

332381

181

/ Exp: 22.626.

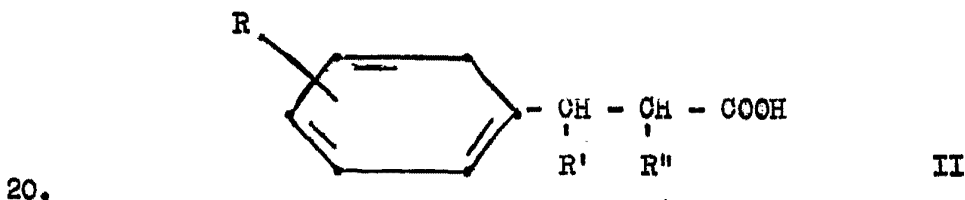
memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO	una PATENTE DE INVENCION por veinte años en España.
NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE	Koninklijke Nederlandsche Gist- en Spiritusfabriek N.V. (sociedad holandesa)
RESIDENCIA Y DOMICILIO	Delft (Holanda)
<input type="checkbox"/> OBJETO	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES"
INVENTOR:	Don Willem Frederik Van der Waard (holandés)
PRIORIDAD:	Patente holandesa nº 65.13718, del 22 de Octubre de 1965 -----



5. Las sales que estos compuestos forman con bases minerales y orgánicas forman igualmente parte de esta patente de invención. Todos estos productos poseen una excelente actividad antimicrobiana frente a las bacterias Gram positivas y son también activos contra algunas bacterias resistentes a la penicilina G. Son estables a la acción de los ácidos minerales de modo que solo un 25-30% se descompone después
10. de 4 ó 5 horas bajo la acción del ácido clorhídrico o sulfúrico a pH=2 a la temperatura de 20-25°.

15. Para preparar los compuestos de la fórmula general (I) se hace reaccionar el ácido 6-amino-penicilánico o alguna de sus sales, con un compuesto que presenta un radical carboxílico de fórmula general:



- Donde:
25. R, R' y R'' ya se han especificado anteriormente. Esta reacción tiene lugar en presencia de una base orgánica como Trietilamina o Piridina en un medio acuoso-orgánico y orgánico como Dioxano, Tetrahydrofurano, Acetona, Cloroformo, Dimetilformamida, etc. previa formación de un anhídrido mixto



de (II), que se obtiene haciendo reaccionar el monoéster del ácido carbónico, (como Cloroformiato de etilo, bencilo, isobutilo) con el ácido de la fórmula (II).

5. Para aislar el producto de reacción del medio acuoso-orgánico se acidifica en frío y el ácido 6-acilamino-penicilánico se extrae con un disolvente orgánico no miscible en agua. De este disolvente, se puede extraer el ácido con una disolución acuosa de bicarbonato sódico o potásico, y evaporando a temperatura ambiente con vacío sequeada la disolución de la sal correspondiente, sódica o potásica.

10. Se obtienen también sales con bases orgánicas haciendo reaccionar el ácido 6-amino-penicilánico con la base orgánica correspondiente disuelta en un disolvente orgánico. Las sales del producto de fórmula (I) que se pueden preparar con los procedimientos de la presente patente de invención, son las de Sodio, Potasio, Calcio, Magnesio, así como las sales de las siguientes bases orgánicas: Dietilamina, Trietilamina, Di-etanolamina, N-etil dietanolamina, Pirrolidina, Piperidina, N-etil dietanolamina, Morfolina, Procaína Bencilamina y otras aminas que se utilizan para preparación de sales de penicilina.

E J E M P L O 1.

25. A) A una suspensión de 8 gr. de ácido 4-cian-cinámico en 96 cc de ácido acético glacial calentada a 75-80°, se añaden gota a gota y con agitación, 2'4 cc de Bromo disueltos en 15 cc de ácido acético glacial. La disolución completa obtenida



