



293930 27 NOV

293 930

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "UN PROCEDIMIENTO

PARA LA PREPARACION DE PENICILINAS"

BOA

a favor de

BEECHAM RESEARCH LABORATORIES LIMITED

domiciliado en Great West Road, Brentford, Middlesex

Inglaterra.

PRIORIDAD: de la solicitud de patente británica nº 44728 del 27 de noviembre de 1.962.

INVENTORES: George Robert Fosker y John Herbert Charles Naylor, los dos de nacionalidad inglesa.

293930



amino se efectúa por medio de hidrólisis suave de la penicilina protegida por N, por ejemplo, con un ácido mineral muy diluido.

Los compuestos formados por el procedimiento de la presente invención son valiosos como agentes antibacteriales, como suplementos nutritivos en la alimentación animal, como agentes para el tratamiento de la mastitis en el ganado y como agentes terapéuticos para aves y animales, incluso el hombre, especialmente en el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias grampositivas o gramnegativas.

Las penicilinas de la presente invención pueden existir en formas epímeras y queda entendido que la invención incluye tales formas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención: -

EJEMPLO I

Una suspensión de norvalina DL (3,5 g.) y 2-hidroxil-1-naftaldehído (5,2 g.) en una mezcla de etanol (250 ml.) y metanol (20 l.) fué refluída hasta que resultó una solución amarilla clara. La mezcla fué evaporada luego bajo presión reducida y el residuo fué lavado con éter y recristalizado a partir de etanol hasta formar cristales amarillos de N-(2-hidroxi-1-naftilmetileno)-DL-norvalina (5 g.), punto de fusión 171 a 173° (descomposición).

Este aminoácido protegido por N (2,7 g.) fué disuelto en una mezcla de acetona seca (100 ml.), dioxan (25 ml.) y 2,6-lutidina (1,35 ml.).

Esta solución fué enfriada rápidamente a -5°, tratada con clorocarbonato de etilo (0,95) y agitada a 0° durante 10 minutos, durante los cuales se precipitó hidrocloreuro de lutidina y se formó el anhídrido mezclado en solución. La suspensión fué enfriada entonces a -45° y agitada vigorosamente mientras que se añadía lo más rápidamente posible una solución helada de ácido 6-aminopenicilánico (2,15 g.) en bicarbonato de sodio acuoso (28 ml.) al 3%, no permitiéndose nunca que la tem-

293930



5
10
15
20
25
30

peratura de la mixtura se eleve por encima de 0°. La solución amarilla resultante fué agitada durante 30 minutos a 0° y luego durante otros 30 minutos sin enfriamiento exterior. Luego fué extraída con éter (3 x 150 ml.), quedando retenida la fase acuosa únicamente. Esta última fué llevada a pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y extraída rápidamente con éter (100 ml. en 3 porciones). Estos segundos extractos de éter, que contienen penicilina protegida con N, fueron lavados con agua (10 ml.) y luego extraídos con suficiente bicarbonato de sodio al 3% para producir una fase acuosa neutra, que fue separada y evaporada a temperatura y presión bajas. Se observó que el residuo (2 g.), mediante cromatografía de papel de una pequeña porción, contenía la sal de sodio de la penicilina protegida con N y una pequeña α -aminobutilpenicilina libre.

Con el fin de completar la separación del grupo N-arilideno, el producto antes mencionado fue disuelto en agua (50 ml.), puesto a pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y tratado con acetona suficiente para volver a disolver un precipitado inicial. La solución amarilla fue agitada durante 45 minutos y extraída entonces con éter (3 x 50 ml.) para separar el 2-hidroxi-1-naftaldeido. La fase acuosa incolora fue reajustada a pH 7 con bicarbonato de sodio y luego evaporada hasta quedar seca a baja temperatura y presión. La α -aminobutilpenicilina residual (1,6 g., después de su desecación sobre pentóxido de fósforo in vacuo) fue estimada de una pureza del 41% mediante análisis colorimétrico con hidroxilamina. La identidad del producto fue confirmada mediante cromatografía de papel.

