



665.291

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BRISTOL-MYERS COMPANY. ....

RESIDENCIA: 630 Fifth Avenue, NEW YORK, N.Y., .....

Estados Unidos. ....

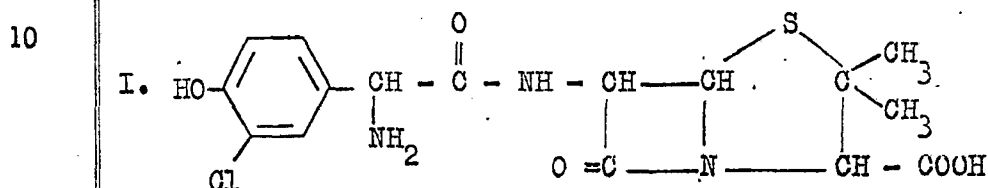
ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE AGENTES ANTIBACTERIANOS". .....

Prioridad: Patente estadounidense n.º 665.291 del 5-9-1967.

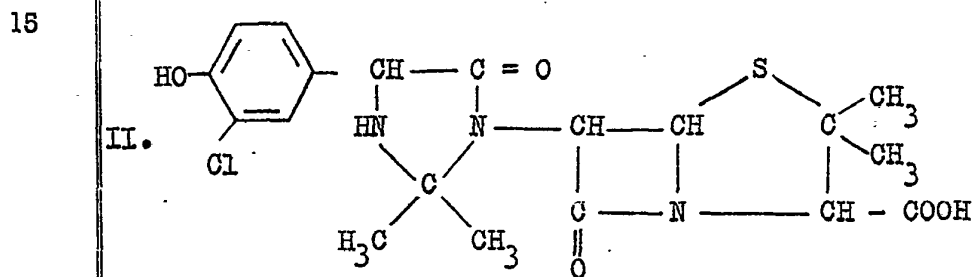
MJ/S.



1 Este invento se refiere a nuevos compuestos sintéticos de valor como agentes antibacterianos, como suplementos nutritivos en los piensos animales, como agentes en el tratamiento de la mastitis en el ganado vacuno y como agentes terapéuticos en el ganado aviar y animales, incluido el hombre, en el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Más especialmente, este invento se refiere a derivados de penicilina de fórmulas:



y



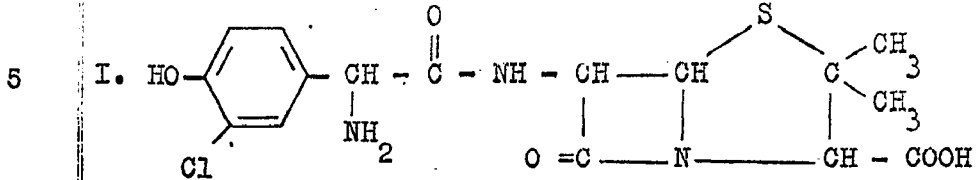
20 y las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de las mismas.

25 Un objeto de este invento es preparar compuestos de penicilina que sean útiles en el tratamiento de las infecciones causadas por las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas o para la descontaminación de objetos que contengan tales organismos, por ejemplo, material de hospitales, paredes de salas de operaciones y similares. Otro objeto de este invento es la preparación de agentes antibacterianos que presenten buena absorción por vía oral en los animales.

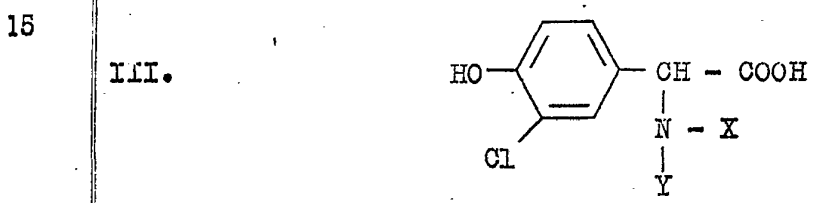
30



1                   Estos objetos se han cumplido mediante el presente in-  
 vento que proporciona un procedimiento para la preparación  
 de compuestos de fórmula:



10 y las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los  
 mismos; cuyo procedimiento comprende las etapas consecutivas  
 de: a) acilar el ácido 6-aminopenicilánico, o una sal de áci-  
 do carboxílico del mismo (es decir, una sal formada en la  
 reacción de una base con la función ácido carboxílico, como  
 la sal de potasio o de trietilamina), con un derivado acilan-  
 te de un ácido de fórmula:

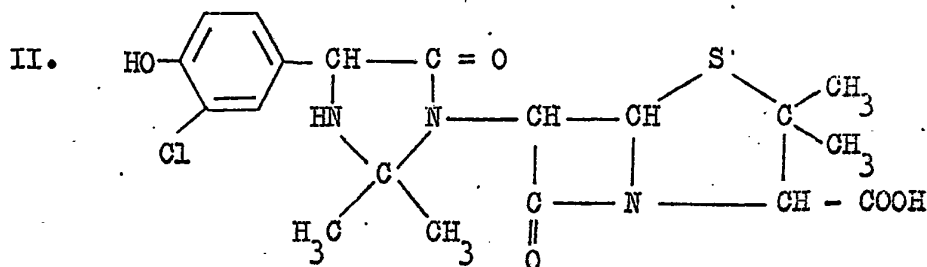


20 donde -NXY es un grupo amino protegido en el que X es hidró-  
 geno e Y es benciloxicarbonilo o 2,2,2-tricloroetoxicarboni-  
 lo, o bien X e Y, tomados juntos, representan el grupo 2-hi-  
 droxi-1-naftilmetileno, en un disolvente inerte, a una tem-  
 peratura inferior a unos 0°C; y b) separar a continuación  
 el grupo protector para producir el compuesto deseado, o una  
 25 sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo; y, si  
 se desea, hacer reaccionar dicho compuesto con acetona a un  
 pH comprendido entre 5 y 9 aproximadamente, a una temperatura  
 de -20°C a 50°C, en ausencia de una cantidad importante de  
 agua, para producir el compuesto de fórmula:

30



1



5

10

15

20

25

30

o una sal del mismo no tóxica y farmacéuticamente aceptable.

