

28 NOV. 1974

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de LAPLEX S.A.

entidad argentina

Int. Cl. C07D // A61K

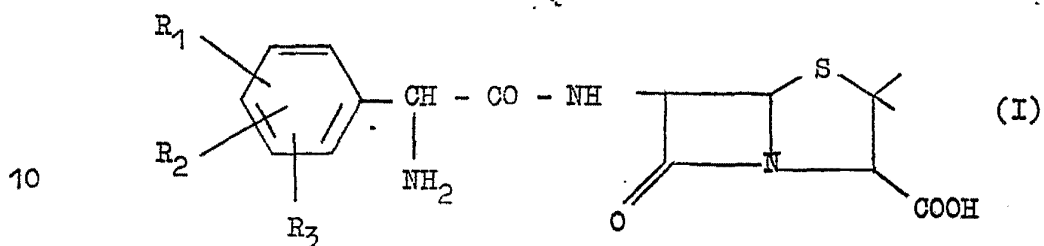
establecida en San Martín 617, piso 3º "B", Buenos Aires,
República Argentina

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D(-)-PENI
CILINAS"

(Clase Internacional C07d)

La presente invención se relaciona con un procedimiento de elaboración de nuevas D (-)- α -amino bencil penicilinas sustituidas.

5 Dichas penicilinas responden a la fórmula general (I):



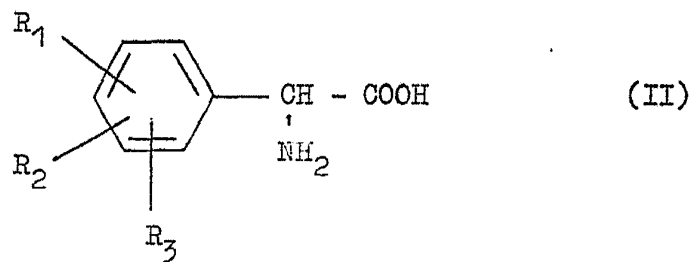
donde R₁, R₂ y R₃ representan H, OH y halógeno.

15 Estas penicilinas semisintéticas son importantes agentes antimicrobianos frente a gérmenes gram-negativos y gram-positivos.

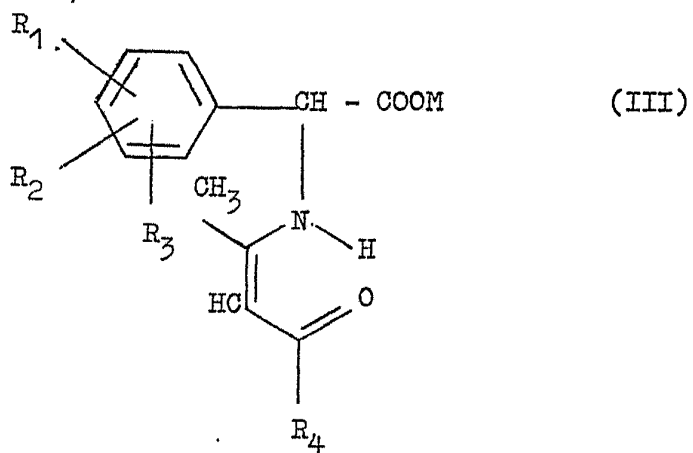
20 Aunque los compuestos aquí citados tienen, en general, las mismas características terapéuticas con su amplio espectro antibacteriano que otras α -amino bencil penicilinas, su diferencia primordial radica en su extraordinaria absorción por vía oral y su alta concentración en sangre en un tiempo menor.

24 Dentro del alcance de esta invención, se incluye los siguientes intermediarios de síntesis:

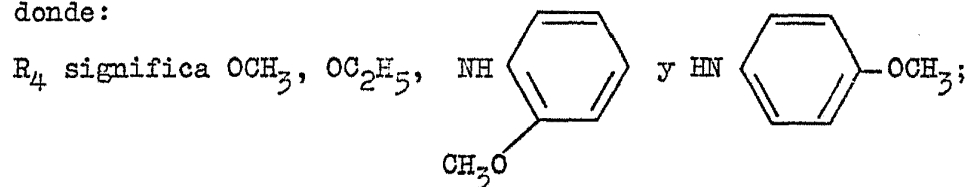
23-11-74.



