

PATENTE DE INVENCION

Le A 13 034-I-Sp.

411674

411674



F.C. 21-3-75

Int. Cl.: C07D / A61K

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPOSICIONES  
ANTIBACTERIALES.

*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en  
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos compuestos sintéticos que son valiosos como agentes antibacterianos, como aditivos para alimentos de animales y como agentes terapéuticos para aves y mamíferos, así como para seres humanos en el tratamiento de enfermedades.

5.

**POOR  
QUALITY**



5. enfermedades infecciosas provocadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas y particularmente por bacterias Klebsiella. Los agentes antibacterianos, tales como ampicilina (Patente norteamericana No. 2.985.648) comprobaron ser muy eficaces en la terapia de infecciones provocadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas. Los mismos, sin embargo, no son capaces de combatir eficazmente las infecciones de Klebsiella.

10. La carbenicilina (Patentes norteamericanas Nos. 3.142.673 y 3.282.926) es eficaz en seres humanos para combatir infecciones provocadas por bacterias Klebsiella, solamente si es administrada en una dosificación continuamente elevada, como la alcanzada tan solo por infusión.

15. La presente invención se refiere a tales ácidos 6-( $\alpha$ -3-acilureidoacetamido)-penicilánicos, en los cuales el átomo de hidrógeno del átomo de nitrógeno situado en la posición 3 está sustituido por otros radicales.

20. Ácidos 6-( $\alpha$ -3-acilureidoacetamido)-penicilánicos fueron descritos en las Patentes holandesas Nos. 69,01646 y 69,08909, en las Patentes norteamericanas Nos. 3.479.339, 3.483.188, 3.481.922 y en la Patente alemana exhibida No. 1.959.920, pero todos los ácidos 3-acilureidoacetamido-penicilánicos descritos y reivindicados en esas patentes tienen, a diferencia de aquellos de la presente invención, en el grupo acilureido en el átomo de nitrógeno situado en la posición 3 un átomo de hidrógeno. La existencia de este átomo de hidrógeno y la falta de otro sustituyente en este punto del grupo acilureido resultan en parte obligatoriamente del diferente camino de síntesis de estas penicilinas.

30. La presente invención se refiere a un procedimiento



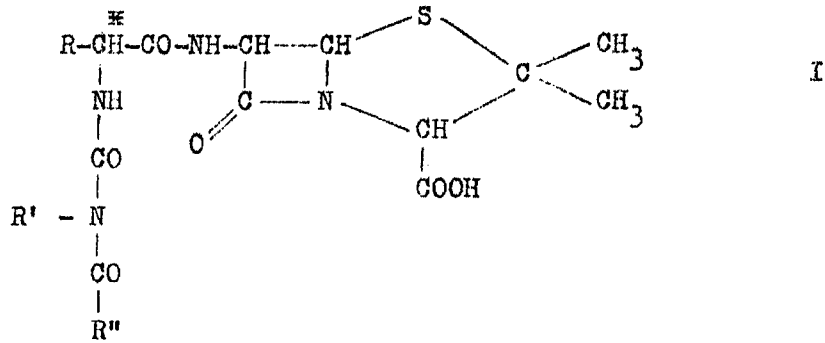
411674

para la producción de tales compuestos que, en el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas, particularmente por cepas de Klebsiella aerobacter, son capaces de prestar ayuda valiosa a baja dosificación, el cual es superior a los procedimientos conocidos de la literatura para la acilación de ácido 6-aminopenicilánico, si son aplicados para la producción de las penicilinas de acuerdo con la invención.

5.

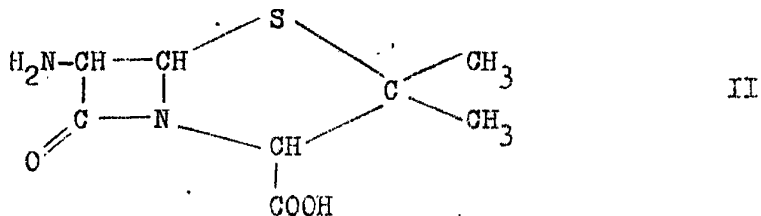
10.

