



428213

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 española, domiciliada en Barcelona,  
calle Moragas, núm. 15, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES  
DIALQUILAMINOALQUILICOS DE PENICILINA"

-----

**POOR  
QUALITY**

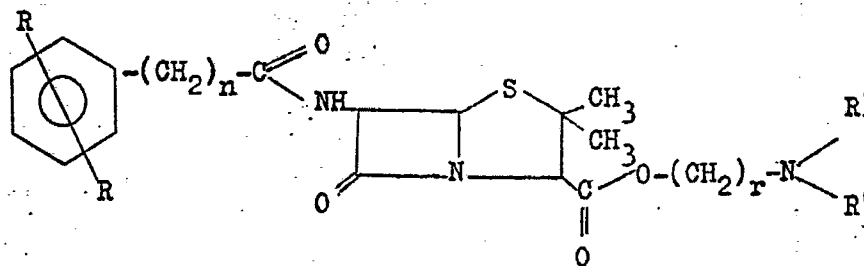


Int. No.: 0070 // A.6.1K

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento para la obtención de ésteres dialquilaminoalquílicos de penicilina, específicamente los de fórmula general: - - - - -

5.



10.

en donde: - - - - -

R, puede ser un hidrógeno, un radical alquilo inferior, oxhidrilo, metoxi, etoxi, etc. - - - - -

R' es un grupo alquílico - - - - -

n, puede valer 0 ó 1 - - - - -

15.

r, está comprendido entre 1 y 10. - - - - -

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de esta invención, constituyen un grupo interesante de sustancias para el tratamiento de las mastitis. - - - - -

20.

El procedimiento según la invención se caracteriza porque se hace reaccionar, en medio anhidro, una sal alcalina de una penicilina con un éster alquílico del ácido cloro-



fórmico, descomponiendo seguidamente el anhídrido mixto generado con un aminoalcohol N,N-disustituído. - - - - -

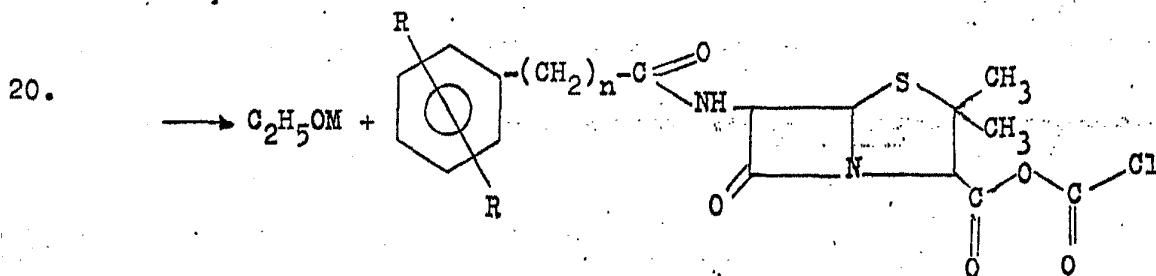
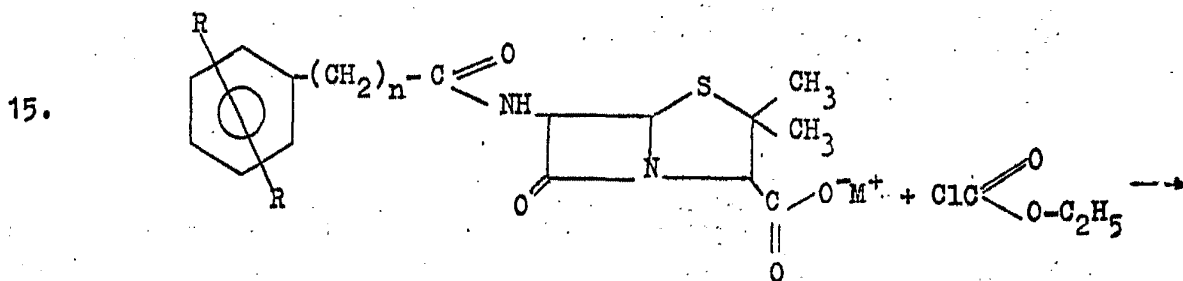
Preferentemente se utilizará como medio de reacción el cetónico y como éster alquílico del ácido clorofórmico el etílico .- - - - -

5.

