

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19	ES	11	NUMERO	484726	10	A3
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	25 SET. 1979		

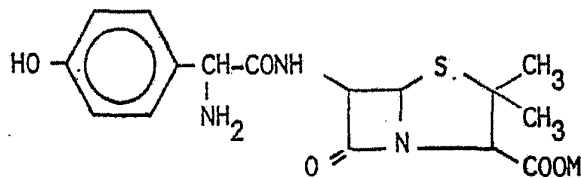
PATENTE DE INTRODUCCION

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL
			C07D499/16, 499/46 // A61K31/43
64	TITULO DE LA INVENCIÓN		
	"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO 6-(α -AMINO-4-HIDROXIFENIL-ACETIL)-AMINO-PENICILANICO EN FORMA DE SALES ALCALINAS".		
64	PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION		
	"Patente Japonesa N ^o Pub. 75-129589 solicitada con fecha 30.3.74 (N ^o 74-36152) por la firma YAMANOUCI SEIYAKU KK de Tokyo".		
71	SOLICITANTE (S)		
	FERRER INTERNACIONAL, S.A.		
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
	Gran Vía Carlos III n ^o 94 BARCELONA		
72	INVENTOR (ES)		
73	TITULAR (ES)		
74	REPRESENTANTE		
	D. PASCUAL CIVANTO CANTO		

POOR
QUALITY

La presente invención se refiere a la preparación del ácido 6-(α -amino-4-hidroxifenil-acetil)-amino-penicilánico en forma de sales alcalinas, de fórmula I:

5



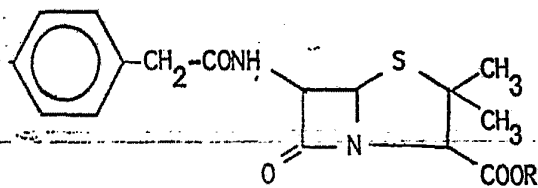
I

particularmente la sal sódica ($M = Na$) que se emplea en terapéutica como antibiótico y se administra por vía inyectable en humanos a dosis comprendidas entre 1 y 3 g/día.

10

La presente invención se basa en un nuevo procedimiento consistente en hacer reaccionar el éster de penicilina de fórmula general II:

15



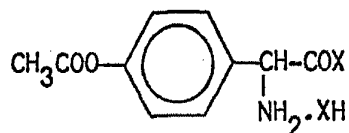
II

donde R puede ser 3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencil, poli-haloalquil, aciloximetil, 4-nitrobencil o preferentemente fenacil, con un derivado halogenado de fósforo en un medio disolvente, inerte, llegándose al correspondiente producto halo-imino, el cual, a su vez, es capaz de reaccionar con un alcohol inferior, transformándose en un intermedio alcoxi-imino; a continuación, este nuevo intermedio se hace reaccionar con un haluro del ácido α -amino-4-acetoxifenil-acético, salificado con un hidrácido, de fórmula gene-

20

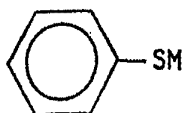
25

rol III:



III

Por fin, se hace reaccionar el intermedio obtenido con una sal alcalina de fenil-mercaptano, de fórmula general IV:



IV

donde M es un metal alcalino, particularmente el sodio.

Para la producción del ácido 6-(α -amino-4-hidroxifenil-acetil)-amino-penicilánico (I) es conocido el método en el cual se hace reaccionar el ácido 6-amino-penicilánico con el ácido α -amino-4-hidroxifenil-acético o sus derivados activos (Patentes Japonesas N^{os}. 66-10107, 71-41557 y 72-10477; J.Chem.Soc.(C), 1971, 1920-22).

Para la realización de este proceso se recurre en un primer paso a la obtención del derivado alcoxi-imínico de II, para lo cual se hace reaccionar II, preferentemente R: fenacil ($\text{CH}_2\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$) con un haluro de fósforo en un medio inerte, tal como el constituido por un disolvente orgánico no polar y en presencia de una amina terciaria. Entre los haluros de fósforo deseables para este fin se pueden citar los siguientes: pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxicloriguro de fósforo y tricloruro de fósforo

ro, siendo el más apropiado el pentacloruro de fósforo. Como disolventes orgánicos no polares pueden emplearse: tolueno, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno o tricloroetileno. Son aminas terciarias útiles en esta reacción: piridina, N,N-dimetilanilina, trietilamina, etc. Esta reacción debe efectuarse a baja temperatura. En cuanto a la cantidad añadida de haluro de fósforo, es aconsejable emplear un número de moles ligeramente superior al éster II. La proporción de amina terciaria es preferible que sea de 3 a 5 moles por cada mol de haluro de fósforo. El intermedio halo-imínico así obtenido no se aísla del medio reac-

cionante si no que se hace reaccionar con exceso de un alcohol inferior, elegido entre metanol, etanol o n-propanol, especialmente el primero, lo que da lugar al intermedio alcoxi-imínico.

