

31007A

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Le A 15 323-Sp.

4314671

Int. Cl.: A61K, C07D

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de antibióticos
de β -lactama.

=====

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

=====

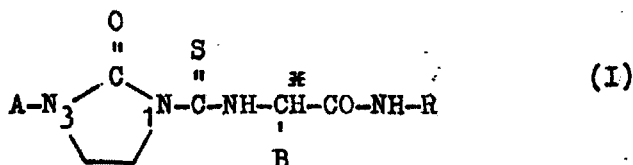
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos compuestos antibióticos de β -lactama, útiles especialmente como agentes antibacteriales y como agentes para fomentar el crecimiento y para mejorar el aprove-

chamamiento de los piensos en los animales.

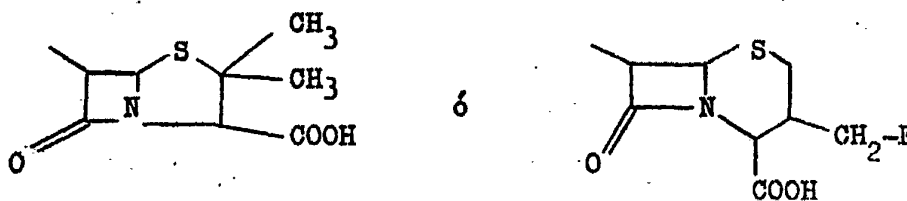
Ya es sabido que determinadas penicilinas de α -(imidazolidin-2-oxo-1-il-carbonilamino)-benzilo tienen eficacia antibacteriana (veanse patentes belgas números 76 76 47, y número 76 76 48, así como la patente holandesa número 7 114 254 y la publicación alemana DOS 2 152 968).

Los nuevos antibióticos de β -lactama según la presente invención se diferencian químicamente de los compuestos, conocidos por el actual estado de la técnica, ante todo, porque el resto de imidazolidinona no está enlazado con la parte restante del antibiótico a través de un grupo carbonilo sino a través de un grupo diocarbonilo, o bien porque en el N₃ del resto imidazolidinona no se encuentran ningún resto acílico.

Se ha descubierto que los nuevos antibióticos de β -lactama de fórmula I



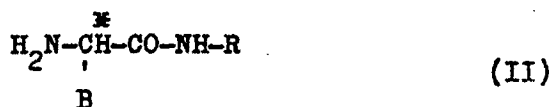
donde A significa hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; B significa fenilo, metilfenilo, clorofenilo, hidroxifenilo, o ciclohexandien-(1,4)-1-ilo y R significa el resto de fórmulas



donde E significa hidrógeno, -OH ó -O-CO-CH₃, pudiéndose

presentar estos compuestos, con respecto a su centro de quiralidad ^{asimétrico} C en las 2 configuraciones posibles R y S, así como mezclas de los diaestereómeros de ellas resultantes y formas hidrato, y las sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles de estos compuestos, tienen fuertes propiedades antibacteriales.

Asimismo se ha descubierto que los nuevos antibióticos de β -lactama de fórmula I se obtienen si compuestos de fórmula II



en la que B y R tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula III



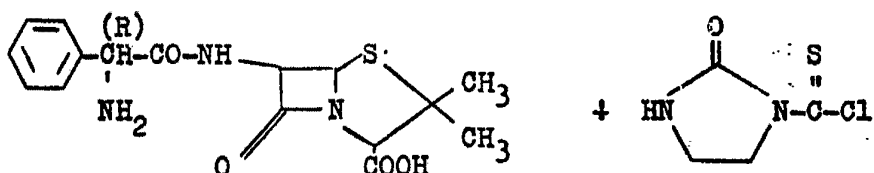
en la que A tiene el significado arriba indicado y W significa halógeno o azida, en presencia de un disolvente y de un aceptor de ácido a temperaturas desde unos -20°C a unos $+50^{\circ}\text{C}$ y los antibióticos de β -lactama obtenidos, en caso dado, se transforman en sus sales no tóxicas farmacéuticamente compatibles.

Sorprendentemente muestran los compuestos de la presente invención un efecto antibacterial considerablemente superior, especialmente contra las bacterias de la familia de los enterobacteriaceae que, por ejemplo, los antibióticos de β -lactama conocidos por el actual estado de la técnica. Las sustancias de la presente invención representan, por lo

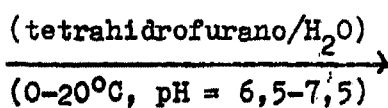
tanto, un enriquecimiento de la farmacia.

Empleando por ejemplo, D- α -aminobencilpenicilina y 1-clorotiocarbonil-imidazolidin-2-ona como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas

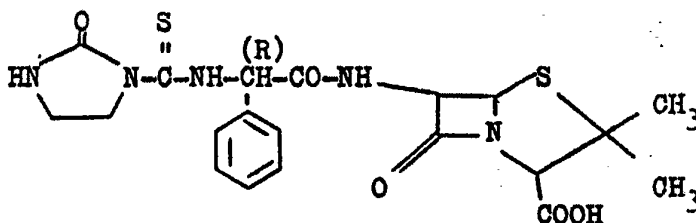
5



10



15



20

En las fórmulas significa A alquilo con 1 a 4 átomos de carbono tratándose de alquilo de cadena recta o ramificado. El alquilo A representa preferentemente metilo y etilo, especialmente metilo. El metilo, hidroxilo y cloro en el metilfenilo, hidroxifenilo y clorofenilo (definición de B) se encuentran en posición orto, meta o para, preferentemente en la posición para del anillo fenílico correspondiente.

25

El átomo de halógeno W es fluor, cloro y bromo, preferentemente cloro y bromo, especialmente cloro.

30

Los compuestos de fórmula 1 se pueden transformar con sales inorgánicas u orgánicas (en el grupo carboxilo ácido) en las sales no tóxicas farmacéuticamente compatibles. Como

bases se pueden emplear para ello todas las bases usualmente empleadas en química farmacéutica, especialmente en la química de los antibióticos. Como bases inorgánicas sean mencionadas como ejemplo: hidróxidos alcalinos y alcalino-térreos, carbonatos alcalinos y alcalino-térreos y los hidrógenocarbonatos alcalinos, tales como hidróxido de sodio y potasio, hidróxido de calcio y magnesio, carbonato de sodio y potasio, carbonato cálcico, hidrógenocarbonato sódico y potásico; hidróxido de aluminio e hidróxido de amonio. Como aminas orgánicas se pueden emplear aminas primarias, secundarias y terciarias, alifáticas, así como las aminas heterocíclicas.

