



405337

405337

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

D^a. MARIA ANGELES JAUMOT BARRERA

de nacionalidad española, domiciliada en
Barcelona, calle Arco Iris, núm. 79 bis,
relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COM-
PUESTOS ANTIBACTERIANOS"

=====

405337

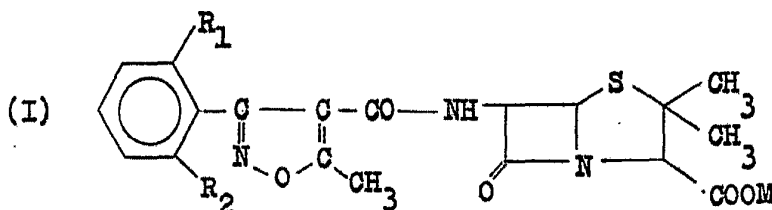


29 JUL

Int. Cl.º: <u>C07D</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento para la obtención de compuestos antibacterianos, específicamente a uno que permite preparar penicilinas semisintéticas que poseen en la cadena unida al grupo amínico del ácido 6-amino-penicilínico un radical 4-(3-fenil-sustituído-5-metil)-isoxazolil-carbonílico y que corresponde a la fórmula general (I); - - - - -



En esta fórmula, los sustituyentes R_1 y R_2 representan hidrógeno, halógeno, alcohexilo inferior o pseudohalo y M representa un metal alcalino o alcalinoterreo, o bien una base orgánica salificable por el grupo carboxílico. - - -

Los compuestos comprendidos dentro del objeto de la presente invención se caracterizan por su gran actividad antibiótica en sus aplicaciones terapéuticas. Son activos contra cepas penicilino-resistentes, por su estabilidad frente a la penicilinasas. Su utilidad está principalmente indicada contra bacterias gram positivas, siendo notoria su especificidad contra las productoras de mastitis. Se distinguen

405337 29 JUL



también por la gran estabilidad de sus sales sódicas en solución acuosa, siendo su pH igual a 6. La concentración hemática es más elevada que la lograda con las penicilinas clásicas. - - - - -

5. Otra aplicación de los compuestos de la presente invención es como auxínicos en la dieta de los animales. -

Entre los compuestos preferidos de la presente invención cabe destacar los correspondientes a la fórmula general (I) en donde M es sodio y R₁ y R₂ tienen los siguientes valores: - - - - -

10.

- 1) R₁ = R₂ = hidrógeno
- 2) R₁ = hidrógeno; R₂ = cloro
- 3) R₁ = R₂ = cloro
- 4) R₁ = R₂ = metoxi

15. hasta la fecha las 4-isoxazolil-penicilinas de la fórmula general (I) se habían logrado introduciendo directamente el radical 4-isoxazolil-carbonílico sobre el grupo amino del ácido 6-amino-penicilánico, utilizando para ello un derivado reactivo del correspondiente ácido 4-isoxazolil-carboxílico. - - - - -

20.

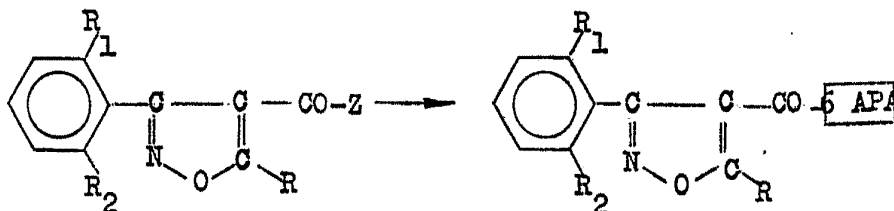
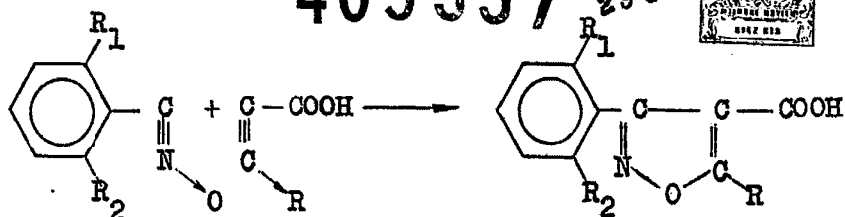
El ácido 4-isoxazolil-carboxílico se lograba, a su vez, por ejemplo, por reacción directa entre óxidos de nitrógeno y ácidos alfa-acetilénicos. - - - - -

25.

