

10 10 1975
BUREAU

PATENTE
DE
INVENCION

434593

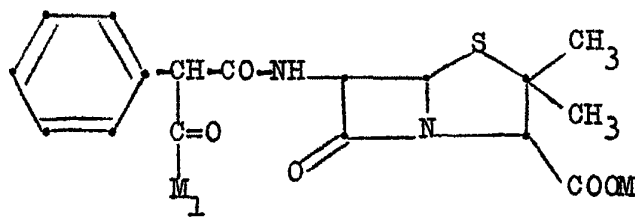
por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENCIIPENICILINAS ALFA-SUBSTITUIDAS", a favor de la firma española TRESQUIM, S.A., domiciliada en SAN CELONI (Barcelona), Carretera C-251 de Granollers a Gerona, Km. 23.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

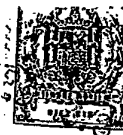
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de bencilpenicilinas alfa-sustituidas, que responden a la fórmula general siguiente:

5.



10.

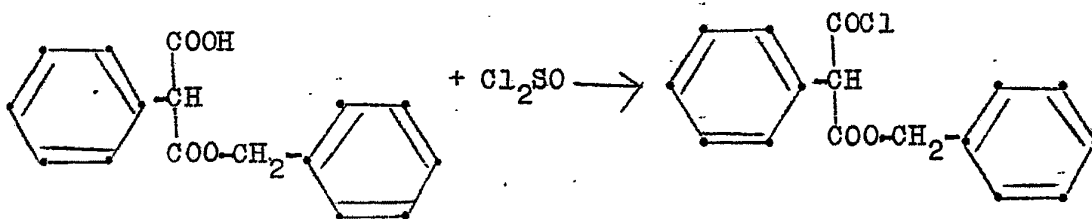
en donde M y M₁, independientemente uno de otro, representan hidrógeno, sodio o potasio, en forma tal que reemplazando los



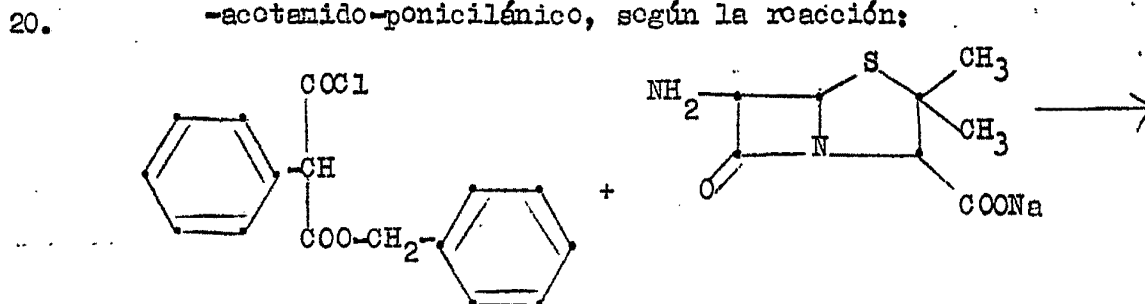
substituyentes por sus significados, resultan los siguientes compuestos:

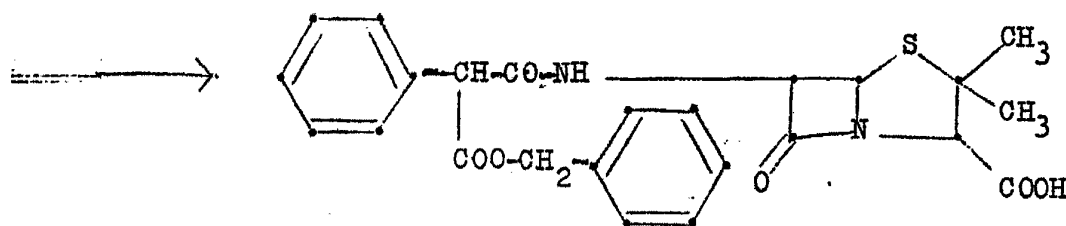
	<u>M₁</u>	<u>M</u>
5. Sal monosódica	H	Na
Sal monopotásica	H	K
Sal disódica	Na	Na
Sal dipotásica	K	K

