

323103

15



323103

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 NUEVAS PENICILINAS".

a favor de

BEECHAM GROUP LIMITED

domiciliado en Beecham House, Great West Road,

BRENTFORD, MIDDLESEX, INGLATERRA.

PRIORIDAD: de la solicitud de patente británica
nº 6570 del 16 de febrero de 1.965.

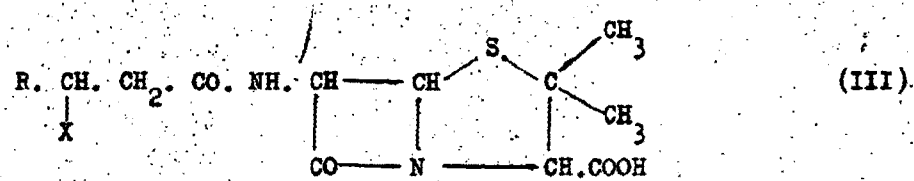


323103

1 tiene nitrógeno que subsiguientemente es convertido en un grupo amino primario.

La conversión del grupo que contiene nitrógeno X de la penicilina intermediaria

5



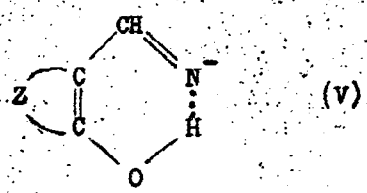
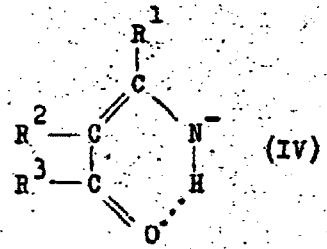
10 en un grupo amino primario puede llevarse a cabo por hidrogenación o hidrólisis, bien entendido que ambos procesos deben realizarse en condiciones suficientemente suaves para que no se rompa el sensible anillo β -lactama.

15 El derivado reactivo del ácido (II) puede ser el haluro de ácido, una azida, un anhídrido, un anhídrido mixto o el reactivo intermedio formado a partir del ácido y carbodimida o carbonildiimidazol.

20 Entre los ejemplos de grupo X conteniendo nitrógeno que, en la penicilina intermediaria (III), pueden ser convertidos en el grupo amino primario mediante un procedimiento de hidrogenación catalítica se encuentran el grupo azido, el grupo benciloxicarbonilamino y los grupos benciloxicarbonilamino sustituidos.

25 Entre los ejemplos de grupo X que pueden ser convertidos en un grupo amino primario mediante un proceso de hidrólisis ácida suave se encuentran los grupos enamino de fórmula general (IV), o modificaciones tautómeras de los mismos, y grupos o-hidroxiarilidenamino de fórmula general (V), o modificaciones tautómeras de los mismos.

30





323103

1 En las estructuras (IV) y (V) las líneas de puntos representan
enlaces de hidrógeno. En la estructura (IV), R^1 es un grupo alquilo in-
ferior, R^2 es un átomo de hidrógeno o junto con R^1 completa un anillo
5 carbocíclico y R^3 es un grupo alquilo inferior, arilo o alcoxi infe-
rior. En la estructura (V), Z representa el residuo de un anillo bencé-
nico o naftalénico sustituido o no sustituido.

En otro procedimiento más de la presente invención, el grupo X
que contiene nitrógeno es un grupo amino con un protón adicionado NH_3^+ .
En tal procedimiento, la mejor forma de llevar a cabo la reacción del
10 ácido 6-aminopenicilánico y un derivado reactivo de ácido es en medio
ácido débil, liberándose el grupo amino primario al final de la reac-
ción simplemente por neutralización de la mezcla. Por lo tanto, la β -
amino- β -feniletilpenicilina puede prepararse por acilación del ácido
6-aminopenicilánico con hidrocioruro de cloruro de β -amino- β -fenil-
15 propionilo.

Las nuevas penicilinas del presente invento pueden existir to-
das ellas en dos formas epímeras y ha de entenderse que la invención
incluye ambas formas D y L, así como la mezcla DL.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención:

20 Ejemplo 1

Acido 6-(β -amino- β -fenilpropionamido) penicilánico

(a) Una solución de ácido β -amino- β -fenilpropiónico (33,0 g) e hi-
dróxido sódico (24,0 g) en agua (2,5 litros) se enfría a $10^\circ C$ y se agi-
ta vigorosamente mientras se añade gota a gota en el intervalo de una
25 hora una solución de cloroformato de bencilo en tolueno (75 ml, conte-
niendo 0,7 g/ml). La mezcla se agita durante una hora más a la tempera-
tura ambiente y después se lava con éter dietílico (tres porciones de
1 litro). El éter dietílico se separa por evaporación de la solución
que a continuación se añade gota a gota con agitación sobre ácido clo-
30 rhídrico 5 N (500 ml). El precipitado blanco que se forma se filtra,



