

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial del Registro de acuerdo

con los datos que figuran en el pro-
spero de la ley y el contenido de la misma.



ESPAÑA

474440

11	NÚMERO	10	A1
21			
22	FECHA DE PRESENTACION		
	23 OCT. 1978		

20 FEB. 1979

474440

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
--	--	--

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	--

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento de preparación de ácido 6(D(-)α-amino-p-hidroxi-fenilacetamido) penicilánico"

71 SOLICITANTE (S)

GEMA S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

calle Balmes, nº 348, BARCELONA

72 INVENTOR (ES)

D. José Diago Meseguer
D^a Asunción Esteve Bianchini y
D. Esteve Sans Pitarch

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

R-2958-25

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de GEMA S.A., de nacionalidad española, domiciliada en calle Balmes, núm. 348, BARCELONA, por "Procedimiento de preparación de ácido 6(D(-) α -amino-p-hidroxifenilacetamido) penicilánico" - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención, conforme se indica en su enunciado, se refiere a un procedimiento de preparación de ácido 6(D(-) α -amino-p-hidroxifenilacetamido) penicilánico, producto que es conocido como amoxicilina y presenta interés en medicina y veterinaria. (Antimicrobial Agents and Chemotherapy-1970" páginas 407-430 (1971), Patente estadounidense nº 3.674.776).- - - - -

15. Los métodos de obtención de amoxicilina pueden clasificarse dentro de las siguientes categorías, en cuanto a la acilación se refiere: - - - - -

a) Empleo de un anhídrido mixto obtenido por reacción de una sal de la D(-)-2-(p-hidroxi)fenilglicina, con el

grupo amino bloqueado predominantemente como enamina, con un cloruro de acilo o un cloroformiato de alquilo. - - - - -

- b) Empleo del cloruro-clorhidrato de D(-)-2-(p-hidroxi)fenilglicina. En este caso la dificultad radica en el aislamiento de esta forma activada del ácido que no es asequible por métodos convencionales. Patentes estadounidenses nºs. 3.925.418 y 3.980.637). - - - - -
- 5.

- En general, la disolución del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) se consigue por formación de sales básicas generalmente en medios acuosos o en medios anhidros con grandes excesos de base. Otra técnica empleada es la sililación, preferentemente con trimetilclorosilano y trietilamina, con lo que se obtienen sistemas binarios de 6-APA monosililado y 6-APA disililado. Los problemas en este tipo de sililaciones vienen motivados por la necesidad de emplear excesos de agentes sililantes y los medios básicos resultantes que pueden influir en la fase posterior de acilación (solicitud de patente estadounidense nº 30.703/2). - - - - -
- 10.
- 15.

- Ahora se ha descubierto un nuevo procedimiento de fabricación de amoxicilina cuyas características más importantes pueden reunirse en los apartados que a continuación se detallan: - - - - -
- 20.

- 1) Sililación selectiva del grupo fenólico de la D(-)-2-(p-hidroxi)fenilglicina con el grupo amino bloqueado como enamina. Para este fin se ha considerado como más apro-
- 25.

piado la trimetilsililftalimida (C.A. 65, 7025 d. 1966 y C.A. 74, 141958h, 1971), empleada por primera vez en este tipo de sililaciones, por los siguientes motivos: - - - - -

- 1.1.- Selectividad en la sililación. - - - - -
- 5. 1.2.- Posibilidad de preparación "in situ" con rendimiento virtualmente cuantitativo. - - - - -
- 1.3.- Recuperación con muy buen rendimiento de la ftalimida tras la sililación. - - - - -

que se detallarán más adelante. - - - - -

10. El bloqueo del grupo fenólico inhibe reacciones en competencia en las que inevitablemente se ve implicado el grupo -OH, tanto en la fase de formación del anhídrido mixto como en la posterior de acilación. Con la sililación aumenta no sólo el rendimiento sino la calidad del producto acabado. - -

15. El desbloqueo del fenol transcurre sin dificultad con el agua ácida añadida para la hidrólisis de la enamina. -

De los agentes sililantes estudiados se ha concluido, como ya se ha indicado, que el idóneo es la trimetilsililftalimida (TMSF) como consecuencia de las propiedades que a continuación se detallan: - - - - -

20.

1.1.- Selectividad

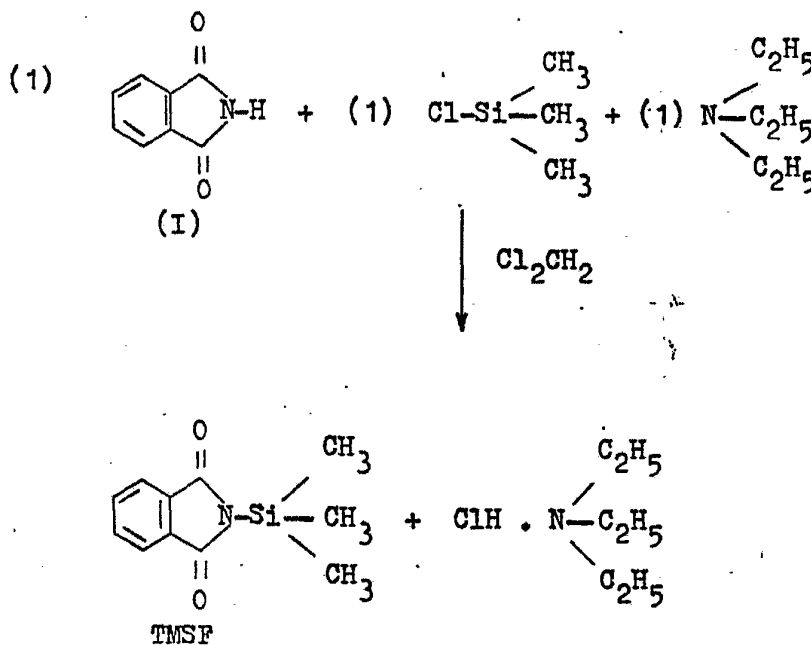
1 equivalente de TMSF silila el grupo fenólico de 1 equivalente de la sal potásica de la D(-)-2-(p-hidroxi)fenilglicina con el grupo amino bloqueado como enamina. Si se

añade otro equivalente de TMSF se produce posiblemente la sililación del grupo -NH-enamínico y solamente con 3 equivalentes de TMSF es posible sililar el carboxilato. Obviamente y para efectos de la síntesis posterior es importante trabajar con 1 equivalente de TMSF por 1 equivalente de sal. Cualquier desajuste tanto por defecto como por exceso incide negativamente sobre el rendimiento final. La extraordinaria selectividad con que este agente sililante actúa permite trabajar con cantidades estequiométricamente ajustadas y evitar este tipo de problemas. - - - - -