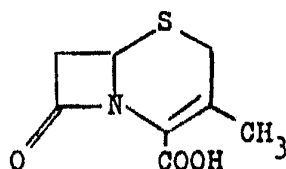
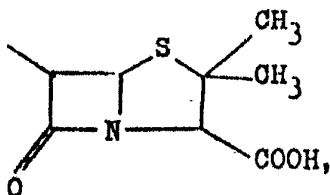
Como ejemplos sean mencionadas: di- y tri-alquilo inferior-aminas por ejemplo, dietilamina, trietilamina, tri- β -hidroxi-etilamina, procaina, dibencilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-bencil- β -fenil-etilamina, N-metil- y N-etil-morfolina, 1-efenamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dehidroabietiletilendiamina, N-alquilo inferior piperidina.

Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula I en los cuales

A significa hidrógeno,

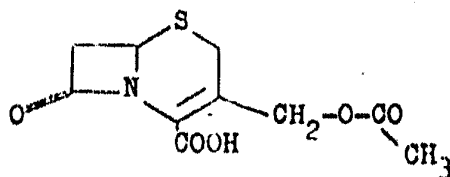
B significa fenilo, para-hidroxifenilo o ciclohexadien-(1,4)-1-ilo y

R significa



6

30



y sus sales no tóxicas farmacéuticamente compatibles.

Las sales especialmente preferentes son las sales só-
dicas.

5 Tienen especial preferencia los compuestos de la pre-
sente invención en los cuales $\overset{\text{R}}{\text{C}}$ se presenta en la configura-
ción D = R.

Todas las formas cristalinas y formas hidrato de los
compuestos de la presente invención de fórmula general I y
de sus sales tienen igual eficacia antibacterial.

10 Todas las formas cristalinas, formas hidrato y sales
de los compuestos de fórmula general II son adecuadas como
productos de partida para la presente invención.

Los productos de partida de fórmula general II ya son
conocidos.

15 Como ejemplos sean mencionados:

α -aminobencilpenicilina,

α -amino-p-hidroxibencilpenicilina,

α -amino-p-metilbencilpenicilina,

α -amino-p-clorobencilpenicilina,

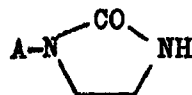
20 ácido 6-[2-amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)-acetamido-peni-
cilánico,

ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxí-
lico,

25 ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-acetoximetil-cef-3-em-4-
-carboxílico.

Los compuestos de fórmula general III, empleados como
productos de partida, son conocidos o se obtienen según mé-
todos conocidos.

30 Se pueden obtener, por ejemplo, de los compuestos de
fórmula general IV



(IV)

5

donde A tiene el significado arriba indicado y tiofosgeno.

10

Aquellos compuestos de fórmula general III en los cuales W significa azida, se obtienen en la forma usual, por ejemplo, de los correspondientes compuestos III en los cuales W es halógeno, por reacción, por ejemplo, con azidas alcalinas.

15

Como ejemplos sean mencionadas: 1-clorotiocarbonil-2-oxo-imidazolidina,
1-clorotiocarbonil-2-oxo-3-metil-imidazolidina,
1-clorotiocarbonil-2-oxo-3-etil-imidazolidina,
1-azidotiocarbonil-2-oxo-imidazolidina,
1-azidotiocarbonil-2-oxo-3-metil-imidazolidina,
1-azidotiocarbonil-2-oxo-3-etil-imidazolidina.

20

Como diluyentes entran en consideración, en el procedimiento de la presente invención, el agua, así como todos los disolventes orgánicos inertes, preferentemente aquellos que son miscibles con agua. Entre estos se encuentran las dialquiloetonas inferiores, por ejemplo, acetona, metil-etil cetona, los éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahydrofurano y dioxano, los nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo, las dialquilformamidas inferiores, por ejemplo, dimetilformamida, los alcoholes alquílicos inferiores, por ejemplo, etanol e isopropanol, así como sulfóxido dimetílico. Estos disolventes se pueden emplear también en mezclas entre sí, así como en mezclas arbitrarias de uno o de varios de estos disolventes con

25

30

agua. El procedimiento de la presente invención se puede rea

lizar por lo tanto en presencia de: (a) exclusivamente agua; (b) exclusivamente uno o varios disolventes orgánicos ó (c) uno o varios disolventes orgánicos.

5 Si debido a la existencia de agua es posible una medición del pH durante la reacción de la presente invención, se mantendrá el pH de la mezcla de reacción preferentemente entre 6,5 y 7,5, mediante adición de bases o mediante empleo de mezclas de tampón. La reacción de la presente invención se puede realizar también en cualquier otro margen pH, por ejemplo, entre 4,5 y 9,0 ó a un pH de 2,0 a 4,5.

10 Además es posible realizar la reacción en disolventes no miscibles con agua, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo o cloruro metilénico bajo adición de alquilaminas preferentemente inferiores, tales como trietilamina, dietilamina o bajo adición de N-etilpiperidina. Además, la reacción se puede efectuar en una mezcla de agua y un disolvente no miscible con agua, tal como, por ejemplo, alquileteres inferiores, tal como dietiléter, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro metilénico; disulfuro de carbono, isobutilmetilcetona; ésteres tales como acetato de etilo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, siendo conveniente agitar fuertemente y mantener el pH mediante adición de base, o mediante empleo de soluciones de tampón usuales, entre 4,5 y 9,0 ó, por ejemplo, 2,0 y 4,5. La reacción se puede efectuar, sin embargo, también solo en agua bajo ausencia de disolventes orgánicos en presencia de una base orgánica e inorgánica, o bajo adición de las sustancias de tampón usuales. Como aceptores de ácido se pueden emplear todos los aceptores de ácidos empleados usualmente en la química de los antibióticos. Entre estos se encuentran las bases

inorgánicas y las bases orgánicas que, por ejemplo, por impedimento estérico son difíciles de acilar. Como ejemplo de bases inorgánicas sean mencionados el hidróxido sódico y potásico. Como ejemplos de bases orgánicas sean mencionadas las aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina y piridina, y, como amina secundaria de difícil acilación, la diciticlohexilamina.

Las temperaturas de reacción pueden variar en un amplio margen.

Por lo general se trabaja entre unos -20 y unos $+50^{\circ}\text{C}$, preferentemente 0 y $+20^{\circ}\text{C}$.

Como en la mayoría de las reacciones químicas se pueden emplear temperaturas superiores o inferiores a las indicadas en los ejemplos.

Si se superan sin embargo considerablemente los valores allí indicados se presentarán en mayor escala reacciones secundarias que reducen el rendimiento o influyen desventajosamente la pureza de los productos. Por otra parte, unas temperaturas de reacción excesivamente rebajadas reducen tanto la velocidad de reacción que se pueden presentar disminuciones de rendimiento.