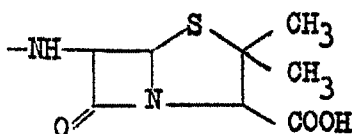
Esquemáticamente, la secuencia operatoria era la siguiente: - - - - -

405337

29 JUL



En las anteriores fórmulas, 6APA (ácido 6-amino-pe
nicilánico) significa: - - - - -



- Sobre esta síntesis del anillo isoxazólico cabe ci
tar los trabajos de HUISGEN y col. publicados en Angew. Chem.
Ed. Internacional, 22, 633 (1.963) y 6 456 (1.967) y aplica
dos por otros investigadores tanto a la obtención de penici
linas semisintéticas como a otras sustancias de interés en
otros campos de la química. Para tener una visión completa
y reciente en todos los trabajos en este campo, puede con
sultarse la obra de recopilación de GRUNDMANN Y GRUNNAGER
"The Nitrile Oxides" (Springer-Verlag. Berlín-Heidelberg-New
York). - - - - -

- La operatoria general de todas estas síntesis se
funda en la reactividad del oxígeno unido al nitrógeno que,
por su carácter nucleófilo, tiene facilidad para unirse a do
bletes electrónicos de enlaces múltiples de carbonos no satu
-

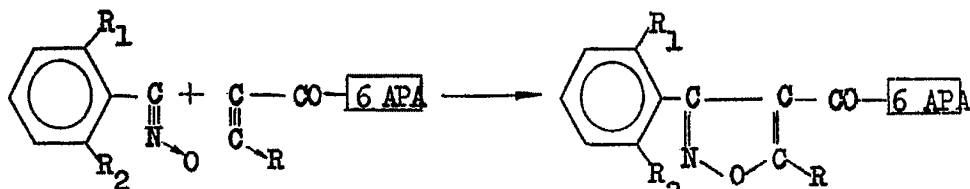
405337

29 JUL



rados, reagrupándose electrónicamente para dar lugar al cierre del anillo isoxazólico. - - - - -

- Ahora bien, se ha investigado una nueva secuencia de síntesis para este tipo de penicilinas semisintéticas, fundamentada en la reacción indicada de cierre del anillo isoxazólico y se ha descubierto que resulta muy ventajosa la formación del anillo isoxazólico efectuada directamente sobre un derivado alfa-acetilen-carbonílico del ácido 6-amino-penicilánico previamente obtenido, según se indica esquemáticamente en la secuencia operatoria siguiente: - - - - -



De acuerdo con cuanto se ha expuesto se ha desarrollado el procedimiento de la invención, el cual esencialmente se caracteriza porque se somete al ácido 6-amino-penicilánico a la siguiente secuencia de operaciones: - - - - -

- 15. a.- acilación con cloruro de ácido tetróico obtenido previamente.
- b.- reacción del compuesto acetilénico resultante con un óxido de fenil-nitrilo, en presencia de N-etil piperidina para formar el anillo isoxazólico.
- 20. c.- salificación de la penicilina ácida resultante.

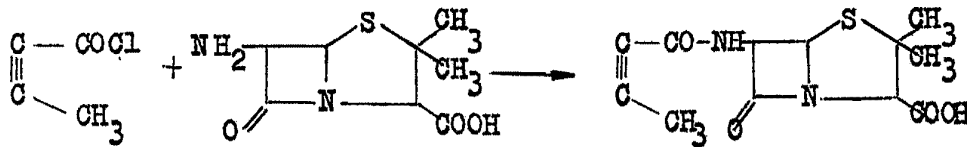
Así pues, detalladamente, la invención consiste en realizar la siguiente secuencia operatoria: - - - - -

