

27



P.- 52,048  
B 22613 Case P.C.  
(Ph)5335

407046

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York,  
Nueva York, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO DE ACILACION PARA PRODUCIR AGENTES  
ANTIBIOTICOS"

(Clase Internacional C07d)

21-9-72

B-52048

27



407046

Esta invención se refiere a procedimientos para la preparación de agentes acilantes y a la acilación de ácido 6-amino-penicilánico para producir agentes antibióticos útiles.

5 La acilación del ácido 6-aminopenicilánico con un cloruro hemiacido de ácido arilmalónico inestable, aislado, se describe en las patentes de los Estados Unidos de América 3,282,926 y 3,492,291.

10 Se ha encontrado que las alfa-carboxiarilmetil- y las alfa-carboxiariloxiarilmetilpenicilinas, útiles como agentes antibióticos, pueden prepararse fácilmente mediante un procedimiento de acilación que comprende los pasos de  
15 (a) preparar una solución acilante estable poniendo en contacto cloruro de tionilo en un solvente de éter con un ácido seleccionado del grupo que consiste de ácido fenilmalónico, ácido 2-fenil-2-(5-indaniloxicarbonil)-acético y ácido 3-tienilmalónico, y (b) poner en contacto la mencionada solución acilante estable con una solución acuosa de ácido



6-aminopenicilánico en tanto que se mantiene el pH entre aproximadamente 5 a 9 para efectuar la acilación del mencionado ácido 6-aminopenicilánico.

También se ha encontrado que el ácido 2-fenil-2-(5-indaniloxicarbonil)acético puede prepararse mediante un procedimiento de acilación que comprende los pasos de (a) preparar una solución acilante estable poniendo en contacto cloruro de tionilo en un solvente de éter con ácido fenilmalónico, y (b) poner en contacto la mencionada solución acilante estable con 5-indanol para efectuar la acilación del mencionado 5-indanol.

El procedimiento de acilación directa de esta invención es muy superior al procedimiento por etapas descrito en las patentes de los Estados Unidos de América 3,282,925 y 3,492,291, ya que obvia el aislamiento de los cloruros ácidos inestables, mejorando de esta manera la eficiencia del procedimiento de acilación. La solución de éter es un portador estabilizante para los cloruros ácidos, llevándolos a la fase acuosa para copulación con el ácido 6-aminopenicilánico.

El uso de un éter como solvente permite la formación de los cloruros monoácidos intermedios en rendimientos casi cuantitativos, sin formación significativa de cloruros diácidos o desproporción del cloruro hemiacido resultante a cloruro diácido y diácido. El uso de un éter como un solvente, permite el almacenamiento de los agentes acilantes de cloruro ácido

407046



3

5 durante períodos de varias semanas bajo refrigeración. Adicionalmente, el uso de éter permite que se lleve a cabo la síntesis completa de los derivados de ácidos 6-aminopenicilánico deseado sin los procedimientos de aislación intermedios.

10 Los cloruros hemiacidos, por ejemplo el cloruro hemiacido de ácido fenilmalónico y el cloruro hemiacido de ácido 3-tienilmalónico, se preparan poniendo en contacto los correspondientes ácidos malónicos con proporciones aproximadamente equimolares de cloruro de tienilo en éter. La mezcla posteriormente se mantiene a una temperatura desde aproximadamente 20°C hasta 80°C., la temperatura preferida es de aproximadamente 45°C a 70°C., hasta que prácticamente se completa la reacción. Puede usarse dimetilformamida como catalizador en cantidades de desde aproximadamente 0.01 ml hasta 5 ml/mol de ácido, la cantidad preferida es de aproximadamente 0.15 ml hasta 0.25 ml/mol de ácido. La reacción puede llevarse a cabo sin usar dimetilformamida como catalizador pero se requieren tiempos de reacción mayores. La reacción puede llevarse a cabo de manera efectiva usando concentraciones totales de reactivo de aproximadamente 2 % peso/volumen a 25 % peso/volumen en éter. El tiempo de reacción depende de la cantidad de dimetilformamida usada, de la temperatura, y de la concentración y, por lo tanto, se determina mejor mediante pruebas. El cloruro hemiacido de ácido fenil-

