

252422



252422

MEMORIA DESCRIPTIVA

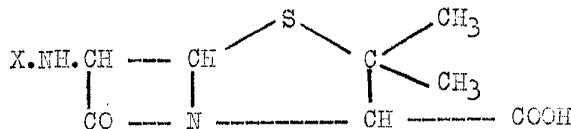
que se acompaña a

la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA, a favor de BEECHAM RESEARCH LABORATORIES LIMITED, Entidad inglesa, residente en Brockham Park, BETCHWORTH, Surrey, Inglaterra,

p o r

"PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS PENCICILIMICOS DE LA FORMULA GENERAL:



INVENTORES: Frank Peter DOYLE, John Herbert Charles HAYLER, y Harry SMITH, de nacionalidad británica.

PRIORIDADES: inglesa: sol. 31847/58 del 6-10-58
" 16303/59 " 12-5-59

—ooOoo—



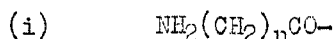
252422

5.- Las sales son aquéllas atóxicas que incluyen sales metálicas tales como sódicas, potásicas, cálcicas y alumínicas, la sal amónica y sales amónicas sustituidas, por ejemplo, sales de aminas atóxicas tales como trialquilaminas, incluyendo trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-beta-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibencil-etilenodiamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dehidroabietil-etilenodiamina y otras aminas que se han usado para formar sales con bencil-penicilina.

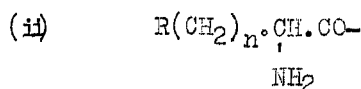
10.- La presente invención proporciona un proceso para la preparación de derivados penicilínicos de la fórmula II, en la que X es un grupo acilo amino-sustituído que contiene hasta 20 átomos de carbono, cuya cadena de carbonos puede ser sustituida por otros grupos aminos, pudiendo hallarse presente parte como un sistema de anillos alicíclico, aromático o heterocíclico, y sales atóxicas de los mismos, cuyo proceso comprende la reacción de un ácido carboxílico amino-sustituído protegido o una sal atóxica del mismo, con ácido 6-aminopenicilánico y ulterior separación del grupo o grupos protectores bajo condiciones suficientemente suaves para evitar la destrucción del núcleo penicilínico.

20.- Cuando la cadena de carbonos de X es sustituida por dos grupos aminos o un grupo amino en la posición alfa, puede contener también un grupo carboxilo.

Ejemplos del grupo X en la fórmula general II son:



25.- donde n es un entero de 1 a 20.



30.- donde n es cero o un entero de 1 a 6 y R es hidrógeno o un grupo alquilo, arilo, aralquilo o heterocíclico, que puede ser también sustituido.

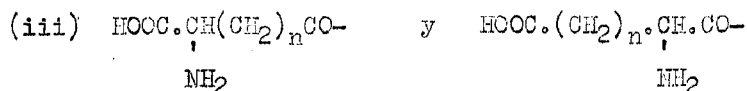


252422

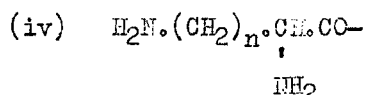
Este grupo puede incluir derivados de los ácidos aminos, alanina, valina, nor-valina, leucina, iso-leucina, fenilalanina, tirosina, triptofano, treonina, histidina, asparagina y glutamina.

Una clase preferente de compuesto que entra dentro de este grupo es

5.- aquél en el que n es cero y R es un grupo fenilo, clorofenilo, metoxifenilo, furilo o ciclohexilo. Esta clase incluirá la alfa-amino-bencilpenicilina.

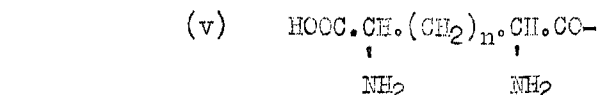


10.- Este grupo incluye derivados del ácido aspártico, ácido glutámico y ácido alfa-aminoadípico.



donde n es un entero de 1 a 4. Este grupo incluye derivados de la

15.-



donde n es cero o un entero de 1 a 3. Este grupo incluye derivados del ácido alfa:delta-diamino adípico y ácido alfa:epsilon-diaminopimélico.

20.-

La mayoría de los derivados antes mencionados contienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico y puede existir en forma D- y L-. Se comprende que la presente invención incluye tanto las formas D- y L- como la mezcla DL-. Cuando el derivado contiene dos átomos de carbono asimétricos, habrá cuatro isómeros y dos mezclas DL.

25.-

Los derivados aminoacilos protegidos se preparan preferentemente haciendo reaccionar ácido 6-aminopenicilánico con un anhídrido mezclado, preparado mediante la reacción del ácido carboxílico amino-sustituído o una sal del mismo, que tengan su grupo amino, o

30.-



252422

grupos, protegidos, con un éster de ácido clorocarbónico, v.gr., clorocarbonato de etilo. También puede convertirse el ácido carboxílico amino-sustituído en un haluro ácido reactivo.

