

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 449604	15 A1
22		FECHA DE PRESENTACION -6 JUL 1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
598.135	22-7-1975	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento para la preparaci3n de derivados de 6-[<i>d</i> -amino- W(2,3-metilenodioxifenil)acilamino] penicil3nico.

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

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

72 INVENTOR (ES)
1.- Raymond Curry ERICKSON. (ambos de nacionalidad de 2.- Ronald Edward BAMBURY. EE.UU.).

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

74 REPRESENTANTE
D. Carlos Roeb Ungeheuer.

**POOR
QUALITY**

449604

- 1 -

1 Los derivados de penicilina, aquí descritos, son -
particularmente útiles en el tratamiento de infecciones bacte-
rianas por administración oral. Se describirán a continuación
métodos para su preparación.

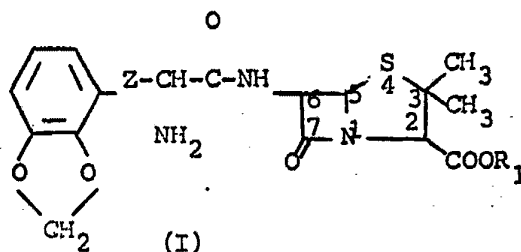
5 Los compuestos del tipo de penicilina pertenecen a -
una bien conocida familia de antibióticos, que han sido amplia-
mente utilizados en los últimos años para el tratamiento de -
enfermedades infecciosas. Se ha obtenido un número de penici-
linas útiles variando la sustitución de la posición sexta del
10 núcleo de penicilina. Sin embargo, continúa la investigación
para encontrar nuevos compuestos teniendo un alto orden de ac-
tividad y un elevado grado de estabilidad.

15 En un esfuerzo para mejorar y expansionar sobre las
propiedades existentes de estos compuestos, los esfuerzos se
han dirigido a mejorar la sustitución en la posición sexta -
del núcleo de penicilina. Los inventores han descubierto que
la presencia de una mitad α -amino- ω (2,3-metilenodioxifenil)
acilamido en la sexta posición de un núcleo de penicilina, da
por resultado ciertos nuevos derivados de penicilina, tenien-
20 do una actividad mejorada contra uno o varios microorganismos
gram-positivos o gram-negativos. Como agentes antibacterianos,
los compuestos obtenidos, según este invento, son terapéutica-
mente eficaces en el tratamiento de enfermedades infecciosas
causadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas en -
25 aves y animales, incluyendo los seres humanos. Además, estos
compuestos son útiles como suplementos de piensos para anima-
les y como el ingrediente activo en preparaciones germicidas
empleadas como desinfectantes de superficie.

30

1 La patente de EE.UU. nº 2.975.648 describe ciertos
derivados de ácido alfa amino bencilpenicilámico y se estima
que es la técnica más próxima conocida de los solicitantes.
De acuerdo con las enseñanzas de aquella patente, esta penici
5 lina se prepara por reacción de ácido-6aminopenicilánico con -
un agente acilador, tal como el cloruro ácido, bromuro ácido,
anhídridos ácidos o mixtos, anhídridos de un derivado de áci
do D-(-)- α -aminofenilacético, en que el grupo amino está pro
10 tegido por un grupo benciloxicarbonilo u otro grupo protec--
tor adecuado. Después de completar la reacción de acilación
el grupo protector se elimina desde el grupo amino, por ejem
plo, por reducción con hidrógeno en presencia de un cataliza
dor.

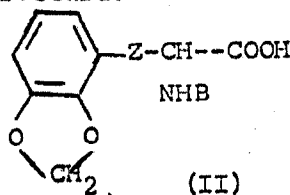
15 El presente invento se relaciona con derivados nue
vos de ácido 6- α -amino- ω -(2,3-metilenodioxifenil)acilamido
penicilánico. Más particularmente este invento se relaciona
con derivados de ácido 6- α -amino- ω -(2,3-metilenodioxifenil)
acilamido penicilánico, que son útiles como agentes antibac
20 terianos y que pueden ser representados por la siguiente fór
mula:



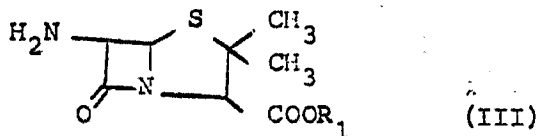
25 en que Z se selecciona del grupo consistente en un enlace sig
ma, metileno y etibeno; R₁ se selecciona del grupo consisten
te en hidrógeno, formiloximetilo y alcanoloximetilo, en que