10. Para obtener estos productos se parte del monoéster-bencílico del ácido fonilmalónico, el cual se transforma en el cloruro de ácido correspondiente haciéndolo reaccionar con cloruro de tionilo, según la ecuación:

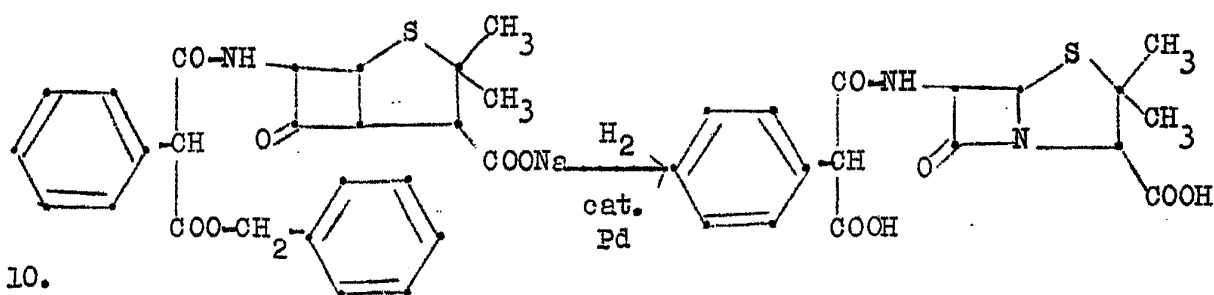


15. Tomando como muestra representativa la obtención final de las sales sódicas de las citadas bencilpenicilinas objeto de la invención, se condensa el compuesto intermediario antes formado con la sal sódica del ácido 6-amino-penicilínico para dar el ácido (alfa-fenil-alfa-bencilcarboxilato)-6-acetamido-penicilínico, según la reacción:





5. El producto resultante de esta fase se pasa a sal sódica y ésta se hidrogenoliza en medio acuoso con hidrógeno gas y catalizador de paladio, de acuerdo con el esquema:



constituyéndose así una de las bencilpenicilinas alfa-sustituidas correspondiente a la fórmula general, objeto de la invención.

15. Para obtener la sal disódica se puede operar disolviendo el producto anterior en agua, ajustando el pH a 7,2 con hidróxido sódico y liofilizando esta solución.

20. Para la obtención de las sales mono y dipotásica se opera exactamente igual, salvo que debe utilizarse la sal potásica del ácido 6-amino-penicilánico y que la neutralización posterior del pH se hará con hidróxido potásico.

Los siguientes ejemplos ilustran, sin carácter limitativo, algunas formas de realización del procedimiento objeto de la invención:

Ejemplo 1. - Fenil-malonil-cloruro monobencil-éster.



En un reactor de 100 litros, provisto de agitación y sistema de reflujo convertible a destilación, se refluja durante 4 horas una mezcla de

- 5. 8 Kg. de monoster bencilico del ácido fonil-nalónico
- 80 litros de dicloroetano
- 7 Kg. de cloruro de tionilo
- 50 c.c. de dietil-formamida.

10. Al cabo de este periodo de tiempo se destila el exceso de cloruro de tionilo y el disolvente a vacío. Al residuo se le añade más dicloroetano, volviendo a destilar para eliminar el cloruro de tionilo.

Se extrae el residuo del reactor en caliente y se deja enfriar protegido de la humedad.

15. Rendimiento: 6 kg. de fenil-nalonil-cloruro monobenciléster.

Ejemplo 2. - Acido (alfa-bencil *alfa-bencilcarboxilato) 6-acetanido-penicilánico.

20. En un reactor se cargan 10 Kg. de ácido 6-amino-penicilánico, 120 litros de cloruro de metileno y 5 Kg. de hexametildisilazano y se refluja la mezcla durante 5 horas, después de las cuales se baja la temperatura aproximadamente a 0°C y se le añaden 3 Kg. de N,N-dietilenilina. Se sigue enfriando y se añaden 16 Kg. de fonilnalonilcloruro-monobenciléster, controlando la temperatura por debajo de

25. 0°C.

