

405284

405284

28



Int. Cl.: C07D//A61K

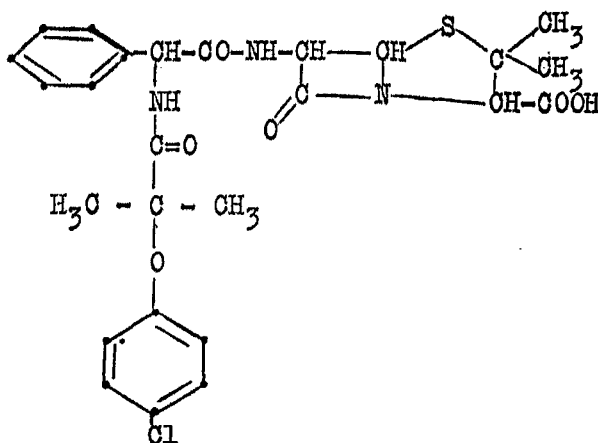
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO-LAFARQUIM S.A., de nacionalidad española, residente en Madrid, Avda. de Aragón núm 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 de fórmula :



405284

28



La α (p-clorofenoxi)isobutiril α -aminobencilpenicilina es un antibiótico de amplio aspecto, activo frente a cocos y bacilos gram-positivos y gram-negativos, vibrios y espirilos.

15

Destaca su actividad frente a estafilococos penicilina y ampicilina-resistentes, Proteus en sus distintas especies, Klebsielas y E.Coli.

20

Muestra una cierta resistencia a la penicilinasa atribuible al impedimento estérico que origina la introducción en el grupo amino de la cadena lateral de un radical voluminoso como es el α (p-clorofenoxi)isobutirilo. Este grupo protege la unión beta-lactama del anillo de cuatro eslabones impidiendo el acceso del enzima al punto de ataque.

25

La α (p-clorofenoxi)isobutiril α -aminobencilpenicilina tiene un caracter lipófilo marcado que le comunica un cierto tropismo por los tejidos grasos. Así en su distribución en el organismo alcanza niveles notables en tejidos con elevado contenido en lípidos, sobre todo en pulmón, tejido linfoide, graso y sistema nervioso central donde alcanza concentraciones bactericidas sobre gram-negativos.

30

Debido a esta propiedad su eliminación es lenta, permitiendo un ritmo de administración cada 12-24 horas.

35

La α (p-clorofenoxi)isobutiril α -aminobencilpenicilina puede prepararse por reacción del agente acilante apropiado con el ácido 6-aminopenicilánico. Su espectro I.R. coincide

405284



cide con la estructura asignada, muestra una banda a 1775 cm^{-1} , atribuible a la vibración de tensión del grupo C=O del anillo beta-lactama.

40 Es un sólido blanco, amargo, soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos tales como eter sulfúrico, alcoholes, acetona, dioxano etc. e insolubles en agua.

45 El producto ha sido empleado experimentalmente en clínica demostrando una notable eficacia en el tratamiento de infecciones broncopulmonares sobre todo pneumonia lobular de etiología mixta producida por gérmenes gram-positivos y/o gram-negativos.

Los ejemplos que siguen ilustran la preparación del compuesto.

50 Ejemplo 1º.- A una solución agitada y enfriada de 1,32 g de ácido 6-aminopenicilánico en 50 ml. de agua que contenga 2,4 g. de bicarbonato sódico, se añade en un minuto una solución de 3,66 g. de cloruro de α (p-clorofenoxi)isobutiril- α -aminofenilacetilo en 30 ml. de acetona seca.

55 La mezcla se agita vigorosamente durante 60 minutos y se mantiene la temperatura entre 10 y 15º C.

La solución clara se extrae dos veces con éter sulfúrico.

La solución acuosa se cubre con 100 ml. de éter sulfurico, se enfría a 0º C., y se acidifica a pH 2 con



60 solución de ácido sulfúrico 5M.

Se separan las dos capas, la etérea se seca con sulfato sódico, se elimina el sulfato por filtración y se evapora a vacío. El residuo es un polvo blanco, amorfo, la α (p-clorofenoxi)isobutiril α -aminobencilpenicilina.

65 Ejemplo 2º.- A una mezcla de 1 ml. de una solución de 10 mg/ml. de dicitclohexilcarbodiimida u otra imida apropiada en tetrahidrofurano, dimetilformamida u otro disolvente adecuado y 1 ml. de una suspensión de ácido α (p-clorofenoxi)isobutiramido fenilglicina en un disolvente inerte, se añade una suspensión de 20 mg. de la sal sódica del ácido 6-aminopenicilánico en 1 ml. de agua/tetrahidrofurano (1:1).

70 La mezcla se agita durante dos horas a temperatura ambiente, se diluye con agua y se filtra para eliminar la dicitclohexilurea.

75 La solución se acidifica a pH 2, se extrae rápidamente con éter sulfúrico y el extracto se lava con agua.

Se seca y elimina el solvente como en el ejemplo 1º.

80 El sólido resultante es el producto deseado.

Ejemplo 3º.- Se dispone un matraz de tres bocas, provisto de agitador mecánico y embudo de adición, que contenga 17,38 g. de α (p-clorofenoxi)isobutiramido fenilglicina y 10 ml. de trietilamina en 430 ml de acetona seca.

405284

28



85

La mezcla se agita a 0° C. durante 5 minutos mientras se añade una solución de 5,83 ml de cloroformiato de etilo en acetona con lo que precipita el clorhidrato de trietilamina y el anhídrido mixto queda en solución.

90

La suspensión se enfría a -50° C y se agita vigorosamente durante la adición tan rápida como sea posible de una solución de 15,6 g. de ácido 6-aminopenicilánico en 430 ml de una solución al 3% de bicarbonato sódico. La temperatura de la mezcla no debe pasar de 0° C. La solución clara resultante se agita durante 30 minutos a 0° C. y después otros 30 minutos a temperatura ambiente.

95

Se extrae tres veces con 400 ml. de éter cada vez y la fase acuosa se acidula con HCl diluido hasta pH 2 y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca y evapora a vacío. El sólido resultante es el producto deseado.

100

REIVINDICACIONES

105

1).- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del ácido 6-aminopenicilánico, caracterizado porque los productos reaccionantes son el cloruro de α (p-clorofenoxi)isobutiril α -aminofenilacetilo y ácido 6-aminopenicilánico en medio acuoso básico obteniéndose como producto de reacción α (p-clorofenoxi)isobutiril α -aminobencilpenicilina.

2).- Procedimiento de obtención de un nuevo deri-

405284

28



vado del ácido 6 -aminopenicilánico, caracterizado por -- que los productos reaccionantes con el ácido α (p-clorofenoxi)isobutiril α -aminofenilacético y al ácido 6 -aminopenicilánico utilizando dicitclohexilcarbodiimida como agente condensante obteniendose como productos de reacción α (p-clorofenoxi)isobutiril α -aminobencilpenicilina y dicitclohexilu rea.

3).- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del ácido 6 -aminopenicilánico, caracterizado porque los productos reaccionantes son el anhídrido mixto obtenido por reacción del ácido α (p-clorofenoxi)isobutiril α -aminofenilacético y el cloroformiato de etilo y el ácido 6 -aminopenicilánico obteniendose como productos de reacción α (p-clorofenoxi)isobutiril α -aminobencilpenicilina, etanol y anhídrido carbónico.

4).- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO 6 -AMINOPENICILANICO".

Esta memoria consta de 6 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 28 de Julio de 1972.