

403453

Int. Cl.²: C07D 1/061K



31 ENR

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE _____

SUBCLASE _____

Nº 403.453

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,

BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE PENICILINAS

Prioridad: Patente británica n.º 18990/71 del 4.6.71

rmb.



403453

1

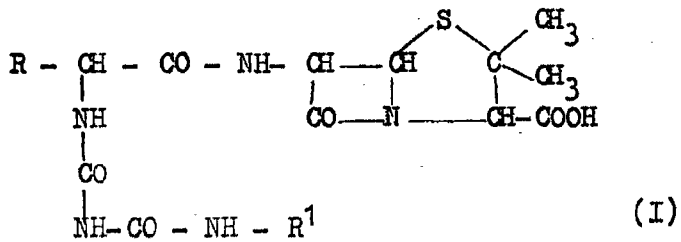
Esta invención se refiere a nuevas penicilinas y especialmente a una nueva clase de penicilinas que son derivados del ácido 6-aminopenicilánico y que son valiosas como agentes antibacterianos, como suplementos nutritivos en los piensos para animales, como agentes para el tratamiento de la mastitis en el ganado vacuno y como agentes terapéuticos en el ganado aviar y animales, incluido el hombre, especialmente en el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

5

10

En consecuencia, esta invención proporciona penicilinas de fórmula general:

15



y sales y ésteres no tóxicos de las mismas, donde R es fenilo o fenilo sustituido y R¹ es un grupo acilo.

20

Las sales son sales no tóxicas como las sales metálicas no tóxicas tales como las de sodio, potasio, calcio y aluminio, amonio y amonio sustituido, v.g. sales de aminas no tóxicas como trialquilaminas, incluida la trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenétilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletildiamina, deshidroabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietiletildiamina y otras aminas que han sido utilizadas para formar sales con la bencilpenicilina.

25

30

Los ésteres de las penicilinas de esta invención son ésteres no tóxicos, especialmente los que son fácilmente

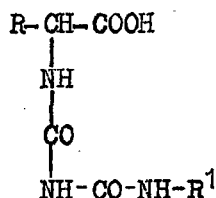


403453

1 te desesterificados en el organismo para dar los derivados
 de ácido penicilánico originales. Son ejemplos de estos ésteres los aciloxialquílicos, especialmente los ésteres aciloximetílicos como acetoximetílico y pivaloiloximetílico.

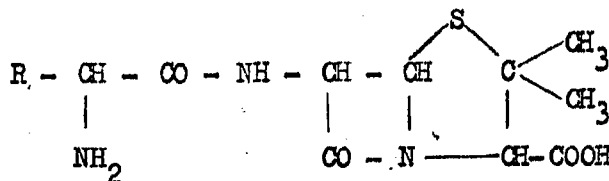
5 La invención proporciona un procedimiento para la
 preparación de las penicilinas de fórmula (I), cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar ácido 6-aminopenicilánico o una sal o éster del mismo con un derivado acilante reactivo del ácido de la cadena lateral de fórmula:

10



15

donde R y R¹ son los definidos anteriormente o por reacción de una aminopenicilina, o una sal o éster de la misma, de fórmula (III)



20

donde R es el definido anteriormente, con un N-metil-N-nitroso-N'-acilbiuret y después formando opcionalmente una sal o éster del producto.

25

El N-metil-N-nitroso-N'-acilbiuret puede ser obtenido por acilación de N-metilbiuret con un haluro de ácido o un anhídrido de ácido para dar un N-metil-N'-acilbiuret y después tratamiento de este compuesto con ácido nitroso.

30

En las penicilinas de fórmula general (I), R puede ser fenilo sustituido y los sustituyentes adecuados son ha-

403453

- 4 -



1 lógeno, alquilo, alcoxi e hidroxil. Los grupos acilo R¹ pueden ser cualquier grupo acilo conocido en la técnica.

5 Las penicilinas de esta invención tienen grandes posibilidades de existir como epímeros D y L y debe entenderse que la invención incluye las formas separadas D y L así como la mezcla DL.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

(a) N'-Acetil-N-metilbiuret

10 A una suspensión de 5,0 g (0,0427 moles) de N-metilbiuret en 25 ml de ácido acético glacial y 1 ml de ácido sulfúrico concentrado se añaden 5,4 g (5 ml, 0,0529 moles) de anhídrido acético. La mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor durante 1 hora, se enfría y el precipitado
15 incoloro se recoge, se lava con etanol y se seca a vacío dando 5,9 g (87 %) de producto; p.f. 228° (deso.). Se obtiene una muestra analítica lavando el producto con etanol caliente.

