

317624



Case 2057

317624

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO  
DEL ACIDO 6-AMINO-PENICILANICO", a favor de la firma suiza  
J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado del ácido 6-amino-penicilánico y de sus sales, así como a estas mismas substancias de utilidad quimioterapéutica.

- Las penicilinas, ya conocidas desde hace mucho tiempo, como la bencilpenicilina (= penicilina G) o la fenoximetil-penicilina (= penicilina V), se han acreditado extraordinariamente para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias grampositivas. Tienen sin embargo la desventaja de ser ineficaces contra las razas de Staphylococcus
- 5.
- 10.



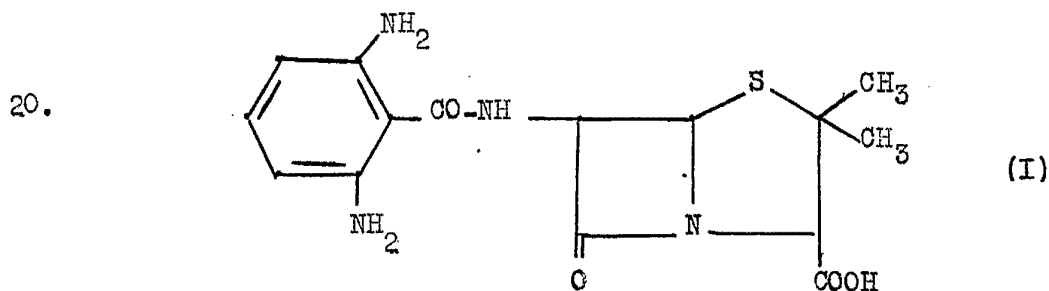
317624

aureus llamadas "penicilinoresistentes", que producen la enzima penicilinasa.

No obstante, desde que el ácido 6-amino-penicilánico se ha hecho asequible como estructura fundamental de

5. todas las penicilinas, se ha intentado hallar por vía semi-sintética nuevas penicilinas que sean eficaces contra las razas resistentes de *Staphylococcus aureus*. Muestra esta propiedad la 2,6-dimetoxifenilpenicilina (metecilina), entre otras, que desde hace algún tiempo se halla en el comercio.
10. Pero presenta el inconveniente de que no es resorbida en el tracto gastrointestinal, no es estable en presencia de ácido y tiene un espectro de acción restringido; por lo tanto, está limitada en su tipo de aplicación y en su extensión de empleo.

15. Ahora se ha descubierto, de manera sorprendente, que la 2,6-diaminofenil-penicilina de la fórmula I



25. y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas presenta

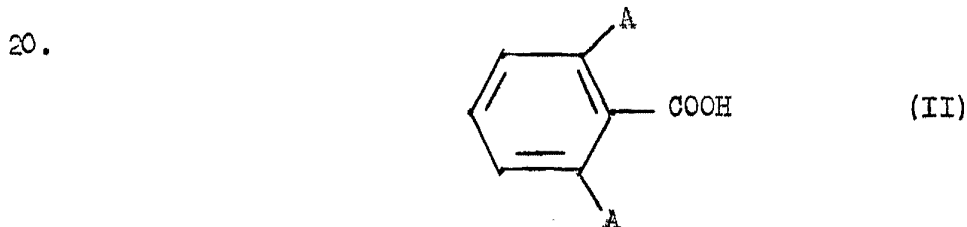


317624

excelente actividad antibacteriana contra las bacterias grampositivas y algunas gramnegativas.

5. La 2,6-diaminofenil-penicilina muestra un espectro de acción amplio, hasta ahora desconocido en las penicilinas, pues actúa, igual que la meticibina, contra los estafilococos resistentes, pero al mismo tiempo despliega actividad contra los gérmenes gramnegativos, tal como se conoce, por ejemplo, para la ampicilina. La ampicilina es ineficaz contra los estafilococos resistentes, y
10. la metecilina no afecta a los gérmenes gramnegativos.