15

20

25



malónico y el cloruro hemiacido de ácido 3-tienilmalónico que se producen de esta manera se preparan en forma pura y en rendimiento casi cuantitativo, según se determina por ensayo directo de resonancia magnética nuclear de las soluciones resultantes; las soluciones de éter estables pueden usarse directamente para la acilación, o pueden almacenarse durante períodos de tiempo, preferiblemente bajo refrigeración, antes de usarse. Los éteres que pueden usarse como solventes incluyen éter isopropílico, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc., pero se prefiere el éter isopropílico ya que ofrece ventajas substanciales tanto de conveniencia como de efectividad.

Los cloruros ácidos preparados, según se describió, en un éter, pueden después usarse directamente sin aislamiento para acilar el ácido 6-aminopenicilánico tanto en soluciones acuosas concentradas como diluídas. Los cloruros ácidos pueden usarse ventajosamente desde aproximadamente 1 hasta 3 proporciones molares con base en la cantidad de ácido 6-aminopenicilánico, proporciones menores dan por resultado rendimientos disminuídos. Las soluciones de éter de los cloruros ácidos pueden diluírse con un solvente inmiscible en agua, tal como hexano, mediante lo cual se disminuye la pérdida de cloruro ácido por la reacción con agua presente en la fase de éter durante el procedimiento de acilación.

Las soluciones acuosas de ácido 6-aminopenicilánico

407046 27



- 5 -

pueden diluirse antes o durante la acilación, con hasta varios volúmenes de diluyente no reactivo, tal como acetona, con lo cual se conduce a una disminución en el régimen de formación de ácido peniciloico, y en la reacción secundaria indeseable que siempre se encuentra en el manejo de penicilinas en soluciones acuosas. Las acilaciones se llevan a cabo a temperaturas de aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $30^{\circ}\text{C}$ ., las temperaturas inferiores frecuentemente proporcionan resultados mayores de productos puros. Las acilaciones se llevan a cabo manteniendo el pH en la escala de aproximadamente 5 a 9, obteniéndose rendimientos óptimos a un pH en la escala de 6 a 8. El pH se mantiene durante la acilación mediante la adición de bases adecuadas tales como bicarbonatos, carbonatos e hidróxidos de metal alcalino y similares.

Bajo las condiciones de la acilación del ácido 6-aminopenicilánico acuoso, los cloruros hemiacidos en éter se extraen presumiblemente en la fase acuosa como los iones de carboxilato, después de lo cual tiene lugar la acilación. A pesar del hecho de que los cloruros hemiacidos son extremadamente reactivos con respecto al agua, hidrolizando completamente en un período de tiempo corto, existe selectividad adecuada en la reacción de Schotten-Bauman para llevar a cabo la acilación eficiente del grupo amino del ácido 6-aminopenicilánico.

Como se mencionó previamente, el aislamiento de



los cloruros ácidos, por ejemplo cloruro hemiácido de ácido fenilmalónico, mediante la remoción del solvente de éter, es innecesario y usualmente nocivo, debido a la inestabilidad del cloruro hemiácido. Una vez removido el cloruro hemiácido de ácido fenilmalónico del efecto estabilizante de la solución de éter, se desproporciona a ácido fenilmalónico y el correspondiente cloruro diácido.

En la síntesis del éster indanílico de alfa-carboxibencilpenicilina, el cloruro hemiácido de ácido fenilmalónico, formado en una solución de éter, puede convertirse directamente sin aislamiento al hemiéster indanílico de ácido malónico intermedio requerido, en rendimiento elevado, después de la reacción con 5-indanol. Este hemiéster puede después aislarse o reaccionarse in situ con cloruro de tionilo adicional para formar el correspondiente cloruro hemiácido de hemiéster, el cual posteriormente se copula, con o sin aislamiento de la solución de éter, con ácido 6-aminopenicilánico en una solución de acetona acuosa para formar el éster indanílico de alfa-carboxibencilpenicilina.

Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos:

EJEMPLO I

Acido fenilmalónico (72.0 g., 0.40 mol), cloruro de tionilo (52,4 g., 0.44 mol) y dimetilformamida (0.070 ml)

- 7 40704627



se mezclan en éter isopropílico (450 ml) y se refluja durante 2 horas. La solución resultante de cloruro hemiacido de ácido fenilmalónico se enfría y se almacena bajo una atmósfera inerte hasta usarse.

5                    Se disuelve en agua (500 ml) ácido 6-aminopenicilánico (64.8 g., 0.3 mol) mediante la adición de hidróxido de sodio (72 ml. de 4N) a un pH de 7.0. Esta y las subsiguientes operaciones se llevan a cabo a una temperatura de 0 a 5°C. La solución de cloruro hemiacido de ácido fenilmalónico, preparada anteriormente, después se agrega durante un período de  
10                    1 hora con agitación vigorosa. Durante esta adición se agrega acetona (150 ml) y el pH se mantiene a de 6.5 a 7.5 con hidróxido de sodio (300 ml de 4N). Después de que se completan estas adiciones, la mezcla de reacción se deja agitar  
15                    durante 15 minutos más en cuyo tiempo el pH se estabiliza a un pH de 7.0. Esta solución contiene alfa-carboxibencilpenicilina disódica.

#### EJEMPLO        II

20                    A una solución de cloruro hemiacido de ácido fenilmalónico (0.40 mol) preparada como en el Ejemplo I, se agrega 5-indanol (53.6 g., 0.40 mol). La mezcla se refluja durante 2 horas, proporcionando un rendimiento casi cuantitativo de ácido 2-fenil-2-(5-indaniloxicarbonil)acético. Este producto  
25                    puede aislarse o convertirse directamente al cloruro ácido,

407046



- 8 -

27 SEP

como sigue. A la solución anterior del hemiéster se agrega cloruro de tionilo (52.4 g., 0.44 mol) y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 2 horas, proporcionando un rendimiento casi cuantitativo de cloruro de 2-fenil-2-(5-indaniloxi  
5 carbonil)acetilo. Después de enfriarse, el volumen se reduce hasta la mitad bajo presión reducida.

Se disuelve en agua (200 ml) ácido 6-aminopenicilánico (75.6 g., 0.35 mol) mediante la adición de hidróxido de sodio (aproximadamente 75 ml de 4N) a un pH de 7.5, mientras se mantiene la temperatura a de 10 a 15°C. A esta solución se le agregan 200 ml de acetona. Manteniendo la temperatura de 10 a 15°C., la solución de éter isopropílico de cloruro de 2-fenil-2-(5-indaniloxicarbonil)acetilo, preparada  
10 anteriormente, se agrega con agitación durante 30 minutos. El pH se mantiene a 6.5 mediante la adición de NaOH 4N (aproximadamente 160 ml). La reacción se agita durante 10 minutos más después de la adición. La solución resultante contiene  
15 alfa-(5-indaniloxicarbonil)bencilpenicilina monosódica.

20 EJEMPLO III

Acido 3-tienilmalónico (18.6 g., 0.1 mol), cloruro de tionilo (13.1 g., 0.11 mol) y dimetilformamida (0.020 ml) se mezclan en éter isopropílico (100 ml) y se reflujan durante 1.5 horas. La solución resultante se enfría y se almacena  
25 bajo una atmósfera inerte hasta usarse.