- se agita durante una hora a 75-80°, se enfria y se vierte sobre agua. El producto precipitado se extrae con éter. Los extractos etéreos lavados y deshidratados, se evaporan hasta sequedad. Se obtiene el ácido α, β -Dibromo-4-cian-hidrocinámico, producto de color amarillento que tiene un punto de fusión de 175-176° y con contenido en Bromo de 48'3% (Teórico 48'1%).
- 5.
- B) Se disuelven 1'73 gr. de ácido α, β -dibromo-4-cian-hidrocinámico en 40 cc de acetona anhidra y se añaden 0'81 cc de Trietilamina. La disolución obtenida se enfria a 0° y se añaden con agitación 0'56 cc de Cloroformiato de etilo. Se agita durante media hora a 0° y se añade una disolución de 1'4 gr. de ácido 6-amino-penicilánico al 80% en 30 cc de bicarbonato sódico al 4%. Se agita durante media hora a 0° y durante media hora a 15-20°. Se hacen dos extracciones con éter y la disolución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 2N hasta pH=2. El precipitado se extrae con éter y de la disolución etérea se extrae el producto en forma de sal sódica, con una disolución de bicarbonato sódico al 1%. Se evapora la disolución acuosa a baja temperatura con vacío, hasta sequedad obteniéndose el 6(α, β -dibromo-4-cian-hidrocinamamido)penicilinato sódico en forma de polvo ligeramente amarillo. El análisis infrarrojo presenta una banda a 5'65 μ característica del β -lactama, y una banda a 4'5 μ característica del grupo de nitrilo aromático. La pureza del producto determinada por análisis iodimétrico es del 94%. Inhibe el Staph. Aureus a una concentración de 0'1 mcg/cc. Presenta buena resistencia a la penicilinasas.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



E J E M P L O 2.

5. A) En un matraz de 100 ml. provisto de agitador refrigerante, termómetro, embudo de adición y baño maría se ponen: una suspensión de
- 5 gr. de ácido 3-nitrocínámico
60 ml. de ácido acético glacial
- Se calienta a 75-80° y a esta suspensión se añade con agitación enérgica y poco a poco una disolución de:
10. 1'31 ml. de Bromo (4'14 gr.)
en 10 ml. de ácido acético
- tardando 45 minutos en efectuarse la adición. A medida que se va añadiendo el bromo, se va fluidificando la masa y una vez completada la reacción la disolución es completa. Después
15. de efectuada la adición, se prolonga la agitación a 75-80° durante una hora y al cabo de este tiempo se vierte la disolución transparente sobre 300 ml. de agua fría con lo que precipita el producto el cual se extrae con éter. La disolución
20. etérea se lava con agua hasta eliminar la acidez y después se deshidrata y destila a sequedad. Se obtienen 5'9 gr. de ácido α, β -dibromo-3-nitrohidrocínámico. Punto de fusión 159-162°C (descomposición). Contenido en bromo 45'1% (45'3 teórico).
25. B) Se disuelven 1'83 gr. de ácido α, β -dibromo-3-nitrohidrocínámico en 40 cc de acetona anhidra y se añaden 0'81 cc de Trietilamina. La disolución obtenida se enfria a 0° y se añaden con agitación 0'56 cc de Cloroformiato de etilo. Se agita durante media hora a 0° y se añade una disolución de 1'4 gr.



- de ácido 6-amino-penicilánico al 80% en 30 cc de bicarbonato sódico al 4%. Se agita durante media hora a 0° y durante otra media hora a 15-20°. Se hacen dos extracciones con éter y la disolución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 2N hasta pH=2. El precipitado se extrae con éter, y de la disolución etérea se extrae el producto en forma de sal sódica, con una disolución de bicarbonato sódico al 1%. Se evapora la disolución acuosa a baja temperatura con vacío, hasta sequedad, obteniéndose el 6(α,β -dibromo-3-nitrohidrocinamamido) penicilinato sódico en forma de polvo ligeramente amarillo. El análisis de infrarrojo presenta una banda a 5'65 μ característica del β -lactama. La pureza del producto determinada por análisis iodométrico es del 96%. Inhibe el Stph. Aureus a una concentración de 0'3 mcg/cc. Presenta buena resistencia a la penicilasa.
- 5.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 3.

- Se disuelven 1,83 gr. de ácido α,β -dibromo-4-nitrohidrocinámico en 40 cc de acetona anhidra y se añaden 0'81 cc de Trietilamina. La disolución obtenida se enfría a 0° y se añaden con agitación 0'56 cc de Cloroformiato de etilo. Se agita durante media hora a 0° y se añade una disolución de 1'4 gr. de ácido 6-amino-penicilánico al 80% en 30 cc de bicarbonato sódico al 4%. Se agita durante media hora a 0° y durante otra media hora a 15-20°. Se hacen extracciones con éter y la disolución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 2N hasta pH=2. El precipitado se extrae con éter, y de la
- 20.
- 25.