Según la invención, se desarrolló ahora un procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula general



en la que R es fenilo, R' es metilo y R'' es metilo, presentándose estos compuestos de la citada fórmula general principal, en cuanto al centro de quiralidad C<sup>X</sup>, como uno de los dos posibles diastereómeros con la configuración R ó S ó como mezclas de estos dos diastereómeros, así como para producir las sales atóxicas farmacéuticamente tolerables, caracterizado porque ácido 6-aminopenicilánico de la fórmula general II

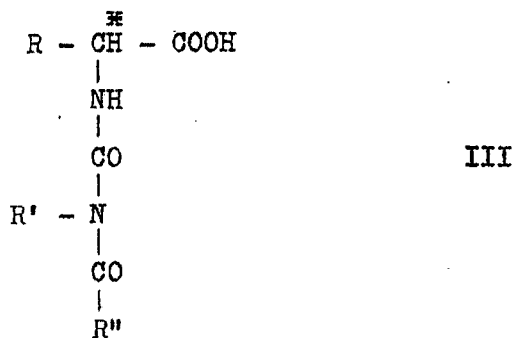
15.





411674

se hacen reaccionar con ácidos carboxílicos modificados en el grupo carboxilo de la fórmula general III



5. en la cual R, R' y R'' tienen los significados arriba indicados, en disolventes anhidros o acuosos, en presencia de una base.

10. A las sales atóxicas farmacéuticamente tolerables arriba mencionadas pertenecen sales del grupo carboxilo ácido, tal como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y sales de amonio y sales de amonio sustituidas atóxicas con aminas, tales como di- y trialquil(inferior)-aminas, procaina, dibencilamina, N,N'-dibenciletildiamina, N-bencil-( $\beta$ -feniletilamina, N-metil- y N-etilmorfolina, 1-efenamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dehidroabietildiamina, N-alkuil(inferior)-piperidina y otras aminas que fueron empleadas para la formación de sales de penicilinas.

20. En la reacción según el invento de los ácidos carboxílicos de la fórmula general III con ácido 6-aminopenicilánico, los ácidos carboxílicos modificados en el grupo carboxilo, preferiblemente en forma de una solución en un disolvente orgánico anhidro indiferente, son reunidos con una solución del ácido 6-aminopenicilánico en agua o disolventes orgánicos acuosos o anhidros en presencia de una base. Como disolventes para los ácidos carboxílicos modificados en el



grupo carboxílico son apropiados, por ejemplo para un medio de reacción acuoso, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y triamida de ácido hexametilfosfórico, y para un medio de reacción anhidro, preferiblemente cloruro de metileno y cloroformo.

5.

En la reacción según el invento, el ácido 6-aminopenicilánico es aplicado preferiblemente como solución de su sal con una base en agua o en una mezcla de agua con un disolvente miscible con agua o en un disolvente orgánico anhidro.

10.

Disolventes apropiados, además de agua, son, para un medio de reacción acuoso, preferiblemente acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, triamida de ácido hexametilfosfórico e isopropanol, y para un medio de reacción anhidro, además de los citados disolventes,

15.

preferiblemente cloruro de metileno y cloroformo. Para transformar el ácido 6-aminopenicilánico en la sal de una base, disuelta en un disolvente, pueden emplearse como bases para ello apropiadas, en el caso de una mezcla de reacción acuosa o conteniendo agua, por ejemplo, bases inorgánicas, tales como

20.

carbonato de sodio, hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio, los correspondientes compuestos de potasio y de calcio, óxido o carbonato de sodio o mezclas amortiguadoras, y en el caso de un medio de reacción anhidro, preferiblemente trietilamina, piridina, dietilamina, N-etilpiperidina ó N-etilmorfolina.

25.

La reacción según el invento de los ácidos carboxílicos de la fórmula general III en su forma modificada en el grupo carboxilo con el ácido 6-aminopenicilánico en un medio acuoso o conteniendo agua, puede ser realizada a un valor pH de preferiblemente 6,5 a 8,0 ó también a un valor pH de aproximadamente 3.

30.

