

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19	ES	11	NUMERO	449603	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	6 JUL 1976		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO		22-7-1975		EE.UU.
	598.136				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	63	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

64	TITULO DE LA INVENCION
	Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 6-(2 -amino- 4 -(3,4-metilenodioxifenil)acilamido)penicilánico.

71	SOLICITANTE (ES)
	RICHARDSON-MERRELL INC. (sociedad de EE.UU.).

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Wilton, Connecticut 06897 (EE.UU.) Ten Westport Road.

72	INVENTOR (ES)
	Raymond Curry ERICKSON (ambos de nacionalidad de EE.UU.). Ronald Edward BAMBURY.

73	TITULAR (ES)
	RICHARDSON-MERRELL INC. (sociedad de EE.UU.).

74	REPRESENTANTE
	D. Carlos ROEB UNGEHEUER

POOR
QUALITY

449603



- 1 -

1 Los derivados de penicilina, aquí descritos, son -
particularmente útiles en el tratamiento de infecciones bac-
terianas por administración oral. Se describirán métodos pa-
ra su preparación.

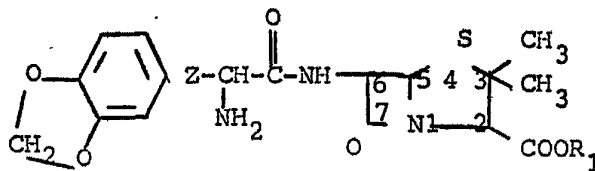
5 Los compuestos del tipo de penicilina pertenecen a
una familia bien conocida de antibióticos, que han sido am-
pliamente utilizados en los últimos años para el tratamiento
de enfermedades infecciosas. Se ha obtenido un número de pe-
nicilinas útiles, variando la sustitución en la sexta posi-
10 ción del núcleo de penicilina. Continúa, sin embargo, la in-
vestigación para hallar nuevos compuestos, que tengan un ele-
vado orden de actividad y un alto grado de estabilidad.

15 En un esfuerzo para mejorar y expansionar sobre -
las propiedades existentes de estos compuestos, los esfuer-
zos han sido dirigidos hacia la mejora de la sustitución en -
la sexta posición del núcleo de penicilina. Los inventores -
han descubierto que la presencia de una mitad α -amino- ω - (3,4
metilenodioxifenil)acilamido en la sexta posición de un nú-
cleo de penicilina, da por resultado ciertos nuevos deriva-
20 dos de penicilina, que tienen una actividad mejorada contra
uno o varios microorganismos gram-positivos o gram-negativos.
Como agentes antibacterianos los compuestos, según este in-
25 vento, son terapéuticamente eficaces en el tratamiento de -
enfermedades infecciosas, causadas por bacterias gram-positi-
vas y gram negativas en aves y animales, incluyendo los se-
res humanos. Además, estos compuestos son útiles como suple-
mento para los piensos de los animales y como el ingrediente
activo en preparaciones germicidas, empleadas como desinfect-
30 tantes de superficie.



1 La patente de EE.UU. nº 2.985.648 describe ciertos
derivados de ácido alfa-amino bencilpenicilánico y se estima
que es la técnica más cercana conocida de los solicitantes.
De acuerdo con las enseñanzas de aquella patente, esta peni-
5 cilina se prepara por reacción de ácido 6-aminopenicilánico
con un agente afilador, tal como el cloruro ácido, bromuro -
ácido, anhídrico ácido o anhídrido mixto de un derivado de -
ácido D-(-)- α -aminofenilacético, en que el grupo amino está
protegido por un grupo benciloxicarbonilo y otro grupo protec-
10 tor adecuado. Después de completar la reacción de acilación,
el grupo protector es eliminado del grupo amino, por ejemplo
por reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador.

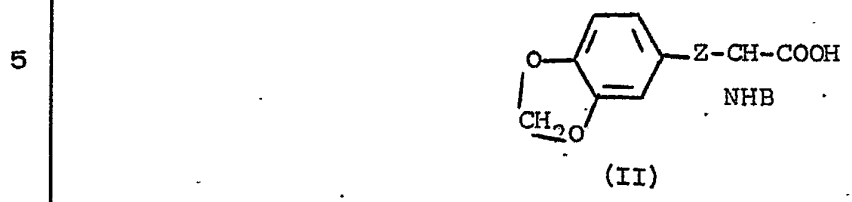
 El presente invento se relaciona con nuevos deriva-
dos de ácido 6- α -amino- ω (3,4-metilenodioxifenil)acilamido γ
15 penicilánico. Más particularmente, este invento se refiere a
derivados de ácido 6- α -amino- ω (3,4-metilenodioxifenil)aci-
lamido γ penicilánico, que son útiles como agentes antibacte-
rianos y que pueden ser representados por la siguiente fórmu-
la:



