

442135

3.

COPIA

Int. Cl. ²	C07D//A61K
-----------------------	------------

PATENTE DE INVENCION

SC. 4460

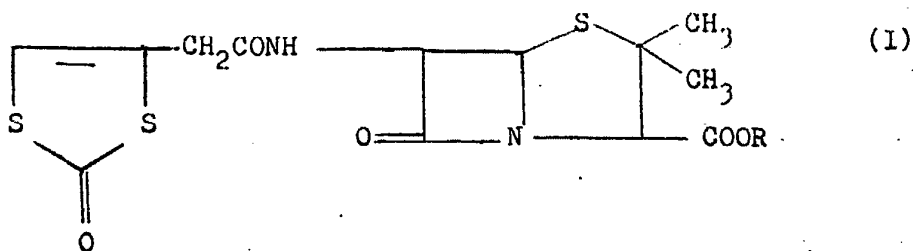
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL
ACIDO PENICILANICO.

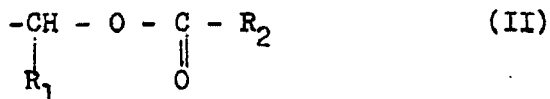
Solicitante: RHONE-POULENC INDUSTRIES, entidad francesa, re-
sidente en 22, Avenue Montaigne, 75360, PARIS
CEDEX 08, Francia.

La presente invención se refiere a un procedimien-
to de preparación de nuevos derivados del ácido penicilá-
nico de fórmula general:



y de sus sales,

En la fórmula general (I), R representa un átomo de hidrógeno o un radical fácilmente eliminable por vía enzimática, de fórmula general:

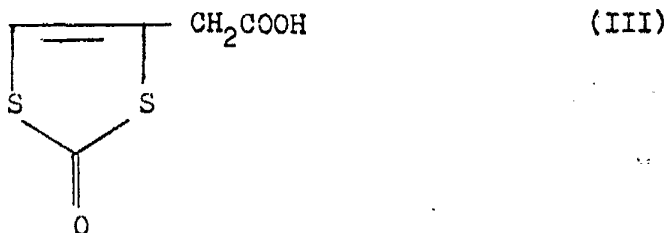


en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo recta o ramificado que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, fenilo o fenilalquilo cuya parte alquilo contiene 1 ó 2 átomos de carbono y R₂ representa un radical alquilo recto o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciclohexilo, fenilo o fenilalquilo cuya parte alquilo contiene 1 ó 2 átomos de carbono.

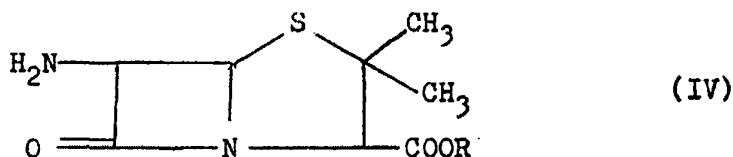
Como ejemplo de radical fácilmente eliminable por vía enzimática que responde a la definición dada anteriormente por el símbolo R, puede citarse en particular el radical pivaloiloximetilo.

Según la presente invención, los nuevos productos de

fórmula general (I) pueden prepararse por acción del ácido de fórmula



o de un derivado reactivo de este ácido, tal como el halogenuro, el anhídrido o un anhídrido mixto, sobre un producto de fórmula general:



o una de sus sales, en la cual R se define como anteriormente.

10 El ácido de fórmula (III) se utiliza bien sea en presencia de un agente de condensación tal como la dicitclohexilcarbodiimida en un disolvente orgánico tal como la dimetilformamida a una temperatura comprendida entre -10 y $+20^{\circ}$ C, ó bien en forma de un halogenuro, del anhídrido o de un
15 anhídrido mixto en presencia de un aceptador de ácidos tal como una base orgánica nitrogenada como la trietilamina en un disolvente orgánico tal como el cloroformo, o en un medio

hidroorgánico en presencia de un agente alcalino de condensación tal como el bicarbonato sódico.

