

15 FEB 1978
CONCEDIDA

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	21	NUMERO	460333	10	A 1
22	FECHA DE PRESENTACION					

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
		C07D			

64	TITULO DE LA INVENCION
"UN METODO PARA LA OBTENCION DE UN ESTER AROMATICO DEL ACIDO D(-) α -AMINOBENCILPENICILANICO"	

71	SOLICITANTE (S)
TRESQUIM, S.A.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Km, 23,3 de la Carrt. C-251 Granollers a Gerona, SANCELONI (Barcelona)	

72	INVENTOR (ES)
D. JESUS M ^a CUIXART GRANDE	

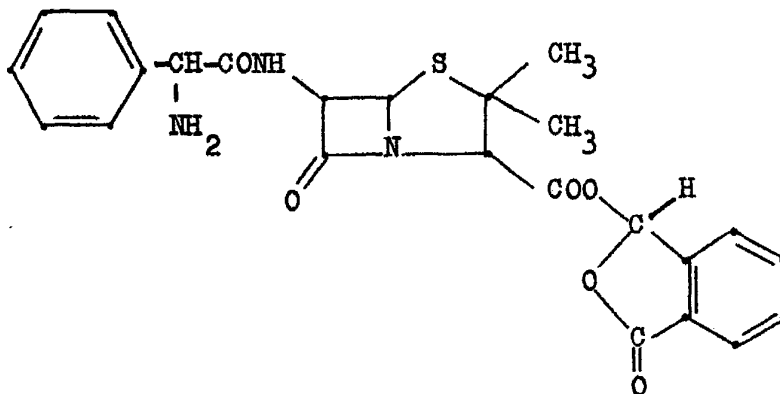
73	TITULAR (ES)
TRESQUIM, S.A.	

74	REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.	

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la obtención de un antibiótico del grupo de las penicilinas semisintéticas de la fórmula:

5.



10.

definido como: (2, S, 5 R, 6 R) -6- [(R) -2- amino-2-fenil-acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo (3,2,0)

15.

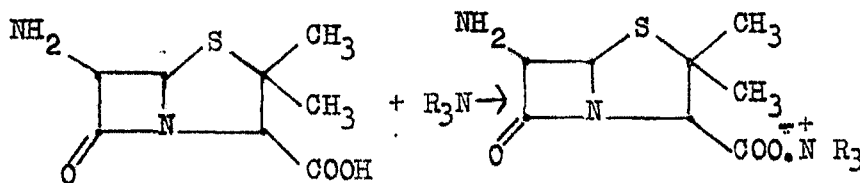
heptano-2-carboxilato de 1,3-dihidro-3-oxo-1-ixobenzo-furano.

Esencialmente, el método de obtención se lleva a cabo según el siguiente esquema de realización:

20.

Tomando como material de partida el ácido 6-amino-penicilánico, se suspende en un disolvente inerte adecuado, tal como, por ejemplo, dicloroetano, y se trata la suspensión formada con la cantidad estequiométrica, de una amina terciaria para formar la correspondiente sal de amonio cuaternario, según la ecuación:

25.

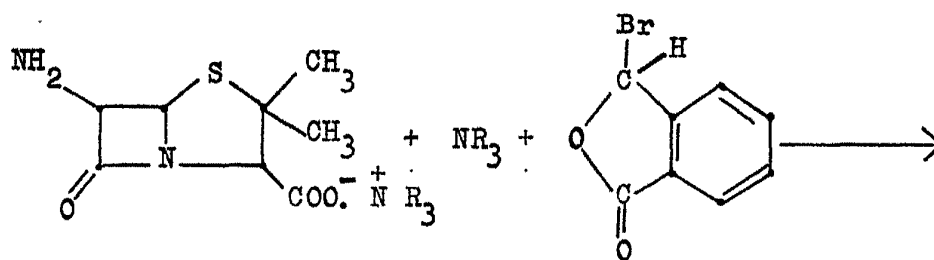


siendo R un radical alquílico inferior.

