

409980



Int. Cl. C07D//A61K

409980

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 PREPARA-
CION DE NUEVAS PENICILINAS".

Prioridad: Patente n.º del

ES

409980

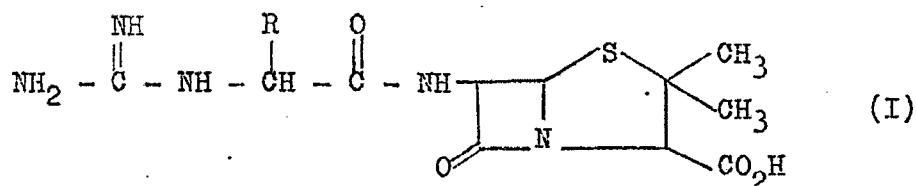
- 2 -



1 Esta invención se refiere a nuevas penicilinas, a su preparación y a las composiciones que las contienen.

5 Más específicamente, esta invención se refiere a derivados de ácido 6-(acilamino)penicilánico en los que el carbono α del grupo acilo lleva un grupo guanidino unido al mismo. Estas penicilinas 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 mamíferos, incluido el hombre, especialmente en el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

10 En la patente inglesa nº 1.025.425, se describe entre otras una clase de compuestos de fórmula (I):



20 y sus sales y ésteres no tóxicos, donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo orgánico. Una de las penicilinas preferidas de fórmula (I) es aquella donde R es un grupo fenilo.

25 Varios de los compuestos de fórmula (I) presentan la ventaja de que son estables a los ácidos y también son activos frente a bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, incluidas ciertas variedades de estafilococos productoras de penicilinasa.

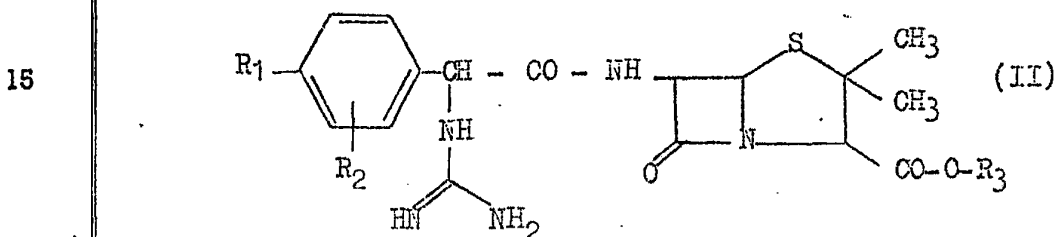
30 Es sabido que muchos de los compuestos de fórmula (I) comprendidos aquellos donde R es fenilo, no son suficientemente bien absorbidos del tracto gastrointestinal para permitir el uso general de administración por vía oral. Muchos médicos consideran que esto es un inconveniente. Además, in-



1 cluso cuando se administran por inyección subcutánea, muchos
de los compuestos de fórmula (I) no consiguen dar niveles
en el suero sanguíneo suficientemente altos ni/o penetración
en los tejidos para conseguir unos resultados totalmente sa-
5 tisfactorios.

Un objeto de esta invención es proporcionar penicili-
nas que son activas frente a una amplia gama de bacterias
Gram-negativas y Gram-positivas, incluidas las que producen
penicilinasa. Otro objeto de la invención es proporcionar al-
10 gunas de estas penicilinas que presentan la ventaja adicio-
nal de su actividad oral.

Por consiguiente, esta invención proporciona compues-
tos de fórmula (II):



20 donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, R_2
es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos
de carbono y R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo aciloxi-
alquilo de 1 a 8 átomos de carbono (con la excepción de que
cuando R_1 y R_2 son hidrógeno, R_3 no es H) y sus sales.

25 Adecuadamente, R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo
metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo o similar.

Preferiblemente R_2 es un átomo de hidrógeno o un gru-
po metilo.

Adecuadamente R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo
(CH)_nO-CO-C_mH_{2m+1}, donde n y m son números enteros de 1 a 6.

30 Preferiblemente R_3 es un átomo de hidrógeno o un gru-

409980

- 4 -



1

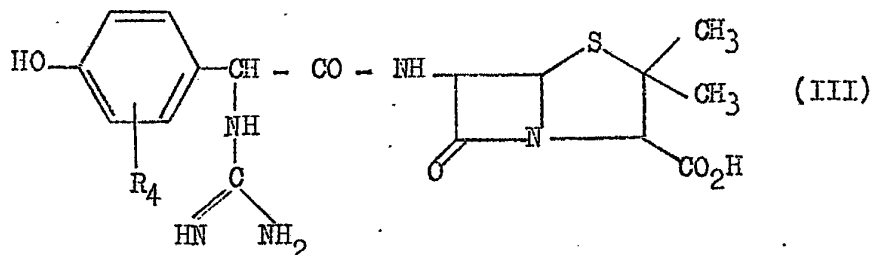
po $\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$.

Preferiblemente, los compuestos de la invención tienen la configuración D(-) en el grupo acilo de la cadena lateral.

5

Un grupo especialmente adecuado de compuestos de fórmula (II) son las D(-)- α -guanidino-p-hidroxibencilpenicilinas de fórmula (III):

10



donde R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y sus sales.

15

Un compuesto preferido de fórmula (III) es aquel donde R_4 es un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (III) pueden existir en forma zwitteriónica.

20

Los compuestos de fórmula (III) pueden formar sales del grupo carboxílico o del grupo guanido. Para uso farmacéutico estas sales no deben ser tóxicas.

25

Las sales del grupo carboxílico son las de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y sales metálicas similares y las sales de amonio y amonio sustituido como las de aminas no tóxicas como trialquilaminas (comprendida la trietilamina), procaína, dibencilamina, N-bencil- β -fenetilamina, 1-efenamina, N,N¹-dibenciletildiamina, deshidroabietilamina, N,N¹-bis-deshidroabietiletildiamina y otras aminas que han sido utilizadas para formar sales con la benzilpenicilina.