1 el grupo alcanoilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos del presente invento se preparan por la condensación de un ácido α -amino- ω -(2,3-metilenodioxifenil) alcanoico, teniendo la estructura:



10 con un ácido 6-amipenicilánico, teniendo la estructura:



15 en que Z y R₁ son como se define arriba y B es el grupo bloqueados, seleccionado del grupo consistente en benciloxicarbonylo, carbometoxipropen-2-ilo, tricloroepoxicarbonilo, p-metoxicarbobenzoxi, p-nitrocarbobenzoxi y la sal de ácido clorhídrico. Estos grupos bloqueadores se eliminan después de condensación utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica para producir los deseados derivados de ácido 6- α -amino- ω -(2,3-metilenodioxifenil)acilamido γ penicilánico, del presente invento (I).

25 Como puede observarse en la formula (I) arriba indicada, todos los compuestos del presente invento contienen un anillo 1,3-benzodioxol en el extremo terminal de las cadenas laterales acilamido, de sexta posición del núcleo de penicilina. A fines de uniformidad de nomenclatura, sin embargo, todos los compuestos aquí descritos será designados como deriva

30

1 dos de 2,3-metilenodioxifenil acilamido. Debe observarse que todos los compuestos contienen un sustituyente amino mandatorio, que es alfa en posición a la función carbonilo del grupo amida.

5 La cadena lateral acilamido misma puede variar desde 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 está delineada y los compuestos se designan como ácido 6- \int 2-amino-2-(2,3-metilenodioxifenil)acetamido \int penicilánicos. La expresión "enlace sigma" debe referirse al enlazado ordinario de simple enlace entre dos átomos de carbono adyacentes, resultantes del solapamiento de sus correspondientes orbitas. Cuando Z es un enlace sigma, se obtiene una serie preferida de compuestos. Cuando Z es metileno, se definen
10 los ácidos 6- \int 2-amino-2-(2,3-metilenodioxifenil)acetamido \int penicilánicos y, por último, cuando Z es etileno se delinean los ácidos 6- \int 2-amino-3-(2,3-metilenodioxifenil)propionamido \int
15 penicilánicos y, por último, cuando Z es etileno se delinean los ácidos 6- \int 2-amino-4-(2,3-metilenodioxifenil)butiramido \int penicilánicos.

20 La segunda posición del núcleo de penicilina se sustituye, bien sea con un ácido carboxílico, o con éster de ácido carboxílico, como se indica por el símbolo R_1 . Donde R_1 se representa por hidrógeno, se obtiene una clase preferida de derivados de ácidos penicilánicos.

25 Los ésteres de ácidos penicilánicos están delineados cuando el símbolo R_1 representa, bien sea los grupos formiloximetilo o alcaniloximetilo. El término alcanilo, tal como se usa a este respecto, incluye aquellos grupos, que tienen un total de 1 a 5 átomos de carbono, como por ejemplo, acetiloxi, propiloxi, butiriloxi, isobutiloxi, 2-metilbutiri
30

1 loxi, 3-metil-butiriloxi y 2,2-dimetilpropioniloxi. Estos és
teres contienen propiedades mejoradas de absorción a la móle
cula y al mismo tiempo son fisiológicamente inestables. Así,
5 estos ésteres son fácilmente absorbidos por el tracto gastro
intestinal y se hidrolizan enzimáticamente a los correspon--
dientes ácidos penicilánicos, procurando por ello excelente
actividad oral.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los com-
puestos de la fórmula (I) incluyen las sales no tóxicas de -
10 ácido carboxílico, formadas con cualquier base adecuada inor
gánica u orgánica. Ilustrativamente, estas sales incluyen -
aquellos de los metales de álcali, como por ejemplo, sodio y
potasio; metales alcalino/térreos, tales como calcio y magne
sio, metales ligeros del grupo IIIA, incluyendo aluminio y -
15 aminas primarias, secundarias y terciarias, como por ejemplo,
trialquilaminas, incluyendo trietilamina, procaina, dibencila
mina, vinilamina, N,N'-dibenciletilenodiamina, dihidroabieti
lamina, N-(inferior)alquilpiperidina, y aminas adicionales,
20 que han sido usadas para formar sales no tóxicas con bencil-
penicilina. Estas sales pueden ser preparadas usando medios
convencionales, tales como poner en contacto y neutralizar -
una solución del ácido carboxílico en un disolvente polar -
con una cantidad estequiométrica de una base.

