



Cl. C. A. A61K, C07D

416850

# 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 britanica n.º 32919/72 del 13-7-1972

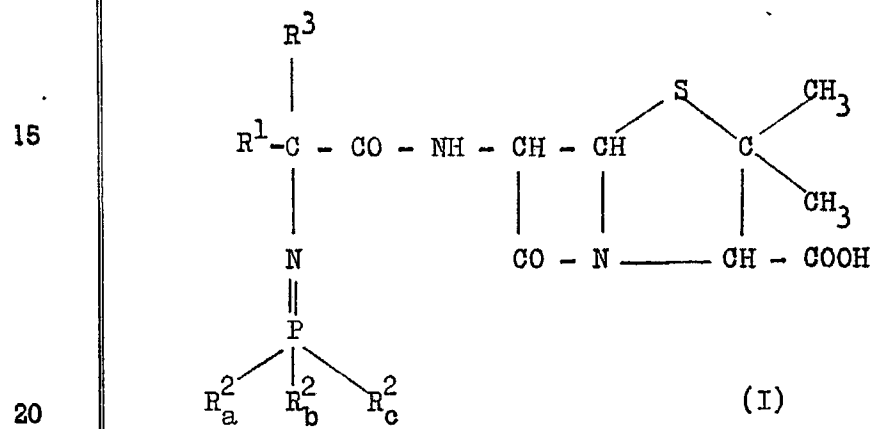
IN.-



# 416856

1           Esta invención se refiere a una nueva clase de áci-  
 dos penicilánicos sustituidos y ésteres de los mismos, que  
 presentan actividad contra una amplia variedad de organismos  
 Gram-positivos y Gram-negativos, incluidas las especies esta-  
 5           filocócicas productoras de penicilinas. Estos compuestos,  
 por lo tanto, son valiosos en el tratamiento de las infeccio-  
 nes bacterianas en animales, incluido el hombre y en el gana-  
 do aviar y como aditivos para los piensos de animales y aves.  
 La invención también se refiere a un procedimiento para la  
 10           preparación de estos compuestos.

De acuerdo con esta invención, se proporciona un com-  
 puesto de fórmula (I)



25           sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>1</sup> re-  
 presenta hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo  
 C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-7</sub>, fenilo, fenilo sustituido, fenil-  
 alquilo de 1 a 3 átomos de carbono en el grupo alquilo o un  
 grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros; R<sup>3</sup> repre-  
 30           senta hidrógeno o, junto con R<sup>1</sup> y el átomo de carbono al que  
 están unidos, forma un anillo cicloalquílico C<sub>5-7</sub>; R<sub>a</sub><sup>2</sup>, R<sub>b</sub><sup>2</sup> y  
 R<sub>c</sub><sup>2</sup> son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un grupo  
 alquilo, alcoxi o alquiltio sustituido o no sustituido, un  
 grupo fenilo, fenoxi o feniltio sustituido o no sustituido,

416856



1 un grupo fenilalquilo, fenilalcoxi o fenilalquiltio sustituido o no sustituido o un grupo amino sustituido.

El grupo  $R^1$  en la fórmula (I) puede ser, por ejemplo, hidrógeno, fenilo, 4-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 5 3-cloro-4 hidroxifenilo, 3- o 4-metilfenilo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 3,5-dimetil-4-hidroxifenilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, 2- ó 3-tienilo, piridilo o tiaciclohexilo. 10 Entre estos,  $R^1$  es preferiblemente fenilo, ciclohexadienilo o 4-hidroxifenilo. Cuando  $R^3$  y  $R^1$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquílico, el anillo es preferiblemente ciclohexilo.

Cuando  $R_a^2$ ,  $R_b^2$  y  $R_c^2$  son independientemente un grupo 15 alquilo, alcoxi o alquiltio sustituido, los sustituyentes adecuados pueden ser halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, ácido carboxílico o ácido carboxílico esterificado. Estos sustituyentes también pueden encontrarse presentes cuando  $R_a^2$ ,  $R_b^2$  y  $R_c^2$  son independientemente grupos fenilo, fenoxi 20 o feniltio sustituidos o grupos fenilalquilo, fenilalcoxi o fenilalquiltio. Cuando son grupos amino sustituidos, los sustituyentes adecuados son alquilo inferior, bencilo o fenilo. Son ejemplos específicos de grupos  $R_a^2$ ,  $R_b^2$  y  $R_c^2$  los siguientes: fenilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 25 sec-butilo, terc-butilo, ciclohexilo, n-octilo, p-tolilo, p-metoxifenilo, 2-cianoetilo, etoxi, etiltio y dimetilamino.

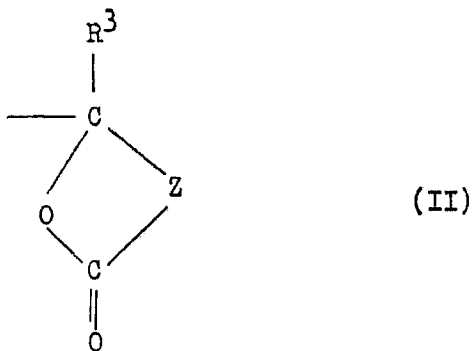
Las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, sales metálicas no tóxicas como las de sodio, potasio, calcio y aluminio, sales de amonio y amonio sustituido 30

416856



1 do, v.g. sales de aminas no tóxicas como las trialkilaminas,  
 incluida la trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-  
 β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletildiamina, des-  
 hidroabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietiletildiamina y  
 5 otras aminas que han sido utilizadas para formar sales con  
 la bencilpenicilina.

