

329449

23



329449

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un_a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road, BRENTFORD,

Middlesex-INGLATERRA

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
PENICILINAS"

31912/65 27-7-65

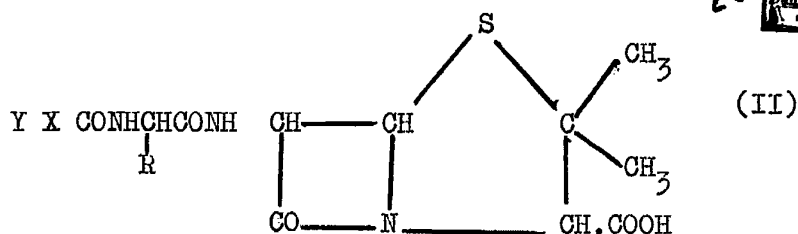
Prioridad: Patentes británicas n.º 8099/66 del 24-2-66

R/G.



23

1



5

donde X y R son las definidas anteriormente e Y es grupo nitrogenado susceptible de convertirse en un grupo amino primario.

10

La conversión del grupo nitrogenado y de la penicilina intermedia (II) en un grupo amino primario puede realizarse por hidrogenación o hidrólisis, entendiéndose que ambos pasos deben llevarse a cabo en condiciones suficientemente suaves para que no se descomponga el sensible anillo de β -lactama.

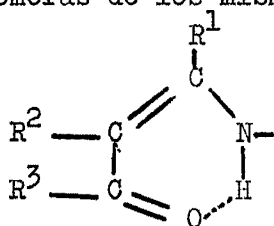
15

Entre los ejemplos de grupos Y nitrogenados que, en la penicilina intermedia, pueden convertirse en un grupo amino primario mediante un proceso de hidrogenación catalítica se encuentran el grupo azido, el grupo benciloxicarbonilamino y los grupos benciloxicarbonilamino sustituidos.

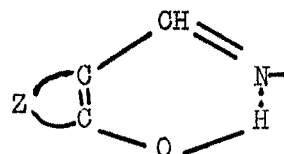
20

Ejemplos de grupos Y que pueden ser convertidos en un grupo amino primario mediante un proceso de hidrólisis ácida suave son los grupos enamina de fórmula general (III), o modificaciones tautómeras de los mismos, y los grupos o-hidroxiarilidenamino de fórmula general (IV) o modificaciones tautómeras de los mismos.

25



(III)



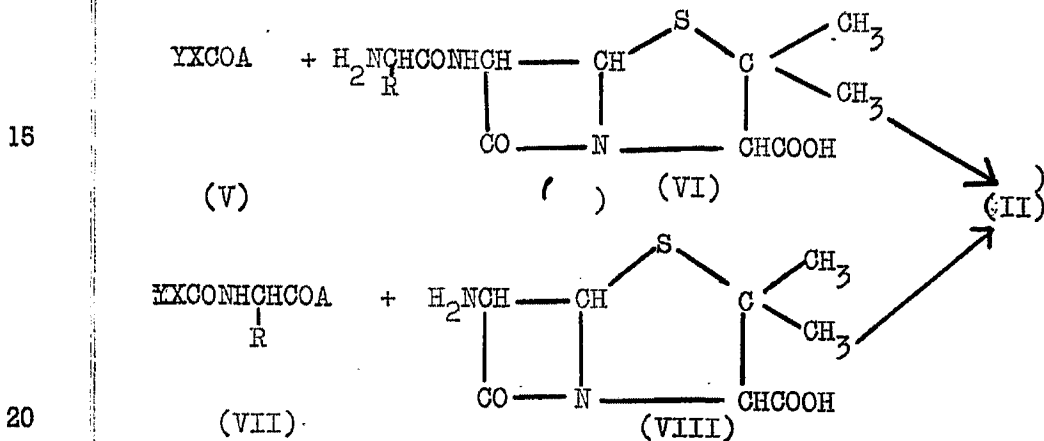
(IV)

30



1 En las estructuras (III) y (IV) las líneas de pun-
 2 tos representan puentes de hidrógeno. En la estructura
 3 (III), R¹ es un grupo alquilo inferior, R² es un átomo de
 4 hidrógeno ó junto con R¹ completa un anillo carbocíclico y
 5 R³ es un grupo alquilo inferior, arilo o alcoxi inferior.
 6 En la estructura (IV), Z representa el resto de un anillo
 7 bencénico o naftalénico sustituido o no.