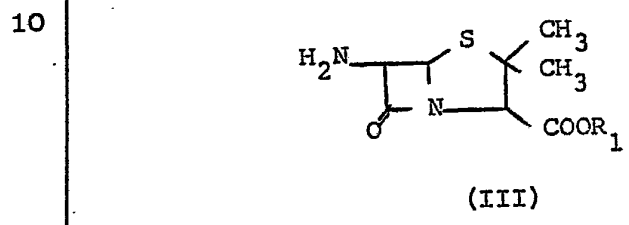
(I)

25 en que Z se selecciona del grupo consistente en un enlace -
sigma, metileno y etileno; R₁ se selecciona del grupo consis-
tente en hidrógeno, formiloximetilo y alcanoiloximetilo, en
que el grupo alcanoiloximetilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono y
sus sales farmacéuticamente aceptables.
30

1 Los compuestos del presente invento se preparan por
 la condensación de un ácido α -amino- ω (3,4-metilenodioxifenil)
 alcanóico, teniendo la estructura:



con un ácido 6-aminopenicilánico teniendo la estructura:



15 en que Z y R₁ son como se ha definido arriba y B es un grupo
 bloqueador seleccionado del grupo consistente en bencilcarbo-
 nilo, carbometoxipropen-2-ilo, tricloroepoxycarbonilo, p-meto-
 xicarbobenzoxi, p-nitrocarbobenzoxi y la sal de ácido clorhí-
 drico. Estos grupos bloqueadores se eliminan después de con-
 densación usando procedimientos bien conocidos en la técnica
 20 para producir los deseados derivados de ácido 6- α -amino- ω -
 (3,4-metilenodioxifenil)acilamido]penicilánico del presente
 invento (I).

25 Como puede observarse en la fórmula (I); arriba in-
 dicada, todos los compuestos del presente invento contienen -
 un anillo 1,3-benzodioxol en el extremo terminal de dos cade-
 nas terminales acilamido de secta posición del núcleo de peni-
 cilina. A propósitos de uniformidad de nomenclatura, sin em-
 bargo, todos los compuestos aquí descritos sean designados co-
 mo derivados 3,4-metilenodioxifenil acilamido. Debe observar-
 30



1 se que todos los compuestos contienen un sustituyente amino -
mandatario, que es alfa en posición respecto a la función car-
bonilo del grupo amida.

5 La cadena lateral acilamido misma puede variar des-
de dos a cuatro átomos de carbono en longitud, como se indica
por el símbolo Z. Así, cuando Z es un enlace sigma, la cadena
lateral acetamido se delinea y los compuestos se designan co-
mo ácidos 6- \int 2-amino-2-(3,4-metilenodioxifenil)acetamido \int pe-
nicilánico. La expresión "enlace sigma" se destina a referir-
10 se a enlazado ordinario de simple enlace entre dos átomos de
carbono adyacentes, resultantes del solapamiento de sus co-
rrespondientes órbitas. Cuando Z es un enlace sigma, se obtie-
ne una serie preferida de compuestos. Cuando Z es metileno, se
definen los ácidos 6- \int 2-amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)pro-
15 pionamido \int penicilánico y por último, cuando Z es etileno, se
delinean los ácidos 6- \int 2-amino-4-(3,4-metilenodioxifenil)bu-
tiramido \int penicilánico.

20 La segunda posición del núcleo de penicilina se sus-
tituye, bien sea con un ácido carboxílico, o con un éster de
ácido carboxílico, como se indica por el símbolo R₁. Donde R₁
se representa por hidrógeno, se obtiene una clase preferida -
de derivados de ácido penicilánico.

25 Los ésteres de ácido penicilánicos se delinean cuan-
do el símbolo R₁ representa, bien sea el grupo formiloximetri-
lo o el grupo alcaniloximetilo. El término alcanilo según -
se usa a este respecto, incluye aquellos grupos, que tienen -
un total de 1 a 5 átomos de carbono, como por ejemplo, aceti-
loxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, 2-metilbutiri-
loxi, 3-metilbutiriloxi y 2,2-dimetilpropioniloxi. Estos éste-
30



