

349804



MEMORIA DESCRIPTIVA de Patente de In-
vención que, por veinte años en España y posesiones, so-
licita la firma ANKERFARM, S.p.A., establecida en Cini-
sello Balsamo (Milán), Viale Lombardia, 5, por: "PROCE-
DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PENICILINAS SEMI-SINTE-
TICAS Y SUS SALES NO TOXICAS".

Inventores:

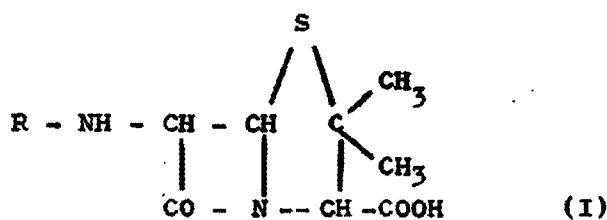
D. Giorgio Bianchi

Dr. Enzo Zannini

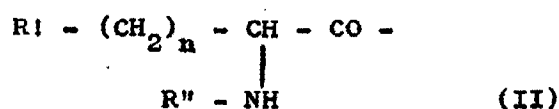
====0000====

El invento se refiere a la preparación de penicili-
nas semi-sintéticas y a sus sales no tóxicas, por un -
nuevo método.

La fórmula general de éstos compuestos, es la si-
guiente:



en la que R es un grupo acilo amino sustituido de la fórmula:



en la que R¹ es H, -NH₂, -COOH, alquilo mono- o poli-sustituido, arilalquilo o un grupo heterocíclico, R'' es (CH₂)_n, en el que n es igual a 0 ó a un entero hasta 5.

10

Como la penicilina obtenida por nosotros tiene un átomo de C asimétrico, concretamente el átomo al que está ligado el grupo amino, es evidente que éste invento se relaciona tanto con las formas ópticamente activas - D(-) y L(+).

15

La patente británica nº 873.049 informa que las penicilinas con una fórmula general análoga a la fórmula I del presente invento, poseen una actividad antibacteriana particular contra los organismos gram-positivos y gram negativos. Además, pueden ser utilizadas con ventajas como correctores de piensos.

20

La considerable resistencia de éstos compuestos a la degradación ácida principalmente producida por los ácidos contenidos en los jugos gástricos, recomienda su administración por vía oral para uso terapéutico.

25

Este invento consiste en hacer reaccionar una sal orgánica del ácido 6-aminopenicilánico con los N-carboxi-anhidridos de los amino ácidos de la fórmula II, en



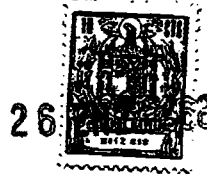
30 un medio adecuadamente hidratado con una conductividad
específica definida a baja temperatura no peligrosa pa
ra la actividad molecular de los antibióticos, incre-
mentando la cinética de la reacción por medio de un ca
talizador y condiciones físico químicas adecuadas.

35 Las sobresalientes características de nuestro in-
vento son las siguientes:

Como ya se ha informado en la literatura técnica
(Greenstein and Winitz. "Química de los amino ácidos"
Vol. II, John Wiley & Sons, Inc. N.Y.) los N-carboxi an
hidridos de los amino ácidos, incluyendo los del presen
40 te invento, exigen determinados expedientes para ser -
usados como agentes acilantes, debido a su marcada ines
tabilidad.

Este hecho limita de forma considerable su uso, en
especial a escala industrial. Se ha tratado de vencer
45 estos inconvenientes a través de diversos métodos, sien
do el más afortunado el rendimiento de la reacción aci
lante en un medio estabilizado por la adición de las -
adecuadas mezclas tamponadas. Los componentes de tales
mezclas, sin embargo, tan pronto como la reacción ha -
50 transcurrido, deben ser extraídos del medio (en el que
pueden interferir la recuperación de los antibióticos)
pasando la mezcla de reacción a través de resinas desio
nizantes muy activas, o a través de métodos similares.

Estas técnicas impiden que los N-carboxi anhídri
55 dos sean usados a una escala industrial, causando así
un decrecimiento en el rendimiento de las penicilinas.
El decrecimiento que tiene lugar cuando se usan las re



60 sinas desionizantes específicamente, puede deberse a los
fenómenos de absorción, que apenas pueden ser revertidos
a efectos prácticos. Hemos hallado que si, las reaccio-
nes acilantes entre los N-carboxi anhidridos de los an-
teriormente mencionados amino ácidos y el ácido 6-amino-
penicilánico tiene lugar en la presencia de la sal 2,4 -
lutidínica del último o de una sal de una base orgánica
65 análoga con una estructura cíclica, siendo la misma en
exceso como base libre, se obtiene una marcada acción -
catalítica.

70 El mecanismo de ésta acción catalítica no ha sido
explicado todavía completamente pero es sintomático que
los rendimientos de las reacciones de acilación compro-
bados por nosotros sean seguramente más altos que cuan-
do se usan diferentes bases salificadoras, de origen or-
gánico o inorgánico, teniendo, como en éste caso, una -
estructura cíclica, policíclica o líneal.

