

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

IN.-



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

5 MAR 1979

11	NUMERO	476259	10	A 1
21	FECHA DE PRESENTACION	21-12-1.978		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
863,799	23-12-1.977	Estados Unidos
950.971	18-10-1.978	Estados Unidos
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO.		
71 SOLICITANTE (S)		
PFIZER INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
235 East 42nd Street, NEW YORK, New York, Estados Unidos		
72 INVENTOR (ES)		
Wayne Ernest Barth, de nacionalidad estadounidense, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

10

El 1,1-dióxido de ácido 6-aminopenicilánico, los ésteres del mismo fácilmente hidrolizables in vivo y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos son útiles para aumentar la eficacia de ciertos antibióticos de β -lactama contra ciertas bacterias productoras de β -lactamasa. Los derivados de 1,1-dióxido de ácido 6-aminopenicilánico protegidos por un grupo protector del carboxi convencional son útiles intermediarios para el 1,1-dióxido del ácido 6-aminopenicilánico y sus ésteres fácilmente hidrolizables in vivo.

15

20

25

COMPENDIO DE LA INVENCION

Una de las clases más conocidas y ampliamente utilizadas de agentes antibacterianos es la clase conocida como antibióticos de β -lactama. Estos compuestos se caracterizan por un núcleo constituido por un anillo de 2-azetidiona (β -lactama) fusionado a un anillo de tiazolidina o de dihidro-1,3-tiazina. Cuando el núcleo contiene un anillo de tiazolidina, habitualmente los compuestos se denominan genéricamente penicilinas mientras que cuando el núcleo contiene un anillo de dihidrotiazina, los compuestos son denominados cefalosporinas. Son ejemplos típicos de las penicilinas comúnmente utilizadas en la práctica clínica la benzilpenicilina (penicilina G), fenoximetilpenicilina (penicilina V), ampicilina y carbenicilina; son ejemplos típicos

1 de las cefalosporinas comunes la cefalotina, la cefalexina y la cefazolina.

5 Sin embargo, a pesar del extendido uso y amplia aceptación de los antibióticos de β -lactama como valiosos agentes quimioterapéuticos, presentan el importante inconveniente de que algunos de sus miembros no son activos contra ciertos microorganismos. Se cree que en muchos casos esta resistencia de un microorganismo particular a un antibiótico de β -lactama dado es debido a que el microorganismo produce
10 una β -lactamasa. Estas últimas sustancias son enzimas que escinden el anillo de β -lactama de las penicilinas y cefalosporinas para dar productos desprovistos de actividad antibacteriana. Sin embargo, ciertas sustancias son capaces de
15 inhibir las β -lactamasas y, cuando se utiliza un inhibidor de β -lactamasa en combinación con una penicilina o cefalosporina, puede aumentar o potenciar la eficacia antibacteriana de la penicilina o cefalosporina contra ciertos microorganismos. Se considera que hay un aumento de la eficacia antibacteriana cuando la actividad antibacteriana de una combinación de una sustancia inhibidora de β -lactamasa y un antibiótico de β -lactama es considerablemente mayor que la suma de las actividades antibacterianas de los componentes
20 individuales.

25 Esta invención se refiere al 1,1-dióxido del ácido 6-aminopenicilánico, un nuevo inhibidor de las β -lactamasas,

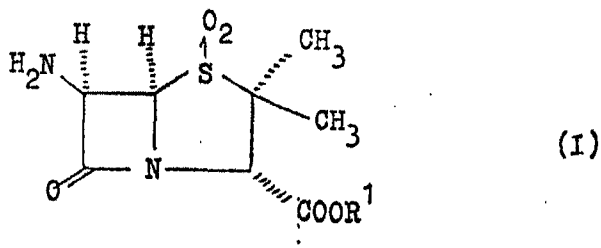
1 a sus ésteres fácilmente hidrolizables in vivo y a las sa-
les de estos compuestos así como a los derivados del 1,1-
dióxido del ácido 6-aminopenicilánico con un grupo protector
del carboxi. Estos últimos compuestos son útiles como inter-
5 mediarios químicos del 1,1-dióxido del ácido 6-aminopenici-
lánico y de sus ésteres.

En el volumen 76 (Enero a Junio de 1972) del Chemi-
cal Substances Index of Chemical Abstracts, aparece una en-
trada bajo el título "ácido 4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hepta-
10 no-2-carboxílico, 6-amino-3,3-dimetil-7-oxo, 4,4-dióxido".
Este último nombre es, naturalmente, otro nombre del 1,1-
dióxido del ácido 6-aminopenicilánico. El índice se refiere
al resumen n° 153.735n, que es un resumen de la patente ale-
mana publicada n° 2.140.119. Sin embargo, el resumen núm.
15 153.735n no hace ninguna referencia a ningún 1,1-dióxido de
penicilina. La patente alemana publicada n° 2.140.119 des-
cribe un nuevo procedimiento para la oxidación de deriva-
dos de penicilina (v.g. ácido 6-aminopenicilánico) al corres-
pondiente 1-óxido. Se indica que este último procedimiento
20 produce 1-óxidos de penicilina (v.g. 1-óxido de ácido 6-
aminopenicilánico) sin contaminar por los correspondientes
1,1-dióxidos (v.g. 1,1-dióxido del ácido 6-aminopenicilá-
nico). No se hace ninguna otra mención de los 1,1-dióxidos
de penicilina en la patente alemana publicada 2.140.119.

25 Los 1,1-dióxidos de bencilpenicilina, fenoximetilpe-

1 nicilina y ciertos ésteres de las mismas han sido descritos
en las patentes estadounidenses 3.197.466 y 3.536.698 y en
un artículo de Guddal y colaboradores, Tetrahedron Letters,
n° 9, 381 (1962). Harrison y colaboradores, en el Journal of
5 the Chemical Society (Londres), Perkin I, 1772 (1976), han
descrito varios 1,1-dióxidos de penicilina, incluidos el
1,1-dióxido de ftalimidopenicilinato de metilo y el 1,1-dióxi
do del 6,6-dibromopenicilinato de metilo. La patente estado-
unidense n° 3.544.581 describe el 1-óxido del ácido 6-amino-
10 penicilánico. Chaikovskaya y colaboradores, Antibiotiki 13,
155 (1968), indican que el 1,1-dióxido de bencilpenicilina es
inactivo cuando se determina su actividad inhibidora de β -lac
tamasa frente a E. coli.

De acuerdo con esta invención se proporcionan nuevos
15 compuestos de fórmula:



20 sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables
y sus sales básicas farmacéuticamente aceptables, donde R¹
está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno,
restos formadores de éster fácilmente hidrolizables in vivo
25 y grupos convencionales protectores de los grupos carboxi

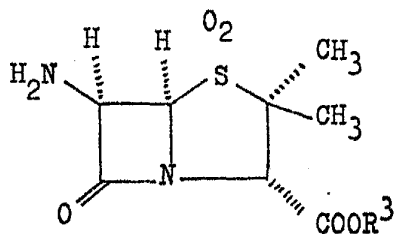
1 de la penicilina. El término "restos formadores de ésteres
fácilmente hidrolizables in vivo" se refiere aquí a los
restos de ésteres no tóxicos que son rápidamente eschadidos
en la sangre o los tejidos de los mamíferos para liberar el
5 correspondiente ácido libre (es decir, el compuesto de fór-
mula I donde R^1 es hidrógeno). Son ejemplos típicos de es-
tos restos formadores de éster fácilmente hidrolizables que
pueden ser utilizados para R^1 los grupos alcanoiloximetilo
de 3 a 7 átomos de carbono, 1-(alcanoiloxi)etilo de 4 a 8
10 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo de 5 a 9
átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo de 3 a 6 átomos
de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo de 4 a 7 átomos de
carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo de 5 a 8 átomos
de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo y γ -butirolac-
15 ton-4-ilo.

