

R-1198-15

369916



SECCION TECNICA	
REGISTRACION	
EXPL. C-07	AGI
UBCLASE D	K

369916

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España, sus territorios y plazas de soberanía, a favor de:

D. ANTONIO LUIS PALOMO COLL

de nacionalidad española, domiciliado en Barcelona, calle Maestro Pérez Cabrero núm.7 relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BENCILPENICILINAS ALFA-SUSTITUIDAS"

CANCELADO

369916



MEMORIA DESCRIPTIVA

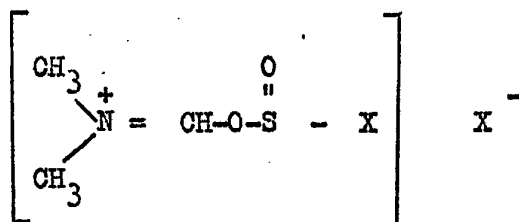
5. La presente invención, según se indica en su enunciado, se refiere a un procedimiento de obtención de bencilpenicilinas alfa-sustituidas, cuyos productos corresponden a la familia de las penicilinas, con propiedades de antibiótico, de utilidad en medicina y veterinaria. - - - - -

10. El objeto de la presente invención, consiste en un nuevo proceso para obtener bencilpenicilinas alfa-sustituidas, preferentemente alfa-carboxi, alfa-metoxi, y alfa-fluor, entre otros posibles compuestos, tales como alfa-fenil, alfa-metil, etc., siendo esencial y fundamental del procedimiento que se describe, la utilización directa de los ácidos fenilacéticos alfa sustituidos, como los descritos por Mosher y colab. (J. Org. Chem. 2797,1967). Sin necesidad de preparar y asilar previamente los cloruros de ácido, o anhídridos mixtos por los métodos usuales, descritos en la literatura y que no siempre se han mostrado útiles en los procesos de acilación. - - - - -

15.

20.

25. Para lograr la preparación de bencilpenicilinas alfa-sustituidas, a partir directamente de los ácidos o sus sales, tal como se ha mencionado anteriormente, se procede a la combinación del ácido relacionado, con el N,cloruro-clorosulfito de dimetilformiminio, de formula general



siendo X un átomo de bromo o fluor; ahora bien, preferentemente se selecciona el reactivo cuando X es un átomo de cloro, excepto cuando por ejemplo en el caso de los ácidos mandélicos, se desea obtener los alfa-bromo o alfa-fluor fenilacéticos opticamente activos y racemo.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- En la patente española núm. 361.743 se describe la preparación del reactivo y sus aplicaciones a la preparación de algunas bencilpenicilinas, siguiendo una técnica análoga y utilizando los bromuros de tionilo o fluoruro de tionilo cuya preparación se halla descrita en la literatura, resulta fácil y práctica la obtención del correspondiente reactivo, para ser utilizados inmediatamente. La combinación de un ácido con estos N, halo-halosulfitos de dimetilformiminio, se realiza por simple adición del compuesto carboxílico con agitación y a temperaturas de -30 a 25° , con tiempos de reacción que varían de 0,5 a 2 h dependiendo de la naturaleza del ácido y de la temperatura de trabajo. Solventes adecuados, son todos los conocidos y usuales en química orgánica pudiendo ser seleccionados el cloroformo, dicloroetano, cloruro de metileno, benceno, dioxano, dimetilformamida, hexa-metilfosforotriamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo entre otros, pero procurando siempre que se hallen exhentos de humedad, o en su caso destruirla previa-



mente, incluso mediante la cantidad calculada de reactivo. - - - - -

Para la posterior combinación con el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) es suficiente adicionar gradualmente, el producto de la reacción del ácido y el reactivo, sobre una suspensión de 6-APA en un disolvente inerte, junto a suficiente base orgánica terciaria para neutralizar el ácido mineral liberado, ya sea el ácido clorhídrico o bromhídrico o fluorhídrico. Finalmente la bencilpenicilina alfa-sustituida, se aísla de la fase orgánica, lavada primero con agua, luego secada con sulfato sódico anhidro y evaporado el disolvente a presión reducida. Si se desean obtener las sales sódicas, es suficiente con adicionar 2-etilhexanoato sódico y por filtración del precipitado o evaporación del solvente se aíslan del medio de reacción. - - - - -

Resultados definidos por el nuevo proceso y que pueden considerarse sorprendentes, son la inalterabilidad de la actividad óptica del ácido utilizado, las condiciones operativas experimentales tan suaves o moderadas que permiten por ejemplo en el caso del ácido D(-) alfa metoxifenilacético, cuyo cloruro de ácido se descompone rápidamente (K. Freudember y colab.; Liebigs Ann. Chemie, 501, 218, 1933), el obtener la correspondiente bencilpenicilina y en el caso de ácidos malónicos, lograr mediante la combinación con el reactivo un intermedio, que tratándose del ácido fenilmalónico permite pre-

