

PATENTE DE INVENCION



Ref: Le A 8344-Sp.

304024

304024

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de ácidos
6-acilaminopenicilánicos".

=====

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

=====

Al reaccionar ácido 6-aminopenicilánico (6-APS) con medios de acilación se presenta una acilación en el grupo amínico en la posición 6, y se obtienen derivados que tienen la constitución de las penicilinas.

5. Mediante la variación del resto acílico es aquí posible



obtener las distintas penicilinas semi-sintéticas.

Los procedimientos hasta ahora empleados para la acilación química del 6-APS ya se conocen desde hace tiempo como reacciones generales. Así se procede por ej. seg. DAS 1 146 061 reaccionando 6-APS a un pH de 6 hasta 9, 9-n, en un disolvente con un cloruro o bromuro del ácido carbónico, un cloruro del ácido sulfónico o un éster del ácido clorocarbónico, un anhídrido del ácido carbónico o un anhídrido mixto derivado de un ácido carbónico, y la penicilina obtenida se aísla en la forma usual.

Además del procedimiento de acilación química se han elaborado procedimientos de acilación enzimáticos para el 6-APS (DAS 1 149 361, DAS 1 151 803. Naturwissenschaften 47, pág. 469 (1960)). Estos procedimientos se basan en la observación que el 6-APS se puede acilar en la posición 6 en presencia de células bacteriales adecuadas o en presencia de preparados enzimáticos de estas células si al preparado se le agregan como transmisores de la acilación ácidos carbónicos o derivados del ácido carbónico, tales como éster, tioéster, amidas o ácido N-acilamínicos.

Se ha descubierto ahora que los ácidos 6-acilaminopenicilánicos también se pueden obtener reaccionando el 6-APS con sulfimidas del ácido N-acilbenzoico o ftalimidas N-acílicas. El contenido de energía de la unión carbono-nitrógeno en un grupo carbonamídico insustituido resulta suficiente para la reacción enzimática, pero no para una reacción de acilación química, pues, debido a la conocida sensibilidad del sistema del anillo



304024

- 6-APS, ésta sólo se puede efectuar a temperaturas bajas. Mediante sustitución del nitrógeno del amida es sin embargo posible obtener amidas con mayor contenido de energía de unión, entrando en consideración como sustituyentes aquellos grupos atrayentes de electrones que en si reduzcan más aún la basicidad en si débil del nitrógeno del amida.
- 5.
- En las sunfimidias del ácido N-acilobenzoico (N-acilosacarinas) y en las N-aciloftalimidias, donde acilo significa el resto de un ácido carbónico orgánico, y el núcleo benzólico puede estar sustituido por grupos de alquilo, halógeno, alcoxi o nitro, se han encontrado compuestos cuyo resto acílico situado lateralmente se puede dissociar muy fácilmente y se puede transferir al 6-APS y otros/^{grupos}que contienen grupos amínicos.
- 10.
- 15.
- El que en los derivados mencionados de sacarina y ftalimida se tratase de compuestos acílicos ricos en energía era hasta ahora desconocido, aunque algunos representantes de este grupo en relación con otros asuntos ya fueron sintetizados y descritos en la literatura [Ber. 19, 1400 (1886); J.Am.Soc. 57, 774 (1935), Journal Chem. Soc. 1957, pág. 492-93_7:
- 20.
- Los derivados N-acílicos de la sacarina y de la ftalimida representan compuestos con 3 restos acílicos en el átomo de nitrógeno. En la reacción con 6-APS se transmite solo el resto acílico situado lateralmente, mientras que las dos uniones amídicas del ácido, que participan en el anillo heterocíclico, se mantienen intactas. Una demostración de esto es que las penicilinas
- 25.
- 30.

334024



en si conocidas descritas en los ejemplos, según el cromatograma de papel y según su espectro de bacterias, son idénticas a los preparados comparativos auténticos.

5. La reacción de los derivados acílicos activos con 6-APS se efectúa convenientemente a temperatura ambiente y enfriando con hielo. Como disolventes entran en consideración los anhidros, tal como cloruro metilénico, o los hídricos, tal como acetona cuosa, acetonitrilo acuoso, tetrahidrofurano acuoso. Las penicilinas que así se forman se obtienen en la forma usual.