5.-

Otros métodos usados para formar el derivado aminoácido protegido constituyen procedimientos ordinarios empleados en la síntesis de los péptidos, incluyendo el uso de una azida de ácido reactivo o un reactivo carbodiimida (véase Sheehan y Hess, Journal of the American Chemical Society, 1955, 77, 1067).

10.-

La subsiguiente separación del grupo o grupos protectores para formar la penicilina amino-sustituída libre se efectúa por hidrogenación catalítica, siendo grupos protectores adecuados los de la fórmula general $R''O.CO-$, donde R'' es un grupo alilo, bencilo, bencilo sustituído, fenilo o fenilo sustituído, o el grupo tritilo $Ph_3.C-$. La abreviatura " Ph " aquí empleada representa al grupo fenilo.

15.-

La separación del grupo o grupos protectores se efectúa dejando que el derivado aminoácido protegido reaccione con hidrógeno en presencia de un catalizador. Esta hidrogenación se lleva normalmente a cabo a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica, siendo el pH de la mezcla reactiva de 5 a 9, El disolvente para la

20.-

reacción de hidrogenación es normalmente agua, si bien pueden emplearse otros disolventes no reducibles tales como el alcohol etílico o dioxano o mezclas de ellos con agua.

25.-

El catalizador preferente de hidrogenación es el paladio, pero pueden emplearse otros catalizadores tales como el platino o el rodio. El catalizador se emplea preferiblemente sobre un soporte inerte, v.gr. de carbonato bórico o carbono.

30.-

Cuando un átomo de carbono inmediato al que lleva el grupo carbobenciloxiamino a reducir forma parte de un anillo aromático, como en el grupo (ii) anterior cuando R es aromático y n es cero, la fase de hidrogenación se completa normalmente en un solo tratamiento



252422

5.- con hidrógeno y catalizador. Sin embargo, en todos los demás casos, es decir, cuando el átomo de carbono inmediato al que lleva el grupo carbobenciloxiamino a reducir es de una naturaleza alifática, a fin de efectuar la completa reducción puede ser preciso hidrogenar en presencia de dos o más porciones sucesivas de catalizador.

10.- Cuando el ácido carboxílico amino-sustituido contiene más de un grupo carboxilo, v.gr. ácido alfa-aminoadípico, para preparar un derivado acilo no ambiguo es preciso o bien proteger uno de los grupos carboxilos antes de la reacción con el ácido 6-aminopenicilánico, o bien preparar un derivado reactivo no ambiguo de un grupo carboxilo solamente.

15.- Como algunas de las sustancias antibióticas obtenidas por el proceso de esta invención son compuestos relativamente inestables que fácilmente experimentan cambios químicos resultantes en la pérdida de actividad antibiótica, es conveniente la elección de condiciones de reacción y aislamiento que sean suficientemente moderadas para evitar su descomposición.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO I

20.- Preparación de aminometil penicilina

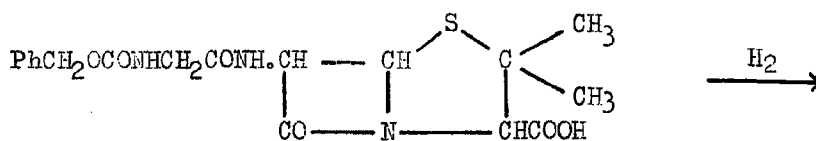
25.- Durante dos horas se agitó una suspensión de paladio sobre carbonato bórico (7,3 g, del 30%) en agua (200 ml) en una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente y a presión atmosférica. Después de este tratamiento se recogió el catalizador y se lavó bien con agua, cuidando de que nunca se secase. La sal sódica de carbobenciloxiaminometil penicilina (III) (4,5 g de un material de una probada pureza del 40%) fué añadida a la suspensión acuosa del catalizador previamente tratado y se ajustó el pH a 8,0 con una solución (3%) de carbonato hidrógeno de sodio. Luego se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente y a presión atmosférica durante 45

30.-

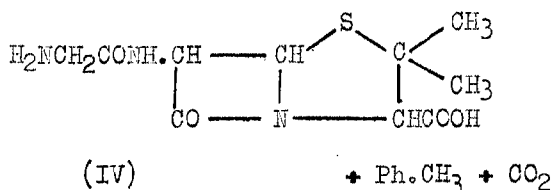


252422

minutos. Se añadió una segunda cantidad de paladio en carbonato bórico (7,3 g, del 30%), previamente reducida como antes, y continuó la hidrogenación durante otros 45 minutos. Se filtró el catalizador, se lavó con agua y, después de ajustar el pH del filtrado a 7,0 con ácido N clorhídrico, se evaporó hasta quedar seco bajo una presión reducida y a una temperatura inferior a 20°C. Se obtuvo la aminometil penicilina (IV) en forma de polvo amarillo (3,0 g) de una pureza probada del 33%. La cromatografía en papel mostró que este material contenía solamente un antibiótico de un valor R_F considerablemente diferente al del material inicial. El producto demostró ser estable en solución ácida e inhibir el Staph. aureus a una concentración de 1,25 mcg/ml.



