



1964

297247

297247

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DEL ÁCIDO 6-AMINO-PENICILÁNICO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.-G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . . -

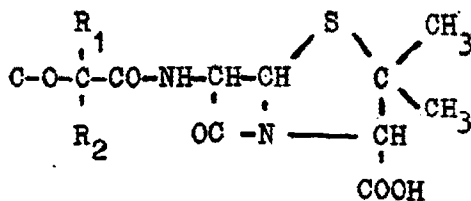
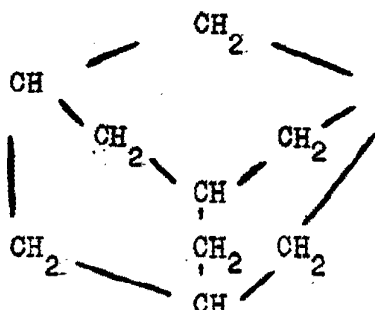
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido 6-amino-penicilánico, así como a estos derivados de utilidad quimioterapéutica.

5. Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula general I



37247



(I)

donde

R_1 significa hidrógeno, un radical alifático de 4 átomos de carbono a lo sumo, un radical cicloalifático de 6 átomos de carbono a lo sumo o un radical aromático monocíclico y

R_2 significa hidrógeno o un radical alquílico de 4 átomos de carbono a lo sumo, que también puede estar unido con R_1 formando un radical alifático bivalente con 2 a 7 miembros de cadena y 2 a 8 átomos de carbono,

10. y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, poseen extraordinaria actividad antibacteriana contra las bacterias grampositivas. Esta actividad se extiende también a las razas de estas bacterias que son resistentes a la penicilina G.

15. Todos estos compuestos son estables frente a los ácidos minerales: por ejemplo, en varias horas (3 a 10) de actuación de ácido clorhídrico acuoso de pH 2 a unos 20-25%,

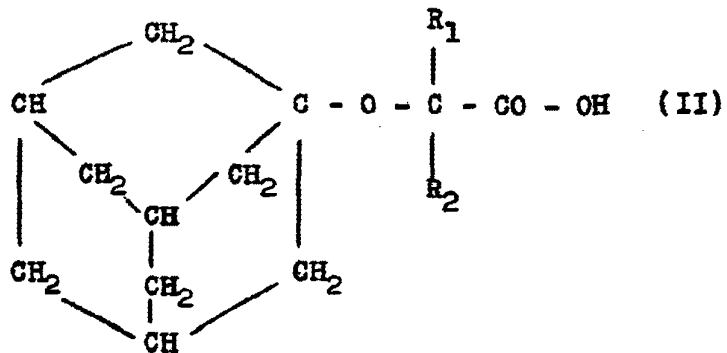


237247

se descompone menos de la mitad de la substancia activa.

Para preparar los compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar ácido 6-amino-penicilánico, o una sal de éste, con un compuesto que introduzca el radical de un ácido de la fórmula general II

10.



20.

donde R_1 y R_2 tienen el significado expuesto antes.

25.

Como compuestos de esta índole son aptos en particular los haluros, de preferencia cloruros y bromuros,



207247

- los anhídridos y los anhídridos mixtos en presencia de agentes combinadores de ácido, los ácidos libres en presencia de agentes combinadores de agua y asimismo las acidas y los ésteres activados, como por ejemplo
5. el éster p-nitrofenílico. En concepto de agentes combinadores de ácido entran particularmente en consideración en el procedimiento de este invento el bicarbonato, el carbonato o el hidróxido sódicos o potásicos en medio organicoacuoso, y asimismo las bases
 10. orgánicas terciarias como la trietilamina o la piridina en medio orgánico, por ejemplo en dioxano, tetrahydrofurano, acetona o cloroformo; y en concepto de agente combinador de agua, por ejemplo la dicitclohexil-carbodiimida. Por anhídridos mixtos de ácidos de la fórmula
 15. general II se entienden, por ejemplo, de una parte los anhídridos con ácidos alcánicos inferiores, en particular el ácido acético, y de otra parte los anhídridos con semiésteres de ácido carbónico, tales como los que se obtienen, por ejemplo, mediante reacción
 20. de ácidos de la fórmula general II con éster bencílico, éster p-nitro-bencílico, éster isobutílico, éster etílico, o éster alílico de ácido clorofórmico.

