

PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 11 483-Sp.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de penicilinas.

368248

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

La invención se refiere a nuevas penicilinas y sus sales, eficaces contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, así como a un procedimiento para su preparación. Las nuevas penicilinas según la presente

5. invención poseen un espectro de actividad más amplio



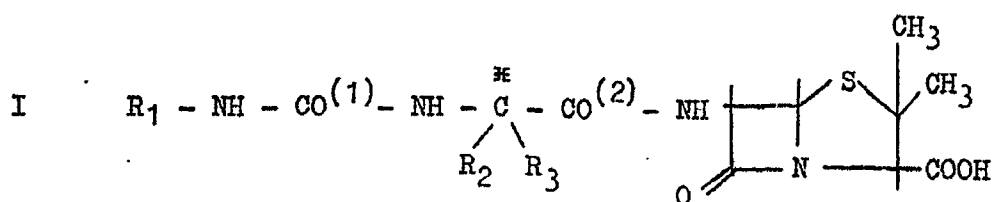
contra los organismos gram-negativos que la conocida D(-) α -aminobencil-penicilina.

- Desde que el cuerpo básico de las penicilinas, el ácido 6-aminopenicilánico, fué fácilmente accesible en el año 1959, un gran número de penicilinas han sido producidas semisintóticamente ofreciendo algunas de ellas considerables ventajas en varios campos en comparación con la penicilina G. En el artículo "Biological Properties of Semisynthetic Penicillins: Structure-Activity Relationships" de K.E. Price, A. Gourevitch and L.C. Cheney un Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1966, se muestra un gráfico en la página 693 del que se puede apreciar que hasta aproximadamente 1966 se han introducido en la terapia algunas nuevas penicilinas que no poseen los inconvenientes de las penicilinas hasta ahora empleadas (sensibilidad al ácido y a la penicilinasas). De este diagrama se aprecia, además, que con respecto a las mejoras de la eficacia contra las bacterias gram-negativas los resultados son aún relativamente modestos, Sólomente se ha introducido en la terapia una penicilina que sea capaz de inhibir el crecimiento de algunas clases de bacterias gram-negativas. Esta es la α -aminobencilpenicilina (ampicilina) que posee una buena eficacia contra las especies más importantes de Escherichia coli y Salmonelas.
5. Para combatir las infecciones causadas por las bacterias gram-negativas, tales como las especies Klebsiella, Proteus y Pseudomonas, no es sin embargo adecuada la ampicilina. A este respecto se lograron en los últimos tiempos los primeros resultados con la α -carboxibencilpenicilina (carbenicilina), que posee contra algunas de las bacterias
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



gram-negativas un espectro de eficacia más amplio que la ampicilina.

Se ha descubierto ahora que las penicilinas de fórmula general I



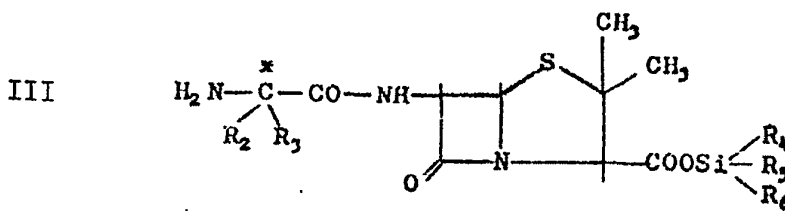
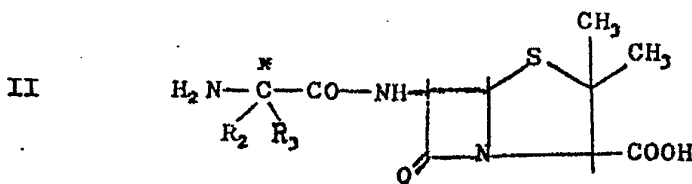
5. y sus sales no tóxicas, donde R_1 significa el resto de un ácido carboxílico ó ácido sulfónico (restos acilo) con hasta 26 átomos de carbono, R_2 significa un átomo de hidrógeno, un resto alquilo, en caso dado sustituido ó interrumpido por heteroátomos, ó un resto cicloalifático, aromático, aralifático ó heterocíclico, en caso dado sustituido, R_3 tiene el mismo significado que R_2 - sin que en casos individuales R_2 y R_3 tengan que ser idénticos - y donde R_2 y R_3 pueden estar unidos, también bajo desarrollo de
10. un anillo cicloalifático ó heterocíclico, con 3 a 7 miembros de anillo y en el que el átomo de carbono provisto de un asterisco puede ser asimétrico, son eficaces contra las bacterias gram-positivas y gram-negativas. En una comparación con la α -aminobencilpenicilina (ampicilina) muestran un espectro de eficacia fuértemente ampliado con relación a los gérmenes gram-negativos; es decir, con una eficacia aproximadamente igual contra las clases de Escherichia coli sensibles a la ampicilina tienen las penicilinas según la presente invención una eficacia consideráblemente superior contra las bacterias Klebsiella, Proteus y Pseudo
- 15.
- 20.

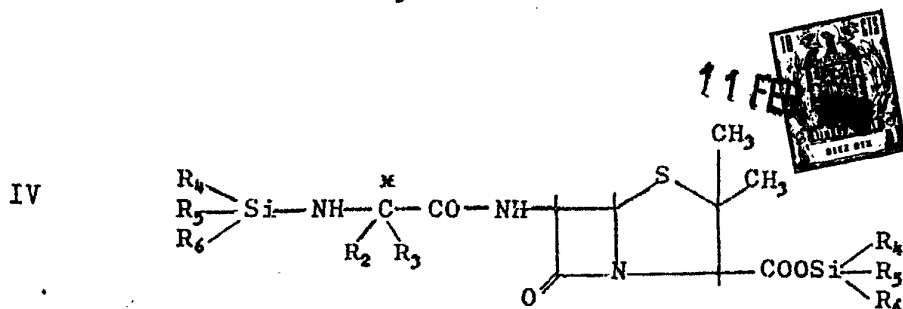


monas que la α -aminobencilpenicilina.

- Este hecho se ha de considerar como extraordinariamente sorprendente; pues en el terreno de las penicilinas con grupos amino libres en la cadena lateral (penicilina-N, p-aminobencilpenicilina, α -aminobencilpenicilina) existe la opinión de que al acilar este grupo amino libre se disminuye la eficacia contra las bacterias gram-negativas (vease el artículo arriba citado de Price, Gourevitch y Cheney en la pág. 673, columna izquierda pág. 682, columna derecha y pág. 683 arriba). Como en las penicilinas según la presente invención se trata de penicilinas que contienen grupos amino con grupo amino acilado, era de esperar que su eficacia contra las bacterias gram-negativas fuese inferior. Sin embargo, lo contrario es el caso como se demuestra más adelante.

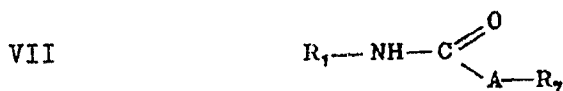
- Las nuevas penicilinas de la presente invención, de fórmula general I se obtienen si, bajo unión de los enlaces (1) ó (2), (vease fórmula general I),
- a) las penicilinas de fórmulas generales II ó sus sales ó III ó IV





en las que R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados y donde R₄, R₅ y R₆ significan restos alquilo, aralquilo, cicloalquilo, iguales ó distintos, alquilo interrumpido por heteroátomos con hasta 10 átomos de carbono,

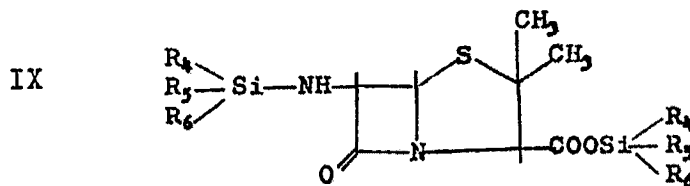
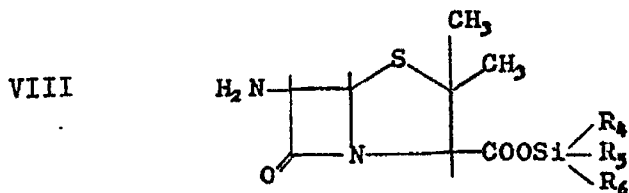
5. ó restos arilo, se hacen reaccionar con acilisocianatos de fórmula general V ó con derivados del ácido N-acilcarbámico de fórmula general VI ó VII



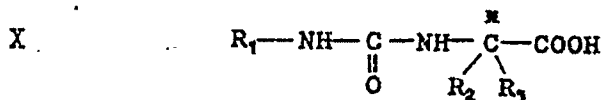
donde R₁ tiene el significado arriba indicado, X es un resto tal y como se presenta en los disociadores de isocianato (vease Houben-Weyl: 8, pág. 130-135), A significa -O- ó -S- y R₇ significa un resto alquilo, en caso da do sustituido ó interrumpido por heteroátomos, ó un resto cicloalifático, aromático, aralifático ó heterocíclico, en caso dado sustituido, ó el grupo A-R₇ también pue

10. den ser, por ejemplo, $-O-N \begin{matrix} \diagup CO \\ \diagdown CO \end{matrix}$ ó si bajo unión del enlace (2) (vease fórmula general I)

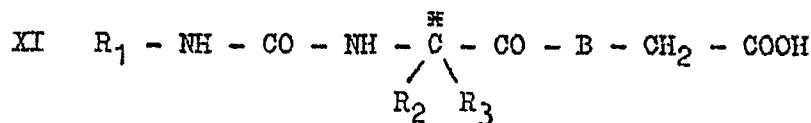
15. b) el ácido 6-aminopenicilánico, sus sales ó derivados de fórmula general VIII ó IX



donde R_4 , R_5 y R_6 tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con ácidos de fórmula general X

