



ESPAÑA.

19 ES	11 NUMERO 21 454986	10 A I
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: (31) NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
--------------------------------	----------	---------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALFA-AMINO-ALFA-ARIL-ACETAMIDAS DEL ACIDO 6-AMINO PENICILANICO"
--

71 SOLICITANTE (S) TRESQUIM S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Km. 23,3 de la carretera C-251 Granollers-Gerona SAN CELONI (Barna)
--

72 INVENTOR (ES) D. JESUS CUIXART GRANDE

73 TITULAR (ES) TRESQUIM S.A.

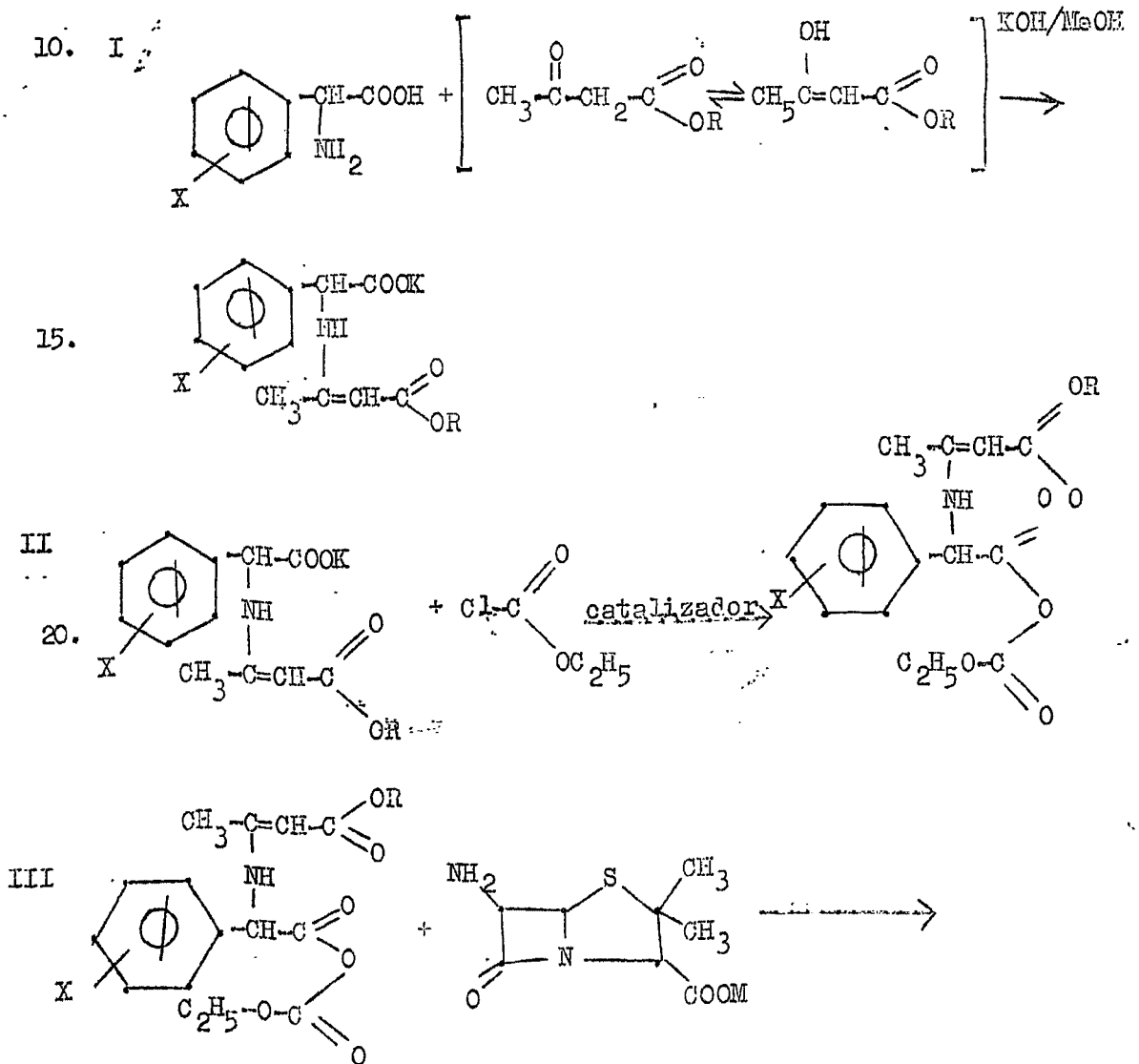
74 REPRESENTANTE D ^a M ^a LUISA ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