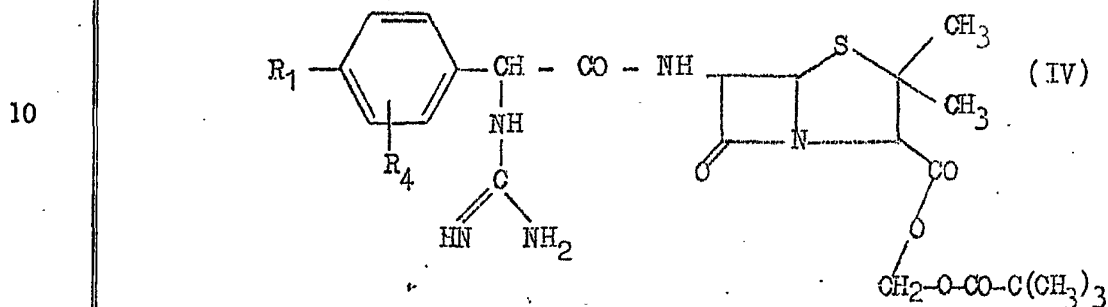
30



1 Las sales de adición de ácidos del grupo guanidino son el hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y similares.

Los compuestos de fórmula (III) producen un alto nivel en el suero sanguíneo cuando se administran subcutáneamente
5 y un espectro muy amplio de actividad.

Otro grupo especialmente adecuado de compuestos de fórmula (II) son los ésteres de D(-)- α -guanidinobencilpenicilina de fórmula (IV):



15 donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y sus sales.

Preferiblemente, R_4 es un átomo de hidrógeno.

Un compuesto altamente preferido de fórmula (IV) es aquel donde R_1 es un grupo hidroxilo y R_4 es un átomo de
20 hidrógeno.

Las sales de los compuestos de fórmula (IV) son preferiblemente sales de adición de ácidos como hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, acetato, citrato y similares.

Los compuestos de fórmula (IV) presentan un espectro muy amplio de actividad y alcanzan altas concentraciones en el suero sanguíneo cuando se administran subcutáneamente y aquellos donde R_1 es un grupo hidroxilo también alcanzan altas concentraciones en el suero cuando se administran por
25 vía oral.

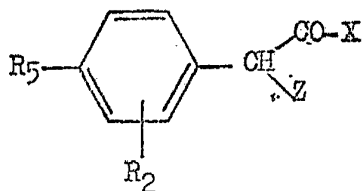
30 En presencia del suero de los mamíferos, los ésteres



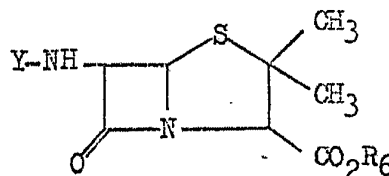
1 (IV) son escindidos liberando el ácido penicilánico inicial.

Las interesantes propiedades de los compuestos de fórmulas (III) y (IV) se encuentran también en las formas DL y hasta cierto punto en las formas L. Por lo tanto, estas
5 formas también están incluidas dentro del alcance de esta invención.

La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II), cuyo procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (V)
10 con un compuesto de fórmula (VI):



(V)



(VI)

15

20

25

donde R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; X e Y son grupos tales que se forma una unión amida y se produce la expulsión de los elementos de un compuesto XY; Z es un grupo guanidino adecuado, opcionalmente protegido o un precursor adecuado del mismo; y R_6 es tal que el grupo CO_2R_6 resultante es un ácido carboxílico sili-
lado u opcionalmente salificado o un grupo éster y, a continuación, si se desea, la conversión de un grupo Z en otro grupo Z y/o un grupo R_6 en otro grupo R_6 y/o separación de cualquier grupo protector que pueda encontrarse presente en R_5 .

Los grupos Y adecuados son el átomo de hidrógeno y el grupo sililo o derivados similares.

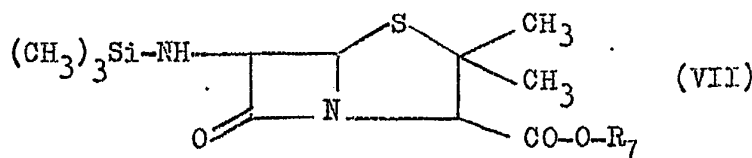
30

Por derivado silílico de un compuesto de fórmula (VI)



1 se entiende el producto de la reacción entre un compuesto
 (VI) donde Y es hidrógeno y un agente sililante como un ha-
 lotrialquilsilano, un dihalodialcoxisilano, un dihalodial-
 quilsilano o los correspondientes arilsilanos o aralquilsil-
 5 lanos, compuestos como hexametilsilazano u otros agentes
 sililantes conocidos por haber sido utilizados en los cam-
 pos de la penicilina o de los péptidos para reacciones aná-
 logas. En general se prefieren los halotrialquilsilanos, es-
 pecialmente el trimetilclorosilano cuyo uso conduce a que Y
 10 sea un grupo $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$. El derivado silílico puede existir
 como moléculas discretas o puede ser oligómero o polimérico.
 Los grupos CO_2R_6 adecuados en un compuesto de fórmula (VI)
 donde Y es un derivado silílico son los grupos éster, el
 grupo CO_2Y y similares.

15 Los compuestos preferidos (VI) donde Y es un grupo si-
 lilo son los de fórmula (VII):



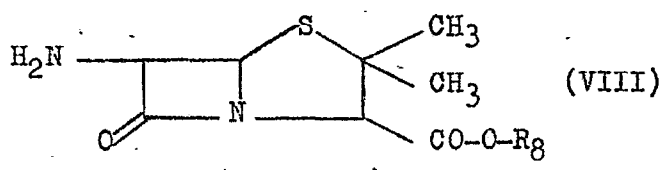
20 donde R_7 es $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, bencilo o ftalilo.

