



Int. Cl.: C07D

410689

410689

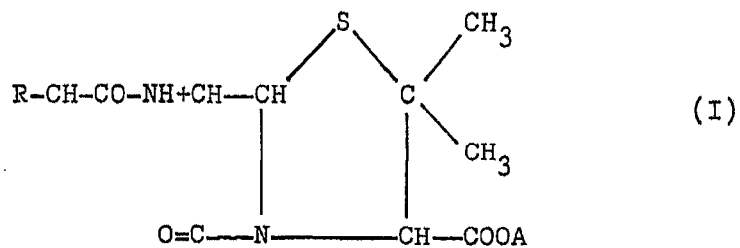
P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de LABORATORIOS MIQUEL, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Calle Viladomat 71, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE PENICILINA SEMISINTÉTICA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La obtención de penicilina semisintética, compuesto de fórmula general:



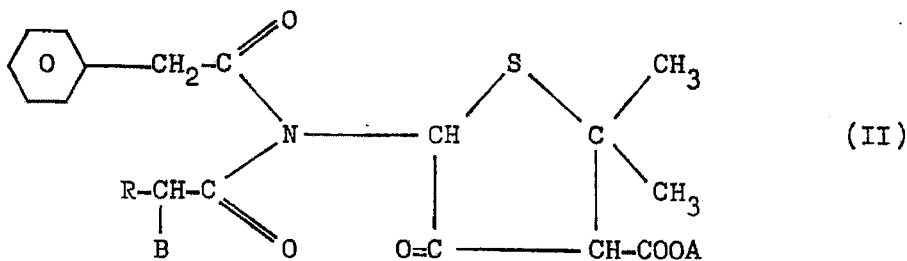
5. en la cual R significa un radical fenilo y A un radical aciloxialquilo, se ha venido realizando hasta ahora partiendo del ácido 6-amino-penicilánico previamente esterificado, con-

410689¹⁰



densándolo con el cloruro de amino ácido requerido, o también a partir de la azidopenicilina esterificada, la cual es tratada con paladio e hidrógeno a fin de dejar libre el grupo amino.

5. Para la preparación de este tipo de compuestos mediante estos procedimientos conocidos, se requiere en todos los casos la utilización del ácido 6-aminopenicilánico, que es un compuesto inestable, anfótero e hidrosoluble, que se obtiene por desacilación de penicilina G o penicilina V de los caldos de fermentación mediante procedimientos encimáticos. Tanto la separación como la purificación de dicho compuesto requiere técnicas complejas y laboriosas, las cuales, por otra parte, dan lugar a rendimientos relativamente bajos.
10. La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) indicada antes, en el que se evita el empleo del ácido 6-aminopenicilánico como material de partida, y los inconvenientes relacionados con el mismo.
15. El procedimiento de acuerdo con la invención consiste, en sus líneas generales, en tratar un diacilpenicilínester de fórmula:

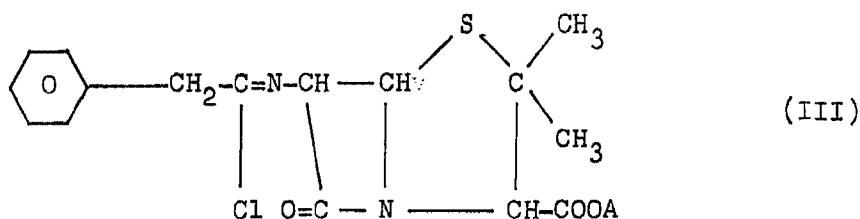




en la cual R significa un radical fenilo. A un radical aciloxialquilo y B un protector de grupos amino, con una amina, de manera que la substancia de partida es liberada sucesivamente del grupo fenilacetilo y del protector del grupo amino para obtener una penicilina semisintética de formula I.

5.

Los compuestos correspondientes a la fórmula (II) pueden ser obtenidos por reacción de una substancia de fórmula:



en la que A tiene el significado indicado anteriormente, con compuestos del tipo:

10.



en los que Me significa un átomo metálico, y R y B tienen los significados indicados anteriormente.

