

411935

411935

Int. Cl.: Co7D

MEMORIA DESCRIPATIVA

Correspondiente a una PATENTE DE INVENCION por veinte años.

A favor de

JUSTE, S.A. QUIMICO-FARMACEUTICA, de nacionalidad española.

Residente en MADRID.-Francisco Navacerrada, 62

P O R :

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CLORHIDRATO DE α, α -DIMETIL PROPIONILOXIMETIL D- α -AMINO BENZIL PENICILINATO".

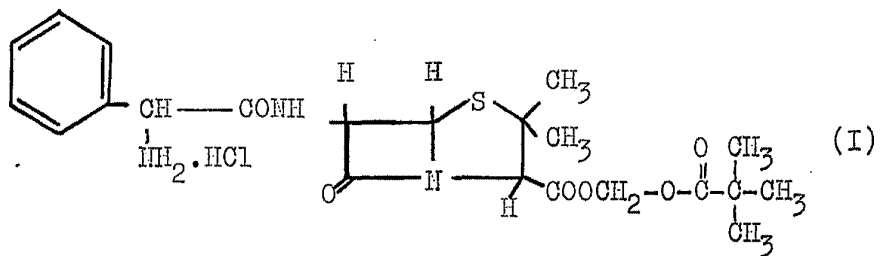
411935



Por la presente declaración de invento se trata de la exposición preceptiva del objeto sobre que recae la patente de invención enunciada como procedimiento para la obtención de clorhidrato de α, α -dimetil propioniloximetil d- α -aminobenzil penicilinato.

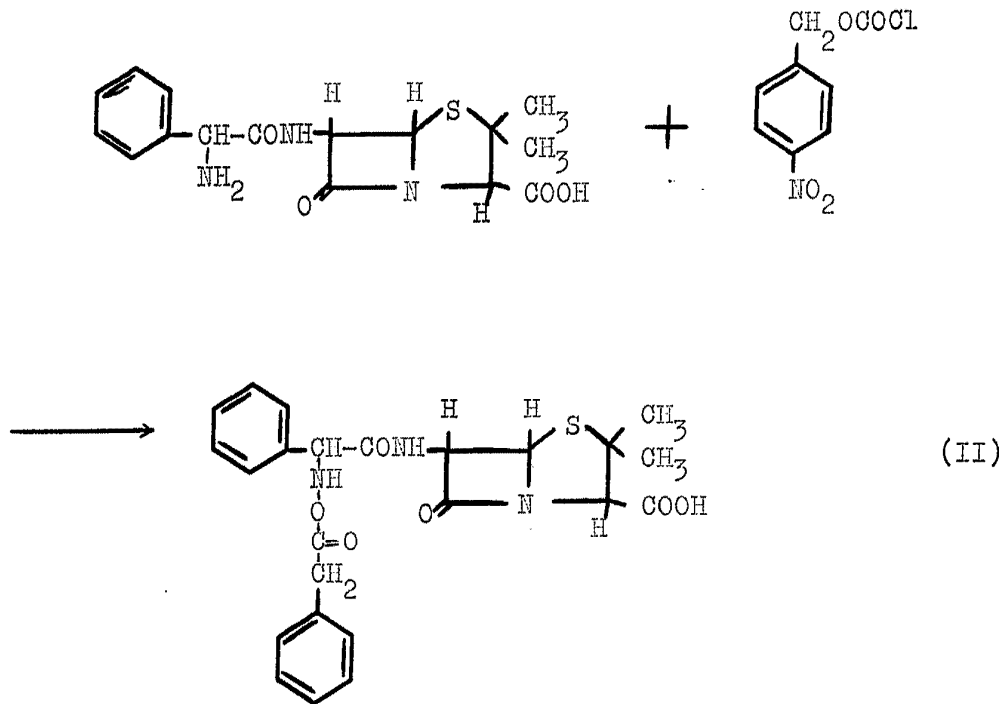
5.- El producto objeto de esta patente es un nuevo derivado de ampicilina que presenta sobre ésta la ventaja de su mejor absorción por vía oral, hidrolizándose en el organismo a ampicilina. Se consiguen unos niveles en sangre 4-5 veces superiores a la ingestión por vía oral de ampicilina.