Se añaden luego 150 litros de agua a 0°C y se ajusta el pH a 7,2. Se separan capas.

La capa acuosa, fría, se lava con cloruro de metileno y se separan las capas formadas. Se lava después con



acetato de etilo y se separan las capas. A la capa acuosa se le añaden 150 litros de acetato de etilo y se desciende el pH a 2,5 con ácido clorhídrico diluido.

5. Se separan las capas formadas. La capa de acetato de etilo se decolora y se filtra. Esta capa contiene el producto del epígrafa.

Ejemplo 3.- Sal sódica del ácido (alfa-bencilcarboxilato) 6-bencilamido-penicilénico.

10. La capa de acetato de etilo resultante en el ejemplo anterior se mezcla con una solución de palmitato sódico en disolvente orgánico miscible en acetato de etilo, o cualquier otra sal sódica de ácido orgánico soluble en disolvente orgánico que contenga el equivalente en sodio necesario para formar la sal sódica del ácido obtenido.

15. Precipita así la sal sódica del ácido obtenido en el ejemplo anterior. Rendimiento : 10 Kg.

Ejemplo 4

20. 2 Kg. del producto obtenido en el ejemplo anterior se suspenden en 30 litros de agua y se añade 1 Kg. de catalizador de hidrogenación paladio/carbón al 10 %.

Se pasa hidrógeno burbujeando a través de la suspensión perfectamente agitada a presión atmosférica y 30^o C.

Se mantiene así durante 4 horas, después de las cuales se considera terminada la reacción. Se filtra.

25. Se añade a la solución 30 litros de acetato de etilo y se corrige el pH dejándolo a 2,8. Se extrae el producto en el acetato de etilo.

Se agregan al acetato de etilo 30 litros de agua y se corrige el pH con NaOH diluido, hasta 7,2. Se separan



las capas formadas.

La capa acuosa se decolora, se filtra y se liofiliza.

Rendimiento: 1,2 Kg. de sal disódica del ácido (alfa-carboxi)-6-bencil-acetamido-penicilánico.

5.

La invención, dentro de su esencialidad, se puede llevar a la práctica en otras formas de realización que difieren en detalle de las expuestas en la descripción a título de ejemplos y a las cuales alcanzará las misma protección que para las comprendidas en la siguiente nota reivindicatoria.

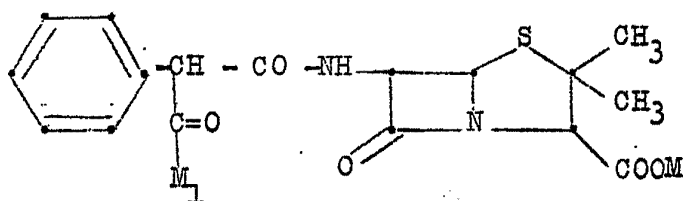
10.

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara nuevo y de propia invención comprende las siguientes reivindicaciones:

15.

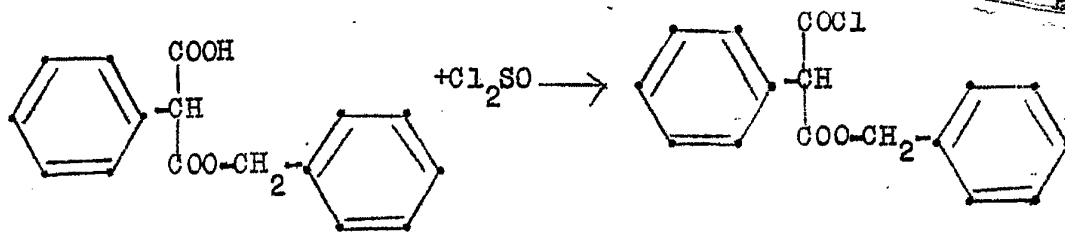
1. Procedimiento para la obtención de bencilpenicilinas alfa-substituidas, de la fórmula general