También están incluidas como sales de adición de -
25 ácido farmacéuticamente aceptables, las sales de adición de -
ácido orgánico o inorgánico no tóxicas, de los compuestos de
base, de la fórmula (I) arriba indicada. Ácidos inorgánicos
ilustrativos, que forman sales adecuadas, incluyen ácidos -

30

1 clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, así como sa-
les de metal de ácido, tales como sodio, mono-hidrógeno orto-
fosfato y potasio hidrógeno sulfato. Ácidos orgánicos ilustra-
tivos, que forman sales adecuadas, incluyen ácido mono, bi y
5 tricarboxílico, como por ejemplo, los ácidos acético, glicóli-
co, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumáric-
co, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroxima-
léico, benzóico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, -
salicílico, 2-fenoxibenzoico y ácidos sulfónicos, tales como
10 ácido metano sulfónico y ácido 2-hidroxietano sulfónico. Ta-
les sales pueden existir, bien sea en forma hidratada o sustan-
cialmente anhidra.

En adición a las sales de ácido carboxílico, no tó-
xicas, y a las sales de adición de ácido no tóxica de los com-
15 puestos básicos, el término sales farmacéuticamente acepta-
bles, se adopta como incluyendo sales internas de gemelos, de
los compuestos de la fórmula (I) que son anfotéricos en natura-
leza. Tales gemelos son farmacéuticamente equivalentes a algu-
nas de las sales de ácido carboxílico no tóxicas, arriba men-
20 cionadas, o a las sales de adición de ácido orgánico o inorgá-
nico y también caen dentro de las previsiones del presente in-
vento.

Ocurre estereoisomerismo alrededor del átomo α -carbo-
no asimétrico de estos ácidos. Los compuestos preferidos y de
25 máxima actividad del presente invento, son aquellos teniendo
la configuración D en el átomo α carbono en la cadena lateral
de sexta posición y están preparados de los correspondientes
ácidos D (-) *D*-amino-*W*(2,3-metilenodioxifenil)alcanóicos (II

1 Compuestos de base específica ilustrativos comprendidos por la fórmula (I) arriba indicada, incluyen:

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

5 Formiloximetil 6- \int 2-amino-2-(2,3-metilenodioxifenil)acetamido \int penicilanato,

Acetiloximetil 6- \int 2-amino-2-(2,3-metilenodioxifenil)acetamido \int penicilanato,

10 Isopropioniloximetil 6- \int 2-amino-2-(2,3-metilenodioxifenil)acetamido \int penicilanato,

Butiriloximetil 6- \int 2-amino-2-(2,3-metilenodioxifenil)acetamido \int penicilanato,

Pivaloiloximetil 6- \int 2-amino-2-(2,3-metilenodioxifenil)acetamido \int penicilanato,

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

Formiloximetil 6- \int 2-amino-3-(2,3-metilenodioxifenil)propionamido \int penicilanato,

20 Acetiloximetil 6- \int 2-amino-3-(2,3-metilenodioxifenil)propionamido \int penicilanato,

Propioniloximetil 6- \int 2-amino-3-(2,3-metilenodioxifenil)propionamido \int penicilanato,

25 Isobutiriloximetil 6- \int 2-amino-3-(2,3-metilenodioxifenil)propionamido \int penicilanato,

Pivaloiloximetil 6- \int 2-amino-3-(2,3-metilenodioxifenil)propionamido \int penicilanato,

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

30

1 Formiloximetil 6- \int 2-amino-4-(2,3-metilenodioxife--
nil)butiramido \int penicilanato,

Acetiloximetil 6- \int 2-amino-4-(2,3-metilenodioxife--
nil)butiramido \int penicilanato,

5 Butiriloximetil 6- \int 2-amino-4-(2,3-metilenodioxife--
nil)butiramido \int penicilanato,

Isobutiriloximetil 6- \int 2-amino-4-(2,3-metilenodioxi
fenil)butiramido \int penicilanato y

10 Pivaloiloximetil 6- \int 2-amino-4-(2,3-metilenodioxife
nil)butiramido \int penicilanato.

Los productos del presente invento se preparan ha--
ciendo reaccionar ácido 6-aminopenicilánico o sus ésteres -
(III) con un ácido α -amino- ω -(2,3-metilenodioxifenil)alcanói-
co (II). El intermediario de ácido 6-aminopenicilánico es un
15 compuesto comercialmente disponible, generalmente obtenido -
por la hídrolisis enzimática de penicilina fácilmente disponi-
ble. Alternativamente el ácido 6-aminopenicilánico puede ser
aislado después de eliminación de las penicilinas naturales -
de los caldos de fermentación de penicilina que han sido des-
20 provistos de precursores de cadena lateral, como se describe,
por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 2.985.643.