Isómero D(-)



donde:



y M es K y Na

Existen procedimientos anteriores para la
5 preparación de penicilinas, tales como los de:

23-11-74.

- G. A. Hardcastle y col.

J. Org. Chem., 31, 897 (1966)

- J. R. Hoover y col.

J. Med. Chem., 7 (3) 245 (1964)

5

- G. Pifferi y col.

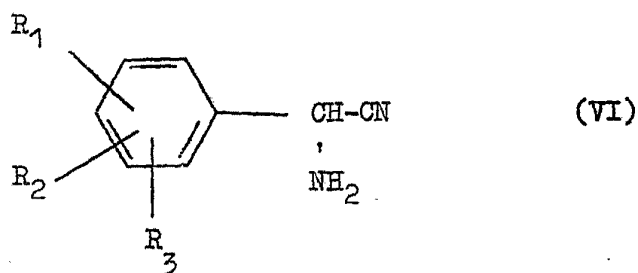
Il Farmaco, 21 (9), 611 (1966)

Estos métodos son distintos al empleado en esta presentación, ya que los mismos utilizan la acilación del 6-APA a partir de Cloruro de ácido.

10

En lo que respecta a los intermediarios de síntesis, es de hacer notar que la obtención del derivado (VI):

15

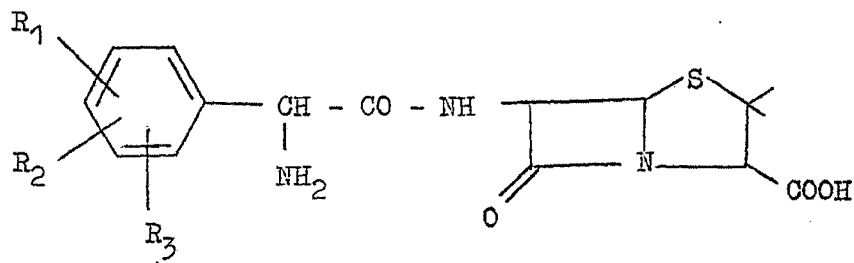


20

a partir del aldehído aromático respectivo, es la aplicación de un procedimiento general descrito en los textos de Química Orgánica. Pero lo novedoso de esta presentación es la separación de los isómeros ópticos formados, empleando un método sumamente sencillo y económico con respecto a los conocidos hasta el momento, que

25

23-11-74.

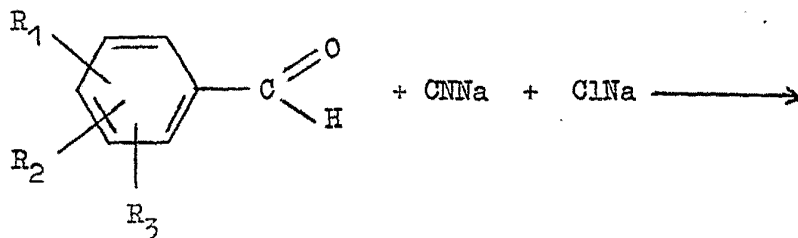


(I)

donde R_3 es un alquilo de 1-4 átomos de carbono y R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados dados precedentemente.

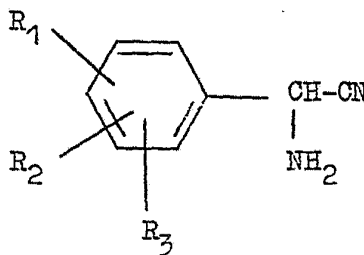
10 El compuesto intermediario (II) es obtenido a través de varios pasos: el primero de ellos es a partir de un aldehído aromático (V), mediante la síntesis de Strecker, que consiste en el tratamiento con un cianuro alcalino en presencia de cloruro de amonio.

