

431.087

20 NOV



Número 431.087

Clas. 007 D // A611

(Como ~~divisional de la solicitud de patente española~~ número 403.672 del 8 Junio de 1.972)

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

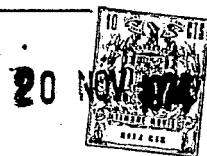
SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road, BRENTFORD,
Middlesex, Inglaterra.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE ESTERES DE PENICILINA"

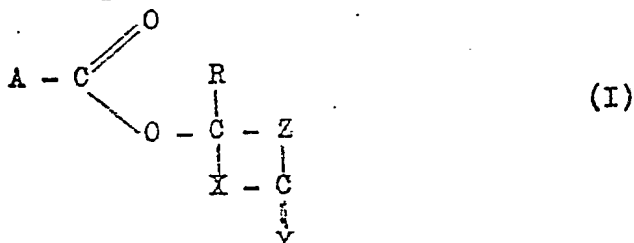
Prioridad: Patente británica n.º 19604/71 del 9-6-71

DM



1 Esta invención se refiere a una nueva clase de
 ésteres de penicilinas y cefalosporinas que, por administra
 ción oral, son absorbidos en la corriente sanguínea donde
 son escindidos por acción enzimática liberando la penicili-
 5 na o cefalosporina original antibacteriamente activa.

De acuerdo con esta invención, se proporciona
 una clase de compuestos de fórmula (I):

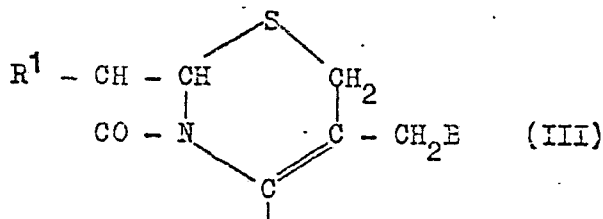
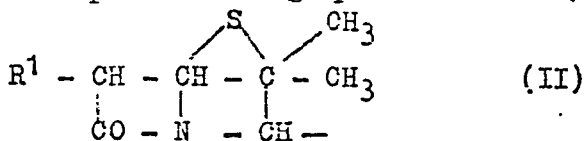


10 donde X e Y son iguales o diferentes y cada uno representa
 oxígeno o azufre;

15 Z representa el resto de un sistema cíclico de
 lactona, tiolactona o ditiolactona;

R representa hidrógeno o un grupo alquilo, al-
 quenilo, alquinilo, arilo o aralquilo o un sustituyente fun-
 cional;

A representa un grupo de fórmula (II) o (III):



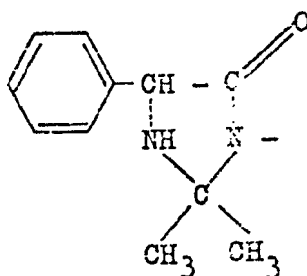
25 donde B representa hidrógeno, un grupo acetoxi o un grupo
 piridinio y R¹ es un grupo acilamino orgánico, un grupo de
 fórmula (IV):

30

20 NOV



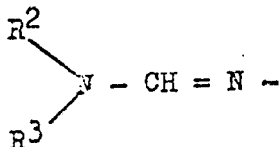
1



(IV)

5

o un grupo de fórmula (V):



(V)

10

donde R² y R³ representan cada uno un grupo alquilo inferior o bien R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico.

15

A título de ejemplo, en la fórmula (I) anterior Z puede ser un radical hidrocarbonado divalente, lineal o ramificado, saturado o insaturado de 1 a 7 átomos de carbono y dos o más átomos de carbono en el radical pueden estar unidos formando un sistema carbocíclico o heterocíclico. El radical Z también puede contener uno o más sustituyentes funcionales como grupos hidroxilo, alcoxi, halógeno, nitro, amino o carboxilo. Específicamente, Z puede ser un grupo 1,2-fenileno que puede llevar uno o más sustituyentes como alcoxi, nitro o halógeno.

20

25

También a título de ejemplo, el grupo R en la fórmula (I) anterior puede ser alquilo inferior, v.g. metilo o etilo; alqueno inferior, v.g. vinilo o alilo; alquino inferior, v.g. etinilo; arilo, v.g. fenilo o aralquilo, v.g. bencilo. R también puede ser un grupo funcional como hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino o carboxilo.

30

El radical A en la fórmula (I) es un radical de penama-3 6-sustituido o cefema-4 7-sustituido. Cuando R¹

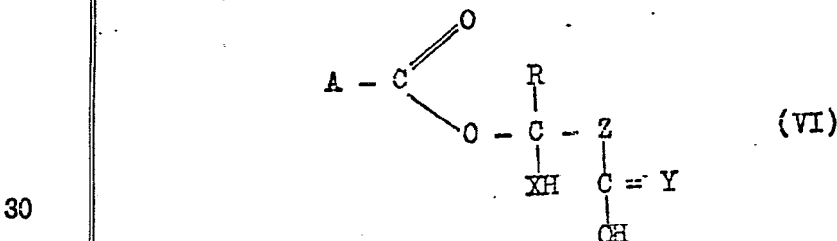


1 es un grupo acilamino orgánico, es adecuada cualquiera de
 las cadenas laterales acilamino encontradas en las penici-
 linas y cefalosporinas conocidas antibacterialmente acti-
 vas. Por ejemplo, R¹ en las fórmulas II o III puede ser
 5 fenilacetamido, 2- ó 3-tienilacetamido, fenoxiacetamido,
 α-aminofenilacetamido, α-amino-2(ó 3)-tienilacetamido, α-car
 boxifenilacetamido, α-sulfofenilacetamido, α-azidofenilaceta
 mido o α-guanidinofenilacetamido pero más adelante, en los
 ejemplos específicos de esta memoria, se encontrarán otros
 10 ejemplos de grupos acilamino adecuados.