Los intermediarios de ácido α -amino- ω -(2,3-metileno
dioxifenil)alcanóico se preparan fácilmente como se ilustra -
en el Ejemplo 2 más abajo. Así, el compuesto ácido 2-amino-2-
25 (2,3-metilenodioxifenil)acético, denominado a continuación co-
mo 2,3-metilenodioxifenilglicina, puede obtenerse de 2,3-meti-
lenodioxibenzaldehido por conversión de último compuestos, al
correspondienté derivado de hidantoina y sus subsiguiente hi-
30 drolisis.

1 Se apreciará que ciertos de los compuestos de este
invento existen en varios de los estados de solvación, así -
como en diferentes formas ópticamente activas. Ordinariamen-
te, los nuevos compuestos de este invento son más activos en
5 la forma D del aminoácido que en la forma L ó en la forma DL.
La resolución de los ácidos racémicos, *D*-amino-*U* (2,3-metile
nodioxifenil)alcanóico en sus isómeros, ópticamente activos,
puede efectuarse por conversión a los derivados cloroacetamido
y su subsiguiente hidrólisis usando una preparación de acila
10 sa de riñón, de cerdo, como se ilustra en el Ejemplo 3, más -
abajo.

 En general los ácidos *D*-amino-*U* (2,3-metilenodioxi
fenil)alcanóicos están acoplados como sus equivalentes fun-
15 cionales en la forma de agentes aciladores para el grupo ami-
no primario de la mitad de ácido penicilánico. Derivados fun-
cionales, usados en la reacción de acoplamiento, incluyen los
haluros de acilo, anhídridos de ácido, anhídridos mixtos y -
particularmente aquellos anhídridos mixtos preparados de áci-
dos más fuertes. Adicionalmente, un aciuero ácido o un éster
20 o tioéster activo, tal como *p*-nitrofenol, tiofenol o ácido -
tioacético, pueden utilizarse.

 El símbolo B representa un grupo bloqueador del ti-
po usado, bien sea en síntesis de peptiuro o en alguna de las
25 numerosas síntesis de *D*-aminobencilpenicilina de la 2-fenil-
glicina. Grupos bloqueadores particularmente incluyen un pro-
tón como con la sal *D*-amino hidrocioruro. Alternativamente -
puede emplearse un *B*-aeto éster, tal como metil acetoacetato,
como metil acetoacetato, como se describe en la patente bri-
30 tánica, 1.123.333. El aminoácido bloqueado se convierte en -

1 un anhídrido mixto, como por ejemplo, con etil cloroformato
y después se condensa con un ácido 6-amonopenicilánico (III).
Preferentemente el grupo bloqueador B se selecciona del grupo
consistente en benciloxicarbonilo, carbometoxipropen-2-ilo, -
5 tricloroepoxicarbonilo, p-metoxicarbobenzoxi, p-nitrocarboben-
zoxi y la sal de ácido clorhídrico. Después de acoplar, estos
grupos bloqueadores se elimina, por procedimientos, bien cono-
cidos en la técnica, para producir los compuestos deseados del
presente invento. Así, por ejemplo, el grupo benciloxicarboni-
10 lo p-metoxicarbobenzoxi y p-nitrocarbobenzoxi pueden eliminar
se por hidrogenación catalítica. Obviamente también pueden -
usarse otros grupos bloqueadores por el grupo -amino y tales
grupos se estima que se encuentran dentro del alcance del pre-
sente invento.

15 Los ácidos libres -amino- -(2,3-metilenodioxofenil)
alcanóicos también pueden ser acoplados a ácido 6-aminopenici-
lánico (III) haciendo reaccionar inicialmente el ácido alca--
nóico con N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-carbonilditriazol o -
una carbodiimida, Carbodiimidias especialmente útiles incluyen
20 N,N'-díciclohexil-carbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida
o N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida.

El compuesto ácido 6-aminopenicilánico puede ser -
acoplado como un ácido libre. Preferentemente, sin embargo, -
el mismo se acopla en la forma de sales adecuadas o ésteres -
25 fácilmente hidrolizados. Las sales adecuadas incluyen las sa-
les de sodio o trialquilamonio, en que el grupo alquilo contie-
ne de 1 a 5 átomos de carbono. Esteres adecuados incluyen al-
gunos de aquellos ésteres descritos en la patente de EE.UU. -
30 número 3.284.451 o alguno de los silil ésteres descritos en -
la patente de EE.UU. nº 3.249.622. Siguiendo la reacción de -