25 Para la reacción de un compuesto (VI) donde Y es un
 derivado silílico con un compuesto (V), los grupos X adecua-
 dos son halógeno, hidroxilo acilado o el producto de reac-
 ción formado in situ a partir del compuesto donde X es un
 grupo hidroxilo opcionalmente salificado y una carbo-di-
 imida, un carbonil-di-imidazol o un grupo similar; y los
 grupos X preferidos son cloro, bromo, hidroxilo acilado con
 un grupo $\text{CO}-\text{O}-\text{R}_8$ donde R_8 es un grupo hidrocarburo de 1 a 8
 30 átomos de carbono, especialmente etilo o R_8 es un nuevo com-

409980



1 puesto (V) donde X está ausente o el producto de reacción
 formado in situ a partir del ácido y la dicitclohexilcarbo-di-
 imida. Para estas reacciones, Z no debe ser un grupo guani-
 dino no protegido. Después de la reacción de los compuestos
 5 (V) y (VI) donde Y es un derivado silílico, si no se ha pro-
 ducido la separación por las condiciones de reacción, el gru-
 po Y de cualquier intermediario acilado puede ser separado
 por hidrólisis suave o alcoholisis. El grupo CO_2R_6 adecuado
 en un compuesto de fórmula (VI) donde Y es un átomo de hi-
 10 drógeno comprende los grupos carboxílicos opcionalmente sali-
 ficados o esterificados. Los compuestos preferidos (VI) don-
 de Y es un átomo de hidrógeno son los de fórmula (VIII):



15 donde R_8 es un átomo de hidrógeno, un ión salificante, un
 grupo bencilo $CH_2O-CO-C-(CH_3)_3$ o un grupo ftalido (cuando
 R_8 es hidrógeno, el compuesto (VIII) puede ser zwitteriónico).

20 Para la reacción de un compuesto (VI) donde Y es un
 átomo de hidrógeno con un compuesto (V), los grupos X ade-
 cuados son los considerados adecuados para la reacción cuan-
 do Y es un derivado silílico más los grupos de fórmula
 $-O-SO_2-R_9$ donde R_9 es un grupo orgánico, especialmente un
 grupo metilo, p-bromofenilo o p-toluido y los grupos X pre-
 25 feridos son los considerados preferidos para la reacción
 cuando Y es un derivado silílico. Para estas reacciones, Z
 no debe ser un grupo guanidino no protegido.

30 Por grupo "protegido" se entiende un grupo no afectado
 por las condiciones de la reacción de acilación entre los



1 compuestos (V) y (VI) pero que puede ser separado por otros reactivos sin producir una degradación indeseable del producto de la reacción de acilación.

5 El grupo guanidino protegido preferido es el grupo guanidino salificado $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2 \cdot \text{HA}$, donde A es un anión, preferiblemente de un ácido inorgánico como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o similares.

10 Los grupos protegidos para el R_5 hidroxílico son los ésteres bencílicos y benciloxicarbonílicos y similares. En general, no son necesarios estos grupos protectores aunque cuando X es un halógeno o un grupo éster altamente activo, puede ser ventajoso el uso de grupos protectores.

15 En general, la conversión opcional de un grupo Z en otro es la formación de un grupo guanidino libre a partir de un grupo guanidino protegido o precursor de un grupo guanidino. Un ejemplo de un grupo precursor de guanidino es un grupo amino que puede ser convertido en el grupo guanidino por reacción con un agente de guanilación; generalmente estas reacciones dan rendimientos poco satisfactorios.

20 La conversión opcional de un grupo R_6 en otro grupo R_6 es generalmente la formación de un ácido libre o una sal del mismo a partir de un éster, la formación de un éster a partir de un ácido libre o de una sal del mismo, la salificación de un grupo carboxílico o la formación de un grupo carboxilo a partir de una sal del mismo.

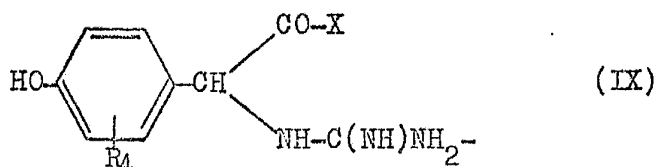
25 La formación del ácido libre o de sus sales a partir de un grupo éster puede realizarse por métodos conocidos de hidrólisis o hidrogenólisis.

30 La formación de un éster a partir de un grupo carboxilo libre puede realizarse por los métodos descritos en la



1 patente inglesa nº 1.215.812 o por otros métodos conocidos
convenientes de esterificación.

Un procedimiento especialmente adecuado para la forma-
ción de un ácido de fórmula (III) comprende la reacción de
5 una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (IX)



10 donde el grupo hidroxilo puede estar opcionalmente protegido,
con un compuesto de fórmula (VI) donde Y es un átomo de hi-
drógeno y COR₆ es un grupo éster fácilmente convertido en un
grupo ácido y a continuación conversión del éster en el áci-
do libre o en una de sus sales y, si se encuentra presente,
15 conversión del grupo hidroxilo protegido en un grupo hidro-
xilo libre o en una sal del mismo.

Preferiblemente, el grupo hidroxilo es un grupo hidro-
xilo libre en el compuesto (IX), R₄ es un átomo de hidrógeno
y R₆ es un grupo fácilmente separado por hidrogenación cata-
lítica como el grupo bencilo o es un grupo fácilmente sepa-
20 rado por hidrólisis suave como el grupo éster de ftalida.

En el caso más preferido, X es cloro, bromo,
O-CO-O-C₂H₅ o anhídridos similares o un grupo formado in situ
a partir del ácido inicial y una carbo-di-imida o similares.