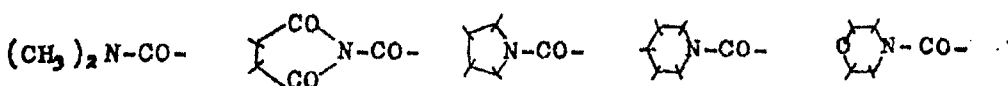
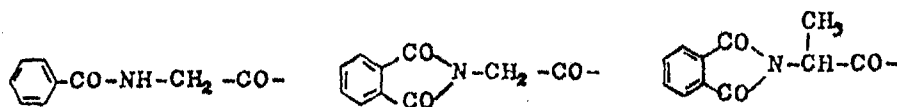
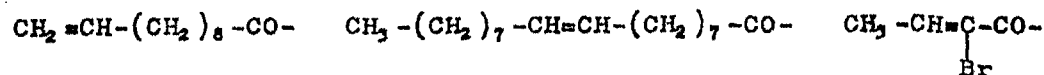
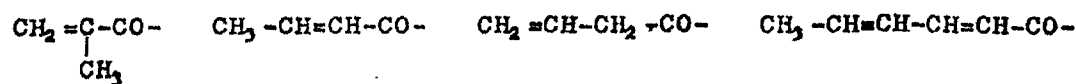
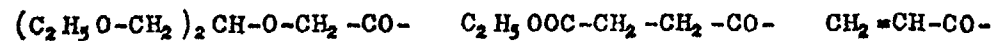
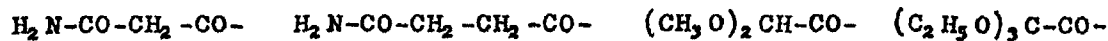
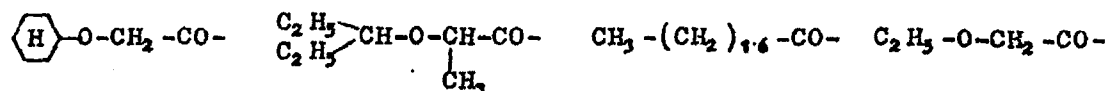
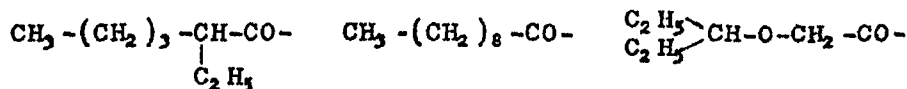
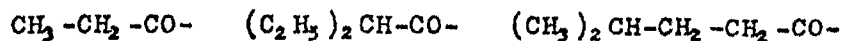
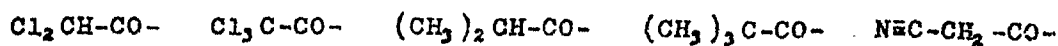
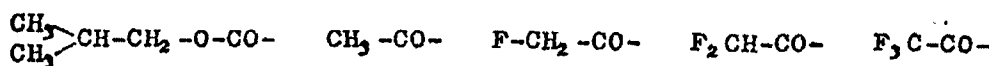
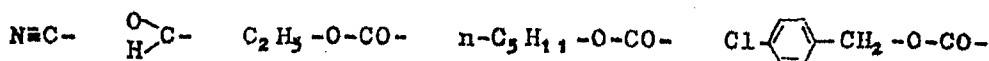


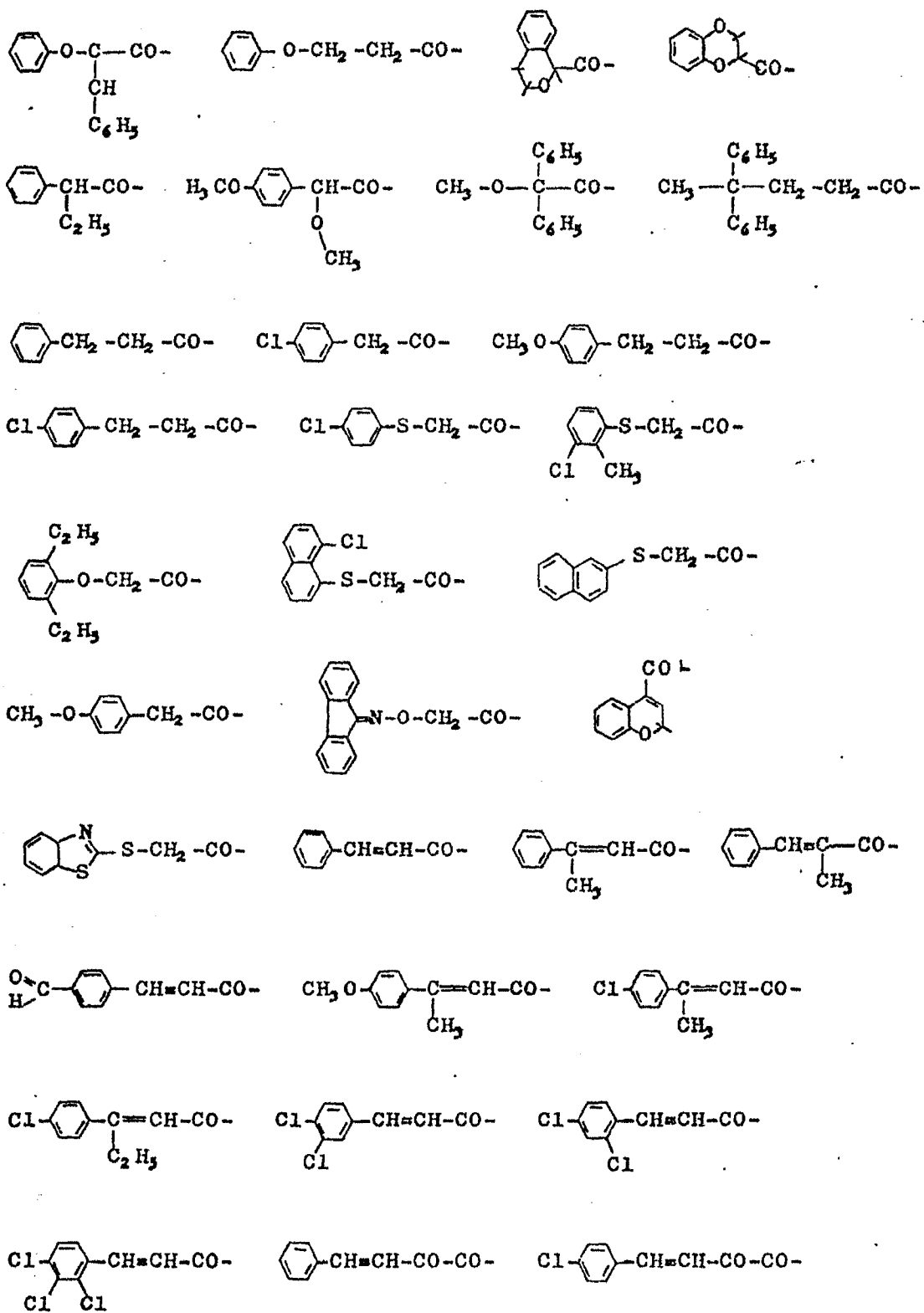
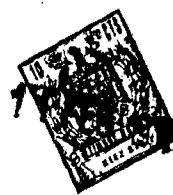
- donde R_1 , R_2 , R_3 y C^* tienen los significados arriba indicados, en presencia de una carbodiimida, carbonildiimidazol ó carbonilditriazol ó con derivados funcionales de los ácidos de fórmula general X, por ejemplo, un haluro de ácido, anhídrido, anhídrido mixto, azida, imidazolida, pirazolida, p-nitrofenilato, pseudosacarinato (vease patente británica Nr. 1 024 809) u otros derivados funcionales,
5. tal y como se conocen por la química de los péptidos (vease N. F. Albertson: vease arriba) ó, en el caso del ácido 6-aminopenicilánico de sililado, por vía fermentativa (vease K. Bauer. W. Kaufmann, H. A. Offe: Natw. 47, 469-470 (1960) y "Antimicrobial Agents Annual - 1960, Plenum Press N.Y.", pág. 1 - 5) con los derivados de glicina, ácido glicólico ó ácido tioglicólico de los ácidos de fórmula general XI
- 10.
- 15.

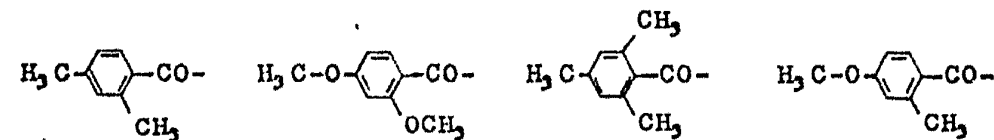
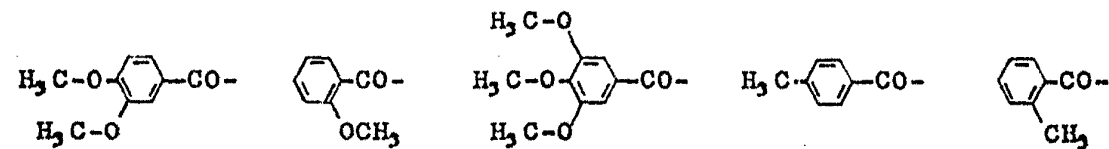
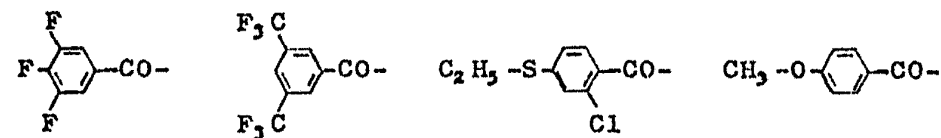
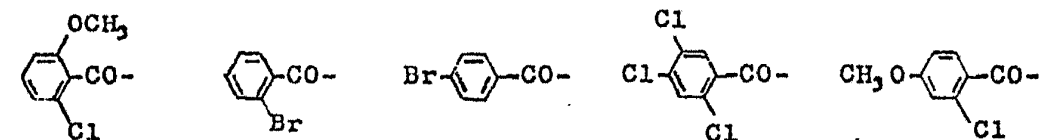
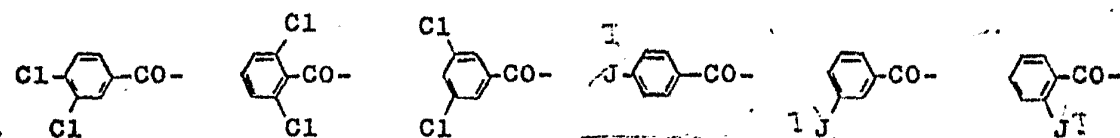
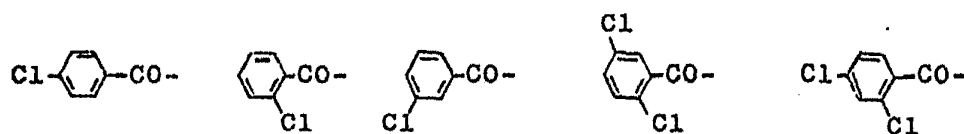
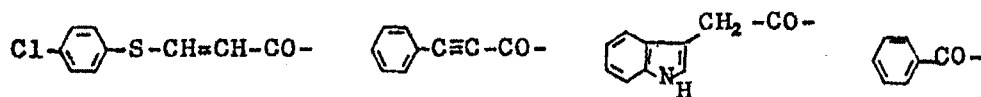
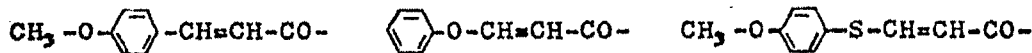
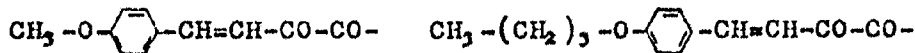