Los expertos en la técnica observarán que el compuesto de Fórmula II puede ser preparado sin aislar el compuesto de Fórmula I, llevando a cabo la reacción de acilación en acetona o en una mezcla de acetona y uno o más disolventes inertes. El aducto de acetona y la penicilina de Fórmula I no se produce a un pH inferior a 5. Por lo tanto, la acilación se realiza a un pH de menos de 5 en acetona o en un disolvente que contenga acetona y, después de las extracciones y filtraciones habituales para realizar la purificación, se ajusta el pH entre 5 y 9 (preferiblemente alrededor de 7) para formar el compuesto de Fórmula II. El compuesto de Fórmula II puede convertirse fácilmente en la penicilina de Fórmula I por simple hidrólisis.

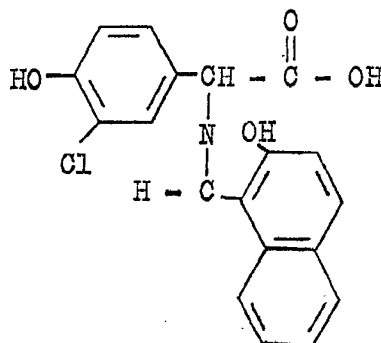
Para los fines de nomenclatura, se señalará que el isómero D(-) del compuesto de Fórmula I se denomina ácido 6-[D(-)-α-amino-α-(3-cloro-4-hidroxifenil)-acetamido] penicilánico. El isómero D(-) del compuesto de Fórmula II se denomina ácido 6-[D(-)-2,2-dimetil-4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5-oxo-1-imidazolidinil] penicilánico.

Las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, (1) las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables del grupo ácido carboxílico, tales como las sales de sodio, potasio, calcio, aluminio y amonio y las sales



1 no tóxicas de amonio sustituido con aminas tales como trial-  
quil(inferior)aminas, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-  
fenetilamina, 1-crenamina, N,N'-dibenciletiletilendiamina, deshi-  
droabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietiletilendiamina, N-  
5 alquil(inferior)piperidinas, como N-etilpiperidina y otras  
aminas que han sido utilizadas para formar sales con la ben-  
cilpenicilina y (2) sales de adición con ácidos, no tóxicas  
y farmacéuticamente aceptables (es decir, sales del nitróge-  
no básico) tales como (a) sales de adición con ácidos mine-  
10 rales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico,  
sulfúrico, sulfámico, sulfónico, fosfórico, etc y (b) las  
sales de adición con ácidos orgánicos como maleato, acetato,  
citrato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato, fumarato,  
15 malato, mandelato, ascorbato, β-naftalensulfonato, p-toluen  
sulfonato y similares. También se incluyen los ésteres y  
amidas fácilmente hidrolizables de tales ácidos, que pueden  
ser convertidos en el ácido libre por hidrólisis química o  
enzimática.

En el procedimiento de este invento, el ácido 6-amino-  
20 penicilánico o una sal de ácido carboxílico del mismo se  
acila con un derivado acilante de un ácido de fórmula:



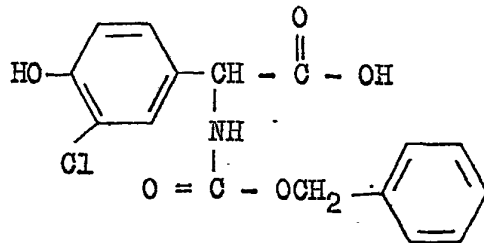
25

30

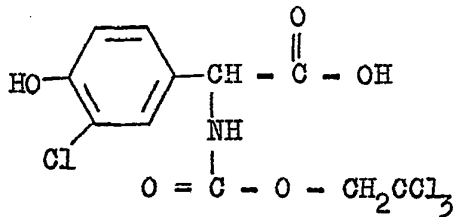


1

5



10



15

20

25

30

Preferiblemente, el agente de acilación se encuentra en forma de su anhídrido de ácido mixto, pero también se puede utilizar su equivalente funcional como agente acilante de un grupo amino primario. Los anhídridos mixtos preferidos son especialmente los anhídridos mixtos preparados a partir de ácidos más fuertes, como los monoésteres alifáticos inferiores de ácido carbónico, de ácidos arilsulfónicos o alquilsulfónicos y de ácidos más impedidos como el ácido difenilacético. Los equivalentes funcionales comprenden los correspondientes cloruros y bromuros carboxílicos y los anhídridos de ácido. Además, puede utilizarse una azida de ácido o un éster o tioéster activo (por ejemplo, con p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, tiofenol, ácido tioacético, etc) o el propio ácido libre puede ser acoplado con ácido 6-amino-penicilánico después de haber hecho reaccionar en primer lugar dicho ácido libre con cloruro de N,N'-dimetilcloroform-



1 miminio [patente inglesa 1.008.170 y Novak y Weichet, Ex-  
perientia XXI/6, 360 (1965)] o mediante el uso de enzimas  
o de un N,N'-carbonildi-imidazol o de un N,N'-carbonilditri-  
5 bodi-imida [especialmente N,N'-diciclohexilcarbodi-imida, N,  
N'-di-isopropilcarbodi-imida o N-ciclohexil-N'-(2-morfoli-  
noetil)carbodi-imida; véase Sheehan y Hess, J. Amer. Chem.  
Soc. 77, 1067 (1955)] o de un reactivo de alquinilamina  
[véase R. Buijle y H.G. Viehe, Angew. Chem. International  
10 Edition 3, 582 (1964)], o de un reactivo de cetenimina [véa-  
se C.L. Stevens y M.E. Monk, J. Amer. Chem. Soc. 80, 4065  
(1958)], o de un reactivo de sal de isoxazolio [véase R.B.  
Woodward, R.A. Olofson y H. Mayer, J. Amer. Chem. Soc. 83,  
1010 (1961)]. Otro equivalente del cloruro de ácido es la  
15 azolida correspondiente, es decir, una amida del ácido co-  
rrespondiente cuyo nitrógeno amídico es un miembro de un  
anillo casi aromático de cinco eslabones, conteniendo dos  
átomos de nitrógeno como mínimo, por ejemplo, imidazol, pi-  
razol, triazoles, bencimidazol, benzotriazol y sus deriva-  
20 dos sustituidos. Como ejemplo del método general de prepara-  
ción de una azolida citaremos el siguiente: Se hace reaccio-  
nar N,N'-carbonildi-imidazol con un ácido carboxílico en  
proporciones equimoleculares, a la temperatura ambiente, en  
tetrahidrofurano, cloroformo, dimetilformamida o un disolven-  
25 te inerte similar, para formar la imidazolida de ácido carbo-  
xílico con un rendimiento prácticamente cuantitativo y libe-  
ración de dióxido de carbono y un mol de imidazol. Los ácidos  
dicarboxílicos dan di-imidazolidas. El subproducto, imidazol,  
precipita y puede ser separado aislando la imidazolida, pe-  
30 ro ésto no es esencial. Los métodos de llevar a cabo estas



1 reacciones para producir las penicilinas y los métodos em-  
pleados para aislar las penicilinas así producidas son bien  
conocidos en la técnica.

