

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE 07	A 61
SUBCLASE D	K

24 FEB



388598

MEMORIA DESCRIPTIVA

para una solicitud de PATENTE DE INVENCION, por veinte años, por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DIALQUIL-AMINO-ALQUILICOS DE PENICILINAS SEMISINTETICAS", a favor de la firma ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S.A. (E.L.M.U., S.A.), de nacionalidad española, con domicilio en MADRID, calle de Emilio Vargas, nº 2.

- - - oOo - - -

El objeto de la presente invención es la obtención de nuevos derivados de penicilinas semisintéticas, de gran solubilidad en agua, con una distribución y eliminación en el organismo semejante a las sales de los antibióticos de partida, pero con mayores tasas hemática y biliares.

5.-

Las penicilinas semisintéticas son conocidas en la práctica y literatura científicas, y han sido des-

24 FEB



10.-

critas, por ejemplo, en J. Amer. Chem. Soc., 1963, 5838; en Arzneimittel Forsch. 15, 322, 1965, cuya información se cita aquí solo como referencia.

15.-

Esta invención se refiere, por lo tanto, a la preparación de ésteres dialquil-amino-alquílicos de penicilinas semisintéticas, de valor como agentes antibacterianos en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

20.-

La esterificación se produce entre una sal alcalina de la penicilina semisintética (disuelta en metanol o etanol, o en mezcla de estos alcoholes con alcoholes superiores, acetona, tetrahidrofurano u otros disolventes de distinta polaridad) con un haluro de dialquil-amino-alquilo, a temperatura siempre inferior a la de ebullición del disolvente, con precipitación del haluro del metal alcalino correspondiente, que se separa por filtración o centrifugación, y recogida del éster obtenido por cambio de disolvente o por evaporación del existente.

25.-

Entre las penicilinas semisintéticas que pueden emplearse, se encuentra la D (-)-alfa-aminobencilpenicilina, la 3(2,6-dicloro-fenil)-5 metil-4 isoxazolilpenicilina, la 6-(3-o-clorofenil-5 metil-isoxazolil-4 carbamida) penicilina, y la 5 metil-3 fenil-4 isoxazolilpenicilina.

30.-

Entre los haluros de dialquil-amino-alquilos que pueden ser empleados en la presente invención figu-



35.- ran, como ejemplos, el N-clorometil-N,N-dimetilamina, el N-2-cloroetil-N,N-dimetilamina, y el N-2-cloroetil-N,N-dietilamina.

40.- A continuación se describen cuatro ejemplos prácticos de aplicación del procedimiento objeto de esta Patente, cuyos ejemplos sirven para ilustrar la invención, sin limitarla.

Ejemplo 1º.-

45.- 49,79 g. de 6-(3-o-clorofenil 5-metil-isoxazolil-4 carbamido) penicilina, sal sódica monohidrato, se disuelven en 100 ml. de metanol, a temperatura ambiente, con agitación. Sobre esta solución se añaden 9,3 g. de N-clorometil-N,N-dimetilamina, de una sola vez, y se calienta suavemente en baño de agua hasta unos 40°C. Al cabo de unos minutos, se separa un precipitado blanco cristalino de cloruro sódico; 15 minutos mas tarde se filtra la solución, se lava el residuo de cloruro sódico con 3 porciones de metanol, reuniendo las aguas de lavado con las aguas madres. La solución metanólica que contiene el éster dimetil-amino-metílico de la 6-(3-o-clorofenil 5 metil-isoxazolil-4-carbamido) penicilina, se evapora a sequedad en vacío, a temperatura no superior a 30°C.

