

333664



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

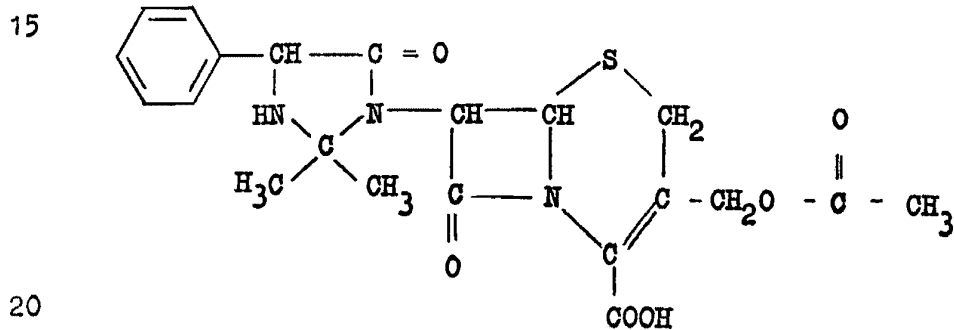
Solicitante: BRISTOL-MYERS COMPANY

Residencia: Thompson Road, East Syracuse, New York, EE.UU.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AGENTES ANTIBACTERIANOS"

PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense nº 509.627 del 24 noviembre de 1.965.

1 Este invento se refiere a nuevos compuestos sintéticos de valor como agentes antibacterianos, como suplementos nutritivos en la alimentación de animales, como
 5 agentes para el tratamiento de la mastitis en el ganado vacuno y como agentes terapéuticos en el ganado aviar y animales, incluido el hombre, para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y, más particularmente, se refiere a un ácido y a sus sales no tóxicas farmacológicamente
 10 aceptables, siendo dicho ácido el ácido 7-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinil)-3-acetoximetil-8-oxo-5-tiazadiazolidino-[4.2.0]oct-2-en-2-oico, que tiene la fórmula estructural



recibe el nombre vulgar de hetasporina y también puede ser denominado ácido 7-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinil)-cefalosporánico.

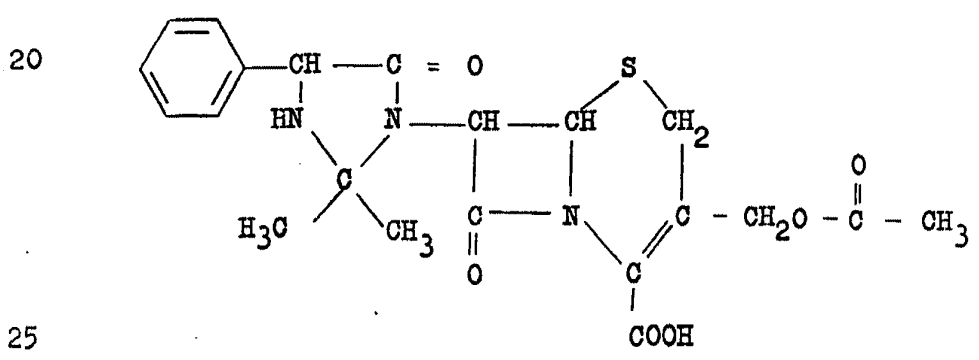
25 La preparación del compuesto comúnmente llamado ce-



22

1 faloglicina o ácido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-cefalos
poránico se describe, por ejemplo, en la patente británi
ca nº 985,747. Este compuesto presenta una elevada acti-
vidad in vitro contra las bacterias Gram-positivas y
5 Gram-negativas pero tiene el grave inconveniente de des-
componerse rápidamente en soluciones acuosas, como se in-
dica en la nota al pie 9 de Chauvette et al., J. Amer.
Chem. Soc. 84, 3401-3402 (1962) y en Wick y Boniece,
Applied Microbiology 13(2), 248-253 (Marzo 1965). Un ob-
10 jeto del presente invento es convertir la cefaloglicina
en un nuevo compuesto químico que sea altamente estable
en solución acuosa y al mismo tiempo que sea también no
tóxico y presente buenas características de absorción
por vía oral y alta actividad antibacteriana contra las
15 bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

