



380797

16

380797

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE 607
SUBCLASE d

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

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

G E M A, S. A.

entidad de nacionalidad española, domici-
liada en Barcelona, calle Balmes, núm. 348,
relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS
6-AMINO-PENICILANICO Y 7-AMINO-CEFALOSPORANICO"

=====

380797

380797



MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se contrae, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento para la preparación de ácidos 6-amino-penicilánico (6-APA) y 7-amino-cefalosporánico (7-ACA), ambos útiles para la síntesis de antibióticos de la familia de las penicilinas y cefalosporinas. - - - - -

En la literatura científica y técnica se han descrito numerosos métodos de preparación de estos aminoácidos, por procedimientos bioquímicos basados en procesos de fermentación. Recientemente Bickel y colab. (Helv. Chim. Acta; 51, 1118, 1968), han logrado el desdoblamiento de la cefalosporina mediante la acción del pentacloruro de fósforo, para obtener el ácido 7-amino-cefalosporánico. Una técnica análoga se utiliza para el desdoblamiento de la Penicilina G, en la preparación del ácido 6-amino-penicilánico. - - - - -

Estos métodos adolecen del inconveniente de la elevada proporción de ácidos fuertes, liberados durante el proceso de alcoholisis, debidos al pentacloruro de fósforo, causando reacciones fuertemente exotérmicas, que ocasionan gran consumo de frigorías y la necesidad de utilizar una elevada cantidad de bases orgánicas para neutralizar los ácidos. Fácilmente se producen pérdidas de rendimiento en el aminoácido, si se manipula a temperaturas moderadas, debido a transposiciones o deficiencia en el desdoblamiento. - - - - -

380797



16 JUN

Las dificultades anteriores y el hecho de haberse recientemente hallado por Feinberg (Int. Arch. Allerg. y Appl. Immunol. 33(5), 439-43, 1968), intensas alergias a los an-

5.

tibióticos de semisíntesis, de estas familias, provocadas por la presencia de proteínas conjugadas en el 6-APA y que se encuentran como penicilina-proteína conjugadas en los productos de transformación, justifica el desarrollo de nuevos métodos para la preparación de los aminoácidos 6-APA y 7-ACA, libres de tales impurezas, características de grupos peniciloilamino, detectables por métodos de diálisis y gel filtración, que originariamente pueden contaminar a la penicilina y cefalosporina de partida, actualmente obtenidas mediante procesos de fermentación. - - - - -

10.

Desde muy antiguo es conocido que el pentacloruro de fósforo reacciona con amidas de ácidos carboxílicos para formar cloruros de imidoilo, producidos por dehidrocloración de los cloruros de iminio intermedios, producida por tratamiento térmico, o bien por la presencia de bases orgánicas terciarias. También es sabido que los cloruros de imidoilo y por la acción de alcoholes, se desdoblan en el éster correspondiente a la fracción ácida de la amida y en la correspondiente amina. Todos estos aspectos de la química de los haluros de imidoilo, han sido extensamente tratados por H. Ulrich (The Chemistry of Imidoil Halides. Plenum Press. New York, 1968 p. 55). - - - - -

15.

20.

25.

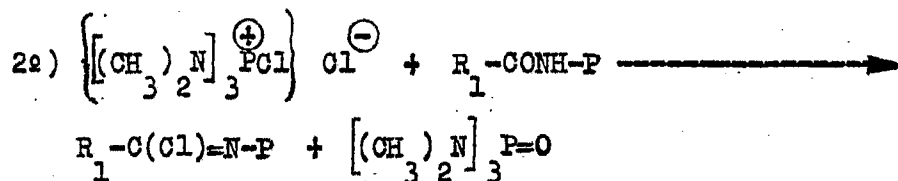
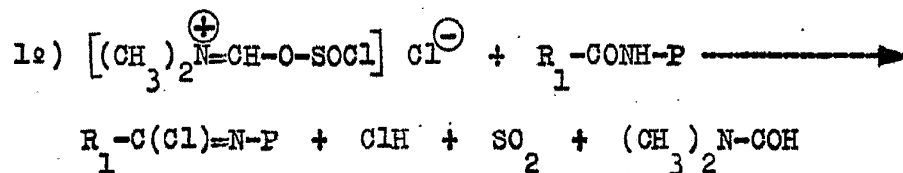
Con fundamento en el anterior conocimiento de que una amida puede ser desdoblada, a través del cloruro de imidoilo,