8 Las penicilinas intermedias (II) pueden prepararse
 9 ya sea por tratamiento de la aminopenicilina (VI) adecuada
 10 con un agente acilante (V), ya sea tratando el ácido 6-ami-
 11 nopenicilánico (VIII) con un agente acilante dipéptido (VII),
 12 siendo las reacciones las siguientes:



El sustituyente A en los agentes acilantes (V) y (VII) puede ser un átomo de cloro, un grupo azido, un grupo aciloxi, un grupo alcoxycarboniloxi, un grupo l-imidazolilo, o un grupo isoureido N,N'-di-sustituido derivado de una carbodi-imida.

Algunos de estos agentes acilantes son sustancias inestables que, de preferencia, deben prepararse en un disolvente adecuado por debajo de la temperatura ambiente y utilizarse, recién preparadas, insitu.

Las nuevas penicilinas del presente invento pueden



1 existir todas en dos formas epímeras y debe entenderse que el invento incluye tanto la forma D y la forma L como la mezcla DL.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención:

5

Ejemplo 1

6- [D- α -(glicilamino)-fenilacetamido]-penicilánato sódico

10

Se añaden 3,8 ml de clorocarbonato de etilo sobre una solución enfriada con hielo de 8,35 g de N-benciloxicarbonilglicina y 5,6 ml de trietilamina en 50 ml de acetona seca. La mezcla se agita a 0°C durante 10 minutos, durante cuyo tiempo precipita el hidrocloreto de trietilamina y se forma en solución el anhídrido mixto. La suspensión se enfría a -40°C y se agita vigorosamente mientras se añade una solución enfriada con hielo de 16,0 g de trihidrato de ácido

15

6- [D(-)- α -aminofenilacetamido]-penicilánico en una mezcla de 50 ml de agua, 5,6 ml de trietilamina y 10 ml de acetona, tan rápidamente como sea posible hacerlo manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. La solución transparente resultante se agita durante 90 minutos sin continuar el enfriamiento y finalmente se extrae con tres porciones de 300 ml de éter, conservándose solamente la fase acuosa. Esta solución acuosa se lleva a pH 2 mediante adición de ácido clorhídrico 5 N (8 ml) y se extrae rápidamente con 100 ml de metil-isobutil-cetona. La capa de disolvente separada se

20

deja en reposo con lo que se depositan pequeños cristales incoloros de trihidrato de ácido 6- [D- α -(benciloxicarbonilglicilamino)-fenilacetamido]-penicilánico (15,2 g). (Encontrado: C, 52,5; H, 5,5; N, 9,0; S, 5,1. $C_{26}H_{28}N_4O_7S \cdot 3H_2O$ requiere: C, 52,5; H, 5,7; N, 9,4; S, 5,4 %).

25

30

Una solución de 5,8 g de este compuesto intermedio



23

1 en 30,5 ml de solución de bicarbonato sódico al 3% se añade
sobre 50 ml de una suspensión acuosa de 11 g de catalizador
de paladio - carbonato cálcico al 5% que previamente se ha
5 mezcla se hidrogena a la temperatura ambiente y presión atmos-
férica durante una hora y después se filtra. El filtrado y
las aguas de lavado se evaporan a baja temperatura y presión
reducida y después el sólido residual se seca a vacío sobre
10 pentóxido de fósforo para dar 4,2 g de 6-[D- α -(glicilamino)-
fenil-acetamido]-penicilanato sódico, con una pureza del
65% calculada mediante ensayo colorimétrico con hidroxila-
mina. Cuando se somete a cromatografía de papel presenta
una zona única de actividad antibacteriana con un valor R_f
inferior al del compuesto intermedio N-protégido.