407046

- 9 -

27



Se disuelve en agua (125 ml) ácido 6-aminopenicilánico (16.2 g., 0.075 mol) mediante la adición de hidróxido de sodio (18 ml. de 4N) a un pH de 7.0. Esta y las subsecuentes operaciones se llevan a cabo a una temperatura de 0 a 5 °C. La solución de cloruro hemiacido de ácido 3-tienilmalónico, preparada anteriormente, después se agrega durante un período de media hora con agitación vigorosa. Durante esta adición se agrega acetona (40 ml) y el pH se mantiene a de 6.5 a 7.5 con hidróxido de sodio (75 ml. de 4N). Después de que se completan estas adiciones, la mezcla de reacción se deja agitar durante 10 minutos más en cuyo tiempo el pH se estabiliza a un pH de 7.0. Esta solución contiene la sal disódica del ácido alfa-carboxi-3-tienil-metilpenicilánico.

15

EJEMPLO IV

Se suspende en agua (500 ml) ácido 6-aminopenicilánico (43.2 g., 0.30 M) y se agrega bicarbonato de sodio hasta que el pH llega a 6.3. La mezcla posteriormente se enfría a una temperatura de 0°C y después se agrega durante un período de 15 minutos con agitación vigorosa la solución de cloruro hemiacido de ácido fenilmalónico preparada como en el Ejemplo I. Durante esta adición, el pH se mantiene a un pH de 5.6 a 6.0 con bicarbonato de sodio. Después de que se completa la adición de la solución de cloruro ácido, la mezcla de reacción se deja agitar durante 5 minutos más

25



en cuyo tiempo el pH se estabiliza a un pH de 6.2. La solución contiene alfa-carboxibencilpenicilina disódica.

EJEMPLO V

5 Acido fenilmalónico (3.60 g., 0.02 M) cloruro de tionilo (1.45 ml., 0.02 M) y dimetilformamida (0.10 ml) se mezclan en 20 ml de dioxano y se refluja 1 hora. La solución resultante se enfría y se almacena bajo una atmósfera inerte hasta que se use.

10 Se disuelve en agua (50 ml) ácido 6-aminopenicilánico (2.16 g., 0.01 M) mediante la adición de bicarbonato de sodio a un pH de 6.5. Esta y las subsecuentes operaciones se llevan a cabo a una temperatura de 0 a 5°C. La solución de cloruro hemiacido de ácido fenilmalónico, preparada anteriormente, después se agrega durante un período de 5 minutos con  
15 agitación vigorosa. Durante esta adición, el pH se mantiene a de 6.5 a 7.5 con bicarbonato de sodio. Después de que se completan estas adiciones, la mezcla de reacción se deja agitar a una temperatura de 5°C durante 10 minutos, en cuyo  
20 tiempo el pH se estabiliza a 7.0. Esta solución contiene alfa-carboxibencilpenicilina disódica.

EJEMPLO VI

25 Acido fenilmalónico (3.60 g., 0.02 M), cloruro de tionilo (1.45 ml., 0.02 M), y dimetilformamida (0.10 ml)

4070467 S



11

se mezclan en 20 ml de tetrahidrofurano y se reflujan 2 horas y media. La solución resultante se enfría y se almacena bajo una atmósfera inerte hasta que se use.

Se disuelve en agua (50 ml) ácido 6-aminopenicilánico (2.16 g., 0.01 M) mediante la adición de bicarbonato de sodio a un pH de 6.5. Esta y las subsecuentes operaciones se llevan a cabo a una temperatura de 0 a 5°C. La solución de cloruro hemiacido de ácido fenilmalónico preparada anteriormente, se agrega después durante un período de 5 minutos con agitación vigorosa. Durante esta adición, el pH se mantiene a de 6.5 a 7.5 con bicarbonato de sodio. Después de que se completan estas adiciones, la mezcla de reacción se deja agitar a una temperatura de 5°C durante 10 minutos, en cuyo tiempo el pH se estabiliza a 7.0. Esta solución contiene alfa-carboxibencilpenicilina disódica.

