. No obstante, tales isómeros adicionales no tienen im-
portancia actualmente ya que el ácido 6-aminopeniciláni-
co, que es el producto de procesos de fermentación, pre-
25



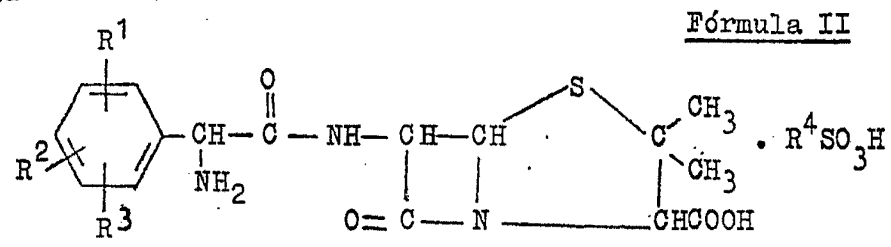
21

1 senta constantemente una configuración y este ácido 6-aminopenicilánico es luego utilizado en la producción de los compuestos de esta invención.

5 Las α -aminobencilpenicilinas utilizadas en la práctica de esta invención son preferiblemente de la configuración D(-).

10 La sal de trietilamina de la α -aminobencilpenicilina puede prepararse haciendo reaccionar trietilamina con una α -aminobencilpenicilina representada por la Fórmula I en cloruro de metileno prácticamente anhidro. La sal de trietilamina de la α -aminobencilpenicilina es soluble en esta solución y la reacción posterior con 2-etilhexanoato de un metal alcalino puede llevarse a cabo en este mismo medio de reacción sin aislar la sal de trietilamina.

15 La sal de trietilamina de la α -aminobencilpenicilina puede aislarse primero en forma cristalina antes de hacerla reaccionar con el 2-etilhexanoato de metal alcalino. Esto puede realizarse haciendo reaccionar la trietilamina con un arilsulfonato de α -aminobencilpenicilina de fórmula



25



1 donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado indicado anterior
mente y R^4 representa un miembro seleccionado entre el gru
po formado por radicales de fórmula



10 donde R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son miembros seleccionados entre el
grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de
carbono (incluidos los grupos de cadena recta y ramifica -
da), alcoxi (inferior), alquiltio (inferior), nitro, alca -
noilamino (inferior), alcanoiloxi (inferior), sulfamido,
15 cloro, bromo, yodo, flúor, trifluormetilo, alquilsulfonilo
(inferior), carboalcoxi (inferior), bencilo, fenetilo, ci -
cloheptilo, ciclohexilo y ciclopentilo.

20 Los compuestos del tipo representado por la Fórmula
II pueden prepararse poniendo en contacto una α -aminoben -
cilpenicilina de Fórmula I con un ácido arilsulfónico solu
ble en agua o una sal del mismo de fórmula $(R^4 - SO_3)_x M$,
donde M es un radical seleccionado entre el grupo formado
por hidrógeno, amonio, amonio sustituido, metales alcali -
nos y metales alcalinotérreos, x es un número entero igual
a la valencia de M y R^4 es el definido anteriormente. En -
25 tre los ácidos arilsulfónicos específicos que pueden ser
utilizados se encuentran el naftalensulfónico, p-nonilben-



1 cenosulfónico, p-toluensulfónico y p-cimensulfónico. Los
ácidos arilsulfónicos que pueden ser empleados están des
critos en la técnica anterior y muchos de ellos se encuen
tran en el mercado.

5 La sal de trietilamina de una α -aminobencilpenicili
lina se hace reaccionar con el 2-etilhexanoato de metal
alcalino (preferiblemente 2-etilhexanoato sódico) en clo
ruro de metileno prácticamente anhidro. La expresión "clo
ruro de metileno prácticamente anhidro" significa cloruro
10 de metileno que no contiene más del 0,2 % en peso aproxi
madamente de humedad y preferentemente no más del 0,10 %
en peso. Si se encuentra presente una cantidad de humedad
mayor que la citada en el medio de reacción, el producto
resultante no tiene una potencia suficientemente alta y
15 no se obtienen las ventajas de esta invención.