75 Además, el uso de 2,4 -lutidina o una base orgáni-
ca análoga de una estructura cíclica correspondiente,
superior en cantidad a la estoquiométrica, y empleaca -
como agente salificador para el ácido 6-aminopeniciláni-
co resulta ser más altamente eficaz como medio de tampo-
80 namiento en las reacciones de acilación del presente in-
vento. Esta acción tamponadora se desarrolla a un pH
variable entre 6,9 y 3, un valor que garantiza una bue-
na estabilidad de los N-carboxi anhidridos de los amino
ácidos empleados.

85 Las bases orgánicas de estructura cíclica que hemos
utilizado en el procedimiento, pueden ser extraídas al



90 final de la reacción, bajo previa salificación por medio de un mineral fuerte ácido, y la subsiguiente recuperación utilizando un disolvente inerte inmiscible en agua, en el que la penicilina obtenida sea prácticamente insoluble.

95 El uso de un disolvente inmiscible en agua, inerte, permite eliminar las sustancias que no han reaccionado adecuadamente, que se han polimerizado o descompuesto, solubilizándolas o aglomerándolas en una forma fácilmente filtrable.

100 En la fase acuosa así purificada y consecuentemente estratificada, la penicilina permanece en una concentración suficiente para permitir la cristalización en su punto isoeléctrico característico. Para llevar a cabo una reacción a temperaturas lo suficientemente bajas, a fin de evitar dañar a las delicadas moléculas recién formadas, hemos hallado que es muy importante extraer de la mezcla el dióxido de carbono formado; esto puede hacerse manteniendo la mezcla de reacción a un nivel mucho más bajo que el requerido para la saturación a temperatura normal de operación.

110 Con éste fin, utilizamos una corriente de nitrógeno absolutamente seco y libre de oxígeno, que se burbujea con finos hendidores en la mezcla de reacción enfriada a baja temperatura.

115 La mezcla se mantiene bajo vigoroso agitación y fuerte depresión (presión residual máxima equivalente a 60 mm. Hg). Además, se suspende en la mezcla de reacción un carbón activado absorbente que permite la completa extracción del dióxido de carbono desarrollado.



Al hacer ésto, es posible realizar la anterior reac
ción incluso en un medio hidratado débilmente, inerte,
de conductividad no específicamente alta, como se requie
120 re por la inestabilidad de los N-carboxi anhídridos de -
los anteriormente mencionados amino ácidos.

Las temperaturas de síntesis varían entre -10°C y
 -5°C , valores fácilmente obtenibles por la industria.

El procedimiento de recuperación y purificación de
125 las penicilinas semi-sintéticas obtenidas por éste in-
vento es muy simple y da como resultados altos rendimien
tos de productos con buena actividad microbiológica.

Los siguientes ejemplos ilustran completamente el -
presente invento, sin limitar el mismo, sin embargo.

130 EJEMPLO 1

Se disuelven 1,2 moles de N-carboxi anhídrido del
ácido DL-alfa-amino-fenilacético en tolueno, enfriando
la solución a -10°C .

Se prepara aparte una solución acuosa al 25% de 1
135 mol de ácido 6-aminopenicilánico (calculado al 100%) y
2 moles de 2,4 -lutidina; la solución obtenida se enfría
a -10°C . Las dos soluciones se mezclan bajo vigorosa -
agitación, manteniendo la temperatura a -10°C .

A la solución obtenida se le añaden un 2% de carbón,
140 previamente saturado con dióxido de carbono bajo tolueno.

Siempre bajo agitación, se burbujea una corriente
de oxígeno absolutamente seco y exento de nitrógeno -
por medio de un deflector de vidrio Jena poroso G 2, -
manteniendo la presión ambiente a unos 60 mm Hg. La -
145 reacción es seguida por medio de cromatografía (sobre
placas de gel silícico y utilizando como revelador una



solución alcohólica de nihidrina), hasta la desaparición de la mancha formada por el ácido 6-aminopenicilánico.

150 Se interrumpe el suministro de nitrógeno y la mezcla de reacción se lleva a la presión ordinaria, entonces a 0°C. La mezcla se acidifica con un 40% de ácido sulfúrico hasta pH 1,5; se añade una misma cantidad de butanol, agitando vigorosamente, se filtra con papel - filtro, y se deja estratificar. En la separación de la

155 fase orgánica, se lava con agua y después se descarga. Las fases ácidas orgánicas se combinan, se decoloran - con un 2% de carbón y se ajustan a pH 6 con un 30% de hidróxido de sodio. Después de permanecer durante 24 horas a 2°C. se filtra el sólido cristalino, se lava con

160 agua de hielo y se seca a unos 50°C en corriente aire.

Se obtiene un producto de apariencia muy blanca, ensayando iodométricamente al 83 al 85% de alfa-amino bencil penicilina anhidrosa, y conteniendo de un 12 a un - 15% de agua (determinada según Karl Fisher).