411674



- Como en la mayoría de las reacciones químicas pueden aplicarse temperaturas más altas o más bajas que las indicadas en los ejemplos. Sin embargo, si uno excede demasiado de los valores ahí indicados, ocurrirán a un grado en aumento reacciones secundarias que reducen el rendimiento o afectan desventajosamente la pureza de los productos. Por otra parte, temperaturas excesivamente bajas reducen la velocidad de la reacción tan fuertemente que pueden producirse disminuciones del rendimiento. Por ello, para la reacción según el invento de los ácidos carboxílicos de la fórmula general III modificados en el grupo carboxilo con el ácido 6-aminopenicilánico, se prefieren temperaturas de reacción de  $-20^{\circ}$  a  $+30^{\circ}\text{C}$ . Tan solo en los casos, donde los ácidos carboxílicos modificados en el grupo carboxilo no son suficientemente estables o donde existe el peligro de producirse la racemización en un centro ópticamente activo situado en posición vecina al grupo carboxilo, puede ser conveniente trabajar preferiblemente a temperaturas de reacción inferiores a  $-20^{\circ}\text{C}$ . En la reacción según el invento de los ácidos carboxílicos de la fórmula general III modificados en el grupo carboxilo con el ácido 6-aminopenicilánico, pueden hacerse reaccionar los componentes de reacción en cantidades equimoleculares. Sin embargo, puede ser conveniente aplicar uno de los dos componentes de reacción en exceso para facilitar la purificación o la preparación en estado puro de la deseada penicilina. Así, por ejemplo, pueden aplicarse el ácido 6-aminopenicilánico con un exceso de 0,1 hasta aproximadamente 0,4 equivalentes molares y así puede lograrse un mejor aprovechamiento de los ácidos carboxílicos de la fórmula general III. En la elaboración de la mezcla de reacción y en el aislamiento de la penicilina, el ácido 6-amino
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.

411674



penicilánico eventualmente presente puede ser fácilmente eliminado debido a su buena solubilidad en ácidos minerales acuos. El ácido carboxílico (véase fórmula III) eventualmente presente, por otra parte, puede separarse tan solo mucho más difícilmente de la penicilina formada.

5.

La cantidad de las bases agregadas en la reacción según el invento de los ácidos carboxílicos modificados en el grupo carboxilo de la fórmula general III con el ácido 6-amino penicilánico, está fijada, por ejemplo por el deseado mantenimiento de un determinado valor pH. Donde una medición del pH o un ajuste del pH no se efectúan o, por falta de cantidades suficientes de agua en el diluyente, no son posibles o razonables, se agregan, bajo el empleo de un medio de reacción anhidro, aproximadamente 1,5 a 2,5 equivalentes molares de base.

10.

La elaboración de las mezclas de reacción preparadas para la producción de las penicilinas según el invento y de sus sales, procede generalmente en la forma conocida para penicilinas.

15.

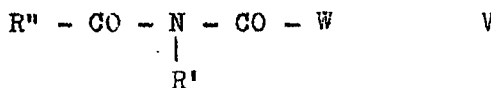
El ácido 6-aminopenicilánico aplicado en la presente invención, fué obtenido según métodos conocidos por desdoblamiento de penicilina G, ya sea por procesos de fermentación o sea por desdoblamiento químico (compárese Patente holandesa No. 67/13809). Los ácidos carboxílicos de la fórmula general III fueron preparados a partir de los amino-ácidos de la fórmula general IV

20.

25.



por reacción con los compuestos de la fórmula general





en donde R, R' y R'' se definen como anteriormente y W es halógeno.

5. Los compuestos de la fórmula general V, siempre que W sea halógeno, fueron obtenidos según procedimientos que están descritos en la Patente alemana Acta P 179 32 87.5, en la Patente alemana No. 1.259.871, en las Patentes norteamericanas Nos. 3.275.618 y 3.337.621 y en la Solicitud de Patente japonesa No. 12 921/64. Además, algunos de los compuestos de la fórmula general V, siempre que W signifique halógeno, fueron preparados a partir de las correspondientes amidas por tratamiento metálico con metil-litio en el nitrógeno de amida y por subsiguiente reacción con fosgeno.

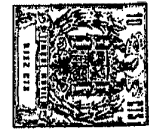
10.

15. Las penicilinas según el invento pueden ser obtenidas también a partir de los ácidos carboxílicos de la fórmula general III y del ácido 6-aminopenicilánico según los métodos usuales de la química de péptidos (compárese: E. Schröder, K. Lübke, The Peptides, Methods of Peptide Synthesis, Vol. I, páginas 76 a 128), pero tan solo en una forma menos ventajosa.

