

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES

11	NUMERO	445.577
21		
23	FECHA DE PRESENTACION	26-2-76

10 AI

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	8186/75	32	FECHA	22-2-75	33	PAIS	Inglaterra
31	NUMERO							

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D;A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE α -(TOLILOXICARBONIL)-3-TIENILMETILPENICILINA.	

71	SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Beecham House, Great West Road, BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra	

72	INVENTOR (ES)
JOHN PETER CLAYTON, de nacionalidad británica	

73	TITULAR (ES)

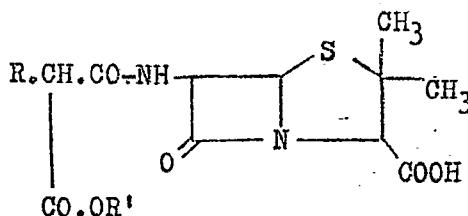
74	REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU	

**POOR
QUALITY**

1 Esta invención se refiere a penicilinas y más especial-
mente al éster p-tolílico de una α -carboxipenicilina.

5 La penicilina y sus sales son activas contra las bacte-
rias Gram-positivas y Gram-negativas, lo que las hace útiles
como agentes terapéuticos y profilácticos contra las infeccio-
nes bacterianas en animales, incluido el hombre y el ganado
aviar.

En la patente estadounidense nº 3.853.849 se reivindica
un monoéster de penicilina de fórmula:

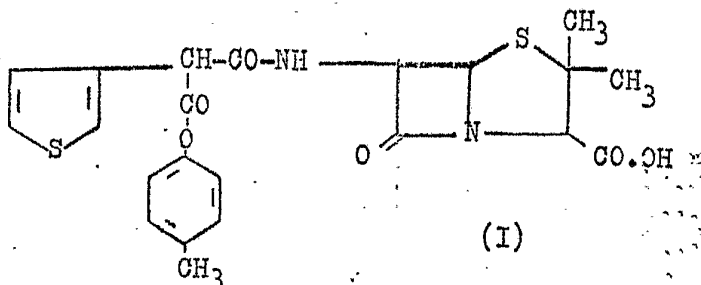


o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo,
donde R es fenilo o 3-tienilo y R' es fenilo o metilfenilo.

20 Estos monoésteres tienen la ventaja de que son absorbi-
dos por vía oral en las especies animales, incluido el hom-
bre, donde experimentan hidrólisis in vivo para producir
un grado de nivel sanguíneo de actividad antibiótica debido
a la α -carboxipenicilina libre que no se consigue cuando la
propia α -carboxipenicilina se administra por vía oral a las
especies animales.

25 Esta invención se basa en el descubrimiento de que el
monoéster p-tolílico de α -carboxi-3-tienilmetilpenicilina
presenta un alto grado de absorción oral en el hombre, im-
predecible en la descripción contenida en la patente antes
mencionada.

30 Por consiguiente, esta invención proporciona α -(tolil-
oxycarbonil)-3-tienilmetilpenicilina de fórmula (I)



o una sal o éster no tóxicos y farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de esta invención incluyen los ésteres no tóxicos y farmacéuticamente aceptables del compuesto (I). Los ésteres adecuados son los que se hidrolizan fácilmente en el organismo humano para producir el ácido original, por ejemplo los ésteres aciloxialquílicos como acetoximetílico, pivaloiloximetílico, α -acetoxietílico, α -acetoxibencílico y α -pivaloiloxiético; los ésteres alcóxicarboniloxialquílicos como etoxicarboniloximetílico y α -etoxicarboniloxiético; y los ésteres de lactona, tiolactona y ditiolactona, es decir, grupos ésteres de fórmula (II):



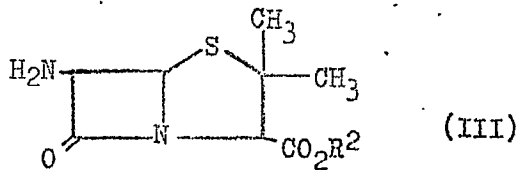
donde X' e Y' son oxígeno o azufre y Z' es un grupo etileno o un grupo 1,2-fenileno opcionalmente sustituido con alcoxi inferior, halógeno o nitro.

Los grupos éster preferidos son el ftalido y el 3,4-dimetoxiftalido.

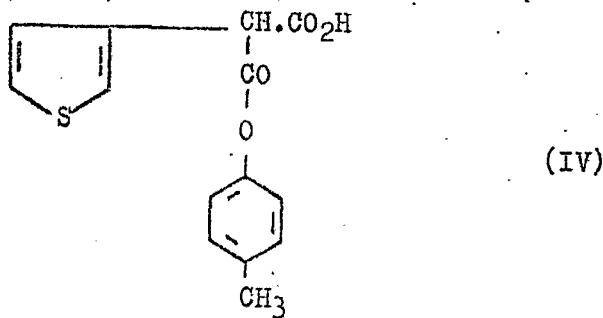
Las sales adecuadas del compuesto de fórmula (I) son las sales metálicas, v.g. sales de aluminio, sales de metales alcalinos como sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos como calcio o magnesio y sales de amonio o amonio sustituido, por ejemplo las formadas por alquilaminas infe-