Los ésteres de los compuestos de fórmula (I) pueden  
 ser ésteres alquílicos simples, v.g. ésteres metílicos y etí-  
 licos; ésteres aralquílicos, v.g. éster bencílico; ésteres al-  
 10 quílicos sustituidos, v.g. éster 2,2,2-tricloroetílico o és-  
 teres más complejos que son fácilmente hidrolizables en el  
 cuerpo humano para liberar el ácido penicilánico original.  
 Son ejemplos de esta última clase de ésteres los ésteres acil-  
 oximetílico y aciloxi(metílico sustituido), v.g. acetoximetí-  
 15 lico, acetoximetilmetílico y pivaloiloioximetílico y también  
 los "ésteres de lactona" de fórmula general (II)



20 donde R<sup>3</sup> puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, arilo o aral-  
 quilo y Z representa un radical divalente, v.g. -CH<sub>2</sub>-, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-,  
 25 -C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-, 1,2-fenileno o 1,2-fenileno conteniendo sustituyentes  
 en el anillo fenílico como halógeno, alcoxi o alquilo.

Los compuestos de esta invención pueden ser prepara-  
 dos por reacción de un compuesto de fórmula (III):

30





416856

1 velocidad de hidrólisis varía de un compuesto a otro, en algunos casos es posible tolerar la presencia de algo de agua.

Los siguientes ejemplos ilustran esta invención:

EJEMPLO 1

5 (a) Sal de trietilamina de azidocilina [ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -azido-  
fenilacetamido]penicilánico o D(-)- $\alpha$ -azidobencilpeni-  
cilina]

10 Se disuelven 5,79 g de sal potásica de azidocilina en 30 ml de agua y se agita fuertemente con un volumen igual de diclorometano. El pH de la mezcla se ajusta a 1,5 usando ácido clorhídrico 5 N, después se separan las capas, se lava la fase acuosa con 30 ml de diclorometano y los extractos diclorometánicos combinados se lavan con 25 ml de solución saturada de salmuera. Después la solución diclorometánica se  
15 seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra para dar una solución de azidocilina exenta de ácido en diclorometano.

Esta solución se enfría a 0-5° y se añaden gota a gota y agitando 1,95 ml de trietilamina seca, a lo largo de 20-30 minutos, para dar una solución de la sal de trietilamina de azidocilina. Por evaporación del disolvente se obtiene la sal de trietilamina sólida.

20 (b) Sal de trietilamina de D- $\alpha$ -trifenilfosfiniminobencilpeni-  
cilina

25 A la solución enfriada (0-5°) de sal de trietilamina de azidocilina preparada en 1 (a) se añade una solución de 3,67 g de trifenilfosfina en 10 ml de diclorometano seco. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas, se desprende nitrógeno y la solución se evapora a sequedad en vacío para dar un sólido amarillo pálido que se  
30

416856



1 lava dos veces con 50 ml cada vez de éter secado sobre sodio  
y después se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo limpio  
para dar 8,03 g (80,7 %) de la penicilina requerida. Cuando  
este material se somete a cromatografía de papel da un valor  
5  $R_f$  de 0,80 (en butanol/etanol/agua) y de 0,86 (en butanol/áci-  
do acético/agua) y un ensayo colorimétrico con hidroxilamina  
del 68 % (calculado como ácido libre). Los espectros infrarro-  
jo y RMN concuerdan bastante e indican la presencia de 0,3  
equivalentes molares de trietilamina.

10 Infrarrojo (KBr): C=O de  $\beta$ -lactama  $1770\text{ cm}^{-1}$ . RMN:  
 $\gamma$  [  $(\text{CD}_3)_2\text{SO} + \text{D}_2\text{O}$  ]: 2,29 (15H, doblete ancho,  $\text{PPh}_3$ ), 2,66  
(5H, singlete, Ph de la cadena lateral), 4,65 (2H, diagrama  
AB,  $J_{AB}$  3,8 Hz, protones de  $\beta$ -lactama), 5,03 (H, doblete,  
14,5 Hz, CH de la cadena lateral), 5,97 (singlete, protón  
15  $\text{C}_3$ ), 8,48, 8,54 (6H, singletes, grupos  $\text{CH}_3$  de la penicilina).  
(c) D- $\alpha$ -Trifenilfosfiniminobencilpenicilina

Se hacen reaccionar 4,76 g de la sal de trietilami-  
na de azidocilina con 3,93 g de trifenilfosfina como en el  
Ejemplo 1 (b) durante 20 horas a la temperatura ambiente. Des-  
20 pués el diclorometano se evapora a vacío para dar la sal de  
trietilamina cruda. Este sólido se agita cuatro veces sucesi-  
vas con 500 ml cada vez de éter anhidro secado sobre sodio,  
durante 2 a 3 horas cada vez y se obtienen 5,05 g (71 %) de  
la penicilina requerida en forma de ácido libre, como sólido  
25 blanco. Cuando esta penicilina se somete a cromatografía de  
papel da un valor  $R_f$  de 0,79 (en butanol/etanol/agua) y de  
0,87 (en butanol/ácido acético/agua) y un ensayo colorimétri-  
co con hidroxilamina del 88 %. Los espectros infrarrojo y  
30 RMN concuerdan bastante.