- Los productos de reacción se aislan de los medios reaccionales organicoacuosos procediendo, por ejemplo a
25. la acidificación en frío y a la recogida, en un disolvente



297247

inmiscible con el agua, del ácido 6-acilamino-penicilánico segregado.

5 . Del disolvente, el mencionado ácido puede extraerse, por ejemplo, con una solución acuosa de bicarbonato sódico o potásico, y la solución acuosa, así obtenida, de la sal sódica o potásica del ácido 6-acilamino-penicilánico se concentra, y de preferencia se liofiliza, en vacío y a temperaturas bajas. Para preparar sales con bases orgánicas pueden, por ejemplo, hacerse reaccionar estas últimas con los ácidos libres en disolventes orgánicos; o bien pueden juntarse en agua 10. las sales alcalinas de los ácidos con sales de las bases orgánicas, por ejemplo los clorhidratos, y separarse y secarse las sales precipitadas.

15. La preparación de los compuestos de la fórmula general II, o sea de los ácidos alfa-(adamanto-1-oxi)-acéticos substituidos de acuerdo con la definición de R_1 y R_2 , pueden efectuarse, por ejemplo, mediante reacción de 1-bromo-adamantano o de otro éster reactivo del 1-adamantanol con ésteres de ácido glicólico, ésteres alfa-substituidos del ácido glicólico 20. o ésteres alfa,alfa-disubstituidos de ácido glicólico, en presencia de una base orgánica terciaria como la piridina, la colidina o la trietilamina, en un exceso del éster que se hace reaccionar o de un disolvente orgánico apropiado, como por ejemplo éter dimetílico de dietilenglicol en caliente, e hidrólisis de los ésteres originados de ácido alfa-(adamanto-1-oxi)- 25. acéticos, eventualmente alfa-substituidos o alfa,alfa-disubstituidos, por ejemplo mediante calentamiento en una lejía alcalina alcohólica. Otro procedimiento para la preparación de dichos ésteres consiste en hacer reaccionar en caliente un 30. compuesto alcalinometálico del 1-adamantol con un éster de



297247

5. ácido alfa-bromo-acético, un éster de ácido alfa-cloro-acético o un éster de ácido alfa-tosiloxi-acético substituídos de acuerdo con la definición de R_1 y R_2 , en un disolvente orgánico apropiado como, por ejemplo, el éter dimetilico de dietilenglicol.

10. En los compuestos de las fórmulas generales I y II R_1 es, por ejemplo, hidrógeno, un radical alquílico inferior como el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario o isobutilo; un radical alquenílico como el radical alilo o metililo; un radical cicloalquílico o cicloalquenílico como el radical ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1- o 2-ciclohexenilo; un radical arílico o arílico substituído como el radical fenilo, p-tolilo, 3,4-dimetil-fenilo, p-fluoro-fenilo, o- o p-cloro-fenilo, p-bromo-fenilo, m- o p-trifluorometil-fenilo, p-metoxi-fenilo, p-etoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, m-nitro-fenilo, p-nitro-fenilo, o- o p-ciano-fenilo o p-metil-sulfonil-fenilo.

15. R_2 es, por ejemplo, hidrógeno, uno de los radicales alquílicos inferiores mencionados antes o, junto con R_1 , un radical de etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno o heptametileno o un radical de pentametileno substituído por metilo y/o isopropilo.

20. Las sales de ácido de la fórmula general I preparables según este invento son, por ejemplo, sales de sodio, potasio, amonio, magnesio o calcio o bien sales de bases orgánicas como la dietilamina, la trietilamina, la dietanolamina, la N-etil-dietanolamina, la pirrolidina, la piperidina, la N-etil-piperidina, la 1-(beta-hidroxi-etil)-piperidina, la morfolina, la procaína, la bencilamina, la dibencilamina, la 1-

25.

30.



297247

fenil-propil-(2)-amina y otras aminas que hallan frecuente empleo para la preparación de sales penicilánicas.

Los ejemplos que siguen explican con mayor detalle la preparación de los nuevos derivados del ácido 6-amino-penicilánico. En estos ejemplos, las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

5.

EJEMPLO 1.