Los compuestos de fórmula I donde R^1 es hidrógeno
o un resto formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo
son útiles para potenciar la actividad antibacteriana de
los antibióticos de β -lactama. Estos compuestos de fórmula
20 I, donde R^1 es un grupo protector del carboxi, son útiles
como intermediarios químicos para el compuesto de fórmula I
donde R^1 es hidrógeno o un resto formador de éster fácilmen-
te hidrolizable in vivo. Un grupo protector del carboxi tí-
pico es el bencilo.

25 Así, los inhibidores de β -lactamasa de esta invención

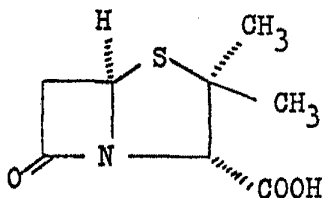
POOR
QUALITY

1 son los compuestos de fórmula:



5
10 y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sus sales básicas farmacéuticamente aceptables, donde R³ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y restos formadores de éster fácilmente hidrolizables in vivo.

15 Esta invención se refiere a los nuevos compuestos de fórmulas I y IA, a los que nos referiremos en esta memoria como derivados del ácido penicilánico, que están representados por la fórmula estructural:

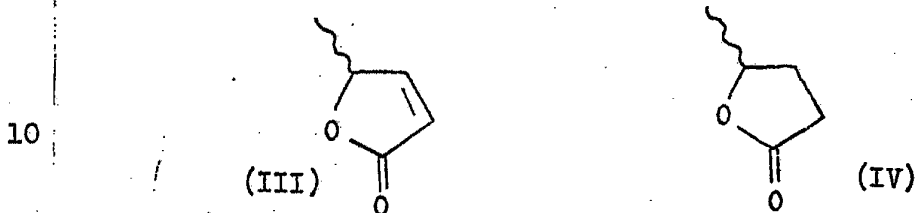


20 En la fórmula II, el enlace con línea discontinua de un sustituyente al núcleo bicíclico indica que el sustituyente está por debajo del plano del núcleo bicíclico. Se dice que este sustituyente se encuentra en la configuración α . Inversamente, el enlace de línea continua de un

25

1 sustituyente al núcleo bicíclico indica que el sustituyente
está unido sobre el plano del núcleo. Esta última configura-
ción se denomina configuración β .

5 Los términos 4-crotonolactonilo y γ -butirolacton-
4-ilo se refieren a las estructuras III y IV, respectiva-
mente. Las líneas onduladas denotan a cada uno de los dos
epímeros y mezclas de los mismos.

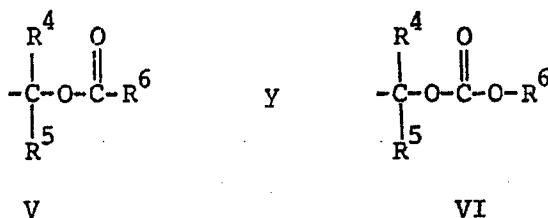


15 Como se ha indicado antes, los compuestos de esta
invención son los compuestos de fórmula I y las sales de adi-
ción de ácidos y de bases farmacéuticamente aceptables. Cuan-
do R^1 es un resto formador de éster fácilmente hidrolizable
in vivo en un compuesto de fórmula I, es un agrupamiento que
deriva nocionalmente de un alcohol de fórmula R^1-OH , de manera
que el radical $COOR^1$ en dicho compuesto de fórmula I represen-
ta un grupo éster. Además, R^1 es de un carácter tal que el
20 agrupamiento $COOR^1$ es fácilmente escindido in vivo para libe-
rar un grupo carboxi libre ($COOH$). Es decir, R^1 es un grupo
de un tipo tal que, cuando un compuesto de fórmula I donde
 R^1 es un resto formador de éster fácilmente hidrolizable
in vivo, se expone a la sangre o a los tejidos de los mamífe-
25 ros, se produce fácilmente el compuesto de fórmula I donde R^1

1 es hidrógeno. Estos grupos R¹ son muy conocidos en el cam-
po de las penicilinas. En la mayoría de los casos, mejoran
las características de absorción del compuesto de penici-
lina. Además, R¹ debe ser de un carácter tal que comunique
5 propiedades farmacéuticamente aceptables al compuesto de
fórmula I y libere fragmentos farmacéuticamente aceptables
cuando es escindido in vivo.

Como se ha indicado antes, los restos formadores de
ésteres fácilmente hidrolizables in vivo son muy conocidos
10 y rápidamente identificados por los expertos en el campo de
las penicilinas. Véase, por ejemplo, la patente alemana pu-
blicada n° 2.517.316. Son ejemplos típicos de estos grupos
R¹ los grupos 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, γ -butirolac-
ton-4-ilo y los grupos de fórmula:

15



20

donde R⁴ y R⁵ están cada uno de ellos seleccionados entre
el grupo formado por hidrógeno y alquilo de 1 o 2 átomos
de carbono y R⁶ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Sin
embargo, los grupos preferidos para R¹ son alcanoiloximetil-
lo de 3 a 7 átomos de carbono, 1-(alcanoiloxi)etilo de 4 a
8 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo de 5 a
25 9 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo de 3 a 6 áto-

1 mos de carbono, 1-(alcoxicarbonilo)etilo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarbonilo)etilo de 5 a 8 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo y γ -butirolacton-4-ilo.

5 Los ésteres del 1,1-dióxido del ácido 6-aminopenicilánico fácilmente hidrolizables in vivo también pueden denominarse bioprecusores del 1,1-dióxido del ácido 6-aminopenicilánico.

10 Esta invención se refiere a compuestos de fórmula I donde R^1 es hidrógeno, un resto formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo o un grupo convencional protector del carboxi. Cuando es un grupo protector, R^1 es cualquier grupo protector del carboxi convencionalmente empleado en el campo de las penicilinas y/o cefalosporinas para proteger los grupos carboxi de las posiciones 3 y 4 respectivamente. La identidad del grupo protector del carboxi no es crítica y son ejemplos típicos que pueden utilizarse los grupos tetrahidropirano, bencilo, bencilo sustituido (v.g. 4-nitrobencilo), bencilhidrido, 2,2,2-tricloroetilo, ter-butilo y fenacilo. Véanse además: patentes estadounidense 3.632.850 y 3.197.466; patente británica 1.041.985, Woodward y colaboradores, Journal of the American Chemical Society, 88, 852 (1966); Chauvette, Journal of Organic Chemistry, 36, 1259 (1971); Sheehan y colaboradores, Journal of Organic Chemistry, 29, 2006 (1964) y "Cephalosporins and Penicillins,

15

20

25

1 Chemistry and Biology", editado bajo la dirección de H.E. Flynn, Academic Press, Inc., 1972.

5 En un método de acuerdo con esta invención, el compuesto de fórmula I donde R^1 es hidrógeno se obtiene simplemente por separación del grupo protector de un compuesto de fórmula I donde R^1 es un grupo convencional protector del carboxi. Naturalmente, el grupo protector se separa por un método convencional para ese grupo específico, aunque deben seleccionarse condiciones que sean compatibles con el anillo de β -lactama. Las condiciones que son compatibles con el anillo de β -lactama son muy conocidas por los expertos en este campo.

