



276763

# MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "PROCEDIMIENTO

DE PREPARACION DE ACIDO 8-HIDROXIPENILICO"

a favor de

BRISTOL-MYERS COMPANY

domiciliado en Thompson Road, EAST SYRACUSE, New York,

EE.UU.

PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense  
nº 104.802 del 24 de Abril 1961.

INVENTORES: David A. Johnson, y Glenn A. Hardcastle, Jr.

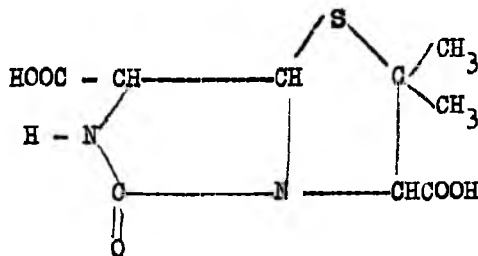
//ls//



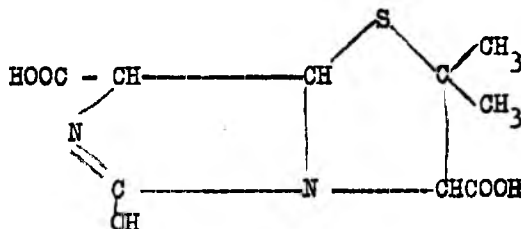
270763

Esta invención se relaciona con un nuevo compuesto químico, el ácido 8-hidroxipenilico, y con un procedimiento para su preparación.

Se ha descubierto que el ácido 6-aminopenicilánico reacciona con el dióxido de carbono formando un nuevo compuesto que tiene la siguiente fórmula estructural:



Este nuevo compuesto es el ácido 3,3-dimetil-8-oxo-4-tia-1,7-diazobiciolo (3,3,0) octano-2,6-dicarboxílico, cuya fórmula empírica es  $C_9H_{12}N_2O_5S$  y que tiene un peso molecular de 260,26. Aunque este compuesto existe principalmente según la estructura anteriormente mostrada ( un cetotaurómero ), también puede existir como el tautómero enólico, es decir como un compuesto de fórmula:



Este compuesto tiene el núcleo completo de los ácidos penilicos y puede denominarse por consiguiente ácido 8-hidroxipenilico; este último nombre se emplea generalmente aquí a fin de simplificar la nomenclatura.

La sal disódica del ácido 8-hidroxipenilico se obtiene fácilmente en forma cristalina pura y es por consiguiente un medio conveniente de identificar el compuesto. Ni el ácido 8-hidroxipenilico ni su sal disódica tienen ninguna actividad antibacteriana apreciable. El ácido 8-hidroxipenilico posee unas características de solubilidad marcadamente diferentes en comparación con el ácido 6-aminopenicilánico, por

276763



ejemplo es soluble en metil isobutil cetona a un pH de 2, siendo así separable del ácido 6-aminopenicilánico mediante técnicas de extracción. Las propiedades químicas y físicas de estos compuestos se exponen seguidamente en los diversos ejemplos.

5 La reacción del ácido 6-aminopenicilánico y el dióxido de carbono, que forma ácido 8-hidroxipenilico, se favorece incrementando el contenido de dióxido de carbono en la mezcla de la reacción. Tal incremento en el contenido de dióxido de carbono puede conseguirse con gran sencillez aumentando la presión del dióxido de carbono en contacto con la mezcla de la reacción, es decir poniendo el dióxido de carbono y el ácido 6-aminopenicilánico en contacto a una presión superior a la atmosférica en un recipiente de reacción cerrado o aumentando la velocidad de flujo del dióxido de carbono a través de la mezcla de la reacción en un recipiente abierto. El efecto de la presión del dióxido de carbono en el control de la velocidad de reacción aparece ilustrado en la siguiente Tabla I, que muestra la destrucción del ácido 6-aminopenicilánico en un neutralizador acuoso en forma de solución de bicarbonato sódico (2 moléculas-gramo de  $\text{CO}_3\text{HN}_2$ /molécula-gramo de ácido 6-aminopenicilánico) en períodos variables de tiempo y bajo presiones variables.