(III)



(IV)

La sal sódica de la carbobenciloxiaminometil penicilina fué preparada como sigue:

Se añadió a gotas clorocarbonato de etilo (1,9 ml) a una solución de N-carbobenciloxiglicina (4,5 g) y trietilamina (3 ml) en acetona seca (170 ml), enfriada con hielo y removida. Después de 5 minutos, la resultante suspensión conteniendo el anhidrido mezclado fué tratada lentamente con una solución enfriada con hielo de ácido 6-aminopenicilánico (4,3 g) en bicarbonato sódico acuoso al 3% (170 ml). Durante la adición se mantuvo la mezcla a 0°C, pero luego se le dejó llegar a la temperatura ambiente durante otra hora de removido. Se lavó la mezcla con éter (3 x 250 ml) y se separaron los materiales proce



252422

5.- dentes del lavado. La fase acuosa fué tratada con ácido clorhídrico hasta un pH 2 y el ácido penicilínico libre fué extraído en butanol (40 ml y luego 2 x 10 ml). La sal sódica de la carbobenciloxiaminometil penicilina fué recuperada re-extractando la lavada solución de butanol con agua (3 x 5 ml), a cada porción de la cual se había añadido suficiente bicarbonato sódico acuoso al 3% para llevar la fase acuosa a un pH 7. Los extractos acuosos combinados fueron lavados con éter y luego evaporados a menos de 20°C al vacío, dejando la sal sódica sólida (4,7 g).

10.-

EJEMPLO II

Preparación de beta-aminoetilpenicilina

15.- Se hidrogenó la sal sódica de beta-carbobenciloxiaminoetil penicilina (50% pura) en presencia de tres sucesivas porciones de catalizador de paladio en carbonato bórico previamente tratado, como se describe en el ejemplo I, obteniéndose beta-aminoetil penicilina, de una pureza demostrada del 30%, en una producción del 40%. La cromatografía en papel mostró solamente un antibiótico con un valor R_F considerablemente diferente al del material inicial. Se mostró estable en solución ácida y demostró inhibir al Staph. aureus a una concentración de 2,5 mcg/ml.

20.-

La beta-carbobenciloxiaminoetil penicilina usada en este Ejemplo fué preparada como sigue.

25.- Se añadió a gotas clorocarbonato de etilo (3,75 ml) a una solución enfriada con hielo y removida de N-carbobenciloxi-beta-alanina (9,9 g) y trietilamina (6,7 ml) en acetona seca (330 ml). Después de 5 minutos, la resultante suspensión conteniendo el anhídrido mezclado fué tratada lentamente con una solución enfriada con hielo de ácido 6-aminopenicilánico (8,6 g) en bicarbonato sódico acuoso al 3% (330 ml). Durante la adición se mantuvo la mezcla a 0°C, pero luego se dejó llegar a la temperatura ambiente durante una hora más de removido. Se la-

30.-



252422

- 5.-
10.-
- vó la mezcla con éter (3 x 300 ml), separándose los materiales procedentes del lavado. La fase acuosa fué tratada con ácido clorhídrico hasta un pH de 2 y el ácido penicilínico libre fué extractado en butanol (50 ml y luego 2 x 20 ml). La sal sódica de beta-carbobenciloxiaminopentilpenicilina fué recuperada reextractando la lavada solución de butanol con agua (3 x 10 ml), habiéndose añadido a cada una de sus porciones suficiente bicarbonato sódico acuoso al 3% para llevar la fase acuosa a un pH de 7. Los extractos acuosos combinados fueron lavados con éter y luego evaporados por debajo de los 20°C al vacío, quedando la sal de sodio sólida (6,68 g).

EJEMPLO III

Preparación de 5-aminopentilpenicilina

- 15.-
- La sal sódica de 5-carbobenciloxiaminopentilpenicilina (69% pura) fué hidrogenada en presencia de cuatro sucesivas porciones de paladio en carbonato bórico previamente tratado como catalizador, según se describe en el Ejemplo I, para producir 5-aminopentilpenicilina, de una pureza probada del 52% en una producción del 55%. La cromatografía en papel mostró solamente un antibiótico con un valor R_F considerablemente diferente al del material inicial.

- 20.-
- La 5-carbobenciloxiaminopentilpenicilina usada en este ejemplo fué preparada con una producción del 56% partiendo de ácido 6-aminopenicilánico y un anhídrido mezclado preparado con ácido 6-carbobenciloxiaminoexoico y clorocarbonato de etilo de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo I.

- 25.-
- El ácido 6-carbobenciloxiaminoexoico, p.f. 64°C, se preparó con una producción del 81% partiendo de ácido 6-aminoexoico y carbonato clorobenzoico en solución acuosa de hidróxido sódico fría.