Los compuestos de referencia se preparan por reacción entre una sal alcalina de la correspondiente penicilina, el cloroformiato de etilo y un aminoalcohol, según la siguiente reacción general que puede considerarse realizada en dos etapas: - - - - -

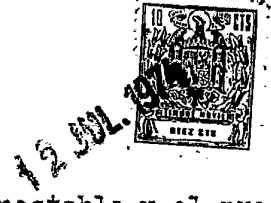
10.

a.- Reacción de una sal alcalina de penicilina con el cloroformiato de etilo para dar un anhídrido mixto inestable: -

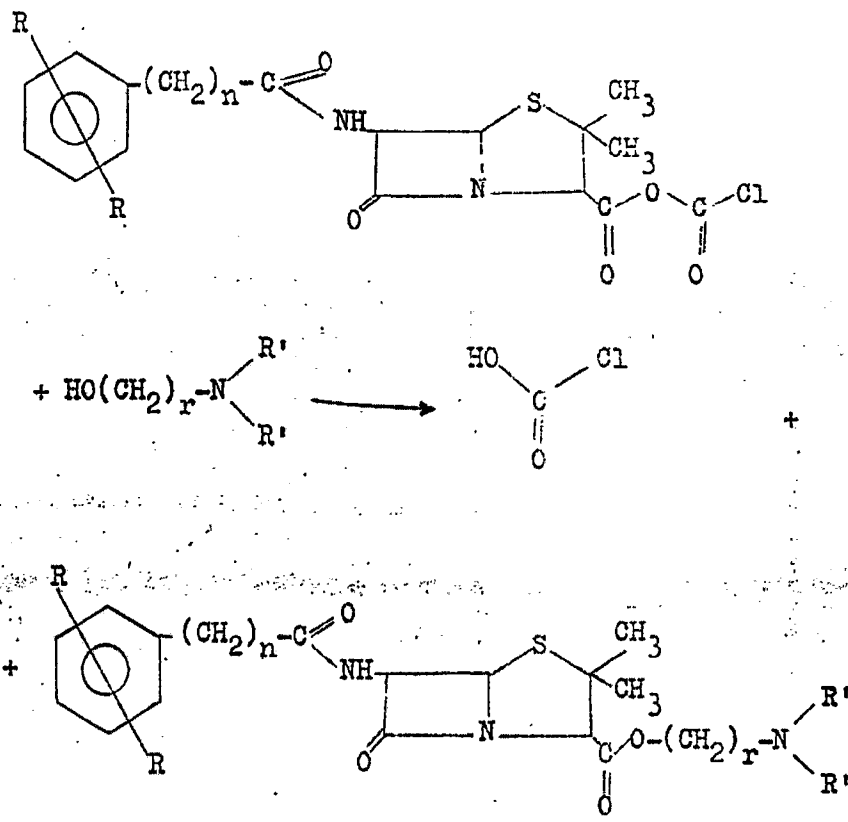


(M es un metal alcalino). - - - - -

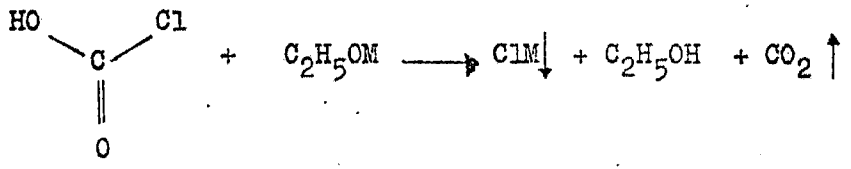
b.- Descomposición del anhídrido mixto formado con un



aminoalcohol, para dar ácido clorofórmico inestable y el producto deseado: - - - - -



Como reacción secundaria, se produce la descomposición inmediata del hipotético ácido clorofórmico formado, por la sólo presencia del compuesto C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OM generado en la etapa a.-:



A continuación, para facilitar la comprensión de las precedentes ideas se describen seguidamente sendos ejem-



plos de realización del presente procedimiento, los cuales, dado su carácter meramente ilustrativo, deberán ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto de la protección legal que se solicita. - - - - -

EJEMPLO I

5.

Diisopropilaminoetiléster de la bencilpenicilina

(En la fórmula general  $R = H$ ,  $R' = CH_3-CH-CH_3$ ,  $n = 1$ ,  $r = 2$ ) . - - - - -

10.