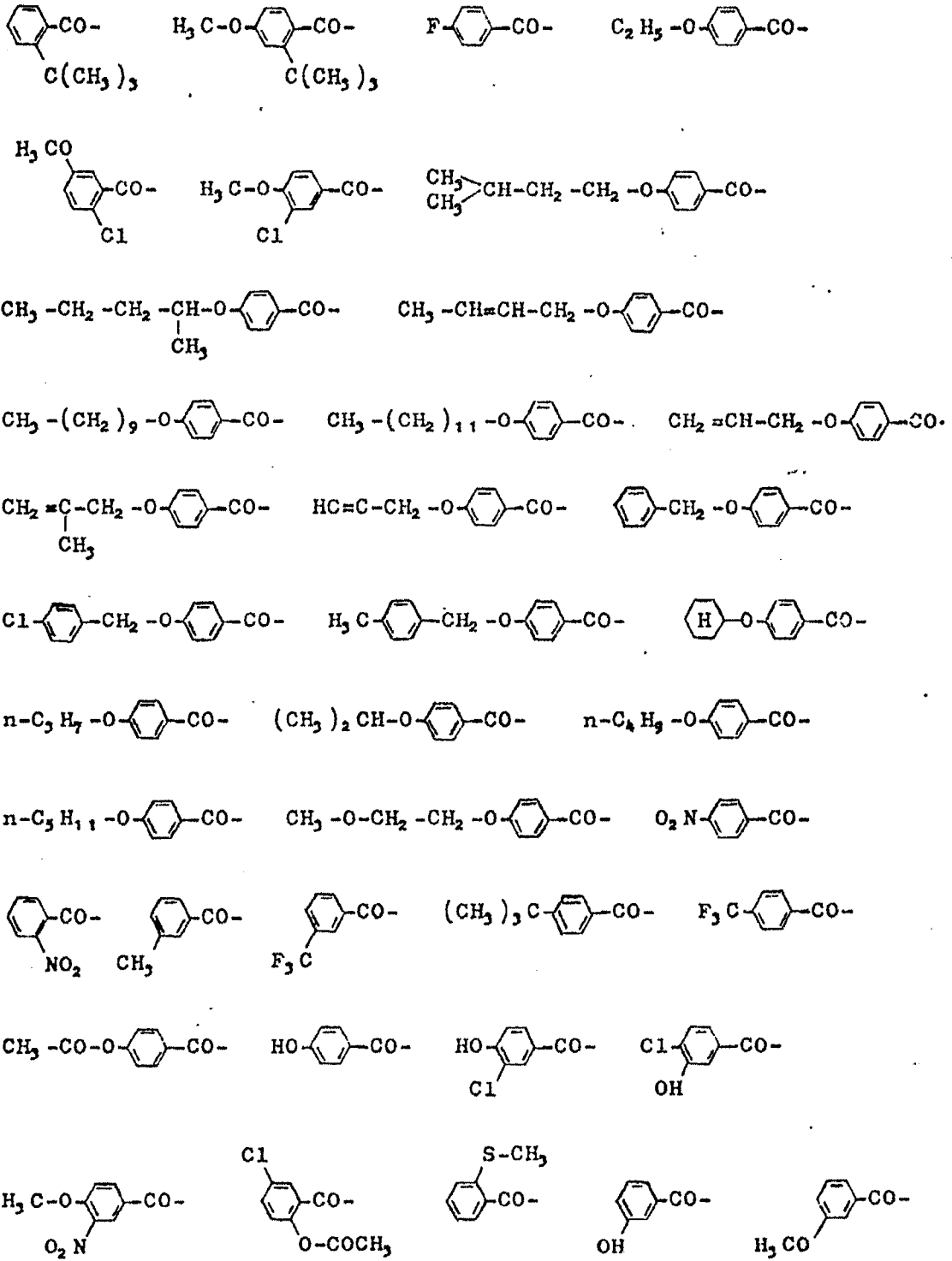
donde $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \overset{\text{H}}{\text{C}}$ tienen los significados arriba indicados y B significa $-\text{NH}-, -\text{O}-$ y $-\text{S}-$. Para el resto aci lo R_1 de un ácido carboxílico, mencionado en las penicilinas según la presente invención de fórmula I, sean men cionados como explicación algunos ejemplos.

R_1 puede ser:

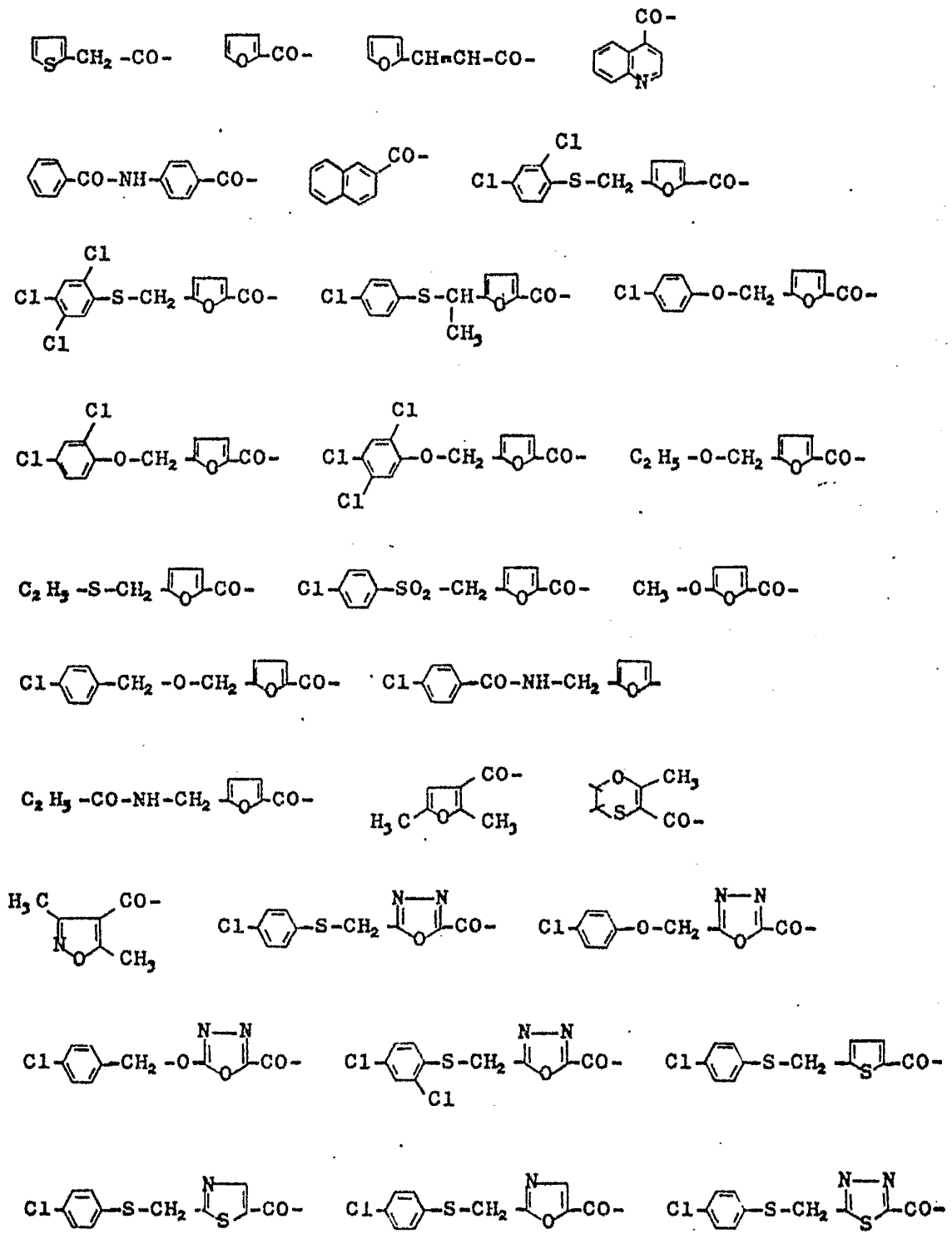








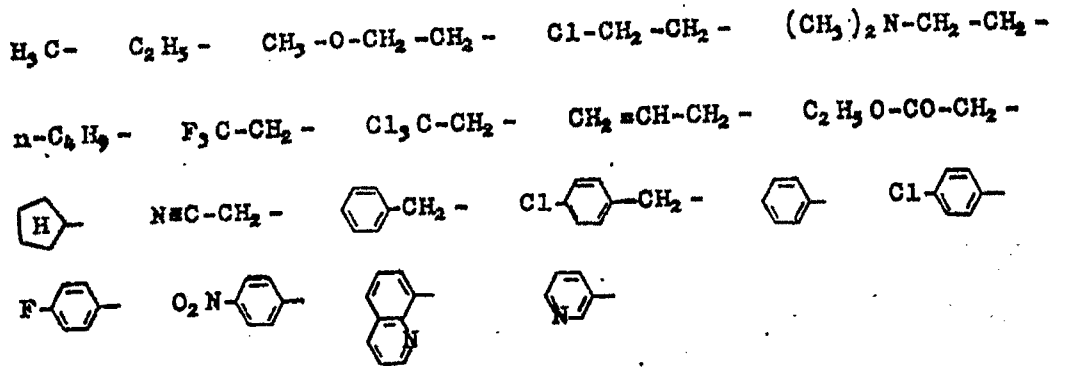
11 FEB. 1970





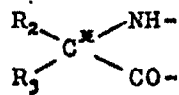
Para el resto R₇, contenido en la fórmula general VII, sean mencionados como explicación de este resto, los ejemplos siguientes.

R₇ puede ser:

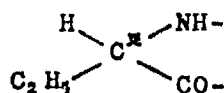
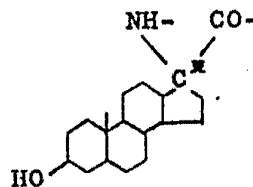
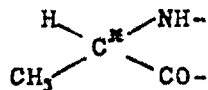
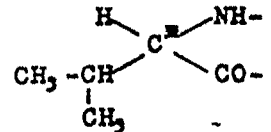
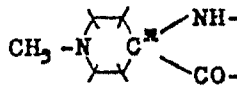
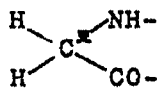


5.

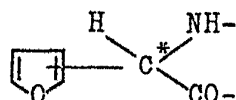
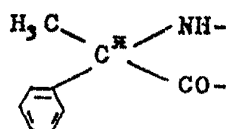
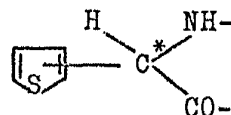
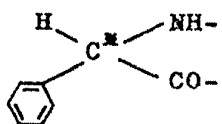
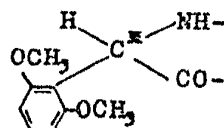
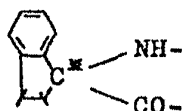
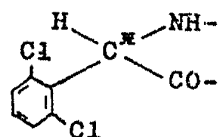
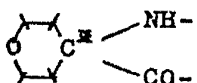
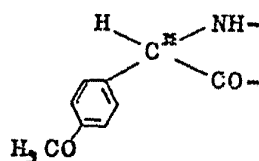
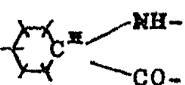
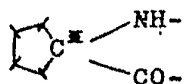
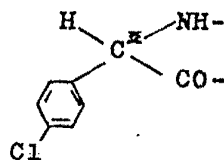
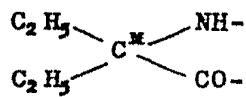
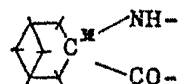
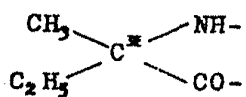
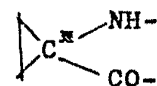
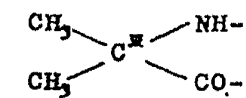
Además sean mencionados para la parte de fórmula general I de las penicilinas según la presente invención, que contiene R₂, R₃ y C^β, los siguientes ejemplos:

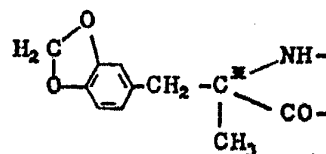
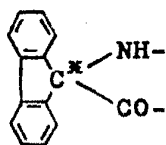
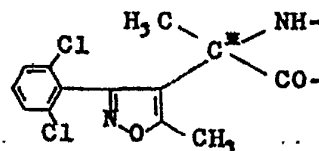
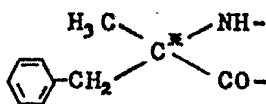
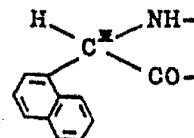
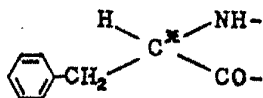
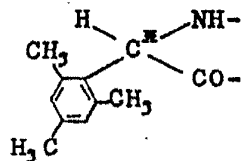


puede ser:



17 FEB. 





5.