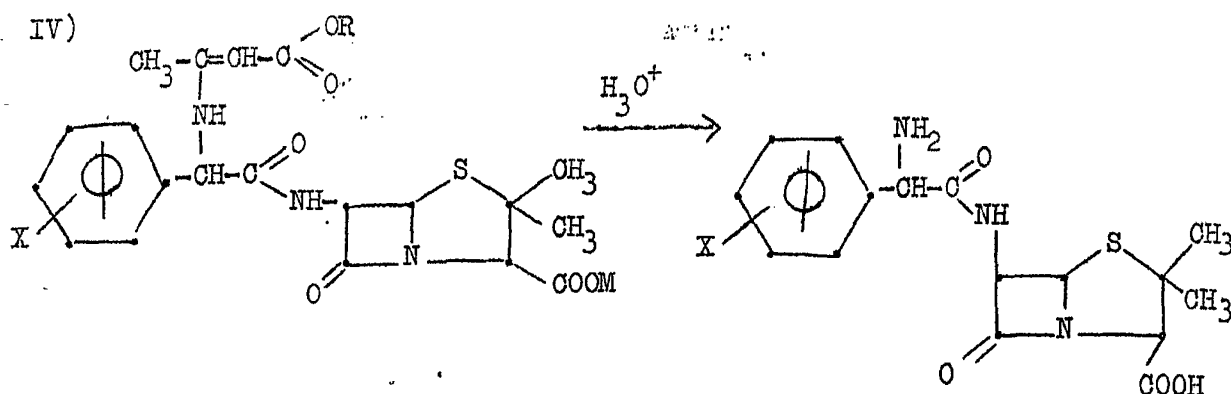
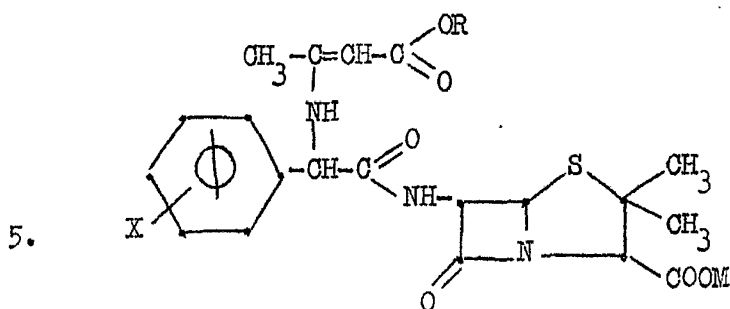
BAD ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento para la preparación de alfa-amino-alfa-aryl-acetamidas del ácido 6-amino penicilánico, que permite su desarrollo con elevado rendimiento y facilidad de realización a escala industrial.

El procedimiento comprende una sucesión de etapas, cuyo desarrollo se verifica según el siguiente esquema de reacciones:





15. en cuyas fórmulas:

X representa una radical metoxi o etoxi, hidróxi o un átomo de cloro o bromo, en posición 3 o 4 respecto al otro substituyente del núcleo,

R representa un radical metilo o etilo, y

20. M representa un metal alcalino o un radical trialquilamonio de bajo peso molecular.

25. En su realización se pone de manifiesto el elevado rendimiento que se logra en la obtención de alfa-aminoaril penicilinas por condensación del ácido 6-amino penicilánico con el anhídrido mixto formado del correspondiente ácido alfa-amino-alfa-aril acético, que presenta protegido el grupo amino por condensación previa con el éster acetoacético e hidrólisis final al término de las etapas de reacción.

