

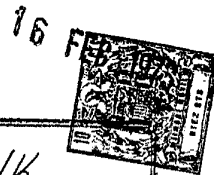
PATENTE DE INVENCION

Le A 13 034-III-Sp.

411676

F.E. 21-3-75

Int. Cl.: C07D ; A61K



411676

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 animales, así como para seres humanos en el tratamiento de

411676



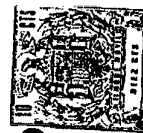
5. enfermedades infecciosas provocadas por bacterias gram-positivas y gram negativas y particularmente por bacterias Klebsiella. Los agentes antibacterianos, tales como ampicilina (Patente norteamericana No. 2.985.648) comprobaron ser muy eficaces en la terapia de infecciones provocadas por bacterias 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-(α -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-(α -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-acilureidoacetamidopenicilánicos 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

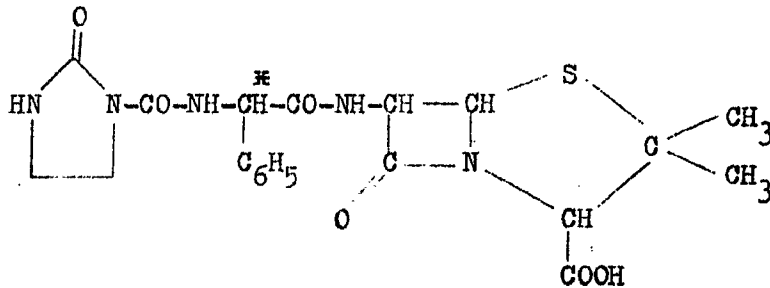


para la producción de tales compuestos que, en el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas, particularmente por cepas de *Klebsiella aerobacter*, son capaces de prestar ayuda valiosa a baja dosificación, el cual es superior a los procedimientos conocidos de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

5.

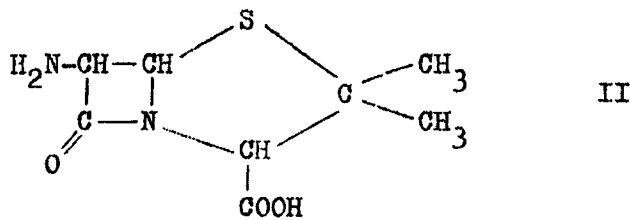
Según la invención, se desarrolló ahora un procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula general:

10.



presentándose estos compuestos, en cuanto al centro de quiralidad C*, 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.

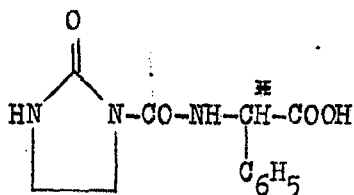


se hacen reaccionar con ácidos carboxílicos modificados en el grupo carboxilo de la fórmula general III

20.



411676



III

en disolventes anhidros o acuosos en presencia de una base.

5. 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'-dibenciletilendiamina, N-bencil-β-feniletilamina, N-metil- y N-etilmorfolina, 1-efenamina, dehidroabietilamina,
10. N,N'-bis-dehidroabietilendiamina, N-alkuil(inferior)-piperidina y otras aminas que fueron empleadas para la formación de sales de penicilinas.

15. 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
20. 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.
- 25.

En la reacción según el invento, el ácido 6-amino-

411676



- penicilánico 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. 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, 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 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.
- 5.
- 10.
- 15.
20. 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.
25. 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
- 30.

- 6/ 411676



- 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
5. 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° 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
10. 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°C . En la reacción según el invento de los ácidos carboxílicos de la fórmula general
15. 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
20. estado puro de la deseada penicilina. Así, por ejemplo, puede 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
25. reacción y en el aislamiento de la penicilina, el ácido 6-aminopenicilánico eventualmente presente puede ser fácilmente eliminado debido a su buena solubilidad en ácidos minerales acuosos. El ácido carboxílico (véase fórmula III) eventualmente presente, por otra parte, puede separarse tan solo mucho más
30. difícilmente de la penicilina formada.



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-aminopenicilánico, 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 agrega, bajo el empleo de un medio de reacción anhidro, aproximadamente 1,5 a 2,5 equivalentes molares de base.

5.

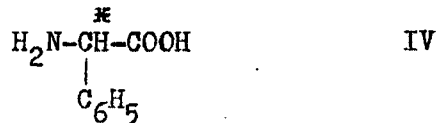
10.

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.

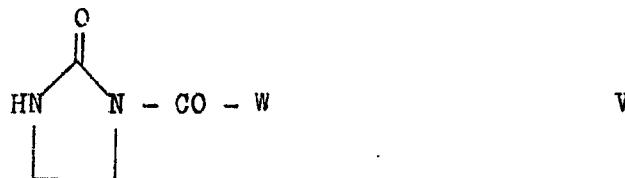
15.