10 Son grupos protectores especialmente útiles para R^1 el grupo bencilo y los grupos bencilo sustituidos, especialmente 4-nitrobencilo. El grupo bencilo y los grupos bencilo sustituidos pueden ser separados convenientemente por hidrogenación catalítica. En este caso, una solución en un disolvente inerte del compuesto de fórmula I donde R^1 es bencilo o bencilo sustituido se agita o sacude en atmósfera de hidrógeno o de hidrógeno mezclado con un diluyente inerte como nitrógeno o argon, en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador de hidrogenación. Los disolventes adecuados para esta hidrogenación son los alcoholes inferiores como metanol; los éteres como tetrahidrofurano y dioxano; los ésteres de bajo peso molecular como acetato de

15
20
25

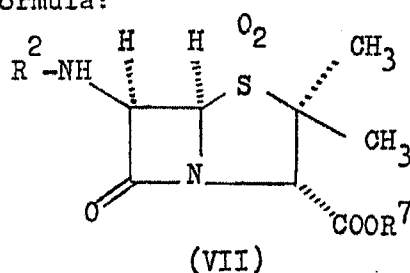
1 etilo y acetato de butilo; el agua y las mezclas de estos
disolventes. Sin embargo, es habitual elegir condiciones
bajo las cuales sea soluble el material de partida. La hi-
drogenación se realiza habitualmente a una temperatura com-
5 prendida entre unos 0 y unos 60°C y a una presión de 1 a
100 kg/cm² aproximadamente. Los catalizadores empleados en
esta reacción de hidrogenación son el tipo de agentes cono-
cidos en este campo para este tipo de transformación y son
ejemplos típicos los metales nobles como níquel, paladio,
10 platino y rodio. Habitualmente el catalizador se encuentra
en una proporción del 0,01 a 2,5 % en peso aproximadamente
y de preferencia alrededor de 0,1 a 1,0 % en peso, calcula-
do sobre el compuesto de fórmula I. Con frecuencia es con-
veniente suspender el catalizador en un soporte inerte; un
15 catalizador especialmente adecuado es el paladio suspendido
en un soporte inerte como el carbón. Además, es corriente
tamponar la mezcla de reacción para operar a un pH compren-
dido entre 4 y 9 aproximadamente y de preferencia entre 6
y 8. Comúnmente se utilizan los tampones de borato y fosfato.
20 La reacción dura típicamente alrededor de 1 hora, transcurri-
da la cual el compuesto de fórmula I donde R¹ es hidrógeno
se recupera simplemente por filtración seguida de separa-
ción del disolvente a vacío.

25 Otro grupo protector especialmente útil para R¹ es
el grupo 2,2,2-tricloroetilo. Este grupo puede ser separado

1 tratando el compuesto de fórmula I donde R^1 es 2,2,2-tri-
5 cloroetilo con cinc en polvo en ácido acético, ácido fór-
 mico o un tampón de fosfato, de acuerdo con métodos cono-
 cidos. Véase además: Woodward y colaboradores, Journal of
 the American Chemical Society, 88, 852 (1966); Pike y co-
 laboradores, Journal of Organic Chemistry, 34, 3552 (1969)
 y Just y colaboradores, Synthesis, 457 (1976).

 Si se desea, el compuesto de fórmula I donde R^1 es
10 hidrógeno puede ser purificado por métodos conocidos en es-
 te campo, por ejemplo por cristalización o cromatografía.

 Los compuestos de fórmula I donde R^1 es un grupo
 protector del carboxi pueden prepararse a partir de un com-
 puesto de fórmula:



 donde R^7 es un grupo convencional protector del carboxi
20 y R^2 es un grupo convencional protector del amino, mediante
 un procedimiento que implica sencillamente la separación
 de dicho grupo protector del amino. Pueden utilizarse di-
 versos grupos conocidos para proteger las funciones amino
 como R^2 . Los requisitos fundamentales que ha de cumplir R^2
25 son los siguientes: (i) el grupo debe reducir la nucleofi-

1 lidad de los átomos de nitrógeno a los cuales está unido
hasta tal punto que esencialmente no sea afectado durante
la oxidación del grupo sulfuro del anillo de tiazolidina
a un grupo sulfona y (ii) el grupo protector R^2 pueda ser.
5 separado en condiciones que no afecten adversamente al anillo de β -lactama del compuesto de fórmula I. Son ejemplos típicos de grupos protectores del amino para R^2 los grupos benciloxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo.

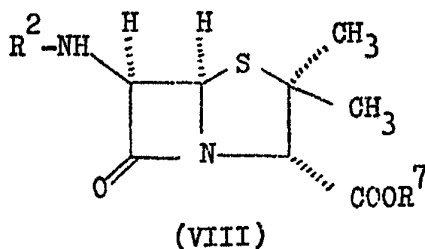
10 La separación del grupo protector R^2 de un compuesto de fórmula VII donde R^7 es un grupo convencional protector del carboxi y R^2 es benciloxicarbonilo, se realiza fácilmente mediante una reacción de hidrogenación convencional. Esta puede llevarse a cabo por el método antes descrito para separar el grupo bencilo o bencilo sustituido de un compuesto de fórmula I donde R^1 es bencilo o bencilo sustituido. Además, la separación del grupo tricloroetoxicarbonilo de un compuesto de fórmula VII, donde R^7 es un grupo convencional protector del carboxi y R^2 es tricloroetoxicarbonilo, puede realizarse por reducción con cinc en polvo. Las
15 condiciones antes descritas para separar el grupo tricloroetilo del compuesto de fórmula I donde R^1 es tricloroetilo pueden utilizarse para este fin.

20 Como observarán los expertos en este campo, cuando R^7 es bencilo o bencilo sustituido y R^2 es benciloxicarbonilo, es posible separar eficazmente R^7 y R^2 en una sola
25

POOR
QUALITY

1 etapa por hidrogenación, para producir el compuesto de
fórmula I donde R^1 es hidrógeno. Análogamente, R^7 como
tricloroetilo y R^2 como tricloroetoxicarbonilo pueden ser
5 separados eficazmente en una sola etapa de un compuesto de
fórmula VII por reducción con cinc en polvo, para formar
el compuesto de fórmula I donde R^1 es hidrógeno.

El compuesto de fórmula VII, donde R^7 es un grupo
convencional protector del carboxi y R^2 es un grupo conven-
cional protector del amino, puede prepararse a partir del
10 correspondiente compuesto de fórmula:

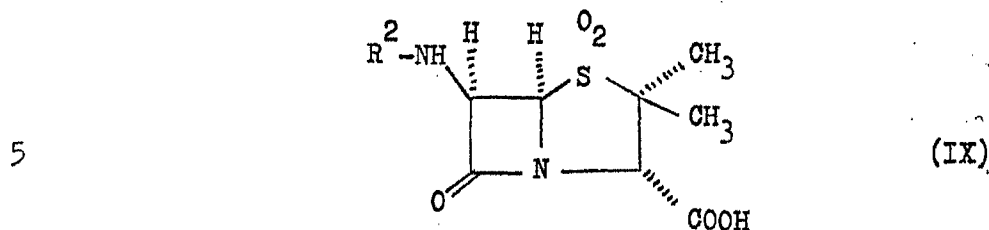


15 por oxidación. Para este proceso puede utilizarse una amplia
variedad de oxidantes conocidos para la oxidación de los
sulfuros a sulfonas. Sin embargo, son reactivos especial-
mente convenientes los permanganatos de metales alcalinos,
20 v.g. permanganato potásico, y los perácidos orgánicos, v.g.
ácido 3-cloroperbenzoico. Este último reactivo es un oxidan-
te especialmente adecuado.