15. La preparación de la 2,6-diaminofenil-penicilina y de sus sales se efectúa de manera ya conocida, pero en el acabado y en la formación de las sales se han de tener en cuenta las propiedades de ion anfótero del producto final. Se hace reaccionar ácido 6-amino-penicilánico, o una sal de éste, con un haluro, anhídrido o azida de ácido o un éster activado de un ácido de la fórmula general II



25. (donde A significa el grupo amino o una agrupación nitrogenada que, por medio de hidrógeno activado catalíticamente,

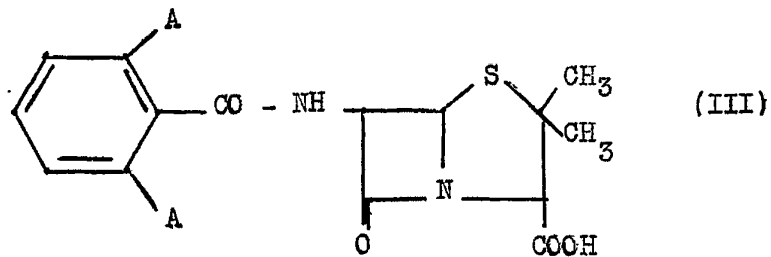


317624

puede convertirse en un grupo amino),

para formar un ácido 6-acilamino-penicilánico de la fórmula general III

5.



10.

(donde A tiene el significado ya expuesto)

y eventualmente se transforma este último o una sal suya, con conversión de la agrupación A en el grupo amino por medio de hidrógeno excitado catalíticamente, en la 2,6-diaminofenilpenicilina o respectivamente una sal monobásica de la misma.

15.

20.

Como ácidos de la fórmula general II cabe citar a título de ejemplos el ácido 2,6-nitro-benzoico, el ácido 2,6-diamino-benzoico y el ácido 2,6-bis-benciloxycarbonilamino-benzoico. Del conocido ácido que se cita en primer lugar se obtiene el ácido 2,6-diaminobenzoico, por ejemplo mediante hidrogenación en ácido clorhídrico diluido en presencia de catalizadores de carbón-platino. El

25.



317624

fiante éster bencílico de ácido clorofórmico en solución alcalino-acuosa, convirtiéndolo en ácido 2,6-bis-benciloxicarbonilamino-benzoico.

- Como compuestos para la introducción del radical de un ácido de la fórmula general II, son aptos en particular los haluros (de preferencia, cloruros y bromuros), los anhídridos y los anhídridos mixtos en presencia de agentes aceptores de ácido, los ácidos libres en presencia de agentes aceptores de agua, y asimismo las azidas y los ésteres activados, como por ejemplo el éster de p-nitrofenilo. En concepto de agentes aceptores de ácido entran particularmente en consideración en el procedimiento de este invento el bicarbonato, el carbonato o el hidróxido sódicos o potásicos en medio acuosoorgánico, así como las bases orgánicas terciarias, como la trietilamina o la piridina, en medio orgánico, por ejemplo en dioxano, tetrahidrofurano, acetona o cloroformo; y en concepto de agente aceptor de agua, por ejemplo la dicitclohexilcarbodiimida. Por anhídridos mixtos de ácido de la fórmula general II se entienden de una parte, por ejemplo, los anhídridos con ácidos alcohólicos inferiores, en particular el ácido acético, y de otra parte los anhídridos con semiésteres de ácido carbónico, como los obtenibles, por ejemplo, mediante reacción de ácidos de la fórmula general II con éster etílico, éster p-nitro-bencílico, éster isobutílico,
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.



317624

éster etílico o éster alílico de ácido clorofórmico.