1 riores como trietilamina, hidroxialquilaminas inferiores
como 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)amina o tri-(2-
hidroxi-etil)amina, cicloalquilaminas como biciclohexilamina
o con procaína, dibencilamina, N,N-dibencil-etilendiamina,
5 1-efenamina, N-etilpiperidina, N-bencil-β-fenetilamina,
deshidroabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietil-etilendiamina
o bases del tipo de piridina como piridina, colidina o qui-
noleína, u otras aminas que han sido utilizadas para formar
sales con la bencilpenicilina.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados por
reacción de un compuesto de fórmula (III) o un derivado
N-silílico o N-fosforilado del mismo:



donde R² es hidrógeno o un grupo de bloqueo del carboxilo,
con un derivado N-acilante de un ácido de fórmula (IV):



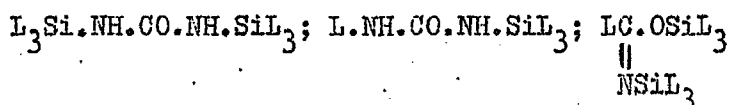
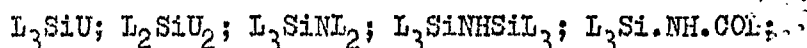
25 y después, si es necesario, efectuar una o más de las si-
guientes operaciones:

(i) separación de cualquier grupo sililo o fosforilo por
hidrólisis o alcoholisis;

30 (ii) separación de cualquier grupo de bloqueo del carbo-
xilo;

1 (iii) conversión del producto en una sal o éster del mismo.

Por el término "derivado N-silílico" del compuesto (III), entendemos el producto de reacción del grupo 6-amino del compuesto (III) con un agente sililante tal como un halosilano o un silazano de fórmula:



10 donde U es un halógeno y los diversos grupos L, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno o alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo. Los agentes sililantes preferidos son los cloruros de sililo, especialmente trimetilclorosilano.

15 El término "derivado N-fosforilado" del compuesto (III) incluye los compuestos donde el grupo 6-amino de fórmula (IV) está sustituido con un grupo de fórmula



20 donde R_a es un grupo alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi o dialquilamino, R_b es igual a R_a o es halógeno o bien R_a y R_b juntos forman un anillo.

25 Los derivados de bloqueo del carboxilo adecuados para el grupo $-CO_2R^2$ en la fórmula (III) son las sales, ésteres y anhídridos del ácido carboxílico. Preferiblemente el derivado debe ser fácilmente escindido en una etapa posterior de la reacción. Las sales adecuadas son las sales de aminas terciarias, como las formadas con trialquil(inferior)aminas, N-etilpiperidina, 2,6-lutidina, piridina, N-metilpiperidina y dimetilpiperazina. Una sal preferida es la formada con

30

1 trietilamina.

Los grupos éster adecuados de fórmula CO_2R^2 son los siguientes:

5

10

15

20

25

30

(i) $-\text{COOCR}_c\text{R}_d\text{R}_e$ donde por lo menos uno de los grupos R_c , R_d y R_e es un donador de electrones, v.g. p-metoxifenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 9-antrilo, metoxi, acetoxi, o fur-2-ilo. Los grupos R_c , R_d y R_e restantes pueden ser hidrógeno o grupos orgánicos sustituyentes. Los grupos éster adecuados de este tipo son p-metoxibenciloxicarbonilo, 2,4,6-trimetilbenciloxicarbonilo, bis-(p-metoxifenil)metoxicarbonilo y 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenciloxicarbonilo.

(ii) $-\text{COOCR}_c\text{R}_d\text{R}_e$, donde por lo menos uno de los grupos R_c , R_d y R_e es un grupo aceptor de electrones, v.g. benzilo, p-nitrofenilo, 4-piridilo, triclorometilo, tribromometilo, yodometilo, cianometilo, etoxicarbonilmetilo, arilsulfonilmetilo, 2-dimetilsulfoniometilo, o-nitrofenilo o ciano. Los grupos R_c , R_d y R_e restantes pueden ser hidrógeno o sustituyentes orgánicos. Los ésteres adecuados de este tipo son benzoilmetoxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 4-piridilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo.

(iii) $-\text{COOCR}_c\text{R}_d\text{R}_e$ donde por lo menos dos de los grupos R_c , R_d y R_e son un hidrocarburo como alquilo, v.g. metilo o etilo o arilo, v.g. fenilo y el grupo restante R_c , R_d y R_e , si hay alguno, es hidrógeno. Los ésteres adecuados de este tipo son terc-butiloxicarbonilo, terc-amiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo y trifenilmetoxicarbonilo.

1 (iv) $-\text{COOR}_f$ donde R_f es adamantilo, 2-benciloxifenilo,
4-metiltiofenilo, tetrahidrofur-2-ilo, tetrahidropi-
ran-2-ilo y pentaclorofenilo;

5 (v) grupos sililoxicarbonilo obtenidos por reacción de un
agente sililante como el descrito anteriormente con el
grupo ácido carboxílico;

(vi) $\text{CO}_2\text{P.R}_a\text{R}_b$, donde R_a y R_b son los definidos anterior-
mente.