Alfa-adamanto-1-oxi-acético

10. a) Se hierven en reflujo durante 15 horas 16 g (75 milimoles) de 1-bromo-adamantano con 80 cc de éster n-butílico de ácido glicólico y 10 cc de colidina. Después de destilar a 86^o/16 Torr el éster de ácido glicólico excedente, se disuelve el producto reaccional en 500 cc de éter, se sacude la solución por 3 veces con 500 cc de agua cada vez, una vez con 500
15. cc de ácido clorhídrico 0,5-n y por último se lava otra vez con 500 cc de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El éster n-butílico bruto de ácido alfa-(adamantano-1-oxi)-acético que queda se hierve en reflujo durante 12 horas en 500 cc de etanol con 25 gr de lejía sódica y 50 cc de agua.
20. Luego se evapora el etanol, se mezcla el residuo con 500 cc de agua, carbón activo e Hyflo (tierra de diatomáceas molida), se hierve todo ello brevemente y, después de filtración y enfriamiento hasta 0^o, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La filtración y el lavado con agua dan 13 g de ácido bruto, de
25. punto de fusión 120-130^o.

Después de recristalización a partir de ciclohexano, se obtienen 11 g (72% de la teoría) de ácido alfa-(adamantano-1-oxi)-acético, en forma de cristales blancos, de punto de



307247

fusión 129-132°.

- b) 0,97 g de ácido (adamanto-1-oxi)-acético y 0,7 cc de trietilamina se disuelven en 12 cc de dioxano y 10 cc de acetona y se enfría hasta 0-5°. A ello se añaden, a gotas,
5. 0,63 cc de éster isobutilico de ácido clorofórmico disuelto en 5 cc de dioxano; se agita el conjunto durante 15 minutos a 0° y luego se filtra para separar del clorhidrato de trietilamina. Al filtrado, que se ha enfriado hasta 0°, se agrega una solución de 1,16 g de ácido 6-aminopenicilánico al 86,1%, en 10
10. cc de agua, y 1 cc de trietilamina. Se agita la solución reaccional a temperatura ambiente durante 60 minutos. Luego se añaden 10 cc de agua que contiene 1 g de bicarbonato sódico y se lava el conjunto por 2 veces con 25 cc de éter cada vez. Se recubre la fase acuosa con 20 cc de metil-isobutil-cetona y se ajusta a pH 2,1 con ácido sulfúrico 10-n. Al agitar, la mayor parte del producto de la reacción pasa como ácido libre a
15. la fase orgánica. Se separan las capas y se extrae la parte acuosa por dos veces todavía con 5 cc de metil-isobutil-cetona cada vez. Se combinan todos los extractos de metil-isobutil-cetona, se lavan con 5 cc de agua y se secan con sulfato
20. sódico. Luego se sacude la solución de metil-isobutil-cetona con solución de bicarbonato sódico al 3% hasta que la parte acuosa llega al pH 6,8-7,0. Se separan las fases y se sacude la fase orgánica, una vez más, con 5 cc de agua. Las porciones
25. acuosas combinadas se lavan con 25 cc de éter y se liberan del éter disuelto, en el evaporador giratorio. La solución así obtenida, límpida y casi incolora, de la sal sódica de (adamanto-1-oxi)-metil-penicilina se concentra o liofiliza en alto vacío, a temperatura baja. El producto, un polvo blanco voluminoso,
30. inhiben el crecimiento del Staphylococcus aureus NCTC 7447 (Na-



337247

tional Collection of Type Cultures, Inglaterra), en la prueba de incorporación en agar, en concentración menor de 0,01 microgramos por cc.

EJEMPLO 2.

5. a) 1,14 g de ácido alfa-(adamanto-1-oxi)-propiónico (= 10% de exceso en relación al ácido 6-amino-penicilánico; preparación de modo análogo al del ejemplo 1; punto de fusión, 110-112°, a partir de bencina) se disuelven en 5 cc de cloruro de tionilo y se hierven en reflujo durante 30 minutos. Se
10. evapora en vacío el exceso de cloruro de tionilo, se disuelve el residuo en benceno y se vuelve a evaporar. Se seca el residuo una hora en alto vacío y seguidamente el cloruro bruto de ácido se emplea sin purificar para la reacción siguiente.
15. b) 1,16 g de ácido 6-aminopenicilánico al 86,1% se disuelven en 25 cc de agua que contienen 3 g de bicarbonato sódico y se enfría hasta 0-5°. A ello se añade a gotas el cloruro de ácido preparado antes, en 20 cc de acetona. Terminada la adición, que requiere unos 10 minutos. se aparta el baño de hielo y se agita la mezcla reaccional 60 minutos a temperatura ambiente. Luego se extrae la solución con 2 x 10 cc
20. de éter y a continuación se recubre con 20 cc de metil-isobutil-cetona. Mediante adición a gotas de ácido sulfúrico 10-n, se ajusta a 2,1 el pH de la fase acuosa. El ácido libre de alfa-(adamanto-1-oxi)-etil-penicilina que entonces se precipita
25. pasa a la fase orgánica. Se separan las capas y se extrae la fase acuosa, por dos veces, con 5 cc de metil-isobutil-cetona cada vez. Se combinan las soluciones de metil-isobutil-cetona