EJEMPLO 2

Una solución caliente de 2-hidroxi-1-naftaldehído (10,5 g.) en etanol (50 ml.) fue añadida agitándola a una solución de ácido -amino fenilacético (9 g.) en 2N hidróxido de sodio (30 ml) y etanol (10 ml.). La mezcla fue agitada y calentada hasta que se redisolvió un precipitado

293930



inicial, entonces se enfrió rápidamente después del cual se separó un cuerpo sólido amarillo amorfo. Este producto fue recogido, lavado con éter, y cristalizado a partir de etanol para producir finos cristales amarillos de acetato N-(2-hidroxi-1-naftilmetileno)- α -aminofenil de sodio (13,5 g. punto de descomposición 228 a 230°).

Una suspensión de esta sal de sodio (3,25 g) en una mixtura de acetona seca (85 ml.) y dioxano (5 ml.) fue tratada con piridina (3 gotas) y enfriada a -5°. Se añadió clorocarbonato de etilo (0,95 ml.) y se agitó la mixtura a 0° durante 25 minutos, luego fue enfriada a -40° y filtrada para separar el cloruro de sodio. El líquido filtrado, que contenía el anhidrido mezclado, fue enfriado a -45° y agitado vigorosamente mientras una solución helada de ácido 6-aminopenicilánico (2,15 g.) en bicarbonato de sodio acuoso al 3% (28 ml.) se añadía lo más rápidamente posible, no permitiéndose que la temperatura de la mezcla excediera de 0°. La solución amarilla resultante fue agitada durante 30 minutos a 0° y luego durante 30 minutos mas sin enfriamiento exterior. Luego fue extraída con éter (2 x 100 ml.), quedando retenida la fase acuosa únicamente. Esta solución acuosa fue puesta a pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y que esté diluido con acetona suficiente para redissolver un precipitado inicial. La solución amarilla resultante fue conservada a la temperatura de la habitación durante 30 minutos, luego fue extraída con éter (3 x 100 ml.) para separar 2-hidroxi-1-naftaldehído.

La solución acuosa final fue puesta a pH 7 mediante la adición de bicarbonato de sodio y luego evaporada a baja temperatura y presión. La α -aminobencilpenicilina residual (2,2 g. después de su desecación sobre pentóxido de fósforo in vacuo) se estimó ser de una pureza del 43% mediante análisis colorimétrico con hidroxilamina.

EJEMPLO 3

Una suspensión de metionina-DL (7,5 g.) y 2-hidroxi-1-naftaldehído

-6- 293930



(9 g.) en etanol (150 ml.) fue refluída hasta que su disolución fue completa, luego la solución amarilla fue evaporada a presión reducida hasta dejar un residuo de metionina-DL-(2-hidroxi-1-naftilmetileno)-N (11 g.), que después de su recristalización a partir de etanol tenía un punto de fusión de 164 a 165° (descomposición).

Este aminoácido protegido con N (3 g.) fue acoplado ácido 6-aminopenicilánico (2,15 g.) por medio del procedimiento del anhídrido mezclado que se describe en el Ejemplo 1. La separación del grupo protector N se realizó entonces mediante hidrólisis con ácido suave y la mezcla reactiva fue elaborada como se describe en el Ejemplo 1 para producir α -amino- γ -metiltiopropil-penicilina (1,7 g.) que se estimó de una pureza del 39% en un análisis colorimétrico con hidroxilamina.

EJEMPLO 4

Una suspensión de acetato α -aminofenil-D(-) de sodio (12,4 g.) en etanol (100 ml.) fue tratada con salicilaldehído (7,5 ml.) y refluída durante 30 minutos para producir una solución amarilla clara. La cristalización se produjo al enfriarse y el producto fue recogido, lavado con etanol, y desecado in vacuo sobre pentóxido de fósforo hasta producir N-salicilidene α -aminofenilacetato de sodio (13,7 g.) punto de fusión 177-178° (descomposición).

Una suspensión del producto antes mencionado (2,8 g.) en dicloruro de metileno (35 ml.) fue enfriada a -5° y tratada con clorocarbonato de etilo (0,95 ml.) seguido de una gota de piridina. La mezcla fue agitada a 0° durante 10 minutos, luego enfriada a -15° y añadida a una solución helada de trietilamonio 6-aminopenicilánato (3,17 g.) en dicloruro de metileno (20 ml.). Se continuó agitando durante una hora mientras la mezcla alcanzaba la temperatura de la habitación y luego, después del filtraje, la solución amarilla clara ^{fué} agitada durante 30 minutos con ácido clorhídrico 2N (10 ml.). Las sucesivas capas fueron separadas y la fase acuosa fue ajustada a pH 6 por medio de hidróxido de sodio



5N, mantenido durante una hora a 0°, y filtrado para producir α -amino benzilpenicilina (1,35 g.). La identidad del producto fue confirmada por medio de cromatografía de papel, y el análisis alcalimétrico indicó que contenía 83% de penicilina anhidra.