En cuanto al ácido α -amino-4-acetoxifenil-acético, éste se transforma en su haluro (III) por reacción, a baja temperatura, con una cantidad molar igual o superior de agentes halogenantes. Estos agentes halogenantes pueden ser: pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, cloruro de tionilo u oxicluro de fósforo. Como medio disolvente inerte pueden emplearse hidrocarburos clorados, tales como cloroformo, cloruro de metileno o cloruro de etileno. Los haluros (III) así obtenidos serán cloruros o bromuros de ácido según el agente halogenante empleado y se aíslan como sales de hidrácidos (XH) por adición de disolventes no polares, tales como éter, éter de petróleo o hexano, en los que III son insolubles.

Seguidamente se procede a hacer reaccionar el intermedio alcoxi-imínico con el derivado III, cuya proporción molar es preferible que sea un poco superior al alcoxi-imínico; también aquí es conveniente que la temperatura se mantenga baja. El hidrácido liberado en el curso de la reacción se salifica con la amina terciaria, favoreciéndose de este modo un desplazamiento de la reacción hacia la derecha con el consiguiente buen rendimiento en esta operación.

Una vez obtenido y aislado el éster del ácido 6-(α -amino-4-acetoxifenil-acetil)-amino-penicilánico, preferiblemente el fenacílico, se procede a eliminar simultáneamente las dos funciones éster (acetil y fenacil) por reacción con una sal alcalina de fenil-mercaptano, a baja temperatura y en un disolvente inerte y polar como la N,N-dimetilformamida.

Se obtiene así el ácido 6-(α -amino-4-hidroxifenil-acetil)-amino-penicilánico en forma de sales alcalinas de alto grado de pureza.

Hecha la descripción del invento se describen a continuación tres ejemplos prácticos, no limitativos, referidos al posible camino para su obtención, según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, empleando cantidades mayores a las expuestas.

EJEMPLO 1: Clorhidrato del cloruro de α -amino-4-acetoxifenil-acetilo III (X = Cl)

Se prepara una suspensión de 5,0 g de ácido α -amino-4-acetoxi

fenil-acético en 4,5 ml de cloruro de metileno anhidro y se añaden a continuación 7,5 g de pentacloruro de fósforo, efectuándose la adición a baja temperatura.

Se concentra la mezcla a presión reducida y se añade éter, formándose así cristales blancos que se separan por filtración. Se lavan con éter y se eliminan las trazas de volátiles a presión reducida, con lo que se obtienen 4,1 g de clorhidrato del cloruro de α -amino-4-acetoxifenil-acetilo, III (X = Cl). IR (BrK) = 1780 cm^{-1} y 1760 cm^{-1} .

10 EJEMPLO 2: Clorhidrato del éster fenacílico del ácido 6-(α -amino-4-acetoxifenil-acetil)-amino-penicilánico

Se disuelven 5,45 g del éster fenacílico del ácido 6-(fenil-acetil)-amino-penicilánico, II (R = CH_2COPh) y 5,02 ml de N,N-dimetilanilina en 67 ml de cloruro de metileno, se enfría a temperatura comprendida entre -25°C y -30°C y se agita durante 2 horas añadiendo 3,04 g de pentacloruro de fósforo. Se añaden 40 ml de metanol a la mezcla de reacción a la misma temperatura y se agita durante 2 horas. Se añaden después 8,4 ml de N,N-dimetilanilina, manteniéndose a -30°C y tras añadir 4,1 g de clorhidrato del cloruro de α -amino-4-acetoxifenil-acetilo III (X=Cl), se conserva durante una noche a -20°C . Se lava la mezcla de reacción por 3 veces con 50 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se separa la capa de disolvente orgánico con sulfato magnésico anhidro y se condensa presión reducida. Se disuelve el residuo en 300 ml de agua y se lava por 3 veces con una mezcla de 50 ml de acetato de etilo

y la misma cantidad de éter. Se deseca la capa de disolvente orgánico con sulfato de magnesio anhidro y se evapora a presión reducida, se añade éter y se forman cristales que una vez filtrados y eliminadas las trazas de disolvente al vacío, pesan 5,2 g y corresponden al clorhidrato del éster fenacílico del ácido 6-(α -amino-4-acetoxifenil-acetil)-amino-penicilánico. IR (BrK): 1790 (β -lactama), 1760 (éster), 1670-1710 (-CONH, -CO-), 1500 (-CONH-) y 1200 cm^{-1} (éster). RMN (CDCl_3 , base libre): 1,69 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,94 (2H, señal ancha, s), 2,26 (3H, s), 4,56 (2H, s), 5,11, 5,38, 5,45 y 5,72 (2H, tipo AB), 5,5 - 5,8 (2H, β -lactama), 7,05 (d, 2H, J = 8,9), 7,42 (d, 2H, J = 8,9), 7,5 - 8,0 (5H), 8,18 (1H).