La reacción se puede realizar a presión normal, pero también a presión más reducida o más elevada. Por lo general se trabaja a presión normal.

En la realización del procedimiento de la presente invención se pueden hacer reaccionar entre sí los reactantes de fórmula II ó III en cantidades equimoleculares. Sin embargo, puede ser conveniente emplear uno de los dos reactantes en exceso para facilitar así la purificación o la obtención pura de la penicilina deseada y aumentar el rendimiento.

5 Por ejemplo, se pueden emplear los reactantes de fórmula general II en un exceso de 0,1 a 0,3 mol-equivalentes y de esta manera lograr una descomposición más reducida de los reactantes de fórmula general III en una mezcla de disolventes acuosa. El exceso de los reactantes de fórmula general II se puede retirar fácilmente debido a la buena solubilidad en los ácidos minerales acuosos al elaborar la mezcla de reacción.

10 Por otra parte, también se puede emplear ventajosamente los reactantes de fórmula general III en un exceso de, por ejemplo, 0,1 a 1,0 mol-equivalentes. De esta manera se aprovechan mejor los reactantes de fórmula general II y se compensa la descomposición que se desarrolla como reacción secundaria en los disolventes acuosos de los reactantes de
15 fórmula general III. Como los compuestos agregados en exceso de fórmula general III se transforman en agua rápidamente en heterocícl^{os} nitrogenosos neutros, que se pueden retirar fácilmente, no se influencia por esta razón la pureza de los antibióticos.

20 Los compuestos de fórmula general I tienen en forma del ácido libre, tanto en forma cristalina como amorfa, y tanto libre como en las distintas formas de hidrato, igual eficacia antibacterial. Asimismo, los compuestos de fórmula general I en forma de sus sales, por ejemplo sales sódicas,
25 tanto en forma cristalina como amorfa y tanto anhidro como, por ejemplo, como monohidrato, tienen en igual forma eficacia antibacterial.

30 La cantidad de las bases empleadas está fijada, por ejemplo, por el mantenimiento deseado de un pH determinado. Donde no se efectúe una medición y ajuste del pH o donde de-

bido a la falta de cantidades suficientes de agua en el disolvente no es posible o no tiene sentido, se agregan preferentemente 2 mol-equivalentes de base.

5 La elaboración de los preparados de reacción para la obtención de los compuestos de la presente invención y de sus sales se efectúa, por lo general, en la forma conocida para esta clase de cuerpos. También el aislamiento y la purificación de los compuestos de la presente invención se efectúa según métodos generalmente usuales en la química orgánica.

10 Como nuevas sustancias activas sean mencionadas, como ejemplo, en detalle:

D- α -[(2-oxo-imidazolidin-1-il)-tiocarbonilamino]-bencilpenicilina,

15 D- α -[(2-oxo-imidazolidin-1-il)-tiocarbonilamino]-p-hidroxibencilpenicilina,

D- α -[(2-oxo-imidazolidin-1-il)-tiocarbonilamino]-2,5-dihidrobencilpenicilina,

20 ácido 7- { D- α -[(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-tiocarbonilamino]-fenilacetamido }-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico,

ácido 7- { D- α -[(2-oxo-imidazolidin-1-il)-tiocarbonilamino]-fenilacetamido }-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico,

25 D- α -[(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-tiocarbonilamino]-bencilpenicilina,

D- α -[(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-tiocarbonilamino]-p-hidroxibencilpenicilina.

30 Las sustancias activas de la presente invención muestran, con reducida toxicidad, una fuerte eficacia antimicrobial. Estas propiedades permiten su empleo como sustancias

activas químico-terapéuticas en la medicina, así como sustancias para la conservación de materiales inorgánicos y orgánicos, especialmente de materiales orgánicos de toda clase, por ejemplo polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera y de alimentos y del agua.

5

Las sustancias activas de la presente invención son eficaces contra un espectro de microorganismos muy amplio. Con su ayuda se pueden combatir bacterias gram-negativas y gram-positivas y los microorganismos similares a las bacterias, así como evitar, mejorar y/o curar las enfermedades provocadas por estos agentes patógenos. Las sustancias activas de la presente invención son especialmente eficaces contra bacterias y microorganismos similares a las bacterias. Son por lo tanto, especialmente adecuadas para la profilaxis y quemo-terapia de infecciones locales y sistémicas en la medicina humana y veterinaria provocadas por estos agentes patógenos. Por ejemplo, se pueden tratar y/o evitar enfermedades locales y/o sistémicas provocadas por los siguientes agentes patógenos ó por mezclas de los siguientes agentes patógenos:

20 micrococcaceae, tales como estafilococos, por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. aerogenes* y *Gafkya tetragena* (*Staph.* = *Staphylococcus*);

Lactobacteriaceae, tales como estreptococos, por ejemplo, *Streptococcus pyogenes*, estreptococos α - o bién, β -hemolizantes, estreptococos no (γ -)-hemolizantes, *Str. viridans*, *Str. faecalis* (enterococos) *Str. agalactiae*, *Str. lactis*, *Str. equi*, *Str. anaerobis* y *Diplococcus pneumoniae* (pneumococos) (*Str.* = *streptococcus*);

Neisseriaceae, tales como neisserios, z.B. *Neisseria gonorrhoeae* (gonococos), *N. meningitidis* (meningococos), *N. catarrha-*

10

15

20

25

30

lis und N.flava (N. = Neisseria);

Corynebacteriaceae, tales como corinebacterias, por ejemplo, Corynebacterium diphtheriae, C.pyogenes, C.diphtheroides, C.acnes, C.parvum, C.bovis, C.renale, C.ovis, C.murisepiticum, 5 Listeria-bacterias, por ejemplo, Listeria monocytogenes, Erysipelothrix-bacterias, por ejemplo, Erysipelothrix indidiosa, Kurthia-bacterias, por ejemplo, Kurtia zoofii (C. = Coryne-bacterium);

Mycobacteriaceae, tales como agentes patógenos de micobacteriosas, por ejemplo, Mycobacterium tuberculosis, M.bovis, M. 10 avium, así llamadas micobacterias atípicas de los grupos Runyon I, II, III y IV, M leprae (M. = Mycobacterium);

Enterobacteriaceae, tales como Escherichiae-bacterias del grupo coli;

15 Escherichia-bacterias, por ejemplo, Escherichia coli, Enterobacter-bacterias, por ejemplo, E.aerogenes, E.colocae, Klebsiella-bacterias, por ejemplo, K.pneumoniae, K.ozaenae, Erwiniae, por ejemplo, Erwinia spec., Serratia, por ejemplo, Serratia marcescens (E. = Enterobacter) (K. = Klebsiella);