15.

La preparación de los compuestos del tipo (III) puede ser llevada a cabo mediante la acción de un reactivo clorado, tal como el pentacloruro de fósforo, sobre bencilpenicilinato de aciloxialquilo en presencia de una base terciaria.

20.

El grupo amino protector B, indicado en las fórmulas anteriores, debe poseer unas propiedades de tal naturaleza que su eliminación sea fácil y no requiera ningún proceso que pueda provocar la epimerización del hidrógeno de posi-

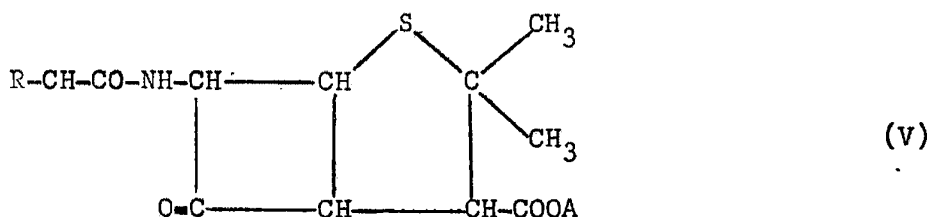
410689¹⁰ EA



ción 6, la ruptura del anlace lactámico de la penicilina y/o la hidrólisis del grupo éster aciloxialquilo.

5. De los grupos de esta naturaleza que son utilizados usualmente en la síntesis de peptidos, ha resultado ser el grupo tritilo el que ha dado mejores resultados, en el sentido de que ha podido ser eliminado en condiciones suaves sin afectar la estructura del resto de la molécula.

10. Se ha comprobado que el grupo fenilacetilo del compuesto (II) puede ser eliminado sin dificultad por aminólisis, obteniéndose los compuestos de fórmula:



Conviene que los disolventes utilizados en esta reacción no sean miscibles con el agua, y a tal efecto se ha encontrado adecuados el benceno, tolueno, cloroformo y dietiléter.

15. El estudio de las sustancias básicas capaces de producir la aminólisis requerida, tiene importancia puesto que ellas son fáciles inductoras de procesos de epimerización e hidrólisis. Se ha comprobado que utilizando de uno a dos moles de sustancias tales como 2-dimetilaminoetilamina, 3-dimetilaminopropilamina o 2-dietilaminoetilamina por cada mol del compuesto de fórmula II, se produce una neta eliminación del grupo fenilacetilo de éste, sin que se verifique de una manera notable alguno de los procesos de hidróli-
- 20.



410689

5. Se filtra el clorhidrato de piridina y la solución es lavada con solución saturada de cloruro sódico, luego con solución de bicarbonato sódico y finalmente con agua. Se seca la solución orgánica con sulfato sódico, el cual es separado por filtración después de dos horas de contacto.

10. Sobre la solución bencénica se adiciona 24,09 g (0,058 mol) de N-trítíl-D-fenilglicinato sódico, manteniendo la temperatura a 50°C mientras el conjunto es agitado convenientemente. Se filtra el precipitado formado y el precipitado se concentra a presión reducida. Se obtiene un producto vítreo cuyo peso es de 27,3 g:

E J E M P L O 2.

Preparación de alfa-trítílaminobencilpenicilinato de pivaloiloximetilo.

15. 18,9 g (0,023 mol) de N-(N'-trítíl-D-fenilglicil)-bencilpenicilinato de pivaloiloximetilo, disueltos en 75 cc de benceno seco, son enfriados a 0-5°C y, con buena agitación, se añade gota a gota y durante un periodo de media hora, 2,3 g (0,023 mol) de 3-dimetilaminopropilamina previamente disuelta en benceno seco. Se continúa agitando la mezcla y manteniendo la temperatura durante un par de horas. La solución es lavada a continuación con solución de cloruro sódico, solución diluída de ácido fosfórico y, finalmente, con solución de bicarbonato sódico. Se seca la solución una vez finalizados los lavados y se concentra a presión reducida,
20. obteniéndose 10,3 g de residuo. El producto obtenido posee un grado de pureza suficiente para proceder a la eliminación del grupo protector.
- 25.



