



PATENTE DE INVENCION

416080

Int. Cl.:	AG1K, C07D
-----------	------------

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

S o b r e :

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES DE α -AMINO
BENCIL PENICILINAS".

- - - - -

Solicitante: LANDERLAN, S.A. domiciliada en Agastia,
nº 67 - MADRID - (27).-

- - - - -

Inventor: D. José Acosta Mira, Doctor en Ciencias Quími
cas de nacionalidad española.

- - - - -

416686



Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir aciloximetil esterés de α -amino - bencil penicilinas.

La D (-) α -amino bencil penicilina es un anti
5. biótico del grupo de las penicilinas semisintéticas, ac-
tivo tanto frente a gérmenes gram-positivos como gérme-
nes gram-negativos que es relativamente estable frente-
a ácidos, por lo que es útil para el uso por vía oral.-
Sin embargo, por esta vía no se absorbe eficientemente-
10. ni con la misma eficacia que cuando se suministra por -
vía inyectable como se deduce fácilmente de la compara-
ción de los niveles antibióticos alcanzados en el suero
tras la administración de dosis iguales por ambas vías.

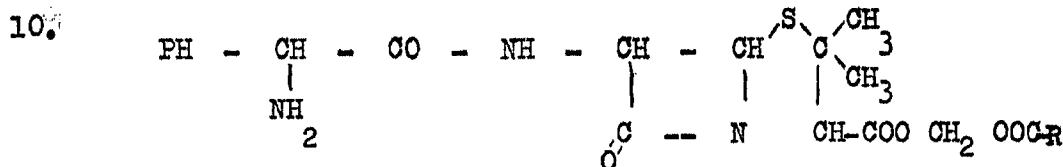
Los esterés aciloximetil de D- α -amino bencil-
15. penicilinas, para los que en la presente Memoria se pro-
pone un método de síntesis nuevo, se absorben fácilmen-
te cuando se toman por vía oral y se sabe se hidrolizan
por el grupo éster enzimáticamente por la acción de es-
tearásas no específicas presentes en fluidos orgánicos-
20. como el suero para dar hidroximetil esterés que descom-
ponen espontáneamente y regeneran la D- α -amino bencil -
penicilina. De esta forma se explica el hecho demostra-
do de que los productos de los que trata esta invención
producen niveles antibióticos en suero muy altos, en --
25. algunos casos, comparables a los que se alcanzan con do-
sis equivalentes de D- α -amino bencil penicilina por in-
yección i.m. Por todo esto los mencionados esterés pueden
ser de utilidad como productos antibacterianos y como --
antes terapéuticos frente a procesos infecciosos causa--
30. dos tanto por gérmenes gram-positivos como gram-negativos.

416686



Existen diversos procedimientos de síntesis -- ya conocidos para obtener este tipo de esteres de penicilinas y de α -amino penicilinas. Nuestra invención -- se refiere a un proceso nuevo y muy simple, que creemos
 5. supera algunas de las dificultades de procedimientos anteriores, para la síntesis de los aciloximetil esteres de α -amino bencil penicilinas representados genéricamente, por la fórmula desarrollada.

Formula (I)

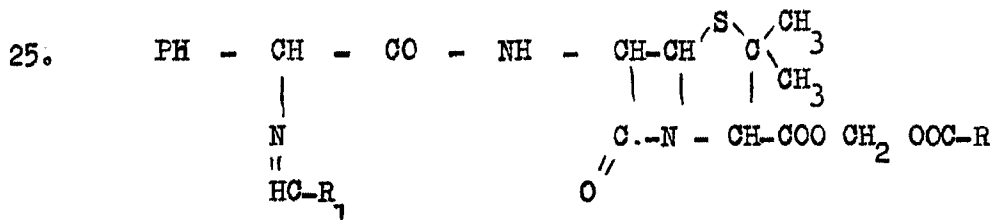


PH = Bencilo

15. R = Alkil, aril, aralkil, heterociclo, todos con o -- sin sustitución.

20. En dicho proceso una penicilina de las representadas por la fórmula general II se trata en un disolvente orgánico hidratado a un pH comprendido entre 1,5- y 5, preferentemente entre 2,5 y 3,5, con lo cual se -- hidroliza el grupo carbonilo unido al grupo α -amino de la penicilina y se producen los compuestos representados por la fórmula general I.

Fórmula (II)



PH = benceno

30. R = alkil, aril, etc.

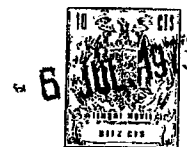
R₁ = alkil, aril, etc.