1 acoplamiento, estos ésteres se eliminan generalmente para pro
ducir los productos de este invento. En general, la reacción
acopladora se conduce en presencia de un disolvente adecuado,
tal como acetona, dioxano, cloroformo, cloruro de etileno y -
5 tetrahidrofurano. En ciertos casos, pueden emplearse ventajo-
samente mezclas de agua y un disolvente de agua miscible. La
temperatura de la reacción acopladora varía de -30°C a 100°C
siendo la temperatura preferida en o ligeramente por debajo -
de la temperatura ambiente. El tiempo de reacción varía en al
10 gún lugar desde 15 minutos hasta 36 horas. Preferentemente se
emplea un periodo de 1 a 8 horas. Siguiendo la reacción de -
condensación, los productos se aislan y purifican usando pro-
cedimientos convencionales, bien conocidos por los expertos -
en la técnica.

15 Los compuestos de este invento incluyen los varios -
ésteres de ácido penicilánico, según se indican por el símbo-
lo R_1 . Los ésteres preferidos de este invento incluyen los és-
teres formiloximetilo, acetiloximetilo y pivaloiloximetilo. -
Estos ésteres son generalmente preparados condensando un áci-
20 do α -amino- ω (2,3-metilenodioxifenil)alcanóico de la fórmula -
(II) con el correspondiente éster 6-aminopenicilánico de la -
fórmula (III). Estos ésteres pueden ser preparados de acuerdo
con los procedimientos descritos por Binderup y otros, Journal
25 of Antibiotics 24, 767 (1971).

La presencia del grupo α -amino en los compuestos de
este invento tiene un efecto beneficioso para incrementar y -
mejorar el espectro de actividad antimicrobiana contra cier-
tos microorganismos gram-negativos. Adicionalmente, la presen-

30

1 cia del grupo γ -amino confiere ciertas características farmacológicamente deseables a la molécula, mejorando por ello su actividad oral.

5 Los nuevos compuestos del presente invento son oral y generalmente activos, teniendo buena actividad antibacteriana. Así son útiles como agentes antimicrobianos, teniendo un amplio espectro de actividad antimicrobiana en tubo de ensayo contra microorganismos de laboratorio normalizados, usados para seleccionar la actividad contra bacterias patógenas.

10 El espectro antibacteriano y la concentración inhibitoria mínima (MIC) de compuestos típicos del presente invento, se determinan por uno o varios métodos normalizados. Así, por ejemplo, diluciones en serie del compuesto, que se está ensayando, se hacen en tubos de caldo o en placas conteniendo medios de

15 agar. Series de tubos de caldo o placas de agar, conteniendo las diferentes concentraciones del compuesto de ensayo, se inoculan con los cultivos usados al determinar el espectro de actividad en el tubo de ensayo. Después de incubación durante

20 24 horas a 37°C, los tubos o placas de agar inoculados se examinan en su inhibición de crecimiento bacteriano para determinar el MIC.

25 Los compuestos de este invento poseen un amplio espectro de actividad antibacteriana, tanto contra organismos gram-positivos, como contra gram-negativos, como por ejemplo, *Diplococcus pneumoniae*, *Staphilococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* y *Salmonella Schottmuelleri*. Pueden usarse como agentes antibacterianos de una manera profiláctica, por ejemplo, en composiciones limpiadoras o desinfect

1 tadoras o de otro modo para combatir infecciones patógenas,
causadas por organismos, tales como aquellos arriba menciona
dos. En general pueden utilizarse de una manera similar a -
otras penicilinas. Así, por ejemplo, puede usarse un compues
5 to de la fórmula (I) en varias especies animales en una can-
tidad desde alrededor de 1 a 200 mg/kg diariamente, bien sea
oral o parenteralmente, en dosis simples o múltiples dividi-
das para tratar infecciones bacterianas. Hasta alrededor de
600 mg. de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal fisio
10 lógicamente aceptable de la misma, pueden incorporarse en -
una dosis oral, en una forma tal, como tabletas, cápsulas o
elixires o en una forma inyectable en un vehículo acuoso es-
téril, preparado de acuerdo con la práctica farmacéutica -
convencional. La alta actividad antibacteriana en tubo de en
15 sayo de los nuevos compuestos de este invento, no sólo los -
hace útiles como agentes farmacológicos en sí, sino que les
hace útiles como aditivos o piensos para animales, así como
aditivos para materiales, que están expuestos a deteriora- -
ción microbiana. Así, estos compuestos son también útiles -
20 por su efecto antibacteriano en jabones, champús y en composi-
ciones tópicas para el tratamiento de heridas y quemaduras.
Adicionalmente, estos compuestos son útiles en composiciones
limpiadoras o saneadoras para establos o equipos de lechería
en que pueden usarse concentraciones comprendiendo alrededor
25 de 0,01 a 1% de peso de tales compuestos, mezclados, suspen-
didos o disueltos en soportes convencionales, inertes, secos
o acuosos para aplicación por lavado o rociado.