10 El grupo carboxilo puede ser regenerado de cualquiera
de los ésteres anteriores por métodos habituales, por ejem-
plo hidrólisis catalizada por ácidos y bases o por hidróli-
sis catalizada enzimáticamente. Otros métodos alternativos
de escisión son:

15 Reacción con ácidos de Lewis, como ácido trifluoracé-
tico, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido acético, bromu-
ro de cinc en benceno y soluciones acuosas o suspensiones
de compuestos mercurícos. (La reacción con el ácido de Lewis
puede ser facilitada por adición de un nucleófilo tal como
anisol);

20 reducción con agentes como cinc/ácido acético, cinc/áci-
do fórmico, cinc/alcohol inferior, cinc/piridina, carbón
activo paladiado e hidrógeno y sodio y amoniaco líquido;

25 ataque por nucleófilos, como los que contienen un áto-
mo nucleofílico de oxígeno o azufre, por ejemplo alcoholes,
mercaptanos y agua;

métodos oxidativos, por ejemplo los que implican el uso
de peróxido de hidrógeno y ácido acético; e irradiación.

30 En el procedimiento anterior se emplea un derivado N-aci-
lante reactivo del ácido (IV). La elección del derivado reac-
tivo dependerá naturalmente de la naturaleza química de los

1 sustituyentes del ácido.

5 Los derivados N-acilantes adecuados pueden ser un haluro de ácido, preferiblemente el cloruro o bromuro de ácido. La acilación con el haluro de ácido puede efectuarse en presencia de un agente aceptor de ácidos, por ejemplo una amina terciaria (como trietilamina o dimetilnilina), una base inorgánica (como carbonato cálcico o bicarbonato sódico) o un oxirano, que combina el haluro de hidrógeno liberado en la reacción de acilación. El oxirano es preferiblemente un óxido de 1,2-alquileo (C_{2-6}), tal como óxido de etileno y óxido de propileno. La reacción de acilación empleando un haluro de ácido puede efectuarse a una temperatura comprendida entre -50° y $+50^{\circ}C$, preferiblemente entre -20° y $+30^{\circ}C$, en medios acuosos o no acuosos, por ejemplo en acetona acuosa, acetato de etilo, dimetilacetamida, dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en una emulsión inestable de disolvente no miscible con agua, especialmente un éster o cetona alifático, como metil-isobutil-cetona o acetato de butilo.

10

15

20

El haluro de ácido puede ser preparado por reacción del ácido (IV) o una sal del mismo con un agente halogenante (v.g. clorante o bromante) tal como pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

25 Alternativamente, el derivado N-acilante del ácido (IV) puede ser un anhídrido mixto o simétrico. Los anhídridos mixtos adecuados son los anhídridos alcoxifórmicos o anhídridos, por ejemplo, con monoésteres de ácido carbónico, ácido trimetilacético, ácido tioacético, ácido difenilacético, ácido benzoico, ácidos del fósforo (como ácidos fosfóricos o fosfo-

30

1 rosos), ácido sulfúrico o ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos (como ácido p-toluensulfónico). Los anhídridos mixtos o simétricos pueden ser generados in situ. Por ejemplo, puede generarse un anhídrido mixto empleando N-etoxicarbonil-2-
5 etoxi-1,2-dihidroquinoleína. Cuando se emplea un anhídrido simétrico, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de 2,4-lutidina como catalizador.

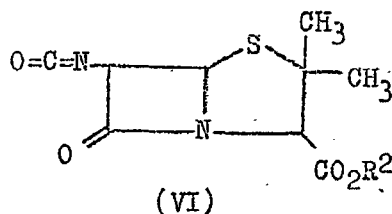
Otros derivados N-acilantes del ácido (IV) son los ésteres activados como los formados con cianometanol, p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, tiofenol, halofenol, incluido el
10 pentaclorofenol, monometoxifenol u 8-hidroxiquinoleína; o amidas como N-acilsacarinas o N-acilftalimidas; o un alquilideno-iminoéster preparado por reacción del ácido (IV) con una oxima.

15 Algunos ésteres activados, por ejemplo el éster formado con 1-hidroxibenzotriazol o con N-hidroxisuccinimida, pueden ser preparados in situ por reacción del ácido con el compuesto hidroxilado apropiado en presencia de una carbodiimida, preferiblemente dicitclohexilcarbodiimida.