Las nuevas penicilinas según la presente invención contienen en la cadena lateral, en caso dado, uno ó varios átomos de carbono asimétricos. Pueden presentarse entonces en varias formas estereoisómeras. La invención se refiere a cada una de estas formas y también a todas las mezclas de las mismas.

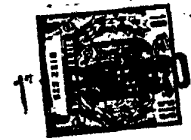
Con respecto a la obtención de las nuevas penicilinas según la presente invención se indica lo siguiente:

10.

Si como producto de partida se emplean penicilinas de fórmula general II y éstas se hacen reaccionar con acil lisocianatos de fórmula general V, ó con derivados del á-



- cido N-acilcarbámico de fórmula general VI ó bien VII, ó, si como producto de partida se emplea el ácido 6-aminopenicilánico ó bien las sales del ácido 6-aminopenicilánico y éstos se reaccionan, ó bien en presencia de,
5. por ejemplo, carbodiimidias, carbonildiimidazol ó carbonilditriazol, con ácidos de fórmula general X ó directamente con derivados de efecto acilante de los ácidos X, por ejemplo, un haluro de ácido, anhídrido, anhídrido mixto, azida, imidazolida, pirazolida, p-nitrofenilato,
10. pseudosacarinato ó bien -amida ú otros derivados funcionales de efecto acilador de los ácidos X, por ejemplo, aquellos que se emplean en la química de los péptidos, entonces se pueden realizar estas reacciones, por ejemplo, en disolventes, tales como agua, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, piridina ó dimetilsulfóxido ó en sus mezclas, por ejemplo, en acetona acuosa, tetrahidrofurano acuoso, ó también en alcoholes acuosos.
15. Para ello se disuelve convenientemente antes la penicilina de partida, ó bien el ácido 6-aminopenicilánico libre, en el disolvente ó bien en la mezcla de disolventes con ayuda de una base, por ejemplo una trialquilamina, tal como trietilamina, N-etilpiperidina ó, en caso de que ésta no estuviese ya agregada como disolvente,
20. con piridina ó con un hidróxido, óxido, carbonato ó bicarbonato alcalino ó alcalino-terreo y entonces se agrega uno de los agentes de efecto acilante arriba mencionados ó mezclas de los mismos, como tales ó disueltos en un disolvente indiferente a temperaturas entre unos -15°C y
25. $+50^{\circ}\text{C}$, preferéntemente a 0°C hasta temperatura ambiente.
- 30.



- Pero también se puede proceder a la inversa y preparar los agentes de efecto acilante y entonces agregar las penicilinas ó bién el ácido 6-aminopenicilánico. Si se trabaja en agua ó disolventes acuosos, entonces puede ser ventajoso, para lograr un mejor rendimiento, si durante la reacción se mantiene el pH, en caso dado mediante adición de bases en cantidad correspondiente, en la zona de 6,5 hasta 8,0. La reacción se puede realizar también bajo otro pH, por ejemplo entre 5,0 y 9,0. Como
- 5.
- 10.
- 15.
- las penicilinas de partida de fórmula general II y el ácido 6-aminopenicilánico también son bases, se pueden disolver con ayuda de ácidos en forma de sales y después acilar. Los rendimientos son entonces peores en la mayoría de los casos, especialmente al utilizar los derivados del ácido N-acilcarbámico de fórmula general VII.

- Para mantener la mezcla de reacción en un pH determinado se pueden emplear también soluciones tampón. Mezclas tampón adecuadas son, por ejemplo, las mezclas de ácidos orgánicos e inorgánicos, hidrosolubles y bases ó sales tales como acetato sódico/ácido acético, acetato de calcio/ácido acético, piridina/ácido acético, ácido fórmico/amoniaco etc. Aquí se ha de trabajar, en caso dado, en solución acuosa ó agregarle el diluyente tanta agua de manera que las sales de la mezcla tampón se mantengan en solución.
- 20.
- 25.

- Además también es frecuentemente posible trabajar en disolventes no miscibles con agua, preferentemente cloroformo ó cloruro metilénico bajo adición de, preferentemente, trietilamina ó N-etilpiperidina. En estas mezclas se disuelven bién algunas penicilinas de fórmula general
- 30.



- II y el ácido 6-aminopenicilánico. Si bién es menos conveniente, también se pueden hacer reaccionar las penicilinas de partida en suspensión en presencia de bases. El número de las bases para ello utilizables es ilimitado siempre que estén libres de grupos fácilmente acilables.
5. Los participantes en la reacción se emplean preferentemente en cantidades equimoleculares. En algunos casos puede ser sin embargo conveniente emplear en exceso uno de los dos participantes en la reacción para facilitar la limpieza ó la obtención pura de la penicilina deseada ó para aumentar el rendimiento. La cantidad de las bases empleadas está fijada, por ejemplo, por el mantenimiento deseado de un pH determinado. Donde no se efectúa una medición del pH ó graduación del mismo, ó donde por falta
10. de cantidades de agua suficientes en el diluyente no es posible ó no tiene sentido, se emplean preferentemente por mol de penicilina de partida un equivalente molar y allí donde por la reacción se formen productos de disociación ácidos, dos equivalentes molares de la base. Estas
15. cantidades no necesitan ser sin embargo mantenidas exactamente.

- Mediante adición de cantidades equivalentes de por ejemplo pirazol, 4-bromo- ó 4-nitropirazol ó 1,2,4-triazol se puede acelerar la reacción (vease H. G. Beyermann, W. Maassen von den Brink: Proceed, chem. Soc. 1963, pág. 266).
- 25.

- Si como producto de partida para la obtención de las penicilinas según la presente invención se emplea el derivado del ácido 6-aminopenicilánico de fórmula VIII ó IX y éste se reacciona ó bién en presencia de, por ejem-
- 30.



- plo, carbodiimidas, carbonildiimidazol ó carbonilditriazol con ácidos de fórmula general X, ó directamente con derivados de efecto acilante de los ácidos X, por ejemplo, un haluro de ácido, anhídrido, anhídrido mixto, azida, imidazolida, pirazolida, p-nitrofenilato, pseudosacarinato (ó bién -amida) ú otros derivados funcionales de efecto acilante de los ácidos X, por ejemplo, aquellos que se emplean en la química de los péptidos, entonces esta reacción se puede realizar igual que la acilación
5. de las penicilinas de fórmula general II ó el ácido 6-aminopenicilánico libre, solo que se ha de trabajar en disolventes de efecto no hidrolizante, por ejemplo, mezclas de disolventes tales como por ejemplo, éter, tetrahidrofurano, dioxano, acetona, metiletilcetona, acetonitrilo, dimetilformamida, benceno, cloroformo, cloruro metilénico, cloruro etilénico o éster acético. En los casos en los que en el transcurso de la reacción se formen grupos ácidos ó grupos de disociación ácidos se agrega convenientemente una cantidad equivalente a ésta de un agente aceptor de ácido, por ejemplo, de una amina, tal como trietilamina, piridina, lutidina, quinolina, dietilanilina ó diisopropilamina.
10. 15. 20.

- La reacción se puede realizar en principio entre un amplio márgen de temperaturas, por ejemplo, entre -25°C y $+80^{\circ}\text{C}$. Preferentemente se trabaja sin embargo a 0°C hasta temperatura ambiente. Por lo general se preparan los derivados de penicilina y entonces se agregan los agentes de acilación. Pero también se puede proceder en la forma inversa. Los derivados de penicilina empleados como productos de partida de fórmula general III y IV se obtienen
25. 30.



- de las penicilinas de fórmula II en igual forma en que se obtienen los correspondientes productos de sililación de ácido 6-aminopenicilánico (vease, por ejemplo K. W. Glombitza: Ann. 673, 166; L. Birkhofer, belg. pat. 615 401, y B. O. H. Sjöberg, B. A. Ekström, belg. pat. 628 231).
5. Aquí es conveniente si las penicilinas a sililar se emplean lo más anhidro posible. En el caso de la α -aminobencilpenicilina, que generalmente contiene un 10 a un 14 % de agua se debiera anteponer un secado ó partir
10. de la llamada "Ampicilina B" (vease patente US 3 144 445) que contiene considerablemente menos agua. Pero también se puede proceder disolviendo la penicilina a sililar, por ejemplo, en cloruro metilénico, como sal trietilamínica antes de comenzar la reacción de sililación.
15. Si para la obtención de las penicilinas según la presente invención se emplea el ácido 6-aminopenicilánico ó sus derivados silílicos de fórmula general VIII ó IX y ácidos de fórmula general X como materiales de partida, entonces se pueden utilizar para la realización de esta
20. reacción la mayor parte de los muchos métodos que se emplean para las reacciones correspondientes en la química de los péptidos y que son generalmente conocidas (vease también E. Schröder, K. Lübke, The Peptides, Methods of Peptide Synthesis Vol. I, pág. 76-128). Por ejemplo se
25. pueden preparar los cloruros de ácido de los ácidos de fórmula general X en solución, en caso dado bajo condiciones benignas, con ayuda de los métodos de G.P. Vlasov, Mitin y Koton (Dokl, Akad. SSSR. 168, 1069) empleando cloruro de N-metilacetimida como reactivo, ó según el método de
30. I. B. Lee (I. Amer. Chem. Soc. 88, 3440 (1966) empleando



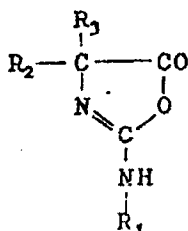
tetracloruro de carbono-trifenilfosfina como reactivo, ó según el método de L. Heslinga, I.F. Arens (Rec. Trav. Chim. 76, 982 (1957)) con ayuda de α, α' -diclorodialquil éteres ó el método de M. Zaoral y Z. Arnold (Tetrahedron Letters, pág. 9 (1960)) ó por vía convencional, en caso dado bajo catálisis con dimetilformamida, y eventualmente también sin previo aislamiento, con el ácido 6-aminopenicilánico ó sus compuestos silícicos.

10. Pero también se pueden transformar los ácidos X en derivados funcionales que sean equivalentes a los cloruros de ácido y emplear éstos para la acilación de ácido 6-aminopenicilánico, sus sales ó derivados silícicos. Los derivados funcionales mencionados a continuación son conocidos. Entre éstos se encuentran, por ejemplo, los bromuros de ácido, anhídrido ó anhídridos mixtos, por ejemplo, con los monoésteres alifáticos del ácido carbónico con ácidos alquil- y arilsulfónicos ó con ácidos que contienen un grupo carboxílico estéricamente impedido, tales como el ácido difenilacético ó el ácido trimetilacético.
15. Además se pueden emplear, como derivados funcionales de los ácidos de fórmula general X, las azidas y los ésteres activos y tioésteres, especialmente con p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol y tiofenol. El ácido 6-aminopenicilánico se puede acilar además con los ácidos libres de fórmula general X si se agrega una enzima adecuada y la reacción de acilación se efectúa mediante adición de agentes disociadores de agua tales como N,N'-carbonildimidazol, N,N'-carbonilditriazol, una carbodiimida, especialmente la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida ó N-(3-dimetilaminopropil)-N'-terc.-butilcarbodiimida (vease
- 20.
- 25.
- 30.