EJEMPLO IV

Preparación de alfa-aminopentilpenicilina

- 30.-
- La sal sódica de alfa-carbobenciloxiaminopentilpenicilina



252422

5.- (56% pura) fué hidrogenada en presencia de tres sucesivas porciones de catalizador de paladio en carbonato bórico, previamente tratado según se describe en el Ejemplo I, para obtener alfa-aminopentilpenicilina de una probada pureza del 34%, en una producción del 56%. La cromatografía en papel mostró solamente un antibiótico con un valor R_F considerablemente diferente al del material inicial. Se mostró estable en solución ácida y demostró inhibir al Staph. aureus a una concentración de 0,12 mcg/ml.

10.- La alfa-carbobenciloxiaminopentil penicilina usada en este ejemplo fué preparada en una producción del 64% partiendo de ácido 6-aminopenicilánico y un anhídrido mezclado preparado con N-carbobenciloxi-DL-norleucina y clorocarbonato de etilo, de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo I.

15.- La N-carbobenciloxi-DL-norleucina, p.f. 106-107°C, se obtuvo en una producción del 70% partiendo de DL-norleucina y clorocarbonato de bencilo en solución acuosa de hidróxido sódico fría.

EJEMPLO V

Preparación de alfa-aminoeptilpenicilina

20.- La sal sódica de alfa-carbobenciloxiaminoeptilpenicilina (68% pura) fué hidrogenada en presencia de tres sucesivas porciones de catalizador de paladio en carbonato bórico previamente tratado según se describe en el Ejemplo I, para obtener alfa-aminoeptilpenicilina, de una probada pureza del 47%, en una producción del 44%. La cromatografía en papel mostró solamente un antibiótico con un valor R_F considerablemente diferente al del material inicial. Se mostró estable en solución ácida y demostró inhibir al Staph. aureus a una concentración de 0,012 mcg/ml.

30.- La alfa-carbobenciloxiaminoeptilpenicilina usada en este ejemplo fué preparada en una producción del 43% partiendo de ácido 6-aminopenicilánico y un anhídrido mezclado preparado con ácido



252422

DL-alfa-carbobenciloxiamino-octoico y clorocarbonato de etilo, de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo I.

- 5.- El ácido DL-alfa-carbobenciloxiamino-octoico requerido para esta preparación se obtuvo mediante la reacción de clorocarbonato de bencilo con ácido DL-alfa-amino-octoico en solución diluída de hidróxido sódico. Fué obtenido en forma de cristales incoloros (63%), p.f. 91-92°C. (Observado: C, 65,7; H, 7,9; N, 4,9. El $C_{16}H_{23}NO_4$ requiere C, 65,5; H, 7,9; N, 4,7%).

EJEMPLO 6

- 10.- Preparación de alfa-aminocicloexilmetilpenicilina

- 15.- La sal sódica de alfa-carbobenciloxiaminocicloexilmetilpenicilina (75% pura) fué hidrogenada en presencia de tres sucesivas porciones de catalizador de paladio en carbonato bórico previamente tratado según se describe en el Ejemplo I, obteniéndose alfa-aminocicloexilmetilpenicilina, de una probada pureza del 46%, en una producción del 51%. La cromatografía en papel mostró solamente un antibiótico con un valor R_F considerablemente diferente al del material inicial. Era estable en solución ácida y demostró inhibir al Staph. aureus a una concentración de 0,12 mcg/ml.

- 20.- La alfa-carbobenciloxiaminocicloexilmetilpenicilina usada en este ejemplo fué preparada en una producción del 51% partiendo de ácido 6-aminopenicilánico y un anhídrido mezclado preparado con ácido DL-alfa-carbobenciloxiaminocicloexilacético y clorocarbonato de etilo, de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo I.

- 25.- El ácido DL-alfa-carbobenciloxiaminocicloexilacético, p.f. 136-137°C, fué preparado en una producción del 80% partiendo del ácido DL-alfa-aminocicloexilacético y clorocarbonato de bencilo en solución de hidróxido sódico. (Observado: C, 66,2; H, 7,5; N, 4,6. El $C_{16}H_{21}NO_4$ requiere C, 65,9; H, 7,3; N, 4,8%).

252422



EJEMPLO VII

Preparación de alfa-amino-beta-feniletilpenicilina

5.- La sal sódica de alfa-carbobenciloxiamino-beta-feniletil penicilina (53% pura) fué hidrogenada en presencia de tres sucesivas porciones de catalizador de paladio en carbonato bórico previamente tratado según se describe en el Ejemplo I, para obtener alfa-amino-beta-feniletil penicilina de una probada pureza del 30%, en una producción del 49%. La cromatografía en papel mostró que este material contenía solamente un antibiótico de un valor R_f considerablemente diferente al del material inicial. El producto era estable en solución ácida y demostró inhibir al Staph. aureus a una concentración de 0,6 mcg/ml.