Cuando un compuesto de fórmula VIII, donde R^7 y R^2
son los definidos anteriormente, se oxida al correspondiente
25 compuesto de fórmula VII empleando ácido 3-cloroperbenzoico,

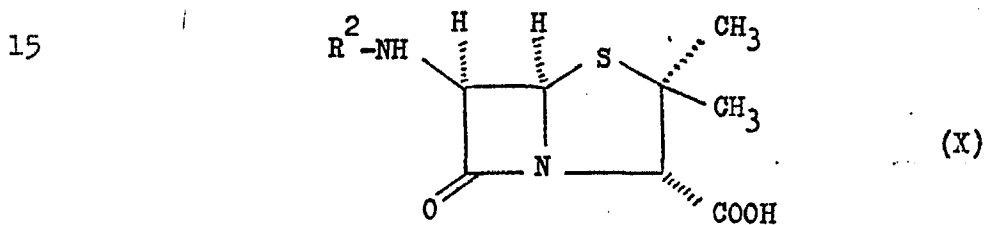
- 1 habitualmente la reacción se lleva a cabo tratando el compuesto de fórmula VIII con alrededor de 2 a 4 equivalentes molares, y preferiblemente alrededor de 2,2 equivalentes, del oxidante en un disolvente orgánico inerte a la reacción.
- 5 Los disolventes típicos son los hidrocarburos clorados como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano y los éteres como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano. Normalmente la reacción se lleva a cabo a una temperatura de unos 0 a unos 80°C y preferiblemente alrededor de 25°C.
- 10 A unos 25°C se emplean normalmente unos tiempos de reacción de 2 a 16 horas aproximadamente. Normalmente el producto se aísla separando el disolvente por evaporación a vacío. El producto puede ser purificado por métodos convencionales, muy conocidos en este campo.
- 15 Los compuestos de fórmula VIII son compuestos conocidos, que se preparan por procedimientos publicados, o son análogos de compuestos conocidos que se preparan por procedimientos análogos. En general, los compuestos de fórmula VIII se preparan simplemente enlazando los grupos protectores R^7 y R^2 al ácido 6-aminopenicilánico intermedio muy conocido. Los grupos
- 20 R^7 y R^2 pueden ser unidos por el método conocido para el grupo particular, teniendo en cuenta la estabilidad del sistema cíclico de β -lactama. En muchos casos, no es crítico el orden de unión de los grupos R^7 y R^2 .
- 25 Los compuestos de fórmula I donde R^1 es hidrógeno pue-

1 den prepararse separando el grupo protector R^2 de un com-
puesto de fórmula:



donde R^2 es un grupo convencional protector del amino.
El grupo R^2 se separa de la forma descrita anteriormente
10 para la separación de R^2 de un compuesto de fórmula VII.

Los compuestos de fórmula IX donde R^2 es un grupo
convencional protector del amino pueden prepararse por oxi-
dación de un compuesto de fórmula:



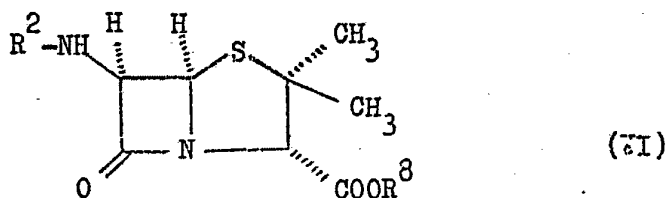
20 donde R^2 es un grupo convencional protector del amino. Esta
oxidación se lleva a cabo exactamente de la forma descrita
anteriormente para la oxidación de un compuesto de fórmula
VIII a VII.

25 Los compuestos de fórmula X se preparan a partir del
ácido 6-aminopenicilánico mediante la unión del grupo protec-

1 tor al mismo. El grupo protector se une de forma convencio-
 nal, teniendo en cuenta la labilidad del sistema cíclico de
 β-lactama.

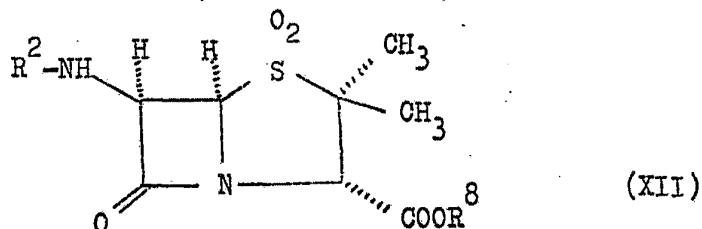
5 Los compuestos de fórmula I, donde R¹ es un resto for-
 mador de éster fácilmente hidrolizable in vivo pueden prepa-
 rarse a partir de un compuesto de fórmula X donde R² es un
 grupo convencional protector del amino, mediante una secuen-
 cia en tres etapas que consiste en: (a) esterificar el com-
 puesto de fórmula X para dar un compuesto de fórmula:

10



15 donde R² es el definido anteriormente y R⁸ es un resto for-
 mador de éster fácilmente hidrolizable in vivo; (b) oxidar el
 compuesto de fórmula XI para dar un compuesto de fórmula:

20



25

 donde R² y R⁸ son los definidos anteriormente y (c) separar
 el grupo protector R².

 La etapa (a) de la secuencia anterior, se realiza de

1 una forma que está determinada por la estructura exacta del
resto formador de éster pero el experto en este campo puede
seleccionar fácilmente el método apropiado. Cuando R¹ está
5 seleccionado entre el grupo formado por 3-ftalidilo, 4-cro-
tonolactonilo, γ-butirolacton-4-ilo y grupos de fórmulas V y
VI, donde R⁴, R⁵ y R⁶ son los definidos anteriormente, un mé-
todo conveniente consiste en alquilar el compuesto de fórmu-
la X con un haluro de 3-ftalidilo, un haluro de 4-crotonolac-
tonilo, un haluro de γ-butirolacton-4-ilo o un compuesto
10 de fórmula:



donde Q es halo y R⁴, R⁵ y R⁶ son los definidos anteriormente.
15 Los términos "haluro" y "halo" se refieren a los derivados de
cloro, bromo y yodo. La reacción se lleva a cabo convenientemente
disolviendo una sal de dicho compuesto de fórmula X
en un disolvente orgánico polar adecuado, como N,N-dimetilfor-
mamida y después agregando alrededor de un equivalente molar
20 del haluro. Cuando la reacción ha terminado prácticamente, el
producto se aísla por las técnicas habituales. Con frecuencia
es suficiente diluir simplemente el medio de reacción con un
exceso de agua y después extraer el producto en un disolvente
orgánico no miscible con agua y recuperar el mismo por eva-
25 poración del disolvente. Las sales del compuesto de fórmula X

1 que se utilizan normalmente son las sales de metales alcalinos, como las de sodio y potasio y las sales de aminas terciarias como trietilamina, etildiisopropilamina, N-etilpiperidina, N,N-dimetilanilina y N-metilmorfolina. La reacción
5 se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C aproximadamente y habitualmente alrededor de 25°C. El tiempo necesario para completar la reacción varía de acuerdo con diversos factores, tales como la concentración de las sustancias reaccionantes y la reactividad de los reactivos. Así,
10 cuando se considera el compuesto halogenado, el yoduro reacciona con más rapidez que el bromuro que a su vez reacciona más deprisa que el cloruro. De hecho, cuando se utiliza un compuesto clorado, algunas veces es ventajoso agregar hasta un equivalente molar de un yoduro metálico alcalino. El efecto es acelerar la reacción. Teniendo totalmente en cuenta
15 los factores anteriores, normalmente se utilizan unos tiempos de reacción de 1 a 24 horas aproximadamente.

La etapa (b) de la secuencia anterior implica la oxidación del compuesto XI a compuesto XII. Esta reacción se
20 lleva a cabo en la forma descrita anteriormente para la oxidación del compuesto VIII a compuesto VII.

La etapa (c) de la secuencia anterior implica la separación del grupo protector R². Este grupo protector R² se
25 separa de forma convencional. Por ejemplo, los grupos bencilo y bencilo sustituido pueden separarse por hidrogenación

1 catalítica, empleando el método antes descrito para la separación de estos grupos de un compuesto de fórmula I, donde R^1 es bencilo o bencilo sustituido, para formar el compuesto de fórmula I donde R^1 es hidrógeno.