1.2.- Preparación "in situ"

Es sobradamente conocida la fragilidad de los compuestos sililados y la dificultad existente en la manipulación de los mismos ("Silylation of organic compounds" Alan E. Pierce, Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois. 1968) con la complejidad tecnológica que esto conlleva; por ello se consideró objetivo fundamental la búsqueda de un agente que fuese posible obtener "in situ" con excelente rendimiento de transformación. El resultado conseguido con la ftalimida (I) ha sido espectacular; la síntesis se lleva a cabo a temperatura ambiente en un intervalo de tiempo inferior a 60 minutos y de acuerdo al siguiente esquema: - - - - -





Con 1 equivalente de TMSF preparado "in situ" se han sililado 1 equivalente de diversos ácidos carboxílicos con rendimientos cuantitativos, lo que habla de la bondad del reactivo y del procedimiento de preparación. - - - - -

5. A efectos de catálisis es aconsejable añadir una traza de trietilamina en las sililaciones con TMSF. - - - - -

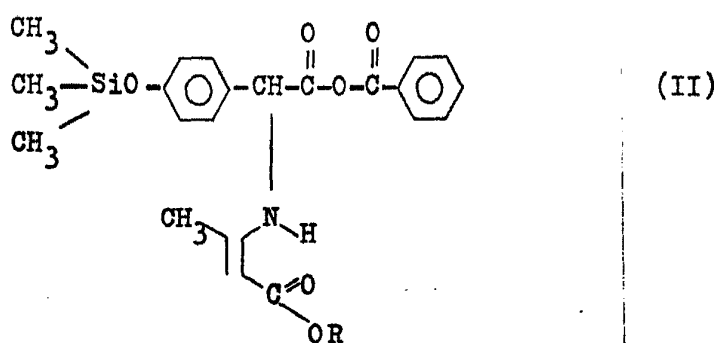
El clorhidrato de trietilamina liberado en la reacción puede recuperarse en parte por filtración o proseguir con él dado que no perjudica en la síntesis de amoxicilina. -

10. 1.3.- Recuperación de la ftalimida

A medida que el TMSF actúa sililando libera la ftalimida que como consecuencia de su insolubilidad en cloruro

de metileno, disolvente normalmente empleado, puede recuperarse con excelente rendimiento. Este punto incide favorablemente en la economía del proceso. - - - - -

- 2) Reacción de una sal de D(-)-(p-trimetilsililoxi) fenilglicina, con el grupo amino bloqueado como enamina, con cloruro de benzoilo para obtener el siguiente anhídrido mixto (II).- - - - -



10. donde R son preferentemente etilo o metilo. Aunque es posible sustituir el cloruro de benzoilo por otros cloruros de acilo para los fines de la invención se considera más apropiado el primero por dos motivos: los rendimientos en antibiótico son superiores y el ácido benzoico se recupera con mayor facilidad que otros ácidos. - - - - -

15. 3) Reacción del anhídrido mixto (II) con una solución del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) en un medio anhidro, preferentemente cloruro de metileno, ligeramente ácido. La importancia de disolver el 6-APA en estas condiciones radi

ca en la inhibición de los procesos de degradación del anillo de β -lactama especialmente favorecidos en medio acuoso y sobre todo en condiciones básicas ("Cefalosporins & Penicillins" E.H. Flynn, Academic Press Inc., Nueva York, 1972, pág. 105 y siguientes). - - - - -

5.

De esta forma se consiguen soluciones del 6-APA en medios ligeramente ácidos que son estables durante largos períodos de tiempo. Por otra parte, la reactividad del ácido 6-aminopenicilánico, así disuelto, no se ve disminuída en la fase de acilación y la reacción transcurre con los tiempos y temperaturas ordinarias. - - - - -

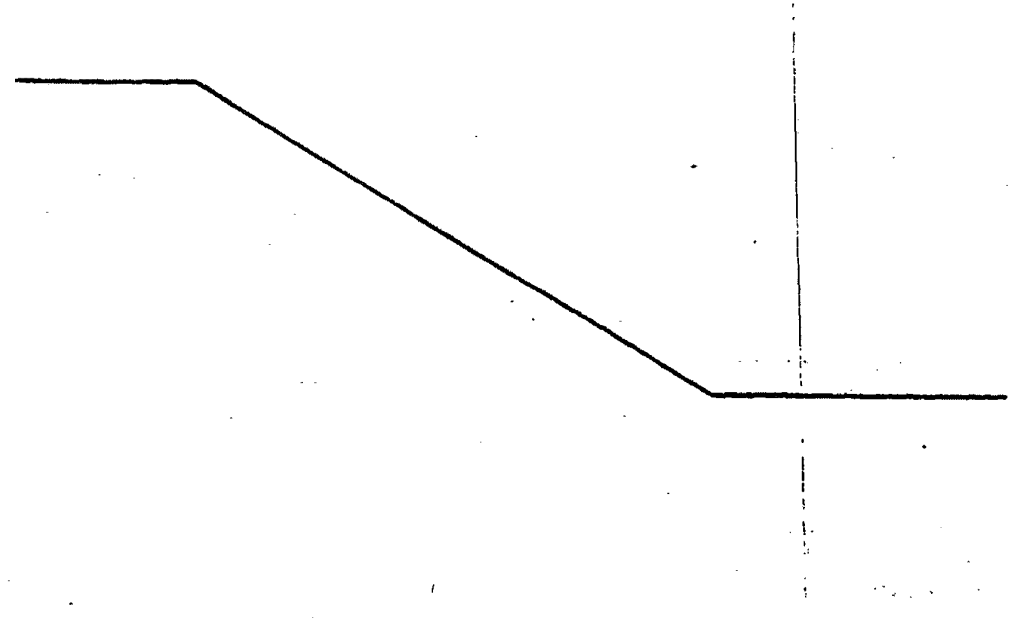
10.