DBP 1 070 639), una alquinilamina (vease R. Budjle, Viche: Angew. Chem., Int. Ed, 3 582 (1964)), una cetenamina (vease Stevens, Monk : I. Amer. Chem. Soc. 80, 4065 (1958)) ó una sal isoxazólica (vease Woodward, Olofsson, Mayer, I. Amer, Chem. Soc. 83, 1010 (1961)).

5. Otros derivados de los ácidos de fórmula general X funcionales, adecuados para la acilación del ácido 6-aminopenicilánico son las azolidas, es decir, las amidas en las cuales el nitrógeno de amida es componente de un anillo pentagonal casi aromático y que contiene, como mínimo, dos átomos de nitrógeno como miembros de anillo, por ejemplo, imidazoles, pirazoles, triazoles, bencimidazoles, benzuriazoles y sus derivados de sustitución. Para la obtención de las azolidas se puede reaccionar, por ejemplo, un ácido de fórmula general VI con un equivalente molar de N,N'-carbonyldiimidazol, por ejemplo en tetrahidrofurano, cloroformo, dimetilformamida ó un disolvente inerte análogo a temperatura ambiente ó bajo refrigeración, con lo que se forma la azolida, por ejemplo, la imidazolida, bajo liberación de dióxido de carbono e imidazol. La imidazolida se puede reaccionar entonces, sin que sea necesario aislarla, con el ácido 6-aminopenicilánico bajo formación de la penicilina de fórmula general I. Es en todo caso posible que, durante la transformación de los ácidos de fórmula general X en derivados activados en el grupo carboxilo, se forman intermediariamente anhídridos interiores de fórmula general XII
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



XII



que entonces sin embargo siguen reaccionado asimismo con el ácido 6-aminopenicilánico ó sus compuestos silícicos a las penicilinas según la presente invención.

5. Si para la síntesis de las penicilinas según la presente invención se emplean como productos de partida el ácido 6-aminopenicilánico ó sus sales ó los ácidos de fórmula general X en forma de sus derivados de glicina, ácido glicólico ó ácido tioglicólico de fórmula general XI, entonces se puede realizar esta reacción en agente
10. acuoso ácido así como también débilmente alcalino, y ésto en presencia de células lavadas de bacterias de Escherichia coli, que en sus paredes de célula tienen enzimas que son capaces de catalizar la reacción deseada, es decir, el enlace en forma de amida del grupo 6-amino del ácido
15. 6-aminopenicilánico con el grupo carboxílico de los ácidos de fórmula general X con lo que se libera glicina, ácido glicólico ó ácido tioglicólico.

20. La elaboración de los preparados de reacción para la obtención de las penicilinas según la presente invención se efectúa, por lo general, en la forma conocida para las penicilinas. Por ejemplo se pueden precipitar las penicilinas, que priméramente se obtienen por lo general en forma de sus sales disueltas, en caso dado después de retirar los disolventes orgánicos y diluir con agua median
25. te acidificación a un pH de aproximadamente 2 y aislar como ácido libre. Estas se pueden recoger también, sin embargo, en un disolvente orgánico y después precipitar la sal sódica ó bien potásica, por ejemplo, con una solución etérica que contenga algo de metanol de sodio- ó potasio-2-
30. -etilhexanoato.



- Además se puede transformar la forma ácida de las nuevas penicilinas fácilmente en una sal si se reúnen en agua ó en un disolvente orgánico que contenga agua con una base adecuada. El tratamiento de una penicilina según la presente invención con amoniaco acuoso dá la sal amónica. En forma similar se pueden obtener otras sales tales como las sales del calcio, magnesio, aluminio, potasio, sodio, Además se pueden preparar las sales amínicas, así por ejemplo, la sal procaínica, dibenzilamínica, N,N'-dibenciletildiamínica, dehidroabietilamínica, 1-efenamínica, N-bencil- β -feniletildiamínica y dicitclohexilamínica reuniendo una solución de la penicilina correspondiente en un disolvente acuoso ó no acuoso con la amina deseada. Además se pueden obtener las sales amínicas de las penicilinas reuniendo una sal metálica de la misma, por ejemplo, la sal sódica, en solución acuosa con una sal ácida de la amina correspondiente, por ejemplo, el hidrocioruro ó acetato de la amina. En caso dado se pueden aislar las sales de las penicilinas si se congelan sus soluciones y se somete a un secado por congelación.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Las nuevas penicilinas, según la presente invención, de fórmula I se destacan, como ya se ha mencionado, por ventajosas propiedades con relación a varias clases de bacterias gram-negativas, tal y como se desprende de los resultados seleccionados a continuación de la comprobación microbiológica.
- 25.



T A B L A I

Selección de compuestos ensayados de fórmula general I

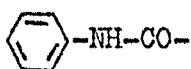
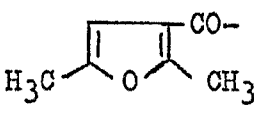
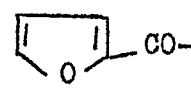
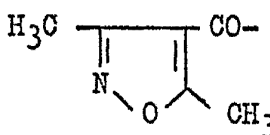
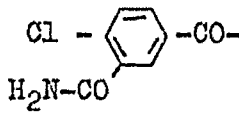
Penicilina			
Nr.	R ₁	R ₂	R ₃
1	Benzoilo	Fenilo	Hidrógeno
2	4-metoxibenzoilo	"	"
3	4-clorobenzoilo	"	"
4	2-clorobenzoilo	"	"
5	2-bromobenzoilo	"	"
6	2,5-diclorobenzoilo	"	"
7	3,4-diclorobenzoilo	"	"
8	2,4-diclorobenzoilo	"	"
9	2,4-diclorocinamonilo	"	"
10	2,4-diclorofenoxiacetilo	"	"
11	4-metilfenilsulfonilo	"	"
12	3,4-diclorofenilsulfonilo	"	"
13	4-clorofenilsulfonilo	"	"
14	 -NH-CO-	"	"
15	2-cloro-4-etiltiobenzoilo	"	"
16		"	"
17		"	"
18	α-naftoilo	"	"
19		"	"
20		"	"



TABLA I (continuación)

Penicilina Nr.	R ₁	R ₂	R ₃
21	3-clorobenzoilo	Fenilo	Hidrógeno
22	2-cloro-4-etiltiobenzoilo	-(CH ₂) ₄ -	
23	4-metoxibenzoilo	-(CH ₂) ₄	
24	2-cloro-5-metoxibenzoilo	Fenilo	Hidrógeno
25	2-yodobenzoilo	"	"
26	3-yodobenzoilo	"	"
27	4-yodobenzoilo	"	"

La eficacia quimioterapéutica de las nuevas penicilinas se ensayó in vitro e in vivo.

5. Las tablas 2 y 3 muestran el espectro de eficacia de las nuevas sustancias determinado en el ensayo de dilución en serie de tubitos en un caldo de cultivo líquido (5,9518 . 10⁸ U = 1 Mol).

10. El espectro de la actividad incluye tanto las bacterias gram-positivas como las bacterias gram-negativas. La ventaja especial de las penicilinas se encuentra en el hecho de que inhiben las bacterias gram-negativas resistentes a la ampicilina, por ejemplo, el grupo *Klebsiella* y *Proteus* en concentraciones de 1,56-12-50 U/cc. Las especies *Pseudomonas aeruginosa*, que generalmente son resistentes a la ampicilina, requieren como concentración de inhibición mínima solamente 3-12-50 U/cc.

20. Los ensayos con α -(3,4-diclorobenzoil-ureido)-benzilpenicilina (tabla 1; penicilina Nr. 7) en ratones blancos (tabla 4), muestran que se logran concentraciones en la sangre y en el tejido, terapéuticamente efectivas, con las penicilinas en el caso de infecciones de los ratones



con agentes patógenos gram-positivos (por ejemplo Staphylokokkus aureus) y gram-negativos (por ejemplo Bact. coli, Klebsiella). Se administró ó bién una dosis única 1/4 de hora antes ó dos dósís 1/2 y 1 1/2 horas después de la infección.

5.

Si se administran 50 000 U/kg de penicilina Nr. 7 (tabla 1) i.m. a conejos, entonces se obtienen actividades de suero máximas que corresponden a 18,5-38 U/cc.

10.

Los niveles de suero decrecen rápidamente, después de 6 horas no se pueden apreciar más actividades. Después de la misma dosis se obtienen, determinado con Proteus Morganii 1272 resistente a la ampicilina, dentro de las primeras 5 horas después de administrar por hora cantidades

15.

de 6,5 hasta 43 cc, en la orina concentraciones que corresponden a 64-240-465 U/cc.



T A B L A 2

Ensayo in vitro con ensayo de dilución en series en tubitos.

Especie	Ampicilina	Concentración inhibidora mínima en U/cc de caldos de cultivo después de incubar durante 24 horas las penicilinas mencionadas en la tabla 1									
		Penicilina Nr.									
		2	3	4	5	6	7	8	11	1	
E. coli 14	0,78	1,56	3,12	6,25	3,12	6,25	1,56	3,12	3,12	6,25	
E. coli A 261	>400	100	200	200	50	100	50	100	>400	200	
E. coli T 7	>400	>400	>400	>400	400	>400	>400	400	>400	>400	
E. coli T 20 II	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	
Klebsiella	100-200	12,5	12,5	25	12,5	25	6,25	12,5	200	25	
Proteus Gies sen	1,56	1,56	6,25	6,25	6,25	6,25	1,56	3,12	1,56	6,25	
Proteus 3400	>400	6,25	25	50	25	25	6,25	12,5	>400	50	
Psdm. Loden- kämper	400	50	50	50	25	50	25	25	100	25	
Psdm. Bonn	200	25	25	25	12,5	25	12,5	25	50	25	
Staph. 7705	50	50	25	25	12,5	12,5	25	12,5	25	50	
Enterok. ATCC 9790	12,5	25	12,5	12,5	25	25	12,5	12,5	50	12,5	



T A B L A 3

Ensayos in vitro con el ensayo de dilución en series de tubitos

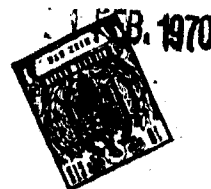
Concentración inhibidora mínima en U/cc después de incubar durante 24 horas las penicilinas mencionadas en la tabla 1

Especie	<u>Penicilina Nr.:</u>		
	2	7	Ampicilina
Staph. SG 511	≤ 0,78	≤ 0,78	≤ 0,78
Staph. P 209	≤ 0,78	≤ 0,78	≤ 0,78
Staph. 1219	200	100	400
Staph. 7705	200	200	400
Strept. faec. 8564	3,12	3,12	1,56
Strept. faec. 8580	≤ 0,78	≤ 0,78	3,12
Strept. faec. 8709	6,25	3,12	6,25
Strept. faec. ATCC 9790	12,5	12,5	3,12
E. coli 14	1,56	1,56	1,56
E. coli C 165	3,12	6,25	6,25
E. coli 055 B 5	3,12	3,12	6,25
E. coli 26/6	3,12	3,12	6,25
E. coli A 261	200	400	>400
E. coli T 7	>400	>400	>400
E. coli T 20 II	>400	>400	>400
Klebs. 8085	1,56	≤ 0,78	1,56
Klebs. K 10	50	25	200
Klebs. 63	12,5	12,5	100
Klebs. 69	12,5	12,5	50
Klebs. 70	12,5	12,5	200
Klebs. 75	12,5	25	50