El elevado rendimiento que se obtiene con el

- proceso de la invención sobre los métodos ya conocidos se basa en la adecuada utilización de los disolventes y en la participación del catalizador utilizado en la formación del anhídrido mixto, que permite lograr rendimientos del 80 - 90% sobre el teórico estequiométricamente, frente a un máximo del 60% logrado hasta la fecha.
- 5.

Atendiendo al proceso esquematizado en las ecuaciones químicas antedichas, podemos indicar:

- La etapa I comprende la protección del grupo alfa-amino por condensación con el éster acetilacético en medio alcohólico, utilizando en este caso hidróxido potásico como medio condensante. Así se protege el grupo amino y se forma la sal potásica del grupo carboxílico.
- 10.

- En la etapa II se forma el anhídrido mixto, partiendo del producto intermedio formado en la etapa anterior y cloroformiato de etilo. Se utiliza como medio reaccional la acetona anhidra y en calidad de catalizador una amina terciaria seleccionada entre N,N-dibencil-metil-amina, N,N-dimetil-bencil-amina, dimetil-anilina, N,N-dietyl-naftil-amina, etc., en dosis comprendidas entre el 2 y el 10% en peso, respecto al cloroformiato utilizado. En su realización se mantienen temperaturas inferiores a -40°C, ya que el anhídrido mixto se descompone a temperaturas superiores.
- 15.
- 20.

- En la etapa III se verifica la condensación del anhídrido mixto antes formado con la sal alcalina trialquilamónica del ácido 6-amino penicilánico. En su realización, el ácido 6-amino penicilánico se suspende en agua y se añade una base alcalina diluida o una trialquilamina
- 25.

de bajo peso molecular, en la proporción estequiométrica para lograr una total conversión a la sal correspondiente. De este modo se solubiliza el ácido en la fase acuosa de partida. Seguidamente se desciende la temperatura aproximadamente a 0°C y combina con el anhídrido mixto, previamente obtenido, sin necesidad de aislarlo de su medio reaccional, descendiendo la temperatura a -30°C. Al cabo de un período de tiempo entre 1/2 h. y 4 h. se pasa a la etapa IV del proceso.

5.

10.

En esta etapa IV se verifica la hidrólisis ácida, para liberar la bencilamina y pasar a su forma ácida el grupo -COOM. El producto se separa del medio reaccional por precipitación, modificando el pH de la solución hasta su punto isoelectrico. Se lava con agua para eliminar las sales inorgánicas que lo impurifican.

15.

Los siguientes ejemplos muestran formas de realización del proceso objeto de la invención, con carácter ilustrativo y no limitativo de la misma:

Ejemplo 1

20.

En un reactor de acero inoxidable de 600 litros provisto de agitación eficaz calefacción por camisa y refrigeración por medio de borboteo de nitrógeno líquido, se ponen: 22,5 Kg de hidróxido potásico y 250 litros de metanol seco. Se añaden luego 56 Kg de p-Hidroxifenil glicina.

25.

El conjunto se agita y añaden 30 Kg de acetoacetato de etilo lentamente. Terminada la adición se deja en agitación dos horas, baja la temperatura a 10°C y centrifuga el precipitado formado.

Rendimiento: 95 Kg de D(+)-N-(3-but-2-enoato de etilo)- α

-amino-p-hidroxifenil acetato potásico.

Ejemplo 2.

En un reactor de acero inoxidable de 2.500 litros de capacidad y de las mismas características que el anterior se ponen:

5. 106 Kg de D(-)-N-(3-but-2-enoato de etilo)- α -amino-p-hidroxifenil acetato potásico y 1.100 litros de acetona anhidra, a la suspensión se le añaden 10 kg de NN-dimetil naftilamina (u otra amina terciaria alquil o aril-alquil substituida) en cantidad equivalente).

10. Se baja todo el conjunto a una temperatura de -50°C y manteniendo una agitación constante se le añaden lentamente 38 Kg de cloroformiato de etilo.

Terminada la adición se deja 2 horas a una temperatura alrededor de los -40°C.

15. Se sigue a la siguiente etapa (Ejemplo 3) sin aislar el intermedio obtenido, D(-)-carboetoxi-N-(3-but-2-enoato de etilo)- α -amino-p-hidroxifenil acetato.

Ejemplo 3.

