



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 459.103	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 25 mayo de 1977	

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
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 6-[(HEXAHIDRO-1H-AZEPIN-1-IL)-METILENAMINO]-PENICILANICO".

71 SOLICITANTE (ES)

CENTRO DE INVESTIGACION HOSBON, S. A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Barcelona, Calle Montaña, 83-87

72 INVENTOR (ES)

Don José Alfonso ORTIZ HERNÁNDEZ y
Don Alberto JURADO SOLER

73 TITULAR (ES)

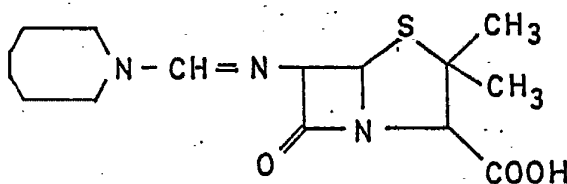
74 REPRESENTANTE

Don Ignacio PONTI GRAU

La presente patente de invención tiene por objeto un nuevo procedimiento para la obtención de un derivado penicilánico β -lactámico, de aplicación parenteral, dotado de actividad antibiótica frente a gérmenes gram-positivos y gram-negativos, incluyendo determinadas cepas resistentes a los demás antibióticos β -lactámicos, principalmente E. coli.

Una de sus principales ventajas en la aplicación terapéutica es su escasa toxicidad, característica común para todos los antibióticos de esta serie, y su actividad frente a gram-negativos, lo que lo distingue de los demás antibióticos de esta serie y lo hace particularmente interesante en infecciones urinarias y sistémicas provocadas por estos gérmenes.

El compuesto objeto de la presente invención, responde a la siguiente fórmula estructural,



es decir que se trata del ácido 6-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilnamino]-penicilánico.

Según la presente invención este nuevo procedimiento para obtener dicho derivado penicilánico, consiste en hacer reaccionar en medio anhidro y temperaturas inferiores a 25°C el ácido 6-aminopenicilánico con el complejo de N-formil-hexametilenimina y sulfato de dimetilo en presencia de trietilamina y posterior liberación del ácido

mediante el empleo de resinas de intercambio iónico.

La ventaja primordial del empleo de dichas resinas es que con ello evitamos tener que utilizar ácidos fuertes, que pueden provocar degradación del anillo β -lactámico, con la consiguiente pérdida de actividad del compuesto.

La preparación del complejo de N-formilhexametilénimina y sulfato de dimetilo puede conseguirse según el método descrito por H.BREDEREK y colaboradores (Ber 96 1350 (1963)).

A título ilustrativo y no limitativo del nuevo procedimiento de obtención expuesto en la presente memoria, se detallan a continuación unos ejemplos prácticos de preparación de este compuesto.

EJEMPLO 1

Obtención de la N-formilhexametilénimina.-

En un matraz de 500 ml. se disuelven 44 g (0,4 moles) de hexametilénimina en 200 ml de benceno que contiene 34 ml (0,76 moles) de ácido formico del 85%. Se acopla un Dean-Starck y se calienta a ebullición durante 9 horas. Se elimina el benceno y el exceso de ácido en rotavapor. El residuo se destila a presión reducida en eyector. Se recoge la fracción de 118-120°C/15 mm Hg. Se han obtenido 35 g (Rdto. 69%).

EJEMPLO 2

Obtención del complejo de la N-formilhexametilénimina con sulfato de dimetilo.-

En un matraz de 100 ml. de tres bocas con refrigerante, tu-

bo de cloruro cálcico, termómetro interior, baño de sílica y agitación mecánica, se ponen:

12,72 g (0,1 moles) N-formilhexametenimina, luego lentamente se añaden 9,48 ml (0,1 mol) de sulfato de dimetilo.

5 Se calienta 2 horas a 70°C de temperatura interior. Se lava dos veces con 100 ml de benceno y 2 veces con 100 ml de éter etílico. Se eliminan las trazas de éter etílico en rotavapor.

Se obtienen 20,1 g (Rdto. 79%).

10

EJEMPLO 3

Obtención del ácido 6-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilenoamino]penicilánico dihidrato.-

15

A una suspensión de 13,0 g (0,0601 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 175 ml de cloruro de metileno anhidro, se añaden lentamente a 0-5°C, 19,5 ml (0,741 moles) de trietilamina y se agita en frío durante 2 horas. Después de añadir 20,1 g (0,0793 moles) del complejo N-formilhexametenimina sulfato de dimetilo, se continúa la agitación a 0-5°C durante 2 horas más. Se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se extrae con 100 ml de agua y a la solución acuosa se añaden 7 g de resina "Dowex" (débilmente ácida) y se agita 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra la resina y la solución acuosa se liofiliza.

20

25

Se obtienen 10 g (51%) de ácido 6-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilenoamino]penicilánico dihidratado.