20 Proteae - bacterias del grupo Proteus: Proteus, por ejemplo, Proteus vulgaris, Pr. morgani, pr. rettgeri, Pr. mirabilis, Providencia, por ejemplo, Providencia sp. (Pr. = Proteus), Salmonelleae : Salmonella-bacterias, por ejemplo, Salmonella paratyphi A y B, S.typhi, S.enteritidis, S.cholerae suis, 25 S.typhimurium (S. = Salmonella), Shigella-bacterias, por ejemplo, Shigella dysenteriae, Sh.ambigua, Sh.flexneri, Sh. boydii, Sh.sonnei (Sh. = Shigella);

Pseudomonadaceae, tales como Pseudomonas-bacterias, por ejemplo, Pseudomonas aeruginosa, Ps.pseudomallei, (Ps. = pseudomonas), 30 Aeromonas-bacterias, por ejemplo, Aeromonas liquefa-

- ciens, *A. hydrophila* (a. = *Aeromonas*);
- Spirillaceae, tales como *Vibrio*-bacterias, por ejemplo, *Vibrio cholerae*, *V. proteus*, *V. fetus* (*V.* = *Vibrio*), *Spirillum*-bacterias, por ejemplo, *Spirillum minus*;
- 5 Parvobacteriaceae o Brucellaceae, tales como *Pasteurella*-bacterias, por ejemplo, *Pasteurella multocida*, *Past. pestis*, (*Yersinia*), *Past. pseudotuberculosis*, *Past. tularensis* (*Past.* = *Pasteurella*), *Brucella*-bacterias, por ejemplo, *Brucella abortus*, *Br. melitensis*, *Br. suis* (*Br.* = *Brucella*);
- 10 *Haemophilus*-bacterias, por ejemplo, *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *H. suis*, *H. canis*, *H. aegypticus* (*H.* = *Haemophilus*), *Bordetella*-bacterias, por ejemplo, *Bordetella pertussis*, *B. bronchiseptica* (*B.* = *Bordetella*);
- Moraxella*-bacterias, por ejemplo, *Moraxella lacutana*;
- 15 Bacterioidaceae, tales como *Bacteroides*-bacterias, por ejemplo, *Bacteroides fragilis*, *B. serpens* (*B.* = *Bacteroides*), *Fusiforme*-bacterias, por ejemplo, *Fusobacterium fusiforme*, *Sphaerophorus*-bacterias, por ejemplo, *Sphaerophorus necrophorus*, *Sph. necroticus*, *Sph. pyrogenes* (*Sph.* = *Sphaerophorus*);
- 20 Bacillaceae, tales como formadores de esporas aerobos, por ejemplo, *Bacillus anthracis*, (*B. subtilis*, *B. cereus*) (*B.* = *Bacillus*); formadores de esporas anaerobos clostridios, por ejemplo, *Clostridium perfringens*, *Cl. septicum*, *Cl. oedematiens*, *Cl. histolyticum*, *Cl. tetani*, *Cl. botulinum* (*Cl.* = *Clostridium*);
- 25 Spirochaetaceae, tales como *Borrelia*-bacterias, por ejemplo, *Borrelia recurrentia*, *B. vincentii* (*B.* = *Borrelia*), *Treponema*-bacterias, por ejemplo, *Treponema pallidum*, *Tr. pertinax*, *Tr. carateum* (*Tr.* = *Treponema*), *Leptospira*-bacterias *Leptospira*
- 30 *interrogans*, por ejemplo, *Leptospira icterohaemorrhagiae*,

L.canicola, L.grippotyphosa, L.pomona, L.mitis, L.bovis (L. = Leptospira);

Micoplasmas, tales como por ejemplo, Mycoplasma pneumoniae, M.hominis, M.suis pneumoniae, M.gallisepticum, M.hyorhinis (M. = Mycoplasma).

La enumeración de los agentes patógenos de arriba es solo ejemplar y no se debe considerar como limitativa.

Como enfermedades que se pueden evitar, mejorar y/o curar mediante las sustancias activas de la presente invención sean mencionadas como ejemplo: las enfermedades de las vías respiratorias y de la boca: otitis, faringitis, pneumonie, peritonitis, pielonefritis, cistitis, endocarditis, infecciones sistémicas, bronquitis, artritis.

La presente invención comprende los preparados farmacéuticos que junto con excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente compatibles, contienen una o varias sustancias activas de la presente invención o que se componen de una o varias de las sustancias activas de la presente invención, así como a procedimientos para la obtención de estos preparados.

La presente invención comprende asimismo los preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Esto significa que los preparados se presentan en forma de piezas individuales, por ejemplo, tabletas, grágeas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas, cuyo contenido en sustancia activa es una fracción o un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales o 1/2, 1/3 ó 1/4 de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferentemente la cantidad de sustancia activa que se administra en una aplicación y que

generalmente corresponde a una dosis diaria total, a 1/2 o a 1/3 o a 1/4 de una dosis diaria.

5 Bajo excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente compatibles se entienden los diluyentes, materiales de carga y auxiliares de formulación de toda clase, sólidos, semisólidos o líquidos.

10 Como preparados farmacéuticos preferentes sean mencionadas las tabletas, gráneas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, las pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos y sprays.

15 Las tabletas, gráneas, cápsulas, píldoras y granulados pueden contener la o las sustancias activas junto con los excipientes usuales tales como (a) materiales de carga, y diluyentes, por ejemplo, féculas, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo, celulosa carboximetilica, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) humectantes, por ejemplo, glicerina, (d) desintegrantes, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico y bicarbonato sódico, (e) facilitadores de la solución, por ejemplo, parafina y (f) aceleradores de la resorcpción, por ejemplo, compuestos amónicos cuaternarios, (g) agentes tensioactivos, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, (h) agentes de adsorcpción, por ejemplo, caolina y bentonita y (i) lubricantes por ejemplo, talco, estearato de calcio y de magnesio y polietilenglicoles sólidos o mezclas de las sustancias mencionadas bajo (a) a (i).

20

25

30 Las tabletas, gráneas, cápsulas, píldoras y granulados pueden estar dotados de los revestimientos y envolturas conteniendo los agentes opaquizadores en caso dado usuales y estar compuestos de manera que cedan la o las sustancias ac-

tivas solo o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, en caso dado en forma retardada, empleándose como sustancia de encamado, por ejemplo, sustancias polímeras y ceras.

5 La o las sustancias activas se pueden presentar, en caso dado, con uno o varios de los excipientes arriba mencionados también en forma microcapsulada.