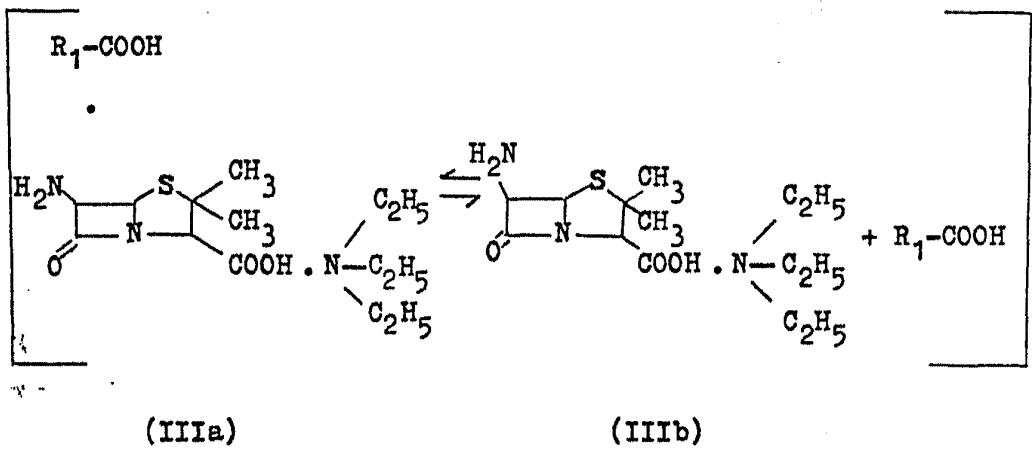
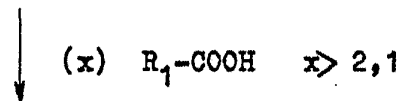
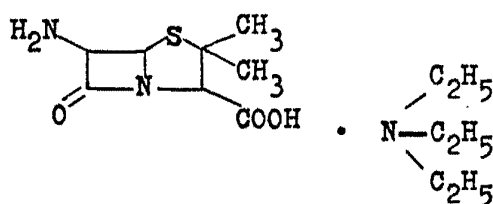
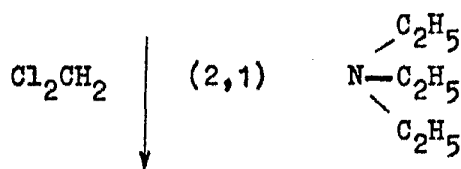
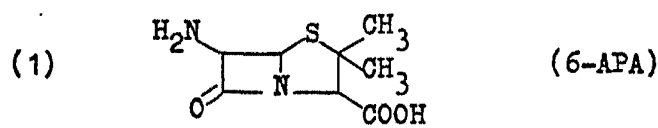
Una posibilidad alternativa de disolución del 6-APA consiste en monosililarlo con una cantidad estequiométricamente ajustada de TMSF. - - - - -

15.

Dos han sido los procedimientos utilizados para disolver el 6-APA: - - - - -

a) Formación de la sal y neutralización, según el esquema siguiente: - - - - -

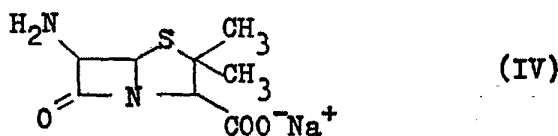
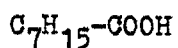




donde R_1 es preferentemente un grupo alquilo de 4 a 9 átomos de carbono. - - - - -

Como puede concluirse de lo que precede existe un equilibrio entre la disal (IIIa) y la monosal (IIIb); la constante de equilibrio es función de los pK del ácido y de la base. -----

5. Se han estudiado, en este caso, diferentes equilibrios pudiéndose comprobar que en algunas ocasiones predomina la disal que puede incluso obtenerse con buenos rendimientos; por ejemplo el producto de fórmula IV se ha aislado y caracterizado en el transcurso de las investigaciones: -----

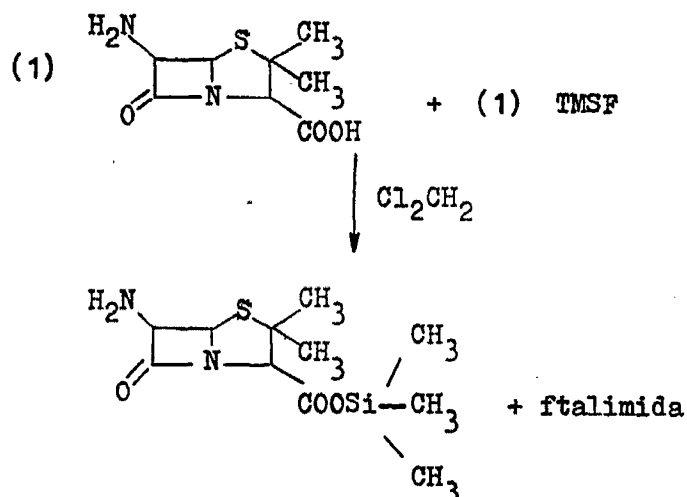


10. donde $C_7H_{15}-COOH$ es el 2-etilhexanoico. Para los fines de la invención se han considerado como más apropiadas las disales de trietilamina y 2-etilhexanoico ($C_7H_{15}-COOH$) o ácido piválico (C_4H_9-COOH), sin excluir por ello el empleo de otros ácidos y bases. -----