TABLA 3 (continuación)

Especie	2	7	Ampicilina
Klebs. 1498	400	100	>400
Klebs. 1774	400	400	>400
Psdm. Walter	25	12,5	>400
Psdm. ratón	12,5	12,5	>400
Psdm. 3400	12,5	6,25	200
Psdm. Lodenkämpfer	25	12,5	400
Psdm. 1	6,25	6,25	50
Psdm. Freiburg	6,25	3,12	400
Psdm. McCune	6,25	6,25	200
Psdm. V 7602	12,5	12,5	400
Psdm. V 7608	12,5	6,25	400
Prot. mir. Giessen	3,12	1,56	1,56
Prot. vulg. 3400	12,5	6,25	>400
Prot. vulg. 1017	3,12	3,12	100
Prot. vulg. 766	6,25	3,12	400
Prot. rettg. 1050	>400	>400	400
Prot. morg. 1272	12,5	3,12	400
Prot. morg. 932	25	6,25	400
Prot. morg. 1102	400	12,5	>400
Prot. mir. 605	100	100	>400
Prot. mir. 1235	3,12	1,56	50
S. typhi. ATCC 6539	1,56	≤ 0,78	≤ 0,78
S. paratyphi. B oII	1,56	1,56	≤ 0,78
Shig. flexneri III	6,25	6,25	6,25



T A B L A 4

Ensayos con el ratón blanco

Preparado de la tabla 1 Penicilina Nr.	Dosificación U/ratón Subcutanea	Germen de infección	% de sobrevivientes desp. de 24 horas de la infección	
			Animales de terapia	Animales de control
7	1 x 3000	Clebsiella 8085	100	0 - 20
	1 x 1500		90	
7	1 x 3000	Bact. coli C 165	100	10
	2 x 1500		90	10
7	1 x 1500	Staphylococcus aureus 133	100	10 - 20
	1 x 750		100	

- Como las penicilinas poseen, en parte, una elevada estabilidad a los ácidos es posible administrarlas oralmente. Las penicilinas según la presente invención se pueden formular y administrar por sí solas ó en combinación con una sustancia excipiente farmacéuticamente compatibles, según los procedimientos farmacéuticos usuales. Para la administración oral se pueden preparar en forma de tabletas, que contienen adicionalmente, por ejemplo, fécula, lactosa, ciertos tipos de arcillas, etc. ó en forma de cápsulas, gotas ó granulados, solas ó junto con los mismos aditivos ó aditivos equivalentes. Además se pueden administrar oralmente en forma de zumos ó suspensiones que pueden contener los correctores sazonantes ó colorantes usuales para tales finalidades.
5. Además se pueden administrar las penicilinas del
- 10.
- 15.



- presente procedimiento mediante aplicación parenteral, por ejemplo, intramuscular, subcutanea ó intravenósamente, en caso dado como infusión por goteo. En el caso de administración parenteral esto se efectúa preferentemente como solución estéril que puede contener otros componentes en la solución tales como cloruro sódico ó glucosa para hacer la solución isotónica. Para preparar tales soluciones se pueden emplear las penicilinas, convenientemente, en forma de ampollas secas. Para administración oral ó parenteral es adecuada una dosificación de 25.000 hasta 1 millón de U/kg peso de cuerpo/día. Se puede administrar como una dosis individual ó también repartida en varias dosis. Para un tratamiento local se pueden preparar y aplicar las penicilinas de la presente invención como cremas ó polvos.
- 5.
- 10.
- 15.

- Las nuevas penicilinas y sus sales no tóxicas según la presente invención se han de emplear como agentes antibacteriales en la medicina humana y veterinaria, como aditivos a los piensos, como agente para el tratamiento de la mastitis de las reses y como agente terapéutico para combatir las infecciones originadas por las bacterias gram-positivas y gram-negativas en las aves, otros animales y en el cuerpo humano.
- 20.

- Los siguientes ejemplos explican la invención sin limitarla.
- 25.

- En los ejemplos donde se indica que se empleó α -aminobencilpenicilina (= Ampicilina A) se puede emplear igual de bien la así llamada ampicilina B (vease patente US 3 144 445). Todos los puntos de fusión se determinaron en el bloque de calentamiento Kofler. Estan corregi
- 30.



dos.

5. Las cifras indicadas para la eficacia contra ciertas bacterias (U/cc) son concentraciones mínimas en el ensayo de dilución en tubitos después de una incubación de 24 horas.

El contenido en β -lactamas se determinó yodométricamente. Todas las penicilinas muestran un espectro infrarrojo correspondiente a su constitución (i.KBr).

10. Los acilisocianatos empleados como productos de partida se prepararon según métodos conocidos, por ejemplo, de las correspondientes amidas con cloruro oxalílico ó también de los correspondientes cloruros de ácido con cianato de plata ó trimetilsililisocianato.

15. Los espectros infrarrojos de estos productos intermedios mostraron bandas que están en concordancia con la constitución deseada.

20. Las penicilinas obtenidas como productos en bruto se pueden purificar si se desea, por cromatografía, por ejemplo, en gel de sílice, según los procedimientos conocidos para las penicilinas.

Ejemplo 1

25. D(-) α -(benzoil-ureido)-bencilpenicilina potásica:
D(-) α -aminobencilpenicilina (Ampicilina) (21 partes en peso) se suspendió en tetrahidrofurano acuoso al 60 % (200 partes en volumen), después se goteó, bajo agitación, tanta trietilamina (aprox. 7,5 partes en volumen) a 20°C, de manera que la α -aminobenzpenicilina quedase justamente disuelta y el pH de la mezcla se encontrase entre 7,5 y 8,1 (electrodo de vidrio). Después se goteó, bajo agitación, a unos 20°C, la solución de benzoilisocia
- 30.



5. nato (8,9 partes en peso) en tetrahidrofurano (35 partes en volúmen) en el transcurso de unos 30 minutos y añadiendo trietilamina correspondiente se mantuvo el pH en 7,5. A continuación se agitó aún aproximadamente unos 45 minutos hasta que, para mantener el pH 7,5, no se tenga que agregar más trietilamina.

10. Se diluyó entonces con 200 cc de agua, y el pH se ajustó con algo de ácido sulfúrico diluido a 6,5, en el evaporador rotativo se extrajo ámpliamente el tetrahidrofurano, la solución acuosa residual se agitó con éter, después se cubrió la fase acuosa con una mezcla 1/1 de éter y éster acético (600 partes en volúmen) y agitando lentamente se ajustó el pH con ácido sulfúrico diluido a 2,0. Entonces se separó la fase orgánica, se lavó 3 veces, cada una con 100 partes en volúmen de agua, se secó durante 45 minutos sobre sulfato de magnesio a unos 0°C y, después de separar por filtración del agente seco, se precipitó con una solución aproximadamente 1-molar de 2-etilhenanoato potásico en éter, al que se la había agregado una pequeña cantidad de metanol, la sal potásica de la penicilina que se encuentra en la solución. La mezcla se dejó reposar durante la noche a unos 0°C, después se separó del precipitado, este último se frotó con éter, se aspiró y se secó en el secador sobre P₂O₅.

25. Rendimiento (producto en bruto): 6,4 partes en peso.

Punto de fusión: descomposición a unos 200°C (banco de calentamiento Kofler).

30. Contenido en β-lactama (determinado yodométricamente): 954 U/mg.



Eficacia contra Bacterium Proteus 3400: 50 U/cc.

Ejemplo 2

D(-) α -(4-metoxibenzoil-ureido)-bencilpenicilina
potásica:

5. Esta penicilina se preparó en la forma descrita en el ejemplo 1 de 18 partes en peso de D(-) α -aminobencilpenicilina (Ampicilina) y 11,9 partes en peso de 4-metoxibenzoilisocianato (P.eb. $t_b = 140-42^\circ$) en tetrahidrofurano acuoso al 60 %.
10. Rendimiento (producto en bruto): 4,4 partes en peso.
Punto de fusión: descomposición a unos 170°C .
Contenido en β -lactama: 641 U/mg.
Giro específico: $[\alpha]_{589}^{20} + 96,2^\circ$ (1,0; metanol acuoso al 50 %).
15. Eficacia contra Bacterium Proteus 3400: 6,25 U/cc.

Ejemplo 3

D(-) α -(4-clorobenzoil-ureido)-bencilpenicilina
sódica:

20. Esta penicilina se preparó en la forma descrita en el ejemplo 1 de 20 partes en peso de D(-) α -aminobencilpenicilina (Ampicilina) (1580 U/mg) y 10,4 partes en peso de 4-clorobenzoilisocianato (aprox. P.eb. $t_b = 0,1-0,2 = 76-85^\circ$) en tetrahidrofurano acuoso al 75 % mediante precipitación con 2-etilhexanoato sódico.
25. Rendimiento (producto en bruto): 8,1 partes en peso.
Punto de fusión: descomposición a unos 215°C .
Contenido en β -lactama: 957 U/mg.
Giro específico: $[\alpha]_{589}^{20} + 151,2^\circ$ (1,006; metanol acuoso al 50 %).
30. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{NaO}_6\text{S}$ (553)



Calculado: C 52,1; H 4,0 Cl 6,4 N 10,1 S 5,8
Encontrado: C 52,30; H 4,73; Cl 7,0; N 8,30; S 5,38.
Eficacia contra Bacterium Pseudomonas Bonn: 25 U/cc.

Ejemplo 4

5. D(-) α -(2-clorobenzoil-ureido)-bencilpenicilina
sódica:

Esta penicilina se preparó en la forma descrita
en los ejemplos 1 hasta 3 de 20 partes en peso de D(-) α -
-aminobencilpenicilina (Ampicilina) y 10,4 partes en pe-
10. so de 2-clorobenzoilisocianato (P.eb.₁₀ = 117-19^o) en te-
trahidrofurano acuoso al 75 %.

Rendimiento (producto en bruto): 7,2 partes en peso.

Punto de fusión: descomposición a unos 155^oC.

Contenido en β -lactama: 813 U/mg.

15. Giro específico: $[\alpha]_{589}^{20} + 124,5^{\circ}$ (1,0; metanol acuoso
al 50 %).

Eficacia contra Bacterium Pseudomonas Bonn: 25 U/cc.

Ejemplo 5

20. D(-) α -(2-bromobenzoil-ureido)-bencilpenicilina
potásica:

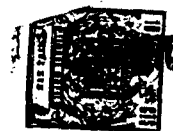
Esta penicilina se preparó en la forma descrita
en el ejemplo 1 de 20 partes en peso de D(-) α -aminoben-
cilpenicilina y 13,0 partes en peso de 2-bromobenzoiliso-
25. cianato (p.eb.₁₅ = 163^o) en tetrahidrofurano acuoso al
75 %.