15

323103

- 1 se lava bien con agua y se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo y después se recrystaliza en etanol para dar ácido β -benciloxicarbonil-amino- β -fenilpropiónico (44,0 g), p.f. 124-125 °C. (Encontrado: C, 68,5; H, 5,6; N, 4,4. $C_{17}H_{17}O_2N$ requiere C, 68,2; H, 5,7; N, 4,7).
- 5 (b) Se disuelve ácido β -benciloxicarbonil-amino- β -fenilpropiónico (11,97 g) y trietilamina (5,6 ml) en acetona seca (120 ml) y se enfría a -5 °C. La solución se agita mientras se añade en una porción cloro-formato de etilo (3,82 ml). Aparece inmediatamente un precipitado blanco. La mezcla se agita a -5 °C durante 15 minutos, después se enfría a
- 10 -15 °C y se añade en una porción una solución de ácido 6-aminopenicilánico (8,65 g) y trietilamina (5,6 ml) en agua (40 ml), que se ha enfriado a 0 °C. La solución clara se deja en reposo durante cuarenta minutos sin refrigeración externa. La acetona se separa a baja presión y a una temperatura inferior a 20 °C. La solución acuosa residual se acidu-
- 15 la hasta pH 2 con ácido clorhídico 5 N y se extrae con isobutilmetilcetona (tres porciones de 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (dos porciones de 100 ml) y después se clarifican por filtración a través de un papel de filtro siliconado. A continuación se añade esta solución gota a gota, con agitación, sobre una solución 2 N
- 20 de 2-etilhexoato sódico en isobutilmetilcetona (20 ml) que ha sido diluida con éter dietílico seco (1,5 litros). El precipitado blanco que se forma se filtra y se lava bien con éter dietílico seco y se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo para dar 6-(β -benciloxicarbonil-amino- β -fenilpropionamido) penicilanato sódico.
- 25 Los procedimientos de ensayo alcalimétrico y con hidroxilamina indican que este producto es casi puro.
- (c) Se suspende en agua (250 ml) paladio al 5 % en carbón activo (25 g) y se sacude en atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente y presión atmosférica durante una hora. A continuación se añade sobre
- 30 esta mezcla una solución de 6-(β -benciloxicarbonil-amino- β -fenilpro-



323103

1 pionamido) penicilanato sódico (5 g) en agua (100 ml) y se continúa sa-
cudiendo en atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se añade otra por-
ción más de paladio al 5 % en carbón activo (10 g) en agua (100 ml) y
5 se continúa sacudiendo en atmósfera de hidrógeno durante otros 20 mi-
nutos. Entonces se filtra la mezcla y el catalizador recogido se lava
bien con agua. El filtrado y las aguas de lavado combinados se lleva a
pH 7 con ácido clorhídrico 5 N y se evapora a sequedad a presión baja
y temperatura inferior a 20 °C y finalmente se seca a vacío sobre pen-
tóxido de fósforo para dar un sólido blanco (3,5 g) que contiene ácido
10 6(β -amino- β -fenilpropionamido) penicilánico.

En cromatografía de papel da una zona única de actividad anti-
biótica, con un valor R_f diferente del del material de partida.

Los procedimientos de ensayo alcalimétrico y con hidroxilamina
indican que el producto tiene una pureza del 70 %.

15

Ejemplo 2

Acido 6- β -amino- β -(p-hidroxifenil) propionamido 7 penicilánico

(a) Una solución de ácido β -amino- β -(p-hidroxifenil) propiónico
(10,0 g) e hidróxido sódico (16 g) en agua (3,0 litros) se agita vigo-
rosamente mientras se añade gota a gota, en un intervalo de 30 minutos
20 y a la temperatura ambiente, una solución de cloroformato de bencilo
en tolueno (31 ml, conteniendo 0,84 g/ml). La mezcla se agita durante
tres horas más y después se lava con éter dietílico (tres porciones de
un litro). El éter dietílico disuelto se separa por evaporación de la
solución que a continuación es vertida gota a gota con agitación sobre
25 ácido clorhídrico 5 N (500 ml). La goma de color castaño que se forma
se separa por decantación, se lava con agua y se seca al aire dando un
sólido de color pardo. Este sólido se recristaliza primero en benceno
y después en etanol dando ácido β -benciloxicarbonilamino- β -(p-bencil-
oxicarboniloxifenil) propiónico (10,2 g) en forma de sólido blanco cris-
30 talino, p.f. 107-108 °C.