1 res confieren propiedades mejoradas de absorción a la molécula y al mismo tiempo son fisiológicamente inestables. Así, es
5 tos ésteres son fácilmente absorbidos por el tracto gastro-intestinal y son enzimáticamente hidrolizados a los correspondientes ácidos penicilánico, procurando por ello excelente actividad oral.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales de ácido carboxílico, no tóxicas, formadas con cualquier base inorgánica y orgánica. Ilustrativamente, estas sales incluyen aquellos de los metales de álcali, como por ejemplo, sodio y potasio; metales alcalino térreos, tales como calcio y magnesio; metales ligeros del grupo IIIA incluyendo aluminio; y aminas primarias, secundarias y terciarias, como por ejemplo, trietilaminas, incluyendo trietilamina, procaina, dibencilamina, vinilamina, N,N'-dibenciletilenodiamina, dihidroabietilamina, N-(inferior)alquilpiperidina y aminas adicionales, que han sido usadas para formar sales no tóxicas con bencilpenicilina. Estas sales pueden ser preparadas usando medios convencionales. tales como la puesta en contacto y neutralización de una solución del ácido carboxílico en un disolvente polar con una cantidad estequiométrica de una fase.

También incluidas como sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, son las sales de adición de ácido no tóxicas, orgánicas o inorgánicas de los compuestos de base de la Fórmula (I) arriba indicada. Ácidos inorgánicos ilustrativos, que forman sales adecuadas incluyendo ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, así como sa-



- 6 -

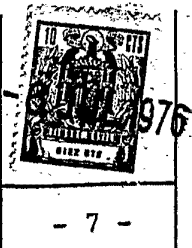
- 5 -

1 les de metal de ácido, tales como sodio monohidrógeno ortofos
fato y potasio hidrógeno sulfato. Acidos orgánicos ilustrati-
vos, que forman sales adecuadas, incluyen ácidos mono, bi y -
tricarboxílicos, como por ejemplo, ácido acético, glicólico,
5 láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico,
málico, tartárico, cítrico, ascórbico, málico, hidroximaléico,
benzóico, p-hidroxibenzóico, fenilacetico, cinámico, salicíli-
co, 2-fenoxibenzóico y ácidos sulfónicos, tales como ácidos -
metano sulfónico y ácido 2-hidroxietano sulfónico. Tales sa-
10 les pueden existir bien sea en forma hidratada o en una forma
sustancialmente anhidra.

En adición a las sales de ácido carboxílico, no tó-
xicas, y a las sales de adición de ácido no tóxicas de los -
compuestos básicos, el término de sales farmacéuticamente -
15 aceptables se entiende como incluyendo sales internas o geme-
las de los compuestos de la Fórmula (I) que son anfotéricas -
en naturaleza. Tales gemelas son farmacéuticamente equivalen-
tes, bien sean a las sales de ácido carboxílico, no tóxicas,
arriba mencionadas, o a las sales de adición de ácido orgáni-
co o inorgánico y también caen dentro de la previsión del pre-
20 sente invento.

Ocurre estereoisomerismo alrededor del átomo asimé-
trico de α -carbono de estos ácidos. Los compuestos preferidos
y más activos del presente invento, son aquellos que tienen -
25 la configuración D en el átomo α -carbono en la sexta posición
de la cadena lateral y se prepararan de los correspondientes
ácidos D (-) α -amino- ω -(3,4-metilenodioxifenil)alcanóicos -
(II).

Compuestos de base específicos ilustrativos, rela-
30



1 tivos a la fórmula (I) arriba indicada, incluyen:

Acido 6- \surd 2-amino-2-(3,4-metilenodioxifenil)acetamido \surd penicilánico,

5 Formiloximetil 6- \surd 2-amino-2-(3,4-metilenodioxifenil)acetamido \surd penicilinato,

Acetiloximetil 6- \surd 2-amino-2-(3,4-metilenodioxifenil)acetamido \surd penicilinato,

Isopropioniloximetil 6- \surd 2-amino-2-(3,4-metilenodioxifenil)acetamido \surd penicilinato,

10 Butiriloximetil 6- \surd 2-amino-2-(3,4-metilenodioxifenil)acetamido \surd penicilinato,

Pivaloiloximetil 6- \surd 2-amino-2-(3,4-metilenodioxifenil)acetamido \surd penicilinato,

15 Acido 6- \surd 2-amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)propionamido \surd penicilánico,

Formiloximetil 6- \surd 2-amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)propionamido \surd penicilinato,

Acetiloximetil 6- \surd 2-amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)propionamido \surd penicilinato,

20 Propioniloximetil 6- \surd 2-amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)propionamido \surd penicilinato,

Isobutiriloximetil 6- \surd 2-amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)propionamido \surd penicilinato,

Pivaloiloximetil 6- \surd 2-amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)propionamido \surd penicilinato,

