

403290



Int. Cl.: C07D//A61K

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una Patente de Invención por 20 años, para todo el territorio español, a favor de DON ARTUR PEREIRA DA LUZ, de nacionalidad portuguesa, residente en Lisboa (Portugal), Rua Luciano - Cordeiro, nº 41, por: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE PENICILINAS=

==:== :==: ==:==

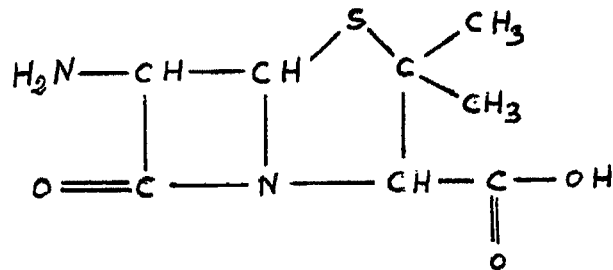
Esta invención se refiere a un nuevo método de preparación de productos derivados de penicilina de interés como intermediarios para la obtención de penicilinas semi-sintéticas.

Más concretamente esta invención se refiere a



un nuevo método de preparación del ácido - 6 - aminopenicilánico y de derivados del ácido 6 - aminopenicilánico a partir de penicilinas naturales conocidas y fácilmente obtenibles.

10 La obtención del ácido 6 - aminopenicilánico de fórmula I



(I)

15 fué primeramente anunciada por K. Sakaguchi y S. Murao (J.Agric. Chem. Soc. Japan., 23, 411 (1950) que propusieron para este compuesto el nombre de "penicina".

20 Estos autores indicaron como método de obtención la hidrólisis enzimática de la unión amida de la cadena lateral de la benzilpenicilina. El método de obtención no fué, sin embargo descrito con detalle suficiente para ser reproducido y solo más tarde el ácido 6 - aminopenicilánico fué aislado y debidamente identificado por F.R. Balchellor y colaboradores (Nature, 183, 257 (1959), quienes utilizaron una técnica diferente: tratamiento de caldos de fermentación de Penicillium chrysogenum en condiciones análogas a las usadas para la obtención de penicilinas pero sin adición previa de percursoros de cadena lateral. Si bien este aislamiento del ácido 6 - aminopenicilánico tuvo gran -

25



lánico por vía fermentativa no permiten rendimientos acepta-
bles.

50

Esta hidrólisis enzimática ha sido objeto de nume-
rosas investigaciones. Pero, los distintos métodos publicados
como resultado de estas investigaciones son en general lentos,
exigen condiciones de esterilidad y de ambiente minuciosamen-
te controlados, necesitan del tratamiento de grandes volúmenes
55 líquidos donde es difícil el aislamiento final del ácido 6 -
aminopenicilánico. Además de esto, el ácido obtenido por estos
métodos necesita ser purificado, estando descritos numerosos -
métodos de absorción o de recristalización para este fin. Es-
tas operaciones hacen bajar el rendimiento y aún así el produc-
60 to obtenido contiene todavía impurezas difíciles de eliminar,
que disminuyen su estabilidad y que pueden provocar reacciones
alérgicas en los enfermos tratados con penicilinas semi-sinté-
ticas a partir de las obtenidas.

60

Estos inconvenientes pueden ser evitados por proce-
65 sos de hidrólisis química de la unión amida; se hace notar, no
obstante que la hidrólisis química de las penicilinas tienen -
que ser efectuadas por métodos suaves, dada la fragilidad del
ciclo β - lactama. Para ello se hace necesario modificar pre-
viamente la molécula de la penicilina, transformando el grupo
70 carboxílico en un ester y la unión de la amida en una unión -
imina que sea más fácilmente hidrolizada. La unión del ester
tendrá que ser deshecha posteriormente, también por métodos -
suaves. Por ese motivo, la elección del ester es de primordial
75 importancia, ya que además de prestar una protección eficaz -
al grupo carboxílico, debe ser fácilmente regenerable.

