

7 JUL 1961



279 025

279 025

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de un

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "PROCEDIMIENTO DE PRE
PARACION DE ALFA-AMINO BENZILPENICILINA".

a favor de

BEECHAM RESEARCH LABORATORIES LIMITED

domiciliado en Great West Road, BRENTFORD, Middlesex,

INGLATERRA

PRIORIDAD: de las solicitudes de patente inglesa
nos. 26488/61 del 21 de Julio de 1961.
26489/61

INVENTORES: Berndt Olof Harald Sjöberg, y
Bertil Ake Ekstrom, de nacionalidad
sueca. (ambos).



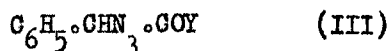
279025

La hidrogenación catalítica se lleva a cabo con la alfa-
-azidobencilpenicilina en un disolvente adecuado o una sal de la azi-
-depenicilina en agua u otro disolvente, siendo preferidas para la reac-
ción la temperatura ambiente y por lo menos la presión atmosférica.

5 Preferiblemente, el catalizador es níquel, por ejemplo ní-
quel Raney, pero son también adecuados otros catalizadores tales como
paladio, platino o rodio. Los catalizadores pueden ir sustentados, por
ejemplo, por un carbonato metálico alcalino-térreo.

10 La penicilina anteriormente mencionada contiene por lo me-
nos un átomo de carbono asimétrico y existirá en formas D- y L-. Ha de
entenderse que la presente invención incluye la preparación de ambas
formas D- y L- y la mezcla DL-.

15 La alfa-azidobencilpenicilina (II) usada como material ini-
cial, que es nuevo, se prepara reaccionando ácido 6-aminopenicilánico
o una sal neutra del mismo con un compuesto de fórmula general



en la que Y es un grupo funcional capaz de reaccionar con el grupo
NH₂- del ácido 6-aminopenicilánico para formar el puente -CO-NH.

20 Preferiblemente, el compuesto de fórmula general (III) es
un cloruro ácido o un equivalente funcional del mismo, como un agente
acilador para un grupo amino primario. Tales equivalentes incluyen
los correspondientes bromuros de ácidos carboxílicos, anhídridos áci-
dos y anhídridos mezclados, con otros ácidos carboxílicos, incluyendo
25 mono-ésteres y particularmente ésteres alifáticos inferiores de ácido
carbónico. Como variante, la acilación puede llevarse a cabo usando
un reactivo carbediimida.

30 El procedimiento puede ponerse en práctica con ácido 6-
aminopenicilánico bajo condiciones anhidras en un disolvente orgánico
inerte o usarse el licor de fermentación obtenido mediante cultivo de



279025

5 un mohe productor de penicilina en un medio nutritivo con o sin subsiguiente purificación parcial y conteniendo ácido 6-aminopenicilánico. Las soluciones que contienen ácido 6-aminopenicilánico formado por desdoblamiento enzimático de penicilina H por ejemplo, pueden emplearse también en el presente procedimiento.

Los productos preparados de acuerdo con esta invención pueden aislarse y purificarse por técnicas conocidas que se emplean con otras penicilinas.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

10 En la presente memoria deberán tenerse en cuenta las siguientes equivalencias:

1 pulgada = 2,54 cm.; 1 pulgada² = 6,45 cm², 1 libra = 453 g.

Ejemplo 1

15 Alfa-azidobencilpenicilina, a través del anhídrido mezcla de.

20 Se agitó y enfrió por debajo de -5°C una solución de ácido alfa-azidofenilacético (8,9 g; 0,05 molécula-gramo) y trietilamina (5,1 g; 0,05 molécula-gramo) en 50 ml de dimetilformamida seca. A esta temperatura se añadió cloroformato etílico (4,7 ml) en porciones, de manera que la temperatura no subiese nunca por encima de -5°C. Después que se hubo agitado la mezcla durante 20 minutos, se añadió en una porción acetona seca (100 ml), enfriada a -5°C, seguida inmediatamente de una solución helada de ácido 6-aminopenicilánico (10,8 g; 0,05 molécula-gramo) y trietilamina (5,1 g; 0,05 molécula-gramo) en 100 ml de agua, continuándose la agitación durante hora y media a 0°C,

25 Se ajustó el pH de la mezcla en 7,5 añadiendo una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de lavarse dos veces con éter dietílico, se acidificó la solución de la reacción a un pH de 2 con ácido clorhídrico diluido y mediante un procedimiento similar al describe en el Ejemplo 1 se obtuvo la sal potásica de alfa-azidofencilpe-

30



279025

nicilina como polvo ligeramente coloreado (11,2 g; 54% de producción) con una pureza del 55%, determinada por el método de la hidroxilamina (usándose la sal potásica de la penicilina G como patrón).

5 El espectro infrarrojo de esta sustancia mostró la presencia de un grupo azido y de un grupo beta-lactama. La sustancia inhibió el desarrollo del Staph. aureus Oxford a una concentración de 0,25 mcg/ml.