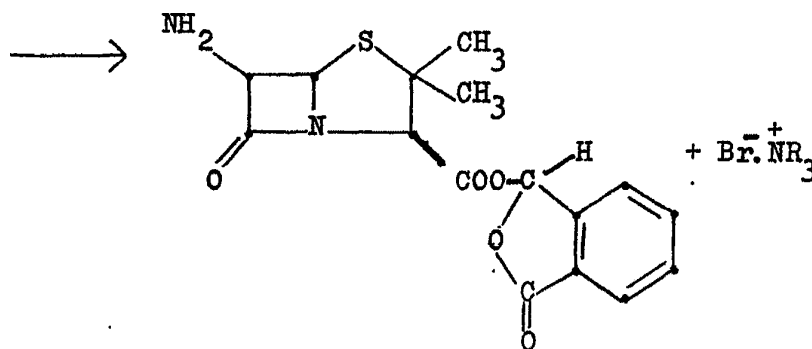
Posteriormente, manteniendo la temperatura de la masa por debajo de 0°C, se incorpora a ella la misma cantidad de amina terciaria que se había utilizado para obtener la sal de amonio cuaternario del 6-APA antes referido.

5. En estas mismas condiciones, se trata el producto formado con la cantidad estequiométrica, respecto al 6-APA, de α -Bromoftalida y se mantiene la masa reaccionante a temperatura ambiente y en agitación durante 8 horas. Esquemáticamente el proceso transcurre según la ecuación química siguiente:

10.



15.



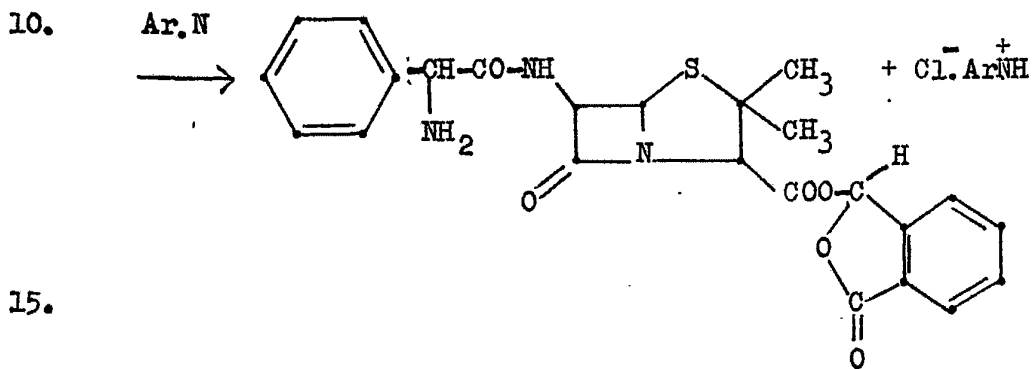
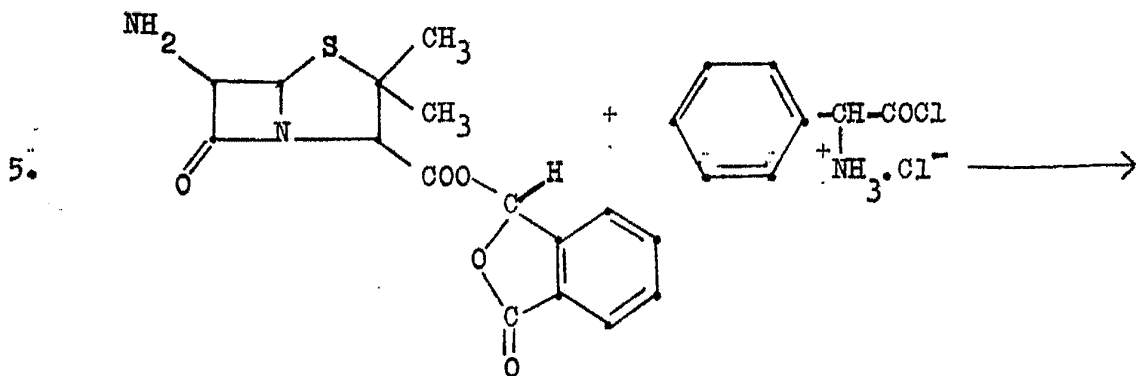
20.

La sal inorgánica de la amina terciaria se separa del medio de reacción por filtración y el producto obtenido es el 6-amino penicilinato de ftalida.

25.

El producto intermediario antes obtenido se trata con el clorhidrato del cloruro del ácido D (-) α -fenilaminoacético, ajustando el pH con una amina terciaria, según

la ecuación reaccional siguiente:



Se separa el clorhidrato de arilamina formado por filtración y la solución orgánica deberá tratarse con agua para su lavado.