EJEMPLO 3: Sal sódica del ácido 6-(α -amino-4-hidroxifenil-acetil)-amino-penicilánico (I)

Se disuelven 200 mg del clorhidrato del éster fenacílico del ácido 6-(α -amino-4-acetoxifenil-acetil)-amino-penicilánico en 2ml de N,N-dimetilformamida a baja temperatura y se añaden 200 mg de tiofenolato sódico agitando durante 1 hora. Se añaden 10 ml de agua helada y se lava 2 veces con 5 ml de acetato de etilo. Se ajusta la capa de agua a pH 5 con ácido clorhídrico al 10% y se lava otras 2 veces más con igual cantidad de acetato de etilo. Se enfría la capa acuosa y se forman cristales que una vez desecados rinden 190 mg de la sal sódica del ácido 6-(α -amino-4-hidroxifenil-acetil)-amino-penicilánico (I) en forma de polvo amarillo, higroscópico, de sabor ligeramente amargo y olor característico.

1

Es soluble en agua a razón de 20 g/100 ml a 20°C y al 1% en agua da un pH = 8-9. IR (BrK): 3200 (OH), 1780 (β -lactama) y 1600 cm^{-1} (carboxilato).

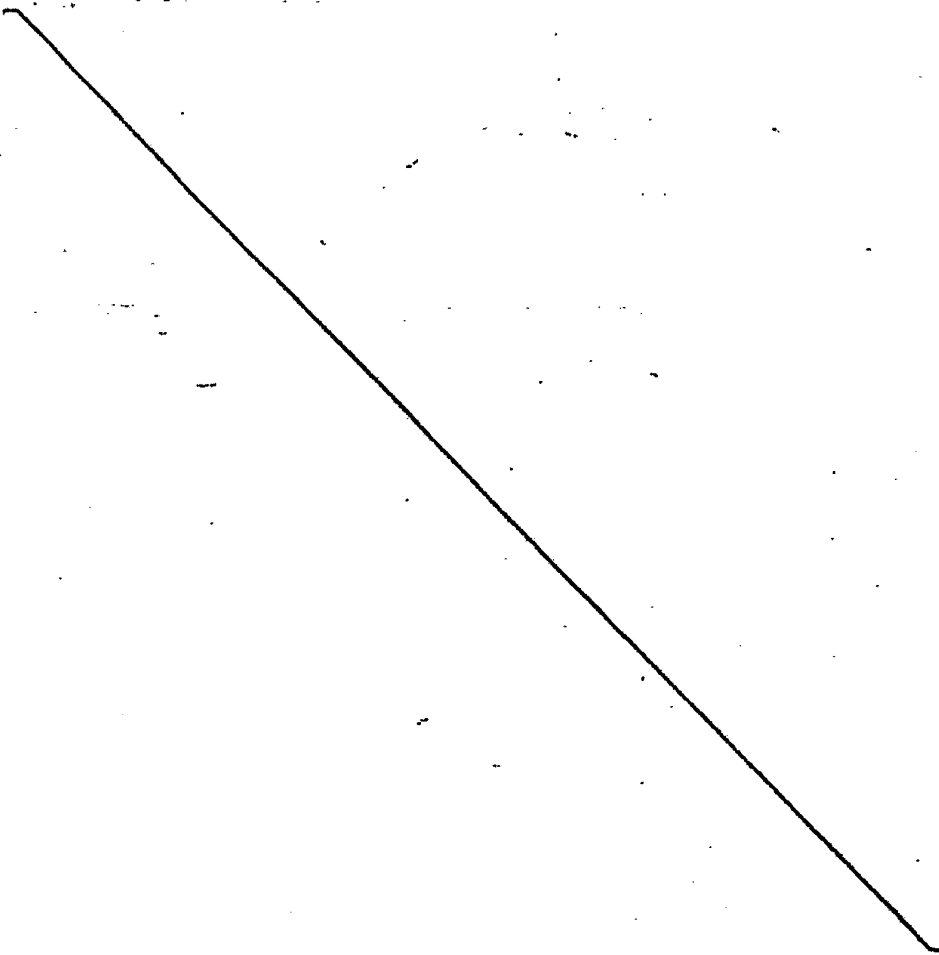
5 Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las siguientes reivindicaciones que extractan, resumen y complementan a la memoria

10 que antecede.