10. Los derivados acílicos activados que sirven como material de partida para la síntesis de la penicilina se obtienen convenientemente por reacción de sacarina-potasio ó ftalimida potásica con los cloruros de ácido correspondientes.

15. EJEMPLO 1

a) Ftalimida N-fenoxiacetífica.

20. 19 g de potasio ftalimídico se suspendieron en 100 ml de acetona y bajo el calor de ebullición se mezcló gota a gota con una solución de 17 g de cloruro fenoxiacetífico en 50 ml de acetona. A continuación se hirvió durante media hora, se filtró caliente de los insolubles y el filtrado se evaporó. El residuo cristalizó de acetato butílico/éster de petróleo.

25. Rendimiento: 24 g = 85 % de la teoría

P. F. 119^o

Calculado : N 4.98 % Encontrado: N 4,84 %

30. 327,7 mg de substancia, disueltos en 30 ml de metanol, consumen 10,95 ml de sosa caústica 10 $\frac{1}{2}$ n (indicador: Fenolftaleina) = 94 % de la teoría.

304024



Reacción con amina hidroxílica y cloruro de hierro-III según Lipmann: reacción roja.

b) Acido fenoxiacetil-6-aminopenicilánico.

5. 1. 1,08 g de 6-APS se disuelven enfriando con hielo en la cantidad necesaria de solución de hidrogenocarbonato sódico y se mezcla con una solución acetónica de 2,1 g de ftalimida fenoxiacetífica agitando. Después de agitar durante dos horas el preparado de reacción se diluyó con agua, se acidificó y después de la extracción con acetato butílico se elaboró en la forma usual a penicilina V potásica. Se obtuvieron 600 mg de cristales incoloros con un contenido de 664 U por mg.

15. 2. 2,16 g de 6-APS y 4,2 g de ftalimida fenoxiacetífica se suspendieron en 50 ml de cloruro metilénico, se disolvió con 2,8 ml de amina trietífica enfriando con hielo y se agitó durante 5 horas. La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 10-n frío como el hielo y de la fase orgánica se obtuvo en la forma usual mediante concentración por evaporación, dilución con éter diisopropílico y precipitación con solución de potasio-2-etilhexoato la penicilina V potásica cristalizada.

25. Rendimiento 1,8 g. El preparado contenía 475 U por mg.

EJEMPLO 2

a) N-(α -fenoxipropionilo)-ftalimida.

De potasio ftalimidico y cloruro fenoxipropionílico análogo al ejemplo 1 a)

30. Rendimiento: 86 % de la teoría.

304024



P. F. 1232

Calculado N: 4,75 % Encontrado N: 4,68 %

Titulación: 99 % de la teoría.

Ensayo seg. Lipmann: Reacción de color rojo

5. b) Acido α -fenoxipropionilo-6-aminopenicilánico.

De 2,16 g de 6-APS y 4,5 g de N-(α -fenoxipropionilo)-ftalimida análogo al ejemplo 1b).

Se obtuvieron 640 mg de cristales incoloros con un contenido de 515 U por mg.

10. EJEMPLO 3

a) Sacarina fenoxiacetífica

22,1 g de sacarina-potasio se suspendieron en 100 ml de acetona y al calor de ebullición se mezcló gota a gota con una solución de 17 g de cloruro fenoxiacetífico y 15 ml de acetona. A continuación se hirvió durante media hora, se filtró en caliente de los insolubles y el filtrado se evaporó. El residuo cristalizó de acetato butílico/éter de petróleo.

Rendimiento: 28,5 g = 90% de la teoría

20. P. F. 1752

Calculado N: 4,42 %, Encontrado N: 4,39 %

Calculado S: 10,10%, Encontrado S: 10,34%

Titulación: 95 % de la teoría

Text seg. Lipmann: Reacción de color rojo

25. b) Acido fenoxiacetilo-6-aminopenicilánico

De 2,16 g de 6-APS y 4,75 g de sacarina fenoxiacetífica análogo al ejemplo 1 b). Se obtuvieron 2,9 g de sal potásica de la penicilina V cristalizada de con un contenido de 812 U por mg.

30. EJEMPLO 4



304024
a) Sacarina α -fenoxipropionilica

De sacarina-potasio y cloruro α -fenoxipropionilico análogo al ejemplo 3 a).