5 Una vez completada la etapa de acilación, se separa  
el grupo protector para formar el compuesto de Fórmula I.  
El grupo 2-hidroxi-4-naftilmetileno puede ser separado, por  
ejemplo, por hidrólisis ácida; el grupo benciloxicarbonilo  
puede ser separado, por ejemplo, por hidrogenación catali-  
tica; el grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo puede ser sepa-  
10 rado, por ejemplo, por tratamiento con ácido acético al 90 %  
o con polvo de cinc y ácido acético glacial. Resultará evi-  
dente para los expertos en la técnica que pueden utilizarse  
otros grupos protectores funcionalmente equivalentes del  
grupo amino durante la acilación, que posteriormente pueden  
15 ser separados por métodos conocidos. El uso de estos grupos  
protectores funcionalmente equivalentes se considera dentro  
de los límites del presente invento.

20 Los disolventes inertes útiles en la etapa de acila-  
ción del invento son conocidos en la técnica y comprenden  
disolventes tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida,  
cloruro de metileno, éter dietílico, acetona, cloroformo, me-  
til-isobutil-cetona, acetato de etilo y éteres dietílicos de  
etilenglicol y dietilenglicol. La temperatura para la opera-  
ción de acilación debe ser inferior a unos 0°C y preferible-  
25 mente igual o inferior a -25°C.

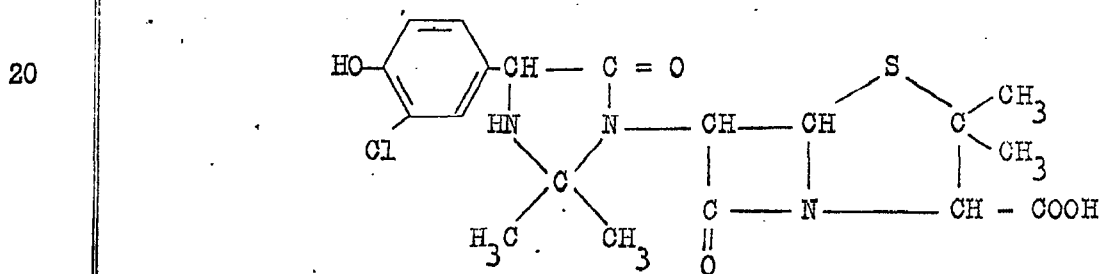
Los compuestos de fórmula II del presente invento se  
preparan por reacción de acetona con la penicilina correspon-  
diente de Fórmula I.

30 Aunque se produce cierto grado de reacción cualquie-  
ra que sea la proporción molar utilizada de productos reac-



1 cionantes, para obtener los máximos rendimientos es preferi-  
ble utilizar un exceso molar de la acetona y esta última  
puede ser utilizada como disolvente de reacción. Durante la  
reacción se desprende agua y, por lo tanto, es preferible  
5 que no se encuentre presente en el medio de reacción una  
cantidad importante de agua. El pH de la mezcla de reacción  
debe estar comprendido entre 5 y 9 aproximadamente y prefe-  
riblemente en la zona alcalina. El pH puede ser ajustado den-  
tro de este intervalo, en caso necesario, mediante la adi-  
10 ción de un material alcalino como, por ejemplo, hidróxido  
sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, carbonato po-  
tásico, hidróxido amónico, carbonato amónico, aminas orgá-  
nicas (por ejemplo, trietilamina), etc. La temperatura du-  
rante la reacción no es crítica. La reacción se verifica sa-  
tisfactoriamente a la temperatura ambiente y puede ser ace-  
15 lerada por calefacción.

Por lo tanto, el presente invento comprende el proce-  
dimiento de preparación del compuesto de fórmula:



25 que consiste en mezclar una penicilina de Fórmula I con por  
lo menos un peso equimolecular de acetona, en ausencia de  
cantidades importantes de agua, a un pH comprendido entre  
5 y 9 y a una temperatura comprendida entre -20°C y +50°C.

30 El átomo de carbono que lleva el grupo amino libre  
en el compuesto de Fórmula I es un átomo de carbono asiá-



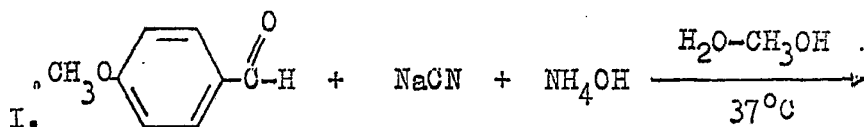
1 trico y, por lo tanto, los compuestos de Fórmulas I y II  
pueden existir en dos formas ópticamente activas (los diestéreo-isómeros D- y L-), así como en forma de mezcla de los  
dos isómeros ópticos (la mezcla racémica).

5 Los compuestos del presente invento son útiles en el  
tratamiento de las infecciones causadas por las bacterias  
Gram-positivas y Gram-negativas. Además, los compuestos del  
presente invento son absorbidos por vía oral.

10 En el tratamiento de las infecciones bacterianas en  
el hombre, los compuestos de este invento son administrados  
por vía oral o parentérica, de acuerdo con los procedimien-  
tos convencionales de administración de antibióticos, en can-  
tidades que oscilan entre unos 5 y 60 mg/kg/día y preferi-  
blemente unos 20 mg/kg/día en dosis fraccionadas, por ejem-  
plo, tres o cuatro veces al día. Se administran en unidades  
15 de dosificación que contienen, por ejemplo, 125, 250 o 500  
mg de ingrediente activo con vehículos o excipientes ade-  
cuados fisiológicamente aceptables. Las unidades de dosifica-  
ción pueden encontrarse en forma de preparaciones líquidas  
20 como soluciones, dispersiones o emulsiones o en forma sólida  
como tabletas, cápsulas, etc.