El aislamiento de los productos de reacción de la fórmula general III aparte de los medios de reacción acuosoorgánicos u orgánicos se efectúa, por ejemplo, me-

5. diante dilución con agua, acidificación en frío hasta un pH apropiado y recogida, en un disolvente orgánico no miscible con agua, del ácido 6-acilamino-penicilánico segregado. Este puede extraerse de dicho disolvente con una solución acuosa, por ejemplo, de bicarbonato sódico o potásico, y la solución acuosa obtenida de sal sódica o potásica de ácido 6-acilamino-penicilánico evaporarse en vacío a temperaturas bajas, y de preferencia liofilizarse. Para la preparación de sales con bases orgánicas, por ejemplo con las que se mencionan más adelante, pueden hacerse
10. reaccionar, por ejemplo, estas últimas con los ácidos libres en disolventes orgánicos o reunirse en agua las sales alcalinas de los ácidos con sales de las bases orgánicas, por ejemplo los clorhidratos, y separarse y secarse las sales precipitadas.
15. Si A no está ya materializado por el grupo amino deseado en el producto final, se trata de una agrupación transformable en grupo amino por medio de hidrógeno activado catalíticamente, por ejemplo el grupo nitro, así como el grupo (hidrogenolizable por medio de hidrógeno activado) benciloxicarbonilamino. Dado que en la hidro-
- 20.
- 25.

317624



- generación catalítica, a causa de la introducción de dos grupos aminos en un ácido carboxílico, se origina un ión anfótero, es a veces ventajoso efectuar ya en la etapa del producto intermedio de la fórmula general III tanto
5. una purificación (o sea exclusión de productos secundarios de la primera etapa) lo más amplia posible, como la formación definitiva de la sal. En consecuencia, se hidrogena (por ejemplo, en solución acuosa) una sal lo más pura posible de un ácido de la fórmula general III con la base
  10. cuyo catión se desea en la materia final. La hidrogenación se efectúa, por ejemplo, en presencia de catalizadores de metal noble, como carbón paladiado al 5-50%, a la temperatura ambiente y con poca sobrepresión de hidrógeno. Después de la hidrogenación, se filtra y el filtrado se evapora
  15. en vacío a temperatura baja (de preferencia, se liofiliza). Pero también se puede hidrogenar el ácido libre, por ejemplo en un disolvente orgánico (como el butanol), y a continuación, o bien aislar la 2,6-diaminofenil-penicilina como tal, o bien precipitarla como sal por adición de una
  20. sal metálica soluble en butanol (como la sal potásica del ácido alfa-etil-caprónico) o de una base orgánica y, eventualmente, dilución con éter. Si A representa el grupo amino deseado en el producto final, se puede acilar el ácido 6-amino-penicilánico en disolventes orgánicos. Del producto
  25. puede precipitarse, de la manera que ya se ha expuesto,



317624

la sal potásica de 2,6-diaminofenil-penicilina.

- Las sales de 2,6-diaminofenil-penicilina preparables según este invento son, por ejemplo, la sal sódica, potásica, amónica, magnésica o cálcica o las sales de bases orgánicas, como dietilamina, trietilamina, dietanolamina, N-etil-dietanolamina-pirrolidina, piperidina, N-etil-piperidina, 1-(beta-hidroxi-etil)-piperidina, morfolina, procaina, bencilamina, dibencilamina, 1-fenil-propil-(2)-amina y otras aminas que se emplean con frecuencia para la preparación de sales de penicilina.

Los ejemplos que siguen explican el procedimiento de este invento, pero no constituyen en absoluto las únicas modalidades de realización. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

15.

EJEMPLO 1

- a) Se disuelve 1,0 g de ácido 2,6-dinitrobenzoico en 5 cc de cloruro de tionilo y se hierve en reflujo durante 30 minutos. Luego se evapora en vacío el exceso de cloruro de tionilo, se disuelve el residuo en benceno y se evapora otra vez. Se seca el residuo una hora en vacío y a continuación se emplea el cloruro de ácido bruto para la reacción siguiente.
- 20.
- b) Se suspenden 1,16 g de ácido 6-amino-penici-
- 25.