15. b) Sililación del 6-APA -----

Con el siguiente esquema: -----

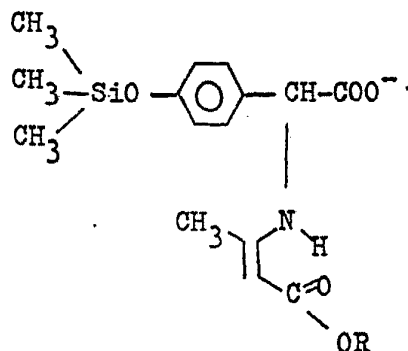




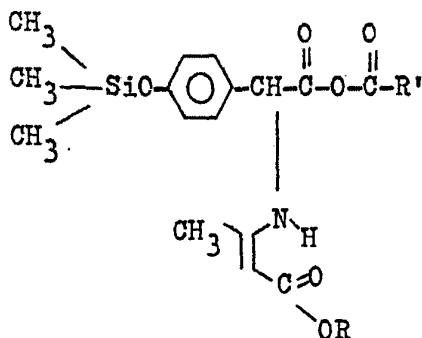
5. 1 equivalente de TMSF preparado "in situ" monosilila 1 equivalente de 6-APA, por consiguiente, es un agente sililante que permite sorprendentemente trabajar con cantidades estequiométricamente ajustadas en la sililación del ácido 6-amino penicilánico. - - - - -

El hecho de trabajar con cantidades ajustadas de agente sililante permite la obtención de soluciones de 6-APA en las que no están favorecidas las reacciones de degradación.

10. La invención tiene por objeto un procedimiento que esencialmente se caracteriza porque un equivalente de una sal de ácido D(-)-p-hidroxi-N-(1-alcoxicarbonil-2-propenil)- α -amino fenilacético se hace reaccionar con un equivalente de trimetilsililftalimida para obtener un compuesto de la siguiente fórmula general: - - - - -



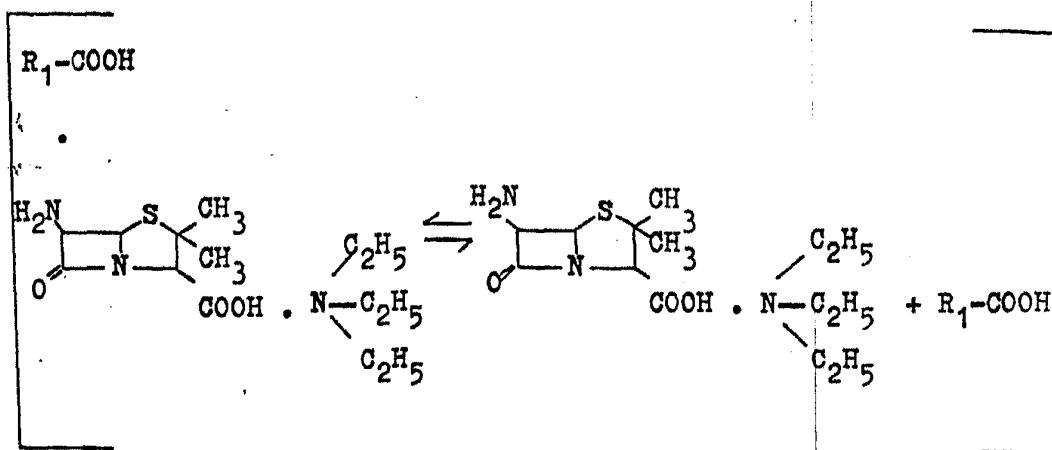
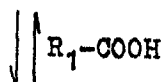
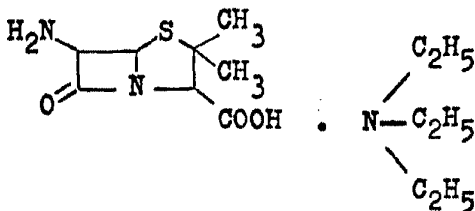
el cual se hace reaccionar con un cloruro de acilo para obtener un anhídrido mixto, de fórmula general: - - - - -



5. donde R puede ser un metilo o un etilo y R' un fenilo o una cadena alifática de cuatro a nueve átomos de carbono, cuyo anhídrido mixto monosililado se hace reaccionar con el ácido 6-aminopenicilánico disuelto en un medio del grupo que comprenden los ligeramente ácidos tamponados, los neutros y los ligeramente básicos, y tras la fase de acilación, se aísla la amoxicilina por hidrólisis y extracción. - - - - -

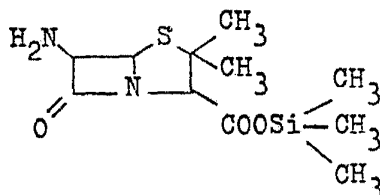
10. Otro objeto de la invención lo constituye el hecho

de que un equivalente de una sal del ácido D(-)-p-hidroxi-N-(1-alcóxicarbonil-2-propenil)- α -amino fenilacético se hace reaccionar con un equivalente de trimetilsililftalimida y posteriormente con un equivalente de un cloruro de acilo obteniendo una solución del anhídrido mixto monosililado, la cual se hace reaccionar con una solución que contiene el ácido 6-aminopenicilánico disuelto como sal de trietilamina, preferentemente en cloruro de metileno y con la cantidad necesaria de ácido para conseguir que el medio sea ligeramente ácido y esté tamponado, según la siguiente reacción: - - - - -



donde R₁ es preferentemente un grupo alquilo de cuatro a nueve átomos de carbono. - - - - -

5. Un objeto más de la invención estriba en el hecho de que un equivalente de una sal del ácido D(-)-p-hidroxi-N-(1-alcoxicarbonil-2-propenil)-α-amino fenilacético se hace reaccionar con un equivalente de trimetilsililftalimida y posteriormente con un equivalente de un cloruro de acilo obteniendo una solución del anhídrido mixto monosililado, la cual se hace reaccionar con una solución que contiene el ácido 6-aminopenicilánico monosililado con una cantidad estequiométrica
10. mente ajustada de trimetilsililftalimida, según la fórmula: -