En un erlenmeyer de 250 ml provisto de termómetro, tubo de adición de líquidos, tubo de salida de gases debidamente protegido de la humedad atmosférica, agitación magnética y refrigeración exterior, se suspenden, bajo agitación moderada, 37,2 g de penicilina G potásica (bencilpenicilina potásica) en 125 ml de acetona anhidra. Por enfriamiento, la

15.

masa se lleva a 0° C y a esta temperatura, se le añade una mezcla preenfriada de 13 ml de cloroformiato de etilo y 25 ml de acetona anhidra. Acto seguido y de forma lenta a fin de que la temperatura no suba por encima de 5° C, se añade al conjunto, una mezcla de 14,5 g de diisopropilaminoetanol

20.

y 25 ml de acetona anhidra. Tras la adición del aminoalcohol se deja todo con agitación durante 20 minutos cuidando de que la temperatura no rebase los 5° C, luego se retira el baño refrigerante dejando que la masa adquiera por sí misma la temperatura del ambiente, se filtra por gravedad el haluro

25.

alcalino formado y el líquido claro obtenido se evapora al vacío hasta obtención de un residuo siruposo. Dicho residuo



- se redisuelve en una mezcla de 30 ml de agua destilada fría, 60 g de hielo machacado y 4 ml de ácido fosfórico del 85%. La disolución obtenida, se precipita bajo enfriamiento con solución acuosa fría de yoduro potásico al 20%; el magma producido se lava a fondo con agua destilada muy fría y se redisuelve en 50 ml de cloroformo. La disolución clorofórmica se lava varias veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, luego con solución acuosa al 2% de carbonato sódico hasta que los lavados tengan pH alcalino y finalmente se lava de nuevo con solución saturada de cloruro sódico y agua. La solución clorofórmica se filtra por algodón a un embudo separador, se tira la parte acuosa y la fase orgánica se deseca unos minutos con sulfato sódico anhidro, se filtra a continuación por gravedad y el líquido brillante se evapora al alto vacío hasta obtención de un residuo siruposo de peso rigurosamente constante. Por enfriamiento subsiguiente solidifican unas escamas p.f. = 55-60° C;  $\eta_D^{liq} = 1,530$ . Calculado para  $C_{24}H_{35}N_3O_4S$ : C = 62,45 %, H = 7,64 %, N = 9,10 %, O = 13,86 %, S = 6,95 %; Hallado: C = 62,50 %, H = 7,81 %, N = 9,35 %, O = 13,58 % (por diferencia), S = 6,76 %. Espectro IR en pastilla de KBr : 3265, 3065, 2985, 1797, 1729, 1663, 1550  $cm^{-1}$  (bandas fundamentales). Espectro de RMN en  $Cl_4C$  (a 60 MHz) :
5. 1  $\delta$  [doblete de integral 12 ( $CH_3$  alquílicos)], 1,49  $\delta$  [singulete de integral 6 ( $CH_3$  geminales : anillo tiazolidínico)], 2,55-3,1  $\delta$  [multiplete de integral 4 (CH y  $CH_2$  N enlazados)], 3,52  $\delta$  [singulete de integral 2 ( $CH_2$  enlazado al anillo aromático)], 4,04  $\delta$  [triplete de integral 2 ( $CH_2$  enlazado al carboxilo)],
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



4,34  $\delta$  [singulete de integral 1 (protón en C<sup>3</sup>: anillo tiazolidínico)] , 5,48  $\delta$  [singulete de integral 2 (protones en C<sup>6</sup> y C<sup>7</sup>: anillo lactámico)] y 7,25  $\delta$  [singulete de integral 5 (aromáticos)] . El producto es soluble en los disolventes orgánicos usuales, insoluble en agua e insoluble en ligroína. - - - - -

EJEMPLO II

Dietilaminoetiléster de la meticilina

(En la fórmula general R = -OCH<sub>3</sub>, en las posiciones 2,6, R' = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, n = 0, r = 2) - - - - -

10. En un erlenmeyer de 100 ml provisto de termómetro, tubo de adición de líquidos, tubo de salida de gases debidamente protegido de la humedad atmosférica, agitación magnética y refrigeración exterior, se suspenden bajo agitación moderada, 12,6 g de meticilina sódica monohidrato (2,6-
15. -dimetoxifenilpenicilina) en 45 ml de acetona anhidra. Por enfriamiento, la masa se lleva a 0° C y a esta temperatura, se le añade una mezcla preenfriada de 2,85 ml de cloroformiato de etilo y 8 ml de acetona anhidra. Acto seguido y de forma lenta a fin de que la temperatura no suba por encima de 5°
20. C, se añade al conjunto una mezcla de 4,1 ml de dietilaminoetanol y 8 ml de acetona anhidra. Tras la adición del aminoalcohol, se deja todo con agitación durante 20 minutos cuidando de que la temperatura no rebase los 5° C, luego se retira el baño refrigerante dejando que la masa adquiriera por
25. sí misma la temperatura del ambiente, se filtra por gravedad el haluro alcalino formado y el líquido claro obtenido se