20 Otros derivados N-acilantes reactivos del ácido (IV) son los intermediarios reactivos formados por reacción in situ con un agente condensante tal como una carbodiimida, por ejemplo N,N-dietil-, dipropil-, o di-isopropil-carbodiimida, N,N'-di-ciclohexilcarbodiimida o N-etil-N'- γ -dimetilaminopropilcarbodiimida; un compuesto carbonílico adecuado, por ejemplo N,N'-carbonildiimidazol o N,N'-carbonilditriazol;
25 una sal de isoxazolinio, por ejemplo 3-sulfonato de N-etil-5-fenilisoxazolinio o perclorato de N-terc-butyl-5-metilisoxazolinio; o una N-alcoxicarbonil-2-alcóxi-1,2-dihidroquinoleína, tal como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína,
30

1 na. Otros agentes condensantes son los ácidos de Lewis (por
ejemplo $BBr_3-C_6H_6$) o un agente condensante a base de ácido
fosfórico tal como cianuro de dietilfosforilo. La reacción
5 de condensación se lleva a cabo preferiblemente en un medio
de reacción orgánico, por ejemplo cloruro de metileno, di-
metilformamida, acetonitrilo, alcohol, benceno, dioxano o
tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser prepa-
rados por reacción de un compuesto de fórmula (VI):



15 donde R^2 es el definido anteriormente con respecto a la fór-
mula (III), con un ácido de fórmula (IV) y después, si es
necesario, efectuando una o más de las siguientes etapas:

(i) separación de cualquier grupo de bloqueo del car-
boxilo;

20 (ii) conversión del producto en una sal o éster del mis-
mo.

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente a una tem-
peratura comprendida entre -10° y $+50^{\circ}C$, en un disolvente or-
gánico inerte como dicloruro de metileno, en presencia de un
25 catalizador básico como trietilamina, piridina o un compues-
to monocíclico o bicíclico aromático nitrogenado, como 4-me-
toxi(dimetilamino)piridina, 1-metil(benzo)imidazol o imida-
zo[1,2-a]piridina.

30 Un tercer método de preparación de los compuestos de

1 fórmula (I) consiste en:

(a) proteger el grupo ácido 3-carboxílico de un ácido 6-acilaminopenicilánico con un grupo de bloqueo del grupo carboxilo;

5 (b) hacer reaccionar el ácido penicilánico protegido para formar una unión imino en el átomo de nitrógeno del grupo 6-amido;

10 (c) hacer reaccionar el compuesto resultante para introducir un grupo QR_F en el átomo de carbono imino, donde Q es oxígeno, azufre o nitrógeno y R_F es un grupo alquilo de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, para formar un iminoéter, un imino-tioéter o una amidina (donde Q es O, S o N, respectivamente);

15 (d) hacer reaccionar con un derivado acilante de un ácido de fórmula (IV) anterior;

(e) tratar con agua o un alcohol y

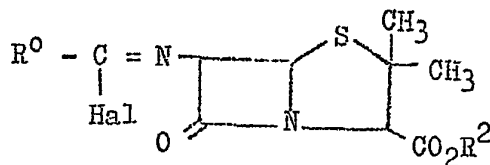
(f) después, si es necesario, efectuar una o más de las siguientes etapas:

20 (i) separación de cualquier grupo de bloqueo del grupo carboxilo;

(ii) conversión del producto en una sal o éster del mismo.

25 En el procedimiento anterior, después de proteger el grupo ácido 3-carboxílico, el ácido penicilánico protegido se hace reaccionar con un agente para formar una unión imina en el átomo de nitrógeno del grupo 6-amido. Preferiblemente se forma un iminohaluro de fórmula (VII):

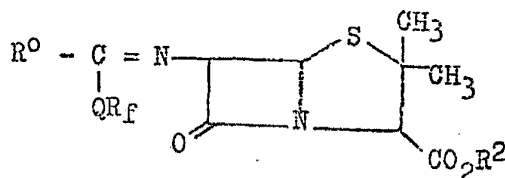
30



1
5
10
15
20
25

donde R⁰ es el resto de una cadena lateral orgánica acilamínica de una penicilina, R² es un grupo de bloqueo del carboxilo y Hal representa un átomo de halógeno. Un agente adecuado para la preparación de un iminohaluro es un haluro de ácido en presencia de un agente aceptor de ácido tal como una amina terciaria, v.g. piridina, trietilamina o N,N-dimetilanilina. Son ejemplos de haluros de ácido adecuados el pentacloruro de fósforo, fosgeno, pentabromuro de fósforo, oxiclorigenato de fósforo, cloruro de oxalilo y cloruro de ácido p-toluensulfónico. Se prefieren el pentacloruro de fósforo y el oxiclorigenato de fósforo. La reacción puede llevarse a cabo con enfriamiento, preferiblemente a temperaturas de 0 a -30°C cuando se emplea pentacloruro de fósforo. La cantidad de amina terciaria es preferiblemente de 3 a 5 moles por mol de pentacloruro de fósforo. También es preferible utilizar el haluro de fósforo en una cantidad ligeramente superior a la del material de partida.