75

En el proceso objeto de la presente invención se -

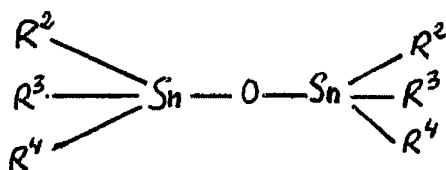
403290



realiza la transformación de la penicilina natural que se uti
 liza como subtrato en el respectivo ester organo-metálico uti
 lizando un derivado orgánico del estaño, obteniéndose de esta
 80 forma nuevos productos aún no descritos y de gran utilidad co
 mo intermediarios en la síntesis de las penicilinas. El proce
 so de la presente invención se caracteriza aún por el hecho -
 de que los nuevos esteres organo-metálicos de las penicilinas
 85 naturales son transformados por reacción con un agente de for
 mación de imidas en compuestos que no necesitan ser aislados
 y que sufren facilmente hidrólisis de la cadena lateral obte
 niéndose el grupo 6-amino libre. El compuesto obtenido, bajo
 la forma de ester, puede ser, caso se desee, hidrolizado para
 90 obtener el ácido 6-aminopenicilánico libre, o pueda ser aún -
 utilizado para formación de penicilinas semisintéticas bajo -
 la forma en que se encuentra.

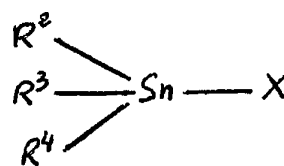
Se describe seguidamente, de modo más específico, -
 las reacciones envueltas en el proceso de la presente inven
 95 ción:

En primer lugar una penicilina natural de fórmula -
 II en el que R¹ puede ser un radical orgánico alifático o arq
 mático, pudiendo en este último caso ser un grupo arilo, aral
 quilo o ariloxialquilo, de preferencia el radical benzilo o -
 100 el radical fenoximetilo, es tratado con un derivado orgánico
 de estaño de fórmula



(III)

ó



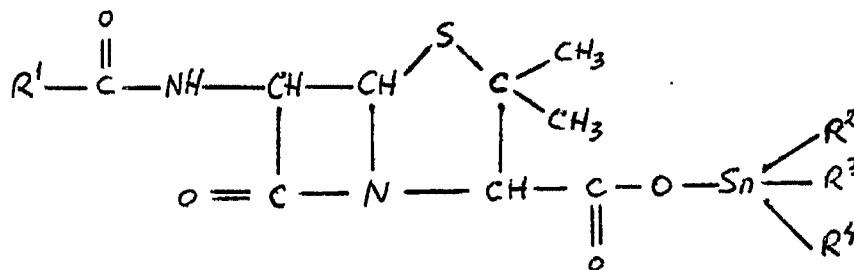
(IV)



105

en que R², R³ y R⁴ son radicales orgánicos iguales o diferentes, alifáticos o aromáticos como, por ejemplo, grupo alquilo, aralquilo u oxialquilo, y en el que X es un grupo reactivo - que puede ser, por ejemplo, un alcóxilo inferior, un hidroxilo o un átomo de halógeno.

Los productos obtenidos en la reacción anterior son nuevos ésteres de penicilina de fórmula V :



110

(V)

que se pueden, caso se desee, aislar o purificar antes de la subsiguiente utilización.

115

Estos compuestos poseen una notable estabilidad, al contrario de los ésteres organo-estánicos de aminoácidos anteriormente conocidos. Esta estabilidad permite que estos compuestos sean utilizados en presencia de disolventes protónicos o incluso agua sin sufrir hidrólisis, lo que representa una característica altamente ventajosa ya que permite prescindir en las fases siguientes de precauciones que otros métodos exigen y hace posible aún purificaciones mediante procesos generales de la química orgánica, principalmente por recristalización. No obstante, los ésteres de fórmula V son sensibles a ácidos y bases fuertes, orgánicos o inorgánicos sufriendo hidrólisis. Escogiendo cuidadosamente las condiciones de dilución,

120

403290



125 es posible efectuar esta hidrólisis sin destruir el anillo -
β -lactámico de la molécula de penicilina. Esta caracterís-
tica es ventajosa para la liberación final del ácido deseado.
Otra característica que hace ventajosa la utilización de es-
tos esteres en las restantes operaciones de este proceso que
130 conduce a la hidrólisis de la cadena lateral, es su solubili-
dad en gran número de disolventes orgánicos.

