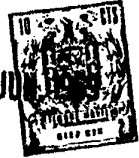


368317

13 JUN



SECCION TECNICA
D. A. G. S. P. C.
Clase C. 07
SUSCLAS. D

M E M O R I A D E S C R I P T I V A
= = = = =

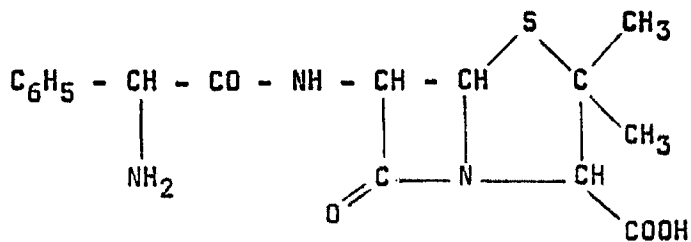
Correspondiente a una patente de invención por 20 años, a favor de DON MIROSLAW ZLOLNISKI KRASNOSLAWSKI, de nacionalidad boliviana, con domicilio en MADRID, P^a de Pintor Roales n^o 72, por PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE AMINOPENICILINAS

- - - - -

La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de aminopenicilinas, en particular, la D-(-)- α -aminobencil-penicilina-I, antibiótico con elevada actividad y de gran valor en el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

13 JUN 1963

10



15

20

En la literatura se encuentran varios procedimientos de síntesis de estas penicilinas o de penicilinas análogas, todos ellos protegidos por patentes de diferentes autores y firmas. De una manera general, esos procedimientos consisten en la reacción del ácido 6-aminopenicilánico con los cloruros, bromuros o anhídridos del radical acilo que se pretende introducir. Otros métodos fueron igualmente descritos, en los cuales se utilizan anhídridos mixtos, azidas, β -lactonas, ésteres activados, carbodihimidas, etc.