323103

15.

1 (Encontrado: C, 67,1; H, 5,0; N, 2,8. $C_{25}H_{23}NO_7$ requiere C, 66,8; H, 5,2; N, 3,1 %).

(b) Se disuelven en acetona seca (30 ml) ácido β -benciloxicarbonil-amino- β -(p-benciloxicarboniloxifenil) propiónico (4,5 g) y trietilami-
5 na (1,4 ml) y se enfría a $-10^{\circ}C$. La solución se agita mientras se añade, en una porción, cloroformato de etilo (0,95 ml). La mezcla se agita a $-10^{\circ}C$ durante 20 minutos, después se enfría a $-15^{\circ}C$ y se añade, en una porción, una solución de ácido 6-aminopenicilánico (2,16 g) y trietilamina (1,4 ml) en acetona (15 ml) y agua (15 ml) que ha sido en-
10 friada a $0^{\circ}C$. La solución clara se deja en reposo 30 minutos sin enfriar externamente. La acetona se separa a presión baja y una temperatura inferior a 20° . El residuo viscoso se diluye con agua (30 ml), se cubre con isobutilmetilcetona (30 ml) y se agita vigorosamente mientras se acidula con ácido clorhídrico diluido hasta pH 2,5. A continuación se separan las dos fases y la fase isobutilmetilcetona se lava con
15 agua (dos porciones de 25 ml) y después con salmuera saturada (dos porciones de 30 ml), clarificando a continuación por filtración a través de papel de filtro siliconado. Entonces se añade esta solución gota a gota, con agitación, sobre una solución 2 N de 2-etilhexoato sódico en isobutilmetilcetona (5 ml) que ha sido diluida con éter dietílico seco
20 (1,5 litros). El precipitado blanco que se forma se filtra, se lava bien con éter dietílico seco y se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo dando 6- β -benciloxicarbonilamino- β -(p-benciloxicarboniloxifenil)-propionamido] penicilanato sódico.

25 Los procedimientos de ensayo alcalimétrico y con hidroxilamina indican que este producto es casi puro.

(c) Se suspende en agua (150 ml) paladio al 5 % en carbonato cálcico (25 g) y se sacude la suspensión en atmósfera de hidrógeno, a la temperatura ambiente y presión atmosférica, durante una hora. A conti-
30 nuación se añade sobre esta mezcla una solución de 6- β -benciloxicar-

323103



1 bonilamino- β -(p-benciloxicarboniloxifenil)-propionamido] penicilاناتو
sódico (5 g) en agua (100 ml) y se continúa sacudiendo durante una hora
en atmósfera de hidrógeno. A continuación se filtra la mezcla y el ca-
talizador recogido se lava bien con agua. Los filtrados combinados se
5 llevan a pH 7 con unas pocas gotas de ácido clorhídrico diluido y se
evapora a sequedad a baja presión y temperatura inferior a 20°, secan-
do finalmente a vacío sobre pentóxido de fósforo para dar un sólido de
color de ante (2,7 g) que contiene ácido 6- β -amino- β -(p-hidroxife-
nil)-propionamido] penicilánico.

10 En cromatografía de papel da una zona única de actividad anti-
biótica con un valor R_F distinto del del material de partida.

Los procedimientos de ensayo manométrico (penicilinasas) y con
hidroxilamina indican que el producto tiene una pureza del 75 %.

Ejemplo 3

15 Acido 6- β -amino- β -(p-metoxifenil)-propionamido] penicilánico

(a) Se disuelve en agua (25 ml) mediante la adición de solución 2 N
de hidróxido sódico (25 ml) el ácido β -amino- β -(p-metoxifenil) pro-
pionico (8,7 g). La solución se filtra y se evapora a sequedad y el re-
siduo se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo.

20 El sólido blanco se suspende en alcohol etílico (600 ml), se
añade acetoacetato de etilo (6,34 ml) y la mezcla se calienta a refluo-
jo durante dos horas. A continuación se filtra la mezcla todavía ca-
liente y al enfriar el filtrado cristaliza un sólido blanco. Se filtra,
se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo y después se recrystaliza
25 en alcohol etílico dando β -(1-etoxicarbonilpropen-2-il)-amino- β -(p-
metoxifenil) propionato sódico, con una molécula de etanol de orista-
lización, en forma de agujas blancas (7,5 g), p.f. 210-212 °C.

(Encontrados: C, 57,4; H, 7,0; N, 3,9; Na, 5,6. $C_{18}H_{25}NO_6$ Na re-
quiere C, 57,7; H, 6,7; N, 3,7; Na, 6,1 %).