10.-
15.- La alfa-carbobenciloxiamino-beta-feniletil penicilina fué preparada haciendo reaccionar N-carbobenciloxi-beta-fenil-DL-alanina con clorocarbonato de etilo para obtener el anhídrido mezclado reactivo. Luego se dejó reaccionar a éste con ácido 6-aminopenicilánico bajo las condiciones descritas en el Ejemplo I.

EJEMPLO VIII

Preparación de alfa-amino-beta-3-indoliletilpenicilina

20.- Este producto se obtuvo hidrogenando la sal sódica de la alfa-carbobenciloxiamino-beta-3-indoliletilpenicilina (77% pura) como en el Ejemplo II, en una producción del 47% y de una pureza probada del 44%. La cromatografía en papel mostró solamente un antibiótico de un valor R_f considerablemente diferente al del material inicial.

25.- Era estable en solución ácida y demostró inhibir al Staph. aureus a una concentración de 0,5 mcg/ml.

30.- La alfa-carbobenciloxiamino-beta-3-indoliletilpenicilina usada en este ejemplo fué preparada en una producción del 83% partiendo de ácido 6-aminopenicilánico y un anhídrido mezclado derivado de N-carbobenciloxi-DL-triptofano y clorocarbonato de etilo, de acuer

252422



do con el procedimiento general del Ejemplo I. El N-carbobenciloxi-DL-triptofano tenía un p.f. de 167°C. (Observado: C, 67,6; H, 5,5; N, 8,2. El $C_{19}H_{18}O_4N_2$ requiere C, 67,5; H, 5,4; N, 8,3%).

EJEMPLO IX

5.- Preparación de alfa-amino-beta-hidroxi-etilpenicilina

Este producto se obtuvo hidrogenando la sal sódica de la alfa-carbobenciloxiamino-beta-hidroxi-etilpenicilina (70% pura) como en el Ejemplo II, en una producción del 29% y con una probada pureza del 21%. La cromatografía en papel mostró solamente un antibiótico de un valor R_F considerablemente diferente al del material inicial. Era estable en solución ácida y demostró inhibir al Staph. aureus a una concentración de 5,0 mcg/ml.

10.- La alfa-carbobenciloxiamino-beta-hidroxi-etilpenicilina usada en este ejemplo se preparó en una producción del 67% partiendo del ácido 6-aminopenicilánico y un anhídrido mezclado derivado de N-carbobenciloxi-DL-serina y clorocarbonato de etilo, de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo I.

15.- EJEMPLO X

Preparación de alfa-amino-beta-hidroxi-beta-feniletilpenicilina

20.- Este producto se preparó hidrogenando la sal sódica de la alfa-carbobenciloxiamino-beta-hidroxi-beta-feniletilpenicilina (60% pura) como en el Ejemplo II, en una producción del 53% con una probada pureza del 39%. La cromatografía en papel mostró solamente un antibiótico de un valor R_F considerablemente diferente al del material inicial. Era estable en solución ácida y demostró inhibir al Staph. aureus.

25.- La alfa-carbobenciloxiamino-beta-hidroxi-beta-feniletilpenicilina usada en este ejemplo se preparó en una producción del 46% partiendo del ácido 6-aminopenicilánico y un anhídrido mezclado preparado con N-carbobenciloxi-DL-treo-beta-fenilserina y clorocarbonato

30.-



252422

de etilo, de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo I.

La N-carbobenciloxi-DL-treo-beta-fenilserina, p.f. 63-54° C, se preparó en una producción del 30% partiendo de DL-treo-beta-fenilserina y clorocarbonato de bencilo en solución acuosa de hidróxido sódico.

5.-

EJEMPLO XI

Preparación de alfa-aminibencilpenicilina

Se agitó una suspensión de paladio sobre carbonato bórico (3,7 g del 30%) en agua (20 ml) en una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente y a presión atmosférica, durante hora y media. Luego se filtró el catalizador y se lavó bien con agua, asegurándose de que no se secase. Se añadió una solución de la sal sódica de la alfa-carbobenciloxiaminobencilpenicilina (4 g) en agua (20 ml) al catalizador previamente tratado y se agitó la suspensión en una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica durante una hora. Luego se filtró el catalizador, se lavó bien con agua y se ajustó al filtrado y a los productos procedentes del lavado, combinados, a un pH de 7,0 con ácido H clorhídrico. Luego se evaporó al vacío la solución resultante a una temperatura inferior a 20°C para obtener la alfa-aminobencilpenicilina (sal interna) (2,4 g, 74%), que presentó una probada pureza del 48%. La cromatografía en papel mostró que este material contenía solamente un antibiótico de un valor R_F considerablemente diferente al del material inicial. Era estable en solución ácida y demostró inhibir al Staph. aureus a una concentración de 0,12 mcg/ml.