En una realización preferida del invento, el medio
de reacción cloruro de metileno contiene aproximadamente
el 0,08 % en peso de humedad. Si el medio de reacción con
tiene menos del 0,04 % en peso de humedad, la sal sódica
20 de la α -aminobencilpenicilina puede producirse en estado
coloidal lo que hace difícil la recuperación del producto
por filtración.

Si es necesario, la cristalización de la sal de me
tal alcalino de la α -aminobencilpenicilina en el medio de
25 reacción puede iniciarse mediante siembra. La temperatura



1 del medio de reacción durante la cristalización debe en-
 2 contrarse comprendida, preferiblemente, entre unos 15° y
 3 25°C. Una vez completada la precipitación del producto,
 4 puede recuperarse por cualquier medio adecuado, por ejem-
 5 plo por filtración. A continuación se puede lavar el pro-
 ducto con cloruro de metileno y después secar.

Las sales de metales alcalinos, y particularmente
 las sales sódicas, de la α -aminobencilpenicilina produci-
 das siguiendo el procedimiento de esta invención poseen
 10 valiosas propiedades antibacterianas. Las actividades de
 estos compuestos se comparan favorablemente con la de la
 correspondiente α -aminobencilpenicilina. Además, las sa-
 les sódicas dan generalmente mayores niveles en sangre
 que las correspondientes α -aminobencilpenicilinas. Tam-
 15 bién, como son más solubles en agua que las correspondien-
 tes α -aminobencilpenicilinas, pueden aplicarse como solu-
 ciones intravenosas así como por vía intramuscular. La
 sal sódica de la α -aminobencilpenicilina se administra ge-
 20 neralmente en dosis de 10 - 30 mg/kg/día aproximadamen-
 te y preferiblemente en dosis de unos 15 mg, administra-
 das fraccionadamente, por ejemplo cuatro veces al día.

Es preferible mantener estos compuestos en estado
 seco hasta poco antes de su empleo. Entonces pueden ser
 reconstituídas con agua y administradas.

25 Los siguientes ejemplos ilustran las realizaciones



1 preferidas para llevar a la práctica esta invención.

Ejemplo 1

5 Se disuelven 121,5 cc de trietilamina en 6 litros de
cloruro de metileno. A continuación se añaden 150 g de α -
aminobencilpenicilina y la mezcla se agita durante una ho-
ra. Después se filtra la mezcla para separar el material
que no se ha disuelto y el filtrado se calienta a 26°C. A
10 continuación se añaden 219,24 cc de solución al 42,3 % en
peso de 2-etilhexanoato sódico en n-butanol anhidro. Al
principio la solución se enturbia pero más tarde se aclara
por agitación. La solución se deja entonces en reposo du-
rante 4 horas a la temperatura ambiente. Se filtra la solu-
ción y la torta del filtro se lava dos veces con cloruro de
15 metileno. El producto, sal sódica de α -aminobencilpenicili-
na, se seca a vacío a 40°C durante 48 horas, se tamiza por
un tamiz de 60 mallas y se seca durante 6 horas más a 40°C.
La potencia del producto (131 g) es de 890 mcg/mg frente a
 α -aminobencilpenicilinas.

Ejemplo 2

20 Se disuelven 29 g de trietilamina en 2 litros de clo-
ruro de metileno. Sobre esta solución se añaden 50 g de α -
aminobencilpenicilina y la mezcla se agita durante 15 minu-
tos y se filtra. Sobre el filtrado se añade una solución al
30 % de 2-etilhexanoato potásico en butanol. El producto re-
25 sultante se recupera por filtración, se lava con cloruro de



1 metileno y se seca durante la noche a 40°C en una estufa de vacío. El producto es la sal potásica de la α -aminobencilpenicilina.