20. Una vez lavada dicha solución orgánica, se seca con sulfato sódico. Se concentra a volumen reducido bajo vacío. Se añade éter-isopropílico y se obtiene un precipitado que corresponde al producto deseado : D(-)-fenilamino-penicilinato de ftalida, en forma de polvo de color blanco marfil, de punto de fusión : 153-158°C.

25.

= . =

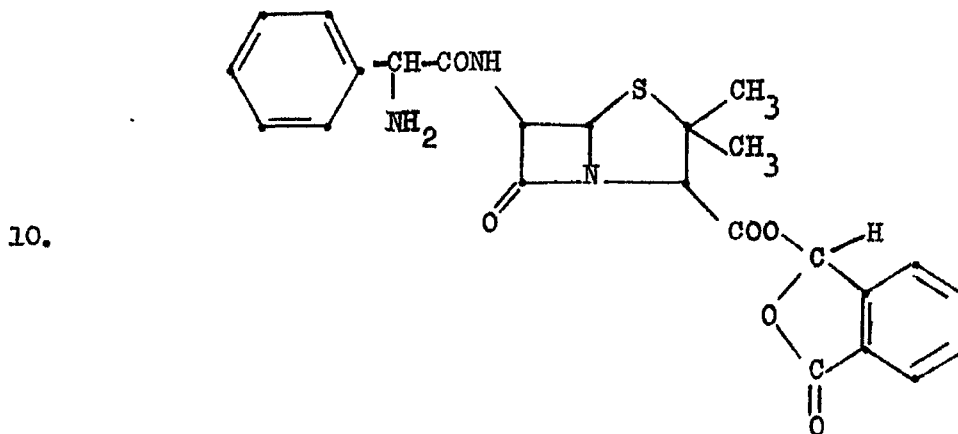
N O T A

Descrito el objeto del presente invento se decla-

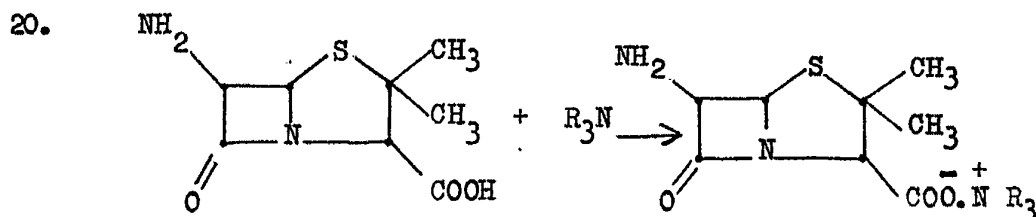
ra nuevo y de propia invención comprende las siguientes reivindicaciones.

1. Un método para la obtención de un éster aromático del ácido D(-)- α -aminobencilpenicilánico, de la fórmula

5. la

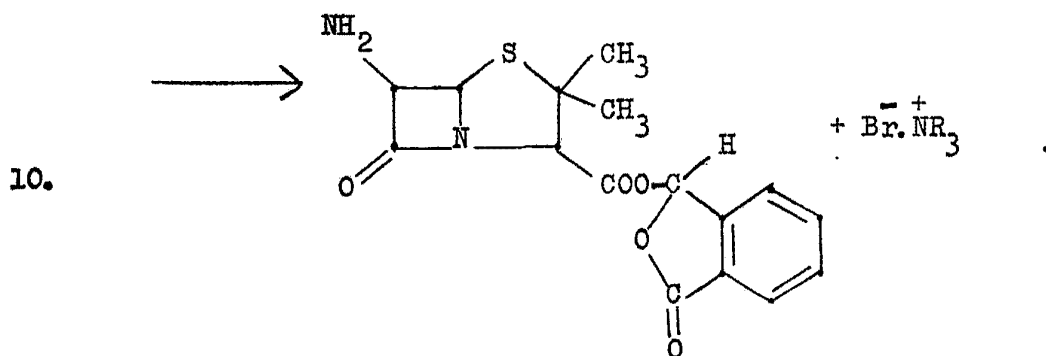
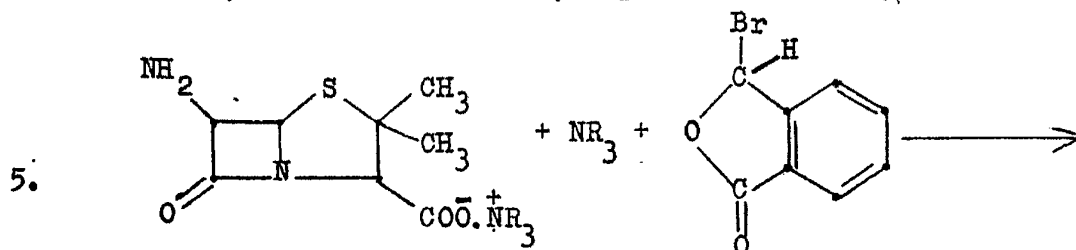


