



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 453.036	10 A I
22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA:	33 PAIS:
31 NUMERO:		

47 FECHA DE PUBLICIDAD:	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA:
-------------------------	--	---------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar una alfa-aminobencilpenicilina.
--

71 SOLICITANTE (S) BIOCRAFT LABORATORIES, INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 92 Route 46, Elmwood Park, New Jersey 07407, EE.UU. de A.
--

72 INVENTOR (ES) Alfred J. Mazzacca.

73 TITULAN (ES)

74 REPRESENTANTE GOMEZ+ACEBO.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de penicilinas amino-sustituidas y, mas particularmente, con un procedimiento eficaz para la producción de α -aminobencilpenicilina y compuestos anillo-sustituidos relacionados, en alto rendimiento y pureza.

La α -aminobencilpenicilina y α -amino-sustituido-bencilpenicilinas son bien conocidas en la técnica, habiéndose propuesto numerosos procedimientos para su obtención. En general, estos procesos comprenden la reacción de ácido 6-aminopenicilánico con un agente acilante, tal como el cloruro de ácido, bromuro de ácido, anhídrido de ácido y anhídrido mixto de un derivado de ácido α -aminofenilacético o ácido α -amino-sustituido-fenilacético en el cual el grupo amino está protegido con un grupo protector adecuado.

Estos métodos conocidos para la preparación de α -aminobencilpenicilinas y α -amino-sustituido-bencilpenicilinas, por acilación de ácido 6-aminopenicilánico, se traducen en la preparación de mezclas que contienen, además de la penicilina deseada, materiales de partida sin reaccionar, agente acilante hidrolizado y productos de reacciones secundarias que con frecuencia son difíciles de separar del producto de reacción de penicilina deseado.

Se han propuesto varuas vias con anterioridad para eliminar estos materiales indeseados, tales como, por ejemplo, la formación de sales insolubles de ácidos arilsulfónicos de α -aminobencilpenicilina, como se describe en la patente USA No. 3.180.862, e incluso el proceso de aislamiento mas complejo de la patente USA No. 3.271.389, pero en cada caso los métodos de recuperación conocidos han sido concentrados hacia la separación de los contaminantes despues de haberse formado las α -amino-

en la que R^1 , R^2 y R^3 representan cada uno un miembro elegido entre hidrógeno, nitro, dialquilamino inferior, alcanoilamino inferior, alcanoiloxi inferior, alquilo inferior (incluyendo grupos alifáticos saturados de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono inclusive), alcoxí inferior, hidroxí, sulfamilo, cloro, yodo, bromo, fluor, trifluormetilo, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, carboalcoxí inferior, bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclohexilo y ciclopentilo; y sus sales de sodio, potasio, calcio, aluminio y amonio con una amina seleccionada del grupo consistente en trialquilaminas, procaina, dibencilamina, N-bencilbeta-fenetilamina, l-efenamida, N,N'-dibenciletildiamina, dehidroabietilemina, N,N'-bis-dehidroabietiletildiamina, N-alquil(inferior)piperidina y otras aminas que han sido utilizadas para formar sales de bencilpenicilina, así como ésteres o amidas fácilmente hidrolizables que se pueden convertir a la forma libre por reacción química o enzimática y las formas anhidras e hidratadas de estos compuestos. Igualmente, y reconociendo el hecho de que los anteriores compuestos pueden existir en dos formas isoméricas ópticamente activas, es decir los D- y L-diastereoisómeros, así como una mezcla racémica de tales formas, debe entenderse que el proceso de esta invención se extiende a la preparación de tales formas isoméricas de los compuestos.

Los productos obtenidos por esta invención pueden prepararse por reacción de ácido 6-aminopenicilánico, preferiblemente en forma de una sal soluble en agua, tal como la sal sódica o la sal de trietilamina, con un agente acilante tal como un cloruro o bromuro de ácido carboxílico, un éster de ácido clorocarbónico, una azida de ácido, un anhídrido de ácido de un ácido carboxílico o, preferiblemente, un anhídrido de ácido mixto deri-

vado de un ácido carboxílico.

El ácido 6-aminopenicilánico o su sal soluble en agua, que se emplea en esta invención, puede producirse según cualquiera de los métodos conocidos, tal como, por ejemplo, el procedimiento descrito en la patente USA No. 3.499.909.