Otro procedimiento especialmente adecuado para la for-
25 mación de un ácido de fórmula (III) comprende la reacción de
una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (IX)
donde el grupo hidroxilo puede estar opcionalmente protegido,
con un compuesto de fórmula (VI) donde Y es un derivado si-
lícico y CO₂R₆ es un grupo éster fácilmente convertible en

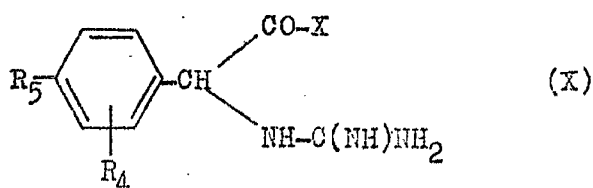
1 un grupo ácido o bien CO_2R es un grupo carboxilo sililado y
 después separación del grupo o grupos N-sililo y/o conver-
 sión del grupo éster en un ácido libre o en una sal del mis-
 mo y, si se encuentra presente, conversión del grupo hidroxila-
 5 do protegido en un grupo hidroxilo libre o en una sal del
 mismo.

Preferiblemente, el grupo hidroxilo de (IX) es un gru-
 po hidroxilo libre, R_4 es un átomo de hidrógeno y R_6 es un
 grupo éster fácilmente separado por hidrogenación o hidrólisis
 10 o un derivado silílico que puede ser eliminado al mismo
 tiempo que se separa el grupo sililo del átomo de nitrógeno
 amídico de la cadena lateral.

En el caso más preferido, X es cloro, bromo,
 $\text{O-CO-O-C}_2\text{H}_5$ o anhídridos similares o un grupo formado in
 15 situ a partir del ácido inicial y una carbo-di-imida o simi-
 lares.

Un procedimiento especialmente adecuado para la prepa-
 ración de un éster de fórmula (IV) es la reacción de una sal
 de adición de ácido de un compuesto de fórmula (X)

20



donde R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo opcio-
 nalmente protegido, con un compuesto de fórmula (VI) donde
 25 R_6 es un grupo $\text{CH}_2\text{O-CO-C}(\text{CH}_3)_3$ e Y es un átomo de hidrógeno
 o un grupo sililo y después, si es necesario, separación del
 grupo protector del hidroxilo y separación de cualquier grupo si-
 lilo presente en el átomo de nitrógeno amídico de la cadena
 30 lateral.

409980



1

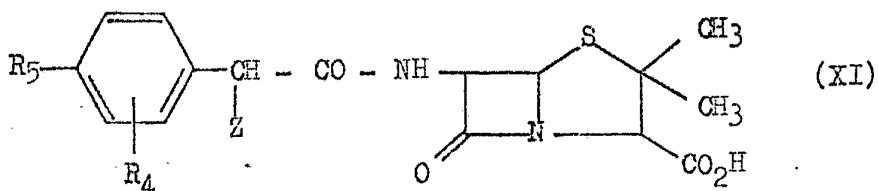
Preferiblemente, R₅ es hidrógeno o un grupo hidroxilo y R₄ es un átomo de hidrógeno.

5

En el caso más preferido, Y es hidrógeno o (CH₃)₃Si y X es cloro, bromo, O-CO-O-C₂H₅ o anhídridos similares o un grupo formado in situ a partir del ácido original y una carbo-di-imida o similares.

Otro método adecuado para la preparación de ésteres de fórmula (IV) comprende la reacción de un compuesto de fórmula (XI)

10



15

o un derivado esterificante reactivo del mismo, con pivaloiloximetanol o un derivado esterificante reactivo del mismo y después separación de cualquier grupo protector que pudiera haber presente. (Estas reacciones son análogas a las descritas en la patente inglesa nº 1.215.812).

20

Preferiblemente, R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo. R₄ es un átomo de hidrógeno y Z es un grupo guanidino libre o salificado.

25

Cuando el compuesto (XI) está en forma de ácido libre o de una de sus sales, el derivado reactivo de pivaloiloximetanol puede ser, por ejemplo, el bromuro, cloruro, alquil-sulfonoiloxilato, arilsulfoiloxilato o similares.

30

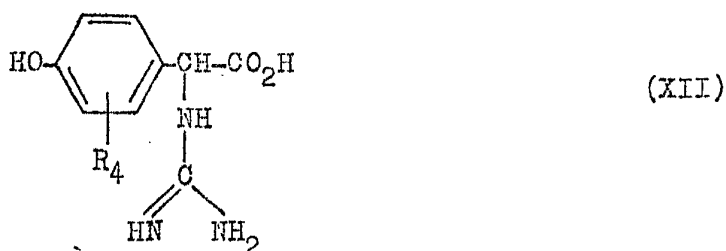
Cuando el compuesto (XI) está en forma de derivado esterificante activado, Z no debe ser un grupo guanidino no protegido tal como el grupo guanidino salificado. Entonces puede tener lugar una reacción entre el compuesto (XI) y el pivaloiloximetanol. Los derivados adecuados activados son

409980



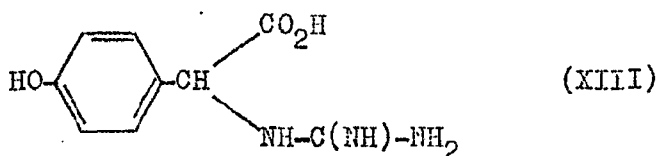
1 los de la forma -CO-X, donde X es el definido al referirnos a
 la fórmula (V), y es preferiblemente cloro, bromo,
 O-CO-CC₂H₅ o un anhídrido similar o un derivado reactivo for-
 mado in situ a partir del ácido libre y una carbo-di-imida o
 5 un agente similar.

En otro aspecto, la invención proporciona intermedia-
 rios útiles de fórmula (XII)



y derivados de los mismos, donde los grupos hidroxilo y/o
 guanidino están opcionalmente protegidos y sales de los mis-
 mos.
 15

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XII) respon-
 de a la fórmula (XIII)



Preferiblemente, los compuestos (XII) se encuentran
 en la forma D(-) aunque también se incluyen dentro de los
 límites de la invención las formas DL y L.

