

403722

CASE BE/7928

Int. Cl.: C07D
----------------

403722



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO-(2,2-DIMETIL-5-OXO-4-FENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)-PENICILANICO", a favor de la firma italiana KEMISINTEX S.r.l., residente en Corso Europa, 10 MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. El procedimiento objeto de la presente invención se refiere a la síntesis de un antibiótico, y precisamente de una penicilina, que tiene interesantes propiedades biológicas así como actividad contra numerosos microorganismos gram positivos y gram negativos, notable estabilidad en ambiente ácido, y toxicidad extremadamente baja.

10. El antibiótico en cuestión corresponde químicamente al ácido 6-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinil)-penicilánico y comunmente es conocido con el nombre de etacilina.



403722



inyectable. Procedimientos para obtener la etacilina ya son conocidos en la literatura sea técnica sea de patentes.

5. Esencialmente, consisten en solubilizar la ampicilina en acetona anhidra o parcialmente hidratada, salificándola con una base orgánica o inorgánicas, generalmente en exceso.

La transformación en etacilina se realiza en un amplio intervalo de temperatura, comprendida en general entre 0°C y 40°C, y requiere tiempos muy largos.

10. Estos procedimientos no están exentos de inconvenientes que limitan el empleo, especialmente en el campo industrial. La salificación con bases orgánicas o inorgánicas de la ampicilina comporta en efecto inevitablemente una demolición parcial de la misma, con repercusiones negativas sobre los rendimientos finales en etacilina.

15. Además, los tiempos de reacción, particularmente largos, resultan desventajosos a los fines de una producción industrial eficiente.

20. El procedimiento objeto de la presente invención, eliminando totalmente todo peligro de demolición parcial de la ampicilina y, con una técnica extremadamente sencilla, veloz, y económica, lleva a obtener la etacilina en forma particularmente pura y con rendimientos particularmente elevados.

25. La invención se basa sobre el descubrimiento sorprendente de que es posible hacer reaccionar la ampicilina tal cual, es decir no salificada, con la acetona anhidra o parcialmente hidratada, en presencia de una resina intercambiadora de iones, catiónica, débilmente ácida y precedentemente salificada. A tal objeto, se ha demostrado particularmente ventajosa la Amberlite<sup>R</sup> IRC - 50 (producida por ROHM

30.

403722



5. & PASS C2), una resina catiónica de tipo carboxílico, que se ha utilizado en la forma de sal sódica, obtenida tratando la resina ácida con hidrato de sodio en solución al 4%, lavándola después a fondo con agua hasta desaparición de alcalinidad libre, y por último lavándola con acetona y secándola. La resina puede utilizarse tal cual o, de preferencia, en forma de polvo fino. La temperatura reaccional no es determinante a los efectos de la síntesis, pudiendo estar comprendida entre 0°C y 60°C, pero una temperatura de 60°C es preferible para obtener la trans-
10. formación de la ampicilina en etacilina en tiempos particularmente breves. La acetona puede utilizarse anhidra, o parcialmente hidratada. Se ha constatado que una hidratación del 20%-40% de la acetona es preferible para obtener mejores rendimientos. A síntesis ultimada, se separa la resina, por ejemplo filtrándola, y luego puede reemplazarse, previo tratamiento con hidrato de sodio en solución al 4%, lavarse con agua y secarse como se ha descrito precedentemente.
- 15.

20. A continuación se refiere un ejemplo que ilustra la presente invención sin que ello constituya limitación alguna a la misma.

EJEMPLO 1

Amberlite<sup>R</sup> IRC-50 forma sódica

25. 100 g de Amberlite<sup>R</sup> IRC-50 en forma ácida, se tratan repetidamente con hidrato de sodio en solución al 4%. La resina se filtra, se lava repetidamente con agua destilada hasta desaparición del álcali libre, luego con acetona y por último se seca.

Etacilina -

30. 100 g de ampicilina trihidrato se suspenden en 2000 cc de acetona que contiene el 20% de agua v/v, a la suspensión se adicionan 300 g de Amberlite IRC-50 en forma sódica. Se agi-

403722



ta enérgicamente y se calienta a reflujo (aproximadamente 60°) hasta limpidez del líquido sobrenadante (unos 15 minutos). Se enfría, se filtra, se lava la resina con acetona al 20% de agua. Los filtrados reunidos se diluyen con un volumen igual de agua, y a 0°C se acidifica a un pH 2,5 - 3 con HCl al 37%. Se deja cristalizar por 4 horas bajo agitación a 0°C. Se filtra, se lava el sólido blanquísimo con agua, luego con acetona y por último se seca a 40°.

El producto, cristalino y blanquísimo, se analiza,  
 10. Título yodométrico: 98% como penicilinas totales calculadas como  $C_{19}H_{23}N_3O_5S$ .

Título microbiológico: 980 mcg/mg (germen de ensayo: *Sarcina Lutea*).

Humedad: 1% (determinada según K.Fisher)

15. Espectro infrarrojo: idéntico al de una muestra seguramente pura de etacilina.

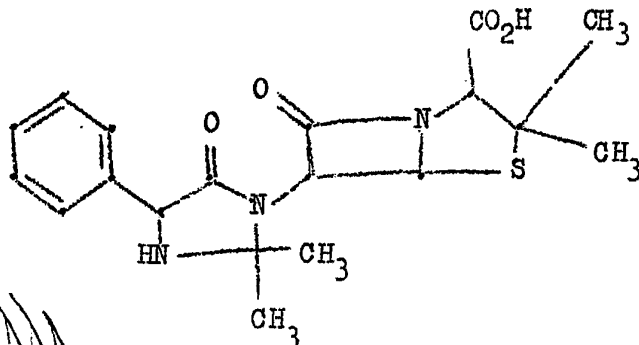
= . =

### REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 32604 A/71 del 18 de Diciembre de 1.971.

1.- Procedimiento para la preparación del ácido -6- (2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinil)-penicilánico,

25.



30.

403722

10 JUN



denominado comunmente etacilina, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar acetona anhidra o parcialmente hidratada con la ampicilina tal cual, en presencia de una resina intercambiadora de iones, catiónica, débilmente ácida y precedentemente transformada en su forma de sal, conduciendo la reacción a una temperatura comprendida entre 0º y 60ºC.

5. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la resina intercambiadora de iones, catiónica, débilmente ácida es la Amberlite<sup>R</sup> IRC-50, en su forma solidificada.

10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la Amberlite<sup>R</sup> IRC-50 está bajo forma de sal sódica, potásica o amónica.

15. 4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la acetona contiene del 20% al 40% d. agua, volumen/volumen.

5.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la temperatura de reacción es preferentemente de 60ºC.

20. 6.- Procedimiento para la preparación del ácido-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinil)-penicilánico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 6 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 de Junio de 1972

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO

mpc.