369916

30 JJ



parar directamente la alfa-carboxi-bencil-penicilina. Con el ácido L (+) mandélico y el N, bromuro, bromosulfito de dimetilformiminio, resulta el ácido D (-) alfa-bromofenilacético y con el N, fluoruro-fluorosulfito de dimetilformiminio se obtiene el D(-)alfa-fluorfenilacético, que se combinan con el ácido 6-APA para dar lugar a la formación de las respectivas bencilpenicilinas alfa sustituidas. - - - - -

Para facilitar las ideas precedentemente expuestas, se describen seguidamente unos ejemplos ilustrativos de la invención, todos los cuales deben considerarse desprovistos de todo alcance limitativo respecto de la protección legal que se solicita. - - - - -

EJEMPLO I°

15. D(-)alfa-fluorbencilpenicilina. A una solución de 9,77 g de N, fluoruro-fluorosulfito de dimetilformiminio en 15 ml de cloruro de metileno, preparada con 0,06 mol de fluoruro de tionilo y 0,06 mol de dimetilformamida a -10°, se adiciona en porciones, 3,04 g de ácido L(+) mandélico y se mantiene agitando durante dos horas a -5° a 0°. A continuación se vierte gradualmente sobre una suspensión de 4,32 g ácido 6-aminopenicilánico en 75 ml de cloruro de metileno a -5°, controlando el pH por adición simultánea de trietilamina. Luego se continua la agitación durante dos horas más y se añaden 50 ml de acidulada; se decanta la fase orgánica que después de ser lavada con más agua y secada con sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente a

- 7 369916



presión reducida y el residuo se digiere varias veces con n-hexano, resultando 5,8 g de la penicilina del epigrafe y pureza del 88%, controlada mediante contraste con una muestra patrón de penicilina. Presenta distinto valor de R_F al de los productos de partida, inhibiendo el desarrollo de un cultivo de *Staf. aureus*. - - - - -

EJEMPLO II

Alfa-carboxi-bencilpenicilina . A una suspensión de 3,60 g de ácido fenilmalónico en 15 ml de cloruro de metileno, se adicionan en unos 15 a 30 m, una solución de 3,90 g de N, cloruro-clorosulfito de dimetilformiminio en 5 ml. de cloruro de metileno, controlando la temperatura entre cero y 10° . Luego se tiene en agitación unas seis horas, resultando una solución que se vierte gradualmente en unos 30m, sobre una suspensión de 4,32 g de ácido 6-aminopencililánico en 50 ml de cloruro de metileno y 10 ml de trietilamina, enfriando exteriormente de -5 a 0° . Luego se deja alcanzar la temperatura ambiente y se tiene agitando durante 1h a $15-20^{\circ}$. Enfriando, se añaden 50 ml de agua acidulada, y después de agitar y ajustar el ph^{\ddagger} 5, se decanta la fase orgánica, seca con sulfato sódico y evapora el disolvente a presión reducida. Resultan 7 g de aceite que se disuelven en metilisolutilcetona, se adicionan 20 ml de solución de etil-butilacetato sódico 2l 33% en la anterior cetona y después de enfriar en baño frigorífico, se filtra el precipitado blanco de sal sódica, que se lava con eter etílico y seca, resultando la

-369916^{-26 JUL}



5. α -carboxibencilpenicilina con una pureza del 98%=calculada por el ensayo de hidroxilamina frente a un patrón de penicilina. El compuesto presenta un valor de R_F , se registra la banda a 1 correspondiente a la función amida del anillo de p_3 -lactama. - - - - -

EJEMPLO III

10. D(-) alfa-metoxibencilpenicilina . A una solución de 3,90 g de N-cloruro, cloroalulfito de dimetilformiminio en 10 ml de cloruro de metileno, se adicionan a cero grados, 3,32 g de ácido D(-) alfa-metoxifenilacético, preparado según el método de Mckenzie y Wzen, (J. Chem. Soc., 97,484,1910) y después de lograr la solución se tiene 0,5h a 5°. A

15. continuación se vierte gradualmente sobre una suspensión de 4,32 g de ácido 6-aminopenicilánico en 50 ml de cloruro de metileno y 8 ml de trietilamina, controlando la temperatura a cero grados. Luego se mantiene en agitación durante 1,5 h; seguidamente se vierten, 50 ml. de agua acidulada, ajustando a ph 5. Se decanta la fase orgánica, seca y evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se macera con n-heptano, dando 6,8 g de un producto sólido y pureza del 95%, determinada por ensayo con hidroxilamina. El compuesto presenta un valor de R_F diferente al de los productos de partida y una banda a 1780 cm^{-1} correspondiente a la función del anillo

20. de p_3 -lactama. - - - - -

25.