15



20

(V)



(VI)

25

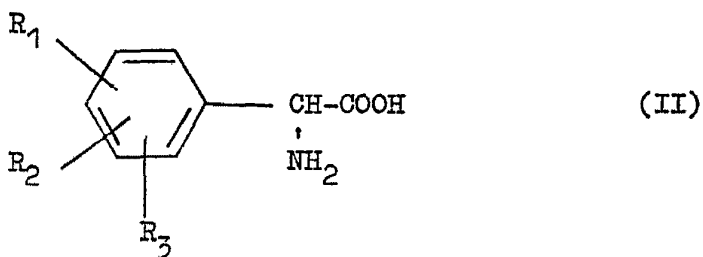
23-11-74.

Este α -amino aril acetonitrilo (VI) como podrá observarse por su fórmula, es un racémico y el derivado activo necesario para nosotros es el isómero D(-).

Es así que en esta patente se da un procedimiento para la preparación y separación del isómero ópticamente activo, utilizando ácido L(+) tartárico.

Una vez separado el isómero ópticamente activo, se procede a la hidrólisis del grupo nitrilo de (VI) y se obtiene el α -aminoácido (II):

10



15

El compuesto (II) puede ser transformado en el derivado (III) por reacción con un derivado de un β -acetoácido.

20

Los compuestos derivados de (III) reaccionan luego con el ácido 6-aminopenicilánico (IV) para dar la D(-)- α -aminobencil penicilina sustituida.

25

Esta reacción procede de la siguiente manera: el derivado (II), en presencia de un catalizador

23-11-74.

que, generalmente, es una amina del tipo piridina, quinolina. N-metil morfolina, reacciona con cloruro de pivaloilo, o cloroformiato de alquilo de 1-4 átomos de carbono para formar un anhídrido mixto que, con posterioridad, se hace reaccionar con el ácido 6-amino penicilánico previamente disuelto en una mezcla de agua y acetona para dar la penicilina sintética.

EJEMPLO 1

Tartrato de D(-)- α -amino p.-metoxifenil acetonitrilo

10 En un recipiente adecuado se colocan 98 gr de cianuro de sodio y 118 gr. de cloruro de amonio en 400 ml de agua. Se agita por espacio de 30 minutos y se adiciona una solución de 240 ml de p.-metoxibenzaldehído en 800 ml de etanol.

15 Se deja dos horas y se concentra bajo vacío. A la solución resultante se la toma con benceno y se la precipita con una solución metanólica de ácido L(+)-tartárico.

20 Se obtienen así 108 gr. de producto de poder rotatorio = 50º

EJEMPLO 2

D(-) p.-metoxi fenilglicina

25 Se disuelven en 180 ml de agua 30 gr. de tartrato de D(-)- α -amino p.-metoxifenilacetonitrilo del Ejemplo 1, se añaden 50 ml de ácido clorhídrico concen-

23-11-74.

trado y se calienta a reflujo por espacio de tres horas.

Se enfría, se lleva a pH 4 con solución de amoníaco y precipita el producto.

5

Peso = 12 gr.

Poder rotatorio = -150°

EJEMPLO 3

D(-) p.-Hidroxi fenilglicina

En un recipiente se colocan 18,1 gr de D(-) p-metoxi fenilglicina del ejemplo 2, se añaden 100 ml de ácido bromhídrico 48% y se calienta a reflujo tres horas.

Se elimina la mayor parte del ácido bromhídrico que no ha reaccionado y se ajusta el pH entre 4,0 - 4,5. Precipita así el producto.

15

Peso = 12 gr.

Poder rotatorio = -155°

EJEMPLO 4

Sal potásica del ácido (N1-metil-2(o-metoxi fenilcarbamoil)vinil)D(-)α-amino p.-hidroxi fenil acético

20

Una suspensión de 5,8 gr de D(-)p.hidroxi fenil glicina del ejemplo 3 en 40 ml de hidróxido de potasio metanólico 1 N, se calienta a reflujo quince minutos; luego, se adiciona una solución de 7,9 gr. de o-metoxi-acetil-acetanilida en metanol. Se calienta a reflujo

25

23-11-74.

jo treinta minutos, se enfría y se filtra.

Se cristaliza el producto que se filtra y se lava con metanol.