30 (b) Se disuelve cloroformato de etilo (0,95 ml) en acetona seca (35



15

323103

1 ml) y se enfría a -15°C . A esta solución se añade una gota de N-metil-
morfolina y etanolato de β -(1-etoxicarbonilpropen-2-il)-amino- β -(p-
metoxifenil)-propionato sódico (3,74 g) y la mezcla se agita a -15° du-
rante 20 minutos. Se añade en una porción una solución de ácido 6-ami-
5 nopenicilánico (2,16 g) y trietilamina (1,4 ml) en agua (15 ml) y ace-
tona (15 ml) que ha sido enfriada a -5°C . La solución clara se deja en
reposo durante una hora sin enfriar exteriormente. Entonces se elimina
la acetona a presión baja y temperatura inferior a 20° . La fase acuo-
sa residual se cubre con isobutilmetilcetona (20 ml) y se mantiene a
10 pH 2 con ácido clorhídrico concentrado mientras se agita durante 20 mi-
nutos. Se separan las dos fases y la fase acuosa se lleva a pH 5 con
solución 10 N de hidróxido sódico. La solución se evapora a sequedad a
presión baja y temperatura inferior a 20° y finalmente se seca a vacío
sobre pentóxido de fósforo. El sólido blanco producido se tritura con
15 cloruro de metileno seco (30 ml) para separar el hidrocloruro de tri-
etilamina quedando ácido 6- β -amino- β -(p-metoxifenil)-propionamido- β -
penicilánico (3,1 g). En cromatografía de papel da una zona única de
actividad antibiótica.

Los procedimientos de ensayo manométrico (penicilinas) y con
20 hidroxilamina indican que el producto tiene una pureza del 40 %.

Ejemplo 4

Acido 6- β -amino- β -(2-tienil)-propionamido- β penicilánico

(a) Se disuelve en agua (50 ml) mediante la adición, con agitación,
de solución 2 N de hidróxido sódico (25 ml) ácido β -(2-tienil)- β -
25 aminopropiónico (8,65 g). A continuación se filtra la solución y se eva-
pora a sequedad, secando el residuo a vacío sobre pentóxido de fósforo.
Después se suspende el sólido blanco en 180 ml de etanol, se añade ace-
toacetato de etilo (6,34 ml) y se calienta a reflujo la mezcla durante
dos horas. La solución casi clara se filtra todavía caliente y al en-
30 friar el filtrado cristaliza un sólido blanco. Se filtra y se seca a



15

323103

1 vacío sobre pentóxido de fósforo y después se recristaliza en metanol dando β -(1-etoxicarbonilpropen-2-il)-amino- β -(2-tienil)-propionato sódico, con una molécula de metanol de cristalización (5,7 g), p.f. 84-86 °C.

5 (Encontrado: C, 49,9; H, 6,1; N, 4,3; S, 9,7; Na, 6,6.

$C_{14}H_{20}NO_5Na$ requiere C, 49,8; H, 6,0; N, 4,2; S, 9,5; Na, 6,8 %).

(b) Se disuelve cloroformato de etilo (0,95 ml) en acetona seca (35 ml) y se enfría a -15 °C. A esta solución se añade entonces una gota de N-metilmorfolina y metanolato de β -(1-etoxicarbonilpropen-2-il)-amino- β -(2-tienil)-propionato sódico (3,37 g) y se agita la mezcla a -15° durante 20 minutos. Se añade en una porción una solución de ácido 6-aminopenicilánico (2,16 g) y trietilamina (1,4 ml) en agua (15 ml) y acetona (15 ml) que ha sido enfriada a -5°. La solución clara se deja en reposo durante una hora sin enfriar externamente. A continuación se separa la acetona a presión baja y temperatura inferior a 20°. La fase acuosa residual se cubre con isobutilmetilcetona (20 ml) y se mantiene a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado mientras se agita durante 20 minutos. Se separan las dos fases y la fase acuosa se lleva a pH 5 con solución 10 N de hidróxido sódico. La solución se evapora a sequedad a presión reducida y temperatura inferior a 20° y finalmente se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo. El sólido blanco producido se tritura con cloruro de metileno seco (30 ml) para eliminar el hidrocloruro de trietilamina quedando ácido 6- β -amino- β -(2-tienil)-propionamido penicilánico.

25 En cromatografía de papel da una zona única de actividad anti-biótica. Los procedimientos de ensayo manométrico (penicilinas) y con hidroxilamina indican que el producto tienen una pureza del 40 %.