TABLA I

Concentración 6-APA al comienzo, mcg/ml.	lps $\text{CO}_2$	Tiempo agitación en horas	% 6-APA restante.
50,000	50	16	0.2
10,000	50	2	2.5
10,000	50	3	0
10,000	50	0.5	37.7
10,000	50	1	22.6
10,000	50	2	1.9
10,000	7	3	13.9
2,000	7	1	20
2,000	7	3	8
10,000	8	1	45
10,000	8	2	30

25 La combinación del ácido 6-aminopenicilánico con el dióxido de carbono parece ser la operación de control de la velocidad en la descompo-



225763

sición, puesto que la eliminación de la presión en el dióxido de carbono (disminuyendo el contenido de dióxido de carbono en la mezcla en reacción interrumpe la reacción, como seguidamente se muestra:

	<u>lpc dióxido de carbono</u>	<u>Tiempo horas</u>	<u>% 6-APA restante</u>
5	50	0.25	51.2
	Luego:		
	0	1.25	45.8
		3.25	48.0

10 El ritmo de reacción puede seguirse fácilmente determinando el ácido 6-aminopenicilánico restante en la mezcla en reacción empleando el ensayo de hidroxilamina para el beta-lactama; el ácido 8-hidroxipenílico no obstaculiza este ensayo. La reacción del ácido 6-aminopenicilánico y dióxido de carbono tiene lugar a un pH de 4 a 8 aproximadamente; el pH preferido es de 5 a 7 aproximadamente. La temperatura

15 de la reacción puede variar ampliamente desde 0°C. aproximadamente - (cuando la velocidad de reacción es muy lenta) a 50°C aproximadamente, o más, es decir a la temperatura a la que se descompone el ácido 6-aminopenicilánico; la temperatura preferida en la reacción es de 20 a - 25°C.

20 El compuesto de esta invención contiene la estructura anular de la tiazolidina y exazolidina, siendo por consiguiente un instrumento - de investigación que puede emplearse en el estudio de tales sistemas - anulares.

25 El presente compuesto es un ácido dicarboxílico, heterocíclico y versátil que puede emplearse en la preparación de nuevas sales, ésteres, amidas, haluros, ácidos y también en la formación de nuevos polímeros de condensación. También puede emplearse el compuesto de esta invención como fuente de suministro de penicilamina, que puede prepararse mediante conocidas técnicas de degradación química.

30 Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar esta invención sin limitarla a los mismos.



Ejemplo 1

Parte A.- Se prepara y se coloca en un recipiente a presión de 500 ml. de capacidad, una solución que contiene 2,16 g de ácido 6-aminopenicilánico y 1,682 g de bicarbonato sódico en 216 ml. de agua. Se lava el recipiente con dióxido de carbono, se cierra herméticamente y se añade dióxido de carbono a una presión de 50 libras/pulgada cuadrada (lpc). 1 libra = 453,6 g. 1 pulgada<sup>2</sup> = 6,45 cm<sup>2</sup>. Se mantiene la mezcla de la reacción bajo dióxido de carbono a 50 lpc a la temperatura ambiente, con agitación continua durante un período de reacción de 16 horas. Pasado este tiempo, se separa la mezcla de la reacción del recipiente a presión y se toma una muestra por la que se determina mediante ensayo químico que la estructura beta-lactama del ácido 6-aminopenicilánico ha sido totalmente destruida. Se concentra la solución a 10 ml. por evaporación y se añaden 25 ml. de metanol y 50 ml de n-propanol, tras lo cual precipita un sólido. Se añaden 50 ml. adicionales de n-propanol a la suspensión, que se agita luego durante 2 horas. El producto cristalino, la sal disódica del ácido 8-hidroxipenilico, se recoge por filtración, se lava con n-propanol y acetona, se seca al vacío a 50°C y resulta con un peso de 2,6 gramos. Tras un análisis elemental, el producto presenta la siguiente composición: C, 35,56%; H, 3,76%; N, 9,02%; S, 10,0%; Na, 16%. Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>SNa<sub>2</sub>: C, 35,53%; H, 3,31%; N, 9,21%; S, 10,54%; Na, 15,11%. El producto secado con aire resulta tener una pérdida de humedad del 11,4% al vacío, ninguna banda apreciable de absorción ultravioleta y una rotación específica de (alfa)<sub>D</sub><sup>24°</sup> + 232,6 (C=1, agua). Después de su recristalización a partir de n-propanol-agua-metanol, el producto tiene un punto de fusión de 250 a 251°C.