25

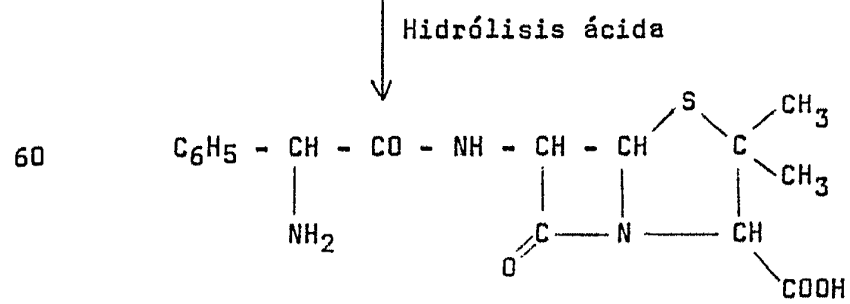
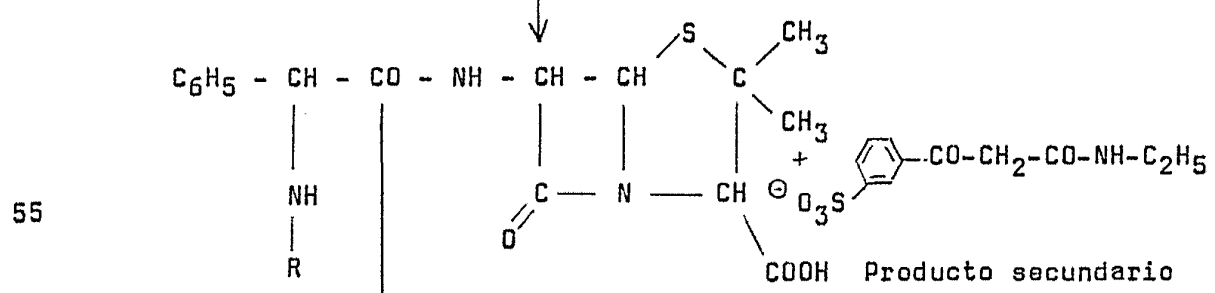
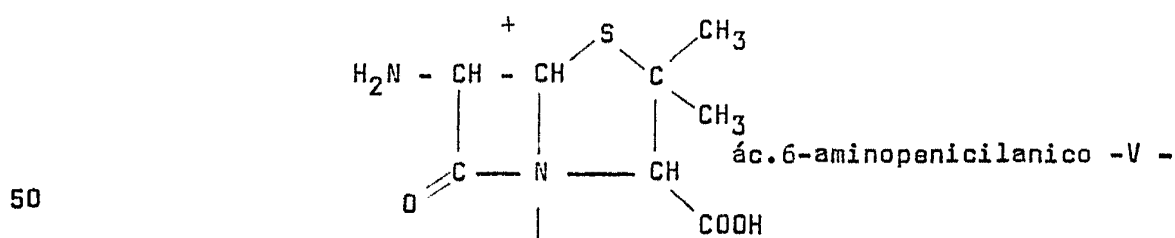
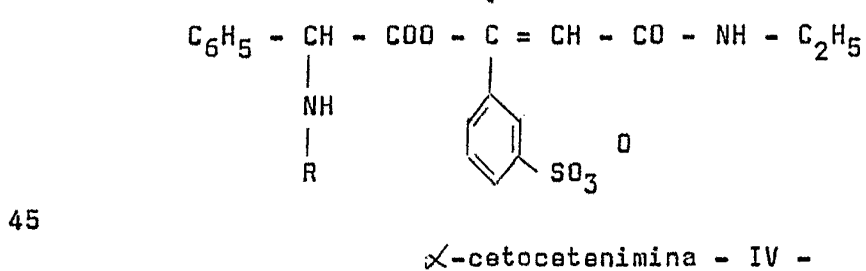
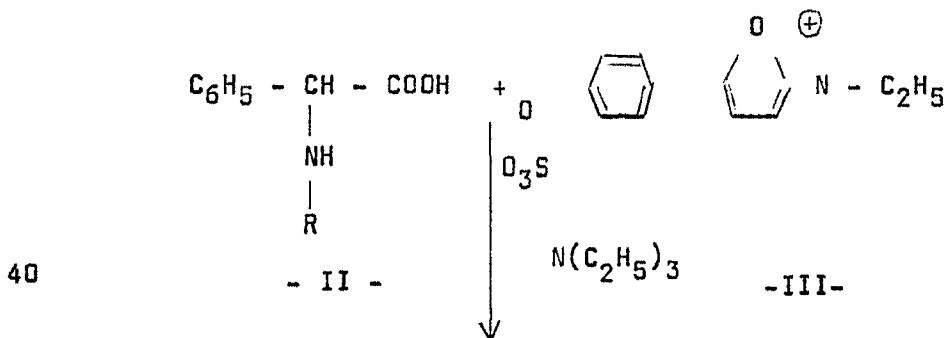
En el procedimiento de síntesis de la presente invención se utiliza como agente de condensación una α -cetocetenaimina obtenida por reacción de un derivado sustituido de la D- α -fenilglicina con una sal de isoxazólio (R.B. Woodward y R. A. Dlofson - J. Am. Chem. Soc. 83, 1007 (1961) - R. B. Woodward, R. A. Dlofson y H. Mayer - J. Am. Chem. Soc. 83, 1010 (1961), sobretodo el N-etil-5-fenil-isoxazólio-3-sulfenato-III.

30

La síntesis se realiza así en las siguientes fases:

35





D-(-)- α -aminobencilpenicilina - I -



65 Las sales de isoxazólio son sintetizadas fá-
cilmente, utilizando métodos conocidos y divulgados en
la literatura (L. Claisen y R. Stock: Ber. 24, 130
(1891) -H. Meermain et. al.: J. Prakt, Chem., 154, 83
(1939)); el producto arriba indicado puede obtenerse
de fuentes comerciales.

