



SECCION	1
CLASIFICACION	11
CLASE	C07
SUBCLASE	D
	K

386962

PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

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,
relativo a:

"PERFECCIONAMIENTOS EN LA PATENTE DE IN-
VENCION Nº 376.271 POR "PROCEDIMIENTO PARA
LA OBTENCION DE PENICILINAS DE SEMISINTESIS"

Inventos: D. Antonio Luis Palomo Coll



386962

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a unos perfeccionamientos en la Patente de Invención nº 376.271 por "Procedimiento para la obtención de penicilinas de semisíntesis". - - - - -

5. El procedimiento de obtención se funda en la reacción química mediante la cual transcurre el proceso de acilación entre el intermedio, resultante de un N-haluro-halosulfito de demitilformiminio y un ácido carboxílico, con el 6-APA (ácido 6-aminopenicilánico), para formar la penicilina esperada, liberándose dióxido de azufre, después del tratamiento de la masa de reacción, con agua y un ácido mineral. - - - - -

10. Se ha podido determinar ahora la causa por la cual en el proceso de acilación no queda libre el dióxido de azufre, al permanecer en forma combinada, hallándose las soluciones desprovistas del olor característico de aquella substancia en estado libre. Así se averiguó que el compuesto resultante de la reacción tiene la fórmula general siguiente:

386962



También constituye un objeto de la invención el utilizar, de acuerdo con el punto anterior, ácidos carboxílicos aromáticos, alcanoaromáticos y heterocíclicos, tales como el 2,6 dimetoxibenzoico; el 3 (2-cloro-fenil-5 metil) isoxazolil-4-carboxílico y el 3 (2,6 diclorofenil - 5 metil) isoxazolil-4-carboxílico; hemiamidas del ácido fenilmalónico; ariliden y alquiliden derivados del ácido D.alfa (4-semicarbacido fenilacético), tales como el 2-metilnaftoquinon, los benciliden substituídos en el anillo aromático, cinamaliden, furfuriliden, isopropiliden y alfa-hexamin (cloruro) fenilacético. - -

Para facilitar la comprensión de las ideas precedentes se describe seguidamente dos ejemplos de realización del objeto de la invención, los cuales, dado su carácter puramente ilustrativo, deberán ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto a la protección legal que se solicita. - - - - -

EJEMPLO I

A una suspensión de 0,02 mol (5,38 g.) de hemio-orto-toluida del ácido fenilmalónico en 25 ml. de cloruro de metileno y con refrigeración exterior, se adicionan gradualmente 0,02 mol (3,84 g.) de N-cloruro-clorosulfito de dimetilformiminio, controlando la temperatura a -5° C; a continuación se tiene agitando una hora a 10° C. Seguidamente se adiciona la solución obtenida, sobre otra solución preparada con 0,02 mol (4,35 g.) de 6-APA en 60 ml. de cloruro de metileno, 8,5 ml. de trietilamina y 6g. de ácido pivalico, filtrada y enfriada a -20° C. Después se lleva a 0° C y se man-

386962

31 DIC



tiene dos horas en agitación. - - - - -

5. A la masa de reacción que resulta del tratamiento anterior, se añaden 15 ml. de agua y 1,8 ml. de solución de formaldehído al 3 ²/33 %, agitando durante 15 minutos. Después se ajusta el pH a 2,5, con aproximadamente 0,5 ml. de ácido clorhídrico concentrado, previamente diluído; decantada la fase orgánica se lava con agua y se seca con sulfato sódico anhidro.

10. Con solución de 2-etilhexanoato sódico, se lleva a pH 6 y una vez concentrado a presión reducida se vierte sobre 200 ml. de n-heptano. El precipitado blanco del antibiótico se filtra, se lava con mas n-heptano y se seca, resultando de 9,6 á 10 g. de alfa-carboxi-o-toluido-bencilpenicilina, con una riqueza del 9% determinada por valoración yodométrica y rendimiento del 95% del teórico. Análogamente se preparan las alfa-carboxiamido-bencilpenicilinas, con las hemiamidas del ácido fenilmalónico de la alfa-feniletilamina, dietilamina, p-tolnidina, anisidinas y etoxianilinas. - - - - -

15.