416856



1                   Infrarrojo (solución en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\text{C}=\text{O}$  de  $\beta$ -lactama  
1780  $\text{cm}^{-1}$ . RMN:  $\gamma$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO} + \text{D}_2\text{O}$ ]: 2,32 (15H, doblete ancho,  
5                    $\text{PPh}_3$ ), 2,70 (5H, ancho, Ph de la cadena lateral), 4,66 (2H,  
ancho, protones de  $\beta$ -lactama), 5,05 (H, doblete, 14,5 Hz,  $\text{CH}$  de  
la cadena lateral) 5,95 (H, singlete, protones  $\text{C}_3$ ), 8,54,  
8,60 (6H, singletes, grupos  $\text{CH}_3$  de la penicilina) .

EJEMPLO 2

D- $\alpha$ -Dimetilfenilfosfiniminobencilpenicilina

Se disuelven 7,62 g de sal de trietilamina de azidocili  
10 na en 8 ml de diclorometano seco y la solución se enfría a  
0 $^{\circ}$ C mientras se hace pasar nitrógeno lentamente sobre el lí-  
quido. Se añaden gota a gota 2,4 g de dimetilfenilfosfina en  
20 ml de diclorometano seco a lo largo de un periodo de 30  
minutos a la solución agitada y enfriada de ácido peniciláni-  
15 co. Se desprende nitrógeno gaseoso y la mezcla de reacción s  
se deja calentar hasta la temperatura ambiente. Al cabo de  
dos horas de reacción cristaliza un sólido blanco y al cabo  
de tres horas y cuarenta y cinco minutos se filtra y se seca  
a vacío sobre pentóxido de fósforo limpio, quedando la peni-  
20 cilina deseada en forma de un sólido cristalino blanco  
(3,2 g).

Las aguas madres son evaporadas a vacío para dar una  
espuma naranja (5,32 g) que después es cristalizada de di-  
25 clorometano seco, sembrando y enfriando para dar otra masa  
cristalina (1,22 g). Rendimiento total: 57 %. El sólido  
cristalino blanco fué identificado como D- $\alpha$ -dimetilfosfinimi-  
nobencilpenicilina, p.f. 163 $^{\circ}$ C (marcado), con espectros in-  
frarrojo ( $\lambda_{\text{C}=\text{O}}$  1770  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\beta$ -lactama y RMN concordantes:

30

416856



1 espectro RMN  $\gamma$  ( $D_2O$ ), 2,18 (5H, complejo ancho, grupo fenilo  
del fósforo), 2,59 (5H, singlete ancho, grupo  $\alpha$ -fenilo), 4,58  
(2H, cuartete AB,  $J_{AB}$  4 Hz, protones de  $\beta$ -lactama), 5,03 (H,  
doblete,  $J$  9,3 Hz,  $\alpha$ -CH), 5,79 (H, singlete, protón  $C_3$ ),  
5 7,67 y 7,78 (6H, dos dobletes,  $J_{p-Me}$  13,6 Hz, grupos metilo  
del fósforo) y 8,52 (6H, singlete ancho, protones del gem-  
dimetilo).

10 Cuando este material se somete a cromatografía de  
papel da unos valores  $R_f$  de 0,48 (butanol/etanol/agua) y de  
0,86 (butanol/ácido acético/agua) y un ensayo colorimétrico  
con hidroxilamina del 130 %.

EJEMPLO 3

D- $\alpha$ -Trietilfosfiniminobencilpenicilina

15 Se disuelven 7,62 g de la sal de trietilamina de  
azidocilina en 50 ml de diclorometano seco y la solución se  
enfria a  $-15^\circ$  mientras se hace pasar una lenta corriente de  
nitrógeno sobre la misma. Se añaden gota a gota 2,05 g de  
trietilfosfina en 20 ml de diclorometano seco durante un pe-  
20 riodo de 15 minutos y la solución se deja calentar a la tem-  
peratura ambiente. Se observa desprendimiento de nitrógeno y  
al cabo de 2,5 horas cristaliza un sólido. Después de 6 ho-  
ras el sólido blanco se separa por filtración, se lava con  
50 ml de diclorometano seco y se seca a vacío sobre pentóxido  
de fósforo limpio.