- evapora al vacío hasta obtención de un residuo siruposo. Dicho residuo se redissuelve en cloroformo, la solución se lava varias veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, luego con solución acuosa al 2% de carbonato sódico hasta que los lavados tengan pH alcalino y finalmente se lava de nuevo con solución saturada de cloruro sódico y agua. La solución cloroformica se filtra por algodón a un embudo separador, se tira la parte acuosa y la fase orgánica se deseca unos minutos con sulfato sódico anhidro, se filtra a continuación por gravedad y el líquido brillante se evapora al alto vacío hasta obtención de un residuo semisólido de peso constante. El residuo se trata con exceso de éter anhidro, separándose unas impurezas insolubles que se filtran, luego la solución transparente se concentra al vacío y se enfría: cristaliza un sólido p.f. =
5. 96-8° C. Calculado para  $C_{23}H_{33}N_3O_6S$ : C = 57,60%, H = 6,94%, N = 8,76%, O = 20,01%, S = 6,69%; hallado: C = 58,13%, H = 6,97%, N = 8,94%, O = 19,40% (por diferencia), S = 6,56 %.
10. Espectro IR (en  $Cl_4C$ ): 3450, 2985, 2833, 1803, 1760, 1695, 1603, 1500  $cm^{-1}$  (bandas fundamentales). Espectro RMN con  $Cl_4C$
15. (a 60 MHz): 0,98  $\delta$  [triplete de integral 6 ( $CH_3$  alquílicos)], 1,54  $\delta$  [doblete de integral 6 ( $CH_3$  geminales: anillo tiazolidínico)], 2,38-2,77  $\delta$  [multiplete de integral 6 ( $CH_2-N$  enlazados)], 3,76  $\delta$  [singulete de integral 6 ( $CH_3-O$ )], 4,14  $\delta$  [triplete de integral 2 ( $CH_2$  enlazado al carboxilo)], 4,25  $\delta$  [singulete de integral 1 (protón en  $C^3$ : anillo tiazolidínico)],
20. 5,5, -5,85  $\delta$  [multiplete de integral 2 (protones en  $C^6$  y  $C^7$ : anillo lactámico)], 6,25  $\delta$  [triplete de integral 3 (aromáticos)]
- 25.



y 7,2  $\delta$  [señal de integral 1 (protón amídico)]. El producto es soluble en alcohol, acetona y cloroformo, es poco soluble en éter e insoluble en agua y ligroína. - - - - -

5. Describas convenientemente las características de la invención se hace constar que en la misma se podrán introducir cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique su esencialidad que es la que se resume y concreta en las siguientes: - - - - -

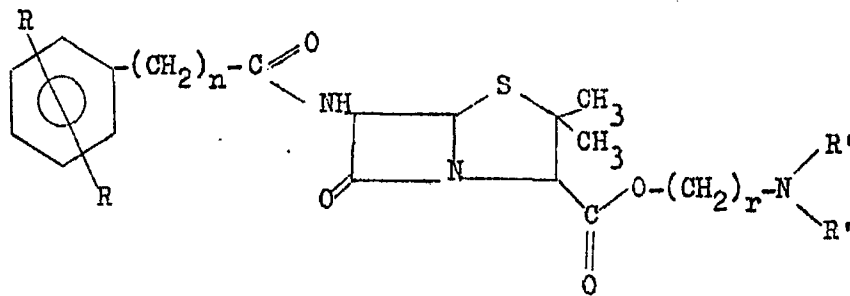
N O T A

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

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

1.- Procedimiento para la obtención de ésteres dialquilaminoalquílicos de penicilina, de fórmula general: - - - - -

15.



en donde: - - - - -

20.

R, puede ser un hidrógeno, un radical alquilo inferior,

oxihidróilo, metoxi, etoxi, etc. - - - - -

R' es un grupo alquílico - - - - -

n, puede valer 0 ó 1 - - - - -

r, está comprendido entre 1 y 10 - - - - -

12 JUL



caracterizado porque se hace reaccionar, en medio anhidro, una sal alcalina de una penicilina con un éster alquílico del ácido clorofórmico, descomponiendo a continuación el anhídrido mixto generado con un aminoalcohol N,N-disustituido. - - - - -

5.

2.- Procedimiento para la obtención de ésteres dialquilaminoalquílicos de penicilina, según la anterior reivindicación, caracterizado porque como medio de reacción se utiliza el cetónico. - - - - -

10.

3.- Procedimiento para la obtención de ésteres dialquilaminoalquílicos de penicilina, según la reivindicación 1, caracterizado porque el éster alquílico del ácido clorofórmico es el etílico. - - - - -

15.

4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DIALQUILAMINOALQUILICOS DE PENICILINA". - - - - -

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

MADRID, 12 JUL. 1974

P. A. M. CURELL SUÑER

cpf