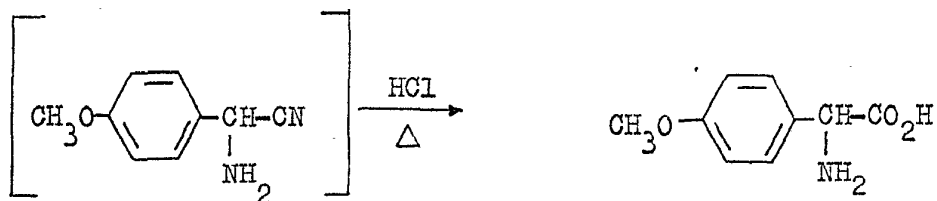
Preparación de los materiales de partida

25 La D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicina utilizada como ma-  
terial de partida para la preparación de los compuestos de  
este invento se obtiene siguiendo el esquema de reacción da-  
do a continuación:

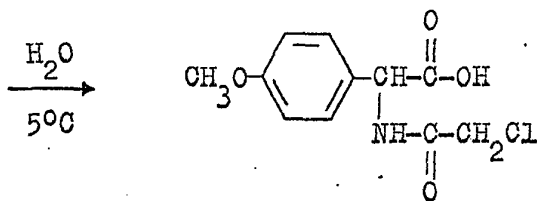
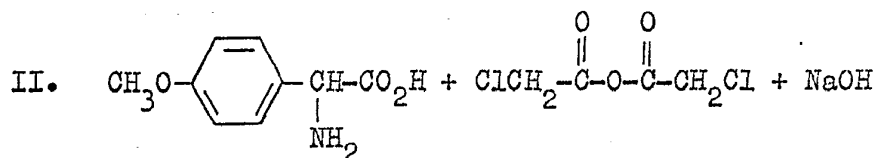




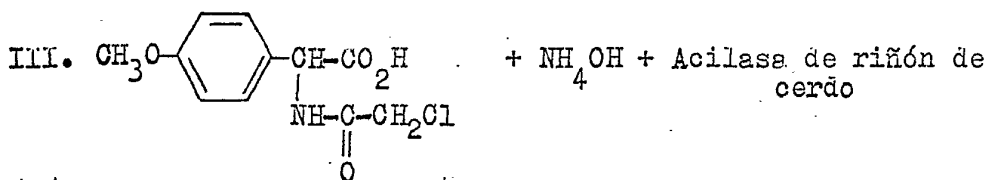
1



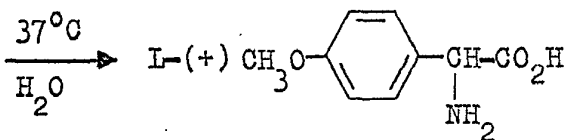
5



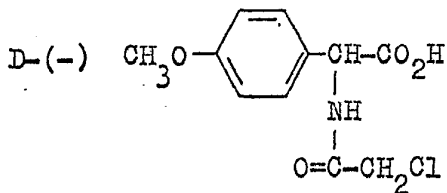
10



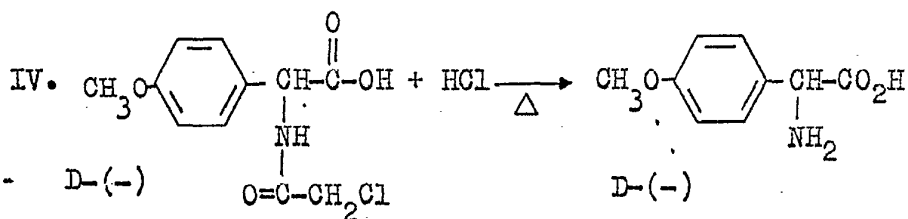
15



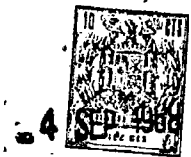
20



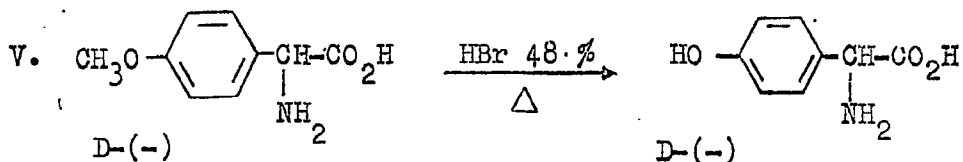
25



30



1



5

I. dl-2-(p-Metoxifenil)glicina

10

15

20

25

30

Sobre una solución agitada de 19,6 g (0,4 moles) de NaCN en 80 ml de H<sub>2</sub>O se añaden 23,6 g (0,450 moles) de NH<sub>4</sub>Cl y 20 ml de NH<sub>4</sub>OH concentrado, seguidos de 54,5 g (0,4 moles) de anisaldehído en 160 ml de metanol y la temperatura se mantiene a 37°C durante dos horas. A continuación se separa el metanol a vacío y la mezcla resultante se extrae con dos porciones de 150 ml de metil-isobutil-cetona (MIBC) y se combinan los extractos. Los extractos en MIBC combinados se lavan una vez con 30 ml de H<sub>2</sub>O y después se añaden 240 ml de HCl 6 N con buena agitación y la MIBC se separa a vacío. La suspensión resultante se calienta a reflujo (ahora en solución) durante dos horas. Se añaden 100 ml de agua a la solución caliente y después 8 g de carbón activo decolorante y al cabo de 10 minutos de suave reflujo se separa el carbón por filtración y se lava con 50 ml de agua caliente. Los filtrados combinados (calientes) se agitan y se tratan con NH<sub>4</sub>OH concentrado hasta que se obtiene un pH de 5-6 (papel de pH). A continuación se enfría la suspensión a 5°C y al cabo de una hora se filtran los cristales y se lavan con dos porciones de 100 ml de agua. La torta húmeda se suspende después en 250 ml de agua y se añade lentamente NaOH al 50 % hasta que se disuelve el producto. Entonces se toman dos extractos de 300 ml de éter y se desprecian. A continuación se ajusta el pH a 5,5 con HCl 6 N, con enfriamiento. Al cabo de una hora se filtra el producto, se lava con tres porciones



1 de 300 ml de agua y se seca al aire. Rendimiento, 40 g; des-  
compone a 244°C con sublimación a 230°C.