380797



previa transformación en imino éter, por la presencia de bases y alcoholes, se han descubierto ahora, nuevos agentes capaces de formar cloruros de imidoilo con la penicilina y cefalosporina. - - - - -

- 5. El procedimiento consiste en hacer reaccionar una penicilina o cefalosporina, según se desee obtener el 6-APA o el 7-ACA, con el N-cloruro-clorosulfito de dimetilforminio o con el cloruro de tris(dimetilamino)clorofosfonio, para originar los correspondientes cloruros de imidoilo, de acuerdo con las siguientes ecuaciones químicas:



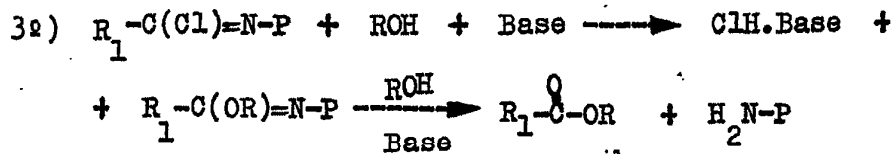
- 15. Las transformaciones anteriores se realizan en presencia de una base terciaria para eliminar el ácido liberado, en forma de sal, desplazando la reacción a favor del cloruro de imidoilo, expresión en la que R_1 representa un resto de radical ácido y P la fracción de molécula correspondiente al ácido penicilánico o cefalosporánico. Por la estequiometría de la reacción, se deduce que al menos un equivalente de base orgánica terciaria, se precisa para la neutralización, si bien, tanto en la secuencia 1ª como en la 2ª, se liberan dimetilformamida y hexametilfosforotria-
- 20.

580797

16 JUN. 1970



mida, de naturaleza básica y favorables al proceso, captando un equivalente de ácido y regulando el pH del medio. La alcoholisis del cloruro de imidoilo, se verifica de acuerdo a la secuencia 3ª.



5. Liberando el aminoácido y el éster o en su defecto un ortoéster que posteriormente es degradable por acción hidrolítica del agua que al final se introduce en el sistema para eliminar las sales formadas. - - - - -

10. Para evitar el ataque de los reactivos al grupo carboxílico de la penicilina y cefalosporina, éste se protege mediante la formación de un éster, fácilmente hidrolizable, con objeto de regenerar al final del tratamiento, nuevamente la función ácido, siendo útiles para este fin, los métodos de protección descritos en la literatura, especialmente los ésteres silílicos. - - - - -

15. La preparación de los reactivos que se usan para el objeto de la invención, en la presente memoria, han sido descritos en la Pat. Espñ. nº 361.743 y el compuesto de fosfonio de acuerdo al método de Nuth y Vetter (Chem. Ver., 98, 1985, 1965). Ambos son asequibles, mediante las técnicas usuales, utilizando productos económicos e industriales.

20. Para facilitar la comprensión de las ideas precedentes se describe seguidamente unos ejemplos de realización de la

380797

16 JUN.



presente invención, los cuales, dado su carácter puramente ilustrativo, deberán ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto de la protección legal que se recabá. - - - - -

5. EJEMPLOS

I.- Acido 6-Aminopenicilánico.-

10. A una suspensión de bencilpenicilina sódica (3,566 g, 1 cmol) en 40 ml de cloruro de metileno, se adiciona trimetilclorosilano (2,172 g, 2 cmol) y quinoleina (4 cmol), manteniendo la mezcla en agitación durante una hora a temperatura ambiente. La solución resultante se enfría a -30°C y se adiciona gradualmente el cloruro de tris(dimetilamino) clorofosfonio (3,511 g, 1,5 cmol) en cloruro de metileno, agitándose durante 3 horas. A continuación se procede a la