15

20

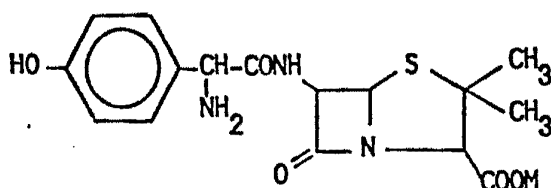
25



REIVINDICACIONES

1^a) - Procedimiento de preparación del ácido 6-(α -amino-4-hidroxifenil-acetil)-amino-penicilánico en forma de sales alcalinas, de fórmula I:

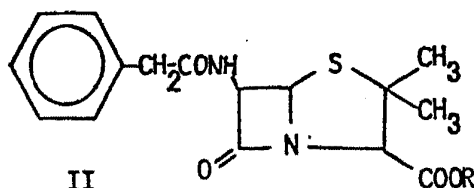
5



I

particularmente la sal sódica ($M = Na$), caracterizado por hacer reaccionar el éster de penicilina de fórmula general II:

10



II

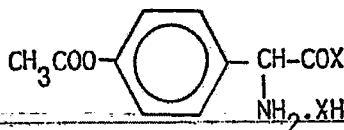
15

donde R puede ser 3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencil, poli-haloalquil, aciloximetil, 4-nitrobencil o preferentemente fenacil, con un derivado halogenado de fósforo tal como el pentacloruro de fósforo, el pentabromuro de fósforo, el oxicloriguro de fósforo o el tricloruro de fósforo, siendo el más apropiado el pentacloruro de fósforo, en un medio orgánico no polar tal como tolueno, cloroformo, cloruro de etileno o tricloroetileno y en presencia de una amina terciaria tal como piridina, trietilamina o preferentemente N,N-dimetilnilina, a temperatura comprendida entre -20° y $-30^{\circ}C$, de forma que el derivado halogenado de fósforo se encuentre en una cantidad molar ligeramente superior al éster II y que la amí-

20

25

na terciaria esté en proporción molar de 3 a 5 veces superior al derivado halogenado de fósforo, obteniéndose así un intermedio halo-imínico que sin necesidad de ser aislado del medio reactivo se hace reaccionar con exceso de un alcohol inferior, elegido entre metanol, etanol o n-propanol, especialmente metanol, lo que da lugar a un intermedio alcoxi-imínico que, como el paso anterior, no necesita ser aislado, sino que es susceptible de reaccionar con un ligero exceso del compuesto de fórmula III:



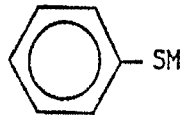
III

15 donde X es bromo o preferentemente cloro (el cual a su vez se obtiene a partir del ácido correspondiente por halogenación con una cantidad molar igual o superior de un agente halogenante elegido entre pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, cloruro de tionilo u oxiclорuro de fósforo, preferentemente el primero, empleando como disolvente un hidrocarburo clorado tal como cloroformo, cloruro de metileno o cloruro de etileno e insolubilizando el compuesto III así formado por adición de un disolvente no polar tal como éter, éter de petróleo o hexano), con lo cual se obtiene, después de lavar con solución salina, desecar, concentrar al vacío, disolver en agua, lavar con disolvente orgánico tal como acetato de etilo, desecar la fase orgánica y evaporar, el éster del ácido 6-(α -amino-4-acetoxifenil-acetil)-amino-penicilónico,

20

25

el cual, por reacción con un tiofenolato alcalino de fórmula general IV:



IV

donde M es un metal alcalino, preferentemente sodio, en un disolvente inerte y no polar como la N,N-dimetilformamida, seguido de adición de agua helada, lavado con un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente acetato de etilo, acidificación, lavado de nuevo con el mismo disolvente orgánico y cristalización por enfriamiento a partir de la capa acuosa.

2ª) - PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO 6-(~~6~~-AMINO-4-HIDROXIFENIL-ACETIL)-AMINO-PENICILANICO EN FORMA DE SALES ALCALINAS.

Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de diez hojas mecanografiadas y foliadas por una sola cara.

Barcelona, 25 SET. 1973

FERRER INTERNACIONAL, S.A.
pa.

PASCUAL CIVANTO
P. P.

Firmado: Jaime Juncosa Muro