Es evidente que cuando el grupo acilamino R¹ -
 contiene un átomo de carbono asimétrico, los compuestos de
 esta invención pueden presentarse en dos formas ópticamen-
 te activas. Esta invención comprende los epímeros puros así
 como las mezclas de epímeros.
 15

En las fórmulas (II) y (III), R¹ también puede
 ser un grupo de fórmula (V). Preferiblemente R² y R³ en la
 fórmula (V) son ambos metilo o juntos representan el radi-
 cal divalente -CH₂(CH₂)₄CH₂-.
 20

En presencia de suero humano y animal, los és-
 teres de esta invención son escindidos liberando el ácido
 penicilánico o cefalosporánico de origen. Aunque esta inven-
 ción no está limitada por ninguna teoría del mecanismo, -
 creemos que las esterazas no específicas del suero rompen
 25 la molécula para dar un intermediario inestable (VI):

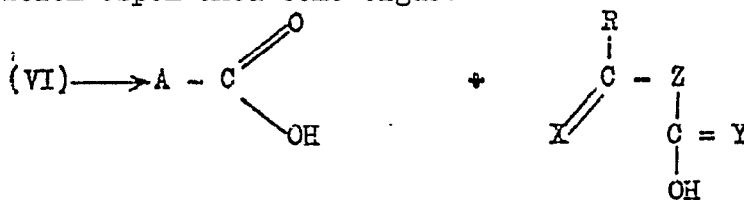




1

El intermediario (VI) experimenta después descomposición espontánea como sigue:

5



(VII)

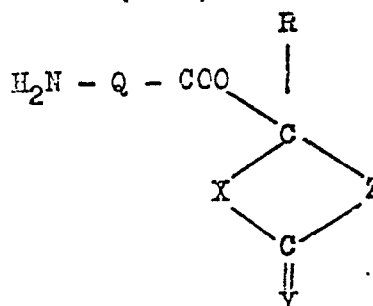
(VIII)

Otro posible método de preparación de los compuestos de esta invención de fórmula (I) donde el grupo R¹ en el radical A es un grupo acilamino es la N-acilación de la correspondiente 6-aminopenama o 7-aminocefema.

10

Así, en otra de sus realizaciones, esta invención proporciona un método para la preparación de compuestos de fórmula (I) donde el grupo R¹ en el radical A es un grupo acilamino, cuyo método consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII):

15



20

o un derivado silílico del mismo donde la fórmula H₂NQ representa un radical de 6-aminopenama-3 o un radical de 7-aminocep-3-em-4, con un derivado N-acilante reactivo de un compuesto de fórmula (XIV):

25



donde R_a¹ es un grupo acilo orgánico que puede llevar un grupo amino protegido, separar el grupo sililo si se encuentra presente por hidrólisis o alcoholisis y, si se encuentra presente un grupo amino protegido, convertirlo opcional

30



1 mente en un grupo amino libre en condiciones ácidas o neu-
tras.

5 Por el término "derivado silílico" del compues-
to (XIII) entendemos el producto de la reacción entre el com-
puesto (XIII) y un agente sililante tal como un halotrialquil-
silano, un dihalodialquilsilano, un halotrialquilsilano, un
dihalodialcoxisilano o un arilsilano o alquilsilano corres-
pondiente y compuestos como hexametildisilazano. En general
se prefieren los halotrialquilsilanos, especialmente el tri-
10 metilclorosilano. Los derivados sililados del éster (XIII)
son extraordinariamente sensibles a la humedad y a los com-
puestos hidroxílicos y, después de la reacción con el deri-
vado reactivo del compuesto (XIV), el grupo sililo del com-
puesto acilado intermedio puede ser separado por hidrólisis
o alcoholisis.
15

En el procedimiento anterior se emplea un de-
rivado N-acilante reactivo del ácido (XIV). La elección del
derivado reactivo estará influenciada naturalmente por la natu-
raleza química del grupo acilo R^1 . Así cuando R^1 es esta-
20 ble a los ácidos o lleva un grupo estable a los ácidos, -
como el grupo amino protonado NH_3^+ o el grupo azido, con -
frecuencia es conveniente convertir el ácido (XIV) en un -
haluro de ácido, por ejemplo por tratamiento con cloruro -
de tionilo o pentacloruro de fósforo para dar el cloruro
25 de ácido.

Sin embargo, deben ser evitados estos reacti-
vos cuando R^1 es un grupo lábil a los ácidos o lleva un -
grupo lábil a los ácidos, por ejemplo del tipo (XI) o - -
30 (XII). En estos casos, con frecuencia es conveniente hacer



1 uso de un anhídrido mixto. Para este fin, los anhídridos
mixtos especialmente adecuados son los anhídridos alcoxi-
fórmicos que son preparados convenientemente tratando una
5 sal de metal alcalino o de amina terciaria del ácido (XIV)
con el cloroformiato de alquilo apropiado, en un medio an-
hidro y a la temperatura ambiente o más baja.