Ejemplo 5

Acido 6- β -amino- β -(m-aminofenil)-propionamido penicilánico

30 Se disuelven en agua (1,2 l) ácido β -amino- β -(m-aminofenil)-



323103

1 propiónico (4,6 g) e hidróxido sódico (4 g), se enfría la solución a
10° y se mantiene a esta temperatura mientras se añade gota a gota, con
vigorosa agitación y durante un periodo de 15 minutos, una solución de
5 cloroformato de bencilo en tolueno (11 ml conteniendo 0,84 g/ml). La
mezcla se agita durante tres horas a la temperatura ambiente, después
se lava con éter dietílico (dos porciones de 500 ml) y el éter dietílico
disuelto se separa haciendo burbujear una corriente de aire a través
de la solución. A continuación se añade ésta, gota a gota y con agita-
ción, sobre ácido clorhídrico 5 N. (200 ml). El sólido que precipita se
10 filtra, se lava bien con agua y se seca a vacío sobre pentóxido de fós-
foro. Después se recrystaliza este producto en alcohol etílico dando
ácido β -benciloxicarbonilamino- β -(m-bencilcarbonilaminofenil)-propió-
nico (4,5 g) en forma de plaquitas de color castaño claro, p.f. 126-
128°.

15 (Encontrado: C, 67,2; H, 5,6; N, 6,3. $C_{25}H_{24}N_2O_6$ requiere C,
66,9; H, 5,4; N, 6,3 %).

(b) Se disuelven en acetona seca (40 ml) ácido β -benciloxicarbonil-
amino- β -(m-benciloxicarbonilaminofenil)-propiónico (4,5 g) y trietil-
amina (1,4 ml) y se enfría a -15°. A continuación se añade cloroforma-
to de etilo (0,95 ml) y la mezcla se agita a -15° durante 20 minutos.
20 Precipita un sólido blanco. Se añade en una porción una solución de
ácido 6-aminopenicilánico (2,16 g) y trietilamina (1,4 ml) en agua (15
ml) y acetona (15 ml) que ha sido enfriada a 0°. Entonces se deja en repo-
so durante una hora la solución clara, sin enfriar externamente. La
25 acetona disolvente se elimina entonces a presión reducida y temperatu-
ra inferior a 20°. La fase acuosa residual se cubre con isobutilmetil-
cetona (30 ml) y se lleva a pH 2 con ácido clorhídrico diluido, con vi-
gorosa agitación. Se separan las dos fases y la fase orgánica se lava
con agua (dos porciones de 30 ml) y salmuera saturada (dos porciones
30 de 30 ml), después se clarifica por filtración a través de papel de



323103

1 filtro siliconado y se añade gota a gota, con agitación, sobre solución
2 N de 2-etilhexoato sódico en isobutilmetilcetona (5 ml) que ha sido
diluída con éter dietílico (1,5 litros). El sólido blanco que precipita
se separa por centrifugación, se lava con éter dietílico seco y se seca
5 a vacío sobre pentóxido de fósforo, dando un sólido blanco (5,8 g) que
contiene 6- β -benciloxicarbonilamino- β -(m-benciloxicarbonilaminofenil)-propionamido] penicilinato sódico.

Los procedimientos de ensayo manométrico (penicilinas) y con hidroxilamina indican que el producto tiene una pureza del 75 %.

10 (c) Se suspende en agua (200 ml) paladio al 5 % en carbonato cálcico (14 g) y la suspensión se sacude en atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente y presión atmosférica durante una hora. Sobre esta suspensión se añade entonces una solución de 6- β -benciloxicarbonilamino- β -(m-benciloxicarbonilaminofenil)-propionamido] penicilinato sódico (4,7 g) en agua (200 ml) y se continúa sacudiendo en atmósfera de
15 hidrógeno durante una hora. Entonces se filtra la mezcla y el catalizador recogido se lava bien con agua. Los filtrados combinados se llevan a pH 5 con ácido clorhídrico diluido, se evapora a sequedad a presión reducida y temperatura inferior a 20° y finalmente se seca a vacío
20 sobre pentóxido de fósforo, dando un sólido que contiene ácido 6- β -amino- β -(m-aminofenil)-propionamido] penicilánico (2,0 g).

En cromatografía de papel da una zona única de actividad anti-biótica con un valor R_f diferente del del material de partida.

25 Los procedimientos de ensayo manométrico (penicilinas) y con hidroxilamina indica que el producto tiene una pureza del 30 %.

