

409511

-2 DIC 1972



409511

Int. Cl.²: C07D11 A62K

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

a favor de LABORATORIOS HOSBON, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Avenida José Antonio, 512, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVAS ALFA-ALDIMINO-BENCIL-PENICILINAS".

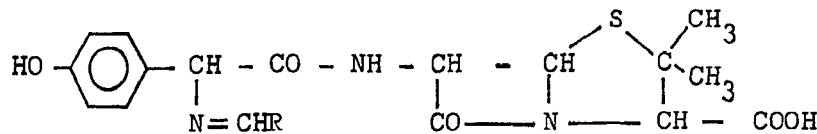
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de nuevas penicilinas, dotadas de notables propiedades terapéuticas, especialmente en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas.

5.

Los nuevos derivados de la invención responden a la siguiente fórmula estructural:



409511

- 2 -

- 2 Dic



- en la que R es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo o aralquilo, opcionalmente sustituidos, es decir se trata de alfa-aldimino-bencilpenicilinas, y más concretamente de alfa-aldimino-p-hidroxi-bencilpenicilinas, en las que el grupo amino de la alfa-amino-p-hidroxi-bencilpenicilina, nueva penicilina semisintética con actividad similar a la ampicilina pero con una absorción más elevada, está sustituido con un grupo metileno o con un alquilmetileno, arilmetileno o aralquilmetileno
- 5.
- 10.

Estos grupos provienen de aldehidos de fórmula $O = CHR$, en la que R tiene el significado antes indicado, de aquí que estas nuevas bencilpenicilinas sustituidas en posición alfa por un grupo imino reciban el nombre genérico de alfa-aldimino-bencilpenicilinas.

15.

- Esta invención también incluye, además de las penicilinas en forma de ácido libre, definidas por la fórmula general arriba desarrollada, las sales no tóxicas de las mismas con metales tales como sodio, potasio, calcio y aluminio, con amonio y con amonios sustituidos es decir sales con aminas no tóxicas, como trietilamina, procaína, N,N'-dibenciletildiamina y otras aminas empleadas para formar sales con la bencilpenicilina o la ampicilina.
- 20.

- Entre las varias configuraciones posibles de la alfa-amino-p-hidroxibencilpenicilina, se escoge de preferencia la forma D-(-), dando lugar a los correspondiente derivados con igual configuración.
- 25.

Estas nuevas alfa-aldimino-p-hidroxibencilpenici-

409511

- 3 -

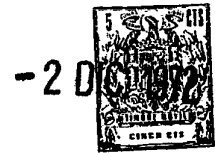
-2 DIC



- linas, conservando la misma actividad de la antes citada alfa-amino-p-hidroxibencil-penicilina ó ácido 6-(alfa-amino-p-hidroxifenil-acetamido)-penicilánico del que se derivan, presentan, a diferencia de este último, la notable propiedad
5. de ser resistentes a la acción de la penicilinasas, por lo que pueden emplearse en infecciones causadas por bacterias productoras de dicho enzima, lo que, unido a su absorción más elevada, las convierten en antibióticos de elección en la mayoría de enfermedades producidas por gérmenes gram-positivos y gram-negativos.
- 10.

- Según la presente invención, el procedimiento para la obtención de estas nuevas penicilinas consiste en hacer reaccionar el ácido 6-(alfa-amino-p-hidroxifenil-acetamido)-penicilánico o sus sales con metales alcalinos o con aminas en un disolvente inerte como agua o un alcohol inferior, con un aldehido de fórmula $O = CHR$ en la que R tiene el significado antes indicado, o con un derivado que lo libere "in situ", aislándose el compuesto deseado por eliminación del disolvente por métodos usuales tales como evaporación a presión reducida, atomización o liofilización, o por precipitación mediante mezcla del líquido de reacción con un disolvente poco polar, en el cual el compuesto formado sea muy poco soluble.
- 15.
- 20.

- Si se parte del ácido 6-(alfa-amino-p-hidroxifenil-acetamido)-penicilánico el compuesto formado puede aislarse como ácido libre o bien en forma de una de las sales antes detalladas, por neutralización de dicho ácido con el hidróxido, carbonato o bicarbonato respectivo o con una amina. Si
- 25.



de la temperatura, Debido a esto puede utilizarse un disolvente muy polar, como el agua, incluso en el caso de trabajar con aldehidos inferiores, siempre que el pH sea el adecuado para evitar la hidrólisis del producto formado.

5. Para aislar el producto del medio de reacción se puede emplear adecuadamente la eliminación del disolvente, bien sea por evaporación, preferentemente a presión reducida, por ejemplo en un aparato rotativo tipo Rotavapor, o mediante el proceso conocido como atomización, es decir por una corriente de aire caliente que incida sobre una fina dispersión de la solución, logrando así la volatilización instantánea del disolvente, o bien, en el caso de que el agua sea el disolvente utilizado, por liofilización. Por último, puede también aislarse el producto deseado, mediante mezcla del líquido de reacción con un disolvente poco polar en el que el producto formado sea muy poco soluble, concluyéndose con una filtración o centrifugación y secado.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

20. E J E M P L O 1.

- A 41,9 g de ácido 6-(alfa-amino-p-hidroxifenil-acetamido)-penicilánico trihidratado, o la cantidad equivalente de tetrahidrato o de ácido anhidro, se la añade lentamente 168 ml de bicarbonato sódico al 5% p/v y seguidamente 8,4 ml de formalina del 36% p/v, con agitación y enfriando externamente. Se deja 15 minutos en agitación, se filtra para eliminar impurezas insolubles, y la solución clara obtenida se liofiliza.