Ejemplo 2

Alfa-azidobenzoilpenicilina a través del cloruro ácido

10 Se disolvieron ácido 6-aminopenicilánico (18,5 g; 0,085 molécula-gramo) y bicarbonato sódico (21 g; 0,25 molécula-gramo) en 200 ml de agua y 100 ml de acetona. A esta solución, enfriada en hielo, se añadió cloruro de alfa-azidofenilacetilo (16,6 g; 0,085 molécula-gramo), diluido con 10 ml de acetona seca. Se mantuvo la temperatura entre 0 y 5°C y se agitó la mezcla de la reacción durante 2,5 horas.

15 La resultante solución fue tratada como se describe en el Ejemplo 1 para dar la sal potásica de alfa-azidobenzoilpenicilina en forma de polvo blanco (29,4 g; 84% de producción) con una pureza del 83% determinada por el método de la hidroxilamina (usándose la sal potásica de la penicilina G como patrón).

20 El producto mostró las mismas propiedades que el obtenido en el Ejemplo 1; inhibe el desarrollo del Staph. aureus Oxford a una concentración de 0,13 mcg/ml.

25 Se preparó el cloruro de alfa-azidofenilacetilo tratando ácido alfa-azidofenilacético con cloruro de tionilo en porciones a la temperatura ambiente y calentando luego la solución bajo reflujo durante 1 hora. El cloruro de alfa-azidofenilacetilo destila a 115°C bajo una presión de 10 mm de Hg.

Ejemplo 3

Alfa-aminobenzoilpenicilina

30 Se saturó con hidrógeno a la temperatura ambiente y a una

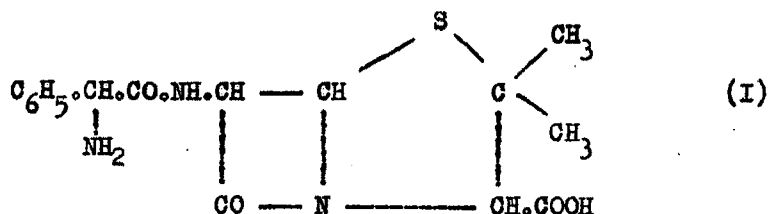


presión de 50 libras por pulgada cuadrada una suspensión de níquel (1 g) en 30 ml de agua. A esta suspensión se añadió una solución de la sal potásica de alfa-azidobencilpenicilina (4,1 g, con una pureza del 83% determinada por el método de la hidroxilamina) en 30 ml de agua. Se agitó la mezcla durante 30 minutos bajo una atmósfera de hidrógeno de 50 libras por pulgada cuadrada. Se filtró el catalizador y se lavó minuciosamente con agua. El filtrado fue ajustado a un pH de 2 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo dos veces con éter dietílico. Luego se ajustó el pH de la solución con hidróxido sódico diluido en 5. Al concentrar la solución al vacío por debajo de 20°C, se obtuvo alfa-aminobencilpenicilina (3,0 g; 86% de producción) en forma de un polvo blanco (pureza del 61%). El espectro infrarrojo de este producto era idéntico al de la alfa-aminobencilpenicilina obtenida de la carbobenzoil-alfa-aminobencilpenicilina que se describe en nuestra patente española N° 252.422, inhibiendo el desarrollo del Staph. aureus Oxford a una concentración de 0,13 mcg/ml.

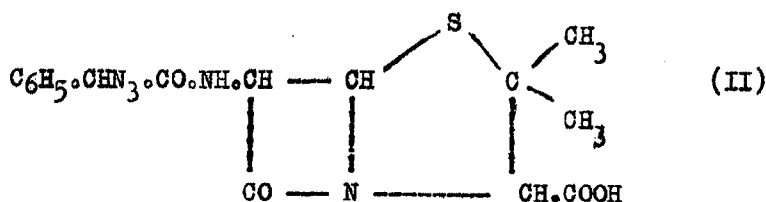
REIVINDICACIONES

EN RESUMEN: La presente patente de invención que se solicita para España deberá recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento de preparación de alfa-aminobencilpenicilina de fórmula general



y sales atóxicas de la misma, caracterizado porque se hidrogena catalíticamente alfa-azidobencilpenicilina de fórmula general





279025

o una sal atóxica de la misma.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador es níquel Raney.

5 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la hidrogenación catalítica se lleva a cabo en solución acuosa.

10 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la alfa-azidobencilpenicilina se prepara reaccionando ácido 6-aminopenicilánico o una sal neutra del mismo con un compuesto de fórmula general



en la que Y es un grupo funcional capaz de reaccionar con el grupo NH_2 del ácido 6-aminopenicilánico para formar el puente $-CO-NH-$.

15 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto de fórmula III es el cloruro ácido o un equivalente funcional del mismo como agente acilador para un grupo amino primario.

20 6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el equivalente funcional es el bromuro ácido, anhídrido o anhídrido mezclado.

7. Por último se reivindica como objeto sobre el que ha de recaer la presente Patente de Invención, que se solicita para España, por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ALFA-AMINOENCILPENICILINA".

25 Todo tal y conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara .

Madrid, 7 de Julio de 1962

ALFONSO UNGRIA

P.P.