



409580

409580

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. Cataluña, núm. 66, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES AIQUILAMINOAIQUILICOS DE LA α -AMINOBENCILPENICILINA"

409580



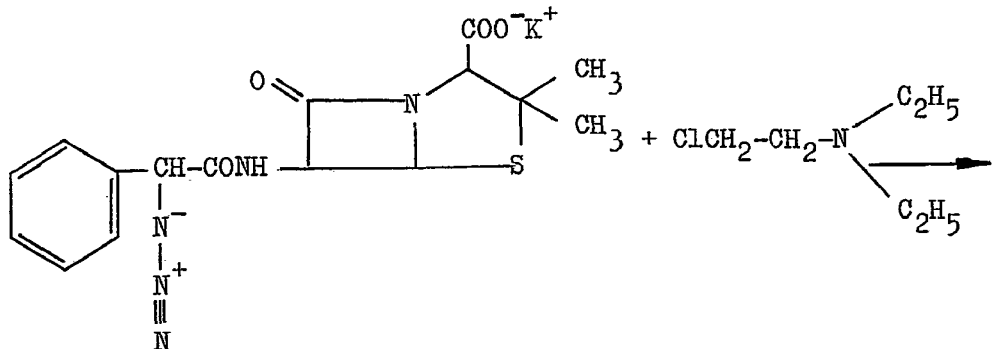
Int. Cl.: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado a un procedimiento para la obtención de ésteres alquilaminoalquílicos de la α-aminobencilpenicilina. - - - - -

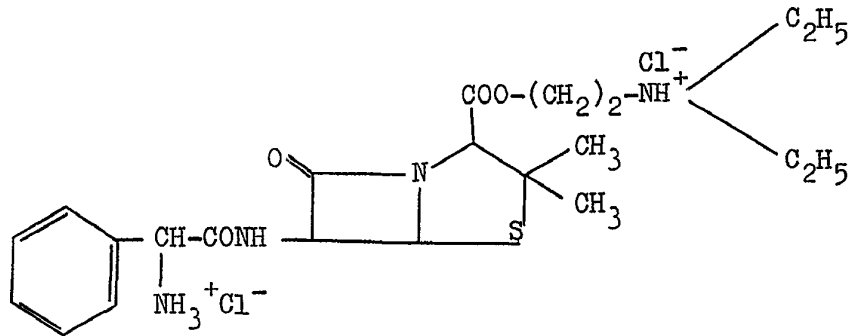
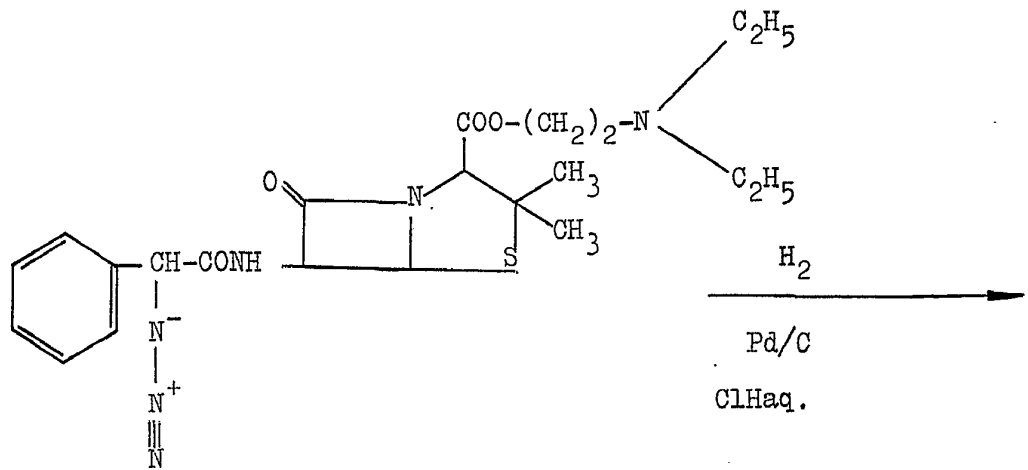
- 5. La presente invención reivindica un procedimiento original para la obtención de una sustancia nueva, el éster dietilaminoetílico de la ampicilina (éster dietilaminoetílico de la α-aminobencilpenicilina), en que partiendo de una sal alcalina de la α-azidobencilpenicilina ya conocida, por tratamiento con cloroetildietilamina, se obtiene el éster dietilamino-
- 10. étílico de la α-azidobencilpenicilina, sustancia también nueva, que por reducción del grupo azido a amino mediante hidrogenación catalítica, da el éster dietilaminoetílico de la ampicilina. Todo ello se indica en el siguiente esquema de síntesis: -

15.