15. caracterizado porque en su realización comprende, en una primera fase, tratar una suspensión de ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), en un disolvente inerte, de preferencia dicloroetano, con la proporción estequiométrica de una amina terciaria para formar la correspondiente sal de amonio cuaternario, según la ecuación

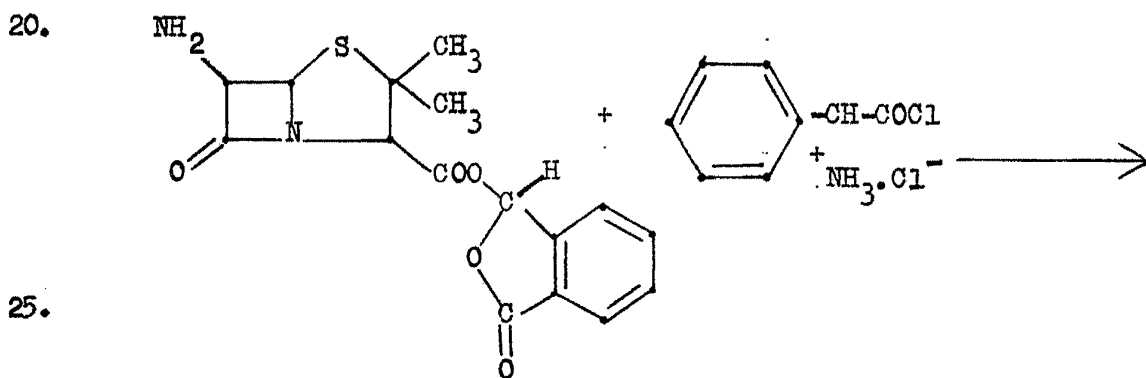


25. donde R representa un radical alquílico inferior, e incorporando después a la masa reaccional, que se mantiene por debajo de 0°C, una nueva dosis, equivalente a la antes utilizada, de la misma amina terciaria, tratar, a su vez, el pro-

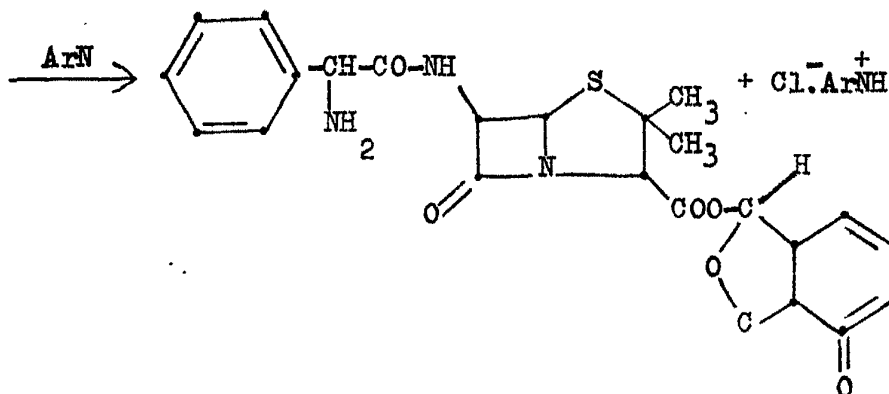
ducto formado, con la cantidad estequiométrica, respecto al 6-APA, de α -bromoftalida, según la ecuación química



15. separándose por filtración la sal inorgánica de la amina terciaria del producto intermediario 6-aminopenicilinato de ftalida, el cual, en una segunda etapa del proceso, se trata con el clorhidrato del cloruro de ácido D(-) α -fenilaminoacético, ajustando el pH con una amina terciaria, según el esquema reaccional



25.



5.

de donde, una vez separado el clorhidrato de acilamina formado por filtración, se lava la solución orgánica con agua, se seca y se concentra bajo vacío, para precipitar finalmente el producto deseado por insolubilización en éter isopropílico.

10.

2. Un método para la obtención de un éster aromático del ácido D(-) α -aminobencilpenicilánico.

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 7 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 1 de Julio 1977

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSÉ F. NIETO