5. Rendimiento: 88 % de la teoría
P. F. 140^g (inexacto)
Calculado N: 4,24 % Encontrado N 4,25 %
Calculado S: 9,67 % Encontrado S 10,00 %
Titulación : 90 % de la teoría

Ensayo se. Lipmann: Reacción de color rojo

10. b) Acido α -fenoxipropionilo-6-aminopenicilánico

De 2,16 g de 6-APS y 5,0 g de α -fenoxisacarina análogo al ejemplo 1 b).

Se obtuvieron 2,0 g de sal potásica cristalizada con un contenido de 1219 U por mg.

15. EJEMPLO 5

a) Sacarina α -fenoxibutirílica

De sacarina-potasio y cloruro α -fenoxibutirilico análogo al ejemplo 3 a).

20. Rendimiento: 85 % de la teoría
P. F. 108 g
Calculado N: 4,06 % Encontrado N: 4,12 %
Titulación : 95 % de la teoría

Ensayo seg. Lipmann: Reacción de color rojo

25. b) Acido α -fenoxibutirilo-6-aminopenicilánico.

2,16 g de sacarina α -fenoxibutirílica se suspenden en 100 ml de cloruro metilénico, se disuelve con 2,8 mg de amina trietílica en 10 ml de metanol y se agita durante dos horas a temperatura ambiente. Elaboración como en el ejemplo 1 b).

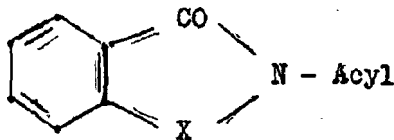
30. Se obtuvo 1,0 g de propicilina potásica con un

contenido de 920 U mg. 304024



NOTA

5. 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 se refiere a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha
10. 14 de septiembre de 1963, nº F 40.759 IVd/12p; acogándose 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:
15. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS 6-ACILAMINOPENICILANICOS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 1a.- "Procedimiento para la obtención de ácidos 6-acilaminopenicilánicos", caracterizado, porque el ácido 6-aminopenicilánico se reacciona con compuestos de
20. la fórmula general



donde X significa el grupo -CO- ó SO₂- y Acilo el resto de un ácido carbónico orgánico, y el núcleo benzólico puede estar sustituido por grupos de alquilo, halógeno, alcoxi o nitro.

304624



2ª.- Procedimiento para la obtención de ácidos 6-acilaminopenicilánicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

14 SEP 1961

Madrid

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

L. GÓMEZ ACEBO Y MOJER

15 SEP. 1908

P.- 27.396

Kg/wo. 6399 span



304051

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

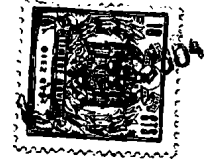
a nombre de DYNAMIT NOBEL AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, establecida en Postfach 114-117, Troisdorf, Bez Köln, República Federal Alemana, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA FABRICACION DE VAINAS DE UNA SOLA PIEZA, HECHAS DE MATERIAL SINTETICO Y DESTINADAS A CARTUCHOS DE DISPARO DE LANZAGRANADAS"

La vaina de un cartucho de disparo de lanzagranadas, es usualmente una vaina de cartón, con un taco de cartón y un casquete de fondo hecho de metal.

Al ser cargada, no debe la vaina salirse de la granada, lo mismo que tampoco después del disparo; si la vaina se separara de la granada y permaneciera en el tubo, entonces sería dudosa la posibilidad de disparo de la granada siguiente.

El cartucho de disparo puede ser sujeto en la granada mediante una pieza de fondo, pero ello resulta caro e incómodo.



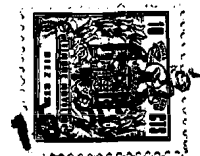
Por ello se ha formado en la vaina de cartón un engrosamiento anular, cuyo diámetro es mayor que el ánima de la recámara, de modo que la vaina tiene que ser introducida a presión en dicha recámara, donde permanece adherida por asiento de fricción.