15

Ejemplo 2

6-[D- α -(β -aminopropionamido)-fenilacetamido]-penicilanato sódico

20

Se prepara ácido 6-[D- α -(β -N-benciloxicarbonilami-
nopropionamido)-fenilacetamido]-penicilánico en la misma
forma que en el Ejemplo 1 pero con la diferencia de que se
emplean 8,9 g de N-benciloxicarbonil- β -alanina en lugar de
N-benciloxicarbonilglicina y la penicilina intermedia prote-
gida no cristaliza en la fase de disolvente orgánico. Des-
pués de lavar la capa disolvente con 75 ml de salmuera sa-
25 turada, se trata con una solución 2 N de 2-etilhexoato só-
dico en 20 ml de metil-isobutil-cetona para precipitar un só-
lido blanco que se filtra, se lava a fondo con 3 porciones de
50 ml de éter dietílico seco y se seca a vacío sobre pentó-
xido de fosforo dando 10,8 g de 6-[D- α -(β -N-benciloxicarbo-
nilaminopropionamido)-fenilacetamido]-penicilanato sódico.

30



1 Una solución de 5,0 g de este compuesto intermedio
protegido en 30 ml de agua se hidrogena como se describe
en el Ejemplo 1 con 10 g de catalizador de paladio - carbo-
nato cálcico al 5% dando 3,4 g de 6-[D- α -(β -aminopropiona-
5 mido)-fenilacetamido]-penicilinato sódico con una pureza
del 83% calculada mediante ensayo colorimétrico con hidro-
xilamina. Cuando se somete a cromatografía de papel presenta
una zona única de actividad antibacteriana con un valor R_F
inferior al del compuesto intermedio N-protegido.

10

Ejemplo 3

6-[D- α -(α -aminopropionamido)-fenilacetamido]-penicilinato
sódico

15

Se preparan 3,5 g de 6-[D- α -(α -aminopropionamido)
fenilacetamido]-penicilinato sódico (con una pureza del 81%
determinada por ensayo colorimétrico) exactamente en la for-
ma descrita en el Ejemplo 2, sustituyendo la N-benciloxicar-
bonil- β -alanina por 8,9 g de N-benciloxycarbonil-DL- α -alani-
na.

20

Ejemplo 4

6-[D- α -(glicilglicilamino)-fenilacetamido]-penicilinato só-
dico

25

Se preparan 3,6 g de 6-[D- α -(glicilglicilamino)-fe-
nilacetamido]-penicilinato sódico (con una pureza del 98% de-
terminada por ensayo colorimétrico), exactamente en la for-
ma descrita en el Ejemplo 1, sustituyendo la N-benciloxicar-
bonilglicina por 10,6 g de N-benciloxycarbonilglicilglicina.

30

Ejemplo 5

6-[D- α -(L- α -amino- β -hidroxipropionamido)-fenilacetamido]-pe-
nicilinato sódico

Se aislan 2,5 g de 6-[D- α -(L- α -amino- β -hidroxipropio



1 namido)-fenilacetamido]-penicilato sódico (con una pureza
del 24% determinada por ensayo colorimétrico), como en el
Ejemplo 2, sustituyendo la N-benciloxycarbonil- β -alanina
5 por 9,6 g de N-benciloxycarbonil-L-serina, con la diferen-
cia de que después de la hidrogenación se separa algo de pro-
ducto sin hidrogenar por extracción con disolvente a pH 2.

Ejemplo 6

6-[D- α -(L- α -amino- β -hidroxibutiramido)-fenilacetamido]-peni-
cilanato sódico

10 Se aíslan 3,0 g de 6-[D- α -(L- α -amino- β -hidroxibuti-
ramido)-fenilacetamido]-penicilanato sódico (con una pureza
del 33% determinada por ensayo colorimétrico), exactamente
en la forma descrita en el Ejemplo 5 sustituyendo N-benciloxycar-
bonil-L-serina por 10,1 g de N-benciloxycarbonil-L-treonina.
15 El rendimiento en compuesto sódico intermedio N-protégido
es de 10,8 g y tiene una pureza del 89% determinada por en-
sayo colorimétrico.