317624

- lánico al 86,1% en 30 cc de cloroformo anhidro y 2 cc de trietilamina y se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se filtra la solución y se enfría el filtrado hasta 0°. Luego se instila, en el curso de 5 minutos, el
5. cloruro de ácido disuelto en 100 cc de cloroformo y se agita la mezcla reaccional una hora a la temperatura ambiente. Se evapora la solución, de color amarillo claro y límpida, en el evaporador giratorio (temperatura del baño de agua, 35°) y se recoge el residuo en 30 cc de agua y 50 cc de
10. metil-isobutil-cetona. Se ajusta a 2,1 el pH de la porción acuosa, con ácido sulfúrico 10-n y agitando, y se separan las fases. Se extrae la capa acuosa con 5 cc de metil-isobutil-cetona, se combinan los extractos de metil-isobutil-cetona, se lavan con 20 cc de agua y se secan con
15. sulfato sódico. A continuación se extrae la solución de metil-isobutil-cetona con solución al 3% de bicarbonato sódico, en tal cantidad que la parte acuosa alcance el pH 6,8-7,0. Se separan las fases y se sacude la fase orgánica, una vez más, con 5 cc de agua. Las porciones acuosas
20. combinadas se lavan con 25 cc de éter y se eximen en el evaporador giratorio del éter disuelto. La solución que así se obtiene, límpida y casi incolora, de sal sódica de 2,6-dinitrofenilpenicilina se evapora, o respectivamente se liofiliza, a temperatura baja y en alto vacío. El pro-
25. ducto, un polvo blanco voluminoso, manifiesta en el espec-



317624

tro infrarrojo (bromuro potásico) una banda intensa en 5,65 micras, que es típica del anillo lactámico.

5. c) Reducción de los grupos nitro: Se disuelven 2,7 g de 2,6-dinitrofenil-penicilina, sal sódica, en 150 cc de agua destilada y se hidrogenan con 1,5 g de carbón paliado al 5%, a la temperatura ambiente y con poca sobrepresión de hidrógeno. Al cabo de 3 a 4 horas cesa la absorción de hidrógeno por completo. Hasta este punto se absorben 841 cc de hidrógeno. Se filtra y liofiliza la solución,
10. y queda la sal sódica de 2,6-diaminofenil-penicilina en forma de un polvo amorfo, de color gris claro. Este presenta en el espectro infrarrojo (KBr) la banda característica del anillo beta-lactámico en 5,65 micras.

15. d) Propiedades bacteriológicas de la sal sódica de 2,6-diaminofenil-penicilina obtenida según c)

La concentración inhibidora mínima para diversas razas de estafilococos es, en la prueba de incorporación:

20. (r = resistente, s = sensible a la penicilina G)
- 1 Raza de estafilococos
  - 2 Concentración en microgramos/cc

25. Las concentraciones inhibidoras mínimas contra dos gérmenes gramnegativos son, en la prueba de incor-



317624

poración en agar: contra el *Escherichia coli*, NCTC 86, 12,5 microgramos/cc; y contra el *Shigella flexneri* NCTC 8192, 3,12 microgramos/cc.

- Se inficieron intraperitonealmente unos ratones albinos con unos 350 millones de gérmenes vivos de *Staphylococcus aureus* de una raza muy resistente (Geigy 5001). 69 mg/kg de la sal sódica de la 2,6-diaminofenilpenicilina, aplicados intramuscularmente, pudieron curar la mitad de los animales ( $= CD_{50}$ ). La dosis máxima de penicilina G que se empleó (400 mg/kg) resultó ineficaz.

#### EJEMPLO 2

- Se suspenden 1,5 g de diclorhidrato de ácido 2,6-diaminobenzoico en 20 cc de acetona y 24 cc de dioxano y luego se trata la suspensión, a 0-5°, con 2,8 cc de trietilamina y 0,86 cc de éster isobutílico de ácido clorofórmico. Al cabo de 30 minutos de agitación a 0°, se filtra y el filtrado se junta a una solución de 2,11 g de sal trietilamónica de ácido 6-amino-penicilánico en 50 cc de cloroformo y 2 cc de trietilamina. Al cabo de 15 minutos de agitación a 0° y 45 minutos de agitación a 24°, se concentra en vacío de chorro de agua, se disuelve en 100 cc de n-butanol el residuo oleoso y se filtra. El filtrado amarillo se trata con un pequeño exceso de la cantidad calculada de potasio alfa-etil-caprónico y, si toda-



317624

vía no se precipita nada, se diluye con éter absoluto. La sal potásica de 2,6-diaminofenil-penicilina floclula gradualmente. Se la separa de las aguas madres en la centrifugadora y se la seca en vacío sobre pentóxido fosfórico.