La nueva mejora estriba en sustituir la vaina de cartón del cartucho de disparo, por una vaina de material sintético. Se presenta entonces el problema de darle una forma tal, que pueda ser cargada en la recámara asimismo con cierre de fricción. Se podría copiar para ello la disposición de un engrosamiento anular, conocida ya en la vaina de cartón, también en la vaina de material sintético, pero entonces tendría que ser hecha en forma de dos coquillas separadas, que ulteriormente se unen entre sí mediante soldadura o pegado, fabricación que resulta incómoda y cara.

Mediante el invento resulta ahora posible conseguir una vaina de material sintético para cartuchos de disparo de lanzagranadas, hecha de una sola pieza y de tal forma, que proporcione el cierre de fricción necesario, para lo cual se moldean nervios en la periferia, cuyo círculo exterior de contacto, medido en la periferia, sea mayor que el de la recámara. Los materiales sintéticos en cuestión, son flexibles. Cuando se introduce el cartucho, se deforman los nervios ligeramente y crean un buen cierre de fricción, que impide con toda seguridad que el cartucho pueda salirse de la granada.

Estos nervios aplicados sobre la periferia, pueden ser inyectados en un mismo proceso, formando una sola pieza con la vaina, de modo que no son precisos procesos de trabajo adicionales, tales como pegado o soldadura.

Los nervios pueden extenderse a lo largo de la vaina,



bien sea por toda su longitud, o bien tan sólo por parte de ella. Ahora bien, también pueden ser circulares, por ejemplo, similares a los nervios de cierre en cierres de botellas hechos de material sintético, o bien en forma de un cono abierto hacia el fondo del cartucho.

Si los nervios continuos demuestran ser demasiado rígidos, pueden estar subdivididos en diversos trozos parciales.

El invento será explicado a base de los dibujos, mostrando:

Las figs. 1 a 3, vainas con nervios longitudinales, siendo la fig. 2 una vista desde arriba sobre la vaina según la fig. 1;

las figs. 4 y 5, vainas con nervios circulares.

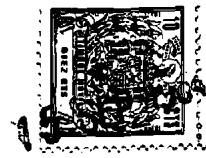
En todas las figuras se ha designado con 1 a la vaina de material sintético, y con 2, a la pieza metálica del fondo.

En el ejemplo de acuerdo con las figs. 1 y 2, se han moldeado en la cabeza de la vaina 1 tres nervios 3, que únicamente se extienden por una parte de la longitud de la vaina y cuyo círculo de contacto, medido en la periferia, tiene un diámetro D , que es mayor que el diámetro de la recámara. Al introducir el cartucho a presión en la recámara, se apoyan, deformándose ligeramente, contra las paredes de la recámara, sujetando así al cartucho de manera segura.

El ejemplo de realización según la fig. 3, es análogo al de la fig. 1, pero aquí se extienden los nervios 5 por todo el largo de la vaina del cartucho.

La vaina según la figura 4 tiene una pluralidad de nervios anulares 6 que son deformados en la introducción gracias

304651



a una ligera inversión cuando el cartucho es oprimido en la recámara.

5 En el caso del ejemplo según la figura 5, se ha formado en la vaina un anillo 7 de forma cónica abierto hacia el fondo del cartucho, anillo que al introducir el cartucho es comprimido en cierta medida y evita por su acción de expansión que se salga y caiga el cartucho.

Como se ha dicho, los nervios pueden estar también subdivididos en secciones individuales.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana el 29 de Octubre de 1963, bajo el Núm. D 42820 IC/72d; se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- N O T A -

20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

25 1ª.- Mejoras introducidas en la fabricación de vainas de una sola pieza, hechas de material sintético y destinadas a cartuchos de disparo de lanzagranadas, caracterizadas porque las vainas están provistas de nervios, cuyo círculo de contacto, medido en la periferia, es mayor que el diámetro de la recámara.

30 2ª.- Mejoras introducidas en la fabricación de vainas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque los nervios se extienden a lo largo de la vaina, bien sea por toda

304051



su longitud, o bien por parte de ella.

3º.- Mejoras introducidas en la fabricación de vainas, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque la vaina posee al menos un nervio anular flexible.

5 4º.- Mejoras introducidas en la fabricación de vainas, de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizadas porque el nervio anular tiene la forma de un cono abierto hacia el fondo del cartucho.

10 5º.- Mejoras introducidas en la fabricación de vainas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque los nervios están subdivididos en diversos trozo parciales.