Otros derivados N-acilantes reactivos del áci-
do (XIV) son el intermediario reactivo formado por reacción
in situ con una carbo-di-imida o un carbonil-di-imidazol.

10 El éster (XIII) utilizado en el procedimiento
anterior puede ser preparado , aunque con bajo rendimiento,
por copulación directa de ácido 6-aminopenicilánico o de
ácido 7-aminocefalosporánico con 3-bromoftalida en presen-
cia de una base. Con este procedimiento se produce cierta
15 epimerización en C₅ o C₇ y, por lo tanto, el proceso no es
totalmente satisfactorio.

Los ésteres de fórmula (XIII) también son
nuevos compuestos y, como son valiosos intermediarios en
el procedimiento de esta invención, también forman parte de
20 la misma. Pueden conseguirse rendimientos mucho mejores de
los compuestos (XIII) copulando un derivado N-protégido de
ácido 6-aminopenicilánico o de ácido 7-aminocefalosporánico
(v.g. el derivado trifenilmetílico) con 3-bromoftalida y -
después separando el grupo protector (por ejemplo por hi-
25 drólisis ácida suave en el caso del derivado trifenilmetí-
lico).

Otros tipos de ácido 6-aminopenicilánico N-pro-
30 tegidos son los ácidos 6-acilaminopenicilánicos. Las técni-
cas para la separación de la cadena lateral 6-acíclica de -



1 la bencilpenicilina y de la fenoximetilpenicilina, por ejem-
plo, están bien documentadas (véase la patente inglesa nú-
mero 1.189.022) y generalmente implican el tratamiento de
5 un éster del ácido 6-acilaminopenicilánico con PCl_5 para -
formar una unión iminocloruro sobre el átomo de nitrógeno
del grupo 6-amido, después tratar el iminocloruro con un
alcohol para formar un iminoéter y a continuación hidroli-
zar la unión imino para formar el éster de ácido 6-aminope-
nicilánico. En el presente caso, es posible partir del és-
10 ter de ftalida de penicilina G o penicilina V (preparado,
por ejemplo, por reacción de la sal sódica o potásica de
la penicilina con 3-bromoftalida) y escindir la cadena la-
teral acílica para preparar el éster de ftalida del ácido
6-aminopenicilánico.

15 Análogamente, otros tipos de ácido 7-aminoce-
falosporánico N-protegido son los ácidos 7-acilaminocefa-
losporánicos. Las técnicas para la separación de la cadena
lateral 7-acílica de las cefalosporinas son conocidas y, -
en el presente caso, es posible partir del éster apropia-
20 do de una 7-acilaminocefema, por ejemplo cefalosporina C y
separar la cadena lateral acílica para formar el éster de
ácido 7-aminocefalosporánico.

25 Los siguientes ejemplos ilustran los métodos
de preparación de algunos de los compuestos de esta inven-
ción.

EJEMPLO 1

Ester de ftalida de D,L- β -amino- β -ciclohex-3-eniletilpeni-
cilina

30 Se calienta a reflújo durante 24 horas, en-
tre 70 y 80°C, una solución de 55g (0,5 moles) de ciclohex-



1 3-en-carboxaldehído, 52 g (0,5 moles) de ácido malónico y
77 g (1,0 moles) de acetato amónico en 150 ml de etanol al
95% en agua. Al enfriar precipita un sólido blanco de la
mezcla de reacción. Este sólido se recoge, se lava con
5 acetona y se seca sobre pentóxido de fósforo durante 24
horas. Se reduce el volúmen del filtrado y se diluye con
acetona dando un nuevo lote de producto aislado.

Ambas masas de productos se identifican como
ácido D,L- β -amino- β -ciclohex-3-enilpropiónico (p.f. 208-
10 210°C, 60 g, rendimiento: 70%). Encontrado: C, 63,66; H,
9,05; N, 8,15%. $C_9H_{15}NO_2$ requiere: C, 63,9; H, 8,77; N,
8,27%. ν (mull): 1630 C=C, 1550 cm^{-1} , CO_2^- ; δ ($D_2O + DCl$): 5,8
(2H, s, 3,4 protones vinílicos), 3,6 (H, m, protón β), 2,8
(2H, s y q, protones α), 2,0 (7H, m, protones de ciclohexi
15 lo); rotación óptica nula.

Se prepara in situ la sal dósica de ácido D,
L- β -amino- β -ciclohexenilpropiónico por adición de 16,9 g -
(0,1 moles) del β -aminoácido a una solución de 2,3 g (0,1
20 moles) de sodio en 150 ml de etanol absoluto. Se añaden -
11,6 g (0,1 moles) de acetoacetato de metilo y la mezcla
de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. Se fil-
tra la mezcla de reacción mientras está todavía caliente y,
al enfriar, se obtienen unas agujas blancas del derivado
de enamina. Estas agujas se recogen, se lavan con éter y se
25 secan durante 48 horas como mínimo sobre cloruro cálcico -
anhidro, en una estufa de vacío a 70°C. De esta forma se -
obtiene, con rendimiento cuantitativo, D,L- β -amino-(N-meto
xicarbonilpropen-2-il)- β -ciclohex-3-enilpropionato sódico
30 (p.f. 126-12°C). Encontrado: C, 58,1; H, 6,91; N, 4,85%.