- a) Acilación del ácido 6-amino-penicilánico mediante cloru-

405337

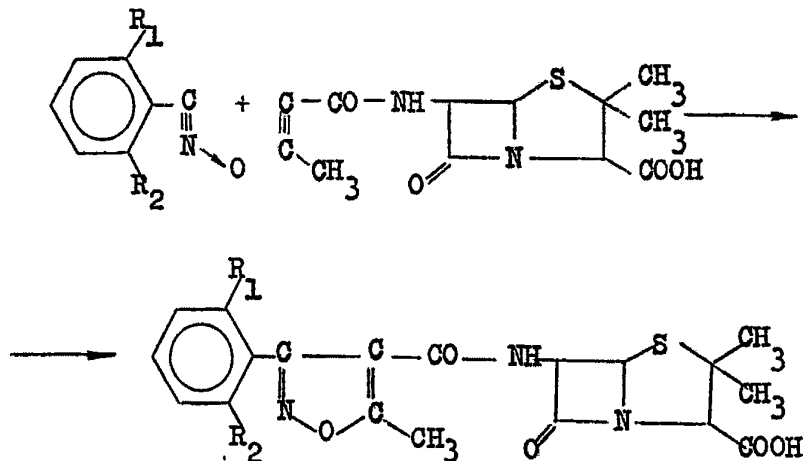


ro del ácido tetróxico: - - - - -



5. El cloruro del ácido tetróxico ha sido obtenido previamente a partir del ácido mediante el procedimiento de la Patente española nº 346.940, o sea utilizando el complejo dimetilformamida-cloruro de tionilo que permite la cloración del ácido tetróxico en condiciones suaves sin afectar el enlace acetilénico. Se utiliza como medio de reacción dimetilformamida-tolueno y, en el propio medio, sin necesidad de aislar el cloruro de ácido formado, se efectúa la condensación con el ácido 6-amino-penicilánico. Mediante adición de agua, se separan dos fases: la inferior, acuosa, conteniendo la dimetilformamida, y la superior, toluénica, conteniendo el derivado alfa-acetilen-carboxílico del 6APA. - -

b) Formación del anillo isoxazólico mediante óxido de fenil-nitrilo: - - - - -



405337

29 JUL 1958



Después de la separación y anhidrización de la capa toluénica, se adiciona el óxido de fenil-nitrilo operando a baja temperatura y en presencia de N-etilpiperidina, con lo que se produce el cierre del anillo isoxazólico y la obtención de la 4-isoxazolil-penicilina deseada. - - - - -

5. c) Salificación de la penicilina obtenida. - - - - -

Finalmente, por adición a la solución toluénica de una solución de 2-etil-hexanoato sódico en butanol, se precipita la sal sódica de la penicilina obtenida. - - - - -

10. Para facilitar la comprensión de las ideas expuestas, se describen seguidamente unos ejemplos de realización de la invención, los cuales, dado su carácter meramente ilustrativo, deberán ser considerados como desprovistos de toda limitación respecto al alcance de la protección legal que se solicita. - - - - -

15.

EJEMPLO I

4-(3-fenil-5-metil)-isoxazolil-carbonil-penicilina to-sódico.-

Secuencia a).- Tetrolil-penicilia.-Se disuelven 160 ml de dimetilformamida en 360 ml de tolueno, enfriando a 0º - 10ºC.

20. Se añaden 125 g de cloruro de tionilo y se agita hasta que se separan dos fases. Se añaden 80 g de ácido tetróico en el intervalo de 30 minutos y se continúa agitando durante 30 minutos más. Se calienta el reflujo hasta cese del desprendi-

405337



miento de anhídrido sulfuroso (aprox., 2 horas). Se enfría hasta menos de 30°C y se añaden 200 g de ácido 6-amino-penicilánico disueltos en 400 ml de dimetilformamida. Se agita durante 3 horas. Se agregan 2 litros de agua. - - - - -