Ejemplo 7

20 Acido 6-[D- α -(glicilámico)-fenilacetamido]-penicilánico

Se suspenden 46,5 g de glicinato sódico en 125 ml
de etanol y 64 ml de acetoacetato de etilo y se calienta
cuidadosamente con agitación hasta conseguir la disolución
completa (aproximadamente 10 minutos). La solución de color
amarillo pálido se filtra y se deja enfriar, obteniéndose una
25 masa de cristales en forma de aguja. Se disgrega la masa cris-
talina se filtra y se lava con etanol frío para dar 100,5 g
de un producto crudo, p.f. 190-195°C. Por recristalización
en 500 ml de etanol se obtienen 92 g de α -N-(1-etoxicarbonil-
propen-2-il)-aminoacetato sódico, p.f. 200-201°C. (Encon-
30 trado: C, 45,0; H, 6,0; N, 6,8; Na, 10,7. $C_8H_{12}NNaO_4$ requiere:



1

5

10

15

20

25

30

C, 45,9; H, 5,8; N, 6,7; Na, 11,0%).

Se suspenden 4,0 g de α -N-(1-etoxicarbonilpropen-2-il)-aminoacetato sódico en 40 ml de acetona seca, se enfría a -5°C y se trata con 1,9 ml de clorocarbonato de etilo con una microgota de 3-dimetilaminopropan-1-ól como catalizador. La solución resultante se agita entre -5° y 0°C durante 20 minutos, después se enfría a -30°C . Se añade con intensa agitación una solución enfriada en hielo de 7,0 g trihidrato de ácido 6-[D- α -aminofenilacetamido]-penicilánico en 40 ml de agua y 2,45 ml de trietilamina. La temperatura aumenta a -5°C y la agitación se continúa durante una hora y tres cuartos sin enfriar desde el exterior.

Se separa la acetona a presión reducida y después se añaden 6 ml de ácido clorhídrico 5 N sacudiendo intensamente con lo que el producto precipitado se redissuelve lentamente. Se añade un volumen igual de éter dietílico y la mezcla se agita durante 15 minutos. Se separan las fases, se repite la extracción con éter y después se reajusta cuidadosamente el pH de la fase acuosa desde 2,0 a 6,0 con 7,5 ml de solución 2N de hidróxido sódico. La solución transparente, casi incolora, se evapora hasta pequeño volumen a baja temperatura y presión reducida, con lo que se produce la cristalización. La suspensión espesa se filtra, se lava con tres porciones de 5 ml de agua enfriada con hielo y se seca a vacío sobre hidróxido potásico dando 3,5 g de trihidrato de ácido 6-[D- α -(glicilamino)-fenilacetamido]-penicilánico. (Encontrado: C, 46,2; H, 6,1; S, 7,0, H_2O , 11,9. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ requiere: C, 46,9; H, 6,1; S, 7,0; H_2O , 11,7%).

Ejemplo 8



23

1 Acido 6-[D- α -(γ -aminobutiramido)-fenilacetamido]-penicilá-
nico

Se suspenden 31 g de γ -aminobutirato sódico en 100 ml de etanol y 31,7 ml de acetoacetato de etilo y se calienta cuidadosamente con agitacion hasta que se produce la disolucion completa (aproximadamente 15 minutos). Se filtra la solución y se deja enfriar con lo que se produce muy lentamente la cristalización. Se filtra el producto altamente cristalino y después se lava con etanol frío dando 58 g de γ -N-(1-etoxicarbonilpropen-2-il)-aminobutirato sódico analíticamente puro, p.f.162-164°C.

Se aislan 9,0 g de la penicilina, con una preza del 54% calculada por ensayo colorimétrico con hidroxilamina, en la forma descrita en el Ejemplo 7, substituyendo el α -N-(1-etoxicarbonilpropen-2-il)-aminoacetato sódico por 4,75 g de γ -N-(1-etoxicarbonilpropen-2-il)-aminobutirato sódico y el hidrolizado se evapora a sequedad a baja temperatura y presión reducida.

Ejemplo 9

Se repite el Ejemplo 7 con la diferencia de que el trihidrato de ácido 6-(D- α -aminofenilacetamido)-penicilánico se sustituye por cantidades equivalentes de ácido 6-(α -aminom-hidroxiifenilacetamido)-penicilánico, ácido 6-(α -aminop-hidroxiifenilacetamido)-penicilánico, ácido 6-(α -amino-2-tienilacetamido)-penicilánico, o ácido 6-(α -amino-3-tienilacetamido).penicilánico. De esta forma pueden prepararse las siguientes nuevas penicilinas: ácido 6-[α -(glicilamino)-m-hidroxiifenilacetamido]-penicilánico, ácido 6-[α -(glicilamino)-p-hidroxiifenilacetamido]-penicilánico, ácido 6-[α -(glicilamino)-2-tienilacetamido]-penicilánico y ácido 6-