1 $C_{14}H_{20}NO_4Na$ requiere: C, 57,85; H, 7,0; N, 4,77. ν (KBr):
5 CO_2CH_3 1640, CO_2 -1580 cm^{-1} . δ $(CD_3)_2SO$: 9,0 (H, d, NH), 5,78
(2H, s, protones vinílicos $C_{3,4}$, 4,25 (H, s, protones viní-
licos de enamina), 3,6 (H, m, protones β), 3,5 (3H, s, pro-
tones metoxi), 2,0-1,7 (10H, m, protones metílicos y ciclo-
hexílicos de enamina); rotación óptica nula.

10 A una suspensión de 1,48 g (5 milimoles) de -
 β -amino-(N-metoxicarbonilpropen-2-il)- β -ciclohex-3-enilpro-
pionato sódico en 40 ml de acetona anhidra a $-20^\circ C$ se añaden 0,74 g (5 milimoles) de cloroformiato de etilo y una gota de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos entre -5 y $-10^\circ C$, dando el derivado anhídrido mixto.

15 Una solución de 2,6 g (5 milimoles) de sal p-
toluensulfónica de 5-aminopenicilanoato de ftalida en 20 ml de acetona anhidra se neutraliza con 0,7 ml de trietilamina y se enfría a $-20^\circ C$. Se añade la solución de anhídrido mixto a $-30^\circ C$ y la mezcla turbia resultante se agita durante 1 hora, permitiendo que su temperatura ascienda a $20^\circ C$.

20 La acetona se separa a vacío y la goma amarilla residual se disuelve en 100 ml de una mezcla de 50% de acetato de etilo y agua. Esta mezcla se ajusta a pH 1,5 - con ácido clorhídrico 5 N y se mantiene a este pH durante 30 minutos. Se separan las fases y la capa amarilla de acetato de etilo se lava tres veces con 25 ml de agua cada vez y con 50 ml de salmuera saturada y se filtra a través de un papel de filtro tratado con sílica. Se obtiene una goma amarilla pálida por evaporación del disolvente a vacío. Por trituración de la goma con éter anhidro se obtiene un sólido amarillo pálido, el éster de ftalida de D,L- β -amino- β -

25

30

20 NOV



1 ciclohex-3-eniletilpenicilina, con un rendimiento del 70%
p.f. 120^o (desc.).

5 ν (KBr): β -lactama, éster C=O 1780 cm^{-1} , se-
gundo amido 1650, CO_2^- 1600 cm^{-1} . δ (CD_3)₂CO: 8,0-7,3 (m, pro-
tones fenílicos), 5,65 (m, β -lactama, protones vinílicos),
2,0-1,0 (m, protones ciclohexílicos y gem-dimetílicos).

El biocromatograma (n-butanol/etanol) de la
penicilina presenta una zona única R_f 0,95 y su pureza por
ensayo con hidroxilamina es del 74,2%.

10

EJEMPLO 2

Hidrocioruro de éster de ftalida de D(-)- α -guanidino-p-hi-
droxibencilpenicilina

15

A una solución agitada de 3,48 g (0,01 moles)
de 6-aminopenicilanato de ftalilo y 2,06 g (0,01 moles) de
diciclohexil-carbo-di-imida en 30 ml de cloruro de metile
no seco, a lo largo de un período de 5 minutos, se añade
una solución de 2,45 g (0,01 moles) de hidrocioruro de áci-
do D(-)- α -guanidino-p-hidroxifenilacético en 12 ml de dimetil
formamida. La mezcla de reacción se agita en un baño de -
agua fría durante hora y media y después en un baño de hie-
lo durante 1 hora. El precipitado de diciclohexilurea se
separa por filtración y el filtrado se lava dos veces con
30 ml cada vez de ácido clorhídrico N y 30 ml de salmuera.
Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato magnési-
co y se agrega gota a gota sobre 500 ml de éter seco agita-
do. El producto (3,80 g, 66%) se separa por filtración, se
lava con éter y se seca a vacío.

20

25

30 RMN (CD_3)₂SO: δ = 1,50 (6H, m, gem-dimetilos),
4,53 (1H, s, protón C₃) 5,47 (2H, s, β -lactamas), 5,63 (1H,
d, protón α), 6,76 (2H, d, protones aromáticos p-OH), 7,24



1 (2H, d, protones aromáticos p-OH), 7,44 (singlete ancho, protones NH)^{*}, 7,60 (1H, s, CH del grupo ftalida), 7,90 (4H, m, protones aromáticos de ftalida), 9,00 (1H, protón NH)^{*} ppm.

5 ^{*} Intercambio con D₂O.

EJEMPLO 3

Hidrocloruro de éster de ftalida de D,L- α -guanidino-4-hidroxi-3-metilbencilpenicilina

10 La penicilina se prepara por copulación con dicitclohexil-carbo-di-imida de 1,30 g (0,005 moles) de hidrocloruro de ácido DL- α -guanidino-4-hidroxi-3-metilfenilacético y 1,74 g (0,005 moles) de 6-aminopenicilinato de ftalilo en la forma descrita en el Ejemplo 25. El rendimiento de producto es de 1,40 g (48%).

