

38 17 48

14



381748

| | |
|----------------------|-------------|
| SECCION TECNICA | |
| CLASIFICACION I.P.C. | |
| CLASE <u>e-07</u> | <u>B.61</u> |
| SUBCLASE <u>D</u> | <u>K</u> |

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

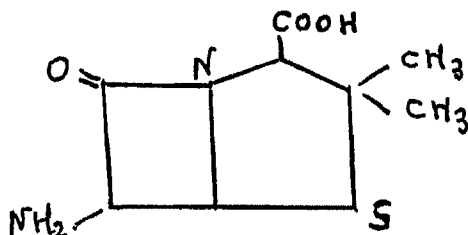
por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA D(-)-ALFA-AMINO-BENCILPENICILINA", a favor de la firma española LABO RATORIOS LEVEL, S.A., domiciliada en Barcelona, calle de Enri- que Granados nº 127.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de ob- tención de nuevos derivados de la D(-)-alfa-aminobencilpenicili- na.

Es sabido que el ácido 6-aminopenicilánico



5. constituye la estructura básica de las penicilinas ordinarias, las cuales son N-acilderivadas de éste ácido.

38 1748

14 JU

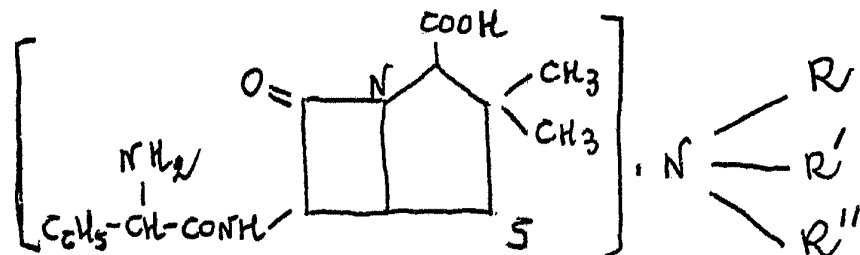


5. El ácido bencilpenicilínico (bencilpenicilina, penicilina G, penicilina ordinaria), resultante de introducir un grupo de ácido fenilacético en el grupo amino del ácido 6-aminopenicilánico, forma fácilmente derivados de tipo salino con bases inorgánicas y orgánicas muy diversas, formando compuestos que encuentran amplia aplicación farmacológica y en la síntesis industrial de otros derivados. Ello se debe, en gran parte, a la relativamente elevada constante de disociación ácida, pK_a , de la bencilpenicilina ácida, que es de 2,75 a temperatura ambiente, en agua.

10.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados, complejos moleculares, de la D(-)-alfa-aminobencilpenicilina con compuestos nitrogenados básicos, con los que forma complejos moleculares, que pueden representarse por la fórmula general,

15.



en la que R, R' y R'' representan diversos radicales orgánicos que pueden contener grupos carboxílicos u otros grupos funcionales orgánicos. La presente invención se refiere especialmente a los complejos moleculares de la D(-)-alfa-aminobencilpenicilina con aminoácidos y con compuestos nitrogenados básicos del tipo de los antihistamínicos. Estos complejos pueden tener un interés farmacológico potencial.

20.

En tanto que en el caso de la bencilpenicilina se obtienen fácilmente complejos con bases orgánicas por reacción directa

38 17 48 14 J



- de la misma con la correspondiente sustancia nitrogenada, gracias a que la constante de disociación ácida de dicho ácido es elevada ($pK_a = 2,75$), en el caso de la D(-)-alfa-aminobencilpenicilina se requieren condiciones especiales de reacción, por
5. efecto de la presencia de un grupo alfa-amino en la cadena benzoilica lateral, el cual disminuye la disociación iónica del grupo carboxílico. La presente invención se refiere tanto al procedimiento de obtención de los complejos con bases nitrogenadas como a la descripción en particular de los tipos compuestos
10. que pueden obtenerse.

Todo ello se ilustra con algunos ejemplos.

EJEMPLO 1

Complejo de la D(-)-alfa-aminobencilpenicilina con la S-carboxi-metilcisteina.

15. Se disuelven 1,791 g. de S-carboximetilcisteina en 40 cc. de agua, añadiendo, con agitación, 0'840 g. de bicarbonato sódico. Cuando la disolución es completa, se añaden 4'035 g. de ampicilina trihidrato y seguidamente otros 0'840 g. de bicarbonato sódico.
20. Se ajusta el conjunto a pH 7,5-8,0 filtrándose la disolución y se precipita el complejo molecular mediante dilución con cinco volúmenes de acetona.

- También puede separarse de la disolución acuosa mediante liofilización. En ambos casos el complejo se obtiene, como sal
25. sódica, en forma de polvo blanco, cristalino, higroscópico, cuyo análisis químico y espectral demuestra la existencia de enlaces entre grupos carboxílicos y grupos amínicos de las moléculas participantes.