Peso = 11 gr

5

P. F. = 234^o

EJEMPLO 5

Sal potásica del Acido N(1-metil-2-etoxicarbonil-vinil) D(-)α-amino p.-hidroxifenil acético

10 Una solución de 46,8 gr de D(-) p-hidroxifenil glicina del ejemplo 3 en 320 ml de hidróxido de potasio metanólico se calienta durante 10 minutos; luego se añaden 40 gr de acetyl acetato de etilo y se calienta a reflujo 15 minutos. Por enfriamiento cristaliza el producto.

15

Peso = 60 gr

P. F. = 236^o

EJEMPLO 6

Acido D(-)α-amino p.-hidroxifenil acetamido penicilánico

20

En un recipiente adecuado se colocan 115 ml de acetona anhidra, 2 gotas de N-metil morfolina y 3,3 ml de cloroformiato de etilo. Se enfría a -8^o, -10^o, y se añade, en 30 minutos, 11,35 gr de sal potásica del ácido N(1-metil-2(o-metoxifenil carbamoil)vinil) D(-)α-amino p.-hidroxifenil acético; luego se deja 15 minu-

25

23-11-74.

tos. Luego se añade a una solución previamente preparada de 6,48 gr de ácido 6-amino penicilánico en 90 ml de acetona-agua 50% y 4,3 ml. de trietilamina. Se deja durante 2 horas a -8º, -10º. Se añade carbón y se filtra.

5 Se concentra a una temperatura comprendida entre aproximadamente 30-40ºC, se toma con 50 ml de metil isobutil cetona y se ajusta el pH a aproximadamente 0,9. Se deja 2 horas y se lleva el pH a 5,5 precipitando el producto.

Peso = 4 gr

10

En forma similar se obtiene:

EJEMPLO 7

Acido 6 (D(-)α-amino-3,5-dicloro-4-hidroxifenil)acetamido penicilánico

Poder rotatorio = + 119º

15

EJEMPLO 8

Farmacología

Su actividad antibacteriana se puede observar tomando las concentraciones mínimas inhibitoras (MIC) frente a los siguientes microorganismos:

23-11-74.

	M I C	M I C	Microorganismos
	<u>E j e m p l o : 6</u>	<u>E j e m p l o : 7</u>	
	0,1	0,15	Staphilococcus aureus
	0,05	0,1	Clostridium tetani
5	0,005	0,05	Sarcina Lutea
	0,02	0,01	Neisseria Gonorrhoeae
	1,25	2	Salmonella typhi
	0,25	1	Brucella Abortus

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Argentina, el 7 de Enero de 1974, bajo el Nº 251.839, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

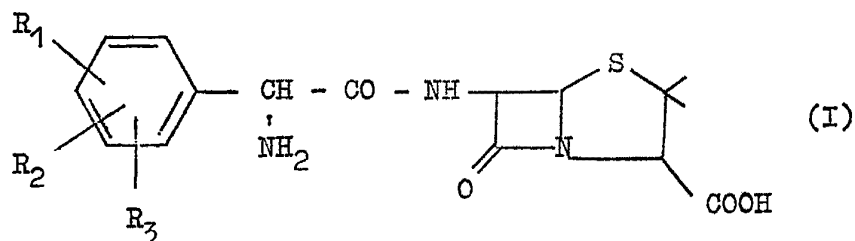
REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

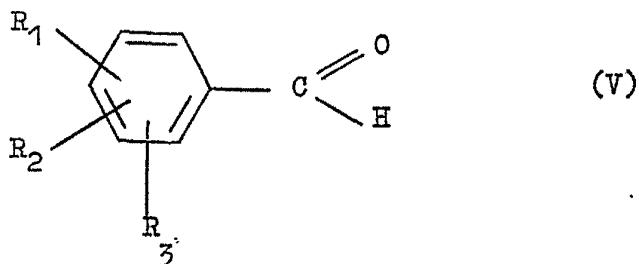
18 1a.- Un procedimiento para la preparación

23-11-74.