25 El sólido cristalino blanco se identifica como  
D- $\alpha$ -trietilfosfiniminobencilpenicilina [2,13 g, 29 %, p.f.  
170° (marcado)] con espectros infrarrojo ( $\nu_{C=O}$   $1770\text{ cm}^{-1}$ ,  
 $\beta$ -lactama) y RMN concordantes ( $D_2O$ ), 2,51 (5H, singlete  
30 ancho, fenilo), 4,51 (2H, singlete, protones de  $\beta$ -lactama),

416856



1 4,92 (H, doblete, J 9,2 Hz,  $\alpha$ -CH), 5,77 (H, singlete, protón  
C<sub>3</sub>), 7,64 y 7,84 (6H, dos cuartetos, J 7,5 y 12,3 Hz, proto-  
nes CH<sub>2</sub>), 8,49 (3H, singlete, grupo CH<sub>3</sub> de la penicilina),  
5 8,53 (3H, singlete, grupo CH<sub>3</sub> de la penicilina), 8,70 y 9,03  
(9H, dos triplete, J 7,5 y 19,5 Hz, grupos CH<sub>3</sub> de los grupos  
etilo).

Cuando este material se somete a cromatografía de  
papel da unos valores R<sub>f</sub> de 0,46 (butanol/etanol/agua) y  
(butanol/ácido acético/agua) y un ensayo colorimétrico con  
10 hidroxilamina de 107 %.

EJEMPLO 4

D- $\alpha$ -Tri(n-butil)fosfiniminobencilpenicilina

Se disuelven 2,9 g de la sal de trietilamina de  
azidocilina en 20 ml de diclorometano seco y la solución se  
15 enfría en un baño de hielo mientras se hace pasar una lenta  
corriente de nitrógeno sobre ella. Se añaden gota a gota  
1,23 g de tri-n-butilfosfina en 20 ml de diclorometano seco  
sobre la solución agitada, durante un periodo de 10 minutos  
y después la solución se deja calentar a la temperatura am-  
20 biente. Se observa desprendimiento de nitrógeno y después de  
18 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se  
evapora a vacío para dar un sólido pardo amarillento pálido  
que se lava a fondo agitando tres veces sucesivas con 70 ml  
cada vez de éter anhidro secado sobre sodio, durante 15 mi-  
25 nutos, 15 minutos y 1 hora respectivamente. El sólido crema  
se filtra, después se lava con éter seco y se seca a vacío  
sobre pentóxido de fósforo limpio, identificándolo como  
D- $\alpha$ -tri(n-butil)fosfiniminobencilpenicilina (3,04 g, 91 %) con  
30 espectros infrarrojo ( $\nu_{C=O}$  1765 cm<sup>-1</sup>,  $\beta$ -lactama) y RMN



416856

1 concordantes [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO + D<sub>2</sub>O]: 2,57 (5H, ancho, fenilo), 4,61  
(2H, singlete, β-lactama), 5,0 (H, doblete ancho, α-CH), 5,95  
(H, singlete, protón C<sub>3</sub>), 7,8-8,8 (24H, complejo muy ancho,  
5 grupos metilo de la penicilina y grupos CH<sub>2</sub> butílicos) y  
9,03-9,30 (9H, muy ancho, grupos CH<sub>3</sub> butílicos).

Cuando este material se somete a cromatografía de papel  
da unos valores R<sub>F</sub> de 0,85 (butanol/etanol/agua) y de 0,93  
(butanol/ácido acético/agua) y un ensayo con hidroxilamina  
del 94 %.

10

EJEMPLO 5

D-α-Tri(p-tolil)fosfiniminobencilpenicilina

Por reacción de 1,5 g de la sal de trietilamina de azi-  
docilina y 1,05 g de tri(p-tolil)fosfina de forma similar a  
la del Ejemplo 4, se obtiene un sólido casi blanco identifi-  
cado como la penicilina requerida (1,45 g, rendimiento 71 %)   
15 con espectros infrarrojo (ν<sub>C=O</sub> 1770 cm<sup>-1</sup>, β-lactama) y RMN  
concordantes [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO: 0,85 (H, ancho, NH), 2,55 (17H, muy  
ancho, protones aromáticos), 4,6 (2H, singlete ancho, proto-  
nes de β-lactama), 5,12 (H, doblete, α-CH), 5,81 (H, singlete,  
20 protón C<sub>3</sub>), 7,62 (9H, singlete ancho, grupos CH<sub>3</sub> aromáticos)  
y 8,52 (6H, singlete ancho, grupos metilo de la penicilina)].

20

Cuando este material se somete a cromatografía de papel  
da unos valores R<sub>F</sub> de 0,95 (butanol/etanol/agua) y 0,86 (buta-  
nol/ácido acético/agua) y un ensayo colorimétrico con hidro-  
25 xilamina de 85 %.

25

EJEMPLO 6

D-α-Tri(p-metoxifenil)fosfiniminobencilpenicilina

Por reacción de 1,20 g de la azidocilina en forma de  
ácido libre [véase el Ejemplo 1 (a)] y 1,25 g de tri(p-meto-  
30 xifenil)fosfina durante 25 horas, de forma similar a la del

30

416856

12 JUN 1978



1 Ejemplo 4, se obtienen 2,2 g (rendimiento cuantitativo) de  
un sólido amarillo pálido identificado como la penicilina  
requerida, con espectros infrarrojo ( $\nu_{C=O}$  1770  $cm^{-1}$ ,  $\beta$ -lac  
tama) y RMN concordantes  $\gamma$  [( $CD_3$ )<sub>2</sub>SO + D<sub>2</sub>O: 2,13-2,93 (17H,  
5 complejo ancho, protones aromáticos), 4,67 (2H, singlete,  
protones de  $\beta$ -lactama), 4,88 (H, doblete, J 12,0 Hz,  $\alpha$ -CH),  
5,93 (10H, singlete ancho, grupos metoxi y protón C<sub>3</sub>), 8,50  
(3H, singlete, grupo CH<sub>3</sub> de la penicilina) y 8,58 (3H, sin-  
glete, grupo CH<sub>3</sub> de la penicilina)].