25 Estos compuestos pueden ser preparados a partir del
 correspondiente compuesto amino por reacción con un agente
 de guanilación conocido como, por ejemplo, una sal de O-al-
 quilisouronio o una sal de S-alquilisotiouronio.

30 En otro aspecto, esta invención proporciona una compo-
 sición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula
 (II) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

409980

- 14 -



1 Las composiciones farmacéuticas especialmente adecuadas de esta invención contienen un compuesto de fórmula (III) o (IV) donde R_4 es un átomo de hidrógeno.

5 Las composiciones preferidas de esta invención contienen un compuesto de fórmula (IV) donde R_4 es un átomo de hidrógeno y especialmente donde R_1 es un grupo hidroxilo.

10 Una dosis diaria adecuada para un mamífero de 70 kg de peso es de 100 a 20.000 mg (aproximadamente 1,5-285 mg/kg), especialmente de 200 a 2000 mg (aproximadamente 2,8 a 28,5 mg/kg), aunque pueden utilizarse dosis más altas si es necesario, ya que los compuestos no presentan toxicidad.

15 Las composiciones de esta invención pueden ser proporcionadas para administración oral o parenteral en preparados en masa o en forma de dosis unitarias. Las formas de dosis unitarias adecuadas son cápsulas, tabletas, bolsitas que contienen granulados o polvos reconstituibles a jarabes administrables por vía oral, elixires o suspensiones y formas similares. Para inyección, puede disolverse en agua estéril o similar una forma soluble adecuada del compuesto de fórmula (II).

20 Las dosis unitarias pueden contener alrededor de 20 a 2000 mg, especialmente de 150 a 750 mg y preferiblemente de 200 a 600 mg.

25 También está incluido en esta invención el tratamiento de las infecciones bacterianas en mamíferos mediante la administración de un compuesto de fórmula (II), especialmente cuando se encuentra en una composición como la definida.

30 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. Las temperaturas se dan en $^{\circ}\text{C}$. Las estructuras de todos los compuestos fueron comprobadas por los procedimientos

409980



19/12

1 físicos habituales de análisis elemental y resonancia magné-
tica nuclear. Todos los compuestos dieron unos valores del
análisis correctos dentro de las tolerancias aceptadas. Todos
los ésteres pivaloiloximetílicos en solución en $(CD_3)_2SO$ die-
ron los espectros de resonancia magnética nuclear de los com-
5 puestos puros, conteniendo cada uno una resonancia de 9 pro-
tones a $\delta = 1,16 \pm 0,01$ y una resonancia de 6 protones a
 $\delta = 1,48 \pm 0,01$.

EJEMPLO 1

Acido D(-)- α -guanidino-p-hidroxifenilacético

10

a) Acido D(-)- α -guanidino-p-hidroxifenilacético

Una solución de 50 g de ácido D(-)-(p-hidroxifenil)- α -
aminoacético en 400 ml de agua y 120 ml de amoníaco concen-
trado se trata con 100 g de hidrocloreuro de O-metilisourea
con agitación. La mezcla de reacción transparente se deja en
15 reposo a la temperatura ambiente durante 24 horas. El preci-
pitado de ácido D(-)- α -guanidino-p-hidroxifenilacético se
recoge, se lava con agua y se seca a vacío para dar 32 g
(49 %) de cristales incoloros. Se obtiene una muestra ana-
lítica por cristalización en etanol acuoso (empleando car-
bón activo). La correspondiente sal hidrocloreuro se prepara
disolviendo 2 g de ácido D(-)- α -guanidino-p-hidroxifenil-
acético en 20 ml de ácido clorhídrico N y evaporando la so-
lución a vacío para dar 2,0 g (86 %) de sólido incoloro.

15

20

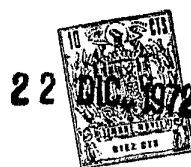
b) Hidrocloreuro de D(-)- α -guanidino-p-hidroxibencilpenicila-
nato de bencilo

25

A una solución de 3 g de 6-aminopenicilanoato de benci-
lo y 2,5 g de díciclohexil-carbo-di-imida en 30 ml de cloru-
ro de metileno seco se añade gota a gota y agitando una solu-
ción de 2,46 g de hidrocloreuro de ácido D(-)- α -guanidino-p-

30

409980



1 hidroxifenilacético en 12 ml de dimetilformamida, durante un
 periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agita a la
 temperatura ambiente durante 30 minutos y después se enfría
 en un baño de hielo durante 15 minutos más. El precipitado
 5 de dicitclohexilurea se separa por filtración y el filtrado
 se añade gota a gota a 600 ml de éter seco agitado. El hidro-
 cloruro sólido de D(-)- α -guanidino-p-hidroxibencilpenicilana-
 to de bencilo se filtra, se lava con éter y se seca a vacío
 para dar 5,6 g de producto. Este material se utiliza en la
 siguiente etapa de reducción sin más purificación.

10 c) D(-)- α -guanidino-p-hidroxibencilpenicilina

Una solución de 15,6 g de hidrocioruro de D(-)- α -gua-
 nidino-p-hidroxibencilpenicilano de bencilo en 50 ml de
 agua y 150 ml de metanol se agrega a una suspensión previa-
 mente reducida de 7,9 g de paladio al 10 % en carbón en
 15 150 ml de agua y 50 ml de metanol. La mezcla de reacción se
 sacude bajo hidrógeno a la temperatura ambiente y a la pre-
 sión atmosférica durante 45 minutos. El catalizador se sepa-
 ra por filtración y el filtrado se ajusta a pH 7,0 con so-
 lución acuosa de hidróxido sódico 1 N. La solución hidrome-
 tanólica neutra se evapora a presión reducida para separar
 el metanol e iniciar la cristalización. El proceso de preci-
 pitación se completa mediante la adición de más solución
 acuosa de hidróxido sódico 1 N hasta pH 9,0. Se filtra la
 20 penicilina, se lava con agua y se seca a vacío dando 4,75 g
 25 (38 %) del producto deseado.