15 6º.- Mejoras introducidas en la fabricación de vainas de una sola pieza, hechas de material sintético y destinadas a cartuchos de disparo de lanzagranadas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A. 15 SEP. 1964

[Handwritten signature]
304051

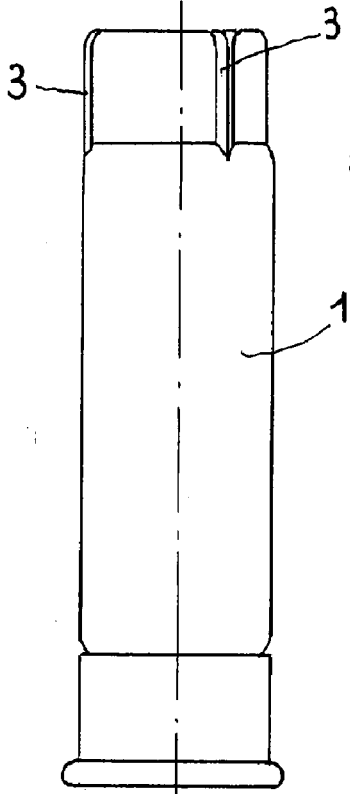


Fig: 1

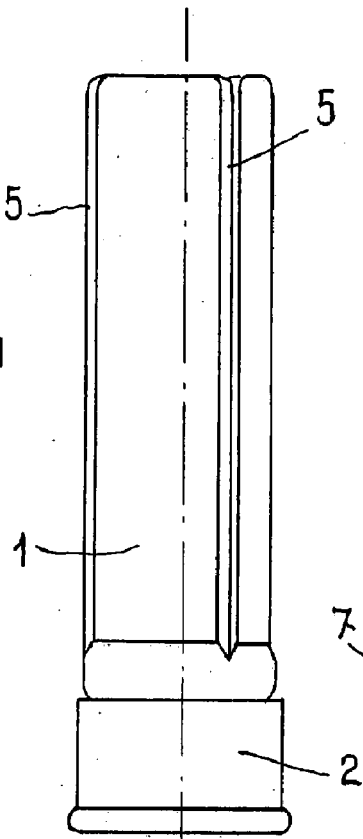


Fig: 3

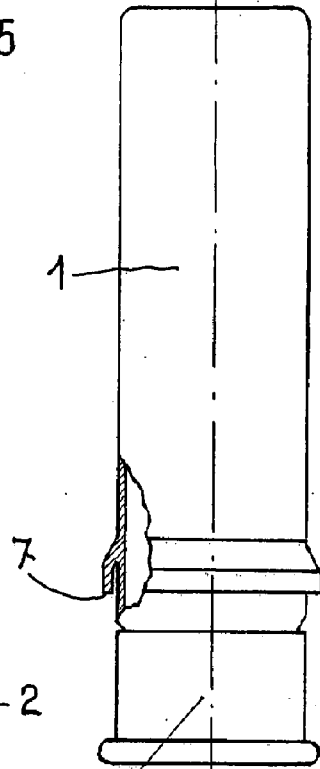


Fig: 5

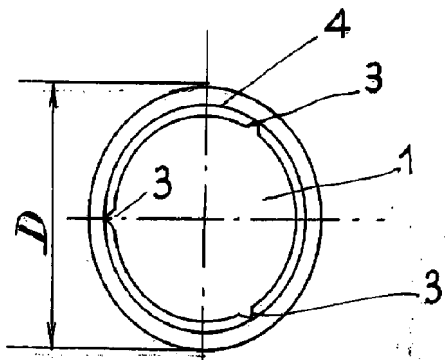


Fig: 2

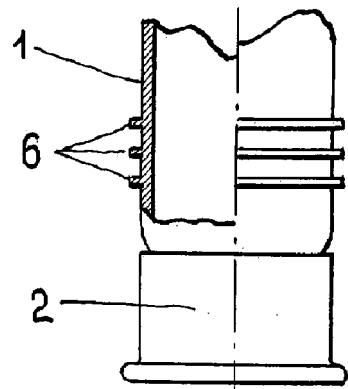


Fig: 4

304051

Handwritten signature or initials.

ESCALA VARIABLE