97247

y se las lava con 5 cc de agua. A continuación se obtiene, de igual manera que se ha descrito en el ejemplo 1, la sal alcalina de alfa-(adamanto-1-oxi)-etil-penicilina. Este producto inhibe el crecimiento del *Staphylococcus aureus* NCTC 7447, en la prueba de incorporación en agar. en una concentración de 0,1 microgramos por cc. La penicilina que se prepara a partir del ácido ópticamente activo (punto de fusión 95-100°; $[\alpha]_D^{26}$ 46,3°; C = 1,58 en etanol) tienen las mismas propiedades que la obtenida del racemato.

5.

10.

EJEMPLO 3.

a) A partir de 1,29 g de ácido alfa-(adamanto-1-oxi)-beta-metil-butílico (= 10% de exceso en relación al ácido 6-aminopenicilánico; preparación análoga a la del ejemplo 1, a; punto de fusión, 96-98° a partir de hexano/ciclohexano) se prepara el cloruro de ácido de la misma manera que se ha expuesto en el ejemplo 2.

15.

b) 1,16 g de ácido 6-aminopenicilánico al 86,1% se suspenden en 30 cc de cloroformo anhidro y 2 cc de trietilamina y se agitan durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se filtra la solución y se enfría el filtrado hasta 0°. Se ins-tila en el curso de 5 minutos el cloruro de ácido, disuelto en 10 cc de cloroformo, y se agita la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante una hora.

20.

La solución límpida, de color amarillo claro, se concentra en el evaporador giratorio (temperatura del baño de agua, 25°) y el residuo se recoge en 30 cc de agua y 50 cc de metil-isobutil-cetona. Se ajusta, con ácido sulfúrico 10-n y agitando, el pH de la porción acuosa a 2,1 y se separan las fa-ses. La capa acuosa se extrae con 5 cc de metil-isobutil-ceto-

25.

na. Por sacudimiento con solución de carbonato sódico al 3%, se

30.

297247



5. obtiene de la manera que se ha descrito en el ejemplo 2 la sal sódica de alfa-(adamanto-1-oxi)-isobutil-penicilina. El producto, un polvo blanco y amorfo, examinado por microanálisis y titulación yodimétrica resulta puro en el 85-90%. En la prueba de incorporación en agar muestra las siguientes concentraciones inhibitoras mínimas respecto al Staphylococcus (R = muy resistente, r = poco resistente, s = sensible a la penicilina G):

- 1 Raza de Staphylococcus
- 2 Concentración en microgramos/cc

10. En el espectro infrarrojo (bromuro potásico) la sustancia muestra una banda intensa en 5,65 micras, que es típica del anillo beta-lactámico.

15. Si en lugar de 1,29 g de ácido alfa-(adamanto-1-oxi)-beta-metil-butírico, que constituye un racemato, se toma la misma cantidad de uno de los dos antípodas, se obtienen las alfa-(adamanto-1-oxi)-isobutil-penicilinas ópticamente puras.

EJEMPLO 4.

20. La sal N-etil-piperidínica de la alfa-(adamanto-1-oxi)-isobutil-penicilina se obtiene, por ejemplo, de la manera siguiente:

25. Se disuelven en 10 cc de agua 300 mg de la sal sódica de alfa-(adamanto-1-oxi)-isobutil-penicilina y se recubren con 40 cc de éter. Se enfría el conjunto en hielo y se acidifica la solución acuosa con agitación (pH 2,1). Se separan las capas y se extrae la capa acuosa con 5 cc de éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan por dos veces con 3 cc de agua cada vez y se secan con sulfato sódico. Se enfría la se-

297247



lución hasta temperatura de -15° a -20° y se le añade una solución de 70 mg de N-etil-piperidina en 30 cc de éter. Se libera de las aguas madres, por medio de centrifugación, la sal N-etil-piperidínica precipitada en gotitas finas y se la disuelve en 5 cc de dioxano. Se vuelve a eliminar el dioxano a temperatura baja y en alto vacío, con lo que queda un polvo blanco, higroscópico. En los ensayos in vitro, este polvo manifiesta la misma actividad que la sal sódica correspondiente (véase el ejemplo 3).