En un reactor aparte se suspenden 66 Kg de ácido 6-amino-penicilánico en 200 litros de agua y se le añade trietilamina a la suspensión hasta conseguir un pH estable de 7,5 (que una solución transparente)

20.

Se baja la temperatura de esta solución a -10°C (Se el añaden 20 litros de acetona para que no solidifique) y se vierte sobre el conjunto obtenido en el ejemplo 2, D(-)-carboetoxi-N-(3-but-2-enoato de etilo)- α -amino-p-hidroxifenil acetato.

25.

La temperatura de la mezcla se mantiene constantemente por debajo de los -40°C durante 4 horas obtenién-

dose el compuesto ácido D(-)-N-(3-but-2-enoato de etilo)-
 α -amino-p-hidroxifenil-acetamido penicilánico.

Transcurrido este periodo de tiempo se le añade
al conjunto 300 litros de agua a 0°C y agita durante 15
5. minutos.

Se le añade carbón activo, filtra por filtro pren-
sa y el filtrado se precipita modificando su pH hasta lle-
varlo a 4,5. Rendimiento: 86 Kg de ácido D(-)- α -amino-p-
-hidroxifenil acetamido penicilánico.

10. La invención, dentro de su esencialidad se puede
llevar a la práctica en otras formas de realización que
las indicadas en la descripción a título de ejemplos, y a
las cuales alcanzará la misma protección que se desea ob-
tener por quedar comprendido en el espíritu de las rei-
vindicaciones.

15.

= . =

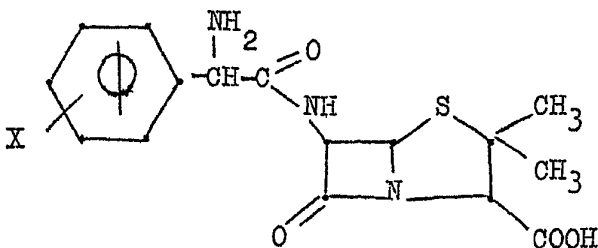
N O T A

Descrito el objeto del presente invento se de-
claran nuevas y de propia invención las siguientes rei-
vindicaciones.

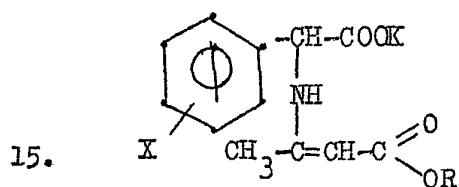
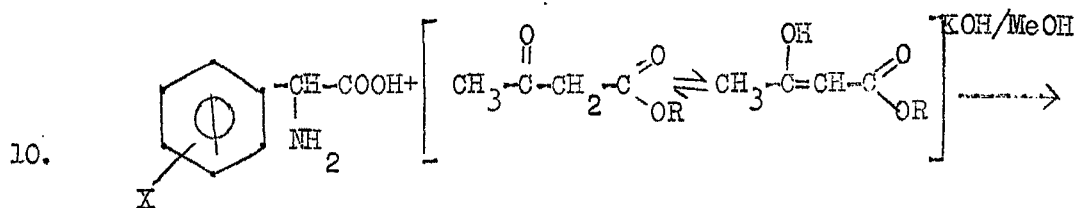
20.

1. Procedimiento para la preparación de alfa-ami-
no-alfa-aril acetamidas del ácido 6-amino penicilánico, de
la fórmula general

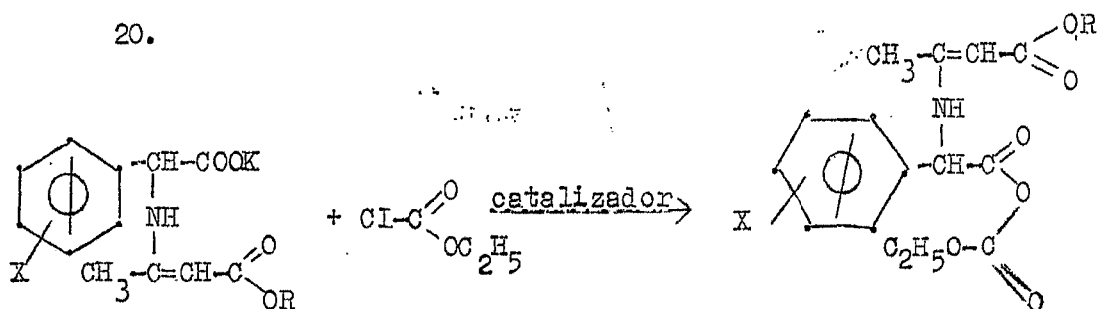
25.