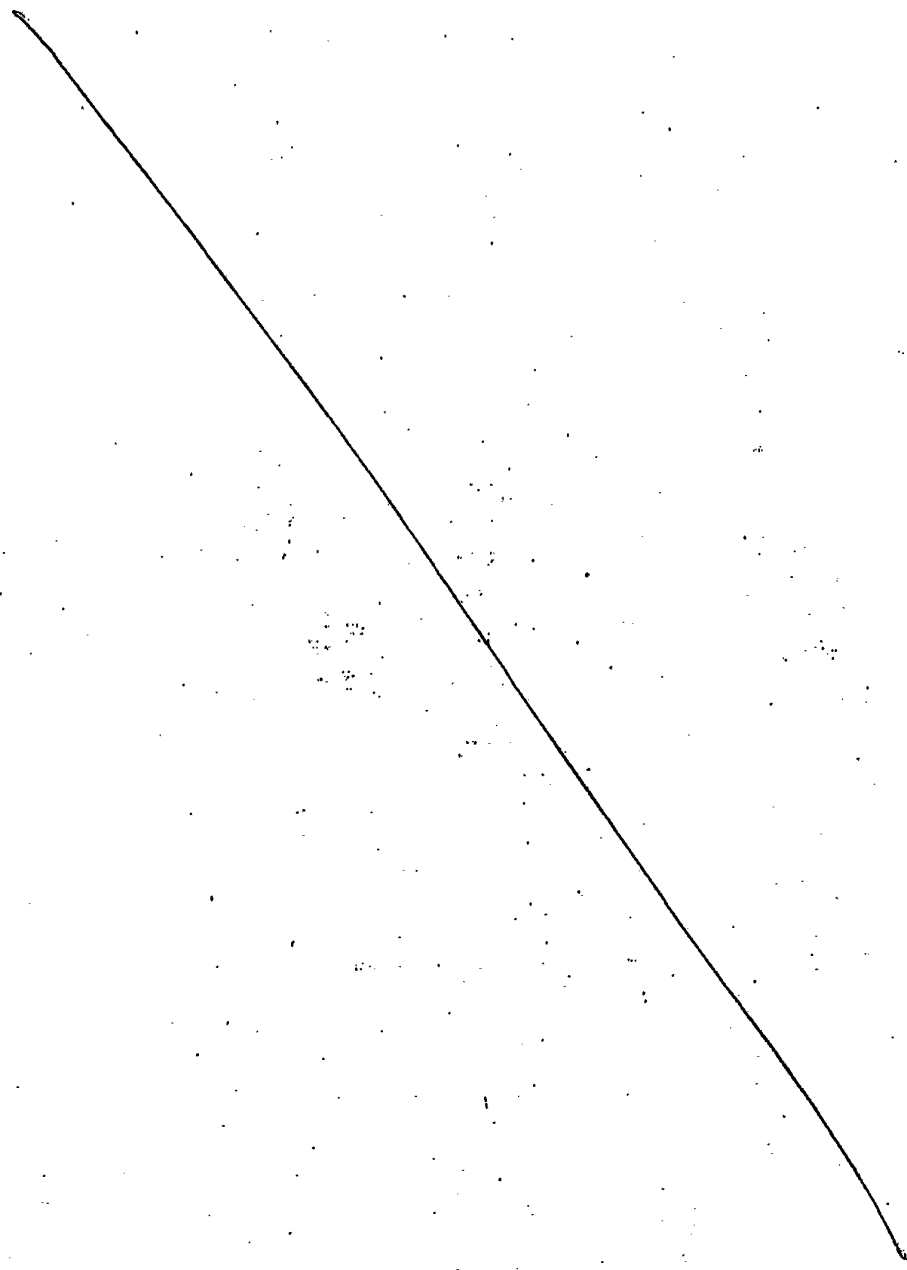
P. F. = 132 - 140°C (descomposición).

El espectro de IR presenta bandas a 1770, 1680, 1600, 1300,

1130 cm^{-1} como más características y significativas.

Se comprende que serán independientes del objeto de la invención cuantos detalles accesorios puedan presentarse que no alteren, cambien o modifique su esencialidad.

- . -



REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención del ácido 6-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilenamino]-penicilánico, que consiste esencialmente en hacer reaccionar el ácido 6-amino penicilánico, con el complejo de N-formilhexametilenimina y sulfato de dimetilo, en un medio anhidro y a temperatura inferior a 25°C, en presencia de una base orgánica y con posterior liberación del ácido mediante el uso de resinas de intercambio iónico.

2. Procedimiento para la obtención del ácido 6-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilenamino]-penicilánico, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la resina utilizada es débilmente ácida.

3. Procedimiento para la obtención del ácido 6-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)-metilenamino]-penicilánico.

La presente memoria descriptiva consta de seis hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 25 de mayo de 1977

CENTRO DE INVESTIGACION HOSBON, S. A.

p.a.