EJEMPLO 2

Ester pivaloiloximetílico de hidrocioruro de D- α -guanidino-
 p-hidroxibencilpenicilina

30 Una solución de 7,38 g (0,03 moles) de hidrocioruro

409980

22



1 de ácido D- α -guanidino-p-hidroxifenilacético en 25 ml de di-
metilformamida se agrega a una solución agitada de 9,71 g
(0,03 moles) de 6-aminopenicilanoato de pivaloiloimetilo
y 6,80 g (0,033 moles) de dicitclohexil-carbo-di-imida en
5 180 ml de cloruro de metileno seco, a lo largo de un periodo
de 30 minutos. La mezcla de reacción se agita en un baño de
agua fría durante hora y media y después en un baño de hielo
durante 1 hora. El precipitado de dicitclohexilurea se filtra
y el filtrado se agrega gota a gota sobre 1500 ml de éter
10 seco agitado. El producto se filtra, se lava con éter y se
seca a vacío dando 15 g (91 %) de un sólido incoloro no cris-
talino.

EJEMPLO 3

Ester pivaloiloimetílico de hidrocioruro de DL- α -guanidino-

4-hidroxi-3-metilbencilpenicilina

15

a) Acido DL- α -guanidino-4-hidroxi-3-metilfenilacético

20

Una solución de 6 g (0,03 moles) de monohidrato de
ácido DL- α -amino-4-hidroxi-3-metilfenilacético en 190 ml de
amoniacu acuoso a pH 10 se trata con un exceso de hidroclo-
ruro de O-metilisourea (12 g). La mezcla de reacción se deja
a la temperatura ambiente durante la noche y el producto de-
positado se recoge, se lava bien con agua y se seca para dar
4,9 g (68 %) de cristales incoloros, p.f. 202° (desc.). Se
obtiene una muestra analítica por cristalización en 400 ml
de agua.

25

La correspondiente sal hidrocioruro se prepara disol-
viendo 2,9 g de monohidrato de ácido DL- α -guanidino-4-hidro-
xi-3-metilfenilacético en 17 ml de ácido clorhídrico N, ca-
lentando suavemente. El hidrocioruro precipita al enfriar a
la temperatura ambiente dando 2,9 g (93 %) de cristales in-

30

409980

- 18 -



1 coloros.

b) Ester pivaloiloimetílico de hidrocioruro de DL- α -guanidino-4-hidroxi-3-metilbencilpenicilina

5 Esta penicilina se prepara sustituyendo el hidrocioruro de ácido D- α -guanidino-p-hidroxifenilacético en el procedimiento del Ejemplo 2 por un peso equimolecular (2,60 g) de hidrocioruro de ácido DL- α -guanidino-4-hidroxi-3-metilfenilacético. El rendimiento de producto es de 3,80 g (66 %).

EJEMPLO 4

10 Ester pivaloiloimetílico de hidrocioruro de DL- α -guanidino-4-hidroxi-2-metilbencilpenicilina

a) Acido DL- α -guanidino-4-hidroxi-2-metilfenilacético

15 Siguiendo el procedimiento empleado en el Ejemplo 3 (a), 6 g de ácido DL- α -amino-4-hidroxi-2-metilfenilacético dan 4,1 g (52 %) de cristales incoloros. Se obtiene una muestra analítica por cristalización en agua, con un punto de fusión de 246-247° (desc.).

20 La correspondiente sal hidrocioruro se prepara disolviendo 2 g de monohidrato de ácido DL- α -guanidino-4-hidroxi-2-metilfenilacético en 11,5 ml de ácido clorhídrico N, calentando suavemente. La solución se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 5 horas para dar 1,8 g (84 %) de cristales incoloros.

25 Esta penicilina se prepara sustituyendo el hidrocioruro de ácido D- α -guanidino-p-hidroxifenilacético en el procedimiento del Ejemplo 2 por un peso equimolecular (2,60 g) de hidrocioruro de ácido DL- α -guanidino-4-hidroxi-2-metilfenilacético. El rendimiento de producto es de 3,1 g (54 %).

30



1

EJEMPLO 5D- α -guanidino-p-hidroxibencilpenicilina por hidrólisis del éster de ftalida

Una solución de 1,0 g del éster de ftalida de hidroclo-
5 ruro de D- α -guanidino-p-hidroxibencilpenicilina en 50 ml de
agua y 80 ml de acetona se trata con solución acuosa N de
bicarbonato sódico hasta pH 9,4. La mezcla de reacción se
agita a la temperatura ambiente durante 3 horas, se lava
con 100 ml de éter y se liofiliza para dar 1 g de residuo.
10 Este último sólido se extrae con 10 ml de metanol y la solu-
ción metanólica se diluye con 2 ml de agua. La solución hi-
drometanólica se evapora para separar el metanol y el resi-
duo se diluye con 15 ml de agua para completar la precipita-
ción de D(-)- α -guanidino-p-hidroxibencilpenicilina. El pro-
15 ducto se separa por filtración, se lava con agua y se seca
dando 0,14 g (20 %) de penicilina. El biocromatograma pre-
senta una zona única a R_f 0,30.