Ejemplo 3

5 Se añaden 2000 g de β -naftalensulfonato de α -aminobencilpenicilina sobre 12.940 ml de alcohol butílico terciario con agitación. Se ajusta a 25°C la temperatura de la pasta clara que se forma y se añaden 1500 ml de trietilamina. La mezcla se agita durante 3 horas a 25°C y se filtra. La torta del filtro se lava rápidamente con 3400 ml de alcohol butílico terciario a 25°C. A continuación la 10 torta se seca a 30° - 40°C en una estufa. El producto (la sal de trietilamina de α -aminobencilpenicilina) se recupera con un rendimiento del 90 % (1400 g).

15 Se añaden 1000 g de sal de trietilamina de α -aminobencilpenicilina y 78 ml de trietilamina sobre 16 litros de cloruro de metileno y la mezcla se agita de 5 a 15 minutos. Se filtra la pasta clara y la torta del filtro se lava con 4 litros de cloruro de metileno. A continuación 20 se añade el filtrado con agitación sobre 950 ml de 2-etilhexanoato sódico en butanol. La sal sódica de α -aminobencilpenicilina comienza a precipitar en forma cristalina. La mezcla se agita durante una hora a 20 - 25°C y durante otra hora entre 0° y 5°C. Después se filtra y la torta 25 del filtro se lava con 2 litros de cloruro de metileno y



1 después rápidamente con Skellysolve B para evitar que se condense la humedad sobre la misma. El producto (720 g) se seca a vacío a 40°C.

Ejemplo 4

5 Se añaden 2000 g de β -naftalensulfonato de α -aminobencilpenicilina sobre 6000 ml de acetonitrilo con agitación. Se ajusta la temperatura de la pasta clara que se forma a 20°-25°C y se añaden 1500 ml de trietilamina. Se agita la mezcla durante 3 horas a 20°-25°C y después se reduce la temperatura a 0°-5°C durante una hora. El producto (la sal de trietilamina de α -aminobencilpenicilina) se recupera por filtración y se lava rápidamente con 3400 ml de acetonitrilo frío. Después la torta se seca a 30°-40°C en una estufa con circulación de aire. Con ello se obtienen alrededor de 1300 g de producto.

15 Se añaden 1000 g de la sal de trietilamina de α -aminobencilpenicilina sobre 78 ml de trietilamina en 16 litros de cloruro de metileno y la mezcla se agita durante unos 10 minutos. A continuación se filtra la pasta clara y la torta del filtro se lava con 4 litros de cloruro de metileno. El filtrado se añade entonces con agitación sobre 950 ml de 2-etilhexanoato sódico en butanol. En menos de 10 minutos comienza a cristalizar la sal sódica de α -aminobencilpenicilina de la solución. La mezcla de reacción se agita durante una hora a 0°-5°C. Después se fil -



1 tra y la torta del filtro se lava con 2 litros de cloruro de metileno y luego rápidamente con Skellysolve B. A continuación se seca el producto (720 g).

Ejemplo 5

5 Se preparan inyectables por vía intramuscular re -
constituyendo separadamente la α -aminobencilpenicilina an -
fótera y la sal sódica de α -aminobencilpenicilina con agua
destilada. En la tabla que se da a continuación la Prepara -
ción A contiene 500 mg de α -aminobencilpenicilina anfótera,
10 calculados por su actividad, suspendidos en 4 ml de agua.
La Preparación B contiene 500 mg de la sal sódica de α -ami -
nobencilpenicilina, calculados por su actividad, disueltos
en 2 ml de agua.