Los nuevos esteres V son, según el proceso de la pre-
sente invención, transformadores en los respectivos imino com-
puestos por acción de un agente de formación de imina.

135 Se comprobó que los mejores resultados se obtienen -
cuando el agente de formación de imina es un halogenuro, siendo
el imino compuesto obtenido un imino halogenuro derivados de los
nuevos esteres de penicilina descritos. Tal agente puede ser, -
preferentemente, un cloruro, bromuro o yoduro de fósforo como -
140 por ejemplo oxiclорuro de fósforo o pentacloruro de fósforo o -
pentabromuro de fósforo.

Esta reacción puede, con ventaja, ser realizada en -
presencia de una base orgánica, siendo apropiadas para ello las
aminas terciarias como por ejemplo, la piridina, dimetilánilina,
145 la quinolina, la trietilamina, etc. La presencia de una base or-
gánica como las indicadas es ventajosa para fijar el ácido libe-
rado durante la reacción, evitando de esta forma que la reacción
de este ácido provoque destrucción apreciable del núcleo de pe-
nicilina. El medio para la realización de esta reacción debe -
150 ser un disolvente orgánico no polar y el producto de la reacción
esto es, el imino compuesto, no necesita en general ser aislado,
pudiendo ser utilizado en solución en la reacción siguiente.

Si el agente de iminación fuera un halogenuro es con-

403290



155 secuentemente el producto de la reacción un imino-halogenuro, y es conveniente transformarlo en un imino-eter, para lo que se puede simplemente hacer reaccionar con un alcohol inferior,

160 Como alternativa del camino descrito en el que se utiliza consecutivamente un imino-halogenuro y un imino-eter, se puede aún sintetizar directamente, a partir de los nuevos esteres de penicilinas naturales descritos, los respectivos imino-esteres por reacción con agentes de formación de iminas apropiadas como, por ejemplo, el reactivo de Meerwein, o sulfato de dimetilo o la mezcla cloruro de benzenosulfonilo - piridina.

165 La liberación del 6 - aminopenicilatrato del estaño - tri-sustituido pretendido se puede obtener por simple acción del agua ya que los imino-eteres se hidrolizan facilmente.

170 En el caso de que no se pretenda utilizar el 6 - aminopenicilato se puede proceder a su hidrólisis, si así se desea, después de previa purificación. La hidrólisis es obtenida facilmente en medio acuoso por acción de una base o de un ácido en condiciones suaves. El ácido 6-aminopenicilánico libre precipita al ser alcanzado el punto isoeléctrico en estado de gran pureza. El rendimiento global del proceso puede alcanzar 34 a 35 g. 175 de ácido 6 -aminopenicilánico por cada 100 millones de Unidades Internacionales de penicilina.

180 La tabla esquematiza las reacciones que se producen y los ejemplos que a continuación se presentan ilustran varios aspectos del método de la presente invención para hacerlo fácilmente comprensible. Debe entenderse, con todo, que estos ejemplos son ilustrativos y no restringen en modo alguno el objeto de la invención.