II. dl-2-(p-Metoxifenil)-N-(cloroacetil)glicina

Sobre una suspensión agitada de 36 g (0,2 moles) de  
5 dl-2-(p-metoxifenil)glicina en 500 ml de agua se agregan 8 g  
(0,2 moles) de NaOH en lentejas y cuando se ha obtenido una  
solución transparente, se enfría a 5°C y se añaden de una so-  
la vez, con intensa agitación, 68,2 g (0,4 moles) de anhídri-  
do cloroacético (templado). A continuación se añade una so-  
10 lución de 16 g (0,4 moles) de NaOH en 100 ml de agua a lo  
largo de un periodo de 10 a 15 minutos. A medida que es ne-  
cesario se añade más NaOH al 20 % para mantener el pH alrede-  
dor de 9 durante un periodo de 1,5 horas. A continuación se  
ajusta el pH a 2 con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 40 %. El producto cristaliza  
15 inmediatamente y se separa por filtración, se lava con agua  
y se recrystaliza en etanol-agua dando 38 g de producto que  
funde a 182-183°C.

Análisis para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>4</sub>:

Calculado: C, 51,21; H, 4,69;

20 Encontrado: C, 51,49; H, 4,90

III. D-(-)-2-(p-metoxifenil)-N-(cloroacetil)glicina y L-(+)-  
2-(p-metoxifenil)glicina

Sobre 800 ml de agua agitada a 37°C se agregan 38 g  
(0,148 moles) de dl-2-(p-metoxifenil)-N-(cloroacetil)glicina  
25 y después se añade NH<sub>4</sub>OH lentamente hasta que se obtiene un  
pH de 7,8. Sobre la solución resultante se añaden 2 g de aci-  
lasa de riñón de cerdo (Sigma Chemical Company) y se continúa  
agitando a 37°C (temperatura interna) durante 21 horas. A  
continuación se separan por filtración los sólidos que con-  
30 tienen L-(+)-2-(p-metoxifenil)glicina cruda y se lavan con



1 dos porciones de 100 ml de agua, ajustando el pH de los fil-  
trados combinados a 4-5 con ácido acético glacial. Esta solu-  
ción se calienta en baño de vapor durante 30 minutos con 5  
g de carbón activo decolorante y después se filtra. La tor-  
5 ta de carbón se lava con 50 ml de agua templada y los fil-  
trados combinados se enfrían y acidulan a pH 2 con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al  
40 %. Al cabo de una hora de enfriamiento a 0°C, el producto  
cristalino se separa por filtración y se lava tres veces con  
agua fría, secándolo al aire. El rendimiento es de 16 g. Un  
10 segundo experimento utilizando cinco veces las cantidades  
anteriores dió un rendimiento de 83 g (87 %); p.f. 170-171°C;  
[α]<sub>D</sub><sup>25°C</sup> -193° (c = 1 %, etanol).

Análisis para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>4</sub>:

Calculado: C, 51,21; H, 4,69;

15 Encontrado: C, 51,50; H, 4,99

Cuando los sólidos que contienen L-(+)-2-(p-metoxifenil)-N-cloroacetilglicina cruda se tratan con 200ml de HCl 3. N y carbón, seguido de filtración y ajuste del pH a 5,5, se obtienen 6 g (primera experiencia) de L-(+)-2-(p-metoxifenil)glicina; [α]<sub>D</sub><sup>25°C</sup> +150,4° (c = 1 %, HCl 1 N)

20 IV. D-(-)-2-(p-metoxifenil)glicina

Se calientan a reflujo durante 1,5 horas 16 g de D-(-)-2-(p-metoxifenil)-N-cloroacetilglicina en 170 ml de HCl 2 N. Se filtra la solución transparente resultante y se  
25 enfría a 5°C, ajustando el pH a 5,5 con NH<sub>4</sub>OH. A continuación se filtra el producto después de enfriar durante 30 minutos y se lava con tres porciones de 25 ml de agua fría. La D-(-)-2-(p-metoxifenil)glicina seca pesa 9,5 g. Una segunda experiencia da 54 g utilizando los 83 g de material de partida  
30 procedentes de III.



1  $[\alpha]_D^{25^\circ C} -149,9^\circ$  (c = 1 %, HCl 1 N) (primera experiencia)  
 $[\alpha]_D^{25^\circ C} -148,1^\circ$  (c = 1 %, HCl 1 N) (segunda experiencia)

5 Análisis para  $C_9H_{11}NO_3$ :  
 Calculado: C, 59,67; H, 6,13; N, 7,74  
 Encontrado: C, 59,38; H, 6,16; N, 8,00

V. D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicina

Una mezcla de 1,81 g (0,01 moles) de D-(-)-2-(p-metoxifenil)glicina ( $[\alpha]_D^{25^\circ C} -149,9^\circ$ , c = 1 %, HCl 1 N) y 10 ml de HBr al 48 % se calienta a reflujo suave durante dos horas. La solución resultante se concentra a presión reducida a 30°C hasta formar un sólido húmedo. Se añade una cantidad mínima de agua a 20°C para disolver la sal de hidrobromuro y después se añade  $NH_4OH$ , con enfriamiento, hasta pH 5. El gel espeso resultante que precipita se calienta a 50°C y cuando casi se ha conseguido la disolución comienza a precipitar una forma cristalina diferente. Después de enfriar durante 30 minutos a 0°-5°C, se obtienen 990 mg de material lavado tres veces con 1 ml de agua fría y secado al aire, D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicina;  $[\alpha]_D^{25^\circ C} -161,2^\circ$  (c = 1 % HCl 1 N); punto de descomposición 223°C.

Una segunda experiencia empleando veinte veces las cantidades anteriores da 24,5 g de material;  $[\alpha]_D^{25^\circ C} -153^\circ$  (c = 1 %, HCl 1 N).