Una característica de la invención la constituye el hecho de que preferentemente se utilizará el cloruro de benzoi
lo como cloruro específico de acilo. - - - - -

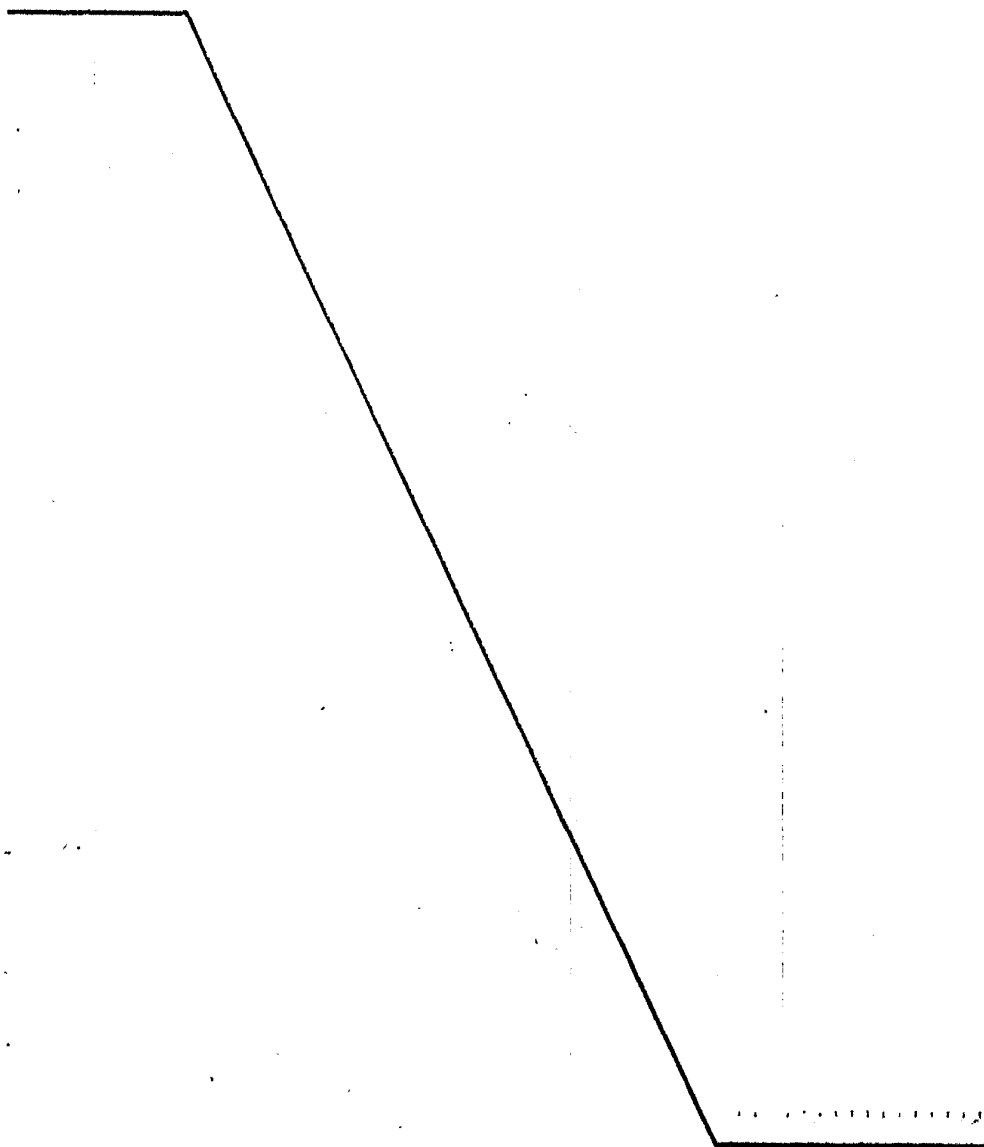
15. Otra característica de la invención estriba en que en segundo lugar de preferencia se utilizará un cloruro de acilo de cadena alifática de cuatro a nueve átomos de carbono. -