403290



Ejemplo 1

Se suspendio en 100 ml. de acetato de etilo 4,5 g.
185 (10 mmoles) de benzilpenicilinato de N-etilpiperidina. Bajo -
atmósfera de nitrogeno se calentó a 50°C. A esta temperatura,
manteniendo siempre el paso de nitrogeno, se adicionó muy rá-
pidamente 3,38 g. (11 mmoles) de hidroxido de tributil estaño.
Se cerró el matraz de reacción, uniose a un dispositivo de Dean
190 - Stark y se calentó a reflujo lento durante 15 minutos. Se de-
jó enfriar, siempre en atmósfera de nitrogeno, y eliminose la -
mayor parte del disolvente bajo vacio. Se completó el volumen -
inicial con acetona, se filtró para eliminar una turbidez que -
se supone debida a la penicilina no reaccionada y se evaporó ba
195 jo vacio a sequedad. Se obtuvo una goma viscosa que fué crista-
lizada en sistema acetona - eter de petroleo, resultando un pol
vo blanco cristalino que, sujeto a análisis elemental produjo -
los siguientes valores:
C : 53,8% ; H : 7, 2% ; N : 4,7%
200 Calculado para : $C_{28}H_{44}N_2O_4S_2$: C : 53,94%; H : 7,14%; N: 4,48%
Se tomaron 3,1 g. (5 mmoles) del producto obtenido en la reacción
anterior y se suspendieron en 80 ml. de tetracloruro de carbono -
en un matraz de reacción protegido de la humedad. Con agitación
se añadió 5 ml. (62 mmoles) de piridina recientemente destilada
205 y seguidamente se enfrió a - 15°C. A esta temperatura se añadió
1,04 g. (5 mmoles) de pentacloruro de fósforo. Se agitó 1 hora a
la misma temperatura y seguidamente con agitación violenta y en-
friando, se adicionó 20 ml. de metanol previamente enfriado a la
misma temperatura de la solución. La adición fué hecha cuidadosa
210 mente para evitar un excesivo calentamiento.



Después de retirado el matraz del baño frío, se agi
tó durante 2 horas. Al término de este tiempo la solución se
encontraba a + 5°C. Se enfrió nuevamente a 0° y se añadió 50
ml. de una solución enfriada de bicarbonato sódico. La extrac
ción fué repetida 3 veces y al final los extractos fueron reu
nidos y lavados con pequeñas cantidades de acetato de butilo.
El extracto final fué analizado, habiéndose comprobado la exis
tencia de ácido 6 - aminopenicilánico en solución mediante cro
matografía en capa fina (placas silico gel, desarrollado por -
el sistema butanol - etanol - agua 4 : 2 : 2, revelación por -
pulverización de preparado de amino - iodo) Una muestra de es
ta solución acuosa fué liofilizada obteniéndose un producto só
lido que fué disuelto en agua alcalinizada con hidroxilo sódi
co y tratado con carbón activado. El filtrado resultante de es
te tratamiento fué llevado a pH 4,3 con ácido clorhídrico ha
biéndose obtenido cristales de ácido 6 - aminopenicilánico, -
que fué identificado por cromatografía en capa fina, por ensa
yo de nihidrina y por el espectro infra-rojo. Características
analíticas : dosificación iodométrica (Ser. Alicino, Anal. Chem.
32, 648 (1967) 98,3% punto de fusión en capilar (no corregido)
: 208 - 208,5°C (descomposición; $[\alpha]_D$ (agua) : + 269,8 equiva
lente a 99,7%.

Ejemplo 2

Se suspendió en 100 ml. de benceno anhidro reciente
mente destilado 4,5 g. (10 mmoles) de benzilpenicilinato de N
- stilpiperidina. Bajo atmósfera de nitrógeno se calentó a 65°C.
Manteniendo el paso de nitrógeno se adicionó a esta temperatu
ra 2,6 ml. (5 mmoles) de óxido de tributil estaño. El matraz
fué conectado a un dispositivo de Dean - Stark y se destiló du



240 rante 30 minutos manteniendo una relación reflujo - destilación
tal que al término de este tiempo tenía destilado 15 ml. de -
benzeno. Se añadió una cantidad muy pequeña de carbón activado
y se filtró. Se lavó a sequedad bajo presión reducida en un -
evaporador rotativo, habiéndose obtenido un residuo gomoso de
245 color claro. Este residuo disuelto en acetona y cristalizado -
con hexano se transformó en polvo blanco cristalino.

El producto obtenido en esta reacción demostró, por
análisis elemental, ser idéntico al obtenido en la primera reac
ción del Ejemplo 1.

250 3,1 g. (5 mmoles de este producto fué utilizado en -
reacción de amidólisis por formación consecutiva de imino - clo
ruro y de imino - eter en condiciones semejantes a las del Ejem
plo 1, habiéndose igualmente obtenido ácido 6 - aminopenicilá
nico.