Los compuestos imino resultantes se tratan después para introducir un grupo -QR en el átomo de carbono imino, para producir un compuesto de fórmula (VIII):

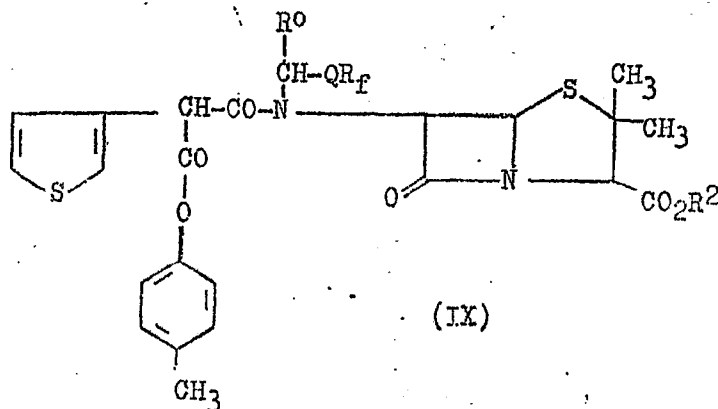


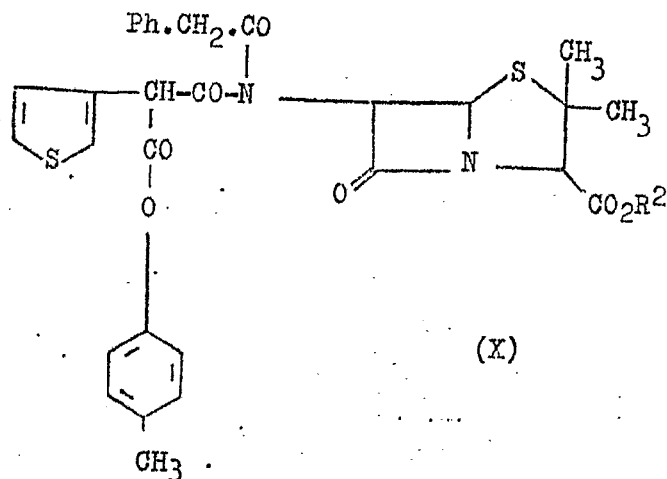
30

1 donde R^0 , Q, R_f y R^2 son los definidos anteriormente.

5 Este tratamiento se efectúa preferiblemente por reacción de un iminohaluro con el alcohol correspondiente. Son ejemplos de alcoholes adecuados para la reacción con el iminohaluro los alcoholes alifáticos de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 5 átomos de carbono, como metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, alcohol amílico y alcohol butílico y los alcoholes aralquílicos, como alcohol bencílico y 2-fenil-etanol-1. La reacción del alcohol con el iminohaluro se efectúa preferiblemente en presencia de un agente aceptor de ácido, tal como una amina terciaria, preferiblemente piridina y la reacción se lleva a cabo habitualmente sin aislar el iminohaluro de la mezcla de reacción.

15 Después se hace reaccionar el compuesto (VIII) con un derivado N-acilante del ácido de fórmula (IV). Los comentarios realizados anteriormente en relación con este derivado N-acilante y las condiciones para efectuar la acilación también son aplicables en este caso. En especial, se prefiere la presencia de una amina terciaria como piridina o N,N-dimetilanilina en el sistema de reacción. El producto de esta acilación responde a la fórmula (IX):





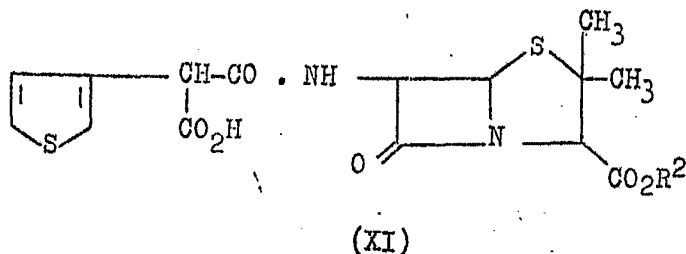
10

15

donde R² es el definido anteriormente. La hidrólisis puede ser una hidrólisis química catalizada por ácidos o bases o puede ser una hidrólisis enzimática con ayuda de penicilina acilasa. El compuesto (X) puede ser preparado a partir de un iminohaluro de fórmula (VII) por reacción con una sal del ácido (IV) o por acción de un haluro de ácido del ácido (IV) sobre un 6-N-derivado metálico alcalino de la bencilpenicilina.

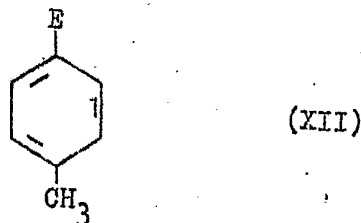
20

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser preparados por esterificación de un compuesto de fórmula (XI) o una sal del mismo:



30

donde R² es un grupo de bloqueo del carboxilo, con un compuesto de fórmula (XII):



1 donde E es hidroxilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo o
halógeno y después, si es necesario, efectuando una o más de
las siguientes etapas:

- 5 (i) separación de cualquier grupo de bloqueo del grupo
carboxilo;
(ii) conversión del producto en una sal o éster del
mismo.

Preferiblemente E es un halógeno, especialmente bromo
o cloro.

10 Los compuestos antibióticos de esta invención pueden
ser formulados por administración en cualquier forma conve-
niente para uso en medicina o veterinaria, por analogía con
otros antibióticos y la invención incluye por lo tanto den-
tro de sus límites una composición farmacéutica que compren-
15 de un compuesto de fórmula (I) junto con un vehículo o exci-
piente farmacéutico.