15 En la tabla se dan los niveles medios en sangre que
se obtienen en ensayos cruzados en 10 sujetos humanos. El pri -
mer día se administra la Preparación A en una sola dosis,
por vía intramuscular, a cinco sujetos y la Preparación B
se administra también por vía intramuscular y en una sola
dosis a otros cinco sujetos distintos, determinándose los
20 niveles en sangre a intervalos, a lo largo de un periodo de
de ocho horas. Al siguiente día se administró la Prepara -
ción B, por vía intramuscular y en una sola dosis, a los
sujetos que el día anterior recibieron la Preparación A,
y la Preparación A se administró, por vía intramuscular y
25 en una sola dosis, a los sujetos que el día anterior reci -



1 bieron la Preparación B, determinándose de nuevo los niveles en sangre periódicamente a lo largo de ocho horas. Los niveles medios en sangre así obtenidos se dan en la siguiente tabla:

5 NIVELES EN SANGRE EN EL HOMBRE

	1/4 de horas	1/2 horas	1 horas	1 1/2 horas	
Preparación A	1,34	2,46	2,38	2,40	
Preparación B	5,11	6,79	8,24	7,14	
	2 horas	3 horas	4 horas	6 horas	8 horas
Preparación A	2,44	2,11	1,84	1,25	0,81
Preparación B	5,44	2,85	1,53	0,46	0,20

10 Del examen de la tabla anterior resulta evidente que en las primeras horas de administración se obtienen mayores niveles en sangre de α -aminobencilpenicilina con el empleo de la sal sódica de la misma.

Ejemplo 6

20 Por sustitución de la α -aminobencilpenicilina del Ejemplo 1 por

- α -amino-4-dietilaminobencilpenicilina,
- α -amino-4-trifluormetilbencilpenicilina,
- α -amino-2,4-dibromobencilpenicilina,
- α -amino-2-nitrobencilpenicilina,
- 25 α -amino-3-metilbencilpenicilina,



1 α -amino-4-sulfamilbencilpenicilina,
 α -amino-2-yodobencilpenicilina,
 α -amino-4-terc-butylbencilpenicilina, y
 α -amino-2-acetamidobencilpenicilina,
5 respectivamente, se forman las correspondientes
sal sódica de α -amino-4-dietilaminobencilpenicilina,
sal sódica de α -amino-4-trifluormetilbencilpenicilina,
sal sódica de α -amino-2,4-dibromobencilpenicilina,
sal sódica de α -amino-2-nitrobencilpenicilina,
10 sal sódica de α -amino-3-metilbencilpenicilina,
sal sódica de α -amino-4-sulfamilbencilpenicilina,
sal sódica de α -amino-2-yodobencilpenicilina,
sal sódica de α -amino-4-terc-butylbencilpenicilina, y
sal sódica de α -amino-2-acetamidobencilpenicilina.

15

20

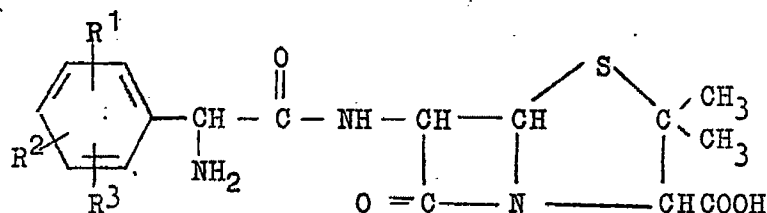
25



REIVINDICACIONES

1. Un método para la producción de una sal de metal alcalino de una α -aminobencilpenicilina que consiste en:

formar una solución de la sal de trietilamina de una α -aminobencilpenicilina de fórmula



donde R¹, R² y R³ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, nitro, dialquilamino (inferior), alcanoilamino (inferior), alcoiloxi (inferior), alquilo (inferior), alcoxi (inferior), sulfamilo, cloro, bromo, yodo, flúor, trifluormetilo, alquiltio (inferior), alquilsulfonilo (inferior), carboalcoxi (inferior), bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclohexilo y ciclopentilo, en cloruro de metileno prácticamente an hidro;

poner dicha solución en contacto con 2-etilhexanoato de un metal alcalino con lo que se forma la sal metálica alcalina de la α -aminobencilpenicilina;

y recuperar dicha sal de metal alcalino.