409511

- 6 -



- Se obtiene la sal sódica del 6-(alfa-formaldimino-p-hidroxifenil-acetamido)-penicilánico con un rendimiento del orden de 90-95%. variable según la riqueza de la penicilina de partida. Este compuesto se presenta en forma de polvo blanco, hidroscópico, muy soluble en agua, soluble en metanol e insoluble en disolventes poco polares como cloroformo, benceno y éter etílico. Por valoración iodimétrica presenta una riqueza del 98,3%, (referido a producto anhidro), y un contenido en agua del 2,3% (Karl-Fischer).
- 5.
10. E J E M P L O 2.
- A 10,5 g de ácido 6-(alfa-amino-p-hidroxifenil-acetamido)-penicilánico trihidrato en 35 ml de metanol se le adiciona con agitación 2,1 g de bicarbonato sódico y a continuación, gota a gota, 2,2 ml de formalina del 36% p/v. A los 20 minutos, se añade 2 g de sulfato sódico anhidro, se deja 10 minutos más en agitación, se filtra y el líquido claro se adiciona sobre 100 ml de alcohol isopropílico con agitación intensa. Se filtra y el producto obtenido se seca en una estufa de vacío a 30°C en presencia de pentóxido de fósforo.
- 15.
- 20.
- Se obtiene 8,3 g de sal sódica del 6-(alfa-formaldimino-p-hidroxifenil-acetamido)-penicilánico, con una riqueza del 97,5%, lo que corresponde a un rendimiento del 81%.
- Queda sobreentendido que la protección que se reca-
- 25.
- ba para el presente invento no se limita a los ejemplos de ejecución práctica detallados en la presente memoria, sino que se extiende a todas aquellas formas equivalentes de realización del procedimiento, siempre y cuando queden comprendidas

409511



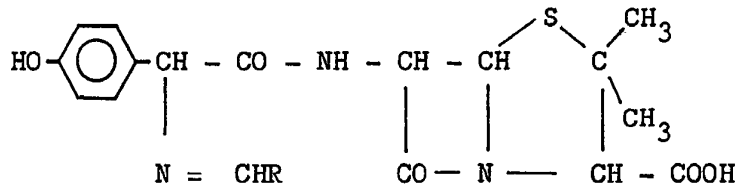
dentro de las siguientes reivindicaciones.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de nuevas alfa-aldimino-bencilpenicilinas de fórmula general:
- 5.



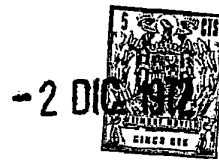
- en la que R es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical arilo o aralquilo, opcionalmente sustituidos, o de sus sales no tóxicas con metales alcalinos, alcalino-térreos, con amonio o con aminas, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido 6-(alfa-amino-p-hidroxifenil-acetamido)-penicilánico, o sus sales con metales alcalinos o con aminas, en un disolvente inerte, con un aldehído de fórmula $\text{O} = \text{CHR}$, en la que R tiene el significado antes indicado, o con un derivado que lo libere "in situ", aislándose seguidamente el compuesto deseado.
- 10.
- 15.

2. Procedimiento para la obtención de nuevas alfa-aldimino-bencilpenicilinas, según la reivindicación 1, caracterizado porque entre las sales alcalinas y alcalino térreas

Re

409511

- 8 -



se escoge de preferencia las de sodio, potasio y calcio, y entre las aminas la trietilamina, la procaína y la N,N'-dibenciletildiamina.

5. 3. Procedimiento para la obtención de nuevas alfa-aldimino-bencilpenicilinas, según la reivindicación 1, caracterizado porque entre las varias configuraciones posibles del ácido 6-(alfa-amino-p-hidroxifenil-acetamido)-penicilánico, se escoge de preferencia la forma D(-), dando lugar a las correspondientes alfa-aldimino-p-hidroxibencilpenicilinas con igual configuración.

10. 4. Procedimiento para la obtención de nuevas alfa-aldimino-bencilpenicilinas, según la reivindicación 1, caracterizado porque entre los distintos aldehidos de fórmula general $O = CHR$, en la que R tiene el significado allí indicado, se escoge de preferencia el formaldehido, es decir cuando R es un hidrógeno o derivados que lo puedan liberar, como el paraformaldehido, dando lugar al ácido 6-(alfa-formaldimino-p-hidroxifenil-acetamido)-penicilánico.

15. 5. Procedimiento para la obtención de nuevas alfa-aldimino-bencilpenicilinas, según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente inerte usado como medio de reacción es el agua o un alcohol inferior, como metanol o etanol.

20. 6. Procedimiento para la obtención de nuevas alfa-aldimino-bencilpenicilinas, según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto se aísla por evaporación del disolvente, bien a presión reducida y a baja temperatura, bien por atomización, o por liofilización, cuando el disolvente

Re

409511 - 9 -



es agua.

7. Procedimiento para la obtención de nuevas alfa-aldimino-bencilpenicilinas, según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto se aísla por mezcla de la solución de reacción con un disolvente poco polar en el que el compuesto formado sea muy poco soluble, y posterior filtración y secado.

8. Procedimiento para la obtención de nuevas alfa-aldiminio-bencilpenicilinas.

La presente memoria descriptiva consta de nueve hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 2 de diciembre de 1972

LABORATORIOS HOSEON, S. A.

p.a. **L. PONTI**
FF
[Handwritten signature]

[Handwritten mark]