70 La protección del grupo amino de la D- α -fenil
glicina puede obtenerse por diferentes procesos, abunda-
tamente documentados en la literatura (R. A. Boissonas:
Advances Org. Chem. 3, 159 (1963) - J. F. W. McOnie:
Advances Org. Chem. 3, 191 (1963); se obtuvieron los me
75 jores resultados cuando se utilizaron como grupos pro-
tectores el tritilo (trifenilmetilo) $(C_6H_5)_3 C -$ y el
acetilacetonilo $CH_3-CO-CH_2 -CO$, cuya remoción por hidró-
lisis ácida es particularmente fácil y rápida; sin em-
bargo, pueden utilizarse otros grupos, como el bencilo-
80 xicarbonilo $C_6H_5-CH_2-O-CO$, cuya remoción exige el recur-
so a una hidrogenólisis catalítica.

El medio reaccional para la reacción de con-
densación debe ser esencialmente no acuoso e inerte:
tetracloruro de carbono, dicloruro de metileno, cloro-
85 formo, acetona, acetonitrilo, nitrometano, tetrahidro-
furano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, etc. son -
disolventes adecuados para el efecto.

La reacción puede realizarse en una extensa
gama de temperaturas con un limite superior de 30-40°C;



90 el periodo de reacción es inversamente proporcional
a la temperatura, pero el rendimiento y la actividad
del producto son tanto mejores cuanto más baja es -
aquella.

95 Los ejemplos siguientes ilustran la aplica-
ción práctica del presente método.

EJEMPLO I

Disulvense 38,3 gramos de N-tritil-D- α -fenil-
glicina (0,1 moles) en 500 ml de acetonitrilo, conte-
niendo 7,1 gramos de trietilamina (0,1 moles) y adicio-
nase a esta solución una suspensión de 25,3 gramos de
100 N-etil-5-fenilisoxazólio 3-sulfenato (0,1 moles) en el
mismo disolvente. Agitase la mezcla a la temperatura
ambiente hasta disolución completa y enfríase seguidamente
hasta aproximadamente 0° C; adjuntanse después, en peque-
ñas porciones y durante 1 hora, 21,6 gramos de ácido
105 6-amino-penicilánico (0,1 moles) y más 7,1 g. de trieti-
lamina en 200 ml. de acetonitrilo. La solución es mante-
nida a la temperatura indicada y con fuerte agitación du-
rante 20 horas, dejándose seguidamente alcanzar la tem-
110 peratura ambiente. En el total, el período reaccional es
de 24 horas aproximadamente. Después de este periodo fil-
trase cualquier precipitado que pueda existir y el disol-
vente es removido a presión reducida, dejando un residuo
sólido que es triturado con agua para separar el produc-
115 to secundario de la reacción. Filtrase el producto obte-
nido y retomase el residuo con 1 litro de metanol al cual



120 se han añadido 10 ml. de HCl 2N. Agitase la solución durante dos horas y en seguida neutralizase a pH ~ 7 con trietilamina. Concentrase entonces a presión reducida, obteniéndose un precipitado que se lava con agua y se seca. Este precipitado es constituido por D-(-)- α -aminobencilpenicilina bruta, con una pureza de 80% aproximadamente, Después de la purificación se obtienen 20,5 gramos de antibiótico puro (rendimiento ~41%).

125 Calculado para $C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$ - C: 47,63% H:6,24% N:10,41%

Encontrado (corregido) - C: 47,50% H:6,48% N:10,20%

Otros datos analíticos: $[\alpha]_D^{20} = -281^{\circ} C$ (en agua) $C = 0,25$

Actividad biológica -98,5%

130 EJEMPLO II

Disuélvense 22,5 gramos de N-acetonil D-fenilglicina (0,1 moles) en 500 ml. de nitrometano conteniendo 7,1 gramos de trietilamina (0,1 moles) y adicionase a esta solución una suspensión de 24,4 gramos de N-metil-5-fenilisoxazólio 3-sulfonato (0,1 moles) en 150 ml. del mismo disolvente.