25 Acido 6- \surd 2-amino-4-(3,4-metilenodioxifenil)butiramido \surd penicilánico,

Formiloximetil 6- \surd 2-amino-4-(3,4-metilenodioxifenil)butiramido \surd penicilinato,



- 1 nil)butiramido/penicilano, Acetiloximetil 6- \int 2-amino-4-(3,4-metilenodioxifenil)butiramido/penicilano,
- 5 Butirilosimetil 6- \int 2-amino-4-(3,4-metilenodioxifenil)butiramido/penicilano,
- Isobutiriloximetil 6- \int 2-amino-4-(3,4-metilenodioxifenil)butiramido/penicilano, y
- Pivaloiloximetil 6- \int 2-amino-4-(3,4-metilenodioxifenil)butiramido/penicilano.

10 Los productos del presente invento se preparan haciendo reaccionar ácido 6-aminopenicilánico o sus ésteres (III) con un ácido α -amino- ω (3,4-metilenodioxifenil)alcanóico (II). El intermediario de ácido 6-aminopenicilánico, es un compuesto comercialmente disponible, obtenido generalmente por la hidrólisis enzimática de penicilinas fácilmente disponibles. Alternativamente, puede aislarse ácido 6-aminopenicilánico después de eliminación de las penicilinas naturales desde caldos de fermentación de penicilina, que han sido desprovistos de precursores de cadena lateral, según se describe, por ejemplo, en la patente de EE. UU. nº 2.985.648.

15 Los intermediarios de ácido α -amino- ω (3,4-metilenodioxifenil)alcanóico, se preparan fácilmente, como se ilustra en el Ejemplo 2 más abajo. Así, un compuesto ácido 2-amino-2-(3,4-metilenodioxifenil)acético, definido a continuación como 3,4-metileno-dioxifenilglicina, puede obtenerse de 3,4-metilenodioxibenzaldehído por conversión de este último compuesto al correspondiente derivado de hidantoina y su siguiente hidrólisis.



1

Se apreciará que algunos de los compuestos de este invento existen en varios estados de solvación, así como en diferentes formas ópticamente activas. Ordinariamente, los nuevos compuestos, según este invento, son más activos en la forma D del amino ácido que en la forma L o en la forma DL.

5

La resolución de los ácidos racémicos α -amino- ω (3,4-metilenodioxifenil)alcanóico en sus isómeros ópticamente activos puede efectuarse por conversión a los derivados cloroacetamido y por su subsiguiente hidrolisis usando una preparación de acilasa de riñón de cerdo, como se ilustra en el Ejemplo 3, indicado más abajo.

10

15

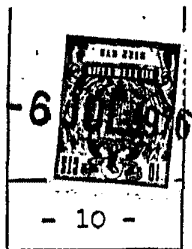
En general, los ácidos α -amino- ω (3,4-metilenodioxifenil)alcanóico están acoplados como sus equivalentes funcionales en la forma de agentes aciladores para el grupo amino primario de la mitad de ácido penicilánico. Derivados funcionales, usados en la reacción acopladora, incluyen los haluros de acilo, anhídrido de ácido, anhídridos mixtos y particularmente aquellos anhídridos mixtos preparados a partir de ácidos más fuertes. Adicionalmente, pueden usarse un aciu ro ácido o un éster activo o tioéster, tal como p-nitrofenol, tiofenol o ácido tioacético.

20

25

El símbolo B representa un grupo bloqueador del tipo usado, bien sea en la síntesis de peptiuro, o en alguna de las numerosas síntesis de α -aminobencilpenicilina a partir de 2-fenilglicina. Grupos bloqueadores particularmente útiles incluyen un protón, como con la sal α -amino hidrocloruro. Alternativamente puede emplearse un éster β -aceto, tal como metil acetoacetato, como se describe en la patente británica número 1.123.333. El aminoácido bloqueado se convier-

30



1 te en un anhídrido mixto, como por ejemplo, etil cloroformato
y después se condensa con un ácido 6-aminopenicilánico (III).
Preferentemente, el grupo bloqueador B se selecciona del gru-
po consistente en benciloxicarbonilo, carbometoxipropen-2-ilo,
5 tricloroepoxicarbonilo, p-metoxicarbobenzoxi, p-nitrocarboepo-
xi y la sal de ácido clorhídrico. Después de acoplamiento, es-
tos grupos bloqueadores se eliminan por procedimientos bien -
conocidos en la técnica para producir los deseados compuestos
del presente invento. Así, por ejemplo, puede eliminarse el -
10 grupo benciloxicarbonilo, p-metoxicarbobenzoxi y el grupo p-
nitrocarbobenzoxi por hidrogenación catalítica. Obviamente, -
pueden usarse también otros grupos bloqueadores en lugar del
grupo amino y tales grupos se estima que están dentro del -
alcance del presente invento.