10 Cuando este material se somete a cromatografía de pa-  
pel da unos valores R<sub>f</sub> de 0,95 (butanol/etanol/agua) y 0,89  
(butanol/ácido acético/agua) y un ensayo colorimétrico con  
hidroxilamina de 68 %.

#### EJEMPLO 7

15 D- $\alpha$ -Tri(m-tolil)fosfiniminobencilpenicilina

Por reacción de azidocilina en forma de ácido libre,  
[obtenida a partir de 5,0 g de la sal potásica como en el  
Ejemplo 1 (a)] y 3,11 g de tri(m-tolil)fosfina, durante 2 ho-  
ras, de forma similar a la del Ejemplo 4, se obtiene con ren-  
20 dimiento cuantitativo un sólido amarillo pálido identificado  
como la penicilina requerida, con espectros infrarrojo  
( $\nu_{C=O}$  1780  $cm^{-1}$ ,  $\beta$ -lactama) y RMN concordantes [ $\gamma$  ( $CD_3$ )<sub>2</sub>-  
SO + D<sub>2</sub>O: 2,45 (17H, complejo ancho, protones aromáticos),  
4,67 (2H, singlete ancho, protones de  $\beta$ -lactama), 4,91 (H,  
25 doblete, 12,0 Hz, CH de la cadena lateral), 5,95 (H, single-  
te, protón C<sub>3</sub>), 7,63 (9H, singlete, grupos CH<sub>3</sub> aromáticos),  
8,52, 8,59 (6H, singletes anchos, grupos gem-dimetilo de la  
penicilina)].

30 Cuando esta penicilina se somete a cromatografía de  
papel da un valor R<sub>f</sub> de 0,88 (butanol/etanol/agua) y 0,91

416856



1 (butanol/ácido acético/agua) y un ensayo colorimétrico con hidroxilamina de 73 %.

EJEMPLO 8

D- $\alpha$ -Trifenilfosfiniminobencilpenicilinato de pivaloiloximetilo

5 Se mezclan 0,75 g del éster pivaloiloximetílico de azidocilina y 0,39 g de trifenilfosfinimina en éter seco a 0-5° y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se evapora el disolvente a vacío para dar el éster de penicilina requerido (rendimiento cuantitativo) en forma  
10 de espuma blanca. Cuando esta penicilina se somete a cromatografía de papel da un valor  $R_f$  de 0,93 (butanol/etanol/agua) y un ensayo colorimétrico con hidroxilamina del 91 %. Los espectros infrarrojo y RMN son bastante concordantes. Infra-  
15 rrojo (Nujol Mull) C=O de  $\beta$ -lactama 1780  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $\gamma$  [(CDCl<sub>3</sub>): 2,55 (20H, muy ancho y complejo, todos los grupos fenilo), 4,15 (2H, diagrama AB, protones de  $\beta$ -lactama), 4,36 (2H, complejo ancho, CH<sub>2</sub> del grupo éster), 5,25 (H, doblete, 23 Hz, CH de la cadena lateral), 5,48 (H, singlete, protón C<sub>3</sub>), 8,38, 8,48 (6H, singletes, grupos CH<sub>3</sub> de la penicilina),  
20 8,73 (9H, singlete, CMe<sub>3</sub> del grupo éster)

EJEMPLO 9

D- $\alpha$ -Trifenilfosfiniminobencilpenicilinato de acetoximetilo

25 Se hace reaccionar acetato de bromometilo recién destilado, en dimetilformamida seca, con la sal potásica de azidocilina durante 20 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y agua y mediante tratamiento normal se obtiene el éster de azidopenicilina requerido en forma de goma blanca. Cuando este material se  
30 somete a cromatografía de papel da unos valores  $R_f$  de 0,92

41685612



1 (butanol/etanol/agua) y 0,90 (butanol/ácido acético/agua).

5 El éster acetoximetílico se hace reaccionar con una cantidad equivalente de trifenilfosfina en diclorometano seco durante 15 horas a la temperatura ambiente. Por el tratamiento habitual se obtiene acetoximetil-D- $\alpha$ -trifenilfosfiniminobencilpenicilina en forma de espuma amarilla pálida (rendimiento cuantitativo) con espectros infrarrojo ( $\nu_{C=O}$  1760-80  $\text{cm}^{-1}$ ) y RMN concordantes  $\gamma$  [( $\text{CD}_3$ )<sub>2</sub>SO: 0,75 (H, ancho, protón del NH), 2,3-2,9 (2OH, complejo muy ancho, protones fenólicos), 4,21 (2H, singlete, protón C<sub>3</sub>), 5,44 (H, doblete, 21,3 Hz, protón  $\alpha$ -CH), 7,93 (3H, singlete, grupo CH<sub>3</sub> del éster), 8,43 (3H, singlete, grupo CH<sub>3</sub> de la penicilina) y 8,59 (3H, singlete, grupo CH<sub>3</sub> de la penicilina).