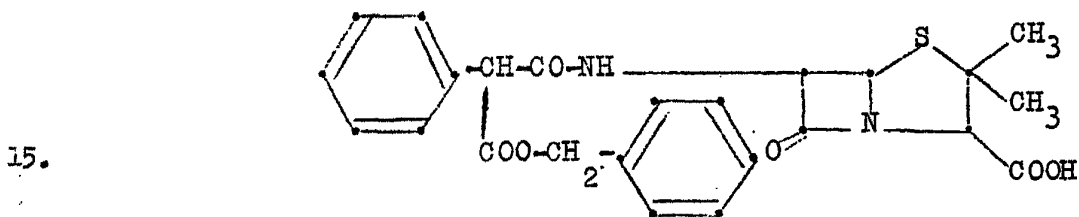
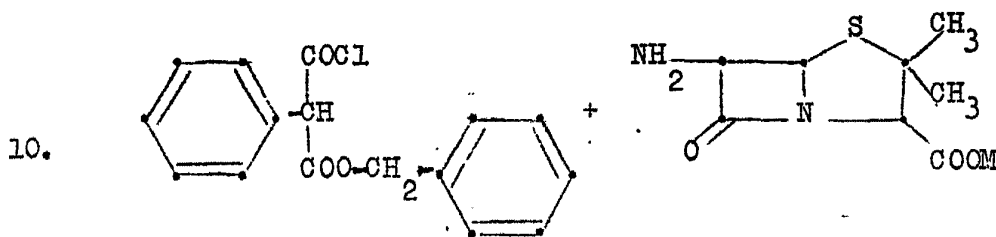
20.

en la que M y M₁, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, sodio o potasio, caracterizado porque, en una primera fase, se hace reaccionar el monóster bencilico del ácido fenil-malónico con cloruro de tionilo, formándose el cloruro de ácido correspondiente, de acuerdo con el esquema de reacción

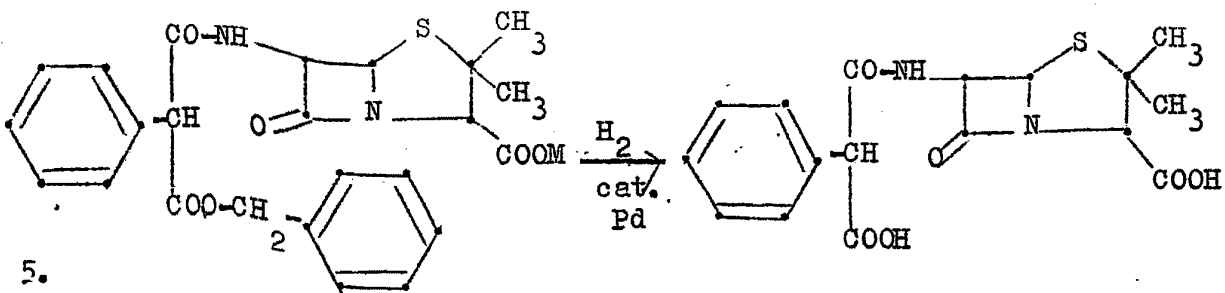
25.



5. en una segunda fase, el compuesto intermediario antes formado se condensa con la sal alcalina del ácido 6-amino-penicilánico, según la ecuación



20. y el ácido (alfa-fenil-alfa-bencilcarboxilato)-6-acetenido-penicilánico, resultante de la reacción anterior, se transforma, en una tercera fase del proceso, en su sal alcalina, que se hidrogenoliza en medio acuoso bajo catalizador de paladio, de acuerdo con el esquema reaccional



completándose, opcionalmente, la reacción hasta la formación de la sal dialcalina, elevando el pH de la solución formada en la fase anterior con el hidróxido alcalino correspondiente y liofilizándose finalmente la solución resultante.

2. Procedimiento para la obtención de bencilpenicilinas alfa-substituídas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 FEB. 1975

p. a. *J. L. Mora*
Firmado: JOSE L. MORA