15 Los ácidos libres amino-*ul* (3,4-metilenodioxife--
nil)alcanóicos también pueden estar acoplados al ácido 6-ami-
nopenicilánico (III) haciendo reaccionar inicialmente el áci-
do alcanóico con N,N'-carbonil-diimidazol, N,N'-carbonilditria-
zol o una carbodiimida. Carbodiimidias especialmente útiles in-
20 cluyen N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbo--
diimida o N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida.

El compuesto ácido 6-aminopenicilánico puede ser -
acoplado como un ácido libre. Preferentemente, sin embargo, -
se acopla en la forma de sales adecuadas o ésteres fácilmente
25 hidrolizados. Las sales adecuadas incluyen las sales de sodio
o trialquilamonio, en que el grupo alquilo contiene de 1 a 5
átomos de carbono. Esteres adecuados incluyen algunos de -
aquellos ésteres descritos en la patente de EE.UU. nº 3.204451



1 y alguno de los silil ésteres, descritos en la patente de EE.
UU. número 3.249.622. Siguiendo la reacción acopladora, estos
ésteres son generalmente eliminados para producir los produc-
tos de este invento. En general, la reacción acopladora se con-
5 duce en presencia de un disolvente adecuado, tal como acetona,
dioxano, cloroformo, cloruro de etileno y tetrahidrofurano. -
En ciertos casos, pueden emplearse ventajosamente mezclas de
aguay un disolvente orgánico miscible. La temperatura de la -
reacción acopladora varía desde -30°C a 100°C, siendo la tem-
10 peratura preferida en o ligeramente por debajo de la tempera-
tura ambiente. El punto de reacción varía desde 15 minutos has-
ta cerca de 36 horas. Preferentemente se emplea un periodo de
tiempo de 1 a 8 horas. Después de la reacción de condensación
los productos son aislados y purificados usando procedimien--
15 tos convencionales bien conocidos por los expertos en la mate-
ria.

Los compuestos de este invento incluyen los varios
ésteres de ácido penicilánico según se indican por el símbolo
R₁. Los ésteres preferidos de este invento incluyen los éste-
20 res formiloximetilo, acetiloximetil y pivaloiloximetilo. Es--
tos ésteres se preparan generalmente condensando un ácido -
amino- ω -(3,4-metilenodioxifenil)alcanóico de la fórmula (II)
con el correspondiente éster 6-aminopenicilánico de la fórmu-
la (III). Estos ésteres pueden ser preparados de acuerdo con
25 el procedimiento descrito por Binderup y otros, Journal of -
Antibiotics 24, 767 (1971).

La presencia del grupo ω -amino en los compuestos de
este invento tienen un efecto beneficioso para incrementar y
fomentar el espectro de actividad antimicrobiana contra cier-
30



1 tos microorganismos gram-pegativos. Adicionalmente, la pre-
sencia del grupo α -amino confiere ciertas características -
farmacológicas deseables a la molécula, fomentando por ello
su actividad oral.

5 Los nuevos compuestos del presente invento son -
oral y parenteralmente activos, teniendo buena actividad an-
tibacteriana. Así, son útiles como agentes antimicrobianos -
teniendo un amplio espectro de actividad antimicrobiana en -
tubos de ensayos contra micro-organismos normalizados de la-
10 boratorio, usados para seleccionar la actividad contrabacte-
rias patógenas. El espectro antibacteriano y la mínima con--
centración inhibitoria (MIC) de compuestos típicos del presen-
te invento, se determina por uno o varios métodos normaliza-
dos. Así, por ejemplo, series de diluciones del compuesto, -
15 que se está ensayando, se introducen en tubos de caldo o en
placas conteniendo un medio de agar. Series de tubos de cal-
do o placas de agar conteniendo las diferentes concentracio-
nes de un compuesto de ensayo se inoculan con los cultivos -
usados para determinar el espectro de actividad en tubo de -
20 ensayo. Después de incubación durante 24 horas a 37°C, los -
tubos inoculados o placas de agar se examinan para su inhibi-
ción de crecimiento bacteriano para determinar el MIC.