Este objeto ha sido logrado mediante la provisión,
de acuerdo con el presente invento, de un procedimiento
para la preparación del compuesto de fórmula





1 y sus sales no tóxicas farmacológicamente aceptables;
cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar la ce-
faloglicina, o una sal de la misma, con un peso equimo-
lecular por lo menos de acetona en ausencia de cantida-
5 des sustanciales de agua, a un pH comprendido entre 5 y
9 y a una temperatura del orden de -20°C a $+ 50^{\circ}\text{C}$.

Las sales no tóxicas farmacológicamente acepta-
bles comprenden, por ejemplo, (1) sales no tóxicas far-
macológicamente aceptables del grupo ácido carboxílico
10 tales como las sales de sodio, potasio, calcio, alumi-
nio y amonio y sales no tóxicas de amonio sustituido
con aminas tales como trialquil(inferior)aminas, procaí-
na, dibencilamina, N-bencil- β -fenetilamina, 1-efenamina,
N,N'-dibenciletilediamina, deshidroabietilamina, N,N'-
15 bis-deshidroabietiletilediamina, N-alkuil(inferior)pi-
peridinas, tal como N-etilpiperidina y otras aminas que
han sido utilizadas para formar sales con la bencilpeni-
cilina; y (2) sales de adición con ácidos no tóxicas y
farmacológicamente aceptables (es decir sales del nitró-
20 geno básico) tales como (a) las sales de adición con
ácidos minerales tales como hidroclozuros, hidrobromu-
ros, hidroyoduros, sulfato, sulfamato, sulfonato, fosfa-
to, etc. y (b) las sales de adición con ácidos orgáni-
cos tales como el maleato, acetato, citrato, tartrato,
25 oxalato, succinato, benzoato, fumarato, malato, mande-



1 lato, ascorbato, β -naftalensulfonato, p-toluensulfona-
to y similares. También se incluyen los ésteres o ami-
das fácilmente hidrolizables de tales ácidos que pueden
ser convertidos en el ácido libre por hidrólisis quími-
5 ca o enzimática.

El carbono que lleva el grupo amino libre de la
cefaloglicina es un átomo de carbono asimétrico y por lo
tanto la cefaloglicina y también la hetasporina pueden
existir en dos formas isómeras ópticamente activas (los
10 diastereoisómeros D- y L-) así como en forma de mezcla
de ambas formas ópticamente activas, todas las cuales se
incluyen en el presente invento.

La hetasporina de este invento se prepara por reac-
ción de acetona con cefaloglicina. Aunque se produce un
15 cierto grado de reacción cualquiera que sea la propor-
ción molar de sustancias reaccionantes utilizada, para
obtener los máximos rendimientos es preferible usar un
exceso en moles de acetona. Aunque la reacción puede lle-
varse a cabo en cualquier disolvente orgánico inerte
20 (por ejemplo tetrahidrofurano, cloruro de metileno, di-
oxano o benceno), generalmente se prefiere realizarla
en un exceso de acetona como disolvente. Durante la reac-
ción se separa agua y por ello es preferible que el me-
dio de reacción no contenga una cantidad importante de
25 la misma. El pH de la mezcla de reacción debe estar com



1 prendido entre 5 y 9 aproximadamente, preferiblemente en
la zona alcalina. El pH puede ajustarse dentro de este
intervalo, si es necesario, mediante la adición de un pro
ducto alcalino tal como, por ejemplo, hidróxido sódico,
5 carbonato sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico,
hidróxido amónico, carbonato amónico, aminas orgánicas
(por ejemplo trietilamina), etc.

La temperatura no es un factor crítico durante la
reacción. La reacción transcurre satisfactoriamente a la
10 temperatura ambiente y puede acelerarse calentando.