255 Ejemplo 3

En 100 ml. de acetato de etilo anhidro se suspendie
ron 3,72 g. (10 mmoles) de penicilina G potásica. Bajo atmósfe
ra de nitrógeno se calentó a 50°C, y a esta temperatura se aña
dió rápidamente 2,66 ml. (10 mmoles) de cloruro de tributil -
260 estaño. Carrose el matraz, se unió a un dispositivo de Dean -
Stark y se calentó a reflujo lento durante 10 minutos bajo at
mósfera de nitrógeno. Se dejó enfriar y se eliminó el disolven
te por evaporación bajo presión reducida en un evaporador ro
tativo. Se completó el volumen inicial con acetona, se filtró
265 y se evaporó a sequedad en un evaporador rotativo. Se obtuvo -
una goma viscosa que se utilizó en la restante secuencia de reac
ciones sin más purificación. Para ello el producto fué comple
tado a 50 ml. con diclorometano en un matraz de reacción al -

403290



abrigo de la humedad.

270 Se añadió 7,4 ml. de N, N - dimetilanilina y se-
guidamente se enfrió a - 25°C. A esta temperatura se añadie-
ron lentamente 1,66 g. (8 mmoles) de pentacloruro de fósfo-
ro. Se agitó durante 1 hora y 30 minutos y al término de es-
te tiempo se enfrió rápidamente a - 40°C con agitación vio-
lenta, se añadió gota a gota en cadencia rápida 50 ml. de al-
cohol propílico normal previamente enfriado a la misma tempe-
ratura de la solución. Se agitó durante 3 horas dejando subir
275 gradualmente la temperatura hasta - 10°C. A esta temperatura
se añadió 10 ml. de una solución enfriada de bicarbonato só-
dico y se agitó dejando subir libremente la temperatura hasta
280 0°C. Se separaron fases y se repitió la extracción dos veces.
Los extractos reunidos fueron lavados con acetato de butilo.
El pH fué ajustado a 4,3 por adición de una solución concen-
trada de amoniaco y cristalizando directamente en ácido 6 - ami-
nopenicilánico que fué identificado tal como en los ejemplos -
285 anteriores. La cantidad recogida fué de 1,9 g. con un punto de
fusión 208°C - 209°C (descomposición). Por concentración y reex-
tracción de las fases orgánicas se obtuvo una segunda fracción
de 160 mg. con un punto de fusión 206 - 207,5°C (descomposi-
290 ción).

Ejemplo 4

A una solución previamente calentada a temperatura
de reflujo de 2,7 ml. de óxido de tributil estaño en 100 ml. -
de tolueno seco se añadió en ambiente inerte 4,5 g. de benzil-
penicilinato de N - etilpiperidina. Se mantuvo el reflujo du-
rante 10 minutos utilizando un dispositivo de Dean - Stark y
295 regulando la relación reflujo - destilación tal que se redujo
el volumen del disolvente al 40%. Se dejó enfriar, se filtró



300 y se concentró bajo vacío hasta reducir el volumen a 20 ml. La solución fué echada sobre hexano con agitación. El producto pulverulento que se obtuvo fué filtrado, lavado con acetona glacial, secado durante la noche bajo presión reducida y utilizado sin mas purificación en las reacciones siguientes. Se tomaron 3,1 g. del producto anterior, se suspendió en cloroformo en un matraz al abrigo de la humedad. 305 Se añadió 5 ml. de quinolina y se agitó 30 minutos a temperatura ambiente.

Después de enfriar a - 40°C se añadió una solución de 1,66 g. de pentacloruro de fósforo en cloroformo a - 30°C 310 se agitó 2 horas a - 30°C y al término de este tiempo se añadió con agitación violenta y enfriamiento 20 ml. de metanol previamente enfriado a la misma temperatura. Después de agitar 1 hora a 30°C se adicionó 20 ml. de dimetilformamida, se destiló bajo presión reducida (1 mm kg.) a temperatura ambiente hasta un volumen residual de 25 ml. Se adicionó 20 ml. más 315 de dimetilformamida y se destiló nuevamente bajo presión reducida calentando a 36°C hasta dar lugar a la ebullición. A la solución residual se adicionó 750 mg. (5 mmoles) de tiofenóxido de potasio. La mezcla obtenida fué echada sobre una mezcla de acetona y eter habiéndose formado inmediatamente un precipitado voluminoso. Este precipitado después de filtrado y lavado con una mezcla de acetona y eter, fué disuelto en 320 25 ml. de agua destilada. Por ajustamiento del pH de la solución obtenida a 4,3 con ácido clorhídrico, se obtiene un precipitado cristalino de ácido 6 - aminopenicilánico identificado por los mismos ensayos de los ejemplos anteriores. La 325 cantidad recogida fué de 2,1 g.