15 RMN (CD₃)₂SO: δ = 1,57 (6H, m, gem-dimetilos); 2,14 (3H, s, 3-metilo), 4,61 (1H, d, protón C₃), 5,54 (2H, d, β -lactama), 5,65 (1H, d, protón α), 6,99 (3H, m, protones aromáticos), 7,49 (4H, s, protones NH)^{*}, 7,66 (1H, s, -COOCH=), 7,90 (4H, m, protones aromáticos de ftalida), 9,07 (1H, singlete ancho, protón NH)^{*}, 9,56 (1H, s, protón NH)^{*} ppm.

20 ^{*} Intercambio con D₂O.

EJEMPLO 4

25 Hidrocloruro de éster de ftalida de DL- α -guanidino-4-hidroxi-2-metilbencilpenicilina

30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, se copulan 1,30 g (0,005 moles) de hidrocloruro de ácido DL- α -guanidino-4-hidroxi-2-metilfenilacético con 1,74 g (0,005 moles) del éster de ftalida de ácido 6-amino



1 penicilánico, en presencia de dicitclohexil-carbo-di-imida.
El rendimiento de producto es de 1,20 g (41%).

5 RMN $(CD_3)_2SO$: $\delta = 1,52$ (6H, d, gem-dimetilos),
2,28 (3H, s, 2-metilo), 4,55 (1H, d, protón C_3), 5,66 (3H,
m, β -lactama y protón α), 6,61 (2H, m, protones aromáticos),
7,19 (1H, m, protón aromático), 7,47 (4H, m, protones NH) *
7,60 (1H, s, $-COOCH=$), 7,88 (4H, m, protones aromáticos de
ftalida), 8,78 (1H, singlete ancho, protón NH) ppm.

* Intercambio con D_2O .

10 EJEMPLO 5

Sal sódica de éster de ftalida dex-sulfobencilpenicilina

15 Se disuelven 6,96 g (0,02 moles) de 6-aminope
nicilanato de ftalida en 100 ml de acetona, se enfria en un
baño de hielo y se trata con 33,3 ml de una solución 0,6 M
de cloruro de α -sulfenilacetilo en éter (0,02 moles). La -
solución se ajusta a pH 6,5 por adición de solución acuosa
1 N de hidróxido sódico y se agita durante 30 minutos. Se
añaden 2 ml de cloruro de fenilacetilo, se reajusta la so-
lución a pH 6,5 y después se agita durante 1 hora más. Los
20 disolventes se separan a vacío y el residuo se diluye con
100 ml de agua. Esta solución acuosa se lava dos veces con
200 ml de éter y se satura con cloruro sódico, con lo que
se separa un aceite. Se recoge el aceite y la fase acuosa -
se extrae con dos porciones de 100 ml de acetato de etilo.
25 Se combinan el aceite y los extractos en acetato de etilo,
se lavan con 100 ml de salmuera saturada y se evaporan a
sequedad dando 6,28 g de un sólido amarillo. Este sólido se
disuelve en 200 ml de agua, se lava dos veces con 200 ml de
30 éter cada vez, se filtra a través de Celite y la solución -



1 se satura con cloruro sódico. El aceite precipitado se ex-
trae con 200 ml de n-butanol y se lava dos veces con 50 ml
de agua cada vez. Por evaporación de la solución en n-buta-
5 nol se obtienen 1,32 g (11,5%) de la sal sódica del éster
de ftalida de α -sulfobencilpenicilina.

EJEMPLO 6

(a) Ester de ftalida de α -(benciloxicarbonil)bencilpenici-
lina

10 Se disuelven 5 g de la sal p-toluensulfónica
del éster de ftalida de ácido 6-aminopenicilánico en 50 ml
de acetona enfriada a 0° y se tratan con 1,4 ml de trietila-
15 mina. Se convierten 2,7 g de fenilmalonato de monobencilo
en el cloruro de ácido calentando a reflujo con cloruro de
tionilo, el exceso de cloruro de tionilo se separa por eva-
poración a presión reducida y el residuo se disuelve en -
20 ml de acetona seca. Esta solución se agrega al éster de
ácido 6-aminopenicilánico y se agita durante 1 hora a 0°.
Por filtración de la mezcla de reacción seguido de evapora-
ción a presión reducida se obtiene un residuo que se disuel-
20 ve en 100 ml de acetato de etilo. La solución se lava con
10 ml de ácido clorhídrico N y se filtra para clarificarla.
El filtrado se lava con 10 ml de bicarbonato sódico 1 N se-
guidos de 30 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico -
anhidro y se evapora para dar un aceite. Por trituración de
25 este aceite con éter di-isopropílico seguido de éter de pe-
tróleo se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del
50%.

30 RMN (CD₃)₂SO: δ = 1,54 (6H, d, gem-dimetilos)
4,53 (1H, m, protón C₃); 5,15 (3H, m, bencilmetileno y pro-
tón α), 5,50 (2H, m, β -lactama), 7,36 (10H, m, fenilos),



1 7,60 (1H, s, $-\text{COOCH}_2-$), 7,85 (4H, m, protones aromáticos de ftalida) ppm.

(b) Ester de ftalida de α -carboxibencilpenicilina

5 Se añaden 2,9 g de éster de ftalida de α -(benciloxycarbonil)-bencilpenicilina en 100 ml de metanol a una mezcla previamente hidrogenada de 9 g de paladio al 5% en carbonato cálcico en 50 ml de etanol y se prosigue la hidrogenación hasta que no se absorbe más hidrógeno. La mezcla se filtra a través de Celite y se evapora a sequedad. El residuo
10 se mezcla con 25 ml de agua y 15 ml de acetato de etilo y se añade bicarbonato sódico 1 N para llevar el pH a 7,0. Se separan las capas y la fase acuosa se lava con acetato de etilo, se acidula a pH 1,5 con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con acetato de etilo. Por evaporación de la capa orgánica
15 seca se obtiene una espuma amarilla que, después de trituración con éter de petróleo, da 0,7 g (27%) de un sólido amarillo.