15. adición gradual de alcohol butílico (10 ml), dejando alcanzar la temperatura de -20°C en la masa de reacción, durante unas tres horas. Finalmente se vierten 15 ml de agua y enfriando en baño de hielo se ajusta el pH entre 4,6 y 4,9, con solución diluida de amoníaco. Después de un tiempo a

20. dicha temperatura, se filtra, lava con agua y por último acetona. Una vez seco, rinde 1,95 g de ácido 6-aminopenicilánico puro. - - - - -

II.- Acido 7-Aminocefalosporánico.-

25. A una suspensión de 8,65 mol de cefalosporina, sal sódica, en 200 ml de cloruro de metileno, se adicionan

380797



16 JUN 1952

0,05 mol de trimetilclorosilano (6,31 g) y 0,05 mol de hexametilforforo triamida (8,95 g). Después de agitar la masa durante dos horas a temperatura ambiente, resulta una solución clara que se enfría a -20°C y se adiciona

5. gradualmente 0,01 mol de N-cloruro-clorosulfito de dimetilformiminio y alternativamente 0,02 mol de 4-metilpiridina, controlando el pH del medio y procurando no exista exceso libre de la base orgánica después de cada adición. Después de dos horas de adición, se tiene dos horas más agitando

10. y se vierten 50 ml de metanol absoluto, controlando la temperatura a -20°C, dejando alcanzar lentamente 0°C. Luego se vierte solución acuosa de ácido monocloroacético hasta pH 3 - 3,4 y se abandona en el baño de hielo durante un tiempo. El precipitado se recoge por filtración, lava con me-

15. tanol y seca, rindiendo 1,9 g. de ácido 7-aminocefalosporánico puro. - - - - -

Descritas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma podrá introducirse cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la práctica y la experiencia, siempre que con ello no se desvirtúe la esencialidad de la misma que es la que se resume y concreta en la siguiente: - - - - -

20.

N O T A

25.

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

380797

16 JUN 1972



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de ácidos 6-amino-penicilánico y 7-amino-cefalosporánico, caracterizado por-
 que se lleva a cabo el desdoblamiento de una penicilina o
 una cefalosporina, respectivamente, mediante tratamiento
 en solvente orgánico no hidroxílico, con el N-Cloruro-cloro-
 sulfito de dimetilformiminio, o con el cloruro de tris(di-
 metilamino)clorofosfonio, para determinar la formación de
 un cloruro de imidoilo, que en presencia de bases tercia-
 rias orgánicas y con alcoholes de bajo peso molecular, ori-
 gina los correspondientes aminoácidos, que se aislan del
 medio de reacción por precipitación a pH ajustado al punto
 isoelectrico. - - - - -

2.- Procedimiento para la preparación de ácidos 6-amino-
 penicilánico y 7-amino-cefalosporánico, según la anterior
 reivindicación, caracterizado por hacer reaccionar una
 penicilina, o una cefalosporina, en forma de sales sódicas,
 potásicas o de amina terciaria, con el trimetilclorosilano
 y a continuación, mediante los reactivos, formar el cloruro
 de imidoilo, que se desdobra con alcoholes de uno a seis
 átomos de carbono, para liberar los aminoácidos. - - - - -

3.- Procedimiento para la preparación de ácidos 6-amino-
 penicilánico y 7-amino-cefalosporánico, según las anterio-
 res reivindicaciones, caracterizado por utilizar bases
 terciarias orgánicas, tales como las picolinas, lutidinas,
 quinolinas e isoquinolinas, para sustraer el ácido fuerte
 del medio de reacción y operar en presencia de alcoholes

25.

380797



para determinar el desdoblamiento del imino-éter interme-
dio, liberándose los aminoácidos. - - - - -

4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 6-AMI-
NO-PENICILANICO Y 7-AMINO-CEFALOSPORANICO". - - - - -

5. Todo ello conforme se describe y reivindica en la pre-
sente memoria que consta de nueve hojas, foliadas y mecano-
grafiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 16 JUN. 1970

P. A. M. CURELL SUÑOL