20 Encontrado: C, 37,80; H, 5,69; N, 26,14. C₅H₉N₃O₃ requiere: C, 37,74; H, 5,66; N, 26,41.

RMN (CD₃)SO: δ = 2,12 (3H, s, acetilo), δ = 2,60 y 2,78 (3H, d, metilo). Este doblete se convierte en un singlete en D₂O.

25 (b) N'-acetil-N-metil-N-nitrosobiuret

Se añaden poco a poco, a lo largo de 20 minutos, 4,5 g (0,0652 moles) de nitrito sódico sólido a una solución agitada y fría (5-10°) de 3,76 g (0,0236 moles) de N'-acetil-N-metilbiuret en 70 ml de ácido fórmico al 98-100 %. La
30 solución se agita en frío durante 2,5 horas y después se eva

403453

- 5 -



1 pora a la presión de la trompa de agua utilizando un baño
de agua a 60°, hasta aproximadamente un tercio del volumen
original. El líquido residual se trata con un volumen igual
de agua fría y se deja a 0° durante 1 hora. El precipitado
5 amarillo pálido se recoge, se lava con agua y se seca a
vacío dando 2,1 g (47 %) del producto requerido, p.f. 104°
(desc.).

(c) Penicilina

10 A una solución agitada de 4,03 g (0,01 moles) de
trihidrato de ampicilina y 1,11 g (0,011 moles) de trietil
amina en 25 ml de agua se añaden 2,07 g (0,011 moles) de
N'-acetil-N-metil-N-nitrosobiuret, poco a poco a lo largo
de 10 minutos.

15 Una vez completada la adición, se prosigue la agi-
tación durante 4 horas. Se filtra la mezcla de reacción y
el filtrado transparente se cubre con 50 ml de acetato de
etilo, se enfría en hielo y el pH se ajusta a 1,6 con áci-
do clorhídrico 5 N. Se separan las capas y la capa acuosa
se lava dos veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez.
20 Los extractos orgánicos combinados que contienen la forma
ácida libre de la penicilina se secan sobre sulfato magné-
sico y después se concentran a presión reducida hasta dar
una espuma. Este residuo se pesa y disuelve en 50 ml de
acetona y se trata con 15 ml de acetona que contiene un
25 equivalente de 2-etilhexanoato potásico 2 M en n-butanol.
El precipitado que se separa se recoge por filtración, se
lava con acetona y se seca dando 1,48 g (29 %) de D-(+)-ace-
tilalofanamidobencilpenicilinato potásico.

30 RMN (CD₃)₂SO: $\delta = 1,50$ (6H, d, gem-dimetilo),
 $\delta =$ (3H, s, metilo), $\delta = 4,40$ (1H, s, protón C₃),



1 $\delta = 5,39$ (2H, q, β -lactama), $\delta = 5,72$ (1H, s, protón α),
 $\delta = 7,35$ (5H, s, aromático), $\delta = 9,05$ (2H, m, protones de
NH), $\delta = 10,70$ (1H, m, protón de NH).

EJEMPLO 2

5 D(-)- α -Acetilalofanamido-p-hidroxibencilpenicilinato po-
tásico

10 Esta penicilina se prepara sustituyendo la ampici-
lina del procedimiento del Ejemplo 1 por un peso equimole-
cular (4,19 g) de hidrato de D(-)- α -amino-p-hidroxibencil-
penicilina. El rendimiento de D(-)- α -acetilalofanamido-p-
hidroxibencilpenicilinato potásico es de 1,20 g (23 %).

15 RMN (CD₃)₂SO: $\delta = 1,50$ (6H, d, gem-dimetilos),
 $\delta = 2,15$ (3H, s, metilo), $\delta = 3,97$ (1H, s, protón C₃),
 $\delta = 5,35$ (2H, m, β -lactamas), $\delta = 5,35$ (2H, m, β -lactamas),
 $\delta = 5,65$ (1H, s, protón α), $\delta = 7,00$ (4H, q, protones aro-
máticos), $\delta = 3,90$ (2H, m, protones de NH)^{ppm}.