5 El compuesto de fórmula I donde R^1 es hidrógeno es ácido y forma sales con los agentes básicos. Estas sales se consideran dentro de esta invención. Estas sales pueden prepararse por las técnicas habituales, tales como contacto de los componentes ácidos y básicos, habitualmente en una proporción estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o
10 parcialmente acuoso, según sea adecuado. Después se recuperan por filtración, por precipitación con un no disolvente seguido de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de las soluciones acuosas, por liofilización, según
15 se desee. Los agentes básicos que se emplean adecuadamente en la formación de sales pertenecen a los tipos orgánicos e inorgánicos y entre ellos se encuentran el amoníaco, las aminas orgánicas, los hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, hidruros y alcóxidos de metales alcalinos así como los hidróxidos,
20 carbonatos, hidruros y alcóxidos de metales alcalino-térreos. Son ejemplos representativos de estas bases las aminas primarias como n-propilamina, n-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina y octilamina; las aminas secundarias como dietilamina, morfolina, pirrolidina y piperidina; las aminas terciarias como trietilamina, N-etilpiperidina, N-metilmorfolina y
25

1 1,5-diazabicyclo [4.3.0]non-5-eno; los hidróxidos como hidró-
xido sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico e hidró-
xido bórico; los alcóxidos como etóxido sódico y etóxido po-
tásico; los hidruros como hidruro cálcico e hidruro sódico;
5 los carbonatos como carbonato potásico y carbonato sódico;
los bicarbonatos como bicarbonato sódico y bicarbonato potá-
sico; y las sales metálicas alcalinas de los ácidos grasos de
cadena larga como el 2-etilhexanoato sódico.

10 Las sales básicas preferidas de los compuestos de fór-
mula I donde R^1 es hidrógeno son las sales de sodio, potasio
y trietilamina.

15 Los compuestos de fórmula I son básicos y formarán
sales de adición de ácidos. Estas sales se encuentran dentro
de la invención y se preparan por las técnicas habituales
para los compuestos de penam. Son ejemplos de sales de adi-
ción de ácidos especialmente valiosas los hidrocioruros, hi-
drobromuros, fosfatos, percloratos, citratos, tartratos, pa-
moatos, glutaratos y 4-toluensulfonatos.

20 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de
fórmula IA, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son
inhibidores de las β -lactamasas microbianas y aumentan la
eficacia antibacteriana de los antibióticos de β -lactama
(penicilinas y cefalosporinas) contra muchos microorganismos
que producen una β -lactamasa. La forma en que el compuesto
25 de fórmula IA donde R^3 es hidrógeno aumenta la eficacia

1 in vitro de un antibiótico de β -lactama puede apreciarse
mediante referencia a los experimentos en los que se mide
la CMI (concentración mínima de inhibición) de un antibió-
tico dado solo y de el compuesto de fórmula IA solo. Estos
5 valores de la CMI se comparan después con los valores de la
CMI obtenidos con una combinación del antibiótico dado y el
compuesto de fórmula IA. Cuando la potencia antibacteriana
de la combinación es considerablemente mayor que la que ca-
bría predecir de las potencias de los compuestos individua-
10 les, se considera que constituye una potenciación de la acti-
vidad. Los valores de la CMI de las combinaciones se miden
utilizando el método descrito por Barry y Sabath en "Manual
of Clinical Microbiology", editado por Lenette, Spaulding y
Truant, segunda edición, 1974, American Society for Micro-
15 biology.

Por ejemplo, el 1,1-dióxido del ácido 6-aminopeniciláni-
co, sus ésteres fácilmente hidrolizables in vivo y sus sales
farmacéuticamente aceptables aumentan la eficacia antibac-
teriana de la penicilina G contra las bacterias anaeróbicas,
20 como Bacteroides esp. y la eficacia de la ampicilina contra
las cepas resistentes de Staphilococcus aureus.

La capacidad de los compuestos de fórmula IA, donde
 R^3 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno
y restos formadores de éster fácilmente hidrolizables in vivo
25 y sales de los mismos, para aumentar la eficacia de un anti-

1 biótico β -lactámico contra ciertas bacterias productoras
de β -lactamasa los hace útiles para la co-administración con
ciertos antibióticos de β -lactama en el tratamiento de las
5 infecciones bacterianas en los mamíferos, especialmente el
hombre. En el tratamiento de una infección bacteriana, un
compuesto de fórmula IA puede mezclarse con el antibiótico
de β -lactama y los dos agentes administrarse simultáneamente.
Alternativamente, puede administrarse un compuesto de fórmu-
la IA como agente separado durante el tratamiento con un anti-
10 biótico de β -lactama.

Cuando se emplea un compuesto de fórmula IA o una sal
del mismo para aumentar la actividad antibacteriana de un
antibiótico de β -lactama, el compuesto de fórmula IA, o una
sal del mismo, puede administrarse sólo o, preferiblemente,
15 en formulación con vehículos y diluyentes farmacéuticos habi-
tuales. El compuesto de fórmula IA donde R^3 es hidrógeno y
sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser administra-
dos parenteralmente; los compuestos de fórmula IA donde R^3
es un resto formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo
20 y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser adminis-
trados por vía oral y parenteral. La administración parente-
ral incluye la administración intramuscular, subcutánea, intra-
peritoneal e intravenosa.

Cuando se emplea un compuesto de fórmula IA en presencia
25 de un vehículo o diluyente, este vehículo o diluyente se se-

1 lecciona sobre la base de la forma de administración. Por
ejemplo, cuando se considera la forma oral de administra-
ción, el compuesto de fórmula IA, o una sal del mismo, pue-
de utilizarse en forma de tabletas, cápsulas, píldoras,
5 trochas, polvos, jarabes, elixires, soluciones y suspensio-
nes acuosas y similares, siguiendo la práctica farmacéutica
habitual. La relación proporcional de ingredientes activos
a vehículo dependerá naturalmente de la naturaleza químí-
ca, solubilidad, estabilidad y potencia de los ingredientes
10 activos así como de la dosis considerada. Sin embargo, pro-
bablemente estas composiciones farmacéuticas contienen alre-
dedor del 5 al 80 % de vehículo. En el caso de las tabletas
para uso oral, los vehículos comúnmente utilizados son la
lactosa, citrato sódico y las sales de ácido fosfórico. Nor-
malmente se emplean en las tabletas diversos desintegrantes
15 como almidón y agentes lubricantes como estearato magnési-
co, laurilsulfato sódico y talco. Para la administración
oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles son la lac-
tosa y los polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuan-
do se requieren suspensiones acuosas para uso oral, los in-
20 gredientes activos se combinan con agentes emulsionantes y
suspensores. Si se desea, pueden agregarse ciertos agentes
edulcorantes y/o aromatizantes. Para la administración pa-
renteral, que incluye la administración intramuscular, intra-
peritoneal, subcutánea e intravenosa, se preparan habitual-
25

1 mente soluciones estériles de los ingredientes activos y el pH de las soluciones se ajusta adecuadamente y tampona. Para uso intravenoso, la concentración total de solutos debe ser controlada para que la preparación resulte isotónica.

5 Aunque el médico que receta será el que decida en último lugar la dosis a utilizar en el hombre, la relación de las dosis diarias de un compuesto de fórmula IA, o una sal del mismo, y el antibiótico de β -lactama estará comprendida normalmente entre 1:3 y 3:1 aproximadamente. Además,
10 la dosis oral diaria de cada componente estará comprendida normalmente entre 10 y 200 mg por kg de peso corporal aproximadamente y la dosis parenteral diaria de cada componente estará comprendida normalmente entre 10 y 400 mg por kg de peso corporal aproximadamente. Sin embargo, estas cifras
15 son solamente ilustrativas y, en algunos casos, puede ser necesario utilizar dosis fuera de estos límites.