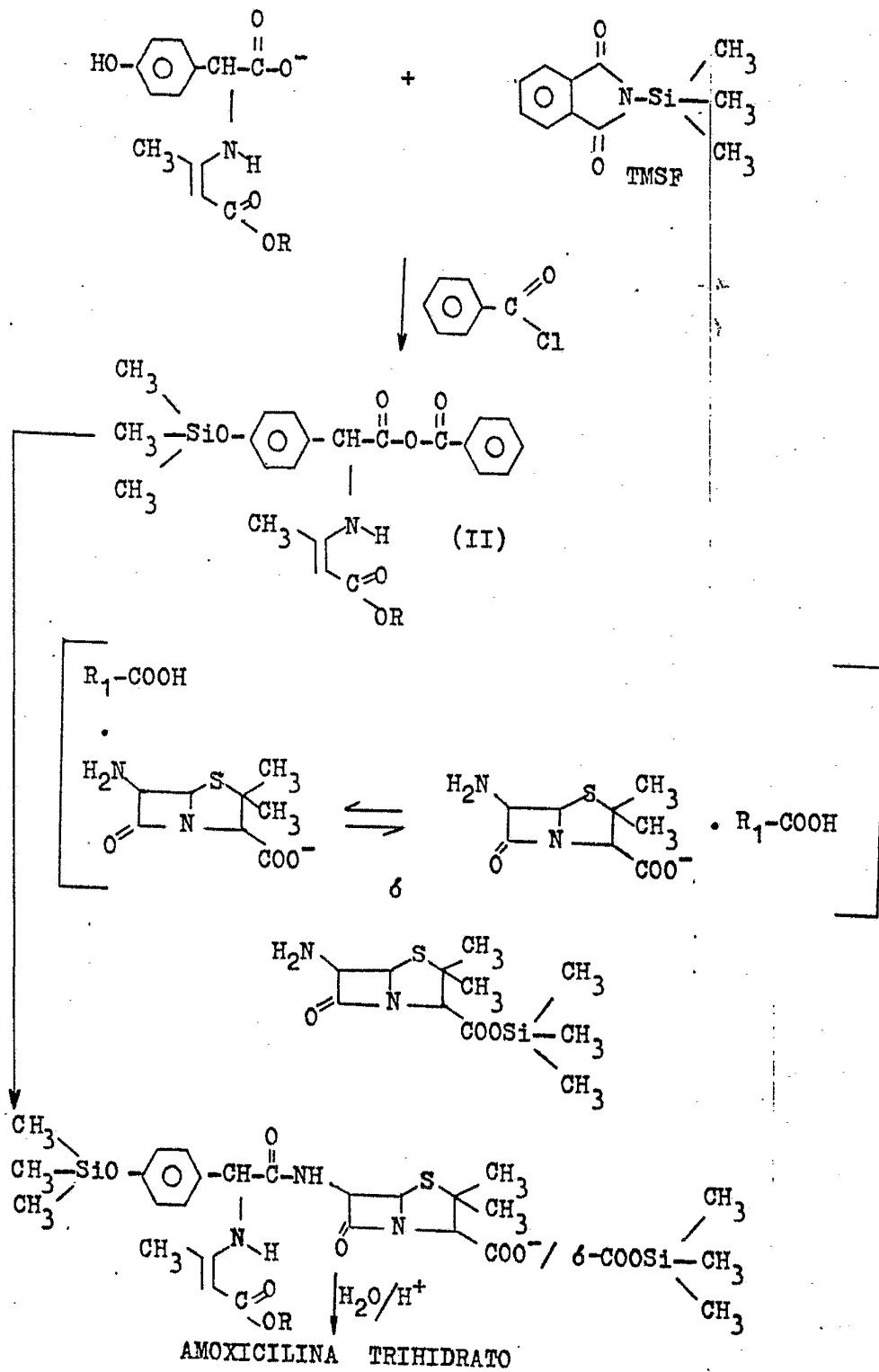
20. Y, finalmente, otra característica de la invención consiste en que, optativamente, el ácido para disolver el ácido 6-aminopenicilánico en medio ligeramente ácido y tamponado

será uno del grupo que comprende el 2-etil-hexanoico y el ácido pivalico. - - - - -

Resumiendo gráficamente el objeto de la presente invención, el nuevo procedimiento de obtener amoxicilina se desarrolla de acuerdo con el siguiente esquema general: - - - -

5.





donde R y R₁ tienen la significación dada anteriormente. - -

Para facilitar la comprensión de las ideas expuestas se describen seguidamente unos ejemplos de realización de la presente invención, los cuales, dado su carácter meramente ilustrativo, deberán ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto de la protección legal que se solicita. - - - - -

EJEMPLO 1

Acido 6(D(-) α -amino-p-hidroxifenilacetamido) penicilánico

10. A) Preparación de trimetilsililftalimida (TMSF) "in situ". - - - - -

15. A una suspensión de ftalimida (2,942 g., 2 cmol) en cloruro de metileno (10 ml.) se adiciona con agitación trietilamina (2,76 ml., 2 cmol) y trimetilclorosilano (2,52 ml, 2 cmol). Se agita 1 hora a temperatura ambiente resultando una suspensión blanca que contiene 2 cmol de TMSF. - - - - -

B) Preparación del compuesto del título. - - - - -

20. A la suspensión anterior se adiciona la sal potásica de la D(-)p-hidroxi-N(1-etoxicarbonil-2-propenil)- α -amino fenilacético (6,342 g, 2 cmol), dimetilacetamida (3,5 ml) y cloruro de metileno (5 ml). Se obtiene una suspensión fluida de color crema que se agita 45 minutos. Se enfría a -20°C y se añade cloruro de benzoilo (2,31 ml, 2 cmol). Se agita 1 hora entre -10 y -8°C resultando una suspensión de ligero color amarillo. - - - - -

Se prepara una solución de ácido 6-aminopenicilánico (3,932 g, 1,818 cmol), cloruro de metileno (53,63 ml) trietilamina (5,40 ml, 3,89 cmol) y 2-etilhexanoico (7,746 ml, 4,89 cmol) que se agita 40 minutos. Esta solución se adiciona sobre la suspensión anterior enfriada entre -35 y -40°C en el transcurso de 30 minutos. Se obtiene una suspensión amarilla que se agita 90 minutos entre -30 y -35°C. A continuación se adiciona de una vez una mezcla de agua (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y se agita 20 minutos entre 0 y 5°C y pH = 0,25. La suspensión obtenida se filtra y lava con agua (5 ml). Este sólido se lava posteriormente con éter etílico rindiendo ftalimida (2,43 g, . Rdto. = 83%). - - - - -

Los líquidos del filtrado se decantan. De la fase orgánica puede recuperarse el ácido benzoico con un rendimiento del 86% - - - - -

La fase acuosa se lleva a pH = 3,9 mediante la adición de amoníaco precipitando amoxicilina que se agita 90 minutos entre 0 y 5°C. Se filtra, lava con 40 ml de isopropanol del 90% y se seca. - - - - -

20. EJEMPLO 2

Acido 6(D(-)α-amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico

Siguiendo el ejemplo 1 pero substituyendo la cantidad de 7,746 ml, 4,89cmol de 2-etilhexanoico por (6,16 ml, 3,89 cmol) del mismo ácido, se obtiene amoxicilina con rendimiento algo inferior. - - - - -

EJEMPLO 3

Acido 6(D(-g-amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico

5. Siguiendo el ejemplo 1 pero substituyendo el cloruro de benzoilo por cloruro de pivaloilo (2,48 ml, 2 cmol). Se obtiene amoxicilina. - - - - -

EJEMPLO 4

Siguiendo el ejemplo 1 pero substituyendo el 2-etil hexanoico por ácido piválico (4,49 g, 4,89 cmol) se obtiene amoxicilina. - - - - -