10 Los supositorios contienen además de la o las sustancias activas, los excipientes hidrosolubles o hidroinsolubles usuales, por ejemplo, polietilenglicoles, grasas, por ejemplo, grasa de cacao, ésteres superiores (por ejemplo, alcohol-C₁₄ con ácido graso-C₁₆) o mezclas de estas sustancias.

15 Los ungüentos, pastas, cremas y geles, pueden contener, además de la o las sustancias activas, los excipientes usuales, por ejemplo, grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, féculas, traganta, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonita, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estas sustancias.

20 Los polvos y sprays, pueden contener, además de la o las sustancias activas, los excipientes usuales, por ejemplo, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los sprays pueden contener adicionalmente los agentes de propulsión usuales, por ejemplo, hidrocarburos cloro-
25 -fluorados.

30 Las soluciones y las emulsiones pueden contener, además de la o las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como disolventes, facilitadores de la solución y emulsionantes, por ejemplo, agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato etílico, alcohol bencí-

lico, benzoato bencílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, especialmente aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, glicerinformal, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso del sorbitano o mezclas de estas sustancias.

Para la aplicación parenteral se pueden presentar las soluciones y las emulsiones también en forma esterilizada y sangre-isotónica.

Las suspensiones pueden contener, además de la o de las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isocestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbita y sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y traganta o mezclas de estas sustancias.

Las formas de formulación mencionadas pueden contener también colorantes, agentes de conservación, así como aditivos mejoradores del olor y sabor, por ejemplo, aceite de menta y aceite de eucalipto y edulcorantes, por ejemplo, sacarina.

Los compuestos terapéuticamente eficaces deberán presentarse en los preparados farmacéuticos arriba mencionados preferentemente en una concentración de un 0,1 a 99,5, preferentemente de un 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

Los preparados farmacéuticos arriba mencionados pueden contener, además de las sustancias activas de la presente invención, ulteriores sustancias activas farmacéuticas.

La preparación de los preparados farmacéuticos arriba mencionados se efectúa en la forma usual según métodos conocidos, por ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con el o los excipientes.

5 La presente invención comprende también el empleo de las sustancias activas de la presente invención, así como de los preparados farmacéuticos que contienen una o varias de las sustancias activas de la presente invención, en la medicina humana y veterinaria para evitar, mejorar y/o curar las enfermedades arriba indicadas.

10

Las sustancias activas o los preparados farmacéuticos se pueden aplicar en forma local, oral, parenteral, intraperitoneal y/o rectal, preferentemente oral o parenteralmente, así como intravenosa o intramuscularmente.

15

Por lo general ha demostrado ser ventajoso, tanto en la medicina humana como también en la medicina veterinaria, administrar la o las sustancias activas de la presente invención en cantidades totales de aproximadamente unos 5 hasta unos 1.000, preferentemente 20 a 200 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, en caso dado en forma de administraciones individuales, para lograr los resultados deseados. Una administración individual contiene la o las sustancias activas de la presente invención, preferentemente, en cantidades de aproximadamente 1 a unos 250, especialmente 5 a 50 mg/kg de peso corporal. Sin embargo pudiera ser necesario variar las dosificaciones mencionadas y esto en dependencia de la clase y el peso corporal del objeto a tratar, de la clase y la gravedad de la enfermedad, de la clase del preparado y de la aplicación del medicamento, así como del periodo o bien intervalo dentro del cual se realiza la administración. Así, en algunos

20

25

30

casos puede ser suficiente una cantidad inferior de sustancia activa a la arriba mencionada, mientras en otros casos se ha de superar la cantidad de sustancia activa arriba mencionada. La fijación de la dosificación óptima necesaria y la clase de aplicación de las sustancias activas se puede efectuar por

5

En el caso de su empleo como aditivos a los piensos, los nuevos compuestos se pueden agregar en las concentraciones y preparados usuales junto con el pienso o bien con los preparados de pienso o con el agua de beber. De esta manera se puede evitar, mejorar y/o curar una infección por bacterias gram-negativas o gram-positivas y asimismo lograrse un fomento del crecimiento y una mejora del aprovechamiento del pienso.

10

Los nuevos antibióticos de β -lactama se caracterizan por fuertes efectos antibacteriales que se comprobaron in vivo e in vitro, así como por una elevada resorción oral.

15

Los antibióticos de β -lactama de la presente invención se pueden combinar, para ampliar el espectro de eficacia y para lograr un aumento de la eficacia especialmente en las bacterias formadoras de penicilinas, con otras sustancias activas antimicrobiales, por ejemplo, con penicilinas que sean especialmente resistentes a la penicilinas.

20

Una combinación de éstas sería, por ejemplo, con oxacilina o dicloxacilina.

25

Los antibióticos de β -lactama de la presente invención se pueden combinar, para ampliar el espectro de eficacia y para aumentar su eficacia, también con antibióticos aminoglicósidos, tales como por ejemplo, gentamicina, canamicina o tobramicina.

30

La eficacia de los antibióticos de β -lactama de la pre

sente invención se puede demostrar, por ejemplo, mediante los siguientes ensayos in vitro e in vivo:

1. Ensayos in vitro

5 Los compuestos de la presente invención se diluyeron con caldo de cultivo de Muller-Hinton bajo adición de 0,1 % de glucosa a un contenido de 100 $\mu\text{g}/\text{cc}$. En el caldo de cultivo se encontraban en cada caso 1×10^5 a 2×10^5 bacterias por mililitro. Los tubitos con este preparado se incubaron, en cada caso, durante 24 horas y a continuación se determinó el grado de enturbiamiento. La libertad de enturbiamiento indica el efecto. En una dosificación de 100 $\mu\text{g}/\text{cc}$ se encontraban libres de enturbiamiento los siguientes cultivos de bacterias:

15 E.coli BE; Salmonella Sp; Shigella sp.; Proteus, indol-negativo, sp.; Pasteurella pseudotuberculosis; Brucella sp.; Haemophilus influenzae; Bordetella bronchiseptica; Staphylococcus aureus 133; Neisseria catarrhalis sp.; Diplococcus pneumoniae sp.; Streptococcus pyogenes W.; Enterococcus sp.;

20 Lactobacillus sp.; Corynebacterium diphtheriae gravis; Corynebacterium pyogenes M; Clostridium botulinum; Clostridium tetani; Borrelia sp.; Mycoplasma sp.;.

2. Ensayos in vivo

25 De la tabla 1 a continuación se desprende el efecto de uno de los compuestos de la presente invención contra una serie de bacterias en el ensayo con animales, en el ratón blanco. Los ratones blancos de la cepa CF₁ se infectaron intraperitonealmente con la clase de bacterias indicada en cada caso.