165 El producto, ensayado sobre una fina capa de gel - de sílice (espesor de 0,5 mm.) en cromato placas y revelado con butanol - agua - y ácido acético 40:50:10, y revelado con una solución alcohólica de nihidrina, de - una mancha única con Rf 0,35-0,4, idéntica al trihidra-

170 to de DL-alfa-amino bencilpenicilina muestreado.

$$[\alpha]_D^{21} = + 240^{\circ} \text{ (c 0,32 en H}_2\text{O)}$$

Análisis elemental: hallado C = 47,32 %

H = 6,45

N = 10,18

S = 6,72

175



calculado C = 47,6 %

H = 6,3

N = 10,4

S = 7,9

180

EJEMPLO II

Se procede según se indica en el Ejemplo I, utilizando el N-carboxi anhídrido del ácido N-alfa-amino-fenil acético.

185

El producto final, ensayado por análisis iodométrico y microbiológico y por cromatografía de capa fina, se muestra que es trihidrato de DL-alfa-amino bencilpenicilina.

EJEMPLO III

190

Se procede según se indica en el Ejemplo I, utilizando el N-carboxi anhídrido de DL-norvalina.

Se obtiene un producto que, ensayado por análisis elemental iodométrico y cromatográfico, muestra corresponder a la DL-alfa-amino butil penicilina.

Análisis elemental: hallado C = 47,25 %

195

H = 6,85

N = 13,75

S = 10,10

calculado C = 47,7 %

H = 6,63

200

N = 13,9

S = 10,6

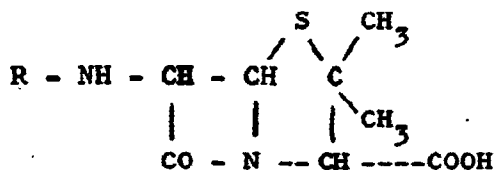
===ooo0ooo===



NOTA . - Se reivindica la propiedad de ésta Patente de Invención:

205

1) - Procedimiento para la preparación de penicilinas semi-sintéticas y sus sales no tóxicas, de fórmula general:



en la que R es un grupo acilo amino sustituido de la fórmula general:



210

en la que R¹ es ó H, ó -NH₂, ó COOH, ó un arilo mono- ó polisustituido, alquilo, aralquilo o un grupo heterocíclico, y R'' es -(CH₂)_n y n es un entero de 0 a 5.

215

2) - Procedimiento para la preparación de penicilinas semi-sintéticas y sus sales no tóxicas, de conformidad con la reivindicación 1, en el que el ácido 6-aminopenicilánico es hecho reaccionar con los N-carboxi anhidridos de los amino ácidos considerados.

220

3) - Procedimiento para la preparación de penicilinas semi-sintéticas y sus sales no tóxicas, de conformidad con la reivindicación 2, en el que el ácido 6-amino penicilánico es salificado con 2,4 -lutidina ó con una base orgánica cíclica análoga.

225

4) - Procedimiento para la preparación de penicilinas semi-sintéticas y sus sales no tóxicas, de conformidad con las reivindicaciones 2 y 3, en el que la 2,4 -lutidina o la base orgánica cíclica análoga está presente en



exceso como base libre y actúa como agente tamponador y catalizador.

230 5) - Procedimiento para la preparación de penicilinas semi-sintéticas y sus sales no tóxicas, de conformidad con las reivindicaciones 2, 3 y 4, en el que el medio de reacción tiene un grado de hidratación entre el 8 y el 12%.

235 6) - Procedimiento para la preparación de penicilinas semi-sintéticas y sus sales no tóxicas, de conformidad con las reivindicaciones 2, 3, 4 y 5, en el que la temperatura de la síntesis se mantiene entre -10°C y -5°C .

240 7) - Procedimiento para la preparación de penicilinas semi-sintéticas y sus sales no tóxicas, de conformidad con las reivindicaciones 2, 3, 4, 5 y 6, en el cual la presión atmosférica sobre la mezcla de reacción se mantiene a 60 mm. Hg., mientras que el nitrógeno de la mezcla seco y exento de oxígeno se subdivide por medio de burbujeo.

245 8) - Procedimiento para la preparación de penicilinas semi-sintéticas y sus sales no tóxicas, de conformidad con la reivindicación 7, en el que la mezcla de reacción final es acidificada a un pH entre 1 y 5, recuperada con disolvente inmiscible en agua, inerte, en el cual los reactivos no combinados, los productos de reacción secundaria descompuestos o polimerizados son solubles, mientras que las penicilinas obtenidas son casi insolubles.

250 9) - Procedimiento para la preparación de penicilinas semi-sintéticas y sus sales no tóxicas, de conformidad con la reivindicación 8, en el cual el disolvente iner-



255 te, inmiscible en agua es N-butil de alcohol de butilo secundario.

10) - "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PENICILINAS SEMI-SINTETICAS Y SUS SALES NO TOXICAS".

260 Esta Memoria Descriptiva consta de once hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 26 ENE. 1968

C. ALONADA
Por *[Handwritten Signature]*