Los siguientes ejemplos se incluyen exclusivamente con fines ilustrativos. Los espectros infrarrojos (IR) se midieron en discos de bromuro potásico (discos de KBr) y las bandas de absorción de diagnóstico están indicadas en números
20 de ondas (cm^{-1}). El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) se midió a 60 MHz para soluciones en deuterocloroformo (CDCl_3) u óxido de deuterio (D_2O) y las posiciones de los picos están expresadas en partes por millón (ppm) campo abajo a partir de tetrametilsilano o 2,2-dimetil-2-silapentano-
25

1 5-sulfonato sódico. Se utilizaron las siguientes abrevia-
turas para los formas de los picos: s, singlete; d, doblete;
t, triplete; q, cuartete; m, multiplete.

EJEMPLO 1

5 1,1-Dióxido de 6-aminopenicilano sódico

A una suspensión de 4,7 g de paladio al 5 % en carbón
en 10 ml de agua se agrega una solución de 4,7 g de 1,1-di-
óxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de bencilo en
50 ml de acetato de etilo. La mezcla se hidrogena a una pre-
10 sión de 58-44 psig (4,1-3,1 kg/cm² manométricos) durante 15
minutos. Después se agregan a la mezcla 2,5 ml de hidróxido
sódico 2N y la mezcla resultante se filtra. Se separa la fa-
se acuosa, se ajusta el pH a 5,3 y después se liofiliza. Así
se obtienen 1,19 g del producto del título. El espectro IR
15 (disco de KBr) presenta absorciones a 1810, 1610, 1320 y
1120 cm⁻¹. El espectro de RMN (en D₂O) presenta absorciones
a 5,01 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,87 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,24 (s,
1H), 1,55 (s, 3H) y 1,42 (s, 3H) ppm.

EJEMPLO 2

20 1,1-Dióxido del ácido 6-aminopenicilánico

A una solución de 2,70 g (0,01 moles) de 1,1-dióxido
de 6-aminopenicilano sódico en 30 ml de agua se agregan
5 ml de ácido clorhídrico 2N. La mezcla se concentra a vacío
hasta volumen reducido y después el sólido que precipita se
25 recoge por filtración. Así se obtiene el zwitterion del

1 título.

EJEMPLO 3

1,1-Dióxido de 6-aminopenicilanoato de bencilo

5
10
15
A 1,23 g (2,4 milimoles) de 1,1-dióxido de 6-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)penicilanoato de bencilo en 20 ml de tetrahidrofurano se agregan 2,0 g de cinc en polvo seguidos de 4,0 ml de dihidrógeno-fosfato potásico 1M, agitando fuertemente. Se continúa agitando durante una hora y después se agregan otros 2,0 g de cinc en polvo y 4,0 ml de dihidrógeno-fosfato potásico 1M. Al cabo de una hora más de agitación se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se evapora a vacío, manteniendo un pH de 6,5 a 7,0. El residuo acuoso se diluye con una nueva cantidad de agua y después el producto se extrae con acetato de etilo. El acetato de etilo se lava con agua y después se seca empleando sulfato sódico. Por evaporación de la solución seca de acetato de etilo a vacío se obtiene el compuesto del título.

EJEMPLO 4

1,1-Dióxido del ácido 6-aminopenicilánico

20
25
Por hidrogenación del éster bencilico del 1,1-dióxido del ácido 6-aminopenicilánico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se obtiene la sal sódica del 1,1-dióxido del ácido 6-aminopenicilánico. La sal sódica puede convertirse en el correspondiente zwitterion por el procedimiento del Ejemplo 2.

1

EJEMPLO 5

Hidrocloruro de 1,1-dióxido de 6-aminopenicilano de bencilo

5 A una solución de 3,06 g (0,01 moles) de 1,1-dióxido de 6-aminopenicilano de bencilo en 30 ml de metanol se agregan 20 ml de cloruro de hidrógeno metanólico 0,5N. Después se separa el disolvente por evaporación a vacío para dar la sal del título.

EJEMPLO 6

1,1-Dióxido de 6-aminopenicilano de pivaloiloximetilo

10

A una suspensión de 2,0 g de paladio al 5 % en carbón en 20 ml de acetato de etilo se añade una solución de 2,0 g de 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de pivaloiloximetilo en 10 ml de acetato de etilo. La mezcla se sacude en atmósfera de hidrógeno a una presión de 15 unas 50 psig (3,5 kg/cm² manométricos) durante 30 minutos. Se filtra la mezcla y el disolvente se separa por evaporación a vacío para dar el compuesto del título.

15

El producto se redisuelve en un pequeño volumen de acetato de etilo y se agrega lentamente gota a gota una solución 20 0,5M de ácido 4-toluensulfónico. Así precipita la sal 4-toluensulfonato del compuesto del título que se recupera por filtración.

20

EJEMPLO 7

25 Separando el grupo benciloxicarbonilo de cada uno de los ésteres de ácido 6-benciloxicarbonilaminopenicilánico de

25

- 1 la Preparación 7 por hidrogenólisis, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se obtienen los siguientes compuestos:
- 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de 3-ftalidilo,
- 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de 4-crotonolactonilo,
- 5 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de γ -butirolacton-4-ilo,
- 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de acetoximetilo,
- 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de hexanoiloximetilo,
- 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de 1-(acetoxi)etilo,
- 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de 1-(isobutiriloxi)etilo,
- 10 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de 1-metil-1-(acetoxi)-
etilo,
- 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de 1-metil-1-(hexanoiloxi)-
etilo,
- 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de metoxicarboniloximetilo,
- 15 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de propoxicarboniloximetilo,
- 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de 1-(etoxicarboniloxi)-
etilo,
- 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de 1-(butoxicarboniloxi)-
etilo,
- 20 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de 1-metil-1-(metoxicarbonil
oxi)etilo,
- 1,1-dióxido de 6-aminopenicilinato de 1-metil-1-(isopropoxi-
carboniloxi)etilo.

1

PREPARACION 1

Acido 6-benciloxicarbonilaminopenicilánico

5 A una suspensión de 108 g de ácido 6-aminopenicilánico en 200 ml de agua se agrega una pequeña cantidad de hielo. La suspensión se agita mecánicamente en un baño de hielo mientras se ajusta el pH a 7,3 empleando hidróxido sódico 6N. A la mezcla así obtenida se agregan 200 ml de acetona más una pequeña cantidad de hielo adicional. A continuación se agregan 86 ml de cloroformiato de bencilo en acetona, en dos veces, con una distancia de unos 5 minutos aproximadamente. El pH se mantiene entre 6,5 y 7,0 por adición de más hidróxido sódico 6N. La mezcla se agita durante 10 45 minutos aproximadamente y después el pH se ajusta a 7,0. La mezcla de reacción se lava dos veces con acetato de etilo y después se agrega acetato de etilo limpio a la fase acuosa. El pH se ajusta a 2,7 y se separan las capas. La capa de acetato de etilo se lava con una solución de cloruro sódico, se seca empleando sulfato sódico anhidro y se evapora a vacío. Así se obtienen 188 g del producto del título 15 contaminado con una pequeña cantidad de disolvente. El espectro de RMN del producto (en $CDCl_3$) presenta absorciones 20 a 7,32 (s), 6,05-5,26 (m), 5,08 (s), 4,41 (s), 1,63 (s) y 1,54 (s) ppm.