Tabla 1

Determinación del ED₅₀ en el ensayo con animales en el ratón blanco:

5	Germen	Dosis en unidades del compuesto del ejemplo 1 por kg (subcutáneo) ^{*)}
	E.coli C 165	1 x 100.000
	Staphylococcus aureus 133	1 x 5.000
	Klebsiella	2 x 75.000
10	Pseudomonas aerug.	4 x 150.000

*) 5,9514 x 10⁸ unidades son 1 mol de la penicilina.

Terapia: 1 vez: 30 minutos después de la infección,

2 veces: 30 minutos y 90 minutos p.i.

15

4 veces: 30 minutos, 2 horas, 4 horas y 6 horas p.i.

La determinación de ED₅₀ se efectuó después de 24 horas. (p.i. = post infectionem).

El ED₅₀ es la dosis en la que, después de 24 horas, aún sobreviven un 50 % de los animales infectados.

20

Los demás compuestos de la presente invención demuestran una eficacia comparable.

El procedimiento de la presente invención se ha explicado mediante los ejemplos siguientes:

25

La α -aminobencil-penicilina, empleada en los ejemplos siguientes, contenía aproximadamente un 14 % de agua, pero asimismo se puede emplear también α -aminobencil-penicilina anhídrido (véase patente US 3 144 445).

30

La α -amino-p-hidroxibencil-penicilina, empleada en los ejemplos, contenía aproximadamente un 13 % de agua, pero asimismo se puede emplear igual de bien α -amino-p-hidroxiben

oilpenicilina anhidro.

El ácido 6- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)-acetamido $\left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -penicilánico empleado en los ejemplos era amplismente anhidro.

5 El ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico, empleado en los ejemplos, contenía aproximadamente un 5 % de agua, pero igualmente se puede emplear también ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico anhidro.

10 El ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico, empleado en los ejemplos, contenía un 8 % de agua pero igual de bien se puede emplear también el ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico anhidro.

15 Bajo "ampicilina" se designa la α -aminobencilpenicilina, bajo "amoxicilina" se designa la α -amino-p-hidroxi-bencilpenicilina y con "epicilina" se designa la α -amino- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina con la configuración D = R en la cadena lateral.

20 Con "cefalexina" se designa el ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico y con "cefaloglicina" el ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico con la configuración D = R en la cadena lateral.

25 Los espectros de RMN de los compuestos de la presente invención se registraron en solución de CD₃OD. Las expresiones entre paréntesis significan:

s = singlett

m = multiplett

d = dublett

AB = sistema AB

t = triplett

A₂B₂ = sistema A₂B₂

30

q = quartett

Los espectros infrarrojos de los compuestos de la presente invención se registraron en suspensión de Nujol.

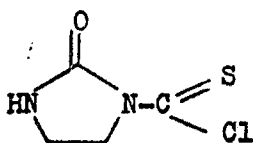
5 El contenido en β -lactama de los compuestos de la presente invención se determinó por la extinción de la banda de β -lactamcarbonilo del espectro infrarrojo.

La temperatura ambiente es de unos 20°C.

Las indicaciones de rendimiento en % significan rendimientos en % de la teoría.

10 Ejemplo 1

A.



15 La suspensión de 75 partes en peso de imidazolidin-2-ona en 1.500 partes en volumen de tetrahydrofurano se enfría a unos 5°C y enfriando ulteriormente con hielo y agitando se gotean 69 partes en volumen de tiosogeno. La mezcla de reacción se agita a continuación durante la noche a 0°C y después aún durante 3 horas a temperatura ambiente. El precipitado, entonces existente, se separa por succión, se reúne con el producto que cristaliza de nuevo del filtrado después de algún tiempo y se reocrystaliza en acetona.

20 Rendimiento: 53,6 partes en peso de 1-clorotiocarbonil-2-oxoimidazolidina.

25 Calculado: C 29,2; H 3,0; N 17,0; S 19,5

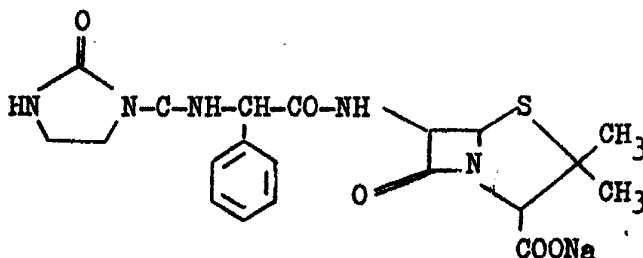
Hallado: C 29,8; H 3,2; N 17,0; S 19,2

Bandas IR en la zona carbonilo 1750 cm⁻¹ (en Nujol).

Señales RMN en $\tau = 5,8 - 6,7$ (m, 4H) (en DMSO-d₆).

30 Los demás compuestos de partida de este tipo se pueden obtener en forma análoga.

B.



5

10

15

20

25

30

4,0 partes en peso de ampicilina se disuelven, a temperatura ambiente, en la mezcla de 100 partes en volumen de diclorometano, 4,2 partes en volumen de trietilamina. Después de agregar 7,0 partes en peso de sulfato de magnesio anhidro se agita fuertemente durante 1 hora y el agente secador se separa por filtración. Al filtrado se le agrega entonces 1,8 partes en peso de 1-clorotiocarbonil-2-oxo-imidazolidina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se agita con agua de un pH de 7,0, la fase acuosa se separa, se recubre con una mezcla de éter y acetato de etilo (1:1) y bajo agitación se acidifica la fase acuosa hasta un pH de 2,0. La fase orgánica se separa se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y la sal sódica de la penicilina se precipita con una solución 1-m de 2-etilhexanoato de sodio en éter metilónico. El precipitado es oleinoso. Disolviendo en metanol y precipitando con éter se puede transformar la sal sódica en una forma pulverulenta absorbible. Se separa por succión, se lava con éter y se seca en el secador durante 2 días sobre P₄O₁₀ y recortes de parafina.

Rendimiento: 3,2 partes en peso de D- α -[2-oxo-imidazolidin-1-il]-ticarbonilamino]-bencilpenicilina de sodio.

Contenido en β -lactama: aproximadamente 95 % .

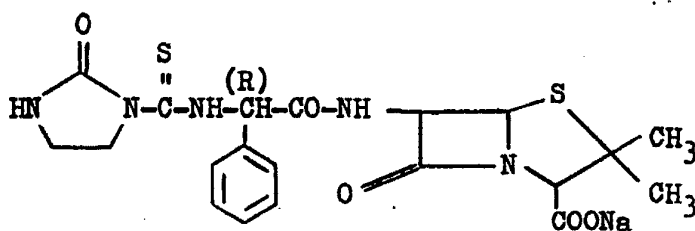
Bandas IR en la zona carbonilo 1770, 1670, 1610 y 1535 cm^{-1}
(en Nujol).