416686



Los disolventes idóneos para realizar la hidrólisis son aquellos que son buenos disolventes de los productos de partida, relativamente inertes frente a las penicilinas y que son completamente miscibles con el agua. Así son por ejemplo: acetona, tetrahidrofurano y dioxano. La temperatura de la hidrólisis no tiene más limitación que la propia estabilidad de la penicilina en el disolvente empleado y se obtiene, v un resultado óptimo cuando se opera entre 0 y 5°C. Puesto que en la hidrólisis se libera un grupo amino que neutralizaría el pH ácido necesario, este se mantiene entre los límites ya señalados como óptimo por la adición de ácido diluido, como por ejemplo ácido clorhídrico. Esta adición de ácido además de mantener el pH nos sirve como indicador de la cinética del proceso, una vez que este ha concluido, y lo que suele ocurrir cuando se han consumido un 70-90% del clorhídrico teórico, los productos formados en la hidrólisis se aíslan de la mezcla de reacción por procedimientos usuales para esta clase de compuestos, procedimientos en los que se incluyen técnicas de precipitación por cambio de disolvente, extracción, evaporación, liofilización, etc. Un procedimiento adecuado consiste en lavar la mezcla de hidrólisis con disolventes no polares como n-hexano o eter isopropílico, saturar la fase acuosa con cloruro sódico o cloruro amónico y extraer de ella el precipitado con disolventes adecuados como acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, etc. De esta disolución aislamos el producto, bien por evaporación a sequedad bajo vacío, o bien por precipitación con un disolvente de baja polaridad como el n-hexano, filtración y secado.

416686



En todos los casos podemos purificar, si se considerase necesario, por cristalización en disolventes adecuados como por ejemplo alcohol isopropílico.

10. Para la identificación química de los productos obtenidos se emplean técnicas habituales para este tipo de determinación como son, fundamentalmente:

- Cromatografía sobre capa fina de silicagel-eluidas con mezclas de benceno y acetato -- de etilo o con mezclas de benceno y acetona.
- 10. Como técnica de revelado de los cromatogramas se ha empleado los vapores de I₂ y autobiografía.
- Identificación por espectroscopia infrarroja por comparación con una muestra genuina-
- 15. del producto.

Dado que todos los productos mencionados son capaces de existir en las dos formas isoméricas D y L, se entiende que la presente Memoria incluye tanto ambas formas como sus mezclas.

20. Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin que en ningún caso se puedan considerar como limitativos.

EJEMPLOS:

- 1) 20 partes de D- α metilen amino bencil penicilinoil metilpivaloil ester disuelta en 150 partes -
25. de dioxano y 50 partes de agua se agitan a temperatura de 1°C. mientras que el pH se mantiene entre 2,5 y 3,5 mediante la adición de pequeñas porciones de ácido --
30. clorídrico 4N. Cuando se alcanza un pH de 2,5 constante, lo que tarda de 2 a 4 horas y consume 10 a 12 partes del

416686



5. ácido, la solución se vuelca sobre 200 partes de eter --
etílico, se separa la fase acuosa, se satura con cloruro
sódico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgáni-
ca se seca con sulfato sódico, se filtra y se vuelca con
agitación y lentamente sobre n-hexano. El sólido formado
se separa por filtración y se seca. Su análisis por cro-
matografía en capa fina de gel de sílice en los sistemas
eluyentes acetato de etilo: benceno (1:1) y acetona: ben-
ceno 1:1 demuestra que es fundamentalmente cloridrato de
10. D- α aminobencil penicilinoil metilpivaloato (R -70-80%).

15. Estos sólidos se lavan a baja temperatura con -
suficiente alcohol isopropílico, o bien se disuelven en -
alcohol isopropílico a 80°C y se agitan posteriormente -
2 a 24 horas a 0°C. con lo que cristaliza un sólido blan-
co cristalino de punto de fusión 150-155°C, (descompone)
(s.c.) que por su espectro infrarrojo y análisis elemen-
tal se demuestra es clorhidrato de D- α amino bencil peni-
cinoil metil pivaloato.

20. 2) Se opera como en el ejemplo 1 sustituyendo
las 150 partes de dioxano y 50 partes de agua que se - -
emplean como disolvente por 60 partes de tetrahidrogura-
no y 40 partes de agua.

3) Se sustituye en el ejemplo 1 el disolvente-
dioxano por acetona.

25. 4) Se opera como en el ejemplo 1 pero con 20-
partes de D(-)- α metilen amino bencil penicilinoil metil-
acetato y al final se obtiene el cloridrato de D- α amino-
bencil penicilinoil metil acetato, como se demuestra por
su espectro infrarrojo y análisis elemental.

30. 5) Se parte de D- α metilen amino bencil peni-

416686



cilinoil metil butirato y operando como en el ejemplo 1 -
ó 2 se aisla el clorhidrato de D- α amino bencil penicilinoil metil butirato.

5.
6) Se opera como en el ejemplo 1 a partir de -
 α -benciliden amino bencil penicilinoil metilpivaloato.-
En la mezcla de reacción se demuestra por cromatografía en
capa fina en los eliyentes citados anteriormente, que se-
produce el D- α amino bencil penicilinoil metilpivaloato -
deseado. En este caso los rendimientos son inferiores a -
10. los ejemplos anteriores.

