



400396

= 8 M

Int. Cl: C07D 499/68, A61K 31/43

400396

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:

DOCTOR ANDREU, S.A.

entidad de nacionalidad española, domiciliada en Barcelona, Rbla. de Cataluña, núm. 66, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES AMINO-ALQUILICOS DE LA METILENAMPICILINA"

SECCION TÉCNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u>
CLASE <u>D</u>



400396

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento para la obtención de ésteres amino-alquílicos de la metilenampicilina, o ácido 6-[D(-)- α -(metilenamino-fenilacetamido)]-penicilánico. - - -

5. El procedimiento según la invención se caracteriza porque se hace reaccionar una sal alcalina de la metilenampicilina con un éster alquílico del ácido clorofórmico hasta obtener, como producto intermedio e inestable, un anhídrido mixto de la metilenampicilina y el ácido clorofórmico, el
10. cual se hace reaccionar con un aminoalcohol, en medio cetónico.

Según un caso particular de aplicación del procedimiento, para la obtención del éster dietilaminoetílico de la metilenampicilina se emplea la sal sódica de la metilenampicilina, el éster etílico del ácido clorofórmico y el dietilaminoetanol. - - - - -

15. El éster aminoalquílico formado se separa de la mezcla de reacción por precipitación de su sal clorhídrica mediante una mezcla de ácido clorhídrico acuoso concentrado ($d = 1,19$) y acetona, en la proporción de 20:80. - - - - -

20. Para facilitar la comprensión de las ideas prece-

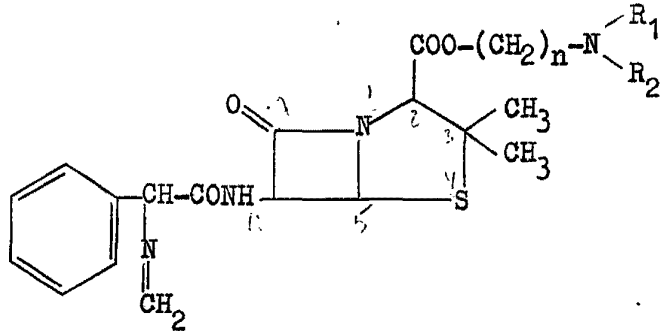
Int. Cl. ² : <u>C 07 D</u>



400396

dentés se describe seguidamente un esquema general de las reacciones del procedimiento. - - - - -

Los ésteres amino-alquílicos de la metilenampicilina tienen por fórmula general:

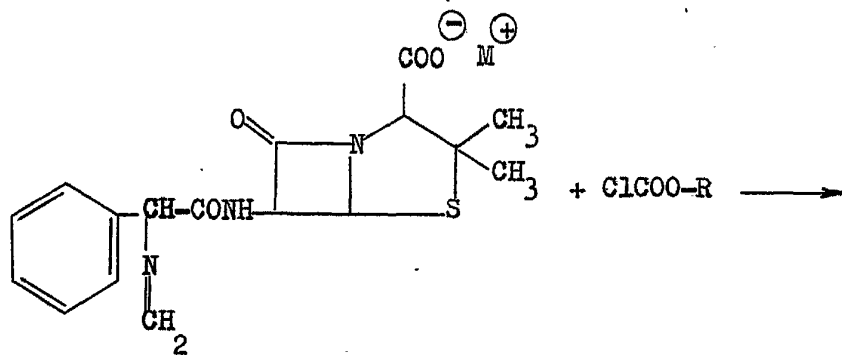


5. donde R₁ y R₂ son radicales alquílicos. - - - - -

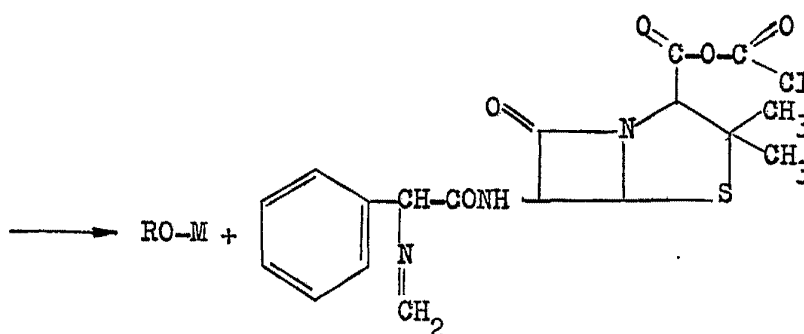
La síntesis de los ésteres objeto de esta patente, se realiza previa obtención del anhídrido mixto del ácido 6-[D(-)-α-(Metilenamino-fenilacetamido)]-penicilánico y del hipotético ácido clorofórmico, a través de la reacción entre una sal alcalina de la Metilenampicilina y un éster alquílico del ácido clorofórmico. - - - - -

10.