25 Análisis para  $C_8H_9NO_3$ :  
 Calculado: C, 57,49; H, 5,43; N, 8,39  
 Encontrado: C, 57,41; H, 5,67; N, 8,39

VI. D-(-)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)glicina

30 Se hace burbujear HCl gaseoso vigorosamente durante unos 5 minutos a través de una suspensión agitada de 5,01 g



1 (0,03 moles) de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicina en 100 ml  
de ácido acético glacial. Al principio se obtiene una solu-  
ción transparente y después cristaliza la sal de hidrocloru-  
ro. A continuación se añaden, con agitación, 4,45 g (0,033  
5 moles) de cloruro de sulfurilo (recién destilado) en 25 ml  
de ácido acético glacial, gota a gota a lo largo de un perio-  
do de 30 minutos. Durante la adición la temperatura es de  
26-27°C. Al cabo de una hora de agitación, se añaden lenta-  
mente 250 ml de éter seco y comienza la cristalización. Al  
10 cabo de 15 minutos se separa el producto por filtración, se  
lava con éter seco y se seca al aire. Los 7 g obtenidos se  
disuelven en 50 ml de HCl 1 N, se filtra y se ajusta el pH,  
con enfriamiento, empleando NH<sub>4</sub>OH concentrado hasta pH 5. El  
producto cristalino resultante se separa por filtración des-  
pués de 5 minutos de reposo y se lava con dos porciones de  
15 20 ml de agua y cinco porciones de acetona. El material se-  
cado a vacío pesa 4,6 g; punto de descomposición 207°C (mar-  
cado). Los espectros RMN e IR concuerdan con la estructura  
deseada;  $[\alpha]_D^{22^\circ} -137,1^\circ$  (c = 1 %, HCl 1 N).

20 Análisis para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>3</sub>:  
Calculado: C, 47,76; H, 4,01; Cl, 17,66  
Encontrado: C, 47,16; H, 3,92; Cl, 17,96

VII. D-(-)-N-(2-hidroxi-1-naftilmetilen)-α-amino-α-(3-cloro-  
4-hidroxifenil)acetato sódico

25 Sobre una solución agitada de 8 g (0,04 moles) de  
D-(-)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)glicina, 25 ml de H<sub>2</sub>O, 10 ml  
de etanol y 1,6 g (0,04 moles) de hidróxido sódico se añade,  
de una sola vez, una solución ligeramente caliente de 7,57 g  
(0,044 moles) de 2-hidroxi-1-naftalaldehído (Aldrich Chemi-  
30 cal Company) en 40 ml de etanol al 95 %. La mezcla se calien



1 ta hasta redisolución de un precipitado inicial y después se  
enfria rápidamente a unos 5°C y se rascan las paredes de la  
vasija. Después de enfriar durante una hora en un baño de  
5 seca al aire. El producto de color amarillo brillante se re  
cristaliza en etanol/agua 80/20 dando 10,1 g de producto se  
cado al vacío. Los espectros infrarrojo y RMN concuerdan to  
talmente con la estructura deseada.

Análisis para  $C_{19}H_{13}ClNO Na$ :

10 Calculado: C, 60,37; H, 3,47

Encontrado: C, 60,66; H, 3,72 .

Los siguientes ejemplos ilustrarán este invento sin  
limitarlo a los mismos.

EJEMPLO 1

15 Acido 6-[D-(-)- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]  
penicilánico

Se enfria a -10°C una suspensión de 3,78 g (0,01 mo-  
les) de D-(-)-N-(2-hidroxi-1-naftilmetilen)- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -3-clo-  
ro-4-hidroxifenil)acetato sódico en una mezcla de 95 ml de  
20 acetona, 5 ml de p-dioxano y 3 gotas de piridina. Sobre es-  
ta suspensión enfriada y agitada se agregan 1,08 g (0,01 mo-  
les) de cloroformiato de etilo. Después de agitar a -10°C du-  
rante 25 minutos, la mezcla se enfria a -35°C y se filtra  
para separar el cloruro sódico precipitado. El anhídrido  
25 mixto filtrado se agita a -10°C y sobre el mismo se añade,  
de una sola vez, una solución a 0°C de 2,16 g (0,01 moles)  
de ácido 6-aminopenicilánico y 1,68 g (0,02 moles) de  $NaHCO_3$   
en 50 ml de agua. Durante varios minutos se produce un inter-  
so desprendimiento de dióxido de carbono. La temperatura se  
30 mantiene a -10°C o menos durante 30 minutos y después se de-



1 ja subir hasta la temperatura ambiente (25°C) a lo largo de  
un periodo de 35 minutos. A continuación se añaden 60 ml de  
agua a la mezcla de reacción y la acetona se separa a vacío  
a 20°C. La capa acuosa se extrae con dos porciones de 150 ml  
5 de éter dietílico y las capas etéreas se desprecian. La ca-  
pa acuosa se ajusta a pH 2 con HCl 6 N, con adición de ace-  
tona suficiente para mantener una solución. Después de per-  
manecer durante 30 minutos a la temperatura ambiente, la mez-  
cla se extrae con dos porciones de 250 ml de éter y las ca-  
10 pas etéreas se desprecian. El pH de la capa acuosa se ajus-  
ta a 4,7 con NaOH al 20 % y después se concentra a vacío a  
20°C, hasta un volumen de 25 ml. Después de filtrar para se-  
parar una pequeña cantidad de material insoluble, la solu-  
ción acuosa se evapora a sequedad a 20°C, en vacío. El pro-  
15 ducto, ácido 6- [D-(-)-α-amino-α-(3-cloro-4-hidroxifenil)ace-  
tamido] penicilánico, inhibe el Staphylococcus aureus Smith  
a una concentración de 0,03 mg/ml, el Diplococcus pneumoniae  
a una concentración de 0,004 mg/ml y el Salmonella enteritidis  
a una concentración de 0,125 mg/ml.

20

EJEMPLO 2

Acido 6- [D-(-)-α-amino-α-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]  
penicilánico

25

Sobre una suspensión agitada de 6,05 g (0,03 moles)  
de D-(-)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)glicina en 110 ml de agua  
a 25°C se añaden 1,2 g (0,03 moles) de hidróxido sódico en  
lentejas. Se obtiene una solución transparente. Esta solu-  
ción se enfría a 0°C y se agita, añadiendo 2,4 g (0,06 mo-  
les) de NaOH en lentejas. Después de disolución total, se  
agregan de una sola vez 13,6 g (0,08 moles) de cloruro de  
30 benciloxycarbonil, con intensa agitación. Después de agitar



1 durante 30 minutos a  $0^{\circ}$ - $5^{\circ}$ C, el pH es 7 y se añaden algunas  
gotas de NaOH acuoso al 50 % para mantener el pH en el in-  
tervalo 8-9 durante 30 minutos adicionales de agitación. Se  
5 agregan 300 ml de agua y la suspensión resultante se extrae  
con 500 ml de éter dietílico. Se desprecia la capa etérea  
y la fase acuosa (y los sólidos) se acidula hasta pH 2 con  
HCl 6 N y se extrae con tres porciones de 300 ml de aceta-  
to de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavan  
2 veces con 100 ml de agua y dos veces con 250 ml de solución saturada de  
10 sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra a va-  
cío dando ácido D-(-)- $\alpha$ -benciloxycarbonil-amino- $\alpha$ -(3-cloro-  
4-hidroxifenil)acético en forma de un aceite que cristaliza  
lentamente.