EJEMPLO 7

20 Preparación de éster de ftalida de ácido 6-[D(-)- α -amino-(p-hidroxifenilacetamido)] penicilánico

Método

25 Una solución de 10,4 g (0,02 moles) de p-toluensulfonato de ftalida de ácido 6-aminopenicilánico en 500 ml de acetato de etilo se agita fuertemente con 314 ml de solución de bicarbonato sódico al 2% y después con 225 ml de agua conteniendo 7 ml de solución de bicarbonato sódico al 2%. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y el disolvente se evapora a vacío para dar una
30 ma.



1 Se enfria a -15°C con agitación una suspen-
sión de 5,74 g (0,04 moles) de la sal sódica de ácido α -ami-
no-p-hidroxifenilacético protegido con enamina en 100 ml
de acetato de etilo seco. Se añaden 2,07 ml de N-metilmor-
folina y 3,81 ml (0,04 moles) de cloroformiato de etilo y
5 se continúa agitando a 15°C durante 6 minutos.

Después se añade una solución enfriada en hie-
lo del éster de ácido 6-aminopenicilánico en 100 ml de ace-
tato de etilo seco y la mezcla de reacción se agita entre
10 -12° y -14°C durante 10 minutos y después a la temperatura
ambiente durante media hora.

La mezcla de reacción se lava con 40 ml de -
solución de bicarbonato sódico N/2 y dos veces con 20 ml de
agua cada vez y después de la capa orgánica se seca sobre -
sulfato magnésico. El sulfato magnésico se separa por fil-
tración y el disolvente se elimina a vacío dando una espuma
15 amarilla.

La espuma se disuelve en 80 ml de acetona y
80 ml de agua. La solución se agita fuertemente y el pH
20 se ajusta a 2,5 con ácido clorhídrico 5 N. La acetona se -
separa por evaporación a vacío y la capa acuosa se extrae
con 80 ml de acetato de etilo. Después la capa orgánica se
diluye con 70 ml de éter de petróleo ($40-60^{\circ}$) y se extrae
con 100 ml de agua a pH 3.

25 Los extractos acuosos combinados se saturan -
con cloruro sódico sólido y la capa oleosa superior se se-
para. El aceite se disuelve en 50 ml de isopropanol y se -
filtra. Después la solución se deja caer gota a gota sobre
un exceso de éter y el sólido resultante se filtra y se -
30 seca. Rendimiento: 1,5 g (14,0 %).



1 de agua de hielo que contiene 10 ml de bicarbonato sódico
al 2% y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro.
Después de filtrar el disolvente se evapora a vacío para
5 dar el 6-aminopenicilanoato de ftalida en forma de espuma.
Esta última se disuelve en 75 ml de cloroformo y se añaden
7,0 ml de trietilamina entre -30° y -40° C. Se añaden gota
a gota 4,8 g (0,025 moles) de cloruro de clorohexametileni-
minio en 35 ml de cloroformo a una temperatura de -20°C -
aproximadamente. Después de permanecer a -20°C durante me-
10 dia hora, la temperatura se eleva a 0°C en un periodo de me-
dia hora. La solución se evapora a sequedad en vacío y el
residuo se agita con 300 ml de éter dietílico. El hidroclo-
ruro de trietilamina no disuelto se separa por filtración y
el disolvente se evapora de nuevo a vacío y el residuo se
15 disuelve en 25 ml de isopropanol. La solución se enfría a
0°C agitando y se añaden 2,5 ml de una solución de cloruro
de hidrógeno 8,5 N en isopropanol. Precipita el producto
con un rendimiento del 46% y se lava bien con éter dietíli-
co seco. El producto es reprecipitado en metanol/éter-di-
20 isopropílico con una recuperación del 85%.

Biocromatografía: (1) mancha única (con B.
subtilis) a $R_f = 0,88$ (solamente después de pulverizar con
cloruro de fenilacetilo); (2) mancha única (con E. coli) a
25 $R_f = 0,90$ (que desaparece al pulverizar con cloruro de fenil-
acetilo).

IR (KBr): bandas intensas a 2940 cm^{-1} , -
 1780 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 1460 cm^{-1} , 1355 cm^{-1} , 1282 cm^{-1} ,
 1195 cm^{-1} , 1145 cm^{-1} , 985 cm^{-1} y 75 cm^{-1} .

30 RMN $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{D}_2\text{O}]$:



- 1 $\delta = 7,85$ (4H, s, protones aromáticos de ftalida)
- $\delta = 7,62$ (1H, s, $-\text{COO}-\underline{\text{CH}}-\text{OCO}$)
- $\delta = 5,63$ (1H, s, protón C_5)
- $\delta = 5,10$ (1H, m, protón C_6)
- 5 $\delta = 4,78$ (1H, s, protón C_3)
- $\delta = 3,68$ (4H, multiplete ancho, $\begin{matrix} \text{CH}_2 & \diagdown & \text{N} \\ & & / \\ & \text{CH}_2 & \end{matrix}$)
- $\delta = 1,64$ (14H, m, gem-dimetilos y protones del anillo de azepina).