10.- En el procedimiento que describimos a continuación, se obtiene el objeto de esta patente, partiendo de D (-) - α -aminobenzil - penicilina a la que se le ha bloqueado el grupo amino por el compuesto p-nitrobenziloxycarbonilo. Este compuesto permite obtener el éster por ebullición con el cloruro de α, α -dimetil propionoximetil con un excelente rendimiento. Se elimina a continuación el grupo protector y se obtiene el compuesto objeto de esta patente, que tiene de fórmula:

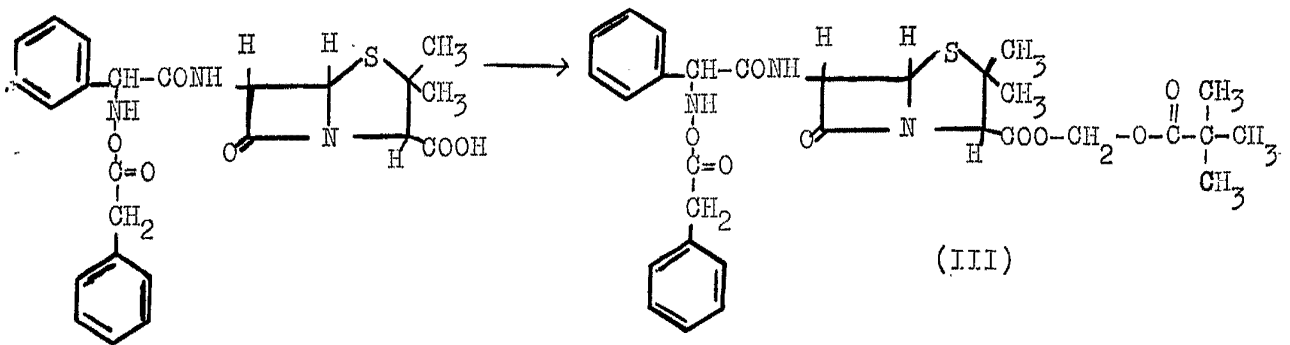


Su obtención se realiza de la siguiente forma:

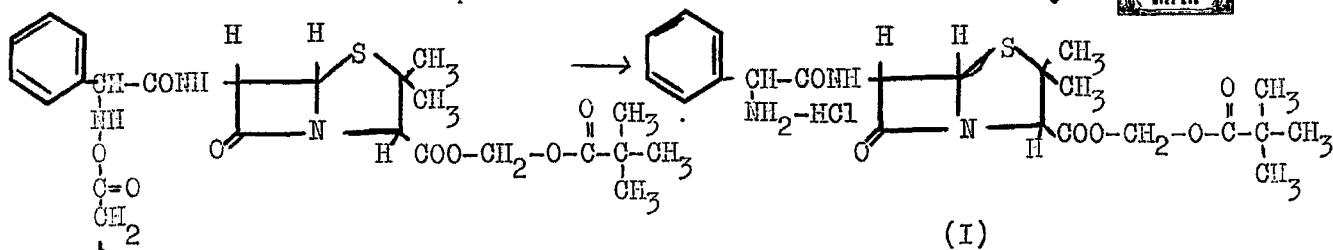
20.- Se hace reaccionar el cloruro del p-nitrobenziloxycarbonilo con D (-) - α -aminobenzil - penicilina, obteniéndose el compuesto N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-D- α -aminobenzil - penicilina, según la reacción siguiente:



Haciendo reaccionar el compuesto (II) con el cloruro de
 25.- α,α-dimetilpropioniloximetil, se pbtiene el compuesto N-(p-
 nitrobenziloxycarbonil)-α,α-dimetilpropioniloximetil-D-α-
 aminobenzilpenicilinato.