10 Cuando este material se somete a cromatografía de papel da unos valores R<sub>F</sub> de 0,93 (butanol/etanol/agua) y 0,94 (butanol/ácido acético/agua) y un ensayo colorimétrico con hidroxilamina del 100 %.

#### EJEMPLO 10

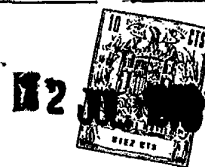
##### D- $\alpha$ -Trifenilfosfiniminobencilpenicilanato de bencilo

20 A lo largo de un periodo de 10 minutos se añaden 12,23 ml de bromuro de bencilo en 15 ml de dimetilformamida seca a una suspensión de 20,65 g de la sal potásica de azidocilina en 50 ml de dimetilformamida seca a 0°. Se añaden otros 35 ml de dimetilformamida, la mezcla de reacción se deja calentar a la temperatura ambiente y se agita durante 5 horas.

25 La mezcla de reacción se vierte en 1250 ml de agua de hielo y se extrae dos veces con 400 ml cada vez de acetato de etilo. Se combinan los extractos en acetato de etilo, se

30

416856



1 lavan tres veces sucesivas con 400 ml de agua cada vez, dos  
veces con 400 ml de bicarbonato sódico al 2 % y una vez con  
100 ml de salmuera saturada y se secan sobre sulfato magné-  
5  
lo en forma de aceite pardo amarillento [rendimiento cuanti-  
tativo,  $\nu_{C=O}$  1775  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama),  $\nu_{N_3}$  2108  $\text{cm}^{-1}$ ].

10 Cuando esta penicilina se somete a cromatografía de  
papel presenta unos valores  $R_f$  de 0,88 (butanol/etanol/agua)  
y 0,9 (butanol/ácido acético/agua).

15 El éster bencílico se hace reaccionar durante la no-  
che con un 5 % de exceso de trifenilfosfina en diclorometano  
seco, como se describe en el Ejemplo 4. Por filtración y eva-  
poración se obtiene la penicilina en forma de espuma amarilla  
pálida que se disuelve en la cantidad mínima de una mezcla  
de éter seco y acetato de etilo seco 3:1 y se agrega gota a  
gota sobre 31 g de éter de petróleo (40-60°). De esta forma  
se obtiene D- $\alpha$ -trifenilfosfiniminobencilpenicilinato de ben-  
cilo en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento 42 %, p.f. 80-86°) con espectros infrarrojo ( $\nu_{C=O}$  1780  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\beta$ -lac-  
20 tama) y RMN concordantes  $\gamma$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ , 2,2-2,95 (25H, complejo muy ancho, protones fenílicos), 4,40 (2H, cuartete AB,  $J_{AB}$  4,1 Hz, protones de  $\beta$ -lactama), 4,80 (2H, singlete,  $\text{CH}_2$ ), 5,25 (H, doblete,  $J$  20,7 Hz,  $\alpha$ -CH), 5,49 (H, singlete, protón  $\text{C}_3$ ), 8,45 (3H, singlete, grupo  $\text{CH}_3$  de la penicilina) y 8,61 (3H, singlete, grupo  $\text{CH}_3$  de la penicilina).  
25

30 Cuando este material se somete a cromatografía de pa-  
pel da unos valores  $R_f$  de 0,92 (butanol/etanol/agua) y 0,93  
(butanol/ácido acético/agua) y un ensayo colorimétrico con  
hidroxilamina del 84 %.



416856

H2 JUL 1960

1

EJEMPLO 11

D- $\alpha$ -Tri(isopropil)fosfiniminobencilpenicilina

5

Por reacción de 2,9 g de la sal de trietilamina de azidocilina y 0,97 g de tri-isopropilfosfina durante 22 horas, de forma similar a la del Ejemplo 4, se obtienen 2,60 g (84 %) de D- $\alpha$ -tri-(isopropil)fosfiniminobencilpenicilina en forma de sólido amarillo pálido, con espectros infrarrojo ( $\nu_{C=O}$  1775  $cm^{-1}$ ,  $\beta$ -lactama) y RMN concordantes [ $(CD_3)_2SO + D_2O$ ]: 2,3-2,8 (5H, ancho, fenilo), 2,53 (2H, ancho,  $\beta$ -lactama), 5,6-5,9 (2H, complejo ancho,  $\alpha$ -CH y protón  $C_3$ ), 7,1-7,9 (3H, multiplete ancho, protones del CH del isopropilo), 8,3-8,9 (24H, complejo muy ancho, protones gem-dimetilo de la penicilina y grupos metilo isopropílicos, 15,8 y 6,9 Hz).

10

15

Cuando este material se somete a cromatografía de papel da unos valores  $R_f$  de 0,77 (butanol/etanol/agua) y 0,88 (butanol/ácido acético/agua) y un ensayo colorimétrico con hidroxilamina de 70 %.