Las composiciones pueden ser formuladas para su admi-
nistración por cualquier vía, aunque se prefiere la adminis-
tración oral. Las composiciones pueden adoptar la forma de
20 tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, píldoras o preparados
líquidos, tales como soluciones o suspensiones orales o pa-
renterales estériles.

Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden
encontrarse en forma de dosis unitaria y pueden contener ex-
25 cipientes convencionales tales como agentes ligantes, por
ejemplo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto
o polivinilpirrolidona; rellenos, por ejemplo lactosa, azúcar,
almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubri-
cantes de comprimidos, por ejemplo estearato magnésico, talco,
30 polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almi-

1 dón de patata o agentes humectantes aceptables como lauril-
sulfato sódico. Las tabletas pueden ir revestidas de acuer-
do con métodos conocidos en la práctica farmacéutica normal.
5 Los preparados líquidos orales pueden estar en forma, por
ejemplo, de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes
o elixires acuosos u oleosos o pueden presentarse como pro-
ducto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo
adecuado antes de su uso. Estos preparados líquidos pueden
10 contener aditivos convencionales tales como agentes suspenso-
res, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de
glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa,
gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogena-
das; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato
15 de sorbitano o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pue-
den contener aceites comestibles), por ejemplo aceite de al-
mendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, como
glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; preservativos,
por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido
20 sórbico y, si se desea, agentes colorantes o aromatizantes
convencionales.

Los supositorios contienen las bases convencionales pa-
ra supositorios, v.g. manteca de cacao u otro glicérido.

25 Para la administración parenteral, se preparan dosis
unitarias fluidas utilizando el compuesto y un vehículo esté-
ril, siendo preferido el agua. El compuesto, de acuerdo con
el vehículo y la concentración utilizados, puede estar sus-
pendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de solucio-
nes, el compuesto puede ser disuelto en agua para inyección
30 y esterilizado por filtración antes de introducirlo en un
vial o ampolla adecuado y cerrar. Ventajosamente, pueden di-

1 solvearse en el vehículo coadyuvantes tales como anestésicos
locales, preservativos y agentes reguladores del pH. Para
aumentar la estabilidad, la composición puede ser congelada
después de introducirla en el vial y el agua puede ser sepa-
5 rada a vacío. El polvo liofilizado seco se sella después en
el vial y se acompaña un vial de agua para inyección para
reconstituir el líquido antes de su uso. Las suspensiones pa-
renterales se preparan prácticamente de la misma forma, a
excepción de que el compuesto se suspende en el vehículo en
10 lugar de disolverlo y la esterilización no puede realizarse
por filtración. El compuesto puede ser esterilizado por expo-
sición al óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehícu-
lo estéril. Es ventajoso incluir en la composición un agente
tensoactivo o humectante para facilitar la distribución uni-
15 forme del compuesto.

Las composiciones pueden contener de 0,1 a 99 % en pe-
so, preferiblemente de 10 a 60 % en peso del material activo,
de acuerdo con el método de administración. Cuando las compo-
siciones están constituidas por dosis unitarias, cada unidad
20 contiene preferiblemente de 50 a 500 mg de ingrediente activo.
La dosis empleada para el tratamiento de seres humanos adul-
tos oscilará preferiblemente entre 100 y 3000 mg al día, por
ejemplo 1500 mg/día, según la vía y la frecuencia de adminis-
tración.

25 La penicilina de fórmula (I) contiene un átomo de car-
bono asimétrico y, por lo tanto, puede existir en diferentes
configuraciones espaciales. Sin embargo, como todos los com-
puestos de la fórmula son simplemente epímeros o estereo-
isómeros unos de otros, se sobreentiende que todos ellos es-
30 tán cubiertos por la definición de la fórmula (I); por lo

1 tanto, la invención cubre tanto las formas D y L como las mezclas DL.

5 Se ha afirmado que el monoéster de penicilina de fórmula (I), aunque protegido genéricamente por las reivindicaciones de la patente estadounidense nº 3.853.849, es impredeciblemente superior a los restantes ésteres de esa patente. Para apoyar esta afirmación, la Tabla I muestra la concentración en suero y la excreción urinaria de la α -carboxi-3-tienilmetilpenicilina (en adelante denominada ticarcilina) producida cuando se administran por vía oral los ésteres fenilico, p-tolílico y m-tolílico de ticarcilina a un panel de voluntarios humanos.