El siguiente ejemplo ilustra la mejor forma consi-
derada para la puesta en práctica de esta invención pero
no es limitativo.

EJEMPLO

15 Acido 7-[D(-)-N-carbobenzoxi-2-fenilglicil]-cefa-
losporánico.- El anhídrido mixto de N-carbobenzoxi-D(-)-
2-fenilglicina se prepara disolviendo 6,00 g (21,0 mili-
moles) de este compuesto en 100 ml de tetrahidrofurano
seco, añadiendo 2,96 ml de trietilamina seca (21,0 mili-
20 moles), enfriando a -5°C , añadiendo 2,00 ml de cloroforma
to de etilo (21,0 milimoles) y agitando a -5°C durante
10 minutos. Sobre la pasta clara resultante se añade una
solución preparada de la forma siguiente: se suspenden
5,72 g (21,0 milimoles) de ácido 7-aminocefalosporánico
25 en 50 ml de agua y se añaden 1,5 ml de trietilamina, se-



1 guidos de 50 ml de tetrahydrofurano y más trietilamina
gota a gota hasta que el pH de la solución llega a 7,1
y solamente queda una pequeña cantidad del ácido de
partida sin disolver; a continuación la solución se
5 enfría a 3°C. La mezcla de reacción se agita a -5°C du
rante media hora y después se deja calentar hasta
+ 20°C durante 1 hora. Se diluye con 350 ml de agua y
se separan 110 ml de tetrahydrofurano húmedo por desti
lación a 35°C en un evaporador rotatorio. La mezcla ge
10 latinosa resultante resulta tener un pH de 6,0. Se sa
cude con 500 ml de acetato de etilo para dar una emul
sión estable y después se acidula a pH 2 con 10 ml de
ácido fosfórico al 42 %. El producto se extrae rápida
mente en acetato de etilo, se separan las capas y se
15 lava la fase acuosa dos veces más con porciones de
350 ml de acetato de etilo. Los extractos en acetato
de etilo combinados se lavan una vez con 300 ml de so
lución saturada de cloruro sódico, dos veces con por
ciones de 300 ml de agua, se secan brevemente sobre
20 sulfato sódico, se filtran y se evaporan a sequedad a
35°C. El residuo semi-cristalino se lava sobre el fil
tro con 200 ml de éter seco, se seca, se tamiza a tra
vés de un tamiz de 40 mallas y después se vuelve a la
var con 200 ml de éter seco dando 6,05 g (53,4 %) de
25 ácido 7-[D(-)-N-carbobenzoxi-2-fenilglicil]-cefalospo-



22

1 ránico en forma de polvo blanco cristalino, p.f. 143-
145°C. Su espectro infrarrojo en KBr se caracteriza por
las siguientes bandas de absorción: 3,02, NH; 5,60 a
5,66, β -lactama; 5,72 a 5,85, éster, uretano y carboni
5 los ácidos libres; 6,01, amida; 6,6, amida II; 8,0 a
8,2 micras, uretano y éster C-O-C; 14,4, fenilo monosus
tituído.

Acido 7-[D(-)-2-fenilglicil]-cefalosporánico.- En
una vasija a presión de 500 ml se disuelven 1,50 g de
10 ácido 7-[D(-)-N-carbobenzoxi-2-fenilglicil]-cefalosporá
nico en 15 ml de dioxano seguidos de 7,5 ml de agua,
4,5 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y 71
ml de agua en este orden, teniendo cuidado en cada adi-
ción de agitar vigorosamente de forma que el material
15 de partida permanezca en solución. Se lava la vasija con
nitrógeno y se añaden 1,50 g de paladio al 30 % en tie-
rra de diatomáceas. Se purga la vasija con hidrógeno y
se llena a una presión de 49,0 lb/pulgada cuadrada (3,4
kg/cm²). Se comienza a sacudir y se observa que la pre-
20 sión en la vasija desciende rápidamente a 42,5 lb/pulga-
da² (3,0 kg/cm²) durante 2,5 minutos aproximadamente, no
observándose nuevo descenso de la presión durante el
tiempo total de reducción de 5,00 minutos. La solución
se acidula inmediatamente a pH 2,0 con ácido clorhídri
25 co 6 N y se filtra para separar el catalizador, que se