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.



por reacción con los compuestos de la fórmula general





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 $\text{HN} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{-CO-Cl}$;

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 etoxi-

30.



carbonilpenicilina 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:

15.	Guajo 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. El efecto generalmente excelente es logrado tanto con una administración única, como también con varias administraciones. 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 mayo-

30.



ría de los casos, la secreción procede con igual rapidez. Las penicilinas según el invento son resistentes á 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.

5.

10.

15.

20.

25.

30.

Las penicilinas producidas según el procedimiento pueden ser administradas solas o formadas 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 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.

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. 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 preparar 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

411676



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.

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

10. 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.

15. 2) Ampollas de infusión de 5,0 g, ó 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" ó peristona. También es posible su empleo en solución de glucosa, fructosa o lactato de sodio m/6.

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

Los siguientes ejemplos han de explicar detalladamente la invención sin limitar la misma.

25. El contenido de β -lactama de las penicilinas fué determinado yodometricamente. Todas las sustancias aquí descritas mostraron un espectro IR correspondiente a su constitución. La toma de los espectros NMR (de resonancia magnética nuclear) de las penicilinas procedió en solución de CD_3OD ;

30. las señales indicadas en los ejemplos corresponden a la escala



U; concuerdan con la respectiva constitución.

EJEMPLO 1

Sal sódica de D- α -[(imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina.

5. Se disolvieron 3,8 p.e.p. de ácido D- α -[(imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacético en 65 p.e.v. de diclorometano, se agregaron 2,7 p.e.p. de cloruro de 1-metil-2-cloro- Δ 1-pirrolinio y entonces, después del enfriamiento hasta -10°C , se agregaron poco a poco 2,0 p.e.v. de trietilamina.
10. Entonces se agitó esta mezcla de reacción durante una hora a -5°C (mezcla A). Se agitaron durante 2 horas a la temperatura ambiente 4,0 p.e.p. de ácido 6-aminopenicilánico en 80 p.e.v. de diclorometano después de la adición de 4,4 p.e.v. de trietilamina y de 4,0 p.e.p. de sulfato de sodio anhidro.
15. Entonces, después de la filtración se enfrió la solución hasta -20°C y se la reunió con la mezcla A. Se dejó subir la temperatura de la mezcla de reacción hasta 0°C y se agitó todavía durante una hora a 0°C . Ahora se eliminó el disolvente en el evaporador giratorio, se disolvió el residuo en agua,
20. se vertió éster acético sobre la solución y se la aciduló bajo agitación y a la temperatura de 0° a 5°C con ácido clorhídrico diluido hasta el valor pH de 1,5. Entonces se separó la fase orgánica, se la lavó con agua, se la secó bajo enfriamiento sobre sulfato de magnesio, se la filtró y, después
25. de la dilución con igual cantidad de éter, en el filtrado se precipitó la sal sódica de la penicilina por adición de una solución etérea conteniendo metanol de 2-etilcapronato de sodio.
- Rendimiento: 1,3 p.e.p.
30. Contenido de β -lactama: 34 %.



411676

Bandas IR a 1775 cm⁻¹:

Señales de NMR a
[Intensidad de las
señales bajo sustracción
de las señales del ácido
precursor]

Impurezas visibles en
el espectro

2,35-2,75, 4,35-4,55, 5,75,
5,95-6,85, 8,3-8,55

58 % en peso de ácido
D- α -(imidazolidin-2-
on-1-il-carbonilamino)
-fenilacético

EJEMPLO 2

5. D- α -(imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina
(ácido libre y sal sódica).

10. En una forma correspondiente al Ejemplo 1, a partir
de 3,8 p.e.p. de ácido D- α -(imidazolidin-2-on-1-il)-carbo-
nilamino]-fenilacético, de 65 p.e.v. de diclorometano, de 3,0
p.e.p. de cloruro de 1,3-dimetil-2-cloro- Δ^1 -imidazolinio y
de 2,0 p.e.v. de trietilamino se preparó la mezcla A y se
hizo reaccionar ésta con la solución preparada a partir de
15. 4,0 p.e.p. de ácido 6-aminopenicilánico, de 80 p.e.v. de di-
clorometano, de 4,4 p.e.v. de trietilamina y de 4,0 p.e.p. de
Na₂SO₄ y secada. Después de la eliminación del disolvente y
de la distribución del producto de reacción entre una fase
acuosa del pH = 1,5 y éster acético, se formó un precipitado
20. insoluble tanto en la fase acuosa ácida, como también en la
fase orgánica, que se recogió por succión, que se lavó con
agua y que se secó. Se trataba aquí del ácido libre de la
penicilina buscada. Rendimiento: 1,5 p.e.p. La fase de éster
acético que se encontraba sobre la fase acuosa ácida, fué
lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio, diluido
con éter y la sal sódica de la penicilina fué precipitada.
25. Rendimiento: 1,9 p.e.p.