5 Los productos de fórmula general (IV) en la cual R es un radical de fórmula general (II), pueden obtenerse por esterificación del ácido amino-6 penicilánico según el método descrito por W. DAEHNE et Coll., J. Med. Chem., 13, 607 (1970).

10 El ácido de fórmula (III) puede obtenerse por ciclización en medio ácido de un alquiloxitiocarboniltio-4 oxo-3 butirato de alquilo (cuya parte alquilo recta o ramificada contiene 1 a 4 átomos de carbono) tal como el etoxitiocarboniltio-4 oxo-3 butirato de etilo o el isopropoxitiocarboniltio-4 oxo-3 butirato de etilo.

15 El alquiloxitiocarboniltio-4 oxo-3 butirato de alquilo puede obtenerse por acción de un alquilxantato de potasio o de sodio sobre un γ -halogenoacetoacetato de alquilo.

El γ -halogenoacetoacetato de alquilo puede prepararse según el método descrito por A. BURGER et G.E. ULLYOT, J. Org. Chem., 12, 346 (1947).

20 Los nuevos derivados del ácido penicilánico según la presente invención pueden eventualmente purificarse por métodos físicos tales como cromatografía o cristalización.

25 Los productos de fórmula general (I) en la cual R representa un átomo de hidrógeno pueden transformarse en sales metálicas o en sales de adición con las bases nitrogenadas según los métodos conocidos en sí. Estas sales pueden obtenerse por acción de una base alcalina o alcalinotérrea, de amoníaco o de una amina sobre un producto de fórmula general (I) en un disolvente apropiado tal como un alcohol,
30 un éter, una cetona o agua, o por reacción de trueque con

una sal de un ácido orgánico. La sal formada precipita, tras concentración eventual de la solución y se separa por filtración o decantación.

5 Los nuevos derivados del ácido penicilánico presentan propiedades antibacterianas particularmente interesantes. Manifiestan una actividad notable in vitro e in vivo sobre los gérmenes gram-positivos y gram-negativos.

10 In vitro los productos se muestran activos a concentraciones comprendidas entre 0,005 y 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sobre razas de estafilococos sensibles a la penicilina G (*Staphylococcus aureus* 209P, *Staphylococcus aureus* Smith) y a concentraciones comprendidas entre 1 y 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sobre *Escherichia coli* raza Monod. Se muestran igualmente activos sobre *Streptococcus pyogenes* y sobre *Streptococcus pneumoniae* a concen-
15 traciones comprendidas entre 0,001 y 0,1 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ así como sobre *Salmonella typhimurium* a concentraciones comprendidas entre 0,1 y 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

20 In vivo, los productos se muestran activos sobre las infecciones experimentales de ratón en *Staphylococcus aureus* Smith (sensible a la penicilina G) a dosis comprendidas entre 0,01 y 5 mg/kg por día, por vía oral o subcutánea, y en *Escherichia coli* a dosis comprendidas entre 0,1 y 1 mg/Kg por día por vía subcutánea, o comprendidas entre 0,5 y 30 mg/kg. por día por vía oral. Se muestran igualmente activos
25 sobre las infecciones experimentales del ratón en *Salmonella typhimurium* a dosis comprendidas entre 0,5 y 30 mg/Kg por día por vía subcutánea.

30 Son particularmente activos los productos de fórmula general (I) en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un radical de fórmula general (II) en la cual R₁ represen-

ta un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical alquilo recto o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Los productos siguientes son de un interés muy particular:

- ácido (ditiol-1,3 ona-2 il-4) acetamido-6 penicilánico,
- dimetil-3,3 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4) acetamido]-6 oxo-7 pivaloiloxi-metoxicarbonil-2 tia-4 aza-1 biciclo (3.2.0) heptano.

Los ejemplos siguientes, facilitados a título no limitativo, muestran la forma en que puede ponerse en práctica la invención.