Señales RMN en $\tau = 2,4-2,75$ (m, 5H); 4,4 (s, 1H); 4,45-4,65
(AB, 2H); 5,8 (s, 1H); 5,8-6,55 (A_2B_2 , 4H) y 8,3-8,6
ppm (d, 6H). (teniendo en consideración un contenido
en H_2O de un 3 %).

Calculado: C 46,6; H 4,1; N 13,6; S 12,4

Hallado: C 46,2; H 5,0; N 13,5; S 12,5.

C.



4,0 partes en peso de ampicilina se disuelven a un pH
de 8,0 en 40 partes en volúmen de tetrahidrofurano acuoso al
80 % mediante la cantidad de trietilamina justamente necesari-
a. A 20°C se introducen entonces, bajo agitación, 1,6 par-
tes en peso de 1-cloro-tiocarbonil-2-oxo-imidazolidina. El
pH de la mezcla de reacción se mantiene, aquí y a continuación
en un pH de 7,0 mediante adición correspondiente de trietilami-
na. Se sigue agitando hasta que para mantener el pH de 7,0 no
sea necesario agregar más trietilamina, (aprox. 1 hora). Des-
pués se diluye con el mismo volúmen de agua. El pH se ajusta
a 6,5, el tetrahidrofurano se retira en vacío, la solución
acuosa residual se recubre con una mezcla de éter y acetato
de etilo (1:1) y bajo agitación y reducido enfriamiento se
acidifica hasta un pH de 2. La fase orgánica se separa, se
lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y después se

separa la sal sódica en la forma descrita anteriormente bajo B.

Rendimiento: 3,9 partes en peso de D- α -[2-oxo-imidazolidin-1-il]-tiocarbonilamino]-bencilpenicilina sódica.

5 Contenido en β -lactama: aprox. 91 %.

Bandas IR en la zona carbonilo: 1770, 1670, 1610 y 1535 cm^{-1} (en Nujol).

Señales RMN en τ = 2,4-2,75 (m, 5H); 4,4 (s, 1H); 4,45-4,65 (AB, 2H); 5,8 (s, 1H); 5,8-6,55 (A_2B_2 , 4H) y 8,3-8,6 ppm (d, 6H).

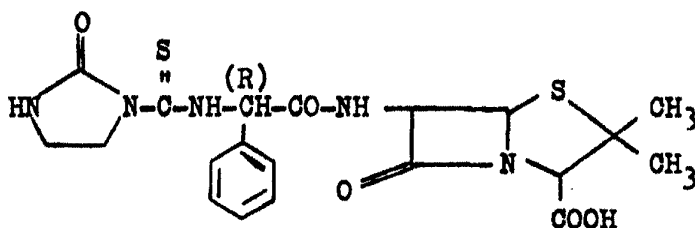
(teniendo en consideración un contenido en H_2O de un 3,8%):

Calculado: C 46,3; H 4,6; N 13,5; S 12,3

Hallado: C 45,7; H 5,8; N 13,1; S 12,0

D.

15



20

4,0 partes en peso de ampicilina se disuelven en 40 partes en volumen de agua mediante la cantidad de lejía sódica acuosa 2-n justamente necesaria a un pH de 8,0-8,5 y a temperatura ambiente. A 20°C se introducen entonces, bajo agitación, 1,6 partes en peso de 1-cloro-tiocarbonil-2-oxo-

25 -imidazolidina en el transcurso de unos 5 minutos. Aquí y a continuación se mantiene el pH mediante adición correspondiente de lejía sódica 2-n en 7,0. Se sigue agitando aún durante 30 minutos a un pH de 7,0, se acidifica entonces mediante HCl 1-n bajo enfriamiento y agitación hasta un pH de 2. El

30 ácido penicilínico se precipita así en forma cristalina. Des-

pués de 30 minutos se separa por succión, se lava con agua y se seca en el secador.

Rendimiento: 2,8 partes en peso de D- α -[(2-oxo-imidazolidin-1-il)-tiocarbonilamino]- β -bencilpenicilina.

5 Contenido en β -lactama: aprox. 78 %.

Bandas IR en la zona carbonilo: 1790, 1730, 1700 (escalón) 1670 y 1530 cm^{-1} (en Nujol).

Señales RMN en $\tau = 2,4-2,8$ (m, 5H); 4,5 (s, 1H); 4,35-4,6 (AB, 2H); 5,7 (s, 1H); 5,85-6,6 (A_2B_2 , 4H) y 8,35-8,6 ppm (d, 6H).

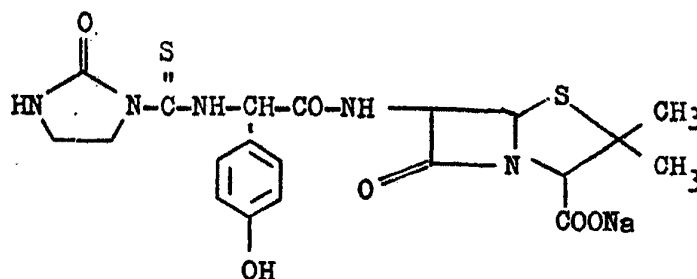
(teniendo en consideración un contenido en H_2O de un 4,8 %):

Calculado: C 47,9; H 5,1; N 14,0; S 12,7

Hallado: C 48,4; H 4,8; N 14,0; S 12,5.

Ejemplo 2

15



20

Esta sal sódica de penicilina se obtiene análogo a la forma descrita en el ejemplo 1C de 1,5 partes en peso de amoxicilina y 0,6 partes en peso de 1-clorotiocarbonil-2-oxo-imidazolidina.

25

Rendimiento: 1,3 partes en peso de D- α -[(2-oxo-imidazolidin-1-il)-tiocarbonilamino]- β -p-hidroxibenzilpenicilina sódica.

Contenido en β -lactama: aprox. 88 %.

Bandas IR en la zona carbonilo 1770, 1670, 1610 y 1520 cm^{-1} (en Nujol)

30

Señales RMN en $\tau = 2,5-3,3$ (AB, 4H); 4,25-4,55 (3H); 5,7 (s,

1H); 5,7-6,5 (A₂B₂, 4H) y 8,1-8,5 ppm (d, 6H).