Se disuelven 0,03 moles de ácido D-(-)- $\alpha$ -benciloxi-  
15 carbonilamino- $\alpha$ -(3-cloro-4-hidroxifenil)acético en 15 ml  
de dimetilformamida y se añaden cuatro gotas de 2,6-lutidi-  
na. La solución se enfría a  $0^{\circ}$ C en un baño de hielo y se  
agita, agregando 3,24 g (0,03 moles) de cloroformiato de  
etilo a lo largo de un periodo de cinco minutos. Después de  
20 agitar durante quince minutos, se añade una solución de 6,5  
g (0,03 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 10 ml de agua  
y 2 ml de 2,6-lutidina. La solución se agita en un baño de  
hielo durante 20 minutos, se ajusta el pH a 2 con ácido sul-  
fúrico diluido y la mezcla se extrae con dos porciones de  
25 ml de éter. Las capas etéreas combinadas se lavan con  
agua y después se extraen con 30 ml de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  diluido. El  
extracto acuoso en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (pH 7,5) se sacude con 1 g de pa-  
ladio al 30 % en Celite durante 20 minutos en atmósfera de  
hidrógeno, a una presión de 50 libras/pulgada<sup>2</sup> (3,5 kg/cm<sup>2</sup>).  
30 El volumen de la suspensión se duplica con agua y se ajusta



1 el pH a 2 con ácido sulfúrico diluido. Se separa el catali-  
zador por filtración y el filtrado se extrae con dos porcio-  
nes de 15 ml de metil-isobutil-cetona y 1 g de aerosol O.T.  
El extracto se neutraliza a 4,5 mediante la adición de tri-  
5 etilamina y el sólido amorfo que se forma se recupera por fil-  
tración, se lava con agua y se seca a vacío sobre  $P_2O_5$ . El  
producto, ácido 6-[D-(-)- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3-cloro-4-hidroxifenil)  
acetamido]penicilánico inhibe el Staphylococcus aureus Smith  
a una concentración de 0,032 mg/ml, el Escherichia coli Juhl  
10 a una concentración de 4 mg/ml y, por administración oral a  
ratones, presenta una  $DC_{50}$  frente al Staphylococcus aureus  
Smith de 0,5 mg/kg.

EJEMPLO 3

Acido 6-[D-(-)-2,2-dimetil-4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5-oxo-  
15 2(H)-1-imidazolidinil]penicilánico

Una solución de ácido 6-[D-(-)- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3-cloro-4-  
hidroxifenil)acetamido]penicilámico (0,01 moles) se disuelve  
en una mezcla de 100 ml de metanol y 1,5 ml de trietilamina.  
Se agregan 100 ml de acetona y la solución se agita durante  
20 cinco horas. A continuación se evapora la solución hasta for-  
mar un aceite, a una temperatura de 20°C en vacío. Se añaden  
25 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo al aceite y el pH  
se ajusta a 3 con  $H_3PO_4$  al 40 %. La capa acuosa se satura  
con NaCl y la mezcla se agita. La capa de acetato de etilo  
25 se seca sobre  $Na_2SO_4$  y se concentra a vacío a 20°C hasta pe-  
queño volumen. El producto cristalino se separa por filtra-  
ción, se lava con acetona acuosa y se seca. El producto, áci-  
do 6-[D-(-)-2,2-dimetil-4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5-oxo-2  
(H)-1-imidazolidinil]penicilánico, descompone a 182°C. Inhi-  
30 be el Salmonella enteritidis a una concentración de 0,125



1 mg/ml, el Escherichia coli Juhl a una concentración de  
2 mg/ml, el Streptococcus pyogenes a una concentración de  
0,004 mg/ml y Staphylococcus aureus Smith a una concentra-  
ción de 0,063 mg/ml.

5

EJEMPLO 4

Acido 6-[D-(-)-2,2-dimetil-4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5-oxo-  
2(H)-1-imidazolidinil]penicilánico

10 Sobre una suspensión agitada y enfriada a  $-10^{\circ}\text{C}$  de  
3,78 g (0,01 moles) de D-(-)-N-(2-hidroxi-1-naftilmetilen)-  
 $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetato sódico en 100 ml  
de acetona, 5 ml de p-dioxano y tres gotas de piridina, se  
añaden 1,08 g (0,01 moles) de cloroformiato de etilo (EKC).  
La mezcla se agita a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos y después se  
enfria a  $-40^{\circ}\text{C}$  y se filtra para separar el cloruro sódico  
15 que precipita. Sobre este filtrado del anhídrido mixto, in-  
tensamente agitado a  $-15^{\circ}\text{C}$ , se añade de una sola vez una  
solución previamente enfriada ( $0^{\circ}\text{C}$ ) de 2,16 g (0,01 moles)  
de ácido 6-aminopenicilánico y 1,68 g (0,02 moles) de  $\text{NaHCO}_3$   
en 50 ml de agua. Durante unos cinco minutos se produce un  
20 intenso desprendimiento de  $\text{CO}_2$ . La temperatura se mantiene  
a  $-10^{\circ}\text{C}$  o menos durante 20 minutos y después se deja subir  
hasta la temperatura ambiente ( $22^{\circ}\text{C}$ ) durante un periodo de  
30 minutos. Sobre esta solución se añaden 50 ml de agua y  
la acetona se separa a presión reducida a  $20^{\circ}\text{C}$ . Se hacen  
25 dos extracciones con 200 ml de éter y los extractos se des-  
precian. Después se ajusta la capa acuosa a pH 2 con HCl  
6 N, añadiendo suficiente acetona para mantener los produc-  
tos en solución. Esta solución se deja en reposo durante  
30 minutos a  $22^{\circ}\text{C}$  y después se extrae dos veces con 300 ml  
30 de éter y los extractos se desprecian. Se vuelve a ajustar



1 el pH a 4,7 con NaOH al 20 % y se concentra a presión redu-  
cida hasta un volumen de 25 ml a 20°C. Se separa por filtra-  
ción una pequeña cantidad de material insoluble y se añaden  
5 al filtrado 25 ml de acetona. A continuación se ajusta el  
pH a 8,8 con NaOH al 20 % y después de transcurridas tres  
horas se ajusta a pH 3 con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 40 % y se realizan dos  
extracciones con 100 ml de acetato de etilo. Los extractos  
en acetato de etilo combinados se lavan una vez con 20 ml  
de agua y después se filtran y concentran a presión reduci-  
10 da a 15°C hasta un volumen de unos 20 ml. El producto cris-  
talino se separa por filtración y se suspende en 10 ml de  
acetona/agua (1:1 en volumen) durante 10 minutos y se filtra  
de nuevo.