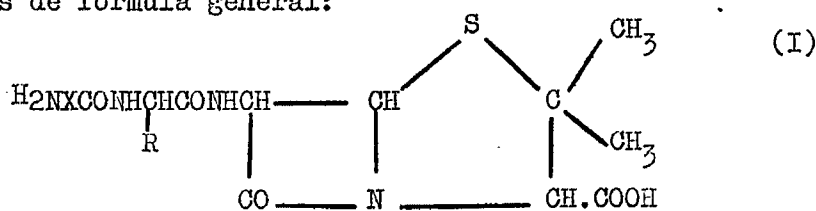
23

1 $[\alpha$ -(glicilamino)-3-tienilacetamido]-penicilánico.

En resumen la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

-REIVINDICACIONES-

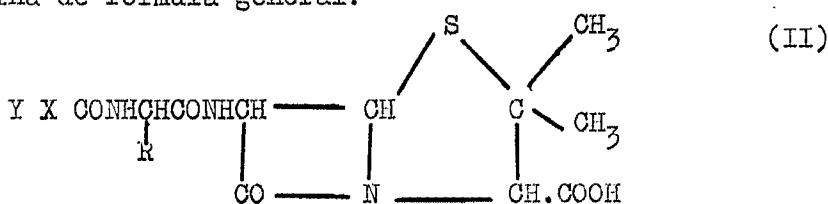
5 1. Un procedimiento para la preparacion de penicilinas de fórmula general:



10

y sales no tóxicas de las mismas, donde R es un radical aromático o heteroaromático que puede estar sustituido y X es un radical hidrocarbonado alifático divalente que contiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede llevar un grupo hidroxilo como sustituyente o estar interrumpido por una unión amida, caracterizado por hidrogenar o hidrolizar una penicilina de fórmula general:

15



20

donde Y es un grupo nitrogenado que se convierte en un grupo amino primario.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 caracterizado además porque el grupo nitrogenado Y es un grupo azido, benciloxicarbonilamino o benciloxicarbonilamino sustituido, cuyo grupo se convierte en el grupo amino primario por un proceso de hidrogenación catalítica.

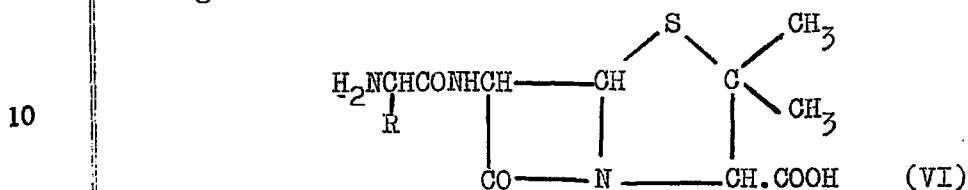
30

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 ca-



1 racterizado además porque el grupo nitrogenado Y es un gru-
 po amina u o-hidroxiarilidenamino o una modificación tautó-
 5 mera de los mismos, cuyo grupo se convierte en el grupo ami-
 no primario mediante un proceso de hidrólisis ácida suave.

4. Un procedimiento según cualquiera de las prece-
 dentes Reivindicaciones caracterizado además porque la peni-
 cilina (II) se prepara tratando una aminopenicilina de fórm-
 ula general:



con un agente acilante de fórmula general:



donde A es un átomo de cloro, un grupo azido, aciloxi, alco-
 xicarboniloxi o l-imidazolilo o un grupo ison-reido N,N'-di-
 sustituido derivado de una carbodi-imida.

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
 dicaciones 1 a 3 caracterizado además porque la penicilina
 (II) se prepara tratando el ácido 6-aminopenicilánico con
 un agente acilante dipéptido de fórmula general:



25 donde A es un átomo de cloro, un grupo azido, aciloxi, alco-
 xicarboniloxi o l-imidazolilo o un grupo isoureido N,N' -di-
 sustituido derivado de una carbodi-imida.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el
 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:



1 " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PENICILINAS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de trece páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 23 de julio 1.966

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25

30