20. En el ensayo de obtener algunas penicilinas según el invento, por vía de los cloruros de ácidos preparados en la forma usual de los ácidos (fórmula general III) con cloruro de tionilo, y de ácido 6-aminopenicilánico, se obtiene una mezcla de varias penicilinas, entre las cuales no estaba o tan solo estaba presente en cantidad muy pequeña la penicilina buscada y obtenida por otra vía terminante ( a partir de ampicilina y el pertinente cloruro de ácido  $R''\text{-CO-N-CO-Cl}$ ;

R'

25. compárese fórmula general III). Esto resultó de la comparación de los espectros de bacterias "in vitro" y del cromatograma



de capa delgada. En el ensayo de obtener las penicilinas según el invento por vía de los anhídridos mixtos preparados en forma usual a partir de ácidos con éster etílico de ácido clorofórmico, y de ácido aminopenicilánico, la etoxicarbonilpenicilina podía aislarse tan solo con un rendimiento al 20 %.

5.

La eficacia quimioterapéutica de las nuevas penicilinas fué ensayada in vivo e in vitro. La determinación de los valores de inhibición in vitro (c.m.i. = concentración mínima de inhibición) fué efectuada en un medio líquido en el ensayo de series de diluciones en tubitos, efectuándose la lectura después de una incubación durante 24 horas a 37°C. La c.m.i. está indicada por el tubito exento de enturbiamiento en la serie de diluciones. Como medio de cultivo se utilizó un medio total de la siguiente composición:

10.

15.

Cuajo Lemco (OXOID)	10 g
peptona (DIFCO)	10 g
NaCl	3 g
D-(+)-dextrosa (MERCK)	10 g
amortiguador pH 7,4	1000 ml.

20.

El espectro de acción comprende bacterias gram-positivas y gram-negativas. La particular ventaja de las penicilinas según el invento, reside en que son eficaces tanto in vitro como también en el ensayo con animales contra bacterias de Klebsiella resistentes a penicilina y a carbenicilina. Además son combatidas especies de Pseudomonas resistentes a penicilina in vitro e in vivo. Las concentraciones necesarias para combatir las bacterias, son alcanzadas en el suero después de la administración parenteral.

25.

30.

El efecto generalmente excelente es logrado tanto con una administración única, como también con varias adminis-

411674



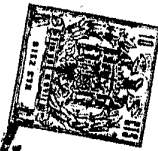
traciones. La resorción de las nuevas penicilinas procede muy rápidamente después de la administración subcutánea y los valores máximos son alcanzados dentro de 10 minutos. En la mayoría de los casos, la secreción procede con igual rapidez.

5. Las penicilinas según el invento son resistentes a ácidos. Quedan microbiológicamente activas a un pH = 1 durante más de una hora. Algunas de las nuevas penicilinas son excelentemente bien toleradas lo que se hace notar en forma particularmente manifiesta, por la dosis extremadamente elevada que es tolerada sin complicaciones en estos casos con una administración intravenosa en la vena de la cola de los animales.

10. Las penicilinas producidas según el procedimiento pueden ser administradas solas o formuladas en combinación con una sustancia de vehículo farmacéuticamente inofensiva según el modo operativo farmacéutico usual. Para la administración oral pueden ser dadas en forma de pastillas que pueden contener adicionalmente por ejemplo almidón, lactosa, ciertos tipos de arcilla, etc., o en forma de cápsulas, gotas o granulados, solas o conjuntamente con los mismos aditivos o
15. aditivos equivalentes. Además, pueden ser administradas en forma de jugos o suspensiones que pueden contener los correctivos de sabor usuales para tales fines o colorantes.

20. Además, las penicilinas producidas por el procedimiento según la invención, pueden ser aplicadas por administración parenteral, por ejemplo intramuscular, subcutánea o intravenosa, eventualmente por infusión de goteo continuo.
25. En el caso de la administración parenteral, ésta es efectuada de la mejor manera como solución estéril que puede contener todavía otros componentes de solución, tales como cloruro de sodio o glucosa para hacer isotónica la solución. Para prepa-
- 30.

411674



5. rar tales soluciones, pueden emplearse estas penicilinas como sustancias secas en ampollas. Para la administración oral y parenteral es adecuada una dosificación de 25.000 a 1.000.000 unid/kg del peso del cuerpo por día. Se la puede dar como dosis individual o como infusión de goteo continuo o bien distribuida sobre varias dosis.