10.-

15.-

20.-

25.-

La sal sódica de la alfa-carbobenciloxiaminobencilpenicilina requerida para el anterior preparado se obtuvo mediante la reacción de ácido DL-alfa-carbobenciloxiaminofenilacético (1 equivalente) con clorocarbonato de etilo (1 equivalente) para obtener el anhídrido benzilado reactivo. Este se dejó reaccionar luego con ácido 6-aminopeni

30.-



252422

cilánico bajo las condiciones descritas en el ejemplo 1. Se obtuvo en forma de sólido amarillo (65%) de una probada pureza del 56%.

EJEMPLO XII

Preparación de alfa-amino-p-metoxibencilpenicilina

- 5.- Este producto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XI mediante la hidrogenación de la sal sódica de la alfa-carbobenciloxiamino-p-metoxibencil penicilina (59% pura) en una producción del 58%, con una probada pureza del 41%. La cromatografía en papel mostró solamente un antibiótico de un valor R_F considerablemente diferente al del material inicial. Se mantuvo estable en solución ácida y demostró inhibir al Staph. aureus a una concentración de 0,025 mcg/ml. Se obtuvo ácido DL-alfa-carbobenciloxiamino-p-clorofenilacético del correspondiente ácido alfa-amino en una producción del 60%, con p.f. a 105°C. (Observado: C, 60,5; H, 5,5; N, 4,1.
- 10.- El $C_{17}H_{17}NO_5$ requiere C, 64,8; H, 5,4; N, 4,4%).
- 15.-

EJEMPLO XIII

Preparación de alfa-amino-p-clorobencilpenicilina

- 20.- Este producto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo XI mediante la hidrogenación de la sal sódica de la alfa-carbobenciloxiamino-p-clorobencilpenicilina (42% pura) en una producción del 88%, de una probada pureza del 45%. Se mantuvo estable en solución ácida y demostró inhibir al Staph. aureus a una concentración de 0,06 mcg/ml. El ácido DL-alfa-carbobenciloxiamino-p-clorofenilacético se obtuvo del correspondiente ácido alfa-amino en una producción del 85%, con p.f. a 132-133°C. (Observado: C, 60,5; H, 4,8; N, 4,7. El $C_{16}H_{14}ClNO_4$ requiere C, 60,0; H, 4,4; N, 4,4%).
- 25.-

EJEMPLO XIV

Preparación de alfa-amino-1-naftilmetilpenicilina

- 30.- Este producto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XI mediante la hidrogenación de la sal sódica



252422

de la alfa-carbobenciloxiamino-1-naftilmetilpenicilina (64% pura) en una producción del 61%, con una probada pureza del 40%. Se mantuvo estable en solución ácida y demostró inhibir al Staph. oxford a una concentración de 0,025 mcg/ml.

5.- El ácido alfa-amino-1-naftilacético, con p.f. a 219-220°C, fué preparado mediante la síntesis de Bergs-Bucherer partiendo del alfa-naftaldehído (consúltese Harvill y Herbst, Journal of Organic Chemistry, 1944 9, 21). Con clorocarbonato de bencilo en solución acuosa de hidróxido sódico dió ácido alfa-carbobenciloxiamino-

10.- tico, con p.f. a 144-145°C en una producción del 40%. El mezclado anhidrido preparado con este ácido y clorocarbonato de etilo fué acoplado con ácido 6-aminopenicilánico de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo I para formar la alfa-carbobenciloxiamino-1-naftilmetilpenicilina usada en este ejemplo.

15.-

EJEMPLO XV

Preparación de alfa-amino-2-furilmetil penicilina

Este producto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XI, mediante la hidrogenación de la sal sódica de la alfa-carbobenciloxiamino-2-furilmetil penicilina (40% pura) en una producción del 74% y una probada pureza del 32%. La cromatografía en papel mostró solamente un antibiótico de un valor R_F considerablemente diferente al del material inicial. Se mantuvo estable en solución ácida y demostró inhibir al Staph. aureus a una concentración de 0,5 mcg/ml.

20.-

25.-

La sal sódica de la alfa-carbobenciloxiamino-2-furilmetil penicilina requerida para la preparación anterior se obtuvo mediante el tratamiento del ácido DL-carbobenciloxiamino-2-furilacético (1 equivalente) con clorocarbonato de etilo (1 equivalente) para obtener el mezclado anhidrido reactivo. Luego se dejó a éste reaccionar con ácido

30.-

6-aminopenicilánico bajo las condiciones descritas en el Ejemplo I. Se



252422

obtuvo una producción del 32% de un sólido con una pureza del 40%.

5.- El ácido DL-alfa-carbobenciloxiamino-2-furilacético, p.f. 121-122°C fué obtenido en una producción del 40% tratando ácido alfa-amino-2-furilacético con clorocarbonato de bencilo en solución diluida de hidróxido sódico. (Observado: C, 61,3; H, 4,7; N, 4,9. El C₁₄H₁₃O₅N requiere C, 61,1; H, 4,8; N, 5,1%).