1 lava con algunos mililitros de agua acidulada. El filtra
do se neutraliza hasta pH 3,65 con solución saturada de
bicarbonato sódico y se evapora a sequedad a 35°C en un
evaporador rotatorio. El producto crudo, ácido 7-[D(-)-
5 2-fenilglicil]-cefalosporánico (llamado también cefalo-
glicina), pesa 1,02 g y se demuestra que contiene el
45 % en peso de cloruro sódico. Por lo tanto el rendimien
to de producto deseado es de 0,57 g, 51 %. Su espectro in
frarrojo (KBr) tiene las siguientes bandas característi-
10 cas: 3,00 a 3,15, NH y NH₂; 5,69 a 5,77, β-lactama y
éster; 5,97, carbonilamida; 6,25 a 6,4, fenilo y car-
boxilato; 6,5, amida II; 14,4 micras, fenilo monosusti-
tuído.

Acido 7-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidi-
15 nil)-3-acetoximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicclo-[4.2.0]oct-
2-en-2-oico, sal de trietilamina.- Se cierra con un ta-
pón una mezcla de 3,92 g de ácido 7-[D(-)-2-fenilglicil]-
cefalosporánico (conteniendo el 50 % de cloruro sódico) y
0,69 ml de trietilamina seca en 69 ml de acetona anhidra
20 y se agita a 25°C durante 14,5 horas. El cloruro sódico
insoluble se separa por filtración, separando el disol-
vente del filtrado transparente, de color castaño claro,
en un evaporador rotatorio a 35°C. El residuo se evapora
de nuevo con unos 50 ml de acetato de etilo seco y se sa
25 ca del matraz lavando con 200 ml de éter seco. El produc



22 NOV

1 to cristalino, ligeramente higroscópico, (sal trietilamí
nica de hetasporina) pesa 2,40 g (90,5 % de rendimiento).
Una tentativa para determinar el punto de fusión indica
que se descompone gradualmente a cualquier temperatura su
5 perior a 100°C. Su espectro infrarrojo (KBr) tiene inten-
sas bandas a 2,95 (NH), 3,66, 3,75 y 4,02 (trietilamonio),
5,67 (β -lactama), 5,78 (éster), 5,86 y 5,91 (imidazoli-
dinona), 6,26 (carboxilato) y 7,12 micras (éster).

Análisis: Calculado para $C_{27}H_{38}N_4O_6S \cdot H_2O$: C, 57,42;
10 H, 7,14; N, 9,92. Encontrado: C, 57,34; H, 7,98; N, 9,85.

Acido 7-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinil)-
3-acetoximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo-[4.2.0] oct-2-en-
2-oico.- Se disuelven 2,40 g de la sal de trietilamina de
la hetasporina en 110 ml de agua, se filtra, se cubre con
15 110 ml de acetato de etilo y se acidula a pH 2 con ácido
fosfórico al 42 %. El ácido libre se extrae rápidamente
en el disolvente y la capa acuosa se extrae dos veces más
con porciones de 60 ml de acetato de etilo. Los extractos
combinados se lavan una vez con 50 ml de solución satura-
20 da de cloruro sódico y dos veces con porciones de 40 ml
de agua. La solución se seca brevemente sobre sulfato só-
dico, se filtra y se evapora, a 35°C, hasta unos 3 ml en
un evaporador rotatorio. La solución concentrada se dilu-
ye con éter de petróleo, p.e. 60-70°C, y se aísla por
25 filtración el producto sólido, hetasporina, 450 mg (ren-