5. Se separan las dos fases y se lava la fase toluénica dos veces con agua. - - - - -

Secuencia b).- 4-(fenil-5-metil)-isoxazolil-carbonil-penicilina.- Se anhídriza la solución toluénica conteniendo el derivado alfa-acetilén-carboxílico del 6-APA (tetrolil-penicilina) y se le añaden 95 g de óxido de fenil-nitrilo y 105 g de N-etilpiperidina. Se mantiene la solución a 20° - 25° durante 20 horas y al cabo de este tiempo se le agrega metil-isobutil-cetona en una proporción del 40% con relación al volumen de la solución toluénica. Se dobla el volumen por adición de agua y se acidifica por adición cuidadosa de ácido fosfórico, agitando enérgicamente, hasta pH = 2, con el fin de separar de la capa toluénica la N-etilpiperidina como fosfato. Se deja decantar y se separa la capa toluénica, que se seca sobre sulfato sódico. - - - - -

20. Secuencia c).- 4-(3-fenil-5-metil)-isoxazolil-carbonil-penicilinato sódico.- Finalmente se separa la penicilina obtenida, como sal sódica, por adición de 98 g de 2-etil-hexanoato sódico disueltos en 2100 ml de butanol. Se filtra el producto, se lava por suspensión en hexano y se seca a vacío a temperatura inferior a 40°C. Se obtienen 263 g de producto de

25.

405337 29



p.f. = 188° (rendimiento: 60%). - - - - -

EJEMPLOS II, III y IV

Utilizando la técnica del ejemplo anterior y sustituyendo el óxido de fenil-nitrilo por las cantidades equivalentes de óxidos de fenil-nitrilo adecuadamente sustituidos, se obtienen las correspondientes penicilinas de fórmula (I) cuando R₁ y R₂ están de acuerdo con lo que se define a continuación. - - - - -

<u>Ej.</u>	<u>Producto</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>p.f.</u>	<u>Rendimiento</u>
II	4-(3-(2-clorofenil)-5-metil)-isoxazolil-carbonil-penicilinato sódico	-Cl	-H	170°C	68%
III	4-(3-(2,6-diclorofenil)-5-metil)-isoxazolil-carbonil-penicilinato sódico	-Cl	-Cl	222°C	72%
IV	4-(3-(2,6-dimetoxifenil)-5-metil)-isoxazolil-carbonil-penicilinato sódico	-OCH ₃	-OCH ₃	196°C	75%

20. Sobre las síntesis de los óxidos de fenil-nitrilo se remite a la obra citada, "The Nitrile Oxides", pag. 44 y siguientes. - - - - -

25. Describas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma podrá introducirse cuantas variantes pueda aconsejar la experiencia siempre que con ello no se modifique la esencialidad de la misma que es la que se resume y concreta en la siguiente - - -

405337 29 JUL

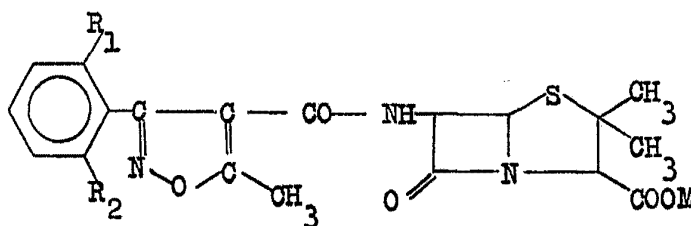


N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

5. 1.- Procedimiento para la obtención de compuestos antibacterianos, específicamente penicilinas semisintéticas que poseen en la cadena unida al grupo amínico del ácido 6-amino-penicilánico un radical 4-(3-fenil-sustituido-5-metil)-isoxazolil-carbonílico y que corresponden a la fórmula general: - - - - -



en donde R₁ y R₂ representan hidrógeno, halógeno, alcoholes inferior o pseudohalo y M representa un metal alcalino o al calinoterreo caracterizado dicho procedimiento por someter el ácido 6-amino-penicilánico a la siguiente secuencia de operaciones:

- 15. a) acilación con cloruro de ácido tetróico obtenido previamente,
- b) reacción del compuesto acetilénico resultante con un óxido de fenil-nitrilo, en presencia de N-etilpiperidina para formar el anillo isoxazólico,
- 20. c) salificación, de la penicilina ácida resultante. - - - - -

R₅

405337

29 JUL



2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

5.

MADRID, 29 JUL. 1972

P. A. M. CURELL SUÑON

M. Curell Suñon

Reg

mts.