



280754

*Memoria Descriptiva*

sobre:

"Procedimiento de preparación de penicilina".

=====

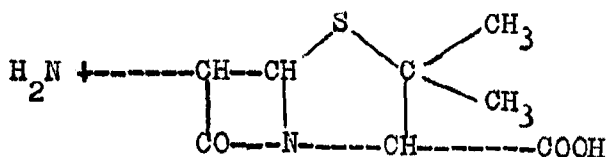
*Solicitante:*

LEPETIT, S.p.A., entidad italiana, residente en Viale  
Abruzzi, 94, MILAN, Italia.

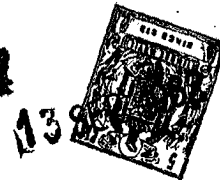
=====

Este invento se refiere a nuevos compuestos farmacológicamente activos. Más especialmente, este invento se relaciona con penicilinas semi-sintéticas, que se preparan partiendo del ácido 6-aminopenicilánico de la fórmula:

5.

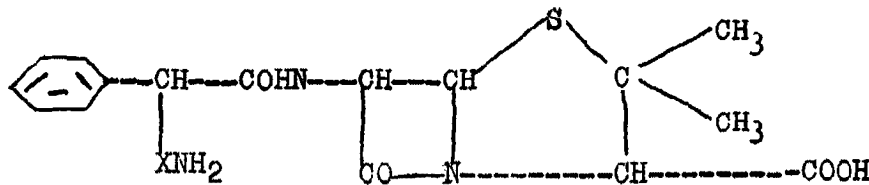


280754



y sus sales no-tóxicas.

Los compuestos de este invento, se hallan re presentados por la fórmula siguiente:



5. en la que X representa alkileno, y sus sales compren diendo sales metálicas no-tóxicas, por ejemplo sales de sodio, potasio, aluminio, amonio y amonio sustituido, obtenidas por reacción con aminas comunmente usadas en el campo de las penicilinas, tales como procaina, dibenzilamina y N,N'-dibenziletilenodiamina.
10. Los compuestos a que este invento se refiere, se preparan mediante un procedimiento normal, haciendo reaccionar ácido 6-aminopenicilánico con ácido  $\alpha$ -fenil- $\beta$ -carbобензохи-аминико, en presencia de trietilamina y disociando el grupo protector, por hidrogenación catalítica.
- 15.

20. Los compuestos poseen un átomo de carbono asimétrico y pueden prepararse, por procedimientos corrientes, los diastereoisómeros correspondientes. Por ejemplo, las formas ópticamente activas de  $\beta$ -amino- $\alpha$ -feniletilpenicilina, se preparan partiendo de ácidos  $\alpha$ -fenil- $\beta$ -carbобензохиаминопропиónicos racémicos obtenidos de la mezcla racémica por medio de su sal con bases ópticamente activas, tales como, por ejemplo, quinina, cinconina, estriqnina y morfina.

28075 435-2



La tabla siguiente indica la concentración mínima inhibitoria, en  $\gamma$ /cc "in vitro" de algunas de las nuevas penicilinas, contra distintos microorganismos patógenos:

DL - $\beta$ -amino- $\gamma$ - feniletilpe- nicilina	D-(-)- $\beta$ - amino- $\gamma$ fe- niletilpe- nicilina	DL- $\gamma$ amino- $\gamma$ -fenilpro- pilpenicili- na
-------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------

Organismo	ATCC	DL - $\beta$ -amino- $\gamma$ -feniletilpenicilina	D-(-)- $\beta$ -amino- $\gamma$ -feniletilpenicilina	DL- $\gamma$ amino- $\gamma$ -fenilpropilpenicilina
<i>M. pyogenos aureus</i>	ATCC 6538	0.01	0.05	0.05
<i>M. pyogenos aureus</i>	ATCC 6538	1	0.5	0.5
<i>S. faecalis</i>	ATCC 10541	20	5	10
<i>S. hemolyticus</i>	C 203	0.5	0.05	0.5
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	XXVII L	1	0.5	0.5
<i>Pasteurella multocida</i>	ATCC 7707	1	0.5	0.5
<i>E. coli</i> McLeod	ATCC 10536	5	2	2
<i>Proteus vulgaris</i> X 19H	ATCC 881	100	100	100
<i>Proteus vulgaris</i> X 190	ATCC 9484	100	100	100
<i>Proteus rettgeri</i>	ATCC 9919	5	2	2
<i>Proteus mirabilis</i> H	ATCC 8259	1	0.5	0.5
<i>proteus mirabilis</i> O	ATCC 7975	1	0.5	0.5
<i>Salmonella typhi</i>	Rome	2	0.5	0.5
<i>Salmonella paratyphi</i>	ATCC 9150	2	1	1