Ejemplo 1

A una suspensión enfriada a -5°C de 10,8 g de ácido amino-6 penicilánico en 250 cm^3 de cloroformo, se agrega 14 cm^3 de trietilamina, y después en 40 minutos una solución de 9,7 g de cloruro de (ditiol-1,3 ona-2 il-4) acetilo en 50 cm^3 de benceno. Se agitan a continuación la mezcla reaccional durante 30 minutos a -5°C y después una hora cuarenta y cinco minutos a 20°C . Se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C . El residuo así obtenido se diluye en 250 cm^3 de agua. Se agrega 125 cm^3 de acetato de etilo y se lleva la fase acuosa enfriada hacia 0°C a un valor pH 2 por adición de aproximadamente 15 cm^3 de ácido clorhídrico 4 N. Se separa la fase orgánica y se lava la fase acuosa por dos veces 100 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas son lavadas por 4 veces 100 cm^3 de una solución saturada de cloruro sódico y secadas en sulfato magnésico. Tras filtración, se trata el filtrado por 2 g de negro animal, se filtra y concentra a 200 cm^3 a

presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. En el concentrado, se agrega 20 cm³ de una solución 2 N de etil-2 hexanoato de sodio en acetato de etilo. Se obtiene un precipitado que se mantiene a 0°C durante 16 horas y después se separa por filtración, se lava por tres veces 20 cm³ de acetato de etilo y tres veces 20 cm³ de éter. Tras secado bajo presión reducida (0,3 mm de mercurio) a 20°C, se obtiene 12,1 g de sal sódica del ácido (ditiol-1,3 óna-2 il-4) acetamido-6 penicilánico cuyas características son las siguientes:

Rf = 0,55 (Silicagel; acetona-ácido acético (9-5 en volumen))

Poder rotatorio: $[\alpha]_D^{20} = + 254^{\circ}$ (c = 1,014 ; agua)

Análisis Calc. % : C 39,38 H 3,30 N 7,07 S 24,26

Tr. : 39,29 3,33 7,11 23,81

Espectro infrarrojo (determinación en comprimido de bromuro potásico)

3450, 1700, 1500 : amida ; 1775 : Carbonilo de B-lactamo;

1615, 1410 : $-\text{COO}^{\ominus}$; 1630 : $\text{O} = \text{C} \begin{matrix} \text{S-} \\ \text{S-} \end{matrix}$.

El cloruro del ácido (ditiol-1,3 óna-2 il-4) acético puede prepararse de la forma siguiente:

A una solución mantenida a 20°C de 8 g de ácido (ditiol-1,3 óna-2 il-4) acético en 100 cm³ de éter, se agrega con agitación 8,55 cm³ de cloruro de oxalilo. Se observa un ligero desprendimiento gaseoso; 5 min. y 25 min. después de la adición del cloruro de oxalilo, se agregan 3 gotas de dimetilformamida. Se observa un desprendimiento gaseoso que se detiene al cabo de 45 minutos. Se agrega entonces 1 g de negro decolorante y se agita durante 5 minutos. Se filtra la mezcla reaccional; se concentra en seco el filtrado bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C, se recoge por 2 veces 50 cm³ de benceno y se concentra en seco

en las mismas condiciones. Se obtiene así 9,7 g de cloruro de (ditiol-1,3 ona-2 il-4) acetilo.

El ácido (ditiol-1,3 ona-2 il-4) acético puede prepararse de la manera siguiente:

5 A 161 g de etoxitiocarboniltio-4 oxo-3butirato de etilo se agrega, enfriándolo al baño de hielo, 500 cm³ de ácido sulfúrico al 80 % (vol/vol). La temperatura sube a 45°C y después se caldea la mezcla a 80°C durante 30 minutos. La solución marrón oscuro así obtenida es enfriada y después
10 vertida sobre 2,5 litros de agua destilada. Se caldea la mezcla durante una hora a reflujo. Se enfría, se extrae 4 veces con 500 cm³ de acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos con 500 cm³ de agua destilada y se extraen 3 veces con 500 cm³ de una solución saturada de bicarbonato
15 sódico. Se reúnen las fracciones básicas, se lavan con 500 cm³ de acetato de etilo y se acidifica la fase acuosa hasta un valor pH 1 con ácido clorhídrico 4 N. Se extrae 3 veces por 500 cm³ de acetato de etilo, se lava la fase orgánica con 500 cm³ de agua destilada, se seca en sulfato mag-
20 nésico, se trata por negro decolorante y se concentra en seco el filtrado a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtiene 96 g de un sólido ocre que se recristaliza en 150 cm³ de una mezcla acetato de etilo-ciclohexano (50-50 en volumen). Se obtiene así 68,7 g de ácido (ditiol-1,3 ona-2
25 il-4) acético en forma de cristales blancos que funden a 99°C.