EJEMPLO 3

D(-)- α -Benzoilalofanamidobencilpenicilinato potásico

(a) Acido D(-)- α -ureidofenilacético

20 Se calienta a reflujo durante 15 minutos, hasta
que se obtiene una solución transparente, una mezcla de
15,10 g (0,10 moles) de ácido D(-)- α -aminofenilacético y
8,93 g (0,11 moles) de cianato potásico en 150 g de agua.
La mezcla de reacción se enfría, se filtra y el filtrado
25 se acidula fuertemente con ácido clorhídrico 5 N. La mez-
cla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambien-
te durante 30 minutos y el precipitado obtenido se recoge,
se lava con agua y se seca a vacío. Por cristalización en
30 agua se obtienen 12,10 g (62 %) de ácido D(-)- α -ureidofe-
nilacético en forma de agujas incoloras, p.f. 200° (desc.).

403453

- 7 -



1 RMN (CD₃)₂SO: $\delta = 5,22$ (1H, d, protón α)⁺,
 $\delta = 5,70$ (2H, s, NH₂)^x, $\delta = 6,79$ (1H, d, NH)^x, $\delta = 7,40$
(5H, s, protones aromáticos) ppm.

(b) Acido D(-)- α -benzoilalofanamidofenilacético

5 Una suspensión de 9,71 g (0,05 moles) de ácido D(-)-
 α -ureidofenilacético finamente dividido en 250 ml de éter
seco se trata con 14,71 g (0,10 moles) de isocianato de
benzofilo de una sola vez.

10 La mezcla de reacción se calienta a reflujo duran-
te la noche, se enfría y el producto crudo se separa por
filtración y se lava bien con éter. Este se purifica por
extracción con 200 ml de solución acuosa de hidróxido só-
dico 1 N, filtración y posterior acidulación con ácido clor-
hídrico 1 N. Por cristalización en alcohol acuoso se obtie-
15 nen 6,49 g (38 %) de cristales incoloros de ácido D(-)- α -
benzoilalofanamidofenilacético, p.f. 182° (desc.).

20 RMN (CD₃)₂SO: $\delta = 5,41$ (1H, d, protón α), $\delta = 7,45$
(5H, s, protones aromáticos), $\delta = 7,59$ (3H, m, protones de
PhCO), $\delta = 8,05$ (2H, m, protones de PhCO), $\delta = 8,90$ (1H, d,
protón de NH adyacente a un protón α)^x, $\delta = 10,50$ (1H, s,
protón de NH)^x, $\delta = 11,33$ (1H, s, protón de NH)^x ppm.

(c) Penicilina

25 Una solución de 3,41 g (0,01 moles) de ácido D(-)-
 α -bencilalofanamidofenilacético y 1,40 ml de trietilamina
en 20 ml de acetona seca se enfría a -5°C y se trata con
0,96 ml de cloroformiato de etilo y una o dos gotas de pi-
ridina. La mezcla de reacción se agita a -5°C durante 30
minutos y después se trata con una solución de 2,16 g (0,01
30 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 10 ml de agua, 10 ml
de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y 10 ml de ace-

403453



1 tona, enfriada a -5°C . La solución transparente resultante
 se agita sin enfriar de nuevo durante 2 horas, se extrae
 dos veces con 50 ml de éter cada vez y la fase acuosa se
 cubre con 35 ml de acetato de etilo y se acidula a pH 1,5
 5 por adición de ácido clorhídrico 0,5 N. Se separan las ca-
 pas y la capa acuosa se extrae de nuevo con 35 ml de ace-
 tato de etilo. Los extractos orgánicos combinados, que con-
 tienen la forma libre de la penicilina, se secan sobre sul-
 fato magnésico y evaporan a sequedad a presión reducida. El
 10 residuo se disuelve en 50 ml de acetona seca y se trata
 con 50 ml de acetona que contiene un equivalente de 2-etil-
 hexanoato potásico 2 M en n-butanol. Se filtra el precipi-
 tado que se separa, se lava con acetona y se seca a vacío
 dando 4,04 g (59 %) de D(-)- α -benzoilalofanamidobencilpeni-
 15 cilanato potásico.