Ejemplo 6

Resolución del ácido β -benciloxicarbonilamino- β -fenilpropiónico

30 Se disuelven en etanol hirviendo (26 : 1) el ácido racémico (1.040 g) preparado en la forma descrita en el Ejemplo 1 (a) y quinina (1,284 g conteniendo 12,1 % de agua). La solución se enfría y se rasca,



323103

- 1 después, al cabo de 38 horas a 5°, se recoge el producto cristalino y se trata como se indica en (a). Las aguas madres se reservan para posterior tratamiento como se indica en (b).
- (a) La sal de quinina cruda (915 g, p.f. 153-156°) se cristaliza 3
 5 veces en etanol hasta rotación constante, formando aglomerados de agujas (531 g), p.f. 162,5-163°, $[\alpha]_D^{20} -89,8^\circ$ (c 1 en etanol). (Encontrado: C, 70,9; H, 6,6; N, 6,7. $C_{37}H_{41}N_3O_6$ requiere C, 71,2; H, 6,6; N, 6,7 %). Se añade lentamente, a lo largo de 30 minutos, una solución
 10 de la sal purificada (124,6 g) en etanol templado (1 litro) sobre una mezcla, agitada vigorosamente, de agua (4 litros), acetato de etilo (4 litros) y ácido clorhídrico 5 N (120 ml), mantenida a una temperatura inferior a 7 °C. La mezcla se agita a esta temperatura durante 10 minutos más y después se separan las dos capas. La fase orgánica se lava con agua (4 x 1 litro), después con salmuera saturada (2 x 1 litro)
 15 y a continuación se añade, con vigorosa agitación, sobre 10 litros de éter de petróleo. p.e. 80-100°. La mezcla se mantiene a 5° durante 16 horas, después se recoge el sólido, se lava con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y éter de petróleo y se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo. El ácido crudo resultante (48 g) se cristaliza 2 veces en etanol - agua (2:1) dando unos rombos alargados incoloros de ácido (+) β -
 20 benciloxicarbonilamino- β -fenilpropiónico (41 g), p.f. 134,5-135°, $[\alpha]_D^{20} +24,7^\circ$ (c 1 en etanol). (Encontrado: C, 68,3; H, 5,8; N, 4,6. $C_{17}H_{17}NO_4$ requiere C, 68,2; H, 5,7; N, 4,7 %).
- (b) Las aguas madres originales de las que se ha separado la sal de
 25 quinina cruda se concentran mediante un evaporador de película ascendente a una temperatura de 30-40°, hasta un volumen de unos 4 litros. El concentrado caliente se agita con ácido clorhídrico 5,4 N (450 ml), se calienta hasta la temperatura de ebullición, se trata con agua hasta que la solución se enturbia, se clarifica añadiendo más etanol (1 litro)
 30 y se deja enfriar. Se induce la cristalización por rascado, se de-



323103

15

1 ja la mezcla en reposo a 5 °C durante 3 días, se recoge entonces el sólido y se lava con etanol al 50 % (500 ml). Por recristalización en una
 mezcla de etanol (2 litros) - agua (1,5 litros), seguida de secado al
 aire a 30-60°, se obtiene ácido β-benciloxicarbonilamino-β-fenilpro-
 5 piónico (432 g) parcialmente resuelto, p.f. 121,5-122,5°, $[\alpha]_D^{20}$ -13,9°
 (c 1 en etanol).

Ejemplo 7

Preparación de un epímero de ácido 6-(β-amino-β-fenilpropionamido)-penicilánico a partir de ácido (+)β-benciloxicarbonilamino-β-fenilpro-

10

piónico

(a) Se agita a -5° mientras se añade cloroformato de etilo (3,82 ml) y después durante 20 minutos más, una solución de ácido (+) -benciloxi
 carbonilamino-β-fenilpropiónico (12 g, preparado en la forma descrita
 en el Ejemplo 6,a) en acetona seca (120 ml) que contiene trietilamina
 15 (5,6 ml). La suspensión resultante se enfría a -15° y se agita vigorosamente
 mientras se añade sobre ella una solución enfriada con hielo preparada
 con ácido 6-aminopenicilánico (8,65 g), agua (40 ml), acetona (40 ml) y
 suficiente trietilamina para que el pH sea 8,5. La solución clara resultante
 20 se deja en reposo durante 40 minutos sin enfriar externamente y después se
 concentra a presión y temperatura reducidas hasta un volumen de 80 ml. El
 concentrado viscoso cristaliza parcialmente, pero al ajustar a pH 2 con ácido
 clorhídrico 5 N el sólido da lugar a una goma. Después de agitar a fondo,
 el líquido que sobrenada se decanta y se induce la cristalización de la goma
 25 por trituración con agua e isobutilmetilcetona. Se recoge el sólido, se lava
 con agua y después con isobutilmetilcetona y se seca a vacío sobre pentóxido
 de fósforo para dar un epímero del ácido 6-(β-benciloxicarbonilamino-β-fenilpropionamido)-
 penicilánico (14 g), descompone a 114-115,5°, $[\alpha]_D^{20}$ +193° (c 1 en metanol).
 (Encontrado: C, 60,6; H, 5,6; N, 7,9; S, 5,9.
 30 C₂₅H₂₇N₃O₆S requiere C, 60,3; H, 5,5; N, 8,4; S, 6,4 %).