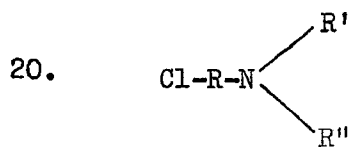


409580

13 DIC. 1954



El proceso comprende una primera parte en la que se obtiene un éster alquilaminoalquílico de la α -azidobencilpenicilina por reacción en medio neutro entre una sal alcalina de la α -azidobencilpenicilina y una cloroamina de fórmula general



y una segunda parte en donde a pH ácido y en fase

heterogénea, se reduce, mediante hidrógeno catalizado por paladio sobre un soporte de carbón activo, el éster alquilaminoal-

409580



quílico de la α -azidobencilpenicilina producto crudo obtenido según se indica más arriba, para dar, tras separación de fases, purificación y liofilización, el clorhidrato del correspondiente éster alquiloaminoalquílico de la α -aminobencilpenicilina. - - -

- 5. La primera parte de la obtención se efectúa a través de una sal alcalina de la α -azidobencilpenicilina y la 2-cloroetildietilamina, con lo que se obtiene un producto en bruto: el éster dietilaminoetílico de la α -azidobencilpenicilina, el cual, por reducción catalítica con hidrógeno a presión normal y en medio clorhídrico, rinde, tras purificación y liofilización, el clorhidrato del éster dietilaminoetílico de la α -aminobencilpenicilina. - - - - -

- 15. Para facilitar la comprensión de las ideas precedentes se describe seguidamente un ejemplo de realización del presente procedimiento, el cual, dado su carácter ilustrativo, debe ser considerado como desprovisto de todo alcance limitativo respecto a la protección legal que se solicita: - - - - -

EJEMPLO
=====

Esterificación de la α -azidobencilpenicilina

- 20. En un vaso de 500 ml provisto de agitador magnético y electrodo de vidrio-CLK conectado a un pH-metro, se ponen 120 ml de metiletilcetona, 10,5 g de α -azidobencilpenicilina potásica y 12 ml de solución acuosa al 50% (peso/volumen) de clorhidrato de 2-cloroetildietilamina previamente neutralizados hasta pH = 7
- 25. con solución de sosa normal. La totalidad de la mezcla, se ajusta a pH = 7 con más sosa normal y se deja con violenta agitación

409580



durante 2 días a no más de 25° C, manteniéndola constantemente a pH = 7, por adición de sosa normal de vez en cuando (puede realizarse la regulación del pH a través de una bureta automática conectada al pH-metro). Tras las 48 h. de reacción, se pasa la mezcla a un embudo separador, se desecha la fase acuosa, y la fase orgánica filtrada por algodón se deseca durante 12 h. con sulfato sódico anhidro. A continuación se filtra el agente desecante y el líquido claro es concentrado al vacío a no más de 30° C hasta peso constante. El residuo es un líquido aceitoso impuro, conteniendo un alto porcentaje de éster dietilaminoetílico de la α -azidobencilpenicilina, detectable por espectroscopía infrarroja y apto para reducción a éster dietilaminoetílico de la α -aminobencilpenicilina. - - - - -

15. Aislamiento y caracterización del éster dietilamino-
etílico de la α -azidobencilpenicilina

El residuo oleoso obtenido más arriba, se disuelve en 10 ml de alcohol absoluto y se añade a la mezcla bajo refrigeración exterior, solución 1,5 normal de cloruro de hidrógeno en éter anhidro hasta pH alrededor de 5. Seguidamente se añade con precaución, agua destilada a unos 5° C justamente hasta la formación de dos fases líquidas inmiscibles por agitación. El conjunto se transfiere a un embudo separador, se desecha la fase etérea y la fase acuosa se somete unos minutos al vacío en un destilador sin calefacción alguna, a fin de eliminar éter disuelto en la solución. - - - - -

La fase acuosa prácticamente libre de éter, es adicio-

409580



nada lentamente de una solución al 10% de yoduro potásico en agua, enfriando exteriormente con hielo. Cuando la adición de nuevas gotas de solución de yoduro no produzca enturbiamiento al entrar en contacto con la solución acuosa que contiene el derivado penicilínico, se para la adición y deja reposar la mezcla en refrigerador, a unos 5° C. Luego se recogen por filtración los cristales obtenidos, se lavan con poca agua fría y se desecan al vacío, a no más de 30° C, hasta peso constante. El producto obtenido, es el yodhidrato del éster dietilaminoetílico de la α -azidobencilpenicilina, p.f. 85° C con descomposición, IR mostrando las bandas de la sal yodhídrica (zona alrededor de 2500 cm^{-1}), azida (2100 cm^{-1}), lactama (1780 cm^{-1}), éster (1730 cm^{-1}) y amida (1680 cm^{-1}) y su análisis orgánico elemental como sigue: -

	<u>Calculado</u>	<u>Hallado</u>
15.	C = 43,86 %	C = 44,08 %
	H = 5,19 %	H = 5,34 %
	I = 21,06 %	I = 21,10 %
	N = 13,95 %	N = 13,66 %
	O = 10,62 %	O = 10,73 % (por diferencia)
20.	S = 5,32 %	S = 5,09 %