EJEMPLO IV

D(-) alfa-bromobencilpenicilina. Según ele ejemplo núm 1



y utilizando N, bromuro-bromosulfito de dimetilformiminio, se aísla del compuesto del epígrafe, presentando distinto valor de R_F que los productos de partida. - - - - -

EJEMPLO V

5. (+) Alfa-trifluorometil-bencilpenicilina. De acuerdo a la técnica descrita por Moshes y colab. para la preparación de ácidos fenilacéticos y con N,cloruro-clorosulfito de dimetilformiminio usando ácido (+) alfa-trifluorometil-fenilacético y, siguiendo los ejemplos, primero, segundo y tercero, resulta la correspondiente bencilpenicilina que muestra un registro en el infrarrojo aproximadamente entre 1760 y 1785 cm^{-1} y que corresponden al anillo de beta-lactama (Bellamy, IR-Esprectro of Complex Molecules, Londres 1962 pag. 214). - - - - -
- 10.

15. EJEMPLO VI

- Alfa carboalcohixi-bencilpenicilinas. Siguiendo el ejemplo 2º de la patente española núm. 367.136, se preparan hemies-teres bencilicos del ácido fenilmalónico y utilizando la misma técnica con el ácido 6-amino penicilánico, en lugar de alfa-aminobencilpenicilina, resultan los productos co-respondientes del epígrafe. En lugar de N, cloruro-cloro-sulfito de dimetilformiminio, y usando el N,bromuro-bro-mosulfito de dimetilformiminio, se obtienen los productos del epigrafe. Todos los compuestos resultantes presentan un
- 20.
25. valor de R_F diferente al de los productos de partida. - - - - -

Descrita convenientemente la invención, se hace

369916

26 JUL



constar que en la misma podrán introducirse cuantas varian-
tes de detalle aconseje la experiencia, siempre que con
ello no se desvirtúe su esencialidad que es la que se
concreta y resume en las siguientes reivindicaciones. - -

5.

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España,
y todos sus territorios y plazas de soberanía, las si-
guientes: - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

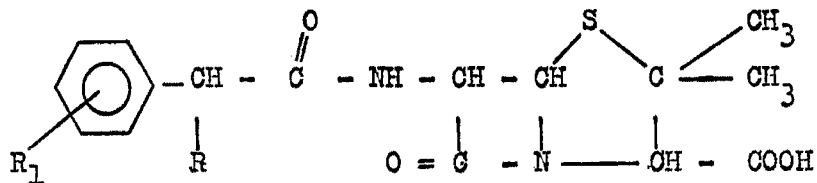
10.

1.- Procedimiento de obtención de bencilpenici-
linas alfa-sustituídas, caracterizado por adicionar un
ácido+fenilacético alfa-sustituído a un N,halo-halosulfito
de dimetilformiminio y el producto de esta combinación
se vierte sobre una suspensión o solución de ácido

15.

6-aminopenicilánico, en presencia de una base orgánica
terciaria, para obtener un compuesto de la fórmula gene-
ral siguiente:

20.



25.

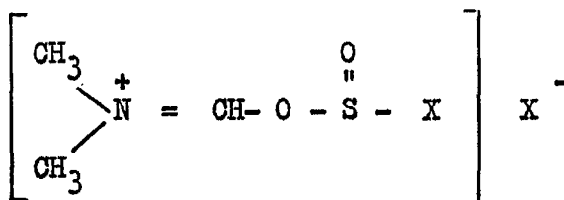
en la que R₁ es hidrógeno o un grupo cualquiera de la
serie NO₂, CH₃, halógeno, NH₃, ocupando las posibles por-
ciones del anillo aromático y R un fenilo, metilo, metoxi
fluor carboxi. - - - - -

2.- Procedimiento de obtención de bencilpenici-
linas alfa-sustituídas, según la anterior reivindicación



caracterizado por la preparación de un N,halo-halosulfito de dimetilformiminiá, mediante la combinación de un haluro de tionilo y dimetilformamida para obtener el compuesto de la siguiente fórmula general:

5.



10. en la que X representa un átomo de fuor, cloro o bromo, el cual con ácidos fenilacéticos alfa-sustituídos, origina un intermedio activo, que se combina con ácido 6-amino penicilánico, para obtener los fompuestos de fórmula general, especificado en la 1ª reivindicación.

15. 3.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BENCILPENICILINAS ALFA-SUSTITUIDAS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

26 JUL 1969
[Handwritten signature]