EJEMPLO 12

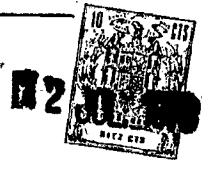
20

D- $\alpha$ -Tri(2-cianoetil)fosfiniminobencilpenicilina

25

Se añade un 50 % de exceso de tri(2-cianoetil)fosfina en dimetilformamida seca a una solución de la sal de trietilamina de azidocilina en dimetilformamida seca a 0° y se deja en reposo durante 20 horas a la temperatura ambiente. Por tratamiento que implica el vertido en éter anhidro, filtración y extenso lavado con acetonitrilo se obtiene un sólido de color crema identificado como la penicilina requerida (rendimiento 39 %) por espectros infrarrojo ( $\nu_{C=O}$  1770  $cm^{-1}$ ,  $\beta$ -lactama) y RMN [ $(CD_3)_2SO$ ]: 0,18 (H, ancho, NH), 2,62 (5H, singlete ancho, protones fenílicos), 4,63 (2H, singlete an-

30



416856

1 cho, protón C<sub>3</sub>), 6,84-8,14 (12H, muy ancho, protones CH<sub>2</sub>),  
8,44 (3H, singlete ancho, grupo CH<sub>3</sub> de la penicilina) y 8,56  
(3H, singlete ancho, grupo CH<sub>3</sub> de la penicilina).

5 Cuando la penicilina se somete a cromatografía de pa-  
pel da unos valores R<sub>f</sub> de 0,21 (butanol/etanol/agua) y 0,76  
(butanol/ácido acético/agua) y un ensayo con hidroxilamina  
del 93 %.

EJEMPLO 13

D-α-Tri(n-octil)fosfiniminobencilpenicilina

10 Se hacen reaccionar 5,0 g de azidocinilina en forma  
de ácido libre recién preparada como en el Ejemplo 1 (a) con  
5,2 g de tri-n-octilfosfina en diclorometano seco, durante  
2 horas, de forma similar a la descrita en el Ejemplo 4. Por  
tratamiento adecuado se obtiene un sólido amarillo pálido  
15 identificado como la penicilina requerida (rendimiento 61 %)  
con espectros infrarrojo ( $\nu_{C=O}$  1780 cm<sup>-1</sup>, β-lactama) y RMN  
concordantes [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 2,6 (5H, ancho, grupo fenilo) 4,6  
(0,6, 2H, ancho, protones de β-lactama), 5,33 (H, doblete,  
9 Hz, CH de la cadena lateral), 5,87 (H, singlete, protón  
20 C<sub>3</sub>), 8,7 (48H, muy ancho, protones CH<sub>2</sub> y grupos gem-dimetilo  
de la penicilina) y 9,06 (9H, ancho, protones del CH<sub>3</sub> octí-  
lico).

25 Cuando esta penicilina se somete a cromatografía de  
papel da un valor R<sub>f</sub> de 0,86 (butanol/ácido acético/agua).  
y un ensayo colorimétrico con hidroxilamina del 85 %.

EJEMPLO 14

D-α-Trietoxifosfiniminobencilpenicilina

30 Por reacción de 2,49 g de fosfito de trietilo en di-  
clorometano seco con 4,76 g de la sal de trietilamina de  
azidocilina a 0° se obtiene, después de agitar durante 20

416856



1 horas a la temperatura ambiente y evaporar, una goma amarilla.  
La goma se disuelve en acetato de etilo y se vierte sobre  
éter secado con sodio para dar un sólido blanco identificado  
5 como la penicilina requerida (rendimiento 21 %), con espectros  
infrarrojo ( $\nu_{C=O}$  1770  $cm^{-1}$ ,  $\beta$ -lactama) y RMN concordantes  
[( $CD_3$ )<sub>2</sub>SO + D<sub>2</sub>O]: 2,61 (5H, singlete ancho, protones fenílicos),  
4,57 (2H, cuartete AB, 4 Hz, protones de  $\beta$ -lactama), 5,0  
(H, doblete, 9,6 Hz, protón  $\alpha$ -CH), 5,86 (H, singlete, protón  
C<sub>3</sub>), 6,05 (6H, cuartete, 7,2 Hz, protones CH<sub>2</sub>), 8,43 (3H,  
10 singlete, grupo CH<sub>3</sub> de la penicilina) y 8,83 (9H, triplete,  
7,2 Hz, protones CH<sub>3</sub> de los grupos etilo) .

15 Cuando esta penicilina se somete a cromatografía de  
papel da unos valores R<sub>F</sub> de 0,56 (butanol/etanol/agua) y 0,86  
(butanol/ácido acético/agua) y un ensayo con hidroxilamina de  
90 %.

EJEMPLO 15

D- $\alpha$ -Tri(dimetilamino)fosfiniminobencilpenicilina

20 Se hacen reaccionar 4,76 g de la sal de trietilami-  
na de azidocilina a unos 5° en diclorometano seco con 1,63 g  
de triamida hexametilfosforosa. La triamida fosforosa se agre-  
ga gota a gota a lo largo de 45 minutos y después de 4,5 ho-  
ras a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata  
de forma similar a la del Ejemplo 4. Así se obtiene un sólido  
25 amarillo pálido identificado como la penicilina requerida  
(rendimiento 93 %) por sus espectros infrarrojo ( $\nu_{C=O}$  1770  
 $cm^{-1}$ ,  $\beta$ -lactama) y RMN [( $CD_3$ )<sub>2</sub>SO: 2,0 (H, ancho, NH), 2,4-  
2,9 (5H, multiplete ancho, protones fenílicos), 4,23 (2H,  
cuartete AB, 13,3 y 4,0 Hz, protones de  $\beta$ -lactama), 5,1 (H,  
30 ancho, protón  $\alpha$ -CH), 5,76 (H, singlete, protón C<sub>3</sub>), 7,40  
(18H, doblete ancho, 10 Hz, protones metilamínicos), 8,52

416856

B2



1 (6H, muy ancho, grupos gem-dimetilo de la penicilina].