25 Los compuestos obtenidos según este invento poseen
un amplio espectro de actividad antibacteriana, tanto contra
organismos gram-positivos, como gram-negativos, como por ejem-
plo, *Diplococcus pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus*, *Strepto-*
coccus pyogenes, *Escherichia coli* y *Salmonella schottmuelle-*
ri. Pueden usarse como agentes antibacterianos de una manera
profiláctica, es decir en composiciones limpiadoras o desin-
30



-6-

1 fectadoras o de otro modo para combatir infecciones patógenas
causadas por organismos, tales como los enumerados arriba. En
general, pueden utilizarse de una manera similar a otras peni-
cilinas. Así, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) pue-
5 de usarse en varias especies de animales en una cantidad des-
de alrededor de 1 a 200 mg/kg diariamente, bien sea oral o pa-
renteralmente en dosis simples o múltiples divididas para tra-
tar infecciones bacterianas. Hasta alrededor de 600 mg. de un
compuesto de la Fórmula (I) o una de sus sales fisiológicamen-
10 te aceptables, puede incorporarse en forma de dosis oral, tal
como tabletas, cápsulas o elixires, o en una forma inyectable
en un vehículo acuoso estéril, preparado de acuerdo con la -
práctica farmacéutica convencional.

15 La alta actividad antibacteriana en tubo de ensayo
de los nuevos compuestos de éste invento, no sólo les hace -
útiles como agentes farmacológicos en sí, sino que les hace -
útiles como aditivos para piensos de animales, así como aditi-
vos para materiales, que están expuestos a deterioración mi-
crobiana. Así, estos compuestos también son útiles por su efec-
20 to antibacteriano en jabones, champús y en composiciones tópi-
cas para el tratamiento de heridas y quemadura. Adicionalmen-
te, estos compuestos son útiles en composiciones limpiadoras
o saneadoras para establos o equipos de lechería, en que pue-
den usarse concentraciones comprendiendo alrededor de 0,01 a
25 1% de peso de tales compuestos, mezclados, suspendidos o di-
sueルトos en portadores inertes secos o acuosos para aplicación
por lavado o rociado.

30 El invento aquí descrito se ilustrará más particu-
larmente en conjunción con los siguientes ejemplos especifi-



1 cos.

EJEMPLO 1

D-3,4-metilenodioxifenilglicina

5 Una muestra de 3,4-metilenodioxifenilglicina se convierte en el derivado cloroacetamido, de acuerdo con el procedimiento de E. Fisher, Ber., 37, 2.486 (1904). Siguiendo el procedimiento de Birnbaum y otros, J. Biol. Chem. 194, 455 (1952) se suspende el aminoácido cloro acetilado en agua y el pH de la suspensión se ajusta a 7,5 con 2N hidróxido de litio.

10 La solución se incuba a 37°C con una preparación de acilasa de riñón de cerdo hasta que esté completa la hidrólisis del estereoisómero L. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5,0 y el isómero L que se separó, se eliminó por filtración. El pH del filtrado se ajustó a 1,0 usando ácido clorhídrico -

15 concentrado y el filtrado se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo combinado se usaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron para producir el derivado de cloroacetilo del isómero D. El grupo cloroacetilo se eliminó por hidrólisis usando ácido clorhídrico diluido. El pH de la mezcla de hidrólisis se ajustó a 5,5 y la D-3,4-metilenodioxifenilglicina se recogió por filtración.

20

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento, se resolvieron en sus isómero D y L las mezclas racémicas de 3,4 metilenodioxifenilalanina y ácido 2-amino-4-(3,4-metilenodioxifenil)butírico.

25

EJEMPLO 2

Acido 2-amino-4-(3,4-metilenodioxifenil)butírico

Una muestra de 3(3,4-metilenodioxifenil)propionaldehído, Mosetig, Ber. 62 1274 (1929) se convirtió en un corres-

30



1 pondiente derivado de hidantoina, de acuerdo con el procedi-
miento de Henze y Speer, J. Am. Chem. Soc., 64 522 (1942) por
tratamiento con carbonato de amonio y cianuro de potasio. La
hidantoina así obtenida se hidrolizó con hidróxido de bario,
5 según se describe en J. Chem. Soc., 1944, 629, para producir
el deseado ácido 2-amino-4-(3,4-metilenodioxifenil)butírico.

EJEMPLO 3

Sal de sodio de metil acetoacético éster enamina de D-2,3-me-
tilenodioxifenilglicina.

