

388568 19



388568

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u>
SUBCLASE <u>D</u>

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

a favor de

LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO-LAFARQUIM S.A., de nacionalidad española, residente en Madrid, Avda. de Aragón nº 18, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO 6-AMINOPENICILANICO"

Memoria Descriptiva

La presente invención concierne a la obtención de una nueva penicilina semisintética.

Desde el aislamiento del ácido 6-aminopenicilánico por Batchelor et al, en 1960, se han obtenido numerosísimos derivados de ácido penicilánico con actividad antimicrobiana. Una de las conquistas más importantes a que ha llevado el desarrollo de estas investigaciones es a la creación de penicilinas semisintéticas que resistan la destrucción por penicilinasas, ampliando así la utilidad de las penicilinas y ha-

388568

14



10 ciéndolas efectivas en el tratamiento de infecciones causa-
das por estafilococos y otros gérmenes productores de este
enzima, que entonces se consideraban fuera del alcance de
las penicilinas conocidas.

15 Ha sido nuestro proposito, el buscar un nuevo de-
rivado del ácido 6-amino penicilánico que junto a su resis-
tencia a la penicilinasa mostrara un espectro antimicrobiano
amplio que le hiciera prometedor clinicamente.

20 Se ha llegado asi a la obtencion de la α (p-cloro
fenoxi)isobutiril ampicilina de espectro semejante a la ampi-
cilina, pero que posee además la ventaja de que ofrece una
marcada resistencia a la penicilinasa, y una mejor absorción,
posiblemente, debida a la acilación del grupo amino libre de
la ampicilina que reduce su caracter polar.

25 En cuanto a su resistencia a la inactivación por
lactamasas, la atribuimos al impedimento estérico que origi-
na la acilación del grupo amino por un grupo tan voluminoso
como el α (p-clorofenoxi)isobutirilo que protege la unión
beta-lactama del anillo e impide la penetración del enzima
al punto de ataque.

30 La α (p-clorofenoxi)isobutiril ampicilina potásica
es un sólido cristalino blanco, a 80° C reblandece y pierde
el agua de cristalización hasta 130° C que empieza a reblan-
decir para descomponerse totalmente a 186° C.

Los datos espectroscópicos coinciden con la estruc-

388568



35 tura asignada.

Así el espectro I.R. de la α (p-clorofenoxi)isobutiril ampicilina muestra una banda ancha centrada en 3.350 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión del grupo N-H de las uniones amídicas. Otra a 1.775 cm^{-1} atribuible a la vibración de tensión del grupo C=O del anillo Beta-lactámico, otra a 1.675 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión del grupo C=O de las uniones amídicas. La banda a 1.230 cm^{-1} corresponde a la vibración de tensión del enlace C-O del grupo eter. Además se observan en la región de 2.900 a 3.000 cm^{-1} las bandas correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces C-H de los grupos alquilo y otra banda a 840 cm^{-1} correspondiente a las vibraciones de flexión del anillo benzenómico para sustituido.

El análisis cuantitativo de C, H, N, S, Cl confirma la identidad del compuesto.

Los métodos seguidos para la obtención de la α (p-clorofenoxi)isobutiril ampicilina y sus sales se describen a continuación en unos ejemplos ilustrativos.

Ejemplo 1

A una solución agitada y enfriada de (0'0625 moles) 20'2 gr. de ampicilina trihidrato en 300 ml. de agua que contenga (0'312 moles) 26'2 gr. de bicarbonato sódico, se añade en 1 minuto una solución de (0'081 moles) 18'7 grs. de cloruro de α (p-clorofenoxi)isobutirilo en 25 ml. de acetona seca.

388568



60

La mezcla se agita vigorosamente durante 20 minutos mientras se mantiene la temperatura entre 10 y 15° C.

65

La solución clara se extrae dos veces con metiliso-
butilcetona. La solución acuosa se cubre con 125 ml de metil-
isobutil cetona, se enfria a 5-10° y se acidifica a pH=2 con
solución de sulfúrico 5 M.

Se separan los extractos, lavan con agua y secan du-
rante 10 minutos con sulfato sódico.

70

La solución ácida se neutraliza con una solución de
una sal de un ácido orgánico líquido o con solución de bicar-
bonato sódico.

La α (p-clorofenoxi)isobutiril ampicilina se obtie-
ne precipitándola de la solución con acetona o bien liofili-
zando ésta.

Ejemplo 2

75

A una solución fría de 0'083 moles de cloruro de
 α (p-clorofenoxi)isobutirilo disueltos en cloroformo u otro
disolvente inerte, se añade con agitación continua 0'083 mo-
les de ampicilina trihidrato en cloroformo u otro disolvente
inerte con 0'083 moles de trietilamina.

80

Terminada la adición se dejó que la mezcla alcanza-
se la temperatura ambiente y se continuó la agitación duran-
te algun tiempo.

Terminada la reacción se elimina la trietilamina
por adición de ácido clorhídrico 0'87 N hasta pH=1. La capa



85 clorofórmica se extrajo, lavó con agua y secó con SO_4Mg .