Parte B.- Se prepara una solución de ácido 6-aminopenicilánico (21,6 g; 0,1 molécula-gramo) y bicarbonato sódico (16,8 g; 0,2 molécula-gramo) en 100 ml. de agua, y se agita en un recipiente a presión de 500 ml. de capacidad bajo 50 lpc de dióxido de carbono durante 16



27-763

horas a la temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se retira la mezcla de la reacción del recipiente a presión y se toma una muestra por la que se determina por ensayo con hidroxilamina que la estructura beta-lactama del ácido 6-aminopenicilánico ha sido totalmente destruida. Se diluye la mezcla de la reacción con 250 ml. de metanol y se lleva al punto de turbidez mediante la adición de 500 ml. de n-propanol. Durante la adición del n-propanol se produce alguna cristalización. Después de la agitación de la mezcla durante una hora, se agregan 500 ml. adicionales de n-propanol durante un período de media hora. Después de una hora adicional de agitación después de la adición del n-propanol, se separa el precipitado cristalino por filtración, se lava sucesivamente con n-propanol y acetona y se seca durante la noche al vacío a 50°C. El producto cristalizado, la sal disódica del ácido 8-hidroxi-penicílico (monohidrato), resulta con un peso de 29 gramos y de un punto de fusión de 249-250°C. El producto se reocrystaliza dos veces a partir de agua-metanol-n-propanol y después de secarse resulta ser el monohidrato y poseer las siguientes características:

	Humedad:	4,4% (método de Karl Fisher)
	Otros volátiles:	6,7%
20	Rotación específica:	(alfa) <sup>25</sup> + 259° (C=1, agua) D
	Punto de fusión:	250-251°C.
	Análisis elemental:	C, 33,41%; H, 3,78%; N, 8,64%
		Calculado para C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Na <sub>2</sub> ;
		C, 35,53%; H, 3,31%;
25		N, 9,21%; S, 10,54%
		H <sub>2</sub> O;
		C, 33,54%; H, 3,75%; N, 8,69%;
		H <sub>2</sub> O - 5,6%

Espectro de absorción infrarroja con característicos máximos de absorción en las siguientes longitudes de onda expresadas en micras: 2,8



>3,0, 3,33, 5,88, 6,25, 7,10.

276763

5 Parte C.- En la preparación del ácido libre, la sal disódica -  
preparada como queda descrito anteriormente se coloca en agua y se aci-  
difica la solución acuosa. Se separa el ácido 8-hidroxipenilico de la  
solución ácida acuosa por extracción en metil isobutil cetona y se pre-  
cipita de la solución disolvente por adición a la solución disolvente  
concentrada del disolvente de éter de petróleo (Skellysolve B), es de-  
cir una mezcla de hidrocarburos inferiores con un punto de ebullición  
comprendido entre 60 y 71°C. El producto, ácido 8-hidroxipenilico, es  
10 recogido luego por filtración, secado y se observan en el mismo las -  
siguientes características:

Punto de fusión: 136-138°C

Rotación específica: (alfa)<sup>25</sup><sub>D</sub> + 268° (C=1, agua)

15 Espectro de absorción infrarroja en una pastilla de BrK con ca-  
racterísticos máximos de absorción a las siguientes longitudes de onda  
expresadas en micras: 3,0, 3,35, 3,95, 5,80, 5,88, 5,96, 7,06  
y 8,08.