Reducción del éster dietilaminoetílico de la α -azidobencilpenicilina a éster dietilaminoetílico de la α -aminobencilpenicilina

En un reactor provisto de agitador eficiente, tubos de

409580



5. entrada y salida de gases, tubo para adición de líquidos y sonda electrodoica conectada a un pH-metro, se disuelven 9,5 g del éster dietilaminoetílico de la α -azidobencilpenicilina crudo, en 150 ml de acetato de etilo; se añaden 100 ml de agua destilada, 5 g de paladio al 10 % sobre carbón activo, y se borbotea nitrógeno en la mezcla durante 15 minutos. A continuación se pone en marcha el agitador y se pasa hidrógeno a razón de unos 7-8 cm³/ minuto. Se observa una pronta subida del pH, por lo que de inmediato, se empieza a añadir ácido clorhídrico normal gota a gota a fin de mantener el pH entre 4 y 6 durante toda la hidrogenación. Cuando cesa el consumo de hidrógeno (al cabo de 1-1 1/2 hora), el pH se estabiliza y no es necesario añadir más ácido clorhídrico. Llegado este punto, se cierra la fuente suministradora de hidrógeno y se hace borbotear en la mezcla, nitrógeno durante 10 minutos, se añaden 2 g de tierra decolorante activada y se centrifuga. La mezcla se decanta a un embudo separador (si hay peligro de que pueda pasar algo de adsorbente al embudo, convendrá filtrar por gravedad primero); la fase acuosa se conserva en nevera, y la fase orgánica se extrae dos veces con pequeñas porciones de agua destilada. Seguidamente, el líquido orgánico se desecha, los extractos acuosos se reúnen con la solución acuosa guardada en nevera, la mezcla resultante se lava con éter, se filtra por algodón y se liofiliza. Se obtiene un producto blanco, de espectro IR mostrando las bandas de la sal clorhídrica (zona alrededor de 2500 cm⁻¹), lactama (1780 cm⁻¹), éster (1730 cm⁻¹) y amida (1680 cm⁻¹); el p.f. = 160° C con lenta descomposición, y el siguiente análisis orgánico elemental: - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

409580



	<u>Calculado</u>	<u>Hallado</u>
	C = 50,67 %	C = 50,55 %
	H = 6,57 %	H = 6,42 %
	Cl = 13,60 %	Cl = 13,88 %
5.	N = 10,74 %	N = 10,81 %
	O = 12,27 %	O = 12,49 % (por diferencia)
	S = 6,15 %	S = 5,85 %

10. El producto obtenido, ha sido ensayado farmacológicamente, inyectando a un lote de cabras, y muestra proporcionar niveles de ampicilina en leche notablemente más elevados que la propia ampicilina sódica. - - - - -

25. 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 la esencialidad de la misma que es la que se resume y concreta en las reivindicaciones que siguen: - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía las siguientes: - - - - -

20. R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para la obtención de ésteres alquilaminoalquílicos de la α -aminobencilpenicilina, caracterizado por la reducción de los correspondientes ésteres alquilaminoalquílicos de la α -azidobencilpenicilina, los cuales a su vez se generan por

Handwritten signature

409580



la síntesis entre las cloroaminas y las sales alcalinas de la α -azidobencilpenicilina. - - - - -

5. 2.- Procedimiento para la obtención de ésteres alquilaminoalquílicos de la α -aminobencilpenicilina, según la reivindicación anterior, caracterizado porque el proceso comprende una primera parte en la que se obtiene un éster alquilaminoalquílico de la α -azidobencilpenicilina por reacción en medio neutro entre una sal alcalina de la α -azidobencilpenicilina y una cloroamina de fórmula general $\text{Cl-R-N} \begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$ y una segunda parte en donde, a pH ácido y en fase heterogénea, se reduce, mediante hidrógeno catalizado por paladio sobre un soporte de carbón activo, el éster alquilaminoalquílico de la α -azidobencilpenicilina producto crudo obtenido según se indica más arriba, para dar, tras separación de fases, purificación y liofilización, el clorhidrato del correspondiente
10. éster alquiloaminoalquílico de la α -aminobencilpenicilina. - - - -
- 15.

20. 3.- Procedimiento para la obtención de ésteres alquilaminoalquílicos de la α -aminobencilpenicilina, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la primera parte de la obtención se efectúa a través de una sal alcalina de la α -azidobencilpenicilina y la 2-cloroetildietilamina, con lo que se obtiene un producto en bruto: el éster dietilaminoetílico de la α -azidobencilpenicilina, el cual, por reducción catalítica con hidrógeno a presión normal y en medio clorhídrico, rinde, tras purificación y liofilización, el clorhidrato del éster dietilaminoetílico de
25. la α -aminobencilpenicilina. - - - - -

MM

409580



4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES AIQUILAMINOALQUILICOS DE LA α -AMINOBENCILPENICILINA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diez hojas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MARID, 1972
M. CAROL SUÑOL

Maria. Suñol

MM
cpf