El etoxitiocarboniltio-4 oxo-3 butirato de etilo puede prepararse de la forma siguiente:

30 Una suspensión de 160 g de etilxantato potásico en 2 litros de etanol es enfriada en el baño de hielo. Se agre-

ga en 1 hora una solución de 209 g de γ -bromo-acetoacetato de etilo en 500 cm³ de etanol.

Se deja en contacto durante 16 horas a una temperatura próxima a los 20°C y después se filtra la suspensión obtenida, se lava dos veces el precipitado con 100 cm³ de etanol y después se concentra el filtrado en seco a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtiene 260 g. de un aceite marrón que se cromatografía sobre 2000 g de gel de sílice. Se diluye con 6 litros de una mezcla acetato de etilo-diclohexano (5-95 en volúmen) y después con 10 litros de una mezcla acetato de etilo-ciclohexano (10-90 en volúmen). Estos diluidos se concentran a presión reducida. Se obtiene así 161,2 g de etoxitiocarboniltio-4 oxo-3 butirato de etilo en forma de un aceite naranja.

15 Ejemplo 2

A una solución enfriada a -5°C de 10,05 g de p-tolueno-sulfonato de amino-6 dimetil-3,3 oxo-7 pivaloiloximetoxicarbonil-2 tia-4 aza-1 bibiclo (3.2.0) heptano en una mezcla de 100 cm³ de cloroformo y de 5,6 cm³ de trietilamina, se agrega gota a gota agitando y en 20 minutos una solución de 3,88 g de cloruro de (ditiol-1,3 cna-2 il-4) acetilo en 20 cm³ de benceno. Se agita a continuación durante 1 hora 30 minutos a 20°C. Se lava la mezcla reaccional sucesivamente por 100 cm³ de agua, dos veces 100 cm³ de una solución de bicarbonato sódico al 5 %, dos veces 100 cm³ de ácido clorhídrico 0,1 N helado y dos veces 100 cm³ de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico. Tras filtración y concentración en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C, se obtiene un marengue que se toma de nuevo por 50 cm³ de cloruro de metileno. Se cromatografía en una co-

lumna de 120 g de gel de sílice (0,05-0,20 mm, valor pH neutro; diámetro de la columna 2,8 cm, altura 44 cm) diluyendo por cloruro de metileno y recogiendo fracciones de 100 cm³. Se reúnen las fracciones 11 a 26 cuya evaporación a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C proporciona un merengue; por adición de 100 cm³ de éter se disuelve este merengue y después se solidifica. Después de dos horas de reposo en éter, se separa el sólido por filtración, se lava con 2 veces 10 cm³ de éter y 2 veces 10 cm³ de éter de petróleo. Tras secado a presión reducida (0,3 mm de mercurio) a 20°C, se obtiene 3,53 g de dimetil-3,3 ((ditiol-1,3 on-2 il-4)aceta- mido)-6 oxo-7 pivaloiloximetoxicarbonil-2 tia-4 aza-1 bici- clo (3.2.0) heptano cuyas características son las siguien- tes:

Rf = 0,34 (Silicagel ; cloroformo-acetato de etilo (85-15 en volúmen)

Poder rotatorio: $[\alpha]_D^{20} = + 161^{\circ}$ (c = 1,016 cloroformo)

Análisis: Calc. % : C 46,71 H 4,95 N 5,73 S 19,69

Tr. : 46,44 4,75 5,77 19,51

Espectro infra-rojo (determinación en solución en bromoformo)

3410, 1690, 1510: amida ; 1780 : carbonilo de B-lactamo;

1760 : éster ; 1100, 980 : -CH₂O- ; 1640 : O = C $\begin{matrix} \diagup S \\ \diagdown S \end{matrix}$.