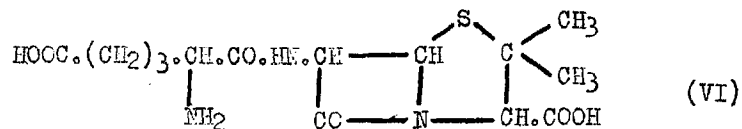
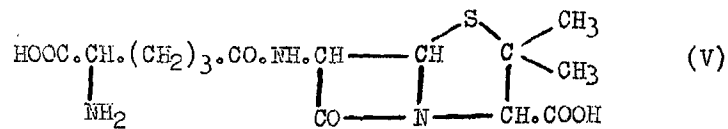
EJEMPLO XVI

Preparación de una mezcla de las sales sódicas de alfa- y delta-amino-delta-carboxibutil penicilinas.

10.- Se redujo una mezcla de las sales sódicas de alfa- y delta-carbobenciloxiamino-delta-carboxibutil penicilinas (9,0 g y 55% de pureza) con tres sucesivas cantidades de 10 g de catalizador de paladio en carbonato bórico previamente tratado en agua (3 x 150 ml) hasta un pH de 8,0, según se describe en el ejemplo I. El producto (7,0 g, 82%)

15.- poseía una probada pureza del 42% y mediante la cromatografía en papel mostró contener dos zonas de actividad antibacteriana, una de las cuales correspondía estrechamente a la de la delta-amino-delta-carboxibutil penicilina natural, es decir Cephalosporin N (V). La otra zona, de propagación ligeramente más rápida, era estable en medio ácido y es probablemente el otro isómero, alfa-amino-delta-carboxibutil penicilina (VI).

20.-



30.- El material inicial para este ejemplo, es decir la sales sódicas mezcladas de alfa- y delta-carbobenciloxiamino-delta-carboxibutil penicilinas, se preparó mediante la reacción de ácido N-carbobenciloxi-DL-alfa-aminoadípico (1 equivalente) con clorocarbonato de etilo (2 equivalentes)



252422

para obtener el anhidrido mezclado reactivo y dejando luego reaccionar a éste con ácido 6-aminopenicilánico bajo las condiciones descritas en el Ejemplo I. La cromatografía en papel mostró que este producto contenía dos principales constituyentes con valores R_f ligeramente diferentes y que inhibía al Staph. aureus a una concentración de 5,0 mcg/ml.

5.-

EJEMPLO XVII

Preparación de delta-amino-delta-carboxibutilpenicilina

Este producto se obtuvo hidrogenando la sal sódica de de delta-carbobenciloxiamino-delta-carboxibutilpenicilina (500 mg, 30% pura) en agua a un pH de 8 en presencia de tres sucesivas porciones de 500 mg de catalizador de paladio sobre carbonato bórico previamente tratado como en el Ejemplo XVI. La producción final de sólido amarillo pálido deliquescente fué de 131 mg. La cromatografía en papel mostró solamente un antibiótico con un valor R_f considerablemente diferente al del material inicial, pero con el mismo valor R_f que la delta-amino-delta-carboxibutilpenicilina natural (Cephalosporin N) producida por fermentación. El constituyente activo del presente producto fué considerado, por consiguiente, diferente del Cephalosporin N sólo en cuanto poseía una cadena lateral derivada del ácido DL- en lugar del D-alfa-aminoadípico.

10.-

15.-

20.-

El material inicial de este ejemplo, la sal sódica de la delta-carbobenciloxiamino-delta-carboxibutilpenicilina, fué preparado como sigue:

25.-

Se preparó DL-delta-carbobenciloxiamino-delta-carboxivaleril hidrazida, p.f. 135-137°C, por el método descrito por Abraham y Newton (Biochem. J., 1954, 58, 266) para el isómero D (Observado: C, 54,3; H, 6,1; N, 13,9. El $C_{14}H_{19}O_5N_3$ requiere C, 54,3; H, 6,2; N, 13,6%). La hidrazida (1,34 g) se disolvió en ácido 0,5 N clorhídrico (34 ml) y se removió con acetato de etilo (24 ml) a 0°C, mien-

30.-



252422

- 5.- tras se añadía una solución de nitrito sódico (0,46 g) en agua (4 ml) a gotas durante 10 minutos. Se removió la mezcla durante otros 10 minutos y luego se separó la capa de acetato de etilo (que contenía DL-delta-carbobenciloxiamino-delta-carboxivaleril azida), se lavó con agua y se añadió lentamente a una solución removida y enfriada con hielo de ácido 6-aminopenicilánico (0,94 g, 85% puro) y bicarbonato sódico (1,5 g) en agua (16 ml). La mezcla fué removida durante 2 horas y luego se separó y eliminó la capa de acetato de etilo. Luego se aisló la sal sódica de la delta-carbobenciloxiamino-delta-carboxibutilpenicilina de la solución acuosa mediante el procedimiento
- 10.- general descrito en el Ejemplo I. La producción de sólido amarillo higroscópico fué de 1,3 g, que mediante prueba manométrica reveló poseer una pureza del 30%.