20. Las hemiamidas se preparan por combinación del intermedio resultante entre el ácido fenilmalónico y el N, cloruro-clorosulfito de dimetilformiminio, en la proporción estequiométrica y la correspondiente amina, utilizando la técnica descrita para los hemiéteres fenilmalónicos (Palomo y Torrens; Afinidad nº 271.680 - 1969). - - - - -

386962

31 D



EJEMPLO II

Una suspensión de 0,02 mol (4,98 g) de D (-). alfa (1-isopropiliden-4 semicarbácido) fenilacético en 20 ml. de cloruro de metileno, enfriada a -10° C, se adicionan gradualmente en 15 minutos, 0,02 mol (3,84 g) de N-cloruro-clorosulfito de demitilformiminio, luego se deja alcanzar lentamente unos 15° C y se mantiene dos horas en agitación. A continuación, se vierte en el transcurso de unos 30 minutos, sobre una solución filtrada de 6-APA (0,02 ml.) preparada según el ejemplo anterior y enfriada a -45° C. Luego se lleva a 0° C y se tiene dos horas en agitación. A la masa de reacción se añaden 15 ml. de agua y 1,8 ml. de formaldehído, se agita 15 minutos y luego se ajusta el pH a 2,5, con ácido clorhídrico diluído. La fase orgánica decantada y lavada con agua, se seca con sulfato sódico, ajustándose el pH á 6,4, después de filtrar, con solución de 2-etilhexanoato sódico. Se concentra y vierte sobre 200 ml. de n-heptano. El precipitado se filtra, lava y seca, resultando 9,5 g. de antibiótico con una pureza del 88% determinada por el método de hidroxilamina, frente a un patrón de penicilina y con un rendimiento de transformación del 93% sobre el teórico. - -

20. Análogamente se preparan las correspondientes penicilinas utilizando los ácidos D (+) alfa (1,benciliden-4, semicarbácido) fenilacético, F= 208-9 (d); D (+) alfa (1) (5 nitro-2, feniliden) -4- semicarbácido) fenilacético, F= 220-2 (d); y los ariliden y alquiliden derivados del ácido D (-) alfa

386962



1970

5. (4-semicarbácido) fenilacético, tales como los clorobenciliden, alcoholibenciliden, n-2-metil-naftoquinon y cinamaliden, preparados siguiendo el método descrito para los 4-semicarbácido-1,3-propanodiolos (Palomo; Optica Pura y Aplicada, Vol. 2, nº 1, 25 - 1969). - - - - -

El procedimiento se ha demostrado eficaz en la preparación de penicilinas y otros antibióticos de la familia, nuevos o ya conocidos. - - - - -

10. Las nuevas penicilinas obtenidas se han mostrado efectivas frente a gran positivos y negativos en los ensayos "in vitro", correspondiendo a las alfa-carboxiamidobencilpenicilinas y alfa (4-semicarbácido) bencilpenicilinas - ariliden derivados. - - - - -

15. Descrietas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma podrá introducirse cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia siempre que con ello no se modifique la esencialidad de la misma que es la que se resume y concreta en las reivindicaciones que siguen: - - - - -

20. N O T A

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

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

1.- Perfeccionamientos en la Patente de Invención nº

[Handwritten signature]

386962 310



376.271 por "Procedimiento para la obtención de penicilinas de semisíntesis", según el cual se hace reaccionar el intermedio resultante de la combinación de un N-halurohalosulfito de dimetilformiminio y un ácido carboxílico, con una sal de amina terciaria del 6-APA en presencia de ácidos grasos, caracterizados porque al producto de transformación, se le adiciona agua y un aldehído o una cetona de bajo peso molecular, ajustando el pH de 2 á 2,5, obteniéndose por decantación una fase orgánica, que se ajusta nuevamente a pH 6-6,5 con 2-etilhexanoato sódico para seguidamente por dilución en un hidrocarburo alifático, precipitarla correspondiente penicilina. - - - - -

2.- "Perfeccionamientos en la Patente de Invención nº 376.271 por "Procedimiento para la obtención de penicilinas de semisíntesis", según la anterior reivindicación, caracterizados porque se utilizan ácidos carboxílicos aromáticos, alcanoaromáticos y heterocíclicos, tales como el 2,6 dimetoxibenzoico; el 3 (2-cloro-fenil-5-metil) isoxazobil-4-carboxílico y el 3 (2,6 diclorofenil-5-metil) isoxazobil-4-carboxílico; hemiamidas del ácido fenilmalónico; ariliden y alquiliden derivados del ácido D.alfa (4-semicarbácido fenilacético), tales como el 2-metilnaftoquinon, los benciliden substituídos en el anillo aromático, cinamaliden, furfuriliden, isopropiliden y alfa-hexamin (cloruro) fenilacético. - - - - -

3.- "PERFECCIONAMIENTOS EN LA PATENTE DE INVENCION Nº 376.271 POR "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PENICILINAS

10/1

386962



DE SEMISINTESIS". -----

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

MADRID, 31 DIC. 1970

P. A. M. CURELL SUÑOL

mcp.