Ejemplo 2º

60.- 37,14 g. de D(-)-alfa-aminobencil-penicilina, sal sódica, se disuelven en 100 ml. de metanol y 50 ml. de acetona, a temperatura ambiente y con agitación. Se



388598

añaden sobre esta solución, de una sola vez, 13,5 g. de N-2-cloroetil-N,N-dietilamina; se agita suavemente, y la temperatura se eleva espontáneamente unos 5-6°C., al tiempo que comienza la separación de finos cristales de cloruro sódico. Pasados 15-20 minutos, se separa el cloruro sódico por centrifugación, se lava el residuo con 2-3 porciones de metanol, de 10 ml. cada una, reuniendo las aguas de lavado con la fracción principal. Esta se enfría a 5-10°C. y se añaden 500 ml. de tetrahidrofurano, con agitación moderada y, a continuación, 500 ml. de éter sulfúrico. El precipitado se filtra sobre placa porosa G3 y se lava con 3-4 porciones de 15 ml. de éter sulfúrico.

El producto obtenido se deseca en estufa de vacío durante 4-5 horas a una presión de 100 mm. Hg. y temperatura de 25-30°C

Ejemplo 3º.-

38,75 g. de D(-)-alfa-aminobencil-penicilina, sal potásica, se disuelven en 100 ml. de metanol, a una temperatura ambiente, y se añaden, de una sola vez, 13,5 g. de N-2-cloroetil-N,N-dietilamina; se agita suavemente y se calienta en baño de agua hasta unos 40°C. Pasados 20 minutos, se filtra el cloruro potásico formado, se lava éste con 2-3 porciones de 10 ml. cada una de acetona, que se reúnen con la fracción metanólica. Se evapora el disolvente a vacío, a unos 40°C., hasta consistencia siruposa. El residuo de la evaporación se disuelve en 100 ml.

24 FEB

388598



90.-

de agua helada, se lava con 3-4 porciones de éter sulfúrico. Se eliminan los restos de éter sulfúrico con ayuda de vacío, y la solución acuosa se liofiliza hasta que la humedad residual sea inferior al 1%.

Ejemplo 4º.-

95.-

51 g: de 3 (2,6-diclorofenil)-5 metil-4-isoxazolil-penicilina, sal sódica monohidrato, se disuelven con agitación en unos 150 ml. de metanol-etanol 80:20, a temperatura ambiente. Se añaden sobre ellos, de una sola vez, 10,7 g. de N-2-cloroetil-N,N-dimetilamina, y se calienta en baño de agua hasta 40°C. 20 minutos mas tarde de aparecer los primeros cristales de cloruro sódico, se filtra éste, se lava con 2-3 porciones de metanol de 15

100.-

ml. cada una, reuniendo las aguas de lavado con las aguas madres. Se evapora el disolvente a vacío y temperatura no superior a 30°C hasta consistencia siruposa, se disuelve en agua helada, se lava con 3-4 porciones de éter sulfúrico, de 20 ml. cada una. Los restos de éter sulfúrico se eliminan con ayuda de vacío, y la solución acuosa se liofiliza hasta que su contenido en humedad sea inferior al 1%.

105.-

NOTA

110.-

Descrito suficientemente el procedimiento objeto de la invención, se declaran de novedad y propiedad las siguientes:

REIVINDICACIONES

24 FEB



115.-

120.-

125.-

130.-

1ª.- Un procedimiento para la obtención de esteroides dialquil-amino-álqulicos de penicilinas semisintéticas, partiendo de penicilinas semisintéticas, por ejemplo, ampicilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, que se caracteriza por la reacción a baja temperatura, en medio alcohólico, de una penicilina semisintética, en forma de sal de metal alcalino, con una cantidad equimolecular de haluro de dialquil-amino-álquilo, por ejemplo, N-clorometil-N,N-dimetilamina; N-2-cloroetil-N,N-dimetilamina; N-2-cloroetil-N,N-diethylamina, para la formación del éster dialquil-amino-álqulico de la penicilina semisintética tratada, objeto final del procedimiento, y separación en el medio de reacción del correspondiente haluro alcalino.

2ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DIALQUIL-AMINO-ALQUILICOS DE PENICILINAS SEMISINTETICAS.

Conforme se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de seis hojas escritas por una sola cara.

Madrid, a veinticuatro de Febrero de mil novecientos setenta y uno.

ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS  
UNIVERSALES, S.A. (E.L.M.U., S.A.)

P. a.

JOSE IBAÑEZ

Agente Oficial