5. disolución etérea se extrae el producto en forma de sal sódica, con una disolución de bicarbonato sódico al 1%. Se evapora la disolución acuosa a baja temperatura con vacío, hasta sequedad obteniéndose el 6(α,β -dibromo-4-nitrohidrocinamamido)penicilato sódico en forma de polvo ligeramente amarillo. El análisis infrarrojo presenta una banda a $5'65\mu$ característica del β -lactama. La pureza del producto determinada por análisis iodométrico es del 95%. Inhibe el Staph Aureus a una concentración del 0,3 mcg/cc. Presenta buena resistencia a la penicilinasas.

10. EJEMPLO 4.

15. Se disuelven 1'41 gr. de ácido α -Bromo-3-nitrocínámico en 40 cc de acetona anhidra y se añaden 0'81 g de Trietilamina. La disolución obtenida se enfría a 0° y se añaden con agitación 0'56 cc de Cloroformato de etilo. Se agita durante media hora a 0° y se añade una disolución de 1'4 gr de ácido 6-amino-penicilánico al 80% en 30 cc de bicarbonato sódico al 4%. Se agita durante media hora a 0° y durante media hora a 15-20°.

20. Se hacen dos extracciones con éter y la disolución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 2N hasta pH=2. El precipitado se extrae con éter y de la disolución etérea se extrae el producto en forma de sal sódica, con una disolución de bicarbonato sódico al 1%.

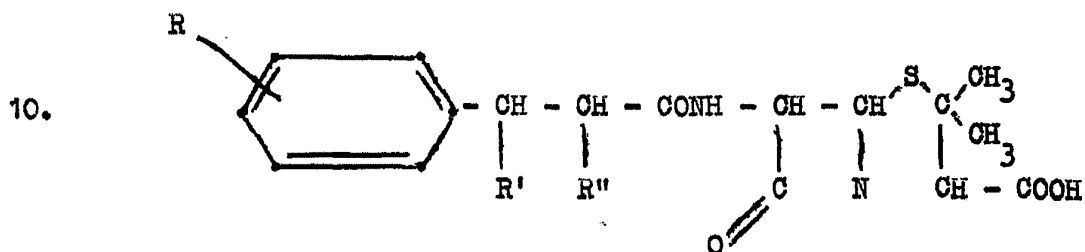
25. Se evapora la disolución acuosa a baja temperatura con vacío, hasta sequedad obteniéndose el 6(α -Bromo-3-nitro-cinamamido)penicilato sódico en forma de polvo ligeramente amarillo. El análisis infrarrojo presenta una banda a $5'65\mu$ característica del β -lactama. La pureza determinada por análisis iodométrico es del 92%. Inhibe el Staph. Aureus a una concentración de 0,2 mcg/cc. Presenta buena resistencia a la penicilinasas.



N O T A

Hecha la descripción del presente invención, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

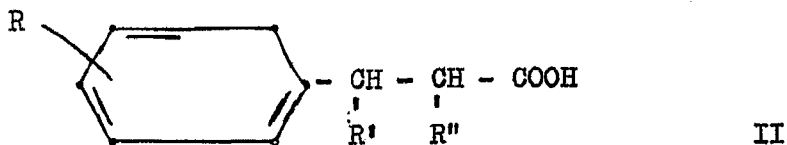
1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido 6-amino-penicilánico, que corresponden a la fórmula general I:



R = CN - NO₂

R' = R'' = Br, Cl

15. caracterizado porque se hace reaccionar, en presencia de una base orgánica y en medio acuoso-orgánico u orgánico, al ácido 6-amino-penicilánico o alguna de sus sales, con un compuesto que presenta un radical carboxílico de la fórmula
20. general:



en la que

5. R, R' y R'' tienen la significación arriba indicada, previa formación de un anhídrido mixto de (II), que se obtiene haciendo reaccionar el monoéster del ácido carbónico con el ácido de la fórmula II.

10. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en una alternativa de realización, se obtienen las sales con bases orgánicas, haciendo reaccionar el ácido 6-amino-penicilánico con la base orgánica correspondiente, disuelta en un disolvente orgánico.

15. 3. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido 6-amino-penicilánico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de nueve hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 7 OCT. 1965

20. ANTONIO GALLARDO, S.A.
JAIME ISERN

P. a. P. P.