Finalmente, por hidrogenación catalítica, se obtiene el
 compuesto objeto de esta patente de invención.



30.-

El procedimiento de obtención está descrito en el siguiente

EJEMPLO

35.-

Se añaden 4'7 g. de p-nitrobenziloxycarbonil cloruro, agitando fuertemente, a una suspensión enfriada a 2º de 7 g. de D (-) - α -aminobenzil - penicilina anhidra en 100 ml. de cloroformo anhidro conteniendo 2'36 g. de trietilamina anhidra. Después de una hora, se acidifica con ácido clorhídrico 3 N y de la fase orgánica se extrae el derivado con una solución de bicarbonato sódico N. La solución alcalina se lava con cloroformo, se enfría 2º y se acidifica con HCl conc. Se separa por filtración el sólido cristalino (II) que pesa 10 g.

40.-

En un matraz con refrigerante de reflujo, se calienta a ebullición durante 4 horas 10 g. del compuesto II, 100 ml. acetona, 1'4 g. de metóxido de potasio, 4 ml. de cloruro de , - dimetilpropioniloximetil y 2'5 ml. de solución de yoduro potásico al 30%. Se enfría y se añaden 100 ml. de agua. Se recoge por filtración el sólido que ha precipitado, que se lava con agua. Se obtienen 11 g. del compuesto III.

45.-

50.-

En un aparato para hidrogenación catalítica, se ponen 11 g. del compuesto II, 5 g. del catalizador paladio-óxido de aluminio al 5%, 50 ml. de ácido clorhídrico N y 100 ml. de metanol. Se agita fuertemente y se hace pasar una corriente de hidrógeno a la presión atmosférica durante 1 hora. Se filtra y se elimina

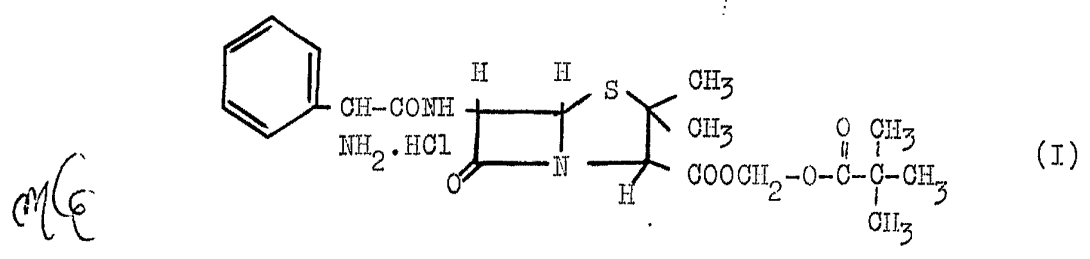


el metanol bajo presión reducida. Se disuelve ajustando el pH a 2.5 y se extrae con acetato de etilo (5 x 60 ml). Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico. Se añade 200 ml. de isopropanol y se destila a presión reducida hasta la mitad de su volumen. Se vuelve a añadir 200 ml. de isopropanol y se destila de nuevo a presión reducida hasta un volumen de 70 ml. Se deja en nevera toda la noche. Se filtra. El producto sólido obtenido se lava con isopropanol y luego con éter y se seca. Se obtienen 7 g. de (I). P.F. 156-157° (descomp.) $(\alpha)_D^{20} = + 200$ (c = 1 en agua) y que corresponde a la fórmula $C_{22}H_{30}Cl N_3O_6S$.

Debe hacerse la aclaración de que en lo descrito son susceptibles modificaciones de detalle que no afectan a la esencialidad del invento y que por lo mismo han de considerarse dentro del ámbito proteccional de la patente.