323103

15



1 (b) La anterior penicilina N-protégida (8 g) se disuelve en agua
 (200 ml) mediante la adición de suficiente hidróxido sódico 2 N para
 que la solución viscosa resultante tenga un pH de 7. A continuación se
 añade la solución sobre una suspensión de catalizador de paladio al
 5 5 % en carbonato cálcico (32 g) en agua (300 ml), que ha sido previamen-
 te sacudida en atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente y pre-
 sión atmosférica durante 80 minutos, y se deja que prosiga la hidroge-
 nación en condiciones similares durante 40 minutos. Después de separar
 el catalizador por filtración, el filtrado y las aguas de lavado combi-
 10 nados se llevan a pH 2 por adición de ácido clorhídrico 5 N. Se separa
 y desprecia un ligero precipitado blanco, se lava la solución con iso-
 butilmetilcetona (400 ml) y se lleva a pH 4,5 con solución 2 N de hi-
 dróxido sódico. La solución se concentra a temperatura y presión redu-
 15 agujas incoloras. Al cabo de 2 horas a 5° se recogen los cristales, se
 lavan con un poco de agua y se secan al aire a 37-40° durante 24 horas
 dando un epímero del ácido 6-(β-amino-β-fenilpropionamido) penicilá-
 nico en forma de trihidrato (3,3 g), $[\alpha]_D^{20} + 256^\circ$ (c 1 en agua), des-
 compone a 98°. (Encontrado: C, 48,9; H, 6,6; N, 10,1; S, 7,8.
 20 $C_{17}H_{27}N_3O_5 \cdot 3H_2O$ requiere C, 48,9; H, 6,5; N, 10,1; S, 7,7 %).
 Este ácido (432 g) y quinidina (491 g conteniendo el 4,3 % de
 agua) se disuelven en isobutanol caliente (3 litros). La solución se
 enfría, se rasca y se deja en reposo durante la noche a 5°. Se recoge
 el sólido, se lava con isobutanol y se seca a vacío sobre pentóxido de
 25 fósforo dando una sal de quinidina cruda (568 g) que descompone a
 170,5-172°. Esta sal se cristaliza tres veces en isobutanol hasta ro-
 tación constante, formando rombos incoloros (461 g), descompone a
 172,5-173°, $[\alpha]_D^{20} + 120,9^\circ$ (c 1 en etanol). (Encontrado: C, 70,9;
 H, 6,8; N, 6,6. $C_{37}H_{41}N_3O_6$ requiere C, 71,2; H, 6,6; N, 6,7 %). Por tra-
 30 tamiento de esta sal de quinidina purificada (124,6 g) con ácido clorhí-

323103



1 drico en la forma descrita para la sal de quinina en (a) se obtiene un
ácido (51,5 g) que después de dos cristalizaciones en etanol-agua da
unos rombos alargados incoloros de ácido (-) β -benciloxicarbonilamino-
5 β -fenilpropiónico (44 g), p.f. 135-135,5°, $[\alpha]_D^{20}$ -24,8° (c 1 en eta-
nol). (Encontrado: C, 68,2; H, 5,7; N, 4,8. $C_{17}H_{17}NO_4$ requiere C, 68,2;
H, 5,7; N, 4,7 %).

Ejemplo 8

Preparación del segundo epímero del ácido 6-(β -amino- β -fenilpropiona-
mido) penicilánico a partir de ácido (-) β -benciloxicarbonilamino- β -

10

fenilpropiónico

(a) El ácido (-) β -benciloxicarbonilamido- β -fenilpropiónico (11,97
g, preparado en la forma descrita en el Ejemplo 6, b) se convierte en
un anhídrido mixto y se condensa con ácido 6-aminopenicilánico (8,65 g)
por el procedimiento descrito para el compuesto racémico del Ejemplo
15 1, b. De esta forma, el segundo epímero resultante del ácido 6-(β -ben-
cilocarbonilamino- β -fenilpropionamido) penicilánico se obtiene en
forma de sal sódica (20,3 g) que resulta ser casi pura por el procedi-
miento de ensayo con hidroxilamina. En cromatografía de papel da una
zona única de actividad antibiótica.