2. El método de la Reivindicación 1 en el cual el 2-etilhexanoato de metal alcalino es 2-etilhexanoato sódico.

21 JUN 1958

3. El método de la Reivindicación 1 en el cual la α -aminobencilpenicilina es la propia D-(-)- α -aminobencilpenicilina.

4. Un método para la producción de la sal sódica de una α -aminobencilpenicilina que consiste en:

disolver trietilamina en cloruro de metileno prácticamente anhidro y poner la solución en contacto con una α -aminobencilpenicilina con lo que se forma una solución de la sal de trietilamina de dicha α -aminobencilpenicilina;

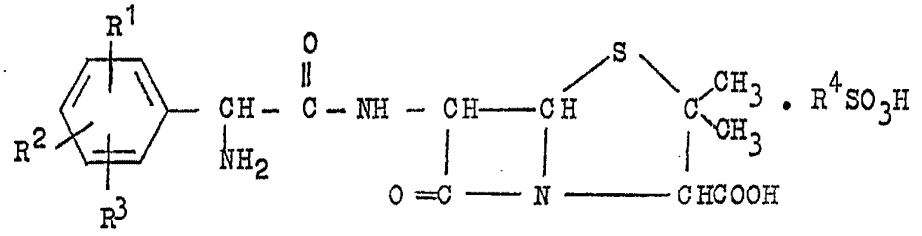
poner en contacto dicha solución de la sal de trietilamina de la citada α -aminobencilpenicilina con 2-etilhexanoato sódico con lo que se forma la sal sódica de la α -aminobencilpenicilina;

y recuperar dicha sal sódica.

5. El método de la Reivindicación 4 en el cual la α -aminobencilpenicilina es la propia D-(-)- α -aminobencilpenicilina.

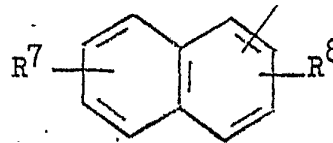
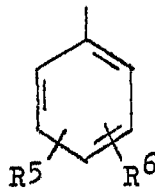
6. Un método para la producción de la sal sódica de una α -aminobencilpenicilina que consiste en:

poner en contacto trietilamina con un arilsulfonato de α -aminobencilpenicilina de fórmula





donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado indicado anteriormente y R^4 representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por radicales de fórmula



donde R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son miembros seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono (incluidos los grupos de cadena recta y ramificada), alcoxi (inferior), alquiltio (inferior), nitro, alcanoilamino (inferior), alcanoiloxi (inferior), sulfamilo, cloro, bromo, yodo, flúor, trifluormetilo, alquilsulfonilo (inferior), carboalcoxi (inferior), bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclohexilo y ciclopentilo, con lo que se forma la sal de trietilamina de la α -aminobencilpenicilina;

recuperar a continuación esta sal de trietilamina de la citada α -aminobencilpenicilina;

disolver la sal de trietilamina de dicha α -aminobencilpenicilina en cloruro de metileno prácticamente anhidro;

poner en contacto la citada solución de la sal de trietilamina de α -aminobencilpenicilina con 2-etilhexanoato sódico con lo que se forma la sal sódica de la α -aminobencilpenicilina;



y recuperar dicha sal sódica.

7. El método de la Reivindicación 6 en el cual el arilsulfonato de α -aminobencilpenicilina es β -naftalensulfonato de D-(-)- α -aminobencilpenicilina.

8. El método de la Reivindicación 6 en el cual el arilsulfonato de α -aminobencilpenicilina se pone en contacto con la citada trietilamina en un medio de reacción constituido por alcohol butílico terciario.

9. El método de la Reivindicación 6 en el cual el citado cloruro de metileno prácticamente anhidro contiene del 0,06 al 0,10 % aproximadamente en peso de humedad.

10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN METODO PARA LA PRODUCCION DE UNA SAL DE METAL ALCALINO"

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de diecinueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 21 de julio 1.966

BERNARDO UNGRIA

P.P.