10 Para obtener los resultados indicados en la Tabla I, los tres ésteres de ticarcilina son administrados cada uno de ellos a un panel de voluntarios en ayunas, en un preparado en forma de jarabe, en cantidad equivalente a 400 mg de la ticarcilina libre después de la esperada hidrólisis in vivo. Se toman muestras periódicas de sangre de los voluntarios y se analiza cada una de ellas para determinar el contenido en ticarcilina mediante una técnica bioquímica normal. La orina excretada por cada voluntario dentro de las 6 horas siguientes a la administración también se recoge y analiza para determinar la ticarcilina libre. Tanto el nivel de excreción urinaria como la concentración máxima en suero conseguidas son una indicación del grado mínimo de absorción del éster de penicilina después de la administración oral y de la hidrólisis in vivo. Los resultados son los siguientes:

TABLA I

Esteres de ticarcilina

(Administración en forma de jarabe conteniendo el equivalente de ticarcilina)

Grupo monoéster	Concentración media en suero (µg/ml)						Concentración máxima en suero (µg/ml)	Excreción máxima de 0-6 h. (%)
	20 min	40 min	1 hora	1,5 horas	2 horas	3 horas		
fenilo	5,4	7,5	5,2	3,6	2,4	<1,6	7,5	23
p-tolilo	5,9	8,6	6,8	4,9	3,7	<1,6	8,6	30
m-tolilo	5,6	7,3	5,8	4,1	2,6	<1,6	7,3	23

Los resultados indican que, de los ésteres de ticarcilina ensayados, es el éster p-tolílico el que es absorbido in vivo en el más alto grado, como indica la combinación de máxima concentración de suero observada y máxima excreción media en orina observada de la ticarcilina producida por la hidrólisis in vivo después de la absorción que sigue a la administración oral.

Para demostrar que no era posible predecir que el éster p-tolílico era el éster mejor absorbido en cualquier serie de α-carboxipenicilinas, la Tabla II muestra los resultados obtenidos de forma similar a los de la Tabla I para los mismos ésteres de α-carboxibencilpenicilina (denominada en lo que sigue carbenicilina).

(La carbenicilina es la otra penicilina cuyos monoésteres están reivindicados en la patente estadounidense 3.853.849).

Para los resultados dados en la Tabla (II), los monoésteres de carbenicilina fueron administrados en forma de sólidos cristalinos contenidos en una cápsula de gelatina

en cantidad equivalente a 500 mg de carbenicilina libre. Los resultados obtenidos como en el caso de la Tabla I, son los siguientes:

TABLA II
Esteres de carbenicilina
(Administración en cápsulas de gelatina)

Grupo mono-éster	Concentración media en suero (µg/ml)					Concentración máxima en suero (µg/ml)	Excreción urinaria, 0-6 horas
	0,5 horas	1 horas	2 horas	3 horas	4 horas		
fenilo	<1,0	7,1	3,8	0,8	<1,0	7,1	31
p-tolilo	2,6	3,0	3,6	1,8	<1,0	3,6	20
m-tolilo	-	5,8	4,1	-	<1,5	5,8	32

Los resultados de la Tabla II indican que, en la serie de la carbenicilina, el éster p-tolfílico es el menos absorbido, produciendo sólo aproximadamente la mitad de las concentraciones máximas en suero de carbenicilina producidas por el éster fenílico.

Hay que observar que, en cualquier caso, las series de ésteres de carbenicilina y ticarcilina no son comparables entre sí a la vista de las diferentes actividades antibióticas de la carbenicilina libre y de la ticarcilina libre.

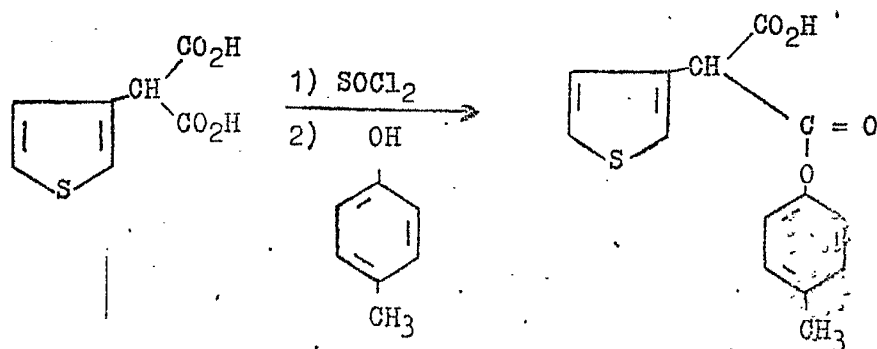
La invención es ilustrada mediante el siguiente ejemplo.

EJEMPLO

α-(4'-Metilfenoxicarbonil)-tíen-3-il-metil-penicilina

Preparación 1

(a) 3-Tíenilmalonato de mono-4'-metilfenilo



Un matraz de 5 litros se equipa con un agitador, un refrigerante de reflujo y un embudo de decantación. Se carga con 372 g (2,0 moles) de ácido 3-tienilmalónico, 3 litros de éter di-isopropílico, 216 g (210 moles) de p-cresol y una cantidad catalítica (2 ml) de dimetilformamida. La mezcla se agita a la temperatura ambiente mientras se agrega una solución de 160 ml (265 g, 2,22 moles) de cloruro de tionilo en 750 ml de éter di-isopropílico, formando un chorro continuo, a lo largo de 30 minutos. Después la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría a la temperatura ambiente y se pasa a un separador agitado de 20 litros. Se lava dos veces con 2 litros de agua cada vez, despreciándose las aguas de lavado. Se añaden 10 litros de agua seguido de unos 285 g de bicarbonato sódico sólido poco a poco hasta llegar a un pH 7 después de intensa agitación. Se separa la solución acuosa y la solución etérea se extrae de nuevo dos veces con 500 ml cada vez de solución saturada de bicarbonato sódico. Los extractos acuosos combinados se lavan tres veces con 2 litros cada vez de éter dietílico para eliminar el color. La solución acuosa se lleva a pH 1 con 2 litros de ácido clorhídrico 11,6 N y el aceite precipitado se extrae dos veces en 1 litro de diclorometano y una vez en 500 ml del mismo disolvente. Se combinan estos extractos orgánicos, se lavan tres veces con 1 litro de agua cada vez y se secan sobre