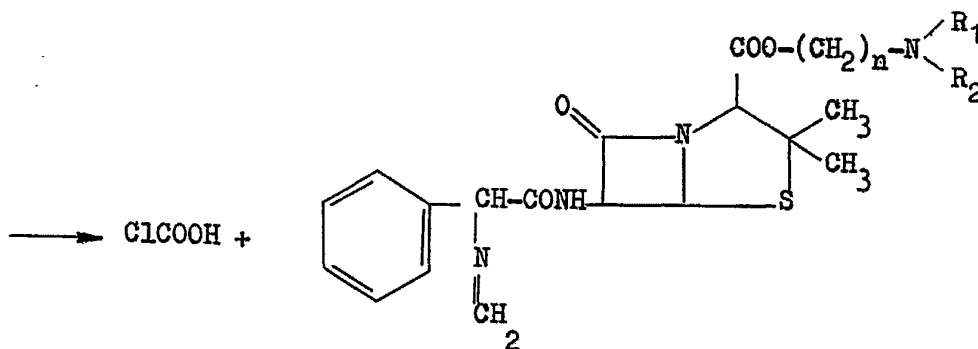
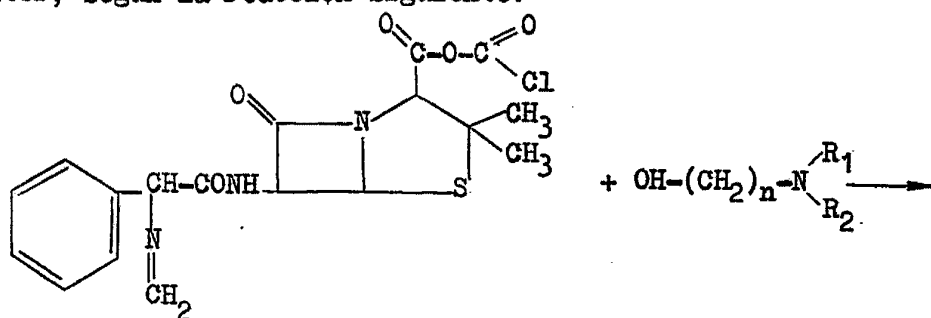
La reacción es:



400396



El anhídrido mixto formado es inestable y de inmediato se procede a su descomposición por tratamiento a baja temperatura con el aminoalcohol del cual quiere obtenerse el éster, según la reacción siguiente:



5.

Así pues, se forma el éster deseado y ácido clorofórmico inestable como subproducto, el cual, reacciona rápidamente con el alcóxido RO-M producido en la fase de formación del anhídrido mixto, según:



400396



dando finalmente un alcohol, un cloruro de metal alcalino y dióxido de carbono que se desprende e identifica por borboteo en agua de barita. - - - - -

5. El éster aminoalquílico formado se separa finalmente de la mezcla de reacción por precipitación de su sal clorhídrica. - - - - -

10. A continuación se da un ejemplo explicativo, no limitativo, de preparación del éster dietilaminoetílico de la metilenampicilina según el esquema de reacciones precedente. Para este ejemplo se tiene $n = 2$ y $R_1 = R_2 = C_2H_5$. - - - - -

Ejemplo

15. A una suspensión agitada de 19,5 gr de metilenampicilina sódica anhidra en 65 ml de acetona también anhidra, se añade, enfriando con hielo, una mezcla preenfriada de 6,5 ml de cloroformiato de etilo y 12,5 ml de acetona anhidra. Tras 10 minutos, se añade, a goteo rápido, una mezcla preenfriada de 6,7 ml de dietilaminoetanol y 12,5 ml de acetona anhidra; el conjunto se tiene en reacción hasta que no se observe desprendimiento gaseoso (1 hora aproximadamente), luego se recoge el líquido claro por decantación y enfriando, se añade al mismo, gota a gota y bajo fuerte agitación, una mezcla recientemente preparada y fría de acetona-clorhídrico acuoso concentrado (80:20), hasta pH = 6. El precipitado se separa por decantación de los líquidos madres, se lava con acetona primero y con éter después y finalmente se seca al vacío a unos 40-50°C. Se obtiene el clorhidrato del éster

400396



dietilaminoetílico de la metilenampicilina, como un polvo amarillento, de punto de fusión 90-110°C con descomposición, espectro de infrarrojos correcto y los siguientes datos analíticos: Cl = 7,25%, N = 10,87 %, S = 6,42 % (Calculado:

5. Cl = 7,13%, N = 11,27%, S= 6,45%). - - - - -

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

10.

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

15.

1.- Procedimiento para la obtención de ésteres amino-alquílicos de la metilenampicilina, caracterizado por que se hace reaccionar una sal alcalina de la metilenampicilina con un éster alquílico del ácido clorofórmico hasta obtener, como producto intermedio e inestable, un anhídrido mixto de la metilenampicilina, el cual se hace reaccionar con un aminoalcohol, en medio cetónico. - - - - -

20.

2.- Procedimiento para la obtención de ésteres amino-alquílicos de la metilenampicilina, según la anterior reivindicación, caracterizado porque se utiliza la sal sódica de la metilenampicilina y el éster etílico del ácido

25.

400396



clorofórmico. -----

3.- Procedimiento para la obtención de ésteres amino-alquílicos de la metilénampicilina, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se utiliza el dietilaminoetanol. -----

5.

4.- Procedimiento para la obtención de ésteres amino-alquílicos de la metilénampicilina, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque el éster amino-alquílico formado se separa de la mezcla de reacción por precipitación de su sal clorhídrica mediante una mezcla de ácido clorhídrico acuoso concentrado ($d = 1,19$) y acetona, en la proporción de 20:80. -----

10.

5.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES AMINO-ALQUILICOS DE LA METILENAMPICILINA". -----

15.

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

MADRID, 3 MAR, 1972

P. A. M. CURELL SUÑOL

M. Curell Suñol

mcp