5. El polvo gris (0,82 g) presenta en el espectro infrarrojo (KBr) las bandas características del beta-lactamo en 5,65 micras. Sus propiedades antibióticas son semejantes a las del producto que se ha descrito en el ejemplo 1.

10.

EJEMPLO 3

- 1,67 g de éster p-nitro-fenílico de ácido 2,6-dinitrobenzoico (preparado a base del cloruro de 2,6-dinitrobenzoilo citado en el ejemplo 1, a), y p-nitrofenol),
15. disueltos en 15 cc de cloroformo puro, se añaden a gotas a una solución, mantenida a 0°, de 1,59 g de sal trietilamónica de ácido 6-aminopenicilénico y 0,6 cc de trietilamina en 5 cc de cloroformo y a continuación se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de
20. centrar en el evaporador giratorio, se procede a un acabado análogo al del ejemplo 1, b), y se obtiene la 2,6-dinitrofenil-penicilina en forma de polvo amorfo blanco, tal como se ha descrito en el ejemplo 1.

25. El invento atañe además a nuevos agentes an-

317624



- tibacterianos. Estos contienen como materia activa la 2,6-diaminofenil-penicilina de la fórmula I o, por lo menos, una sal monobásica atóxica de ésta en una forma de aplicación acostumbrada para el uso oral, rectal, local o parenteral. Como sales atóxicas son aptas las formadas con bases inorgánicas y orgánicas farmacológicamente inocuas, o sea con bases que en las dosificaciones que entran en consideración no manifiestan ninguna acción fisiológica propia o bien ejercen una acción deseada (en las formas de aplicación parenteral, sobre todo una acción anestésica local). Por ejemplo, entran en consideración las sales con las bases que se han mencionado precedentemente.
- 5.
- 10.
- Las formas unitarias de dosificación para el uso peroral contienen como materia activa, de preferencia, entre 10% y 90% del ácido de la fórmula I o de una sal atóxica del mismo. Para su preparación, se combina la materia activa, por ejemplo, con materias de vehículo sólidas y pulverulentas, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones como el almidón de patata, el almidón de maíz o la amilopectina; polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente con adición de lubricantes, como estearato de magnesio o del calcio o polietilenglicoles (carbowaxes) de peso molecular apropiado, para formar pastillas o núcleos para grageas. Estos últimos se recubren, por ejemplo, con
- 15.
- 20.
- 25.

317624



- soluciones de azúcar concentradas, que además pueden contener, por ejemplo, goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes orgánicos, o mezclas de disolventes, de fácil volatilidad. A estas
5. coberturas pueden agregarse colorantes, por ejemplo para caracterizar dosis diferentes de materia activa.

- Como formas unitarias de dosificación para el uso rectal entran en consideración, por ejemplo, supositorios constituidos por una combinación de un ácido de la fórmula general I (o de una sal del mismo atóxica y apropiada) con un soporte graso neutro; o también cápsulas rectales de gelatina que contengan una combinación de la materia activa (o de una sal apropiada de ésta) con polietilenglicoles (carbowaxes) de peso molecular
10. apropiado.
- 15.

- Las ampollas secas para preparar soluciones acuosas (de preferencia, del 5 al 15%) para administración parenteral, en particular endovenosa, intramuscular o subcutánea, contienen una sal atóxica y soluble en agua del ácido de la fórmula I, eventualmente junto con agentes de estabilización apropiados y sustancias amortiguadoras apropiadas.
- 20.

- Como otras formas de aplicación cabe considerar, para el tratamiento local de las infecciones, las pomadas y los polvos. Estas formas de aplicación pueden pre-
- 25.



317624

pararse con empleo de las materias de vehículo, diluentes y materias coadyuvantes que suelen utilizarse para ello.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto explicar con mayor detalle la preparación de pastillas y grageas.

5.