EJEMPLO 5

El N-(5-clorosalicilideno) α -aminofenilacetato de sodio, punto de fusión 176-179° (descomposición), fue preparado como se indica en el Ejemplo 4 para el análogo salicilideno pero utilizando 5-clorosalicilaldehído (11,3 g.) en lugar de salicilaldehído.

La formación del anhídrido mezclado, uniéndose con trietilaménio 6-aminopenicilina y la hidrólisis ácida de la aminopenicilina protegida con N, fueron llevadas a cabo como se indica en el Ejemplo 4. En este caso, sin embargo, la α -aminobenzilpenicilina no se cristalizó; por tanto, la solución acuosa final fue evaporada a baja temperatura y presión. Una vez desecada in vacuo sobre pentóxido de fósforo, se comprobó mediante análisis de hidroxilamina, que contenía 35% de α -aminobenzilpenicilina. La identidad del producto fue confirmada por cromatografía de papel.

EJEMPLO 6

Una suspensión de norvalina-DL (4,7 g.) en etanol (200 ml.) fue tratada con 3,5-diclorosalicilaldehído (11,5 g.) y refluída hasta que resultó una solución amarilla clara. Al enfriarse se separó un producto cristalino y se obtuvo una nueva cantidad mediante la concentración del producto filtrado. La recrystalización de las dos cantidades combinadas a partir del etanol produjo N-(3,5-diclorosalicilideno)-DL-norvalina (8,5 g.), punto de fusión 109-111°.

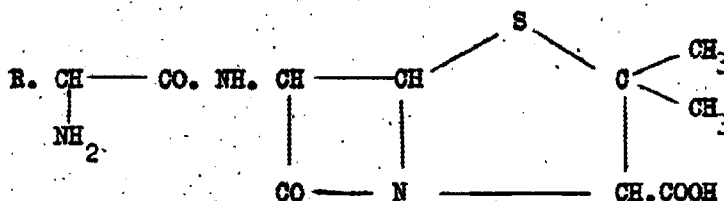
Este producto intermedio (2,9 g.) fue convertido en un anhídrido mezclado y unido con ácido 6-aminopenicilánico por el método del Ejemplo 1 para conseguir una sal de sodio bruta de la apropiada α -aminobutilpenicilina protegida con N (1,5 g.). Una porción hidrolisada con ácido



clorhídrico diluido produjo α -aminobutilpenicilina libre, identificada por medio de cromatografía de papel.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de penicilinas de la fórmula general:



y sales no tóxicas de las mismas, en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo heterocíclico, alquilo, arilo o aralquilo que pueden ser utilizados también como sustitutos, caracterizado el procedimiento por que comprende el acoplamiento de ácido 6-aminopenicilánico con el adecuado ácido carboxílico, sustituido con amino, protegido con N, que se prepara haciendo reaccionar el ácido carboxílico, sustituido por amino, con un aldehído, e hidrolizando a continuación la penicilina protegida por N que se forma:

2. Un procedimiento, como se reivindica en la reivindicación 1, en el que R es un grupo fenil.

3. Un procedimiento, como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2 en el que el aldehído empleado para formar el ácido carboxílico sustituido con amino protegido por N es un aldehído aromático heteroaromático que contiene un sustitutivo ortohidróxilo.

4. Un procedimiento, como se reivindica en la reivindicación 3, en el que el aldehído es 5-clorosalicilaldehído, 3,5-diclorosalicilaldehído, 2-hidroxi-1-naftaldehído o 3-hidropiridina-4-aldehído.

5. Un procedimiento, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual las penicilinas protegidas con N se preparan haciendo reaccionar ácido 6-aminopenicilánico con un anhídrido mezclado preparado mediante la reacción de ácido carboxílico susti-

2 3 30

27 NOV



tuido con amino protegido con N con un éster de ácido clorocarbónico.

6. Un procedimiento, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la penicilina protegida con N es hidrolizada con ácido mineral diluido.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PENICILINAS".

Todo conforme se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de nueve páginas escritas a máquina.

Madrid, 27 de Noviembre de 1.963

ALFONSO UNGRIA
P.P.

5

10

15

20

25

30