15 El rendimiento es de 280 mg de producto que se des-  
compone a 182°C y presenta unos espectros IR y RMN completa-  
mente concordantes con la estructura propuesta.

Análisis para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:  
Calculado: C, 51,82; H, 5,04  
Encontrado: C, 48,39; H, 5,28

20 Este producto inhibe el Staphylococcus aureus Smith  
a una concentración de 0,063 mg/ml, el Streptococcus pyoge-  
nes a una concentración de 0,004 mg/ml, el Staphylococcus  
aureus BX-1633-2 (variedad resistente a la bencilpenicilina)  
a una concentración de 63 mg/ml, el Escherichia coli Juhl a  
25 una concentración de 2 mg/ml, el Salmonella enteritidis a  
una concentración de 0,125 mg/ml y el Diplococcus pneumoniae  
a una concentración de 0,008 mg/ml y presenta, en la adminis-  
tración oral a ratones, una DC<sub>50</sub> contra el Staph. aureus  
Smith de 0,5 mg/kg.



4

EJEMPLO 5

1

5

10

15

20

25

30

Sobre una suspensión agitada de 600 mg de ácido 6-[D-(-)-2,2-dimetil-4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5-oxo-1-imidazolidinil]penicilánico en 5 ml de agua se añade solución de hidróxido sódico al 20 % hasta llegar a pH 7. El pH se mantiene alrededor de 7 con adición ocasional de HCl 1 N durante cuatro horas y después se ajusta a 4,5 con HCl 1 N y se mantiene en este valor durante otra hora más. El precipitado cristalino que se forma se separa por filtración, se lava con agua y se seca a vacío sobre el P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, dando 102 mg del producto, ácido 6-[D-(-)-α-amino-α-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]penicilánico. El espectro infrarrojo concuerda con la estructura propuesta, con un máximo a 1600 cm<sup>-1</sup>.

Se encuentra que el producto inhibe el Staphylococcus aureus Smith a una concentración de 0,032 mg/ml, el Streptococcus pyogenes a una concentración de 0,004 mg/ml, el Staphylococcus aureus BX-1633-2 (variedad resistente a la benzilpenicilina) a una concentración de 63 mg/ml, el Escherichia coli Juhl a una concentración de 4 mg/ml, el Salmonella enteritidis a una concentración de 0,125 mg/ml y el Diplococcus pneumoniae a una concentración de 0,004 mg/ml y presenta, en la administración oral a ratones, una DC<sub>50</sub> contra el Staph. aureus Smith de 0,5 mg/ml.

Aunque este invento ha sido descrito e ilustrado en forma de sus reivindicaciones preferidas, los expertos en la técnica advertirán que pueden introducirse modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance del mismo.

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

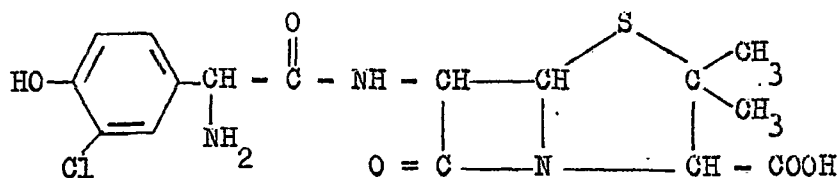


REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de agentes antibacterianos constituidos por un compuesto de fórmula:

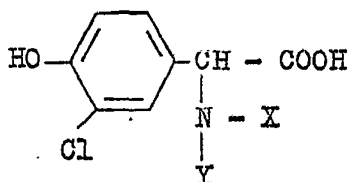
5



10

y las sales del mismo no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento comprende las etapas consecutivas de: a) acilar el ácido 6-aminopenicilánico, o una sal de ácido carboxílico del mismo, con un derivado acilante de un ácido de fórmula:

15



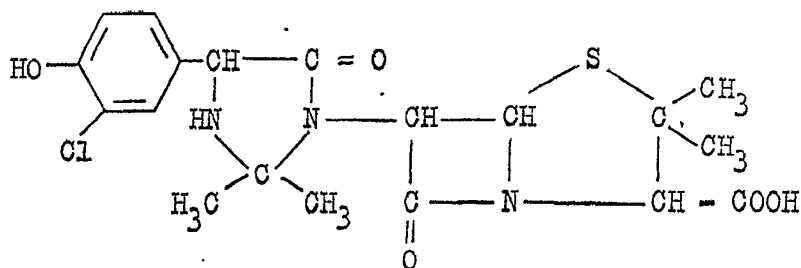
20

donde -NXY es un grupo amino protegido en el que X es hidrógeno e Y es benciloxicarbonilo o 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, o X e Y, tomados juntos, representan un grupo 2-hidroxi-1-naftilmetileno, en un disolvente inerte, a una temperatura inferior a unos 0°C y b) separar a continuación el grupo protector para producir el compuesto deseado o una sal del mismo no tóxica y farmacéuticamente aceptable; y, si se desea, hacer reaccionar dicho compuesto con acetona a un pH comprendido entre 5 y 9, a una temperatura de -20°C a 50°C, en ausencia de una cantidad importante de agua, para producir un compuesto de fórmula:

30

4 SEP 1968

1



5

o una sal del mismo no tóxica y farmacéuticamente aceptable.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el grupo protector es el grupo 2-hidroxi-1-naftilmetileno, que posteriormente se separa por hidrólisis ácida.

10

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el grupo protector es el grupo benciloxicarbonilo, que posteriormente se separa por hidrogenación catalítica.

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en el que el agente de acilación se encuentra en forma de anhídrido mixto de ácido.

15

5. 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 AGENTES ANTIBACTERIANOS".

20

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

Madrid, 4 Septiembre 1968

BERNARDO UNGRIA

25

*[Handwritten signature]*  
P.P.

30