10 D-2,3-metilenodioxifenilglicina (2,0 mmoles) se di-
solvió por calentamiento en una solución de 108 mg de metóxi-
do sódico (2,0 mmoles) en 4,3 ml. de metanol de grado de reac-
tivo. Se añadió metil acetoacetato (255 mg., 0,24 ml.; 2,20 -
15 mmoles) y la mezcla se hizo refluir durante 45 minutos. El me-
tanol se eliminó casi completamente al vacío. Se añadió bence-
no (5 ml.) y se destiló un pequeño volumen residual. La adi-
ción y destilación de benceno se repitió de nuevo para asegu-
rar la eliminación completa de metanol y agua. La deseada ena-
mina de éster metil acetoacético de D-2,3-metilenodioxifenil-
20 glicina se cristalizó durante la noche como la sal de sodio -
del volumen residual de benceno, se filtró, lavó con benceno
y secó al vacío.

EJEMPLO 4

Hidrocloruro de cloruro de 3,4-metilenodioxifenilalanilo.

25 El compuesto 3,4-metilenodioxifenilalanina, Ber., -
59, 2.952 (1926) se trató con cloruro de hidrógeno y pentaclo-
ruro de fósforo de acuerdo con el procedimiento descrito por
Hartcastle y otros, J. Org. Chem., 31, 897 (1966) para la pre-
30



6

- 16 -

1 paración de hidrocioruro de cloruro de fenilglicilo para pro-
ducir hidrocioruro de cloruro de 3,4-metilenodioxifenilalani-
lo.

EJEMPLO 5

5 Acido 6-D-2-amino-2-(3,4-metilenodioxifenil)acetamido/peni-
cilánico.

Una solución de 1,66 mmoles del compuesto ácido 6-aminopenicilánico y 0,23 ml. de trietilamina en 2,5 ml. de -
agua se preparó siendo el pH final de 7,4. Se añadió acetona
10 (0,85 ml.) y la solución se mantuvo a -10°C. Una solución de
469 mg. de metil acetoacetato enamina de ácido D-2-amino-2- -
(3,4-metilenodioxifenil)acético, sal de sodio (1,72 mmoles) -
preparada como en el Ejemplo 3, preparada en 4,25 ml. de ace-
tona, se enfrió a -20°C. Una microgota de N-metilmorfolina se
15 añadió, seguido de la lenta adición de 198 mg. de etilcloro-
formato frío como el hielo. Se añadió agua (0,43 ml.) dando -
por resultado una solución turbia. La mezcla se agitó durante
10 minutos a -20°C. La solución turbia de anhídrido mixto se
añadió a la solución de ácido 6-aminopenicilánico, La solu- -
20 ción clara se agitó durante 30 minutos a -10°C, se elevó a -
temperatura ambiente y aciduló con HCl diluido, a un pH de -
2,0 y con buena agitación mantenido a aquel nivel pH durante
10 minutos. La solución se extrajo con 5 ml. de xileno. La fa
se acuosa se colocó en capas con 5 ml. de acetona-metil isobu
25 til cetona y el pH se ajustó a 5,0 con solución 1N de hidróxi
do sódico y se enfrió durante la noche. Los cristales resul-
tantes se filtraron, lavaron con agua y secaron al aire para
producir el deseado ácido 6-(D-2-amino-2-(3,4-metilenodioxife
30 nil)acetamido penicilánico.



1 EJEMPLO 6

Acido 6- \int 2-amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)propionamido \int penicilánico.

5 A un lodo de 0,01 mol de ácido 6-amirpenicilánico en 50 ml. de cloroformo se añadieron 4 ml. de N,O-bis-trimetilvinilacetamida. La mezcla se agitó hasta que todo el sodio se disolviera y se añadieron 0,02 moles de N,N-dimetilnilina. La solución se refrigeró a 5°C y se añadió 0,01 mol en porción de hidrocioruro de cloruro de 3,4-metilenodioxifenil
10 alanilo. La mezcla se agitó a una temperatura de 5 a 10°C durante aproximadamente 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Cincuenta mililitros de agua se añadieron y el pH de la mezcla se llevó a 2,0 con una solución acuosa de bicarbonato
15 sódico. Se separó la fase acuosa, se decoloró con carbón vegetal, se filtró y el pH del filtrado se ajustó a 4,0 con solución diluida de hidróxido sódico. La solución resultante se enfrió y el producto deseado que se formó, se separó por filtración, se lavó con agua y acetona y se secó al aire para producir ácido 6- \int 2-amino-3-(3,4-metilenodioxifenil) -
20 propionamido \int penicilánico.

25 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento, pero sustituyendo hidrocioruro de cloruro de 3,4-metibenodioxifenilglicilo y el hidrocioruro de cloruro de 2-amino-4-(3,4-metilenodioxifenil)butirilo, dió por resultado la formación de ácido 6- \int 2-amino-2-(3,4-metilenodioxifenil)acetamido \int penicilánico y ácido 6- \int 2-amino-4-(3,4-metilenodioxifenil)butiramido \int penicilánico.