5.

EJEMPLO 5.

10.

La sal 1-fenil-propil-(2)-amónica de la alfa-(adamanto-1-oxi)-isobutil-penicilina se obtiene fácilmente y en forma pura del modo que sigue:

Se disuelve en 3 cc de agua 300 mg de la sal sódica de alfa-(adamanto-1-oxi)-penicilina y se enfría en baño de hielo: Se añade a gotas una solución de 115 mg de clorhidrato de 1-fenil-propil-(2)-amina en 3 cc de agua. El precipitado blanco y floculento que se origina de inmediato es separado por centrifugación o rápida succión de las aguas madres. Se le disuelve en benceno absoluto y se liofiliza la solución. El polvo blanco que así se obtiene en rendimiento casi cuantitativo es moderadamente soluble en agua, pero fácilmente soluble en los disolventes orgánicos. Contra los estafilococos tienen la misma actividad (en los ensayos in vitro) que la sal sódica correspondiente (véase el ejemplo 3).

15.

20.

EJEMPLO 6.

De manera análoga a la expuesta en los ejemplos 1 a 3, se preparan, a partir de los materiales de partida correspondientes, las siguientes penicilinas:

25.

297247



- 58
- a) alfa-(adamanto-1-oxi)-n-propil-penicilina,
 - b) alfa-(adamanto-1-oxi)-n-isopropil-penicilina,
 - c) alfa-(adamanto-1-oxi)-n-amil-penicilina,
 - d) alfa-(adamanto-1-oxi)-isoamil-penicilina,
 - e) alfa-(adamanto-1-oxi)-ciclopentil-metil-penicilina,
 - f) alfa-(adamanto-1-oxi)-bencil-penicilina,
 - g) alfa-(adamanto-1-oxi)-butilo sec.-penicilina,
 - h) alfa-(adamanto-1-oxi)-n. butil-penicilina,
 - i) alfa-(adamanto-1-oxi)-p--clorobencil-penicilina, y
10. j) $\overline{\text{I}}$ -(adamanto-1'-oxi-ciclopent-1-il)-penicilina.

En el espectro infrarrojo, todos estos compuestos contienen una banda intensa en 5,62-5,65 micras (bromuro potásico).

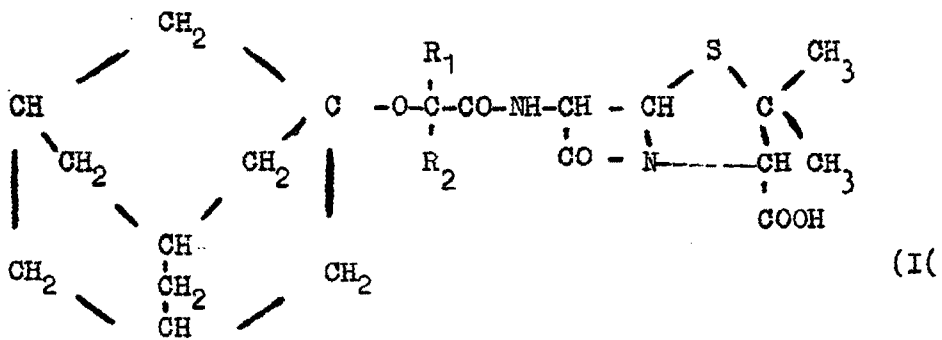
15. Las concentraciones inhibitoras mínimas de todas estas penicilinas contra el *Staphylococcus aureus* NCTC 7447 son, en los ensayos in vitro, de 0,1 microgramos por cc o inferiores.



NOTA 257247

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 2855/63 del 6 de Marzo de 1963:

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido 6-amino-penicilánico, caracterizado por prepararse compuestos de la fórmula general I



donde

- 10. R_1 significa hidrógeno, un radical alifático de 4 átomos de carbono a lo sumo, un radical cicloalifático de 6 átomos de carbono a lo sumo o un radical aromático monocíclico y
- R_2 significa hidrógeno o un radical alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo, que también puede estar unido con R_1 formando un radical alifático bivalente con 2 a 7 miembros de cadena y 2 a 8 átomos de carbono,