Rendimiento (producto en bruto): 6,5 partes en peso.

Punto de fusión: descomposición a unos 208^oC.

Contenido en β -lactama: 746 U/mg.

30. Giro específico: $[\alpha]_{589}^{20} + 114,9^{\circ}$ (1,006; metanol acuoso
al 50 %).



Eficacia contra Bakterium Klebsiella K 10: 12,5 U/cc.

Ejemplo 6

D(-) α -(2,5-diclorobenzoil-ureido)-bencilpenicilina sódica:

5. Esta penicilina se preparó en la forma descrita en el ejemplo 1 ó bién 3 de 17,5 partes en peso de D(-) α -aminobencilpenicilina y 10,8 partes en peso de 2,5-diclorobenzoilisocianato (P.eb. 0,5 = 124-126°) en tetrahidrofurano al 75 %.
10. Rendimiento (producto en bruto): 4,9 partes en peso.
Punto de fusión: descomposición a unos 206°C.
Contenido en β -lactama: 811 U/mg.
Giro específico: $[\alpha]_{589}^{20} + 123,5^{\circ}$ (0,998; metanol acuoso al 50 %).
15. Eficacia contra Bakterium Pseudomonas Bonn: 25 U/cc.

Ejemplo 7

D(-) α -(3,4-diclorobenzoil-ureido)-bencilpenicilina sódica:

20. D(-) α -aminobencilpenicilina (30,3 partes en peso) se suspendió en tetrahidrofurano absoluto (300 partes en volúmen), se agregó trietilamina (11,2 partes en volúmen), a continuación se goteó a temperatura ambiente la solución 3,4-diclorobenzoilisocianato (17,4 partes en peso) en tetrahidrofurano (30 partes en volúmen), después se
25. agitó ulteriormente durante 20 minutos. La solución de reacción clara, se diluyó entonces con agua (200 partes en volúmen) (el pH de la mezcla era entonces 7,8) y después se elaboró en la forma descrita en el ejemplo 1 ó bién 3.
30. Rendimiento (producto en bruto): 8,8 partes en peso.



Punto de fusión: Descomposición a unos 210°C.

Contenido en β -lactama: 907 U/mg.

Giro específico: $[\alpha]_{589}^{20} + 126,3^{\circ}$ (1,0; metanol acuoso al 50 %).

5. $C_{24}H_{21}Cl_2N_4 NaO_6S$ (587)
Calculado: C 49,1 H 3,6 Cl 12,1 N 9,5 S 5,5
Encontrado: C 48,41 H 4,37 Cl 11,73 N 8,98 S 5,34.
Eficacia contra Bakterium Pseudomonas Bonn: 12,5 U/cc.

Ejemplo 8

10. D(-) α -(2,4-diclorobenzoil-ureido)-bencilpenicilina sódica:

Esta penicilina se preparó de D(-) α -aminobencilpenicilina (25 partes en peso) y 2,4-diclorobenzoilisocianato (P.eb._{0,1} = 87-91°C) en la forma descrita en el ejemplo 7.

15. Rendimiento (producto en bruto): 6,9 partes en peso.
Punto de fusión: descomposición a unos 210°C.
Contenido en β -lactama: 857 U/mg.
Giro específico: $[\alpha]_{589}^{20} + 135,9^{\circ}$ (1,0; metanol acuoso al 50 %).
20. Eficacia contra Bakterium Proteus 3400: 12,5 U/cc.

Ejemplo 9

D(-) α -(2,4-diclorocinnamoil-ureido)-bencilpenicilina sódica:

25. Esta penicilina se preparó de D(-) α -aminobencilpenicilina (25,6 partes en peso) y 2,4-diclorocinnamoilisocianato (P.eb._{0,1} = 125-30°C) en la forma descrita en el ejemplo 7.
Rendimiento (producto en bruto): 15,5 partes en peso.
30. Punto de fusión: descomposición a unos 220°C.



Contenido en β -lactama: 789 U/mg.

Giro específico: $[\alpha]_{589}^{20} + 143^{\circ}$ (1,002; metanol acuoso al 50 %).

Ejemplo 10

5. D(-) α -(2,4-diclorofenoxiacetil-ureido)-bencilpenicilina sódica:

10. 19,5 partes en peso de D(-) α -ureidobencilpenicilina (grado de pureza 82,4 %; 1250 U/mg) se disolvieron en 200 partes en volumen de una mezcla de acetona y agua (1:1) bajo adición de 7,5 partes en peso de bicarbonato sódico. Bajo agitación se gotearon a 0°C 12 partes en peso de cloruro 2,4-diclorofenoxiacetílico (P.eb. 1,7 = 157-158°) en 50 partes en volumen de acetona. Se agitó durante 1 hora a 0° y a continuación aún durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se separó por destilación la acetona en el evaporador rotativo, la solución se diluyó con 100 partes en volumen de agua y se recubrió con una mezcla éter/éster acético (1:1). Bajo agitación y enfriando con hielo se mantuvo el pH en 2 con ácido sulfúrico 1-N y se separó la fase orgánica. Esta se lavó dos veces, cada una con 100 partes en volumen de agua, a continuación se secó durante 2 horas sobre sulfato sódico y después de filtrar se mezcló, gota a gota, con una solución aproximadamente 1-molar de 2-etilhexanoato sódico en isobutil-metil-cetona para precipitar la sal sódica de la penicilina.
- 15.
- 20.
- 25.

Rendimiento (producto en bruto): 3,9 partes en peso.

Punto de fusión: descomposición a unos 180°C.

Contenido en β -lactama: 740 U/mg.

30. Eficacia contra Proteus Gie en: $< 0,78$ U/co.



Eficacia contra Pseudomonas Bonn: 50 U/cc.

Ejemplo 11

D(-) α -(4-metilfenilsulfonil-ureido)-bencilpenicilina sódica:

5. Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 10 de 19,5 partes en peso de D(-) α -ureido bencilpenicilina y 9,5 partes en peso de sulfocloruro p-toluénico. En lugar de una mezcla de éter-éster acético, se recubrió con isobutil-metilcetona. Después de secar la fase orgánica se precipitó de esto con 2-etilhexanoato sódico la sal sódica.
- 10.

Rendimiento (producto en bruto): 4,5 g.

Punto de fusión: descomposición a unos 200°C.

Contenido en β -lactama: 1169 U/mg.

15. Eficacia contra Bacterium Pseudomonas Bonn: 50 U/cc.

Ejemplo 12

D(-) α -(3,4-diclorofenilsulfonil-ureido)-bencilpenicilina sódica.

20. Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 10 de 19,5 partes en peso de D(-) α -ureidobencilpenicilina y 12,5 partes en peso de cloruro del ácido 3,4-diclorobencenosulfónico. Contrario a dicho ejemplo se volvió a recubrir con isobutilmetilcetona y de ésta se precipitó la sal sódica.

25. Rendimiento (producto en bruto): 2,5 partes en peso.

Punto de fusión: descomposición a unos 200°C.

Contenido en β -lactama: 1038 U/mg.

Eficacia contra Proteus Gie en: < 0,78 U/cc.

Eficacia contra Pseudomonas Bonn: 50 U3cc.



Ejemplo 13

D(-) α -(4-clorofenilsulfonil-ureido)-bencilpenicilina sódica:

- Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 10 de 19,5 partes en peso de D(-) α -ureido bencilpenicilina y 10,5 partes en peso de cloruro del ácido 4-clorobencenosulfónico. Se recubrió nuevamente con isobutil-metilcetona y de ésta se precipitó la sal sódica con una solución aproximadamente 1-molar de 2-etil hexanoato de sodio en isobutil-metilcetona.
5. Rendimiento (producto en bruto): 3,5 partes en peso.
Punto de fusión: descomposición a unos 220°C.
Contenido en β -lactama: 1153 U/mg.
Eficacia contra Proteus Gie en: < 0,78 U/cc.
10. Eficacia contra Pseudomonas Bonn: 50 U/cc.
- 15.

Ejemplo 14

D(+) α -(fenilcarbonil-ureido)-bencilpenicilina potásica:

- 19,5 partes en peso de D(-) α -ureido bencilpenicilina (grado de pureza 82,4 %, 1250 U/mg) se suspendieron en 300 partes en volumen de una mezcla de tetrahidrofurano y agua (1:1). Se enfrió a 0°C bajo agitación, se agregaron lentamente 7,0 partes en volumen de trietilamina ajustándose el pH hasta 7,5-7,8. A continuación se
20. gotearon 6,0 partes en peso de fenilisocianato en 50 partes en volumen de tetrahidrofurano, se siguió agitando durante 1 hora a 0°C y después durante otras 5 horas a temperatura ambiente. El tetrahidrofurano se extrajo a continuación en el evaporador rotativo en vacío y la solución acuosa se recubrió con una mezcla de éter y éster
- 25.
- 30.



acético (1:1). Enfriando con hielo se acidificó con ácido sulfúrico 1-N a un pH 2 y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se volvió a agitar aún dos veces, cada una con 100 partes en volumen de la misma mezcla. Los extractos reunidos se lavaron con poca agua y después se secó con sulfato sódico durante 2 horas. El precipitado de la sal penicilínica se efectuó con una solución de 2-etilhexanoato de potasio en éter.

5. Rendimiento (producto en bruto): 3,5 partes en peso.
10. Punto de fusión: descomposición a unos 170°C.
Contenido en β -lactama: 860 U/mg.
Eficacia contra Proteus Gie en: < 0,78 U/cc.
Eficacia contra Pseudomonas Bonn: 50 U/cc.

Ejemplo 15

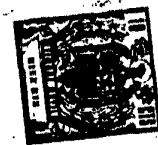
15. D(-) α -(2-cloro-4-etiltio-benzoil-ureido)-bencil penicilina potásica:

Esta penicilina se preparó en la forma descrita en el ejemplo 7 de 21 partes en peso de D(-) α -aminobencilpenicilina y 14,5 partes en peso de 2-cloro-4-etiltio-
20. -benzoil-isocianato (p.eb._{1,0} = 168-172°). La elaboración se efectuó como indicado en el ejemplo 1. Se precipitó con 2-etilhexanoato de potasio.

- Rendimiento (producto en bruto): 3,2 partes en peso.
Punto de fusión: descomposición a unos 200°C.
25. Contenido en β -lactama (determinación yodométrica): 822 U/mg.
Eficacia contra Proteus 3400: 6,25 U/cc.
Eficacia contra Pseudomonas Bonn: 12,5 U/cc.

Ejemplo 16

30. D(-) α -(2,5-dimetil-furan-3-carbonil-ureido)-ben-



cilpenicilina potásica:

5. Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 7 de 21 partes en peso de D(-) α -aminobencilpenicilina y 10 partes en peso de 2,5-dimetil-furancarboxilisocianato (producto en bruto). La elaboración se efectuó como indicado en el ejemplo 1. Se precipitó con 2-etilhexanoato de potasio.
Rendimiento (producto en bruto): 9,2 partes en peso.
Punto de fusión: descomposición a unos 190°C.
10. Contenido en β -lactama: 956 U/mg.
Eficacia contra Proteus 3400: 12,5 U/cc.
Eficacia contra Pseudomonas Lodenkämper: 25 U/cc.