10. EJEMPLO 5

Siguiendo el ejemplo 1, pero preparando la solución del ácido 6-aminopenicilánico como a continuación se detalla. A una suspensión de TMSF (1,68 cmol) en cloruro de metileno (30 ml) se adiciona ácido 6-aminopenicilánico (3,633 g, 1,68 cmol), cloruro de metileno (5 ml) y trietilamina (0,28 ml, 0,2 cmol) obteniéndose una suspensión blanca que se agita 45 minutos. - - - - -

EJEMPLO 6

20. Siguiendo el ejemplo 5, pero substituyendo el cloruro de benzoilo por el cloruro de pivaloilo (2,48 ml, 2 cmol), se obtiene amoxicilina. - - - - -

EJEMPLO 7

Obtención del 2-etilhexanoato del 6-aminopenicilato sódico

A una solución de 13 ml de 2-etilhexanoato sódico al 45% en metil isobutil cetona, se añaden 40 ml de acetona, ácido 6-aminopenicilánico (4,3 g, 2 cmol) y trietilamina (0,2 ml, 0,14 cmol). Se agita 2 horas y media a temperatura ambiente. -

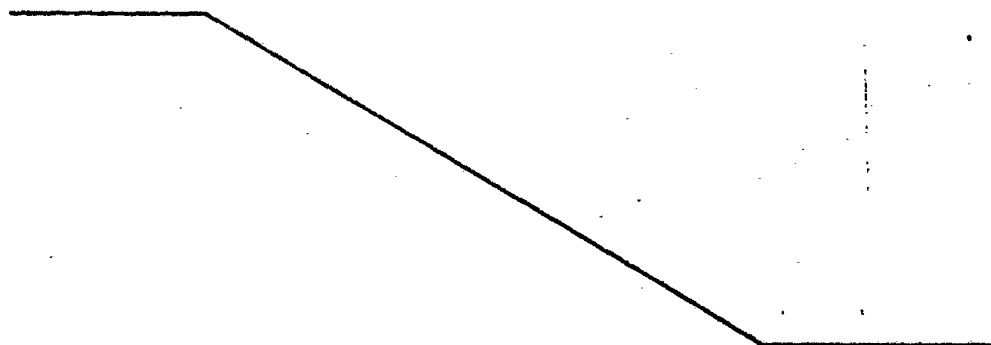
5. Se concentra a presión reducida y se añaden 50 ml. de n-heptano. Se filtra y lava con 25 ml. de n-heptano obteniéndose un sólido blanco amarillento. - - - - -

Peso obtenido = 4,6 g. ; Rendimiento = 60% - - - - -

10. Espectro de infrarrojos: banda de carboxilato a 1.600 cm^{-1} y banda de β -lactama (C = O) a 1.750 cm^{-1} . - - - - -

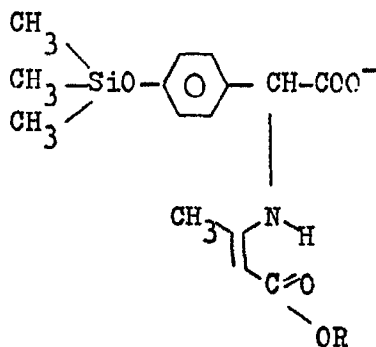
Descritas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma se podrán introducir cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique su esencialidad.

15. A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

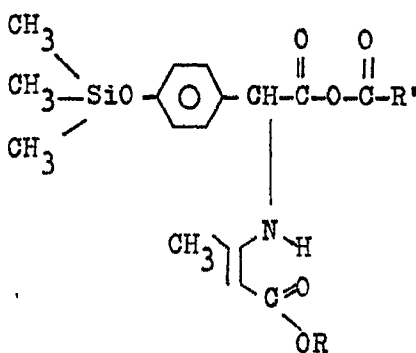


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de ácido 6(D(-)α-
-amino-p-hidroxifenilacetamido) penicilánico, caracterizado
porque un equivalente de una sal de ácido D(-)-p-hidroxi-N-
5. -(1-alcoxicarbonil-2-propenil)-α-amino fenilacético se hace
reaccionar con un equivalente de trimetilsililftalimida para
obtener un compuesto de la siguiente fórmula general: - - - -