#### EJEMPLO VII

Acido fenilmalónico (3.60 g., 0.02 M), cloruro de tionilo (1.45 ml., 0.02 M) y dimetilformamida (0.10 ml) se mezclan en 20 ml de éter dietílico y se reflujan 2 horas. La solución resultante se enfría y se almacena bajo una atmósfera inerte hasta que se use.

Se disuelve en agua (50 ml) ácido 6-aminopenicilánico (2.16 g., 0.01 M) mediante la adición de bicarbonato de sodio a un pH de 6.5 Esta y las subsecuentes operaciones

407046

27



- 12 -

se llevan a cabo a una temperatura de 0 a 5°C. La solución del cloruro hemiacido del ácido fenilmalónico, preparada anteriormente, se agrega después durante un período de 5 minutos con agitación vigorosa. Durante esta adición el pH se mantiene a de 6.5 a 7.5 con bicarbonato de sodio. Después de que se completan estas adiciones, la mezcla de reacción se deja agitar a una temperatura de 5°C durante 10 minutos, en cuyo tiempo el pH se estabiliza a 7.0. Esta solución contiene alfa-carboxibencilpenicilina disódica.

10

EJEMPLO VIII

Acido fenilmalónico (3.60 g., 0.02 M), cloruro de tionilo (1.45 ml., 0.02 M) y dimetilformamida (0.10 ml) se mezclan en 20 ml de dimetoxietano y se reflujan 1 hora. La solución resultante se enfría y se almacena bajo una atmósfera inerte hasta que se use.

15

Se disuelve en agua (50 ml) ácido 6-aminopenicilánico (2.16 g., 0.01 M) mediante la adición de bicarbonato de sodio a un pH de 6.5. Esta y las subsecuentes operaciones se llevan a cabo a una temperatura de 0 - 5°C. La solución de cloruro hemiacido de ácido fenilmalónico preparada anteriormente, después se agrega durante un período de 5 minutos con agitación vigorosa. Durante esta adición el pH se mantiene de 6.5 a 7.5 con bicarbonato de sodio. Después de que se completan estas adiciones, la mezcla de reacción se

20

407046



- 13 -

deja agitar a una temperatura de 5°C durante 10 minutos, en cuyo tiempo el pH se estabiliza a 7,0. Esta solución contiene alfa-carboxibencilpenicilina disódica.

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 1 de Octubre de 1.971, bajo el número 185.909, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

#### REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20 1.- Un procedimiento de acilación, caracterizado por los pasos de (a) preparar una solución acilante estable poniendo en contacto cloruro de tionilo en un solvente de éter con un ácido seleccionado del grupo que consiste de ácido fenilmalónico, ácido 2-fenil-2-(5-inda  
25 poner en contacto la mencionada solución acilante estable

21-9-72

*Rg*



con una solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico mientras se mantiene el pH entre aproximadamente 5 a 9 para efectuar la cilación del mencionado ácido 6-aminopencilá nico.

5                    2.- El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque dicha solución acuosa contiene acetona.

3.- El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque dicho ácido es ácido fenilmalónico.

10                   4.- El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque dicho ácido es 2-fenil-2-(5-indaniloxi carbonil) acético.

5.- El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque dicho ácido es ácido 3-tienilmalónico.

15                   6.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde dicho disolvente de éter es éter isopropílico.

7.- Un procedimiento de acilación caracterizado por los pasos de (a) preparar una solución acilante estable poniendo en contacto cloruro de tionilo en un  
20                   solvente de éter con ácido fenilmalónico, y (b) poner en contacto dicha solución acilante estable con 5-indanol para efectuar la acilación de dicho 5-indanol.

8.- Un procedimiento de acilación para producir agentes antibióticos.

25                   Tal y como se ha descrito en la Memoria que

- 15 - 407046



antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 SET. 1972.

P.A.

Alberto de Elzoburu  
Por Poder. *de Elzoburu*

21-9-72  
MCM

*Re*