Contenido de β -lactama (ácido libre): 92 %



Contenido de α -lactama (sal sódica): 89 %

Las dos penicilinas muestran un espectro IR correspondiente a su constitución.

Señales de NMR a

Intensidad de las señales bajo sustracción de las señales del ácido precursor

impurezas visibles en el espectro

5.

(ácido libre) 2,4-2,7 (5 H),
4,3-4,6 (3 H), 5,55 (1 H),
5,9-6,7 (4 H), 8,25-8,5 (6 H)

10.

(sal sódica)
2,45-2,75 (5 H), 4,3-4,6 (3 H)
5,8 (1 H), 5,95-6,75 (4 H),
8,3-8,6 (6 H)

EJEMPLO 3

15.

D- α -[(imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina (ácido libre y sal sódica).

20.

En una forma correspondiente al Ejemplo 2, se preparó la penicilina a partir de 3,3 p.e.p. de ácido D- α -[(imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacético, de 50 p.e.v. de diclorometano, de 1,2 p.e.p. de cloruro de tetrametil-cloroformamidinio y de 1,0 p.e.v. de trietilamina, como mezcla A, así como a partir de 2,0 p.e.p. de ácido 6-aminopenicilánico en 50 p.e.v. de diclorometano y de 2,2 p.e.v. de trietilamina, así como de 2 p.e.p. de sulfato de sodio. Se obtuvieron 0,2 p.e.p. de penicilina como ácido libre y 1,9 p.e.p.

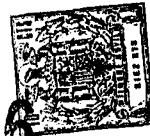
25.

como sal sódica.

Contenido de β -lactama (ácido libre): 90 %

Contenido de β -lactama (sal sódica): 25 %

El ácido libre mostró un espectro IR correspondiente a su constitución.

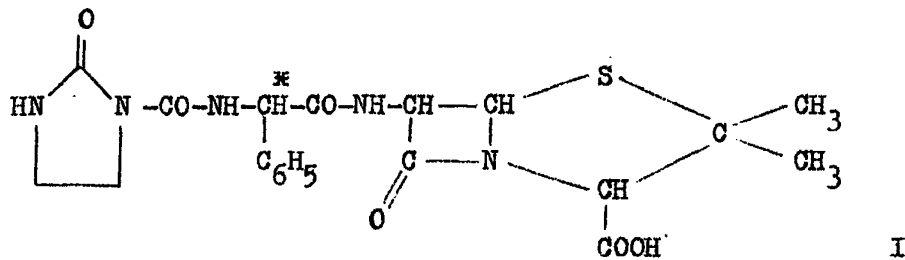


411670

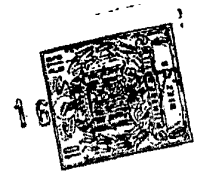
NOTA

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. 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 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 Invencción por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPOSICIONES ANTIBACTERIALES; caracterizándose por lo siguiente:

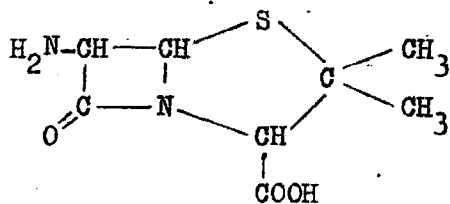
1.- Procedimiento para la obtención de composiciones antibacteriales, caracterizado porque en una primera etapa se preparen penicilinas, de fórmula general I



presentándose estos compuestos, en cuanto al centro de quiralidad C*, como uno de los dos posibles diastereómeros con la configuración R ó S ó como mezclas de estos dos diastereómeros, así como sus sales atóxicas farmacéuticamente tolerables, mediante reacción de ácido 6-aminopenicilánico de fórmula II

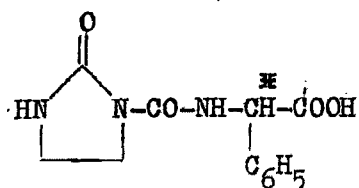


411676



II

con ácidos carboxílicos modificados en el grupo carboxilo de fórmula general III



III

5. en disolventes anhidros o conteniendo agua, en presencia de una base; y en una segunda etapa se mezcla la penicilina resultante con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2.- Procedimiento para la obtención de composiciones antibacteriales, tal y como queda sustancialmente descrito en

10. la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

16 FEB. 1973

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

I. GOMEZ ACEBO Y MOJAY
p. p. Firmados: L. Goeta Fernández