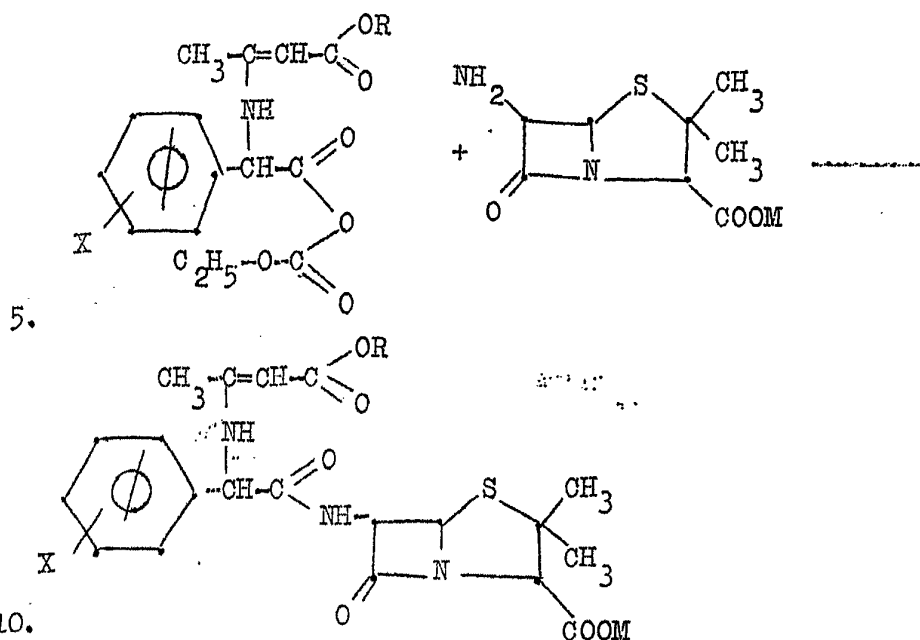
donde X representa un radical metoxi ó etoxi, hidroxilo ó un átomo de Cl ó Br, en posición 3 ó 4, respecto al otro sustituyente del núcleo, caracterizado porque en su realización comprende en una sucesión de etapas bloquear el grupo alfa-amino del material de partida fenil-glicínico por reacción de condensación con el éster acetilacético, según el esquema



formación de un anhídrido mixto del producto anterior con cloroformiato de etilo, en presencia de un catalizador, según la ecuación



25. condensación en una tercera etapa, del producto antes formado con una sal alcalina ó trialquilamónica del ácido 6-aminopenicilánico, según el esquema



e hidrólisis ácida final, desbloqueante del grupo amínico y formadora del grupo carboxílico libre sobre el producto antes obtenido, en cuya realización se mantienen temperaturas inferiores a -30°C durante las fases en que se encuentra en presencia el anhídrido mixto.

15.

2. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque en calidad de catalizadores formadores del anhídrido mixto en la etapa segunda del proceso se seleccionan N,N-dibencil-metil-amina, N,N-dimetil-bencil-amina, dimetil-anilina, N,N-dietyl-naftil-amina y similares, participando en el medio reaccional acetona anhidra.

20.

3. Procedimiento para la preparación de alfa-amino-alfa-arylacetamidas del ácido 6-amino penicilánico.

25.

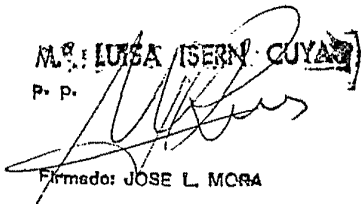
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 Enero 1977

p.a.

M.^a: LUISA IVERN CUYA

P. P.



Firmado: JOSE L. MORA