EJEMPLO 4

Se mezclan 250 g de 2,6-diaminofenil-penicilina (o de su sal sódica o potásica) con 175,80 g de lactosa y 169,70 g de almidón de patata. Se humedece la mezcla con una solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico y se la granula pasándola por un tamiz. Después de secar, se mezclan 160 g de almidón de patata, 200 g de talco, 2,50 g de estearato de magnesio y 32 g de dióxido de silicio coloidal y se comprime la mezcla en unas 10000 pastillas de 100 mg de peso y 25 mg de contenido de materia activa cada una. Estas pastillas, si se quiere, se pueden proveer de muescas de fraccionamiento, para poder ajustar la dosificación más precisamente.

10.

15.

20.

EJEMPLO 5

A base de 250 g de materia activa, 175,90 g de lactosa y la solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico se prepara un granulado que, después de secado, se

25.



317624

- mezcla con 56,60 g de dióxido de silicio coloidal, 165 g de talco, 20 g de almidón de patata y 2,50 g de estearato de magnesio y se comprime en 10000 núcleos para grageas. Estos núcleos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 g de sacarosa cristalizada, 6 g de goma laca, 10 g de goma arábiga, 0,22 g de colorante y 1,5 g de dióxido de titanio y se secan. Las grageas obtenidas pesan cada una 120 mg y contienen cada una 25 mg de materia activa.
- 5.

- - - - -



1961

- 17 -

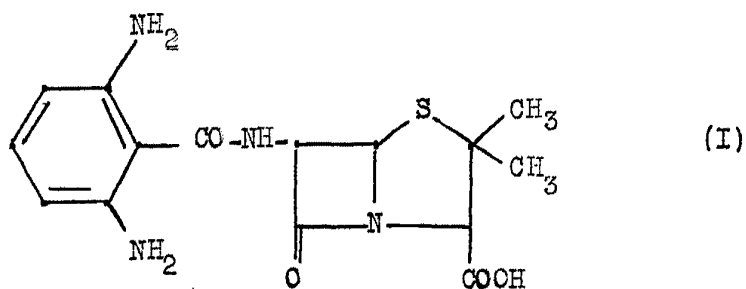
317624

## N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 12 256/64 del 21 de Septiembre de 1.964.

5. 1.- Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado del ácido 6-amino-penicilánico y de sus sales, caracterizado por prepararse 2,6-diaminofenil-penicilina de la fórmula I

10.

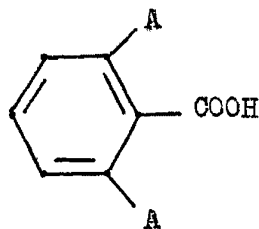


15.

haciendo reaccionar ácido 6-amino-penicilánico (o una sal de éste) con un haluro, anhídrido o azida de ácido o con un éster activado de un ácido de la fórmula general II



317624



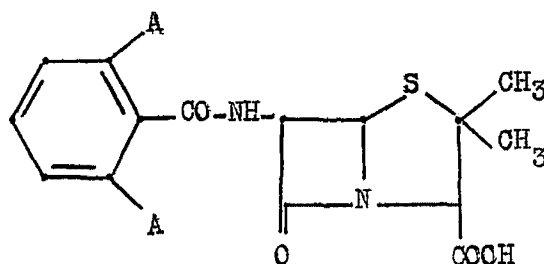
(II)

5.

(donde A significa el grupo amino o una agrupación nitrogenada que, por medio de hidrógeno activado catalíticamente, puede convertirse en un grupo amino),

10.

para formar un ácido 6-acilamino-penicilánico de la fórmula general III



(III)

15.

20.

(donde A tiene el significado expuesto antes)

y, eventualmente, convirtiendo este último (o una sal del mismo), con transformación de la agrupación A en el grupo amino por medio de hidrógeno excitado catalíticamente, en

25.

la 2,6-diaminofenil-penicilina o, respectivamente, una



317624

sal monobásica de ésta.

2.- Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado del ácido 6-amino-penicilánico.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 20 de Septiembre de 1.965

p. a. **JAIME ISERN**

p. p.