25

1

PREPARACION 2

6-Benciloxicarbonilaminopenicilanato de bencilo

A una solución de 188 g de ácido 6-benciloxicarbonilaminopenicilánico (de la Preparación 1) en 300 ml de N,N-dimetilformamida se agregan 82,7 ml de diisopropiletilamina. Precipita un sólido y se agregan 100 ml adicionales de N,N-dimetilformamida. A esta mezcla se añaden después 57 ml de bromuro de bencilo y la mezcla resultante se agita durante la noche a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. El sólido que hay presente entonces se separa por filtración y se desprecia. El filtrado se divide en dos partes y cada parte se combina con 600 ml de agua y 500 ml de acetato de etilo. El pH se ajusta a 3,0 y las capas de acetato de etilo se separan y combinan. La solución combinada de acetato de etilo se lava con 500 ml de agua a pH 2,9. Después la solución de acetato de etilo se lava dos veces con 400 ml de agua ajustada a pH 8,1. Finalmente la solución de acetato de etilo se lava con 400 ml de una solución de cloruro sódico y se seca empleando sulfato sódico anhidro. Por evaporación de la solución seca a vacío se obtienen 230,7 g del compuesto del título en forma de aceite ambarino. El espectro de RMN del producto (en CDCl_3) muestra absorciones a 7,29 (s, 10H), 5,88-5,25 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 1,57 (s, 3H) y 1,38 (s, 3H) ppm.

25

1

PREPARACION 3

1,1-Dióxido de 6-benciloxycarbonilaminopenicilano de bencilo

5 A una solución de 217,8 g de 6-benciloxycarbonilamino-
penicilano de bencilo en 450 ml de cloruro de metileno se
añaden 250 g de ácido m-cloroperbenzoico agitando durante
un periodo de una hora. La mezcla de reacción se deja calen-
tar a la temperatura ambiente y se continúa agitando duran-
te la noche. En este momento el material sólido se separa
por filtración y se desprecia y el filtrado se evapora a
10 sequedad a vacío. El sólido resultante se reparte en 500 ml
de acetato de etilo y 500 ml de agua y el pH se ajusta a
7,4 empleando una solución saturada de bicarbonato sódico.
Se separa la capa de acetato de etilo y se agrega a 400 ml
de agua y el pH se ajusta a 8,2 con una solución saturada
15 de bicarbonato sódico. Así se forma una emulsión que se di-
vide en dos partes iguales. A cada una de las partes se agre-
gan 200 ml de una solución saturada de cloruro sódico y
200 ml de acetato de etilo. Con ello se rompe la emulsión y
las capas de acetato de etilo se separan y combinan. Las
20 soluciones combinadas de acetato de etilo se lavan con 200 ml
de una solución de cloruro sódico y se secan sobre sulfato
sódico anhidro. Por evaporación a vacío de la solución seca
de acetato de etilo se obtienen 168 g de producto crudo. Es-
te producto crudo se suspende en metanol y el material só-
25 lido se separa por filtración. Así se obtienen 70 g del pro-

1 ducto del título en forma prácticamente pura. Las aguas ma-
dres metanólicas se evaporan a sequedad y al residuo se
agrega una pequeña cantidad de metanol. Esta mezcla se
refrigera con lo que aparece una nueva cantidad de sólido.
5 Este sólido se recoge por filtración dando otros 7 g del
compuesto del título en forma prácticamente pura.

El espectro de RMN (en CDCl_3) presenta absorciones a
7,29 (s, 10H), 6,22 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 5,77 (dd, 1H, $J =$
4 Hz, $J_2 = 10$ Hz), 5,20-5,05 (m, 4H), 4,70 (d, 1H, $J = 4$ Hz),
10 4,48 (s, 1H), 1,49 (s, 3H) y 1,24 (s, 3H) ppm.

PREPARACION 4

6-Benciloxicarbonilaminopenicilanoato de pivaloiloximetilo

15 A una solución agitada de 3,50 g de ácido 6-benciloxi-
carbonilaminopenicilánico en 15 ml de N,N-dimetilformamida
se añaden 1,30 g de diisopropiletilamina seguidos de 1,55 g
de pivalato de clorometilo y 50 mg de yoduro sódico a unos
0°C. La mezcla de reacción se agita a unos 0°C durante 30
minutos y después a la temperatura ambiente durante 24 ho-
ras. Después la mezcla de reacción se diluye con acetato
20 de etilo y agua y el pH de la fase acuosa se ajusta a 7,5.
Se separa la capa de acetato de etilo y se lava tres veces
con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico.
Después se seca la solución de acetato de etilo empleando
sulfato sódico anhidro y se evapora a vacío para dar el com-
25 puesto del título.

1

PREPARACION 5

Por reacción del ácido 6-benciloxicarbonilaminopenicilánico con cloruro de 3-ftalidilo, cloruro de 4-crotonolactonilo, cloruro de γ -butirolacton-4-ilo o el cloruro de alcanoiloximetilo requerido, cloruro de 1-(alcanoiloxi)etilo, cloruro de 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo, cloruro de alcoxycarboniloximetilo, cloruro de 1-(alcoxycarboniloxi)etilo o cloruro de 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi)etilo, de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4, se obtienen los siguientes compuestos:

10

- 6-benciloxicarbonilaminopenicilanato de 3-ftalidilo,
- 6-benciloxicarbonilaminopenicilanato de 4-crotonolactonilo,
- 6-benciloxicarbonilaminopenicilanato de γ -butirolacton-4-ilo,
- 6-benciloxicarbonilaminopenicilanato de acetoximetilo,
- 15 6-benciloxicarbonilaminopenicilanato de hexanoiloximetilo,
- 6-benciloxicarbonilaminopenicilanato de 1-(acetoxi)etilo,
- 6-benciloxicarbonilaminopenicilanato de 1-(isobutiriloxi)etilo,
- 6-benciloxicarbonilaminopenicilanato de 1-metil-1-(acetoxi)etilo,
- 20 etilo,
- 6-benciloxicarbonilaminopenicilanato de 1-metil-1-(hexanoiloxi)etilo,
- 6-benciloxicarbonilaminopenicilanato de metoxycarboniloximetilo,
- 25 6-benciloxicarbonilaminopenicilanato de propoxycarboniloximetilo,
- metilo,

- 1 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de 1-(etiloxicarbonil-
oxi)etilo,
6-benciloxicarbonilaminopenicilano de 1-(butoxicarbonil-
oxi)etilo,
5 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de 1-metil-1-(metoxicar-
boniloxi)etilo y
6-benciloxicarbonilaminopenicilano de 1-metil-1-(isopropo-
xicarboniloxi)etilo,
respectivamente.

10

PREPARACION 6

1,1-Dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de pi-
valoiloximetilo

15

A 4,65 g de 6-benciloxicarbonilpenicilano de pivaloil-
oximetilo en 15 ml de diclorometano se añaden 4,00 g de áci-
do 3-cloroperbenzoico a 0°C. La mezcla de reacción se agi-
ta a 0°C durante una hora y después a 25°C durante 24 horas.
La materia sólida se separa por filtración y el filtrado se
evapora a vacío. El residuo se reparte en acetato de etilo y
agua a pH 7,5 y se separa la capa de acetato de etilo. Se
seca la capa de acetato de etilo y se concentra a sequedad
a vacío para dar el compuesto del título.