20

(b) La anterior sal de penicilina N-protégida (10 g) disuelta en
agua (250 ml) se hidrogena sobre 80 g de catalizador de paladio al 5 %
en carbonato cálcico previamente hidrogenado, en la forma descrita pa-
ra el otro epímero en el Ejemplo 7, b. Después de separar el cataliza-
dor, el filtrado y las aguas de lavado se tratan con ácido clorhídrico
25 5 N hasta pH 2 y después se extrae con éter (100 ml). La fase acuosa se
lleva de nuevo a pH 4,5 por adición de solución 2N de hidróxido sódico
y después la solución se concentra a presión reducida y temperatura in-
ferior a 30° hasta un volumen de 15 ml aproximadamente. El producto que
se separa es gelatinoso inicialmente, pero se transforma en una forma
30 granular calentando la suspensión rápidamente a 55° seguido de rápido



323103¹⁵

1 enfriamiento. Entonces se recoge, se lava con agua fria y se seca al
 aire a 35-40° dando el segundo epimero del ácido 6-(β-amino-β-fenil-
 propionamido) penicilánico en forma de hemihidrato (1,39 g), descompo-
 ne a 203°, $[\alpha]_D^{20} + 253^\circ$ (c 1 en agua). (Encontrado: C, 55,1; H, 5,6;
 5 N, 11,1; S, 8,4. $C_{17}H_{12}N_2O_5 \cdot 0,5H_2O$ requiere C, 54,9; H, 5,9; N, 11,3;
 S, 8,6 %). Contenido en agua (Karl Fischer) 2,5 %; el hemihidrato re-
 quiere 2,4 %.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá re-
 caer sobre las siguientes:

10

15

20

25

30



323103

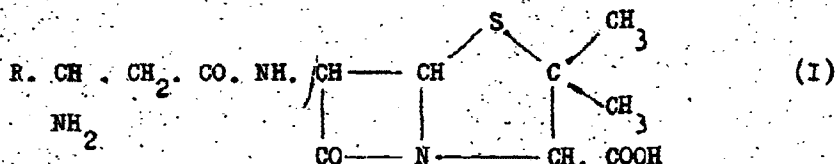
15

REIVINDICACIONES

1

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

5



10

y sales no tóxicas de las mismas, donde R es un grupo fenilo o heterocíclico sustituido o no sustituido, caracterizado por hacer reaccionar el ácido 6-aminopenicilánico o una sal del mismo con un derivado reactivo de un ácido de fórmula general:



15

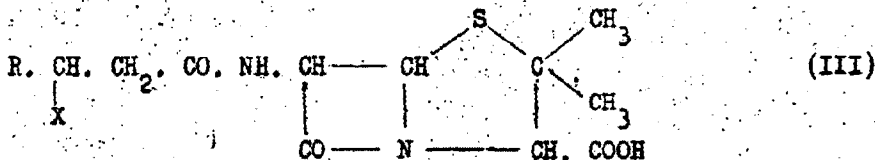
donde X es un grupo que contiene nitrógeno que a continuación es convertido en un grupo amino primario.

2. Un procedimiento como el de la Reivindicación 1, caracterizado además por ser el derivado reactivo del ácido (II) un haluro de ácido, azida, anhídrido, anhídrido mixto o el intermediario reactivo formado a partir del ácido y carbodiimida o carbonildimidazol.

20

3. Un procedimiento como el de las Reivindicaciones 1 o 2, caracterizado además por convertir el grupo X que contiene nitrógeno de la penicilina intermedia que se forma

25



en un grupo amino primario por hidrogenación o hidrólisis.

30

4. Un procedimiento como el de la Reivindicación 3, caracterizado además por ser el grupo X que contiene nitrógeno un grupo azido, benziloxicarbonilamino o benziloxicarbonilamino sustituido, cuyo grupo se



323103

1 convierte en el grupo amino primario mediante un proceso de hidrogenación catalítica.

5 5. Un procedimiento como el de la Reivindicación 3, caracterizado además por ser el grupo X que contiene nitrógeno un grupo enamino u o-hidroxiarilidenamino, o una modificación tautómera de los mismos, cuyo grupo se convierte en el grupo amino primario mediante un proceso de hidrólisis ácida suave.

10 6. 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 NUEVAS PENICILINAS".

Todo conforme se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de diecinueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 de Febrero de 1966

15 BERNARDO UNGRIA

p.p.

(Fdo.: Juan Pedraza)

20

25

30