10. Las sustancias se pueden emplear principalmente en forma parenteral no pudiendo sin embargo excluir totalmente que algún día se pueden encontrar preparados que permitan una aplicación oral. Con respecto a los preparados parenterales, se pueden emplear

15. 1) Ampollas inyectables de 0,5 g, ó bien 1,0 g, ó bien 2,0 g de sustancia. Se prepara preferentemente una solución al 10 %; se disuelven 0,5 g en 5 cc, 1,0 g en 10 cc y 2,0 g en 20 cc de agua para fines inyectables.

2) Ampollas de infusión de 5,0 g o bien 10,0 g. La infusión intravenosa se efectúa preferentemente en soluciones al 10 %, o bien al 20 %.

20. Los preparados pueden llevar incluidos, si es necesario, las soluciones de infusión usuales, tales como solución de NaCl fisiológica, solución de "Ringer" o peristona. También es posible su empleo en solución de glucosa, fructosa o lactato de sodio m/6.

25. 3) La aplicación intramuscular es posible en solución preferentemente al 30 %.

El siguiente ejemplo ha de explicar detalladamente la invención sin limitar la misma.

30. El contenido de  $\beta$ -lactama de las penicilinas fue determinado yodometricamente. Todas las sustancias aquí descritas mostraron un espectro IR correspondiente a su constituto-

411674



ción. La toma de los espectros NMR (de resonancia magnética nuclear) de las penicilinas procedió en solución de CD<sub>3</sub>OD; las señales indicadas en los ejemplos corresponden a la escala τ; concuerdan con la respectiva constitución.

- 5. En la calculación de los valores de análisis, se tomó en consideración el contenido de agua de las penicilinas.

EJEMPLO

D-α-(3-acetil-3-metilureido)-bencilpenicilina sódica

- 10. Se disolvió ácido D-α-(3-acetil-3-metilureido)-fenilacético (2,5 partes en peso) en acetona (40 partes en volumen) y la solución se enfrió a -40°C (solución A). Se disolvió cloruro de tetrametilcloroformamidinio (1,9 partes en peso) en diclorometano (40 partes en volumen), la solución se enfrió a -40°C y después se agregó o,o'-dietildifenilamina (2,3 partes en peso) (solución B). Seguidamente se reunieron las soluciones A y B (Mezcla C). Previamente se suspendió ácido 6-aminopenicilánido (2,4 partes en peso) en acetona acuosa al 80 % (40 partes en volumen), la suspensión se enfrió a -5°C, mediante ácido clorhídrico al 10 % y bajo agitación se ajustó a un pH de 1,0 y a continuación, mediante lejía sódica 2N, a un pH de 2,5. Seguidamente se agregó la mezcla C, bajo agitación, en porciones, en el transcurso de 5 minutos manteniéndose el pH en 2,5 (mediante lejía sódica 2N) y se siguió agitando durante una hora a un pH de 2,5 y -5°C. Para aislar la penicilina formada se llevó la mezcla de reacción a un pH de 7,0.
- 15.
- 20. Los disolventes orgánicos se retiraron en el evaporador rotativo. La solución acuosa restante se recubrió con acetato de etilo y después de agregar trocitos de hielo se ajustó bajo agitación a un pH de 1,5. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó durante 15 minutos a 0°C sobre MgSO<sub>4</sub>.
- 25.
- 30.



411674

y la sal sódica de la penicilina se precipitó mediante adición de una solución metanólica etérica de 2-etilhexanoato de sodio.

Rendimiento: 2,8 partes en peso

5. calculado (teniendo en consideración el contenido en H<sub>2</sub>O):

C 49,2 H 5,1 N 11,5 S 6,5; hallado: C 49,4 H 5,5

N 11,4 S 5,9

Señales RMN con  $\tau$  = 2,4-2,8 (5H), 4,3-4,6 (3 H), 5,8 (1 H), 6,7 (3 H), 7,6 (3 H) y 8,3-8,5 ppm (6 H).

10.

N O T A

=====

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

15.

También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Alemania con los nos. y fechas: P 20 25 415.3 de 25 de mayo de 1.970 y P 21 04 579.4 de 1 de febrero de 1.971, acogiéndose por lo

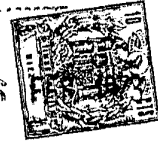
20.

tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPOSICIONES ANTIBACTERIALES; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de composiciones antibacteriales, caracterizado porque en una primera etapa se prepara una penicilina, de fórmula general I



411674



en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 FEB. 1973

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

5.

J. GÓMEZ ACEDO Y MOJAT  
Al B. Elmadri L. Goeta Fernández