RMN $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: $\delta = 1,47$ (6H, d, gem-dimetilos),
 $\delta = 3,95$ (1H, s, protón C_3), $\delta = 5,35$ (2H, s, β -lactamas),
 $\delta = 5,78$ (1H, d, protón α)⁺, $\delta = 7,41$ (5H, m, protones aro-
 máticos), $\delta = 7,60$ (3H, m, protones de PhCO), $\delta = 8,00$
 20 (2H, m, protones de PhCO), $\delta = 9,24$ (2H, m, protones de
 NH)⁺ ppm.

EJEMPLO 4

D(-)- α -(p-nitrobenzoil)alofanamidobencilpenicilanato po-
tásico

25 (a) Acido D(-)- α -(p-nitrobenzoil)alofanamidofenilacético

Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3
 (b), se tratan 1,94 g (0,01 moles) de ácido D(-)- α -ureido-
 fenilacético en 50 ml de éter seco con 2,94 g (0,02 moles)
 de isocianato de p-nitrobenzoilo para dar, después de cris-
 30 talización en alcohol acuoso, 2,65 g (78 %) de ácido D(-)-

403453

- 9 -



1 α -(p-nitrobenzoil)alofanamidofenilacético, p.f. 208° (desc.).

5 RMN (CD₃)₂SO: δ = 5,38 (1H, d, protón α)⁺, δ = 7,40 (5H, s, protones aromáticos), δ = 8,28 (4H, q, protones de p-nitrofenilo), δ = 8,86 (1H, d, protón de NH adyacente a un protón α)^x, δ = 10,31 (1H, s, protón de NH)^x, δ = 10,31 (1H, s, protón de NH)^x, δ = aproximadamente 11,6 (1H, absorción ancha, protón de NH)^x ppm.

(b) Penicilina

10 La penicilina se prepara por copulación a anhídrido mixto de 1,93 g (0,005 moles) de ácido D(-)- α -(p-nitrobenzoil)alofanamidofenilacético y 1,08 g (0,005 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en la forma descrita en el Ejemplo 3 (c). El rendimiento de D(-)- α -(p-nitrobenzoil)alofanambencilpenicilinato potásico es de 0,96 g (31 %).

15 RMN CD₃OD: δ = 1,57 (6H, t, gem-dimetilos), δ = 4,21 (1H, m, protón C₃), δ = 5,44 (3H, m, β -lactamas y protón α), δ = 7,40 (5H, m, protones aromáticos), δ = 8,20 (4H, q, protones de p-nitrofenilo) ppm.

EJEMPLO 5

20 D(-)- α -Furoilalofanamidobencilpenicilinato potásico

(a) Acido D(-)- α -furoilalofanamidofenilacético

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (b), se tratan 4,85 g (0,025 moles) de ácido D(-)- α -ureidofenilacético en 150 ml de éter seco con 4,78 g (0,035 moles) de isocianato de 2-furoilo para dar 5,3 g del ácido de cadena lateral crudo.

30 Se purifican 3,0 g del producto crudo lavando con 150 ml de agua hirviendo y el precipitado insoluble se recoge y seca para dar 1,75 g de ácido D(-)- α -furoilalofanamidofenilacético, p.f. 198° (desc.).



1 RMN $(CD_3)_2SO$: $\delta = 5,43$ (1H, d, protón α)⁺, $\delta = 6,77$
 (1H, q, protón furoílico), $\delta = 7,46$ (5H, s, protones aromá-
 5 ticos), $\delta = 8,05$ (1H, m, protón furoílico), $\delta = 8,83$ (1H,
 d, protón de NH adyacente a protón α)[⊗], $\delta = 10,30$ (1H, s,
 protón de NH)[⊗], $\delta = 11,35$ (1H, s, protón de NH)[⊗] ppm.

(b) Penicilina

La penicilina se prepara por copulación a anhídrido
 mixto de 1,66 g (0,005 moles) de ácido D(-)- α -furoilalofana-
 midofenilacético y 1,08 g (0,005 moles) de ácido 6-amino-
 10 penicilánico en la forma descrita en el Ejemplo 3 (c). El
 rendimiento de D(-)- α -furoilalofanamidobencilpenicilanato
 potásico es de 1,65 g (58 %).

15 RMN $(CD_3)_2SO$: $\delta = 1,49$ (6H, d, gem-dimetilos),
 $\delta = 3,97$ (1H, s, protón C_3), $\delta = 5,36$ (2H, m, β -lactamas),
 $\delta = 5,75$ (1H, d, protón α)⁺, $\delta = 6,66$ (1H, q, protón furoí-
 lico), $\delta = 7,35$ (5H, m, protones aromáticos), $\delta = 7,49$ (1H,
 d, protón furoílico), $\delta = 7,92$ (1H, m, protón furoílico),
 $\delta = 9,22$ (2H, m, protones de NH)[⊗] ppm.