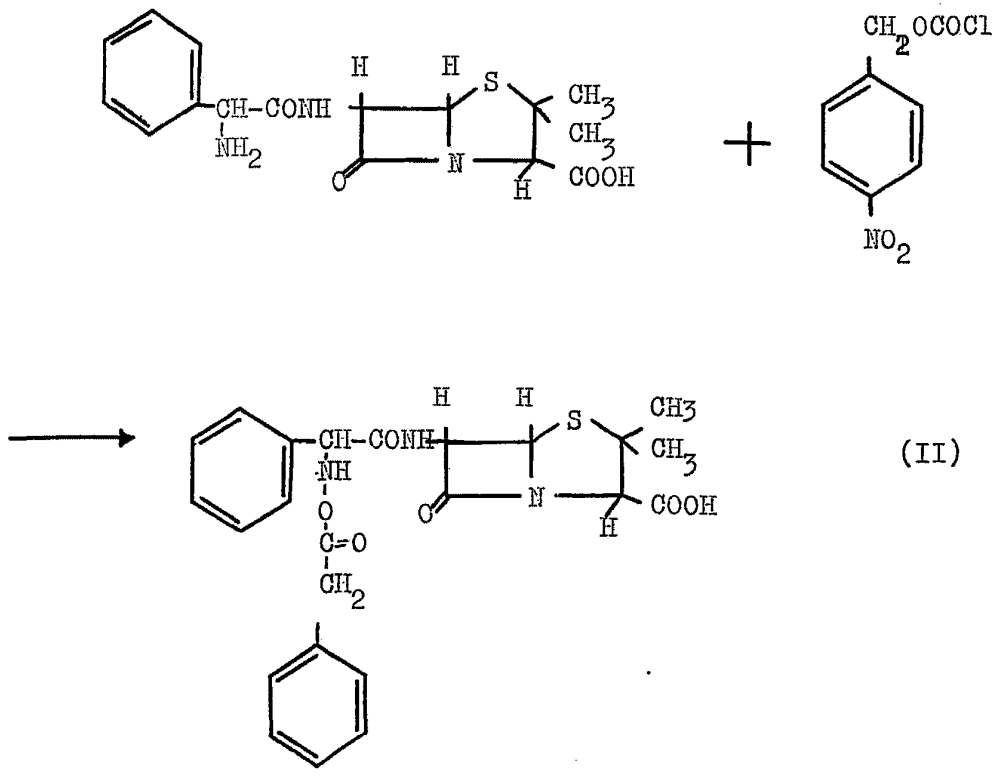
REIVINDICACIONES

1ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CLORHIDRATO DE α , α -DIMETIL PROPIONILOXIMETIL D- α -AMINOBENZIL PENICILINATO" que se caracteriza porque partiendo de D (-) - α -aminobenzil -penicilina se bloquea el grupo amino por el compuesto p-nitrobenziloxi carbonilo, lo que permite obtener el éster por ebullición con el cloruro de α - α , -dimetil propioniloximetil, eliminándose a continuación el grupo protector, lográndose el compuesto de la presente invención que tiene el esquema:





2^a).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CLORHIDRATO DE α , α -DIMETIL PROPIONILOXIMETIL D- α -AMINO BENZIL PENICILINATO" según la reivindicación anterior, que se caracteriza porque la primera fase de acción consiste en hacer reaccionar el cloruro de p-30.- nitrobenziloxycarbonilo con D (-) - α -aminobenzil - penicilina, con lo que se obtiene el compuesto N-(p-nitrobenziloxycarbonil) -D- α -aminobenzil - penicilina, según la reacción siguiente:



