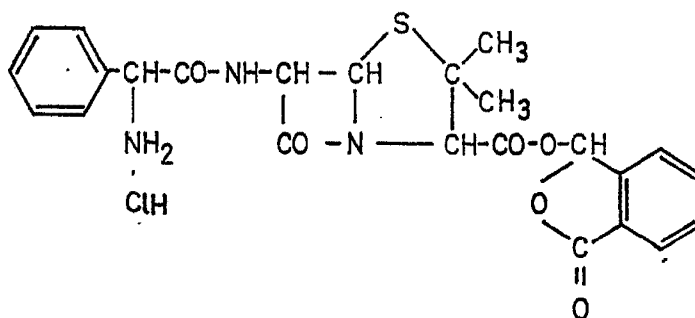




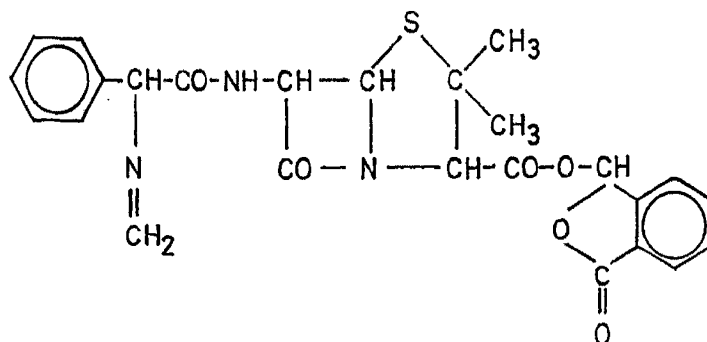
La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención del éster ftalida de la  $\alpha$ -aminobencilpenicilina y de sus sales formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, siempre que el compuesto resultante sea  
5 utilizable en clínica humana o veterinaria.

El éster cuyo procedimiento de preparación es objeto de muestra invención responde a la siguiente fórmula estructural:



pudiendo ser preparado por reacción de la bromoftalida con  
10 el compuesto N-metilen- $\alpha$ -aminobencilpenicilina, sal sódica.

Este compuesto intermedio presenta la ventaja de ser un compuesto antibiótico usado como tal en clínica humana y que da lugar al reaccionar con la bromoftalida, a un  
15 derivado que resulta ser un compuesto nuevo, valioso para ser utilizado en forma de suspensión, pues conservando la potencia antibiótica del producto de partida no presenta un gusto desagradable al suspensionarse en medios acuosos, tal y como le ocurre al producto final. Este derivado cuya fórmula  
20 estructural se cita a continuación es por tanto objeto también de esta invención.



Al suprimir la protección del grupo amina por hidrólisis ácida obtenemos el éster cuyo procedimiento de obtención es objeto de esta invención.

5 Como puede verse, tanto el compuesto de partida como el intermedio formado, son antibióticos de estructuras definidas y que se aplican o pueden aplicarse en clínica humana, presentando ambos toxicidades muy bajas.

10 El éster cuyo procedimiento de preparación se reivindica es utilizable en clínica humana y veterinaria, como tal o en forma de sal y preferentemente por vía oral.

Sabido es que algunos ésteres del antibiótico  $\alpha$ -aminobencilpenicilina son absorbidos al ser administrados por vía oral en mayor proporción que el antibiótico no esterificado.

15 Sin embargo para que estos derivados sean verdaderamente interesantes es necesario que se hidrolicen una vez absorbidos, para evitar una mayor fijación a las proteínas plasmáticas debido a la mayor liposolubilidad del producto.

20 El éster ftalida de la  $\alpha$ -aminobencilpenicilina

destaca, ya que a una excelente absorción una rápida velocidad de hidrólisis por la pared intestinal, la sangre porta y los tejidos orgánicos.

5 Esta mayor absorción del antibiótico en forma de éster ftalida, que del antibiótico no esterificado, además de proporcionar niveles sanguíneos más elevados, disminuye el riesgo de trastornos intestinales ya que provoca una menor destrucción de la flora intestinal como resultado de disminuir la cantidad de producto que se encuentra en el  
10 tracto intestinal.

El procedimiento de obtención se basa pues en hacer reaccionar una  $\alpha$ -aminobencilpenicilina con el grupo amino protegido con un halogenuro de la ftalida, en un medio orgánico, y posterior hidrólisis del producto así obtenido, mediante un ácido fuerte, y aislamiento final del  
15 producto de reacción por un proceso de atomización.

Constituye una novedad digna de tener en cuenta el hecho de eliminar los disolventes por el método de atomización, procedimiento que permite una gran rapidez de obtención del producto seco y un buen rendimiento del proceso.  
20

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

25 EJEMPLO 1

En un matraz reactor de 50 l se colocan 20 l de N,N-dimetilformamida, los cuales se enfrían hasta  $-5^{\circ}\text{C}$ , y se suspenden entonces 3,850 kg de metampicilina sódica.