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

1 cós:

EJEMPLO 1

2-(2,3-metilenodioxifenil)acetaldehido.

5 Una solución etérea de fenilitio (19,6 ml., 1,02 -
N) se añadió en un atmósfera de nitrógeno a una suspensión -
etérea de cloruro de trifenilmetoximetilfosfónio (6,84 g, 0,02
moles) preparado de acuerdo con el procedimiento de Levine, -
J. Am. Chem. Soc. 80, 6.150 (1958). La mezcla se calentó sua-
vemente con agitación hasta que la solución se hizo roja oscu-
10 ra. Una solución de 2,3-metilenodioxibenzaldehido (0,02 moles)
preparada de acuerdo con el procedimiento de Smidrkal y Troja
nek Z. Chemi. 1.973, 214, contenido en 40 ml. de éter se aña-
dió por adición a gotas a la arriba mencionada mezcla de reac-
ción durante un periodo de 15 minutos. La mezcla resultante -
15 se agitó durante 2 horas adicionales, se filtró y el filtrado
se lavó con éter adicional. El filtrado combinado y las lava-
duras se lavaron con agua y secaron sobre carbonato potásico
anhidro. El éter se eliminó por vía de evaporación y el acci-
te residual se destiló a 0,1 mm. usando una columna de Vi- -
20 greaux para obtener el vinil éter deseado. El vinil éter se -
agitó brevemente con aproximadamente 10 volúmenes de éter, que
habían sido previamente saturados con solución al 72% de áci-
do perclórico. La solución etérea se lavó con agua, se lavó -
25 con una solución diluida de bicarbonato, se secó sobre sulfa-
to de magnesio anhidro, se filtró y el éter se eliminó por eva-
poración. El aceite residual se destiló bajo alto vacío para
producir 2-(2,3-metilenodioxifenil)acetaldehido.

30 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento, pe-
ro sustituyendo 2-(2,3-metilenodioxifenil)acetaldehido por el

1 2,3-metilenodioxibenzaldehído, dió por resultado la formación de 3-(2,3-metilenodioxifenil)propionaldehído.

EJEMPLO 2

2,3-metilenodioxifenilglicina.

5 Una muestra de 2,3-metilenodioxibenzaldehído, preparada de acuerdo con el procedimiento de Smidrkal y Trojanek Z. Chem. 1973, 214, se convirtió al correspondiente derivado de Hidantoina de acuerdo con el procedimiento de Henze y Speer, J. 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 según se describió en J. Chem. Soc., 1944, 629 para producir la deseada 2,3-metilenodioxifenilglicina.

10

15 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento, pero sustituyendo 2-(2,3-metilenodioxifenil)acetaldehído y 3-(2,3-metilenodioxifenil)propionaldehído en lugar del 2,3-metilenodioxibenzaldehído, arriba indicado, dió por resultado la formación de 3-(2,3-metilenodioxifenil)amina y ácido 2-amino-4-(2,3-metilenodioxifenil)butírico, respectivamente.

20

EJEMPLO 3

D-2,3-metilenodioxifenilglicina.

25 D,L-2;3-metilenodioxifenilglicina se convirtió 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), el aminoácido cloroacetilado se suspendió en agua y el pH de la suspensión se ajustó a 7,5 con 2N hidróxido de litio. La solución se incubó a 37°C con una preparación de acilasa de ríñon de cerdo hasta que se completó la hidrólisis del L-esteroido-

30

1 mero. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5,0 y el L-
isómero, que se separó se eliminó por filtración. El pH del
filtrado se ajustó a 1,0 usando ácido clorhídrico concentrado
5 y el filtrado se extrajo con cloroformo. Los extractos combi-
nados de cloroformo se secaron sobre sulfato sódico anhidrido
y se evaporaron para producir el derivado cloroacetilo del -
isómero.D. El grupo cloroacetilo se eliminó por hidrólisis -
usando ácido clorhídrico diluido. El pH de la mezcla de hidro-
lisis se ajustó a 5,5 y la D-2,3-metilenodioxifenilglicina se
10 recogió por filtración.

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento las
mezclas racémicas de 3-(2,3-metilenodioxifenil)alanina y áci-
do 2-amino-4-(2,3-metilenodioxifenil)butírico se resolvieron
en sus isómeros D y L.

