

7-361



MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

5. Correspondiente al registro de Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, a favor de Don José ROBERT MESTRE, de nacionalidad española, residente en Barcelona, San Antonio M^a Claret, 158-164 - -

p o r

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE
UNA PENICILINA SEMISINTETICA"

=====

10. La patente tiene por objeto un nuevo procedimiento de obtención del α -amino-bencil-penicilina, o ácido 6-(α -amino-fenil-acetamido) penicilánico, y su sal sódica.

Los procedimientos conocidos en la actualidad para obtener penicilina semisintética tienen el inconveniente de poco rendimiento industrial.

15. Gracias al nuevo procedimiento este rendimiento se eleva pues se eliminan unas operaciones engorrosas.



5. Para la realización del nuevo procedimiento de obtención, se parte del Formil derivado del ácido α -amino-fenil-acético, el Cloruro de N,N' dimetil cloroformil-imino y el ácido 6-amino-penicilánico que permiten evitar el empleo de los cloroformatos de etilo, butilo, etc., pudiéndose efectuar toda la operación empleando como disolvente la misma dimetil formamida.

10. El formil derivado del ácido α -amino-fenil acético fué preparado la primera vez por E. Fischer (B. 41, 1287, 1908). Como es sabido E. Fischer logró la separación de los dos isómeros ópticos de este ácido, precisamente a través del N-formil derivado, en forma de sales de Cinconidina. El cloruro de N,N' Dimetil cloroformil-imino, fué preparado la primera vez por Arnold (Coll Ezbch. Chem. Com- m. 24, 4048, 1959) y el ácido 6-amino penicilánico fué preparado por Barchelor (Nature, 183, 237, 1959).-

15. La preparación del Cloruro de N,N' Dimetil-cloroformil-imino, se obtiene, según Arnold, haciendo reaccionar a baja temperatura el fosgeno sobre la dimetilformamida, empleando cualquier solvente anhidro e inerte frente al fosgeno. Como solvente puede emplearse indistintamente el cloroformo, el tetracloruro de carbono, el benceno o el tolueno.

20. Por tanto si a la solución del Cloruro de N,N'Dimetil-cloro-formil-imino obtenido, añadimos el ácido alfa-formil-amino-fenil acético, la función ácida se transforma en anhídrido y este anhídrido que se forma es susceptible de reaccionar con el ácido 6-amino-penicilánico resultando la alfa-N-formil-amino-fenil acetamida del mencionado ácido.

25. Una vez obtenido el formil derivado del mencionado

30.



ácido, se procede a la correspondiente hidrogenación, para lo cual en este procedimiento se emplea el carbón-paladio como catalizador, preparado según las indicaciones que indica Ralph Mozingo (Org. Syntheses, Coll, III, pag. 685), en la proporción del 10% de paladio por 90 de carbón.

5. Evidentemente la preparación que se describe puede ser efectuada del mismo modo con los isómeros ópticos del ácido α -N-formil-amino-fenil acético, en lugar de hacer la preparación con el ácido α -N-formil-amino-fenil acético racémico.

10. Con el fin de describir el invento, se cree conveniente presentar el siguiente ejemplo, no limitativo.

Se prepara una solución molar de N,N'Dimetil-formamida empleando como solvente un exceso de dimetil-formamida e introduciendo a -15° C fosgeno enfriado a -10° C hasta conseguir el aumento de peso de una mole de fosgeno. La adición se hará lentamente, procurando que la temperatura se mantenga a -10° C. Una vez preparada la solución de la N,N'Dimetil-cloro-formil-imino, se agrega, agitando, una mole de ácido alfa-amino-fenil-acético, poco a poco, en forma tal que la temperatura de la mezcla reaccionante no pase de -5° C. A la mezcla se añade, sucesivamente, agitando, una solución acuosa y concentrada de la sal sódica del ácido 6-amino-penicilánico, en la proporción de una cantidad molar de dicho ácido. Se mantiene la temperatura, durante la adición de la solución del ácido 6-amino penicilánico, que no sea superior a 0° C y una vez añadida toda la sal sódica se continúa agitando durante una hora a temperatura ambiente, controlando el pH de la mezcla reaccionante, procurando que éste se mantenga entre 6 y 7, añan-



2211

diendo bicarbonato sódico si fuera necesario. Se extrae con éter, se deshecha el éter y la fase acuosa, se acidifica hasta pH 3 (Congo) con ácido clorhídrico y se extrae con éter la penicilina formada. La fase etérea, lavada con agua, se suspende en agua y se agrega una solución de sosa N, hasta pH 6,5. Se separa la fase etérea, que se desecha y la fase acuosa se congela llevándola a sequedad en el liofilizador.