Ejemplo 17

15. D(-) α -(furan-2-carboxil-ureido)-bencilpenicilina potásica:

- Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 7 de 21 partes en peso de D(-) α -aminobencilpenicilina y 8,1 partes en peso de furan-2-carboxilisocianato (producto en bruto). La elaboración se efectuó como indicado en el ejemplo 1. Se precipitó con 2-etilhexanoato de potasio.
Rendimiento (producto en bruto): 6,9 partes en peso.
Punto de fusión: descomposición a unos 180°C.
Contenido en β -lactama: 972 U/mg.
25. Eficacia contra Proteus 3400: 50 U/cc.
Eficacia contra Pseudomonas Lodenkämper: 12,5 U/cc.

Ejemplo 18

30. D(-) α -(naftol-ureido)-bencilpenicilina potásica:
Esta penicilina se preparó en la forma descrita en el ejemplo 7 de 21 partes en peso de D(-) α -aminobencilpe



nicilina y 12 partes en peso de naftolilisocianato (P.eb. 0,5 = 118°). La elaboración se efectuó como indicado en el ejemplo 1. Se precipitó con 2-etilhexanoato de potasio.

5. Rendimiento (producto en bruto): 4,2 partes en peso.
Punto de fusión: descomposición a partir de 200°C.
Contenido en β -lactama: 685 U/mg.
Eficacia contra Pseudomonas Bonn: 50 U/cc.

Ejemplo 19

10. D(-) α -(3,5-dimetilisoxazol-4-carbonil-ureido)-
-bencilpenicilina potásica:

Esta penicilina se obtuvo en la forma indicada en el ejemplo 7 de 21 partes en peso de D(-) α -aminobencilpenicilina y 9,9 partes en peso de 3,5-dimetilisoxazol-4-carbonilisocianato. La elaboración se efectuó como indicado en el ejemplo 1. Se precipitó con 2-etilhexanoato de potasio.

15. Rendimiento (producto en bruto): 3,9 partes en peso.
Punto de fusión: descomposición a partir de aproximadamente 180°C.

Contenido en β -lactama: 790 U/mg.
Eficacia contra Klebsiella K 10: 50 U/cc.
Eficacia contra Pseudomonas Bonn: 100 U/cc.

Ejemplo 20

25. D(-) α -(4-cloro-3-carbamoil)-ureido-bencilpenicilina potásica:

Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 7 de 21 partes de D(-) α -aminobencilpenicilina y 13,5 partes en peso de 4-cloro-3-carbamoilbenzoiliscianato (producto en bruto). La elaboración se efectuó

- 30.



como indicado en el ejemplo 1. Se precipitó con una solución aproximadamente 1-molar de 2-etilhexanoato de potasio en éter.

Rendimiento (producto en bruto): 9,2 partes en peso.

5. Punto de fusión: descomposición a partir de 170°C.

Contenido en β -lactama: 800 U/mg.

Eficacia contra Proteus 3400: 25 U/cc.

Eficacia contra Pseudomonas Lodenkämper: 25 U/cc.

Eficacia contra Pseudomonas Bonn: 25 U/cc.

10. Ejemplo 21

D(-) α -(3-clorobenzoil-ureido)-bencilpenicilina potásica:

Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 7 de 21 partes en peso de D(-) α -aminobencilpenicilina y 10,8 partes en peso de 3-clorobenzoilisocianato (producto en bruto). La elaboración se efectuó de nuevo como indicado en el ejemplo 1. Se precipitó con 2-etilhexanoato de potasio.

15.

Rendimiento (producto en bruto): 3,8 partes en peso.

20. Punto de fusión: descomposición a unos 220°C.

Contenido en β -lactama: 978 U/mg.

Ejemplo 22

2-cloro-4-etiltiobenzoil-ureido-1-ciclopentilpenicilina sódica:

25.

Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 7 de 16,5 partes en peso de 1-aminociclopentilpenicilina (grado de pureza 86,0 %) y 12,0 partes en peso de 2-cloro-4-etiltiobencilisocianato (P.eb.1,0 = 160-170°C). La elaboración se efectuó como indicado en

30.

el ejemplo 1. Se precipitó con una solución aproximada-



mente 1-molar de 2-etilhexanoato de sodio en isobutilmetilcetona.

Rendimiento (producto en bruto): 3,5 partes en peso.

Punto de fusión: descomposición a unos 160°C.

5. Contenido en β -lactama. 702 U/mg.

Ejemplo 23

4-metoximenzoil-ureido-1-ciclopentilpenicilina potásica:

10. Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 7 de 16,5 partes en peso de 1-aminociclopentilpenicilina (grado de pureza 86,0 %) y 9,0 partes en peso de 4-metoxibenzoilisocianato (P.eb.g = 130°). La elaboración se efectuó como indicado en el ejemplo 1. Se precipitó de nuevo con una solución de 2-etilhexanoato de potasio en éter.

Rendimiento (producto en bruto): 3,0 partes en peso.

Punto de fusión: descomposición a partir de 170°C.

15. Contenido en β -lactama: 795 U/cc.

Ejemplo 24

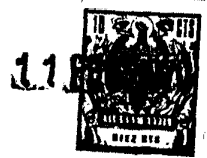
20. D(-) α -(5-metoxi-2-clorobenzoil-ureido)-bencilpenicilina potásica:

25. Esta penicilina se preparó en la forma descrita en el ejemplo 7 de 21 partes en peso de D(-) α -aminobencilpenicilina y 13 partes en peso de 3-metoxi-2-clorobenzoilisocianato (producto en bruto). La elaboración se efectuó como indicado en el ejemplo 1. Se precipitó con 2-etilhexanoato de potasio.

Rendimiento (producto en bruto): 3,1 partes en peso.

Punto de fusión: descomposición a partir de 170°C.

30. Contenido en β -lactama: 872 U/mg.



Ejemplo 25.

D(-) α -(2-yodobenzoil-ureido)-bencilpenicilina potásica:

5. Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 7 de 21 partes en peso de D(-) α -aminobencilpenicilina y 16,2 partes en peso de 2-yodobenzoilisocianato (producto en bruto). La elaboración se efectuó como indicado en el ejemplo 1.

Rendimiento (producto en bruto): 3,5 partes en peso.

10. Punto de fusión: descomposición a partir de 180°C.

Contenido en β -lactama: 839 U/mg.

Ejemplo 26

D(-) α -(3-yodobenzoil-ureido)-bencilpenicilina potásica:

15. La obtención y elaboración se efectuó como indicado para el derivado 2-yodo.

Rendimiento (producto en bruto): 2,5 partes en peso.

Punto de fusión: descomposición a partir de 180°C.

Contenido en β -lactama: 694 U/mg.

Ejemplo 27

20. D(-) α -(4-yodobenzoil-ureido)-bencilpenicilina potásica:

La obtención se realizó como se ha indicado para el derivado 2-yodo. Se precipitó con 2-etilhexanoato de potasio.

25. Rendimiento (producto en bruto): 6,5 partes en peso.

Punto de fusión: descomposición a partir de 170°C.

Contenido en β -lactama: 806 U/mg.

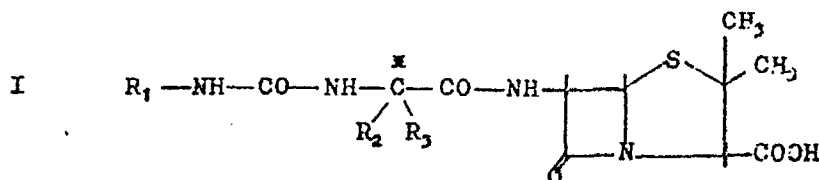
- N O T A -

30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe



hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 12 de junio de 1968, bajo el número P 17 70 620.6, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PENICILINAS; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de penicilinas, de fórmula general I

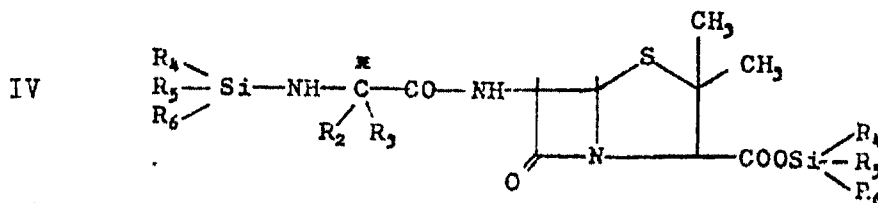
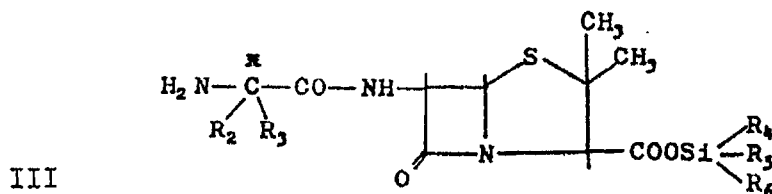
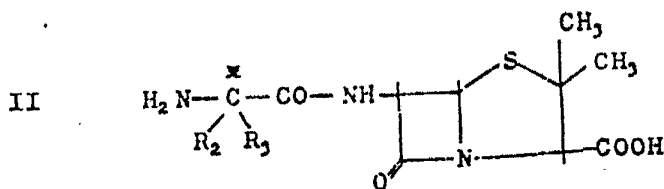


15. y de sus sales no tóxicas, donde R_1 significa el resto de un ácido carboxílico ó ácido sulfónico (restos acilo) con hasta 26 átomos de carbono, R_2 significa un átomo de hidrógeno, un resto alquilo, en caso dado sustituido ó interrumpido por heteroátomos, ó un resto cicloalifático, aromático, aralifático ó heterocíclico, en caso dado sustituido, R_3 tiene el mismo significado que R_2 - sin que en casos individuales R_2 y R_3 tengan que ser idénticos - y donde R_2 y R_3 pueden estar unidos, también mediante la formación de un anillo cicloalifático ó heterocíclico,

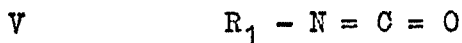
20.

25. con 3 a 7 miembros de anillo y en el que el átomo de car-

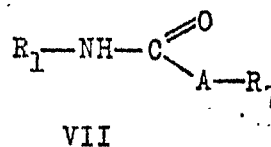
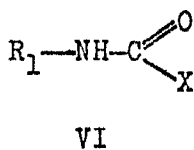
bono provisto de un asterisco se encuentra presente en la forma racémica ó en una de las dos formas ópticamente activas, caracterizado porque los compuestos de fórmula general II ó sus sales ó II ó IV



5. donde R_2 , R_3 y C^* tienen el significado arriba indicado y donde R_4 , R_5 y R_6 significan restos alquilo, aralquilo ó cicloalquilo, iguales ó distintos, ó restos arilo, en caso dado sustituidos, se hacen reaccionar con acilisocianatos de fórmula general V



10. con derivados del ácido N-acilcarbámico de fórmula general VI ó VII





- donde R_1 tiene el significado arriba indicado, X es un resto, tal y como se presenta en los disociadores de isocianato, A significa O ó S y R_7 significa un resto alquilo, en caso dado sustituido, ó un resto alquilo, aralquilo ó cicloalifático, interrumpido por heteroátomos, o un resto arilo ó heterocíclico, en caso dado sustituido.
- 5.

2ª.- Procedimiento para la obtención de penicilinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 53 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 11 FEB. 1970

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

SOMEZ ACEBO Y MODER
p. Fernando F. Hernández Ruiz