15

EJEMPLO 4

Sal de sodio de metil acetoacético éster anamina de D-2,3-me-
tibenodioxifenilglicina.

20

D-2,3-metilenodioxifenilglicina (2,0 moles) se di-
solvieron por calentamiento en una solución de 108 mg. de metó
xido de sodio (2,0 mmoles) en 4,3 ml. de metanol de grado de
reactivo. Se añadió metil acetoacetato (255 mg., 0,24 ml., -
2,20 mmoles) y la mezcla se hizo refluir durante 45 minutos.
El metanol se eliminó casi completamente al vacío. Se añadió
25 benceno (5 ml.) y se destiló hasta un pequeño volumen resi-
dual. La adición y destilación de benceno se repite de nuevo
para asegurar la eliminación completa de metanol y agua. La
deseada enamina de éstermetil acetoacético de D-2,3-metilen-
dioxifenilglicina, cristalizó durante la noche como la sal de
30 sodio del volumen residual de benceno, se filtró, lavó con

1 benceno y secó al vacío.

EJEMPLO 5

Ácido 6- \sqrt D-2-amino-2-(2,3-metilenodioxifenil)acetamido \sqrt penicilánico.

5 Una solución de 1,66 mmoles del compuesto ácido 6-aminopenicilánico y 0,23 ml. de trietilamina en 2,5 m. de agua se preparó, siendo el pH final 7,4. Se añadió acetona (0,85 -
ml.) y la solución se mantuvo a -10°C: Una solución de 469 mg de metilacetoacetato de enamina de ácido D-2-amino-2-(2,3-metileno-
10 lenodioxifenil)acético, sal sódica (1,72 mmoles), preparada - como en el ejemplo precedente, en 4,25 ml. de acetona, se enfrió a -20°C. Una microgota de N-metilmorfolina se añadió, se
15 guida de la lenta adición de 198 mg. de etil cloroformato - 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 solución clara se agitó durante 30 minutos a -10°C, se elevó a temperatura -
20 ambiente y aciduló con HCL diluido a un pH de 2,0 y con buena agitación mantenida a aquel nivel de pH durante 10 minutos. - La solución se extrajo con 5 ml. de xileno. La fase acuosa se dejó en capas con 5 ml. de acetona-metil isobutil cetona y el pH se ajustó a 5,0 con solución 1N de hidróxido sódico y se -
25 enfrió durante la noche. Los cristales resultantes se filtraron, lavaron con agua y secaron al aire para producir el deseado ácido 6- \sqrt D-2-amino-2-(2,3-metilenodioxifenil)acetamido \sqrt penicilánico.

EJEMPLO 6

30 Hidrocloruro de cloruro de 2,3-metilenodioxifenilalanilo.

1 El compuesto 2,3-metilenodioxifenilalanilo se trató
con cloruro de hidrógeno y pentacloruro fosforoso, de acuerdo
con el procedimiento descrito por Hartcastle y otros, J. Org.
Chem. 31,897 (1976) para la preparación de hidrócloruro de
5 cloruro de fenilglicilo para producir hidroccloruro de cloruro
de 2,3-metilenodioxifenilalanilo.

EJEMPLO 7

Acido 6- \sqrt 2-amino-3-(2,3-metilenodioxifenil)propionamido \sqrt peni-
cilánico.

10 A un lodo de 0,01 mol de ácido 6-aminopenicilánico
en 50 ml. de cloroformo se añadieron 4 ml. de N,O-bis-cri-me-
tilsililacetamida. La mezcla se agitó hasta que todo el sólido
se disolviera y se añadieron 0,02 moles de N,N-dimetilani-
lina. La solución se enfrió a 5°C y se añadió una porción de
15 0,01 mol de hidroccloruro de cloruro de 2,3-metilenodioxifenil-
alanilo. La mezcla se agitó a una temperatura de 5 a 10°C du-
rante aproximadamente 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno.
Se añadieron cincuenta mililitros de agua y el pH de la mez-
cla se llevó a 2,0 con una solución acuosa de bicarbonato só-
dico. La fase acuosa se separó, de coloró con carbón vegetal,
20 filtró, y el pH del filtrado se ajustó a 4,0 con solución di-
luida de hidróxido sódico. La solución resultante se refrige-
ró, y el producto deseado, que se formó, se separó por filtra-
ción, lavó con agua y acetona y secó al aire para producir
25 ácido 6- \sqrt 2-amino-3-(2,3-metilenodioxifenil)propionamido \sqrt peni-
cilánico.