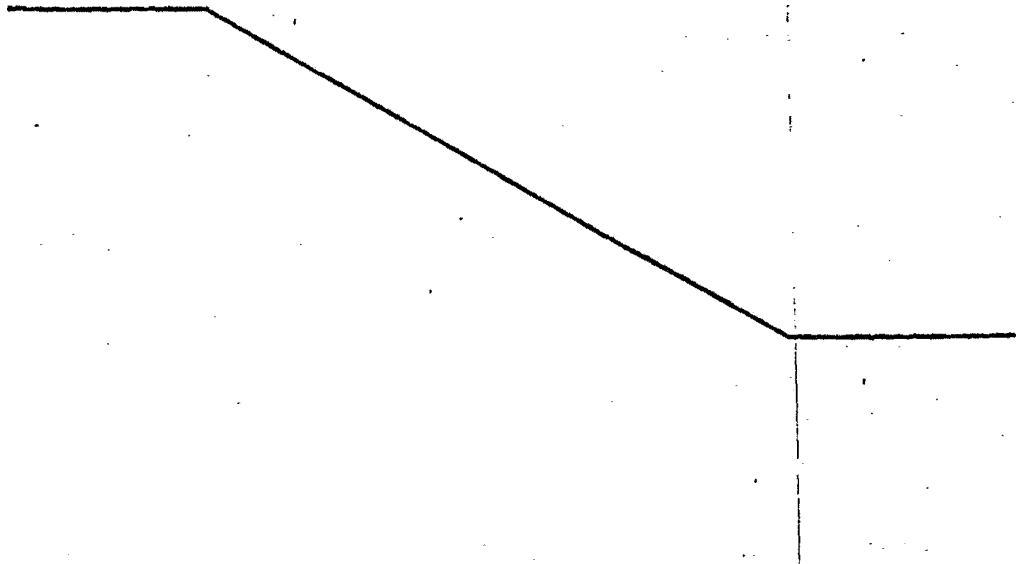


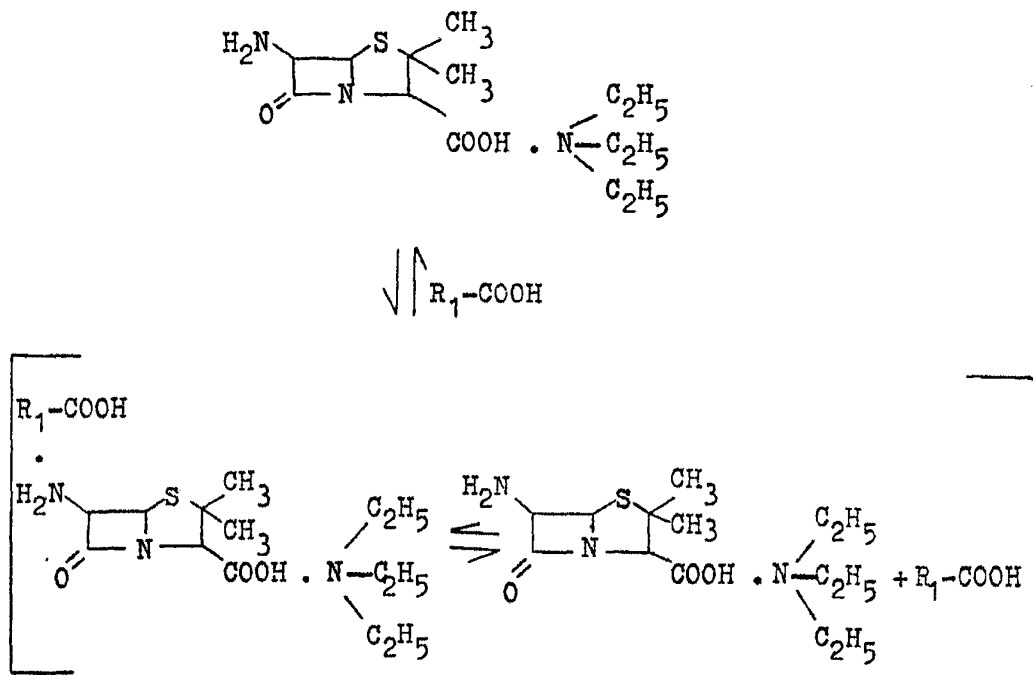
el cual se hace reaccionar con un cloruro de acilo para obte-
ner un anhídrido mixto, de fórmula general: - - - - -



donde R puede ser un metilo o un etilo y R' un fenilo o una cadena alifática de cuatro a nueve átomos de carbono, cuyo anhídrido mixto monosililado se hace reaccionar con el ácido 6-aminopenicilánico disuelto en un medio del grupo que comprenden los ligeramente ácidos tamponados, los neutros y los ligeramente básicos, y tras la fase de acilación, se aísla la amoxicilina por hidrólisis y extracción. - - - - -

2.- Procedimiento de preparación de ácido 6(D(-) α -amino-p-hidroxifenilacetamido) penicilánico, según la reivindicación anterior, caracterizado porque un equivalente de una sal del ácido D(-)-p-hidroxi-N-(1-alcóxicarbonil-2-propenil)- α -amino fenilacético se hace reaccionar con un equivalente de trimetilsililftalimida y posteriormente con un equivalente de un cloruro de acilo obteniendo una solución del anhídrido mixto monosililado, la cual se hace reaccionar con una solución que contiene el ácido 6-aminopenicilánico disuelto como sal de trietilamina, preferentemente en cloruro de metileno y con la cantidad necesaria de ácido para conseguir que el medio sea ligeramente ácido y esté tamponado, según la siguiente reacción:

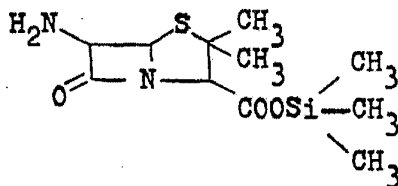




donde R_1 es preferentemente un grupo alquilo de cuatro a nueve átomos de carbono. - - - - -

- 3.- Procedimiento de preparación de ácido 6(D(-)α-
-amino-p-hidroxifenilacetamido) penicilánico, según la reivin-
dicación primera, caracterizado porque un equivalente de una
5. sal del ácido D(-)-p-hidroxi-N-(1-alcoxicarbonil-2-propenil)-
-α-amino fenilacético se hace reaccionar con un equivalente de
trimetilsililftalimida y posteriormente con un equivalente de
un cloruro de acilo obteniendo una solución del anhídrido mix-
to monosililado, la cual se hace reaccionar con una solución
10. que contiene el ácido 6-aminopenicilánico monosililado con una
cantidad estequiométricamente ajustada de trimetilsililftali-

mida, según la fórmula: - - - - -



5. 4.- Procedimiento de preparación de ácido 6(D(-) α -amino-p-hidroxifenilacetamido) penicilánico, según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque el cloruro de acilo utilizado será preferentemente el cloruro de benzoilo. - - - -

10. 5.- Procedimiento de preparación de ácido 6(D(-) α -amino-p-hidroxifenilacetamido) penicilánico, según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque el cloruro de acilo utilizado consiste en un compuesto de cadena alifática de cuatro a nueve átomos de carbono. - - - - -

15. 6.- Procedimiento de preparación de ácido 6(D(-) α -amino-p-hidroxifenilacetamido) penicilánico, según la reivindicación 2, caracterizado porque, optativamente, el ácido para disolver el ácido 6-aminopenicilánico en medio ligeramente ácido y tamponado será uno del grupo que comprende el 2-etilhexanoico y el ácido píválico. - - - - -

7.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDO 6(D(-) α -AMINO-p-HIDROXIFENILACETAMIDO) PENICILANICO" - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la

presente memoria que consta de veinticuatro hojas foliadas y
mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 2 DE JUNIO DE 1900
F. A. M. CORTES SUÑER