EJEMPLO 2

30. Complejo de la D(-)-alfa-aminobencilpenicilina con la carboxi-

38 17 48

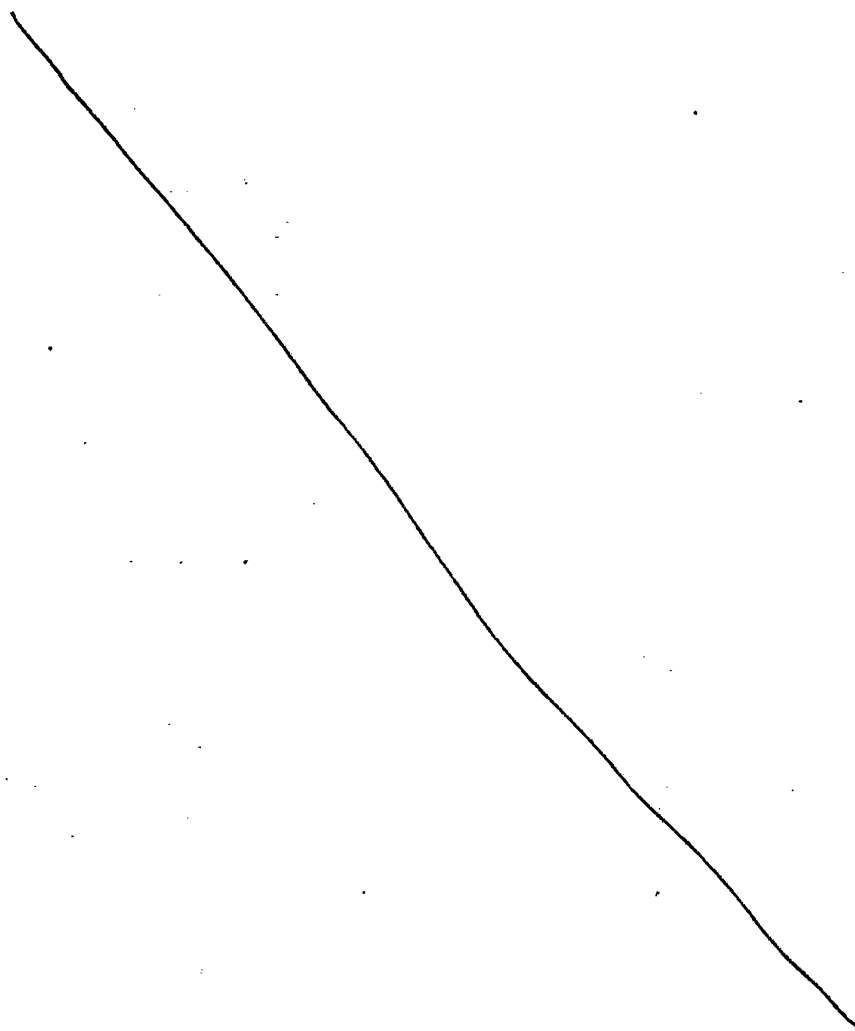
14 JUN



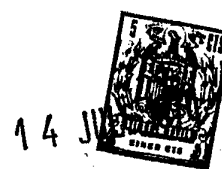
mina.

Se disuelven 2'908 g. de carbinoxamina, químicamente 2(p-cloro-alfa-(2-dimetilaminoetoxi)-bencilpiridina, en 50 cc. de un disolvente netamente polar (dioxano, dimetilsulfóxido). Se añaden dos gotas de piridina anhidra y, a continuación, 3'494 g. de ampicilina anhidra. Al calentar suavemente, con agitación persistente, se produce la formación del complejo molecular que se puede aislar de la disolución por precipitación o por cristalización.

= . =



38 1748



N O T A

Hecha la descripción del presente invento lo que se declara como nuevo y de propia invención comprende las reivindicaciones siguientes:

5. 1.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de la D(-)-alfa-aminobencilpenicilina, caracterizado por el hecho de que con el fin de conseguir condiciones especiales de reacción precisas por la presencia de un grupo alfa-amino en la cadena bencílica lateral que hace disminuir la disociación iónica del grupo carboxílico, se efectúa una disolución previa del compuesto a reaccionar manteniendo básica la disolución y ajustando el pH del conjunto, entre 7'5 / 8, filtrando a continuación y precipitando el complejo molecular mediante dilución con disolvente adecuado.
10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que, en algunas circunstancias, puede interesar sustituir la filtración y precipitación por liofilización de la disolución acuosa.
15. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que los derivados mencionados presentan y están dotados potencialmente de actividad farmacológica notable y resultan de la reacción con sustancias básicas nitrogenadas del tipo de los aminoácidos y de los anti-histamínicos y especialmente con la S-carboximetilcisteína.
20. 4.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de la D(-)-alfa-aminobencilpenicilina.
- 25.

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

381748

14 JUL



Madrid, a 14 de Julio de 1970
LABORATORIOS LEVEL, S.A.

p. a.

J. P. P. JAIME ISERN

ENCUENTRO LOS RODRIGUEZ