El agente acilante puede prepararse también por procesos conocidos, por ejemplo según se describe en las patentes USA Nos. 3.576.797 y 3.071.575. Según una versión preferida, el agente acilante será un anhídrido mixto preparado, por ejemplo, por reacción de una sal de ácido carboxílico amino-sustituido y N-prottegido (tal y como describe Dane et al., Angew Chem., 1962, 74, 873) con un éster de ácido clorocarbónico, por ejemplo clorocarbonato de etilo.

Debido a la inestabilidad de los anhídridos mixtos, es particularmente útil en esta versión mantener al anhídrido mixto en un disolvente anhidro, inerte y preferiblemente miscible con agua, tal como p-dioxano o acetona, que se mantiene a una temperatura de unos -50°C o menos.

Cualquiera que sea el proceso utilizado en la obtención del ácido 6-aminopenicilánico y del agente acilante según esta invención, y antes de ponerlos conjuntamente en solución en una mezcla de reacción, los reactantes son tratados por separado para eliminar contaminantes, tales como materiales de partida sin reaccionar o impurezas de los mismos, subproductos de reacción y similares. Se puede usar cualquier método convencional para esta finalidad, si bien la filtración es el mas conveniente y, por tanto, el proceso mas preferido.

Una vez tratados los reactantes para separar los contaminantes, los mismos se mezclan entre sí según métodos conocidos, para producir las α -amino- ó α -amino-sustituido-bencilpenici

linas.

El siguiente ejemplo ilustrará adicionalmente la invención.

EJEMPLO

5 Una solución de anhídridos mixtos de 96 kg de anhídrido N-(2-carbetoxi-1-metilvinil)-2-fenilglicina etoxifórmico en 785 litros de acetona, se filtra para separar de la misma el material sólido y se mantiene a una temperatura de unos -50°C. En un recipiente de mezcla separado, se mezclan 60 kg de ácido 10 6-aminopenicilánico en 100 litros de agua con 39 litros de trietilamina, mientras se mantiene la temperatura entre 5 y 15°C y un pH entre 8 y 8,7. La sal de trietilamonio resultante de ácido 6-aminopenicilánico en solución, se filtra, se mantiene a una temperatura de unos -20°C y se añade rápidamente a la solu- 15 ción de anhídrido mixto, en donde el mezclado se continua durante una hora aproximadamente, mientras se mantiene una temperatura del reactor inferior a -42°C. La mezcla de reacción se diluye con agua, se pone a pH 1,5 con ácido clorhídrico y se agita a 0°C durante media hora. Se extracta entonces dos veces con 20 cloruro de metileno, reteniendose las fases de agua, y se trata con hidróxido amónico para precipitar un sólido que se recoge, se lava con agua, se seca y se identifica como trihidrato de D-(-)- α -aminobencilpenicilina.

25 Cuando se emplea el término α -aminobencilpenicilina en las siguientes reivindicaciones, se intenta abarcar a las α -amino-sustituido-bencilpenicilinas así como a todos los derivados anteriormente descritos.

30 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar una alfa-aminobencilpenicilina, caracterizado porque una solución de ácido 6-aminopenicilánico o su sal soluble en agua, se disuelve para formar una primera solución; se separan los contaminantes sólidos de la primera solución; se forma una segunda solución disolviendo un agente acilante de anhídrido mixto en un disolvente orgánico; se enfría la segunda solución a una temperatura de unos -50°C o menos; se separan los contaminantes sólidos de la segunda solución enfriada; y se combinan las dos soluciones para su reacción y producción de la α -aminobencilpenicilina deseada.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la primera solución se forma disolviendo las sal de trietilamonio de ácido 6-aminopenicilánico en un medio acuoso.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque los contaminantes sólidos se separan por filtración de las soluciones primera y segunda.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el producto de reacción es D-(-)- α -aminobencilpenicilina.

5.- Procedimiento para preparar una alfa-aminobencilpenicilina, tal y como queda sustancialmente descrito.

Esta memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 OCT. 1977
BIOCRAFT LABORATORIES, INC.

J. M. GOMEZ ACEBO Y PONS
p. p. Firmado: J. Suárez Díaz