280754



Salmonella schottmuel- leri	ATCC 9149	2	1	1
Salmonella typhimu- rium	ATCC 6994	2	2	1
Shigella sonnei	ATCC 9290	10	5	5
Shigella flexneri se- retype 3	ATCC 11836	5	2	1

Las nuevas penicilinas acusan un grado ele-  
vado de resistencia a los ácidos y "penase". El compor-  
tamiento de algunas de las nuevas penicilinas en ácido  
clorhídrico (pH=1) en comparación con la fenoxietilpe-  
nicilina, que se conoce como una de las penicilinas -  
5. menos sensibles a los medios ácidos, se indica en  
la tabla siguiente. Los porcentajes de penicilina no-  
degradada, se tabulan en diferentes momentos.

Tiempo en minutos	D-(-)- $\beta$ -amino- $\alpha$ -feniletilpe- nicilina	DL- $\gamma$ -amino- $\alpha$ -feniletil- penicilina	Fenoximetil- penicilina
-------------------	--------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	----------------------------

0	100	100	90
30	93.5	94	75.4
60	88	90	60

Los ejemplos siguientes, no limitativos, acla-  
10. ran el procedimiento de este invento.

E j e m p l o -1.

A 82,5 g de ácido  $\beta$  -amino- $\gamma$  -fenilpropió-  
nico en 200 cc de hidrato sódico al 10 %, se les añaden

28075438



- gota a gota, a 15°C y con agitación, 98 g de clorocarbonato de benzilo. La agitación se continúa a la temperatura ambiente durante 90 minutos. La solución se extrae con éter dietílico y la capa acuosa se acidula para el rojo Congo con ácido sulfúrico al 50%. El precipitado oleaginoso se extrae con éter dietílico; los extractos se lavan con agua, se secan y, evaporados, proporcionan 140 g de ácido N-carbobenzoxi- $\beta$ -amino- $\alpha$ -fenilpropiónico, punto de fusión 124-7°C.
- 5.
10. A 155 g de quinina en 700 cc de alcohol etílico al 90 %, se añade una solución caliente de 140 g de ácido N-carbobenzoxi- $\beta$ -amino- $\alpha$ -fenilpropiónico en 500 cc de alcohol etílico. La mezcla se enfría y el precipitado se filtra. Rendimiento, 13 g; punto de fusión 176-7°C ( $\alpha$ ) = -125 (0,2 % en alcohol etílico). La sal de quinina se suspende en un litro de agua, y la mezcla se acidula con ácido clorhídrico al 10 %, y se extrae con éter dietílico. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre ácido sulfúrico y se evaporan para dar 55 g de ácido (-)-N-carbobenzoxi- $\beta$ -amino- $\alpha$ -fenilpropiónico, punto de fusión 99-100°C ( $\alpha$ )  $\frac{25}{D}$  = - 93 (1% alcohol etílico).
- 15.
- 20.
25. A una mezcla de 52 g de ácido (-)-N-carbobenzoxi- $\beta$ -amino- $\alpha$ -fenilpropiónico, se añaden gota a gota y con agitación, 1300 cc de acetona anhidra y 27 cc de trietilamina anhidra enfriadas a 0°C y 18,5 cc de clorocarbonato de etilo. La mezcla se mantiene bien agitada durante 10 minutos después de terminar la adición; luego se enfría a -5°C y se tra-
- 30.