EJEMPLO 7

30 Hidrocioruro de pivaloilmetil 6- \int 2-amino-3-(3,4-metilenodio-



1 xiifenil)propionamido/penicilanato.

Hidrocloruro de pivaloiloximetil 6-aminopenicilanato (0,01 mol) se suspendió con suficiente agitación en 50 ml. de cloroformo anhidro a una temperatura de alrededor 0°C. Se añadió bicarbonato sódico (2,2 gr.) seguido de la adición de hidrocloruro de cloruro de 3,4-metilenodioxifenilalanilo (0,01 mol). La mezcla se agitó durante alrededor de 4 horas a 0°C. Se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en agua y se liofilizó para producir el deseado

10 hidrocloruro de pivaloiloximetil 6- $\sqrt{2}$ -amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)propionamido/penicilanato.

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento, pero substituyendo hidrocloruro de formiloximetil 6-aminopenicilanato, hidrocloruro de acetiloximetil 6-aminopenicilanato e hidrocloruro de propioniloximetil 6-aminopenicilanato, por el hidrocloruro de pivaloiloximetil 6-aminopenicilanato, arriba mencionado, dió por resultado la formación de hidrocloruro de formiloximetil 6- $\sqrt{2}$ -amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)propionamido/penicilanato, hidrocloruro de acetiloximetil 6- $\sqrt{2}$ -amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)propionamido/penicilanato e hidrocloruro de propioniloximetil 6- $\sqrt{2}$ -amino-3-(3,4-metilenodioxifenil)propionamido/penicilanato, respectivamente.

-----oooOooo-----



1

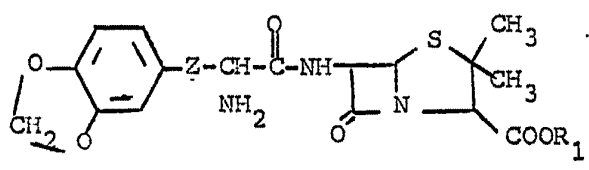
- N O T A -
#####

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones.

5

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 6- α -amino- ω -(3,4-metilenodioxifenil)acilamido γ penicilánico, teniendo la fórmula:

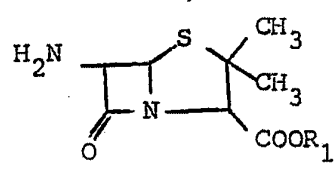
10



15

en que Z se selecciona del grupo consistente en un enlace sigma, metileno y etileno, R₁ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, formiloximetilo y alcanoiloximetilo, en que el grupo alcanoiloximetilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende la operación de condensar en solución un ácido 6-aminopenicilánico, teniendo la fórmula:

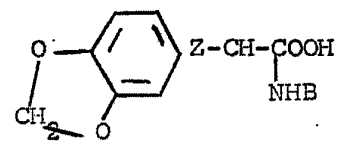
20



25

en que R₁ es como se define arriba, con un ácido α -amino- ω -(3,4-metilenodioxifenil)alcanóico teniendo la fórmula:

30



m/e

26 JUL



- 20 -

1 en que Z es según se define arriba, y B es un grupo bloquea--
 dor seleccionado del grupo consistente en benciloxicarbonilo,
 carbometoxipropen-2-ilo, tricloroepoxicarbonilo, p-metoxicar-
 bobenzoxi, p-nitrocarbobbenzoxi y la sal de ácido clorhídrico,
 5 o con un equivalente funcional de dicho ácido ω -amino- ω (3,4-
 metilendioxifenil)alcanóico, siendo dicho equivalente funcio-
 nal un agente afilador para un grupo amino primario; conden--
 sando dicho ácido penicilánico y dicho ácido alcanóico o su -
 derivado funcional, a una temperatura que alcanza de -30°C a
 10 100°C y durante un periodo de tiempo, que alcanza desde 15 mi-
 nutos a 36 horas; eliminando dicho grupo bloqueador y recupe-
 rando del mismo el deseado producto.

15 2.- Procedimiento para la preparación de derivados
 de ácido 6- ω -amino- ω (3,4-metilendioxifenil)acilamido/pe-
 nicilánico.

Según se describe y reivindica en la presente memo-
 ria descriptiva.

Consta la presente memoria de veinte hojas foliadas
 y escritas a máquina por una sola de sus caras.

20

MADRID

- 6 JUL 1976

CARLOS ROEB
P. P.

Fda: Pedro Malazonen

25

ME

30