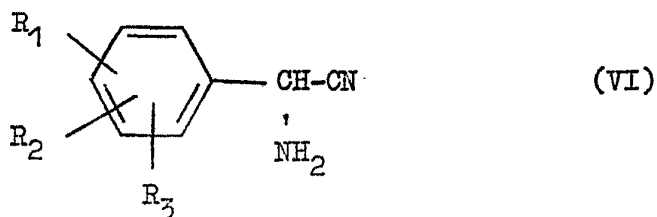
de D(-)-penicilinas de la fórmula general I:



donde R_1 , R_2 y R_3 son seleccionados entre H, OH y halógeno; caracterizado por tratar un aldehído de fórmula V:

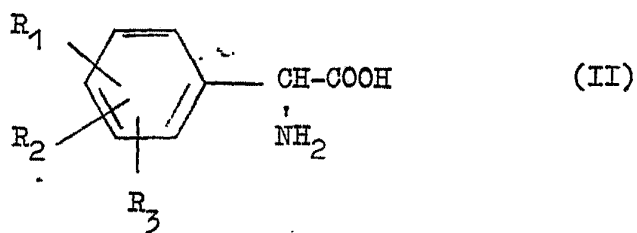


5 donde R_1 , R_2 y R_3 están definidos precedentemente, con cianuro alcalino en presencia de cloruro de amonio para obtener el α -amino acetonitrilo de fórmula VI:

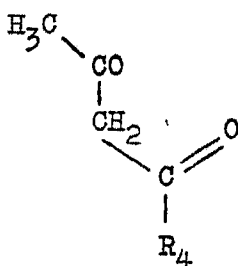


23-11-74.

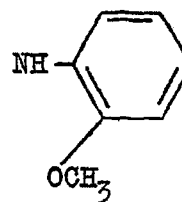
en forma racémica; separar el isómero D(-) por precipitación con ácido L(+)-tartárico; hidrolizar dicho D(-)-nitrilo VI para obtener el respectivo D(-)- α -aminoácido II:



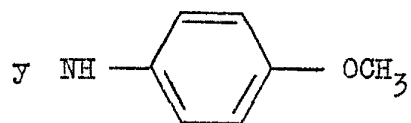
5 tratar dicho compuesto II con un beta-cetoácido de fórmula:



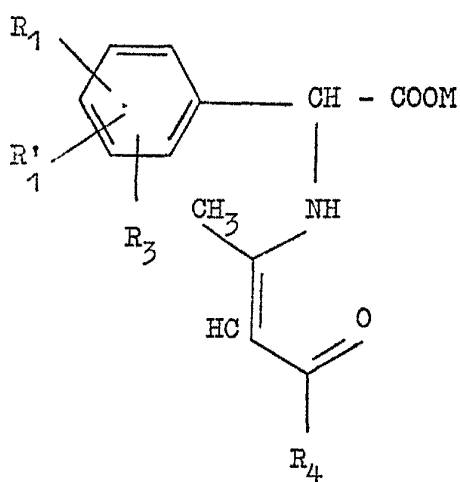
donde R_2 es seleccionado entre OCH_3 , OC_2H_5 ,



23-11-74.

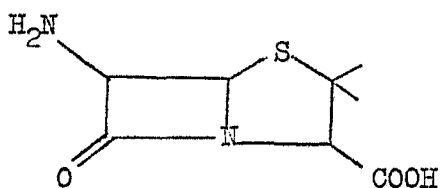


para evitar la racemización del compuesto II, obteniéndose se el compuesto III:



(III)

5 donde M es un metal alcalino, R₁, R₂, R₃ y R₄ están definidos antes; que posteriormente se hace reaccionar con el ácido 6-aminopenicilánico de fórmula IV:



(IV)

23-11-74.

en presencia de un integrante del grupo formado por:
cloroformiato de alquilo de 1-4 átomos de carbono y clo-
ruro de pivaloilo.

5 2ª.- Un procedimiento, de acuerdo con la
reivindicación 1ª, caracterizado porque cuando en los
compuestos V y VI R_1 es OH, se parte del correspondien-
te compuesto oxialquilo de 1-4 átomos de carbono y se
somete a una etapa de hidrolisis con un hidrácido.

10 3ª.- Un procedimiento, de acuerdo con la
reivindicación 2ª, caracterizado porque el hidrácido es
seleccionado entre ácido bromhídrico y ácido iodhídri-
co.

4ª.- Un procedimiento para la preparación
de D(-)-penicilinas.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria
que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciséis hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

28 NOV. 1974

P. A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder,

23-11-74.

G.D.S.