Cuando la penicilina se somete a cromatografía de papel da un valor  $R_f$  de 0,95 (butanol/ácido acético/agua) y un ensayo colorimétrico con hidroxilamina del 90 %.

5

EJEMPLO 16

Siguiendo los procedimientos indicados en el Ejemplo 2 pero empleando la  $\alpha$ -azidopenicilina de partida apropiada, se preparan los siguientes compuestos:

D- $\alpha$ -Dimetilfenilfosfinimino-p-hidroxibencilpenicilina,

10

D- $\alpha$ -Dimetilfenilfosfinimino-1,4-ciclohexadienilmetilpenicilina,

D- $\alpha$ -Dimetilfenilfosfinimino-3-tienilmetilpenicilina,

D- $\alpha$ -Dimetilfenilfosfinimino-metilpenicilina,

D- $\alpha$ -Dimetilfenilfosfinimino-isobutilpenicilina,

15

D- $\alpha$ -Dimetilfenilfosfinimino-ciclohexilmetilpenicilina,

D- $\alpha$ -dimetilfenilfosfinimino-1-ciclohexilpenicilina,

D- $\alpha$ -Dimetilfenilfosfinimino-3-piridilmetilpenicilina.

EJEMPLO 17

20

Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 3 pero empleando la  $\alpha$ -azidopenicilina de partida apropiada, se preparan los siguientes compuestos:

D- $\alpha$ -Trietilfosfinimino-p-hidroxibencilpenicilina,

D- $\alpha$ -Dimetilfenilfosfinimino-1,4-ciclohexadienilmetilpenicilina,

25

D- $\alpha$ -Dimetilfenilfosfinimino-3-tienilmetilpenicilina.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de penicilinas de fórmula (I):

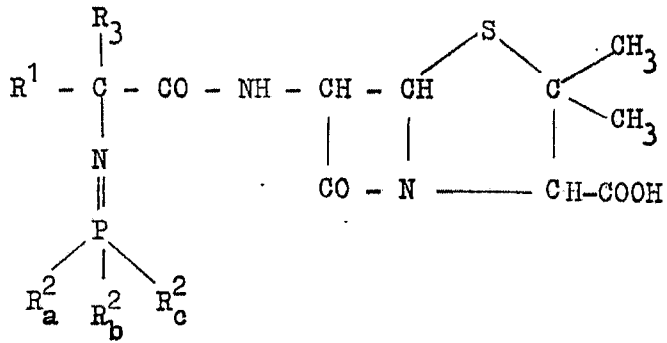
30

416856



1

5



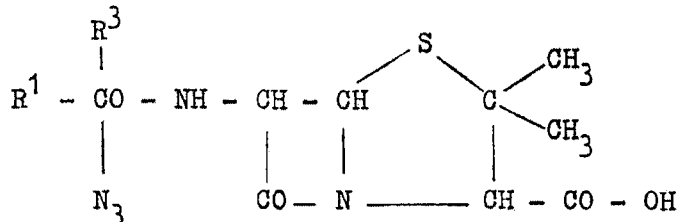
10

15

20

o una sal o éster de las mismas farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, fenilo, fenilo sustituido, fenilalquilo de 1 a 3 átomos de carbono en el componente alquílico o un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros; R<sup>3</sup> representa hidrógeno o, junto con R<sup>1</sup> y el átomo de carbono al que están unidos, forma un anillo cicloalquílico C<sub>5-7</sub>; R<sub>a</sub><sup>2</sup>, R<sub>b</sub><sup>2</sup> y R<sub>c</sub><sup>2</sup> son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un grupo alquilo, alcoxi o alquiltio sustituido o no sustituido, un grupo fenilo, fenoxi o feniltio sustituido o no sustituido, un grupo fenilalquilo, fenilalcoxi o fenilalquiltio sustituido o no sustituido o un grupo amino sustituido; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):

25



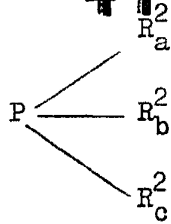
(III)

30

o una sal o éster del mismo, con un compuesto de fosfina de fórmula (IV):



416856



5 en cuyas fórmulas  $R^1$  y  $R_a^2$ ,  $R_b^2$  y  $R_c^2$  son los definidos con respecto a la fórmula (I).

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde de la reacción se lleva a cabo en un disolvente prácticamente anhídrido.

10 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, donde la configuración del átomo de carbono al que está unido el grupo azido es D.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:

15 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PENICILINAS.

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

20 Madrid, 12 de Julio de 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25

30