#### Ejemplo 2

20 Se prepara una solución conteniendo 2,16 g de ácido 6-aminopeni-  
cilánico y 1,682 g de bicarbonato sódico en 216 ml de agua, colocándo-  
se en un recipiente a presión de 500 ml. de capacidad. Se lava dicho  
recipiente con dióxido de carbono, se cierra herméticamente y se aña-  
de dióxido de carbono a una presión de 50 lpc. Se mantiene la mezcla  
en reacción bajo 50 lpc de dióxido de carbono a la temperatura ambiente  
25 con agitación continua durante un período de reacción de 2 horas. Des-  
pués de periodos de reacción de 30, 60, 90 y 120 minutos, se reti-  
ran muestras de la mezcla de la reacción y se analiza químicamente su  
contenido en ácido 6-aminopenicilánico. La concentración de ácido 6-  
aminopenicilánico al comienzo de la reacción es de 10.000 mcg/ml. Las  
30 concentraciones del ácido 6-aminopenicilánico después de varios pe-



ríodos de reacción son las siguientes: 30 minutos, 3.770 mcg/ml; 60 minutos, 2260 mcg/ml; 90 minutos, 230 mcg/ml y 120 minutos, 190 mcg/ml. La mezcla de la reacción se trata como en el anterior Ejemplo 1 y se recupera la sal sódica del ácido 8-hidroxi-penicílico. De esta manera se determina que dentro de un período de 120 minutos la reacción del dióxido de carbono y el ácido 6-aminopenicilánico quedó prácticamente completada con la resultante formación de ácido 8-hidroxi-penicílico.

#### REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de ácido 8-hidroxi-penicílico, que comprende las operaciones de (1) reaccionar ácido 6-aminopenicilánico y dióxido de carbono en un medio acuoso de reacción y (2) recuperar ácido 8-hidroxi-penicílico de dicho medio de reacción.

2. Procedimiento de preparación de ácido 8-hidroxi-penicílico, que comprende la reacción de equivalente estequiométricos de ácidos 6-aminopenicilánico y dióxido de carbono en un medio acuoso de reacción a un pH de 4 a 8 y a una temperatura de 0 a 50°C, y la recuperación del ácido 8-hidroxi-penicílico del referido medio de reacción.

3. Procedimiento de preparación de ácido 8-hidroxi-penicílico, que comprende la reacción de equivalentes estequiométricos de ácido 6-aminopenicilánico y dióxido de carbono en un medio acuoso de reacción a un pH de 5 a 7 y a una temperatura de 20 a 25°C, y la recuperación de ácido 8-hidroxi-penicílico del referido medio de reacción.

4. Procedimiento de preparación de ácido 8-hidroxi-penicílico, que comprende las operaciones de añadir dióxido de carbono a una solución acuosa que contiene esencialmente sólo ácido 6-aminopenicilánico a un pH de 4 a 8, mantener dicha solución a una temperatura de por lo menos 0°C aproximadamente durante la reacción de dicho ácido 6-aminopenicilánico y del referido dióxido de carbono, y seguidamente recuperar el ácido 8-hidroxi-penicílico de la referida solución.

5. Procedimiento de preparación de ácido 8-hidroxi-penicílico, que



comprende la reacción de ácido 6-aminopenicilánico y dióxido de carbono en un medio acuoso de reacción bajo una presión superior al doble de la atmosférica de dióxido de carbono, y la recuperación de ácido 8-hidroxi-penílico del citado medio de reacción.

5

é. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDO 8-HIDROXIPENILICO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de nueve páginas escritas a máquina.

10

Madrid, 24 de Abril, 1962

ALFONSO UNGRIA