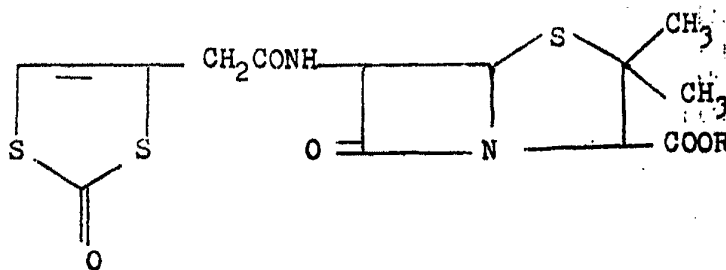
El p-toluenosulfonato de amino-6 dimetil-3,3 oxo-7 pivaloiloximetoxicarbonil-2 tia-4 aza-1 biciclo (3.2.0) heptano puede prepararse según el método descrito por W. DAHNE et coll., J. Med. Chem., 13, 607 (1970).

N O T A

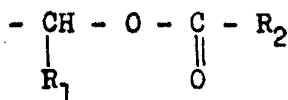
Descrita suficientemente la naturaleza del invento así, como la manera de realizarlo en la práctica, debe ha-

cerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre :PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO PENICILANICO ; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido penicilánico que responden a la fórmula general:

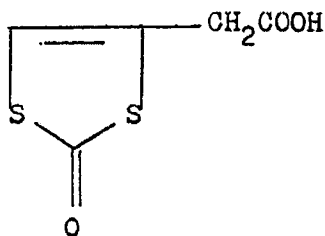


en la cual el símbolo R representa un átomo de hidrógeno ó un radical fácilmente eliminable por vía enzimática, de fórmula general:

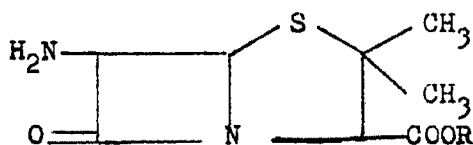


en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo recto o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o fenilalquilo cuya parte alquilo contiene 1 ó 2 átomos de carbono y R₂ representa un radical alquilo recto o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciclohexilo, fenilo o fenilalquilo cuya parte al-

quilo contiene 1 ó 2 átomos de carbono, así como sus sales metálicas y sus sales de adición con las bases nitrogenadas, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido de fórmula:



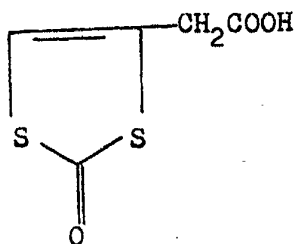
5 o un derivado reactivo de este ácido, sobre un producto de fórmula general:



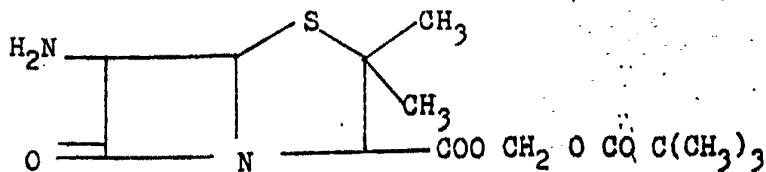
10

en la cual R se define como en la reivindicación 1, y después se transforma eventualmente el producto obtenido en sal metálica o en sal de adición con una base nitrogenada.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando en la fórmula R representa el radical pivaloioximetilo, se hace reaccionar el ácido de fórmula:



o un derivado reactivo de este ácido con el producto de fórmula:



3.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido penicilánico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 OCT. 1975

RHONE-POULENC INDUSTRIES

RODRIGUEZ ACEVEDO Y MOUET

Firmado: L. García Fernández