20

PREPARACION 7

Por oxidación de cada uno de los ésteres del ácido 6-
benciloxicarbonilpenicilánico de la Preparación 5 con ácido
3-cloroperbenzoico, de acuerdo con el procedimiento de la

25

- 1 Preparación 6, se obtienen los siguientes compuestos:
- 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de 3-ftalidilo,
- 5 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de 4-crotonolactonilo,
- Y 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de γ -butirilacton-4-ilo,
- 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de acetoximetilo,
- 10 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de hexanoiloximetilo,
- 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de 1-(acetoxi)etilo,
- 15 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de 1-(isobutiriloxi)etilo,
- 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de 1-metil-1-(acetoxi)etilo,
- 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de 1-metil-1-(hexanoiloxi)etilo,
- 20 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de metoxicarboniloximetilo,
- 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de propoxicarboniloximetilo,
- 25 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de 1-(etoxicarboniloxi)etilo,

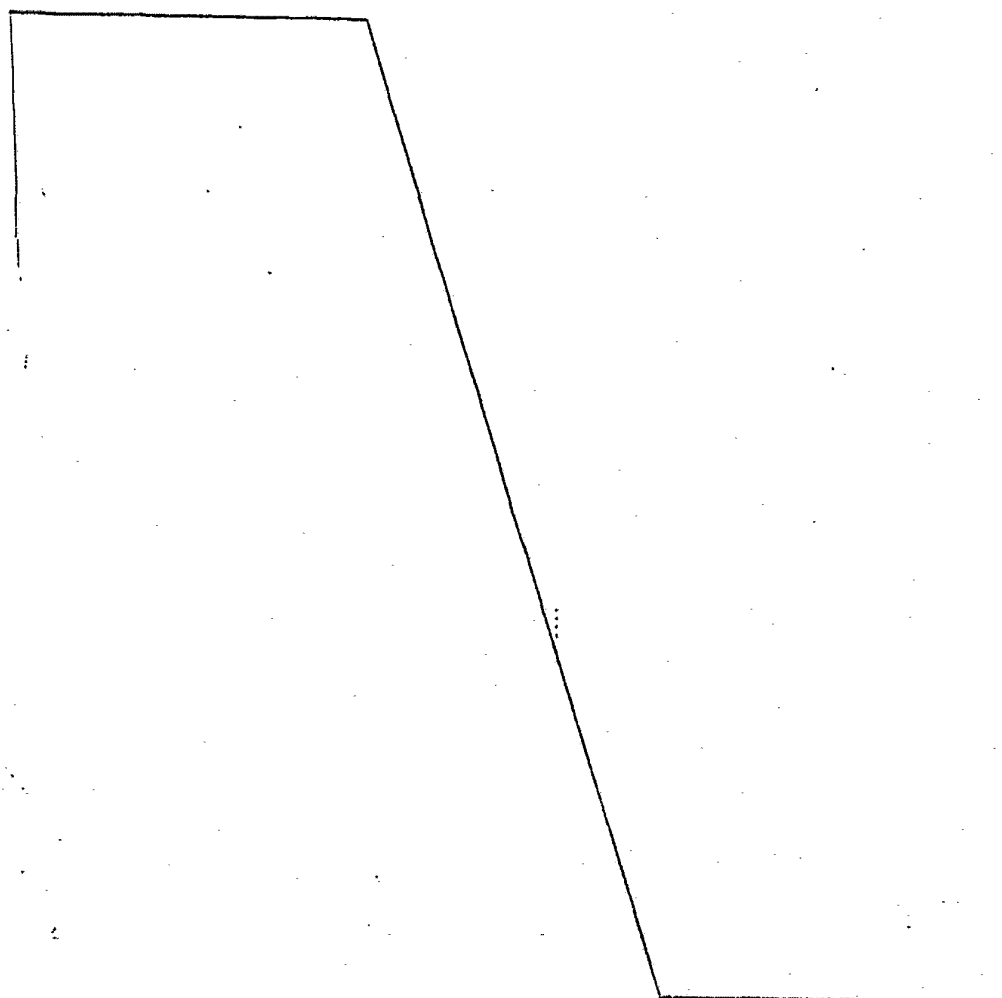
1 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de 1-(butoxicarbonilo)etilo,
1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de 1-metil-1-(metoxicarbonilo)etilo y
5 1,1-dióxido de 6-benciloxicarbonilaminopenicilano de 1-metil-1-(isopropoxicarbonilo)etilo,
respectivamente.

10

15

20

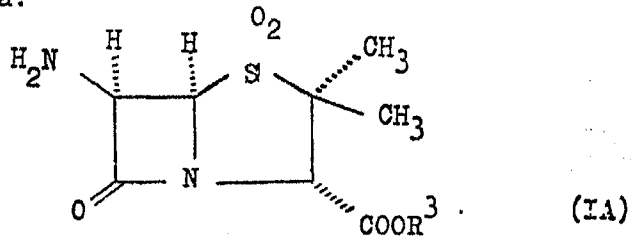
25



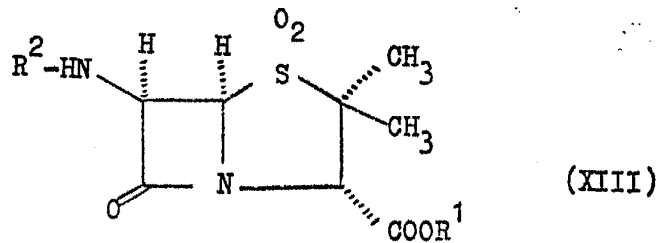
1 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta recaerá sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

5 1. Un procedimiento para la preparación de un compues-
to de fórmula:



15 o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables
o una sal de bases farmacéuticamente aceptables del mismo,
donde R³ está seleccionado entre el grupo formado por hidró-
geno y restos formadores de ésteres fácilmente hidrolizables
in vivo, cuyo procedimiento se caracteriza por separar el
grupo R² protector del amino de un compuesto de fórmula:



25 o de una sal del mismo, donde R¹ está seleccionado entre
el grupo formado por hidrógeno, restos formadores de ésteres

1 fácilmente hidrolizables in vivo y grupos convencionales
protectores del grupo carboxi de las penicilinas, si es ne-
cesario seguido de separación del grupo protector del car-
boxi y, si se desea, formación de una sal farmacéuticamente
5 aceptable por reacción con un ácido o una base.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, carac-
terizado porque R^1 es hidrógeno.

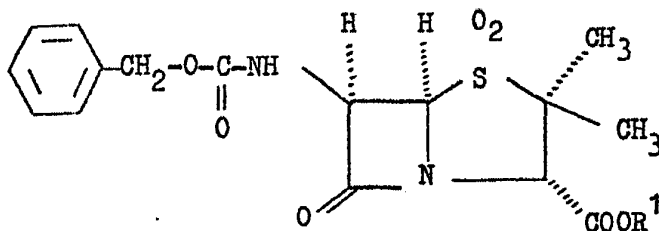
3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado porque R^1 está seleccionado entre el grupo for-
10 mado por alcanoiloximetilo de 3 a 7 átomos de carbono, 1-
(alcanoiloxi)etilo de 4 a 8 átomos de carbono, 1-metil-1-
(alcanoiloxi)etilo de 5 a 9 átomos de carbono, alcoxicarbo-
niloximetilo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarbonil-
oxi)etilo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicar-
15 boniloxi)etilo de 5 a 8 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-
crotonolactonilo y γ -butirolacton-4-ilo.

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1, 2 o 3, caracterizado porque R^2 está selec-
cionado entre el grupo formado por benciloxicarbonilo y
20 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo.

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^2 es benciloxicar-
bonilo y dicho benciloxicarbonilo se separa poniendo en con-
tacto con hidrógeno un compuesto de fórmula:

25

1



5

en un disolvente inerte, a una temperatura comprendida entre 0 y 60°C, a una presión comprendida entre 1 y 100 kg/cm², a un pH de 4 a 9 y en presencia de 0,01 a 2,5% en peso de un catalizador de hidrogenación.

10

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, caracterizado porque el catalizador de hidrogenación es paladio en carbón.

15

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO.

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

20

Madrid, 21 de Diciembre de 1.978

BERNARDO HUNGRIA
P.P.

25