5. Se obtiene un polvo amarillo constituido por la sal sódica del ácido ($-\alpha$ -N-formil-amino-bencil) penicilánico. Este ácido se purifica cristalizándolo del agua + acetona. La sal pura se disuelve en agua y se procede a la reducción catalítica mediante carbón-paladio en presencia de Hidrógeno, a la temperatura y presión ordinaria.

10. Una vez terminada la reducción (en cuanto no se aprecia ya absorción de Hidrógeno), se filtra el catalizador y se evapora el filtrado a sequedad, mediante liofilización, obteniéndose la sal suficientemente pura para uso farmacéutico en preparaciones por vía oral. Para preparaciones inyectables, la sal debe ser purificada una vez más por cristalización de una mezcla de agua-acetona, enfriando a -10°C .

15. Habiéndose descrito ampliamente la naturaleza del invento, así como su realización en la práctica, se hace constar que el mismo es susceptible de variaciones de detalle, sin que por ello se altere su principio fundamental que constituye la esencia de la invención.

20.

25.

22.5



N O T A

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

5. 1ª.- Procedimiento para la obtención de una penicilina semisintética, caracterizado por el hecho de que se prepara una solución molar de N,N'Dimetil-formamida empleando como solvente un exceso de dimetil formamida e introduciendo a -15°C fosgeno enfriado a -10°C ., hasta conseguir el
10. aumento de peso de una mole de fosgeno, realizando la adición, lentamente, procurando que la temperatura se mantenga a -10°C ., obtenida la solución de la N,N'Dimetil-cloroformil-imino, se agrega, agitando, una mole del ácido alfa-amino-fenil-acético soluble en el exceso de dimetil formamida, poco a poco, en forma tal que la temperatura de la
15. mezcla reaccionante no pase de -5°C ., a la que se le añade luego, agitando, una solución acuosa y concentrada de una mole de salsódica del ácido 6-amino-penicilánico, a una temperatura no superior a 0°C y una vez añadida toda la
20. sal sódica se continua agitando durante una hora a temperatura ambiente, controlando el pH de la mezcla reaccionante, procurando que éste se mantenga entre 6 y 7, añadiendo bicarbonato sódico si fuere necesario; se acidifica hasta pH 3 (Congo) con ácido clorhídrico, se extrae con éter la
25. penicilina formada y la fase etérea es lavada con agua, se suspende la fase etérea en agua y se agrega una solución de sosa N, hasta pH 6,5, conseguido lo cual se separa la fase etérea que se desecha y la fase acuosa se congela llevándola a sequedad en el liofilizador, obteniéndose un polvo
30. amarillo constituido con la sal sódica del ácido (α -N-for-

22.5.68



- mil-amino-bencil) penicilánico, procediéndose a purificar esta sal cristalizándola del agua + acetona y la sal pura se disuelve en agua y se procede a la reducción catalítica mediante carbón-paladio en presencia de hidrógeno, a la
5. temperatura y presión ordinaria y una vez terminada la reducción se filtra el catalizador y se evapora el filtrado a sequedad, mediante liofilización, obteniéndose la sal suficientemente pura para uso farmacéutico en preparaciones por vía oral, mientras que para preparaciones inyectables,
10. la sal debe ser purificada una vez más por cristalización de una mezcla de agua-acetona, enfriando a -10°C.

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA PENICILINA SEMISINTÉTICA.

Según se describe y reivindica en la presente Memoria descriptiva, que consta de seis hojas foliadas y escritas por una sola cara.

Madrid, a 22 de Junio de mil novecientos sesenta y ocho.

P.A.,
Antonio Aricho
p.p.