Por eliminación del disolvente se obtuvo el producto deseado.

Ejemplo 3

90 A una mezcla de 1 ml de una solución de 10 mg/ml de N-N' dicitclohexilcarbodiimida en tetrahidrofurano, u otro disolvente adecuado y 1 ml. de una suspensión de 10 mg/ml de ácido α (p-clorofenoxi)isobutírico en un disolvente inerte, se añadió una suspensión de 20 mg. de la sal sódica de ampicilina en 1 ml de agua-tetrahidrofurano (1:1).

95 La mezcla se agita 2 horas a temperatura ambiente. Se diluye con agua y filtra para eliminar la dicitclohexil urea y la dicitclohexil carbodiimida inalterada.

La solución se acidifica a pH = 2, se extrae rápidamente con butanol y se lava con agua.

100 La solución acuosa se liofiliza y el solido resultante es la α (p-clorofenoxi)isobutiril ampicilina.

Ejemplo 4

105 Una solución anhidra de 0'15 moles de ácido α (p-clorofenoxi)isobutírico y 0'15 moles de trietilamina en 330 ml de dioxano y 65 ml. de acetona, se enfría a 0 \pm C. Se añade una solución de 0'15 moles de isobutilcloroformiato, manteniendo la temperatura entre 0 - 4 \pm C. A esta solución se añade gota a gota una mezcla de 0'1 mol de ampicilina trihidrato, 0'1 mol de trietilamina en 30 ml. de agua.



388568

110 Se agita a 5 ° C una hora y despues se añade una solución de 0'13 moles de CO_2HNa en 700 ml de agua de hielo.

La solución se extrae dos veces con 550 ml de eter. La solución acuosa se acidifica a pH=2 con SO_4H_2 6N y se extrae con metil isobutil cetona.

115 Los extractos cetónicos se lavan con agua y secan con SO_4Mg .

Evaporandp el disolvente se obtiene el producto deseado.

Ejemplo 5

120 En un matraz de tres bocas y de 1 litro de capacidad, provisto de agitador, termómetro, tubo de admisión de nitrógeno y tubo secador se introdujeron 0'12 moles de ampi-
oilina con una amina alifática de peso molecular superior a 185, en 640 cc de cloruro de metileno u otro disolvente inerte.

125 A esta solución se añadieron 8'3 gr. (0,08 moles) de trietilamina y 17'5 grs. (0'144 moles) de N,N-dimetilani-
lina.

130 Se enfrió la mezcla y se le añadió gota a gota a 12 ° C, 26'0 gr (0'24 moles) de trimetil clorosilano. Se some-
tió la mezcla a reflujo 1 hora y se enfrió a 20 ° C. Se le añadió una solución 0'75 moles de diclorhidrato de N,N-dime-
til anilina en 20 cc de cloruro de α (p-clorofenoxi)isobuti-
rilo. Se agitó la mezcla reaccionante a -10 ° C, 30 minutos y se calentó a 10 ° C media hora.



388568

135 Se vertió la mezcla reaccionante en 900 cc de agua a 90° C, agitando y se filtró la mezcla bifásica.

Después de decantar la capa acuosa para separarla del filtrado, se reextrajo la capa de cloruro de metileno por dos veces con porciones de 900 cc de agua fría, ajustando cada vez la mezcla a pH=1.8 - 2.6 con ácido ClH diluido.

140 La capa acuosa se extrajo con metil isobutil cetona, lavó con agua y se secó con SO₄Mg.

Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y baja temperatura y se obtuvo el producto deseado.

145 Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

REIVINDICACIONES

1).- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del ácido 6-aminopenicilánico caracterizado por condensar ácido p-clorofenoxiisobutírico y ampicilina a través del cloruro de ácido en medio bicarbonato sódico acuoso a temperaturas comprendidas entre 5 y 15° C.

150 2).- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del ácido 6-aminopenicilánico según la reivindicación 1. caracterizado porque la condensación se realiza en disolventes inertes (acetona, cloroformo, dioxano, etc). en presencia de trietilamina u otras aminas como bloqueadores del ácido clorhídrico formado.

3).- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado

388568



160 del ácido 6-aminopenicilánico según la reivindicación 1. ca
racterizado porque la condensación se realiza con dicitclohe
xilcarbodiimida u otra imida.

165 4).- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado
del ácido 6-aminopenicilánico según la reivindicación 1. ca-
racterizado porque la condensación se realiza a través de un
anhídrido mixto del ácido α (p-clorofenoxi) isobutírico con
cloroformiato de etilo.

175 5).- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado
del ácido 6-aminopenicilánico según la reivindicación 1. ca-
racterizado porque la condensación se realiza a través del
cloruro de ácido, usando el derivado sililado de ampicilina
y en presencia de una amina alifática de peso molecular supe
rior a 185.

180 6).- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVA
DO DEL ACIDO 6-AMINOPENICILANICO".

Esta memoria consta de 8 hojas foliadas y mecano-
grafiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 24 de febrero de 1971