10 Ensayo con hidroxilamina = 74,9%.

EJEMPLO 9

(a) Preparación de cloruro de clorodimetilformiminio

Método

15 A una solución de 3,65 g (0,05 moles) de dimetilformamida a 0°C se añaden lentamente 6,35 g (0,05 moles) de cloruro de oxalilo disueltos en 50 ml de éter seco. El precipitado formado se filtra casi inmediatamente y se lava con éter seco. El sólido se utiliza inmediatamente para la reacción siguiente:

20 (b) Preparación de hidrocioruro de 6-(N,N-dimetilformamidin-N')-penicilanato de ftalida

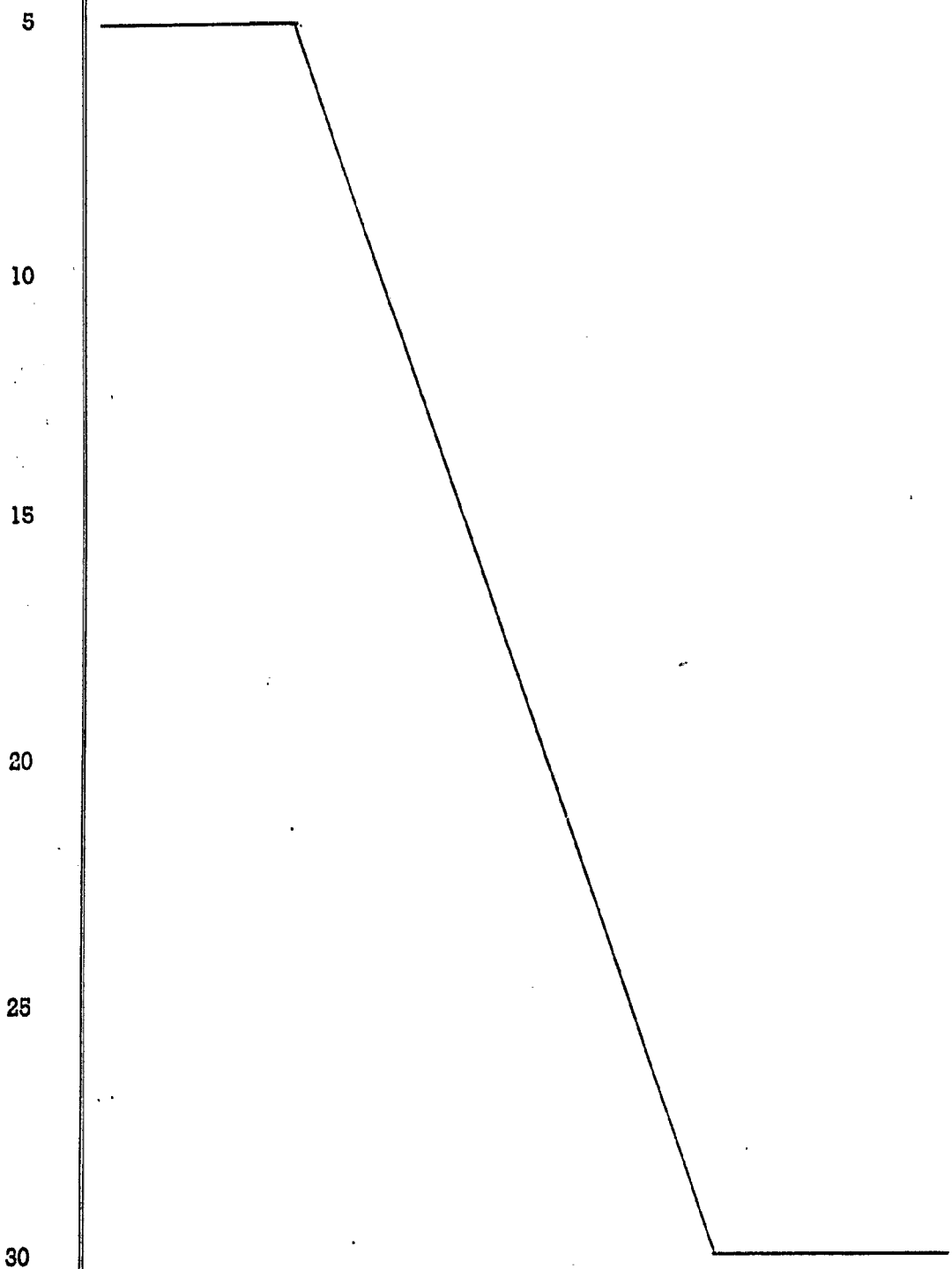
Método

25 Una solución de 10,40 g (0,02 moles) de sal p-toluensulfónica de éster de ftalida de ácido 6-aminopenicilánico en 500 ml de acetato de etilo se lava a fondo con 314 ml de solución de bicarbonato sódico al 2% y 250 ml de agua conteniendo 7 ml de solución de bicarbonato sódico al 2%. Se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y el disolvente se separa a vacío dando una espuma.

30



1 a un experimento para determinar sus características de -
hidrólisis bajo diversas condiciones. Los resultados están
tabulados a continuación.