20 [⊗] Intercambio con D_2O

+ Forma singlete después de intercambio con D_2O .

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

25

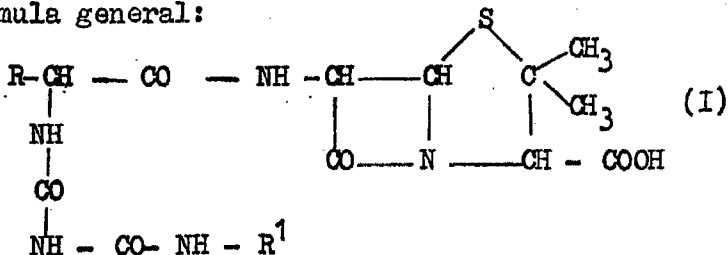
30

403453

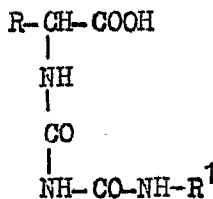


REIVINDICACIONES

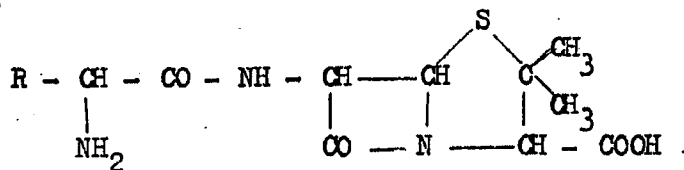
1. Un procedimiento para la preparación de penicilinas de fórmula general:



y sales y ésteres no tóxicos de las mismas, donde R es fenilo o fenilo sustituido y R¹ es un grupo acilo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar ácido 6-aminopenicilánico, o una sal o éster del mismo, con un derivado acilante reactivo del ácido de la cadena lateral de fórmula:



donde R y R¹ son los definidos anteriormente o por reacción de una aminopenicilina o una sal o éster de la misma, de fórmula (III):



donde R es el definido anteriormente, con un N-metil-N-nitroso-N'-acilbiuret y después formando opcionalmente una sal o éster del producto.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el derivado acilante reactivo es un haluro de ácido, anhídrido o anhídrido mixto.

1
5
10
15
20
25
30

403453

- 12 -



1

3. 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 PENICILINAS".

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de doce páginas mecanografiadas.

Madrid, 2 de Junio de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.D.

10

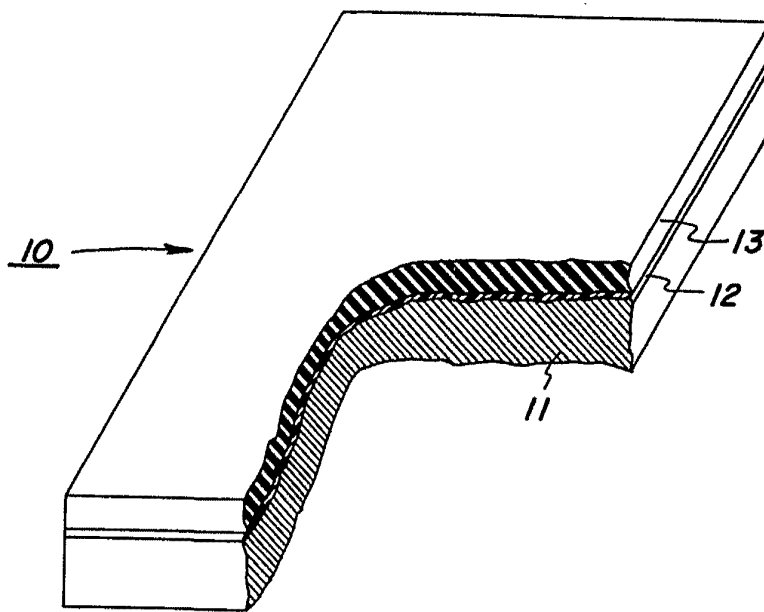
15

20

25

30

403454



ESCALA VARIABLE
Madrid, 2 Junio 1972
BERNARDO UNGRIA
p.p.