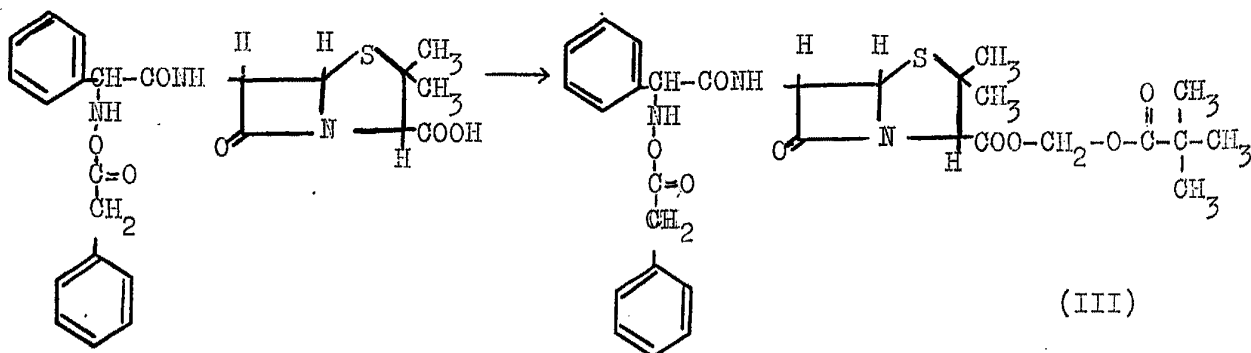
3^a).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CLORHIDRATO DE α , α -DIMETIL PROPIONILOXIMETIL D- α -AMINO BENZIL PENICILINATO" según la reivindicación primera, que se caracteriza porque se hace reaccionar el compuesto consignado en el punto anterior con el cloruro de α , α -dimetil propioniloximetil, para obtener el N-(p-nitrobenziloxycarbonil)- α , α -dimetilpropioniloximetil-D- α -amino

ME

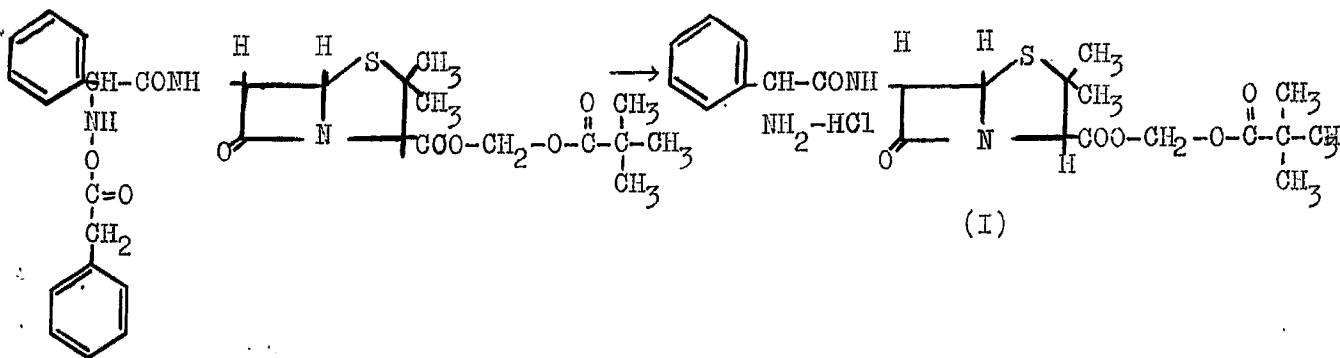
411935



benzil penicilinato:



4a).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CLORHIDRATO DE α, α -DIMETIL PROPIONILOXIMETIL D- α -AMINO BENZIL PENICILINATO" según la reivindicación primera, que se caracteriza porque por hidrogenación catalítica se obtiene el compuesto objeto de la invención:



5a).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CLORHIDRATO DE α, α -DIMETIL PROPIONILOXIMETIL D- α -AMINO BENZIL PENICILINATO".

La presente memoria descriptiva consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de noventa y nueve líneas, incluidas las presentes.

Madrid, 22 de Febrero de 1.973.-

JOSE M.^o TORO

p. p.

mtc

Fdo. J. M. TORO