280754

ta en porciones con 37,5 g de ácido 6-aminopenicilánico en 1000 cc de bicarbonato sódico al 4 %, manteniendo la temperatura inferior a 0°C. La agitación se continúa durante 30 minutos, a la temperatura ambiente.

- 5. La mezcla se extrae con eter dietílico, luego se ajusta a un pH de 2 con HCl y se extrae con eter dietílico. Los extractos etéreos se lavan con agua y se ajustan a un pH de 6,2 con bicarbonato sódico al 4%. La solución de la sal sódica de la (-)-N-carbobenzoxi-
- 10.  $\beta$ -amino- $\gamma$ -feniletilpenicilina, se añade a una suspensión de Pd/CaCO<sub>3</sub> acuoso, previamente saturada con hidrógeno, y la mezcla se sacude durante una hora. La mezcla se filtra, se ajusta a un pH de 2, se extrae con eter dietílico, la capa acuosa se ajusta a un pH
- 15. de 4,6 y se concentra a un volumen reducido "in vacuo" con congelación. Producción, 40 g de (-)- $\beta$ -amino- $\gamma$ -feniletilpenicilina; punto de fusión 225-30°C (descomposición) ( $\gamma$ ) <sup>20</sup> D = -203°C.

E j e m p l o s -2 y 3.

- 20. Por el mismo procedimiento descrito en el ejemplo anterior, se prepararon las penicilinas siguientes:
  - $\gamma$ -fenil- $\nu$ -aminopropilpenicilina, punto de fusión 193-195°C.
  - $\gamma$ -fenil- $\delta$ -aminobutilpenicilina, punto de fusión 180-185°C.
- 25.

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 deta

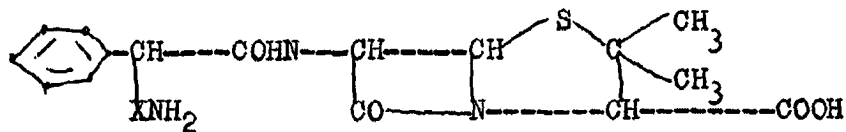
280754

13 SEP.

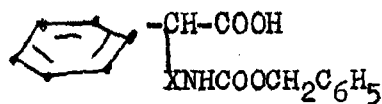


lle en cuanto no alteren su principio fundamental. Tam-  
 bien se hace constar que el invento se refiere a una -  
 solicitud de patente presentada en Inglaterra con fe -  
 cha 14 de febrero de 1962 nº 5688/62, acogiéndose por  
 5. lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios -  
 Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la  
 esencia del referido invento y por lo que se solicita  
 patente de invención por 20 años en España: " PROCEDI-  
 MIENTO DE PREPARACION DE PENICILINA"; caracterizándose  
 10. por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento de preparación de peni-  
 lina, caracterizado porque esta se ajusta a la fórmu -  
 la



en la que X representa un grupo alqueno, y por com -  
 prender el hacer reaccionar ácido 6-aminopenicilánico  
 15. con un ácido  $\alpha$ -fenil-  $\omega$ -carbобензоxiamínico, de la  
 fórmula



en la que X tiene el mismo significado, en presencia  
 de una amina terciaria, y disociando el grupo carboben-  
 zoxi por hidrogenación catalítica.

20. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado  
 en la reivindicación 1ª, caracterizado porque el áci-  
 do  $\alpha$ -fenil-  $\omega$ -carbобензоxiamínico, es el ácido  $\alpha$

280754 13 S



-fenil- $\beta$ -carbобензоxiaminopropiónico.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque el ácido  $\alpha$ -fenil- $\psi$ -carbобензоxiamínico es el ácido  $\alpha$ -fenil- $\zeta$ -carbобензоxiaminobutírico.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque el ácido  $\alpha$ -fenil- $\psi$ -carbобензоxiamínico es el ácido  $\alpha$ -fenil- $\zeta$ -carbобензоxiaminovaletérianico.

10. 5<sup>a</sup>.- Procedimiento de preparación de penicilina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 SEP. 1962

LEPÉTIT S.p.A.

GOMEZ ACEBO Y MODER