135 Agitase la mezcla a la temperatura ambiente hasta disolución completa y enfriase en seguida hasta 5 $^{\circ}$ C. Seguidamente adjuntanse, en pequeñas porciones y en el espacio de 1 hora, 21,6 gramos de ácido 6-amino-penicilánico (0,1 moles) y más 7,1 gramos de trietilamina en 200 ml.



de nitrometano.

La solución es mantenida a la temperatura indicada con fuerte agitación durante 18 horas, dejándose en seguida alcanzar la temperatura ambiente.

En el total el periodo de reacción fué de 22 horas.

Después de este período filtrase cualquier residuo que mientras se haya formado y concentrase la solución a presión reducida hasta obtener precipitación. El residuo es agitado con agua durante 30 minutos y después es filtrado y suspendido en 1000 ml. de ácido acético 2N, manteniéndose en agitación por más de media hora. Filtrase el producto obtenido, que es constituido por D-(-)- α -aminobencilpenicilina bruta con una pureza de 85%. Después de la purificación se han obtenido 22 gramos del antibiótico puro, cuyos datos analíticos coinciden con los presentados en el Ejemplo I:

EJEMPLO III.

5,84 gramos de N-carbobenzoxi-aminobencilpenicilinato de trietilamonio, obtenidos por procesos análogos a los descritos en los ejemplos anteriores, son suspendidos en 500 ml. de agua y adicionase lentamente HCl 1N hasta pH3. Agitase durante 1 hora y llevase a pH 7 con trietilamina y después evaporase hasta la seca. El residuo es retomado con 100 ml. de metanol al cual se adicionan 5 gramos de catalizador de paladio en carbono



170 a 30% previamente activado por procesos comunes. En seguida pasase hidrógeno a la presión normal durante 1 hora y media y después se filtra el catalizador y se evapora la solución a presión reducida, obteniéndose, como residuo, D-(-)- α -aminobencilpenicilina con una pureza de 52%.

175 Después de la purificación se obtuvieron 1,5 g. de antibiótico puro, cuyos datos analíticos corresponden a los presentados en el Ejemplo I.

EJEMPLO IV.

180 Prepárase una solución conteniendo D-(-)- α -aminobencilpenicilina (14,84g.) según el proceso descrito en el Ejemplo I, pero en el que, en vez de neutralizarse con trietilamina, se añade soda cáustica hasta pH 9,5, manteniendo la temperatura a 62 C. Juntase una solución acuosa de 7,20 g. de diacetato de dibencil-etilendiamina con agitación constante. Pasados 10 minutos, 185 el producto obtenido es removido por filtración, lavado con acetona-água y secado en estufa de vacío a 35-402. La sal obtenida tiene la composición $(C_{16}H_{19}N_3O_4S)_2 C_{16}H_{20}N_2$, funde a 122-72 y es practicamente insoluble en el agua y en los disolventes orgánicos más comunes.

190

REIVINDICACIONES

12 Procedimiento de síntesis de aminopenicilinas, caracterizado por la preparación de aminobencilpenicilinas de fórmula,



13

368,317

220 anteriores, caracterizado por realizarse esta reacción a temperaturas entre -20° y $+30^{\circ}$ C, dependiendo el período reaccional de la temperatura a que se opera.

225 6^a Procedimiento de síntesis de aminopenicilinas, caracterizado por un proceso de aislamiento de las aminobencilpenicilinas obtenidas según las reivindicaciones 1 a 5, por precipitación del producto de la reacción por medio de diacetato de N,N'-dibenciletileno-diamina.

7^a PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE AMINOPENICILINAS.

230 Todo ello, según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de diez hojas mecanografiadas por una sola de sus caras y debidamente numeradas.

Madrid, 13 de junio de 1.969

VICENTE OCHOA
P.P.