403290

= N O T A =

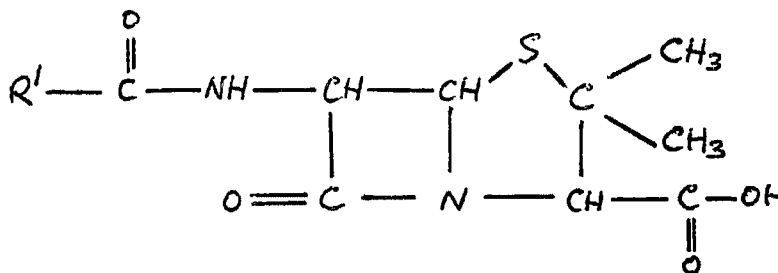
Se declaran de novedad y propia invención las siguientes

330

= REIVINDICACIONES =

1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de penicilinas, de interés como intermediarios para la obtención de penicilinas semi-sintéticas, en particular de ácido 6 - aminopenicilánico y derivados, caracterizado por hacer reaccionar una penicilina de fórmula:

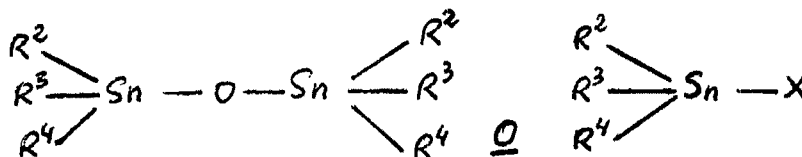
335



(II)

o su sal, en la que R¹ puede ser un radical orgánico alifático o aromático, con un derivado orgánico del estaño de fórmula

340



(III)

(IV)

en el que R², R³ y R⁴ son radicales orgánicos iguales o diferentes, alifáticos o aromáticos y en el que X es un grupo reac

403290



345 tivo, para obtener el ester organo-estánico correspondiente,
por hacer reaccionar el producto obtenido en la reacción an-
terior con un agente de formación de iminas para así obtener
el imino-compuesto correspondiente, por transformar, si es -
necesario, el imino-compuesto obtenido en un imino-eter y por
350 procederse a la hidrólisis de la unión imínica para obtener -
el ester-organo-estánico correspondiente de ácido 6-aminopeni-
cilánico, y por procederse a la hidrólisis de este ester, si
se desea, para obtener el ácido 6-aminopenicilánico en estado
libre.

355 2ª.- Procedimiento según la reivindicación anterior
en que el agente de formación de imina es un halogenuro y el -
imino-compuesto obtenido es un imino-halogenuro, siendo este
transformado en el imino-eter correspondiente por reacción -
con un alcohol inferior.

360 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó
2ª, en el que el radical R¹ es un grupo arilo, aralquilo o ari-
loxialquilo, de preferencia el radical benzilo o el radical -
fenoximetilo.

365 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó
2ª, en que los radicales R², R³ y R⁴ son grupos alquilo, aral-
quilo u oxialquilo y el grupo reactivo X es un alcoxilo infe-
rior, un hidroxilo o un átomo de halógeno.

370 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, en -
que el agente de formación de imina es un halogenuro de fosfo-
ro, por ejemplo, el oxicloruro de fosforo, o pentabromuro de -
fósforo o pentacloruro de fósforo.

6ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE
PENICILINAS.



403290²⁹



375

Todo ello según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de dieciseis hojas mecanografiadas por una sola de sus caras y debidamente númeradas.

Madrid, 29 de Mayo de 1.972

VICENTE OCHOA
P.P.

A large, stylized handwritten signature or scribble that overlaps the typed name 'VICENTE OCHOA'.

A small, circular handwritten mark or signature at the bottom left corner.