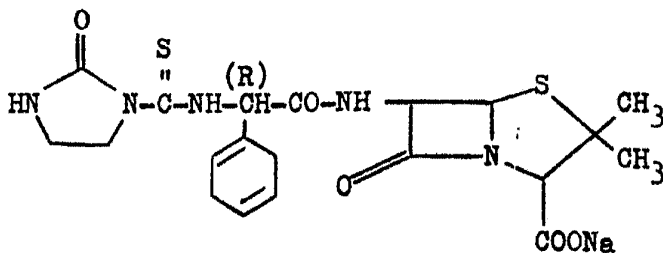
(considerando un contenido en H₂O de un 8,4 %):

Calculado: C 42,7; H 4,8; N 12,4; S 11,3

Hallado: C 43,4; H 5,0; N 11,2; S 11,0.

5

Ejemplo 3



10

Esta sal sódica de penicilina se obtiene análogo a la forma descrita en el ejemplo 1C de 1,5 partes en peso de Epicilina y 0,8 partes en peso de 1-clorotiocarbonil-2-oxoimidazolidina.

15

Rendimiento: 1,4 partes en peso de D- α -[2-oxoimidazolidin-1-il]-tiocarbonilamino- γ -2,5-dihidro-bencil penicilina sódica.

Contenido en β -lactama: aprox. 82 %.

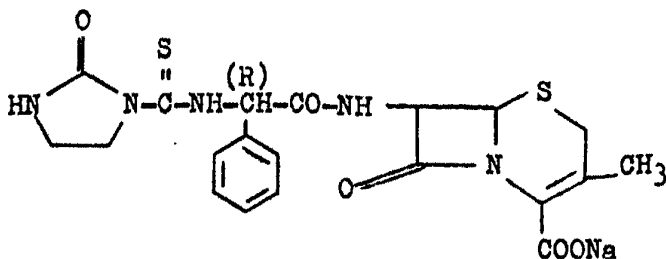
Bandas IR en la zona carbonilo 1770, 1670, 1610 y 1530 cm⁻¹ (en Nujol).

20

Señales RMN en τ = 4,05 (s, 1H); 4,3 (s, 2H); 4,5 (s, 2H); 5,05 (s, 1H); 5,8 (s, 1H); 5,8-6,5 (A₂B₂, 4H); 7,25 (s, 4H) y 8,2-8,6 ppm (d, 6H).

Ejemplo 4

25



30

Esta sal sódica de cefalosporina se obtiene análogo a la forma descrita en el ejemplo 10 de 1,0 partes en peso de cefalexina y 0,5 partes en peso de 1-clorotiocarbonil-2-oxo-imidazolidina.

5 Rendimiento: 0,6 partes en peso de ácido 7- { D- α -[(2-oxo-imidazolidin-1-il)-tiocarbonilamino]-fenilacetamido } -3-metil-cef-3-em-4-carboxílico sódico.

Contenido en β -lactama: aprox. 85 %.

10 Bandas IR en las zonas carbonilo: 1760, 1665, (1590) y 1530 cm^{-1} (en Nujol).

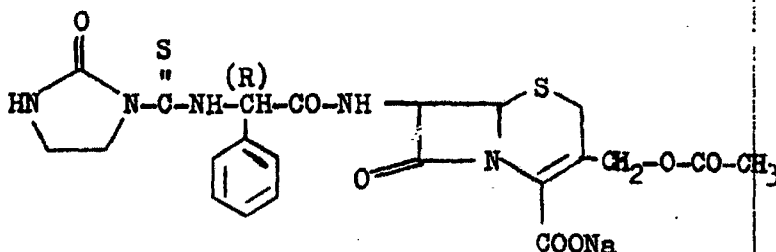
(considerando un contenido en H_2O de un 5,2 %).

Calculado: C 45,8; H 4,4; N 13,4; S 12,2

Hallado: C 45,8; H 4,7; N 13,3; S 12,2

Ejemplo 5

15



20

Esta sal sódica de cefalosporina se obtiene análogo a la forma descrita en el ejemplo 10 de 2,2 partes en peso de cefaloglicina y 0,9 partes en peso de 1-clorotiocarbonil-2-oxo-imidazolidina.

25 Rendimiento: 1,8 partes en peso de ácido 7- { D- α -[(2-oxo-imidazolidin-1-il)-tiocarbonilamino]-fenilacetamido } -acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico sódico.

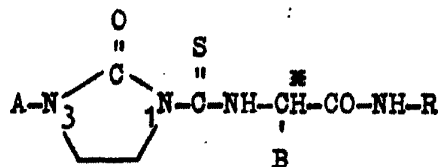
- N O T A -

30

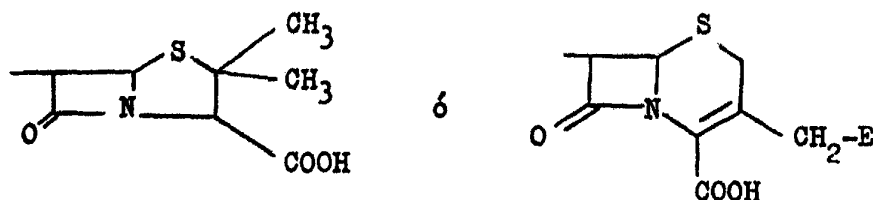
Descrita suficientemente la naturaleza del invento,

así como la manera de realizarlo 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 una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 30 de octubre de 1.973, bajo el número P 23 54 219.0, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ANTIBIOTICOS DE β -LACTAMA; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de antibióticos de β -lactama, de fórmula

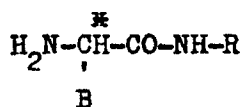


en la que A significa hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; B significa fenilo, metilfenilo, clorofenilo, hidroxifenilo o ciclohexadien-(1,4)-1-ilo, y R significa el resto de fórmula



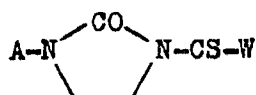
donde E significa hidrógeno, -OH ó -O-CO-CH₃, presentándose estos compuestos respecto a su centro de quiralidad C en las 2 configuraciones posibles R y S, así como mezclas de los diastereómeros de ellas resultantes y en forma hidrato

y de las sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles de estos compuestos, caracterizado por que compuestos de fórmula



5

donde B y R tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula



10

donde A tiene el significado arriba indicado y W significa halógeno o azida, en presencia de un disolvente y de un aceptor de ácido a temperaturas de unos -20°C a unos $+50^{\circ}\text{C}$ y los antibióticos de β -lactama obtenidos, en caso dado, se transforman en sus sales no tóxicas, farmacéuticamente compatible.

15

2^a.- Procedimiento para la obtención de antibióticos de β -lactama, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas, escritas a máquina por una sola cara

20

Madrid 29 OCT. 1974

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GONZÁLEZ RUIZ Y RINDEI
Por: Firmados L. Goala Fernández