7) Operando como en el ejemplo número 1, sucesi-
vamente con mezclas que contienen principalmente cualquie-
ra de los productos siguientes:

15.
D (-) α etiliden amino bencil penicilinoil metil
pivaloato.
- D (-) α butiliden amino bencil penicilinoil me-
til pivaloato.
- D (-) α saliciden amino bencil penicilinoil metil
pivaloato.
20.
D (-) α anisiliden amino bencil penicilinoil me-
til pivaloato.
- D (-) α furfuriliden amino bencil penicilinoil --
metil pivaloato.
25.
D (-) α propiliden amino bencil penicilinoil me-
til pivaloato.
- D (-) α isobutiliden amino bencil penicilinoil me
til pivaloato.
- D (-) α p.dimetil amino benciliden aminobencil --
penicilinoil metil pivaloato.
30.
Se demuestra por cromatografía sobre capa fina --

416686



en cualquiera de los sistemas eluyentes citados, que los dichos productos, se transforman parcial o totalmente en D- α -amino bencil penicilinoil metil pivaloato.

5. El solicitante se reserva el derecho de extender esta demanda a los paises extranjeros reivindicando la misma prioridad de la presente solicitud al amparo del Convenio Internacional para la protecci3n de la Propiedad Industrial.

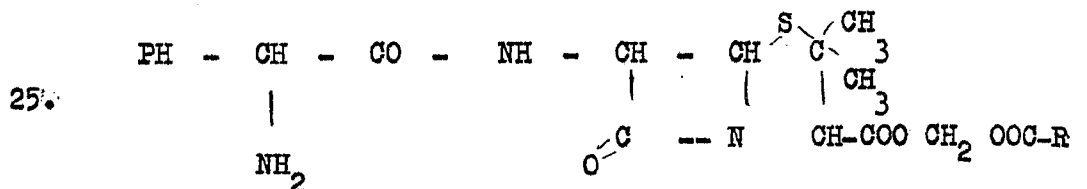
10. Igualmente el solicitante se reserva el derecho de introducir en la presente invenci3n cuantos perfeccionamientos sobre la misma puedan derivarse, mediante la solicitud de los correspondientes Certificados de Adici3n en la forma se1alada por la Ley.

N O T A

15. La Patente de Invenci3n, que se solicita por veinte a1os, para Espa1a, de acuerdo con la vigente Legislaci3n, deber1 recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES DE α -AMINO BENCIL PENICILINAS", seg1n las caracteristicas esenciales de las siguientes:

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

20. 1^a.- Procedimiento de preparaci3n de α -amino bencil penicilinas, que responde a la f3rmula general (I) en la que



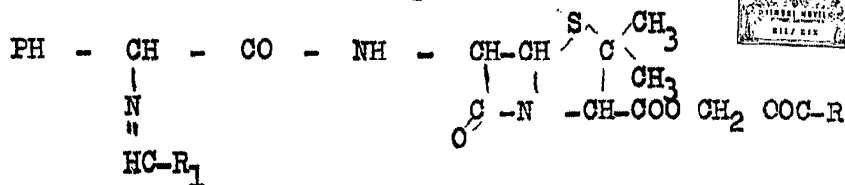
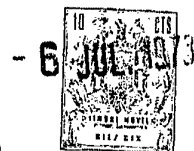
PH = Bencilo;

R = Alkil, aril, aralkil, heterociclo, todos con o sin sustituci3n, y caracterizado porque la penicilina que responde a la f3rmula general (II) de

m(e)

30.

416686



- 5. PH = Benceno
- R = Alkil, aril, etc.
- R₁ = alkil, aril, etc.
- se trata de una temperatura comprendida entre 0 y 5°C - con un disolvente orgánico hidratado a un PH entre 1,5- y 5 y, preferentemente, entre 2,5 y 3,5 con lo que se hidroliza el grupo carbonilo unido al grupo <-amino de la penicilina, procediéndose a la separación de los compuestos formados en la hidrólisis de la mezcla de reacción por procedimientos usuales para este tipo de compuestos.
- 10. 2ª.- Procedimiento de preparación de ésteres de <-amino bencil penicilinas, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los disolventes son acetona, tetrahidrofurano y dioxano.
- 15. 3ª.- Procedimiento de preparación de ésteres de <-amino bencil penicilinas, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para mantener el pH en los límites citados en la reivindicación 1ª, se adiciona un ácido diluido, como por ejemplo, ácido colhídrico.
- 20. 4ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES DE <-AMINO BENCIL PENICILINAS".
- 25. Según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria Descriptiva, que consta de diez hojas, - -
- 30. /

mg

416686



escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 JUL. 1973

LANDERLAN, S.A.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO

P.P.

[Handwritten signature]
Finada: M^a Dolores Jaquero

[Handwritten initials]