15

EJEMPLO 6Hidrocioruro de D-(-)- α -guanidino-p-hidroxibencilpenicilina

20 Se tratan 2,16 g (0,01 moles) de ácido 6-aminopenici-
lánico en 50 ml de cloruro de metileno y 3,2 ml de trietil-
amina y se agita a la temperatura ambiente durante 20 minu-
tos. Se añaden 3,2 ml de cloruro de trimetilsililo y se con-
tinúa agitando a la temperatura ambiente durante media hora,
25 seguido de 1 hora a reflujo. La solución se enfría a 0° y
se añade una solución de 2,54 g (0,01 moles) de hidrocioruro
de ácido D- α -guanidino-p-hidroxifenilacético en 15 ml de di-
metilformamida, seguido de 2 g de dicitclohexil-carbo-di-imida.
La mezcla se agita a 0° durante 1 hora, seguido de media ho-
30 ra a la temperatura ambiente y se filtra a través de celite.

30

409980

22 DIC 1972

1 El filtrado transparente se neutraliza a pH 7 con trietilami-
na y se trata con 50 ml de agua. La mezcla se agita rápida-
mente durante 15 minutos, el precipitado sólido se filtra y
se lava bien con agua. El sólido se mezcla con agua y el pH
5 se ajusta a 2,2 con HCl 1 N mientras se agita fuertemente.
Cuando el pH es constante, se filtra el sólido residual y el
filtrado incoloro se evapora a presión reducida para dar el
hidrocloruro de penicilina en forma de sólido no cristalino
incoloro. El biocromatograma presenta una zona única de inhi-
10 bición R_f 0,3.

EJEMPLO 7

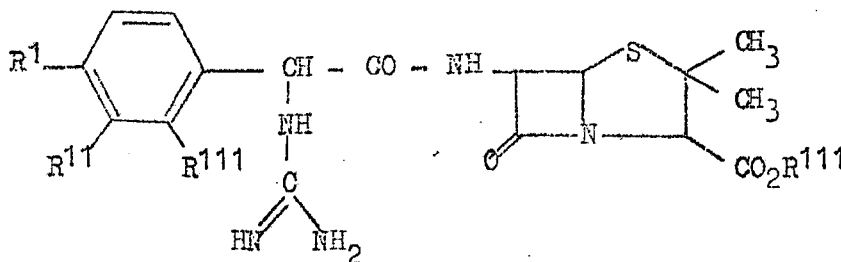
Ester pivaloximetílico de hidrocloruro de D- α -guanidinoben-
cilpenicilina

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2,
se copulan 1,15 g (0,005 moles) del hidrocloruro de ácido
D- α -guanidinofenilacético con 1,65 g (0,005 moles) del és-
ter pivaloiloximetílico de ácido 6-aminopenicilánico en pre-
sencia de 1,03 g (0,005 moles) de díciclohexil-carbo-di-imí-
da para dar 2,03 g (75 %) de un sólido no cristalino. El
20 biocromatograma presenta una zona única de inhibición a R_f
0,92.

EJEMPLO 8

Actividad farmacéutica

25 a. Los niveles en sangre máximos registrados producidos por
administración oral de 100 mg/kg de compuestos de fórmu-
la





1 fueron determinados en monos ardilla. Se obtuvieron los siguientes resultados:

| Compuesto | | | | Nivel máximo en $\mu\text{g/ml}$ |
|----------------|-----------------|------------------|---|----------------------------------|
| R ¹ | R ¹¹ | R ¹¹¹ | R ¹¹¹¹ | |
| H | H | H | H | 0,5 |
| HO | H | H | H | 4,4 |
| H | H | H | CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃ | 9,9 |
| HO | H | H | CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃ | 10,3 |

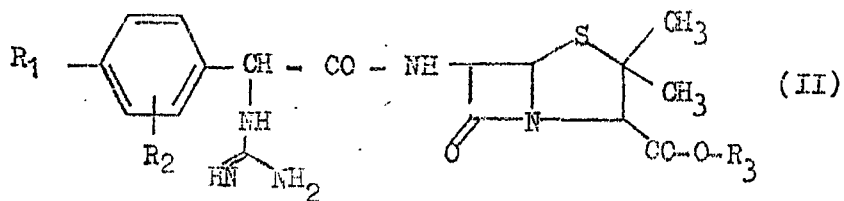
10 b. Los niveles en sangre producidos en el ratón por inyección subcutánea de 50 mg/kg de compuestos de la fórmula anterior donde R¹¹, R¹¹¹ y R¹¹¹¹ son hidrógeno, fueron los siguientes:

| Tiempo en minutos | Concentración media en $\mu\text{g/ml}$ | |
|-------------------|---|---------------------|
| | R ¹ = H | R ¹ = OH |
| 10 | 2,0 | 13,8 |
| 20 | 2,7 | 21,0 |
| 30 | 2,4 | 18,2 |
| 60 | 2,4 | 13,2 |
| 120 | 2,0 | 4,4 |
| 240 | 1,0 | 0,6 |

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

REIVINDICACIONES

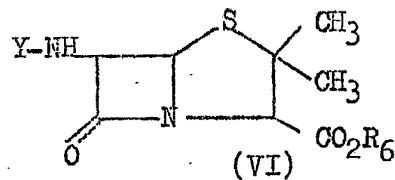
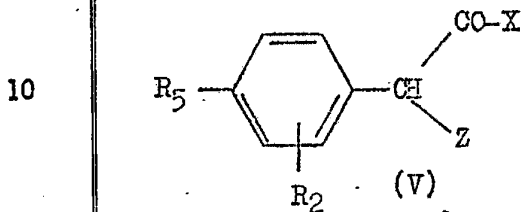
25 1. Un procedimiento para la preparación de nuevas penicilinas y particularmente de un compuesto de fórmula (II):