30 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento, pe-
ro sustituyendo 2,3-metilenodioxifenilglicil hidroccloruro de
cloruro y el hidroccloruro de cloruro 2-amino-4-(2,3-metilen-

1 dioxifenil)butirilo dió por resultado la formación de ácido -
6- \int 2-amino-2-(2,3-metilenodioxifenil)acetamido \int penicilánico
y ácido 6- \int 2-amino-4-(2,3-metilenodioxifenil)butiramido \int peni-
cilánico.

5 EJEMPLO 8

Hidrocloruro de pivaloiloximetil 6- \int 2-amino-3-(2,3-metilenodioxifenil)propionamido \int penicilanato.

Hidrocloruro de pivaloiloximetil 6-aminopenicilana-
to (0,01 mol) se suspendió con suficiente agitación en 50 ml.
10 de cloroformo anhidro a una temperatura de alrededor de 0°C.
Se añadió bicarbonato sódico (2,2 gr.) seguido de la adición
de hidrocioruro de cloruro de 2,3-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.
15 El residuo se disolvió en agua y se liofilizó para producir -
el deseado hidrocloruro de pivaloiloximetil 6- \int 2-amino-3-(2,3-
metilenodioxifenil)propionamido \int penicilanato.

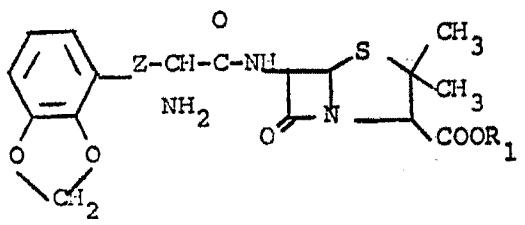
20 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento, pe-
ro sustituyendo hidrocloruro de formiloximetil 6-aminopenici-
lanato, hidrocloruro de acetiloximetil 6-aminopenicilanato e
hidrocloruro de propioniloximetil 6-aminopenicilanato por el
hidrocloruro de pivaloiloximetil 6-aminopenicilanato, arriba
indicado, dió por resultado la formación de hidrocloruro de -
formiloximetil 6- \int 2-amino-3-(2,3-metilenodioxifenil)propio-
25 namido \int penicilanato, hidrocloruro de acetiloximetil 6- \int 2-ami-
no-3-(2,3-metilenodioxifenil)propionamido \int penicilanato e hi-
drocloruro de propioniloximetil 6- \int 2-amino-3-(2,3-metilenodio-
xifenil)propionamido \int penicilanato, respectivamente.

30

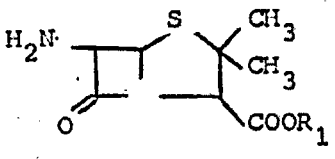
- N O T A -
=====

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

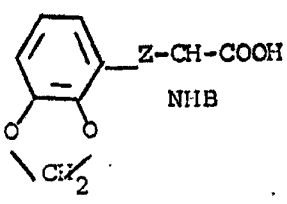
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 6- α -amino- ω (2,3-metilenodioxifenil)acilamido γ penicilánico teniendo la fórmula:



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 por que comprende las operaciones de condensar en solución un ácido 6-aminopenicilánico teniendo la fórmula:



en que R₁ es como se define arriba con un ácido α -amino- ω (2,3-metilenodioxifenil)alcanóico teniendo la fórmula:



en que Z es como se define arriba y B es un grupo bloqueador

1 seleccionado del grupo consistente en benciloxicarbonilo, car
bometoxipropen-2-ilo, tricloroepoxicarbonilo, p-metoxi-carbo-
benzoxi, p-nitrocarbобензоxi y la sal de ácido clorhídrico, o
5 con equivalentes funcionales de dicho ácido L-amino-W-(2,3-me-
tilenodioxifenil)alcanóico; siendo dicho equivalente funcional
un agente acilador de un grupo amino primario; condensado di-
cho ácido penicilánico y dicho ácido alcanóico o su derivado
funcional a una temperatura que alcanza desde -30°C hasta -
100°C y durante un período de tiempo, que alcanza desde 15 mi-
10 nutos hasta 36 horas; eliminando dicho grupo bloqueador y re-
cuperando del mismo el deseado producto.

2.- Procedimiento para la preparación de derivados
de ácido 6-L-amino-W-(2,3-metilenodioxifenil)acilamido/peni-
cilánico.

15 Según se describe y reivindica en la presentememo-
ria descriptiva y se ilustra con los dibujos adjuntos.

Consta la presente memoria de veintiuna hojas folia-
das y escritas a máquina por una sola de sus caras.

MADRID - 6 JUL 1976

20 CARLOS ROEB
P. P.

Fdez. Pedro ~~inlamoran~~

25

30