22

1 dimiento 23,4 %). Su espectro infrarrojo (KBr) tiene las
siguientes bandas: 2,94 (NH y H₂O), 3,35 y 3,40 (CH alifá
tico), 4,0 (hidroxilo del grupo ácido), 5,62 (-lactama)
5 y una banda ancha centrada a 5,75 micras (incluye los gru
pos carbonilo del ácido libre, del éster y de imidazolidi
nona). El espectro infrarrojo demuestra la total ausen
cia de una banda de amida II en las proximidades de 6,5
micras. El espectro RMN de este producto en D₂O revela
solamente los protones esperados: 7,4 ppm, H aromático;
10 5,8 ppm NH, H₂O y OH ácido; 3,0 ppm, H de -lactama; 4,75
ppm, =C-CH₂-O; 5,0 ppm, N-CH(C₆H₅)C=O; 3,4 ppm, S-CH₂-;
2,0 ppm, CH₃C=O; 1,4 ppm, (CH₃)₂C.

Análisis: Calculado para C₂₁H₂₃N₃O₆· $\frac{1}{2}$ H₂O: C, 55,49; H, 5,32; N, 9,24; H₂O, 1,98. Encontrado: C, 55,37;
15 H, 5,37; N, 8,95; H₂O, 2,44.

La hetasporina preparada más arriba presenta in vitro las siguientes Concentraciones Mínimas de Inhibición: frente al S. aureus Smith alrededor de 1,0 mcg/ml, frente al S. aureus Bx-1633-2 resistente a la bencilpenicilina unos 6,2 mcg/ml, frente al S. enteritidis unos 3,1 mcg/ml, frente al S. typhosa unos 6,2 mcg/ml y frente al Shig. sonnei unos 3,1 mcg/ml. Por inyección intramuscular (i.m.) o administración por vía oral (p.o.) presenta, en ratones, los siguientes valores CD₅₀: unos 5,2
25 mg/kg i.m. y 6,8 mg/kg p.o. frente al Staph. aureus



1 Smith, unos 45 mg/kg i.m. y unos 26 mg/kg p.o. frente
al S. aureus Bx-1633-2 y unos 38 mg/kg p.o. frente al
S. enteritidis.

5 Aunque en la memoria que precede se han esta-
blecido y elaborado con detalles específicos varias
realizaciones de esta invención con fines ilustrativos,
resultará evidente para los expertos en la técnica que
esta invención es susceptible de otras realizaciones y
que muchos detalles pueden variarse dentro de amplios
10 límites sin apartarse del concepto básico ni del espí-
ritu y alcance de esta invención.

En resumen, la patente de invención que se soli-
cita recaerá sobre las siguientes:

15

20

25

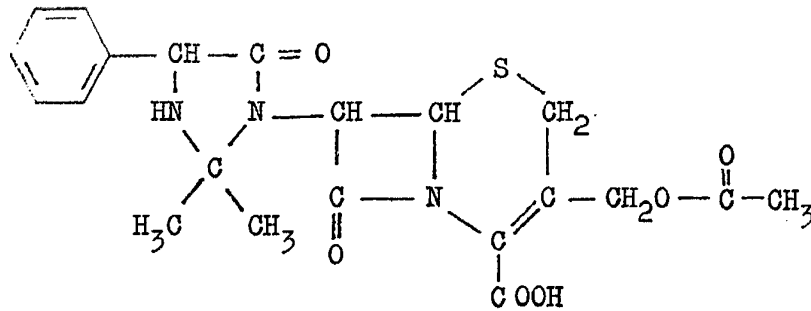


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de agentes antibacterianos de fórmula

5



10

y sus sales no tóxicas farmacológicamente aceptables; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar cefaloglicina, o una sal de acetona en ausencia de cantidades sustanciales de agua, a un pH comprendido entre 5 y 9 y a una temperatura del orden de -20°C a +50°C.

15

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el cual el disolvente es acetona.

3. 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 AGENTES ANTIBACTERIANOS".

20

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

25

Madrid, 22 noviembre 1.966

BERNARDO UNGRIA

P.P.