EJEMPLO XVIII

- 15.- Preparación de alfa-épsilon-diaminopentil penicilina
- La sal sódica de la alfa,épsilon-dicarbobenciloxiaminopentil penicilina (2,0 g, de una pureza del 68%) fué reducida con dos cantidades (2 x 4,4 g) de paladio sobre carbonato bórico previamente tratado en agua (2 x 50 ml) a un pH de 8,0 como en el ejemplo I. El tiempo total invertido para la hidrogenación fué de dos horas, añadiéndose la segunda cantidad de catalizador después de una hora. El aislamiento llevado a cabo como en el Ejemplo I, dió alfa-épsilon-diaminopentilpenicilina en forma de sólido higroscópico (0,65 g) que poseía una probada pureza del 22%. La cromatografía en papel mostró
- 20.- que este material tenía un valor R_f considerablemente diferente al del material inicial. El producto demostró poseer potencia inhibidora del Staph. aureus a una concentración de 1,25 mcg/ml.
- 25.-

- 30.- La alfa,épsilon-dicarbobenciloxiaminopentil penicilina fué preparada mediante la reacción de N,N'-dicarbobenciloxi-DL-lisina (1 equivalente) con clorocarbonato de etilo (1 equivalente) para for-



252422

mar el anhídrido mezclado reactivo. Luego se dejó a éste reaccionar con ácido 6-aminopenicilánico bajo las condiciones descritas en el Ejemplo I.

EJEMPLO XIX

5.- Preparación de alfa:delta-diamino-delta-carboxibutilpenicilina.

10.- Este producto se preparó hidrogenando la sal sódica de la alfa:delta-dicarbobenciloxiamino-delta-carboxibutilpenicilina (67% pura) según se describe en el Ejemplo II, en una producción del 15%, con una probada pureza del 17%. La cromatografía en papel reveló un componente antibiótico mayor, de un valor R_F considerablemente diferente al del material inicial, si bien también se hallaba presente algo de material inicial sin reducir.

15.- La alfa:delta-dicarbobenciloxiamino-delta-carboxibutilpenicilina usada en este ejemplo fué preparada en una producción del 55% partiendo del ácido 6-aminopenicilánico y un mono-anhídrido preparado con cantidades equimoleculares de ácido alfa:delta-dicarbobenciloxiaminoadípico y clorocarbonato de etilo, de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo I. El ácido alfa:delta-dicarbobenciloxiaminoadípico, p.f. 213-214°C, fué preparado en una producción del 63% en la forma ordinaria partiendo de una moléculagramo de ácido alfa:delta-diaminoadípico y dos moléculagramo de clorocarbonato de bencilo (Observado: C, 58,5; H, 5,8; N, 5,7. El $C_{22}H_{24}O_8 \cdot 0,5 H_2O$ requiere C, 58,3; H, 5,6; N, 6,2%).

25.- Siguiendo el procedimiento anterior, pueden emplearse el ácido gamma-aminobutírico, el ácido delta-aminovalérico, el ácido 11-aminoundecanoico, alanina, valina, nor-valina, leucina, isoleucina, treonina, tirosina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido alfa-aminopimélico, ácido alfa,beta-diaminopropiónico, ornitina y 30.- ácido alfa:épsilon-diaminopimélico, para producir gamma-aminopropil



252422

o grupos protectores son retirados en condiciones suficientemente suaves para evitar la destrucción del núcleo penicilínico.

5.- 2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque la cadena de carbono de X es sustituida por dos grupos aminos o un grupo amino en la posición alfa, y contiene también un grupo carboxilo.

10.- 3. Proceso según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el ácido 6-aminopenicilénico es puesto en reacción con un anhídrido mezclado preparado mediante la reacción del ácido carboxílico amino-sustituido, o una sal del mismo, que tengan sus grupos o grupo protegidos, con un éster de ácido clorocarbónico.

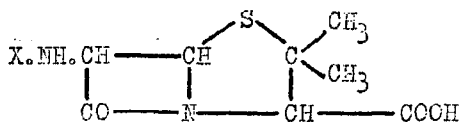
15.- 4. Proceso según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque el grupo o grupos usados para proteger el ácido carboxílico amino-sustituido, o una sal del mismo, es un grupo tritilo o un grupo de la fórmula general R''O.CO-, en la que R'' es un grupo alquilo, bencilo, bencilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido.

5. Proceso según las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, caracterizado porque la separación del grupo protector, o grupos, se efectúa mediante hidrogenación catalítica.

20.- 6. Proceso según la reivindicación 5, caracterizado porque la hidrogenación catalítica se lleva a cabo empleando un catalizador que comprende paladio sobre un soporte de carbonato bórico.

7. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención cuyo registro se solicita: "PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS PENICILINICOS DE LA FORMULA GENERAL

25.-





252422

Todo conforme queda descrito en la presente memoria que consta de veintitres páginas escritas a máquina, por una sola cara.

Madrid, 2 de octubre de 1959

ALFONSO UNGRIA