Se deja en agitación durante 15 minutos, al cabo de los cuales se adiciona lentamente otra solución obtenida disolviendo 2,150 kg de Bromoftalida en 7,5 l de N,N-Dimetilformamida.

5 Al final de la adición se deja 2 horas más en agitación, y se adiciona a 60 l de agua destilada mantenida a una temperatura cercana a 0°C.

La solución acuosa se extrae con un total de 80 l de acetato de etilo, el cual, después de secarlo con sulfato  
10 sódico, se concentra hasta que el volumen se reduce a la cuarta parte.

Finalmente se adiciona éter etílico con lo que precipita un sólido blanco microcristalino, de punto de fusión 152-5°C.

15 De esta operación se obtienen 3,4 kg del éster ftalido de la metampicilina, lo que representa un rendimiento aproximado del 68%.

#### EJEMPLO 2

3 kg (6 moles) del producto obtenido en el ejemplo anterior se disuelven, a una temperatura comprendida entre 0 y -5°C, en 30 l de N,N-Dimetilformamida.  
20

De inmediato se añaden bajo buena agitación y en un tiempo de 2 horas, 6 l de ácido clorhídrico acuoso 1N. Al final de la adición se deja 2 horas más en agitación, al  
25 cabo de las cuales se adiciona sobre 50 l de agua destilada mantenida a unos 5°C.

La solución transparente así obtenida se satura con cloruro sódico, con lo cual decanta un aceite gomoso de

color amarillo.

Este aceite se disuelve en cloruro de metileno, el cual se seca con sulfato sódico. Se separa éste por filtración o centrifugación y posteriormente se aísla el sólido mediante un proceso de atomización.

Se obtienen de esta forma 2,950 kg del clorhidrato del éster 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranílico de la  $\alpha$ -aminobencilpenicilina, lo que equivale a un rendimiento aproximado del 95%.

- . -

## R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Procedimiento para la obtención del clorhidrato y otras sales del  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato de 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranilo, caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de disolventes orgánicos o/e inorgánicos, una  $\alpha$ -aminobencilpenicilina N- protegida con un derivado halogenado de la ftalida, a una temperatura comprendida entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $50^{\circ}\text{C}$ , y con un posterior aislamiento del producto obtenido por centrifugación del sólido precipitado o por evaporación del disolvente.
2. Procedimiento para la obtención del clorhidrato y otras sales del  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato de 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranilo, según la reivindicación anterior, caracterizado porque como disolventes se emplean de preferencia N,N-Dimetil-formamida y cloruro de metileno.
3. Procedimiento para la obtención del clorhidrato y otras sales del  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato de 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranilo, según la reivindicación 1, caracterizado porque la  $\alpha$ -aminobencilpenicilina se usa preferentemente en forma de sal sódica o trietilamínica.
4. Procedimiento para la obtención del clorhidrato y otras sales del  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato de 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranilo, según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo N-protector de la  $\alpha$ -aminobencilpenicilina es un grupo metileno.
5. Procedimiento para la obtención del clorhidrato y otras sales del  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato de 1,3-



-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranilo, según la reivindicación 1, caracterizado porque la temperatura de reacción es inferior a los 10°C.

5 6. Procedimiento para la obtención del clorhidrato u otras sales del  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato de 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranilo, según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de la ftalida utilizado es preferentemente el bromo derivado.

10 7. Procedimiento para la obtención del clorhidrato y otras sales del  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato de 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranilo, según la reivindicación 1, caracterizado porque los ácidos fuertes usados en la hidrólisis del intermedio son preferentemente el ácido clorhídrico y el ácido fosfórico.

15 8. Procedimiento para la obtención del clorhidrato y otras sales del  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato de 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranilo, según la reivindicación 1, caracterizado porque el aislamiento del producto de reacción se realiza por evaporación del disolvente, mediante un  
20 proceso de atomización.

9. Procedimiento para la obtención del clorhidrato y otras sales del  $\alpha$ -aminobencilpenicilinato de 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranilo.

Todo ello según queda descrito en la presente memoria y resumido en las reivindicaciones contenidas al final de la misma, establecidas de acuerdo con el artículo 100 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y que comprenden en conjunto nueve hojas foliadas, escritas a



máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, 24 de noviembre de 1977

CENTRO DE INVESTIGACIÓN FARMA-  
CÉUTICA, S. A.

p.a.

A large, stylized handwritten signature or scribble in black ink, partially overlapping the text 'p.a.' and the company name.A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a horizontal line at the bottom.