410689

E J E M P L O 3.

D-alfa-aminobencilpenicilinato de pivaloiloximetilo.

- 359,2 g (0,5 mol) de alfa-N-tritilaminobencil-penicilinato de pivaloiloximetilo, son suspendidos en 1000 cc de tetrahidrofurano. Se añade 900 cc de agua y se ajusta el pH de la solución a 2,5, añadiendo ácido clorhídrico 5N con fuerte agitación. Se destila el tetrahidrofurano a presión reducida y el residuo resultante se extrae con acetato de etilo. El extracto con acetato de etilo se adiciona sobre éter de petróleo y agua (3:1). Se ajusta el pH de la solución acuosa a 2,5 y se decanta. Se sala la solución acuosa y se agita vigorosamente, formándose una capa orgánica que es extraída con acetato de etilo. Se seca y se le añade alcohol isopropílico. Se abandona la mezcla en el refrigerador, con lo que se separa un producto cristalino de punto de fusión 155-6°C.
- 5.
- 10.
- 15.

Serán independientes del alcance de la presente invención los detalles accesorios y demás características no esenciales, empleadas en la puesta en práctica de la misma, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las siguientes reivindicaciones.

20.

410689

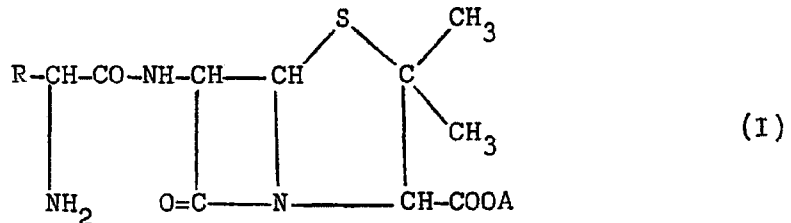
10 E



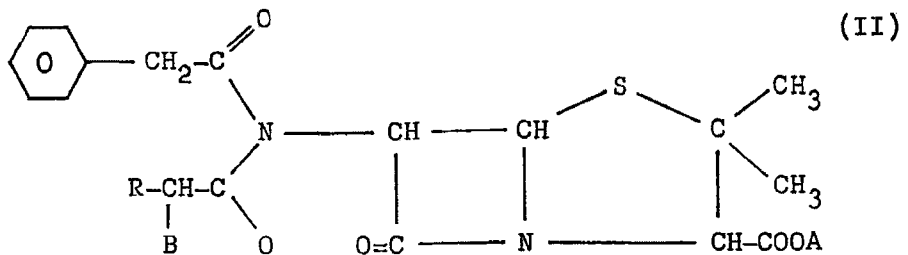
N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de penicilina semisintética, de fórmula general:



5. en la que R significa un radical fenilo y A un radical aciloxialquilo, caracterizado esencialmente por el hecho de tratar un diacilpenicilinéster de fórmula:



10. en la que R y A significan los radicales indicados anteriormente, y B es un grupo protector del radical amino, especialmente tritilo, con una amina mediante la cual se libera el grupo fenacetilo, después de lo cual se somete a una reacción para dejar libre el grupo amino.

2. Procedimiento para la obtención de penicilina

M

410689



semisintética, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de que la reacción con la amina se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre 0 y 25°C.

- 5. 3. Procedimiento para la obtención de penicilina semisintética, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado esencialmente por el hecho de que la amina es elegida de entre el grupo que comprende 2-dimetilaminoetilamina, 3-dietilaminopropilamina y 2-dietilaminoetilamina.
- 10. 4. Procedimiento para la obtención de penicilina semisintética, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de que el grupo amino es liberado mediante la acción de ácido clorhídrico y a temperatura ambiente.
- 15. 5. Procedimiento para la obtención de penicilina semisintética, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de que el radical A es pivaboliloximetilo.
- 20. 6. Procedimiento para la obtención de penicilina semisintética.

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

Barcelona, 10 de enero de 1973

LABORATORIOS MIQUEL, S.A.
P.a.