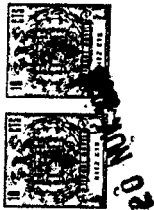


TABLA I

Esters de ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico

Producto del ejemplo	Porcentaje de hidrólisis a ácido 6-D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico en:											
	Acido (pH 2,0) al cabo de (minutos):			Solución acuosa regulada (pH 7,0) al cabo de (minutos):								
	3	8	15	25	3	8	15	25				
7	0	0	0	0	10	15	20	25	48	62	80	82
1	0	0	0	0	0	12	20	34	44	46	62	66
2	0	0	0	0	0	0	18	36	82	88	90	100
4	0	0	0	0	0	0	0	12	36	58	66	72
3	0	0	0	0	26	28	4,8	50	66	70	76	80
5	0	0	10	14	0	10	12	18	28	30	48	52
8	0	0	0	0	0	10	30	30	80	76	74	80

TABLA II

Esteres de bencilpenicilina

Producto del ejemplo	Porcentaje de hidrólisis a bencilpenicilina a 37° C en:							
	Solución acuosa reguladora (pH 7,0) al cabo de (minutos):			Sangre humana (pH 7,0) al cabo de (minutos):				
	3	8	15	25	3	8	15	25
46	0	12	16	34	87	92	100	100
15	0	0	0	0	0	0	16	40
10	0	0	0	0	74	63	66	62
11	28	36	42	52	66	72	78	80
45	0	0	0	0	22	32	38	38
12	0	0	12	22	60	68	78	84
13	0	10	16	28	18	46	52	60

1

5

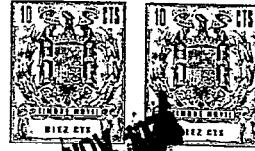
10

15

20

25

30



20 NOV 1964

TABLA I

Estados de hidrólisis a ácido 6-D(-)-α-aminofenilacetamido penicilánico

Estados de hidrólisis a ácido 6-D(-)-α-aminofenilacetamido penicilánico en:

Solución acuosa reguladora (pH 7,0) al cabo de (minutos):		Sangre humana (pH 7,0) al cabo de (minutos):							
15	25	3	8	15	25	3	8	15	25
0	0	10	15	20	25	48	62	80	82
0	0	0	12	20	34	44	46	62	66
0	0	0	0	18	36	82	88	90	100
0	0	0	0	0	12	36	58	66	72
0	0	26	28	4,8	50	66	70	76	80
10	14	0	10	12	18	28	30	48	52
0	0	0	10	30	30	80	76	74	80

TABLA II

Esteres de bencilpenicilina

Estados de hidrólisis a bencilpenicilina a 37° C en:

Solución acuosa reguladora (pH 7,0) al cabo de (minutos):			Sangre humana (pH 7,0) al cabo de (minutos):			
8	15	25	3	8	15	25
2	16	34	87	92	100	100
0	0	0	0	0	16	40
0	0	0	74	68	66	62
6	42	52	66	72	78	80
0	0	0	22	32	38	38
0	12	22	60	68	78	84
0	16	28	18	46	52	60

1

TABLA III

Esteres de fenoximetilpenic

Porcentaje de hidrólisis a fenoximetilpenic

5

Producto del ejemplo	Acido (pH 2,0) al cabo de (minutos):				Solución acuosa re- ra (pH 7,0) al cabo nutos):		
	3	8	15	25	3	8	15
	44	0	0	0	0	0	0
14	24	40	48	56	0	0	24
17	0	0	0	0	0	0	0
21	-	10	10	10	0	0	10
20	34	50	56	52	30	56	60

10

TABLA IV

Esteres diversos

Porcentaje de hidrólisis al ácido libre

15

Producto del ejemplo	Acido (pH 2,0) al cabo de (minutos):				Solución acuosa re- ra (pH 7,0) al cabo nutos):		
	3	8	15	25	3	8	15
	31	-	-	-	-	0	0
34	0	0	0	0	0	0	14
42	0	0	0	0	0	0	0

20

En resumen, la Patente de Invención que se solicita debe:

25

30



TABLA III

Esteres de fenoximetilpenicilina

Porcentaje de hidrólisis a fenoximetilpenicilina a 37°C en:

al cabo (horas):		Solución acuosa reguladora (pH 7,0) al cabo de (minutos):				Sangre humana (pH 7,0) al cabo de (minutos):			
<u>5</u>	<u>25</u>	<u>3</u>	<u>8</u>	<u>15</u>	<u>25</u>	<u>3</u>	<u>8</u>	<u>15</u>	<u>25</u>
0	0	0	0	24	26	68	76	78	80
18	56	0	0	24	26	66	80	88	92
0	0	0	0	0	0	0	0	0	40
0	10	0	0	10	12	0	0	0	0
56	52	30	56	60	64	-	58	58	58

TABLA IV

Esteres diversos

Porcentaje de hidrólisis al ácido libre de origen a 37°C en:

al cabo (horas):		Solución acuosa reguladora (pH 7,0) al cabo de (minutos):				Sangre humana (pH 7,0) al cabo de (minutos):			
<u>5</u>	<u>25</u>	<u>3</u>	<u>8</u>	<u>15</u>	<u>25</u>	<u>3</u>	<u>8</u>	<u>15</u>	<u>25</u>
-	-	0	0	0	0	0	36	60	62
0	0	0	0	14	20	92	90	84	80
0	0	0	0	0	0	39	40	45	48

La patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



1

Todo conforme queda descrito en las presentes Reivindicaciones que constan de tres páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 16 Octubre 1974

BERNARDO UNGRIA
p.p.

10

15

20

25

30