409980

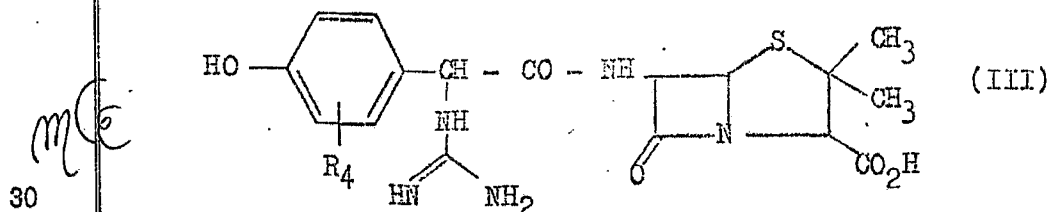


1 donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, R_2
 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos
 de carbono y R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo aciloxi-
 alquilo de 1 a 8 átomos de carbono (con la excepción de que
 5 cuando R_1 y R_2 son hidrógeno, R_3 no es hidrógeno) y las sa-
 les del mismo, cuyo procedimiento comprende la reacción de
 un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI)



15 donde R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo etoxilo opcio-
 nalmente protegido; X e Y son grupos tales que se forma un
 ligando amida y se produce la expulsión de los elementos de
 un compuesto XY; Z es un grupo guanidino adecuado, opcional-
 mente protegido o un precursor adecuado del mismo y R_6 es
 tal que el grupo CO_2R_6 resultante es un ácido carboxílico op-
 20 cionalmente salificado o sililado o un grupo éster y, des-
 pués, si se desea, la conversión de un grupo Z en otro gru-
 po Z y/o un grupo R_6 en otro grupo R_6 y/o la separación de
 cualquier grupo protector que pueda encontrarse presente
 en R_5 .

25 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 pa-
 ra la preparación de un compuesto de fórmula (III):



409980



1 donde R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y sales del mismo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, que comprende la reacción de un compuesto (V) donde R_2 es un átomo de hidrógeno, R_5 es un grupo hidroxilo y Z es un grupo guanidino salificado, con un compuesto (VI) donde Y es un derivado silílico, CO_2R_6 es un grupo carboxilo sililado o un grupo carboxilo esterificado y después el tratamiento del compuesto intermedio con un medio hidroxílico para separar cualquier grupo sililo y, si es necesario, conversión del grupo CO_2R_6 en un carboxilo opcionalmente salificado por hidrólisis o hidrogenólisis.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que Y y R_6 son ambos grupos $Si(CH_3)_3$.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que Y es $Si(CH_3)_3$ y CO_2R_6 es un grupo éster que después de la reacción de acilación es separado por hidrólisis o hidrogenólisis.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2, que comprende la reacción de un compuesto (V) donde R_2 es un átomo de hidrógeno, R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y Z es un grupo guanidino salificado, con un compuesto (VI) donde Y es hidrógeno y CO_2R_6 es un ácido carboxílico opcionalmente salificado o un grupo éster y después, si es necesario, conversión de un grupo CO_2R_6 en un grupo carboxilo opcionalmente salificado, por métodos conocidos.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que CO_2R_6 en el compuesto (VI) es un grupo carboxilo opcionalmente salificado.



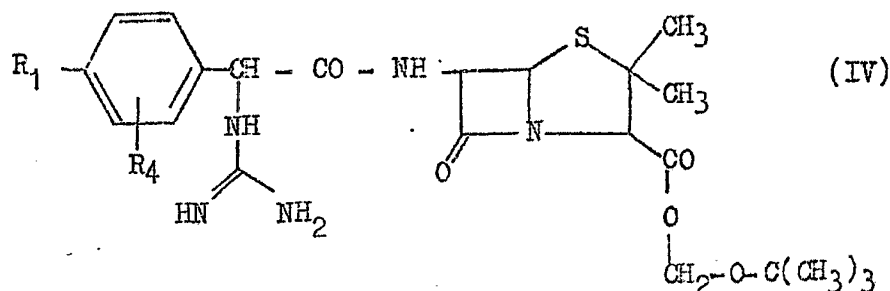
1

8. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que CO_2R_2 en el compuesto (VI) es un grupo éster fácilmente convertible en el ácido carboxílico inicial o en una sal del mismo, por hidrólisis o hidrogenólisis.

5

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula (IV)

10



15

donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, R_4 es un átomo de hidrógeno y R_6 es un grupo $\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, por reacción de un compuesto (V), donde R_2 es un átomo de hidrógeno, R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo opcionalmente protegido y Z es un grupo guanidino opcionalmente protegido, con un compuesto (VI) donde Y es un átomo de hidrógeno y R_6 es un grupo $\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ y después, si es necesario, separación de cualquier grupo protector de R_5 y/o Z.

20

25

10. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que en el compuesto (V) R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y Z es un grupo guanidino salificado.

30

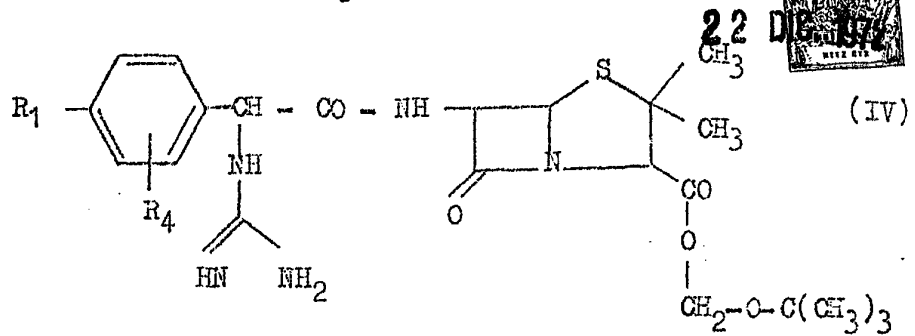
11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV)

mc

409980



1



5

donde R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y sales del mismo, que comprende la esterificación de un compuesto de fórmula (II) donde R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R₃ es un átomo de hidrógeno o un ión salificante.

10

12. 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 NUEVAS PENICILINAS".

15

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

Madrid, 22 de diciembre de 1972.

BERNARDO UNGRIA

P. P.

20

25

30