1 200 g de sulfato magnésico. Se separa el desecante y el di-
solvente se evapora a presión reducida para dar un aceite
que se disuelve en 1 litro de benceno a ebullición. Se aña-
den 2 litros de éter de petróleo (60-80°) a la solución ca-
5 liente que se mantiene en una nave fría (4°) durante la no-
che para que cristalice. Se filtra el producto, se lava con
una mezcla 1:2 de benceno y éter de petróleo (60-80°), se se-
ca a 40° y después se lava formando una suspensión en 3 li-
tros de agua durante 30 minutos y se seca de nuevo a 40°.

10 Se preparan ocho lotes de diversos tamaños, estando com-
prendidos los rendimientos entre el 42 y el 52 %; los puntos
de fusión oscilan entre 105-106° como mínimo y 118-119° como
máximo; se obtienen los pesos equivalentes de 272-276 (teó-
rico: 276); el contenido en agua es siempre inferior al
15 0,3 %.

RMN (CDCl₃): δ = 10,01 (1H, s, protón ácido), 7,6-6,7
(7H; m, protones aromáticos), 5,04 (1H, s, protón metílico),
2,32 (3H, s, protones metílicos).

20 (b) El malonato de mono-4'-metilfenil-3-tienilo también pue-
de ser preparado con un rendimiento similar al de (a) por el
siguiente procedimiento:

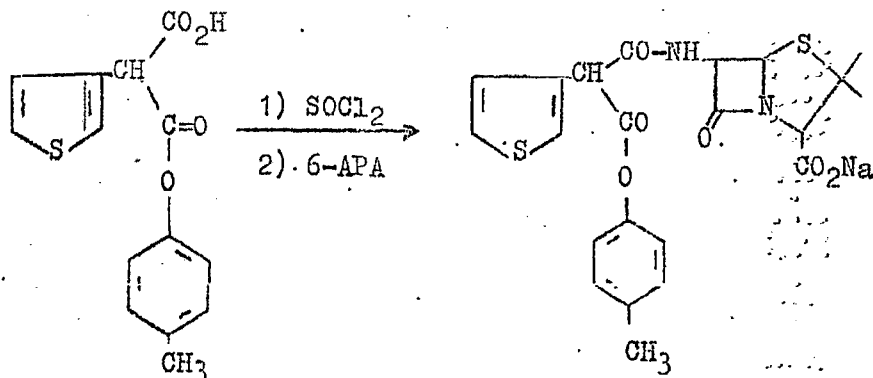
Se calientan a reflujo durante 2½ horas 93,1 g (0,5 mo-
les) de ácido 3-tienilmalónico, 270 ml de éter seco, 0,5 ml
de dimetilformamida y 36,4 ml (0,51 moles) de cloruro de tie-
25 nilo. El disolvente se destila a vacío, se añaden 54 g
(0,5 moles) de p-cresol en 270 ml de éter seco y se calienta
a reflujo durante 2½ horas. Después de dejar enfriar y en
reposo durante la noche, la solución se lava con agua y se
trata como antes.

30 .. Rendimiento: 65 g (47 %).

Peso equivalente: 277,0 (teórico: 276)

Contenido en humedad <0,08 %.

(c) α -(4'-Metilfenoxicarbonil)tion-3-il-metil-penicilina



Un matraz de 2 litros provisto de refrigerante de reflujo se carga con 218 g (0,79 moles) de 3-tienilmalonato de mono-4'-metilfenilo, 1 litro de diclorometano, 63 ml (105 g, 0,875 moles) de cloruro de tienilo y 0,5 ml de dimetilformamida. La mezcla se lleva a suave reflujo y después se refluje durante 2 horas más. Después de enfriar ligeramente, se separa el disolvente por destilación, inicialmente a la presión atmosférica y más tarde a la presión de la trompa de agua, no dejando que la temperatura del líquido pase de 46° . Se añade otro litro de diclorometano y se prosigue la destilación, añadiendo disolvente adicional para mantener el volumen hasta que ya no se detecta cloruro de tionilo en el destilado. Entonces el disolvente se destila por completo y el residuo se disuelve en 1,3 litros de acetona.

Si es necesario, esta solución puede mantenerse durante la noche a 0° .

Se suspenden 171 g (0,79 moles) de 6-APA en 800 ml de agua y se añaden 200 g de hielo. Se añade cuidadosamente y agitando fuertemente unos 400 ml de solución de hidróxido sódico aproximadamente 2 N, para producir exactamente una so-

1 lución transparente a pH 8,7 aproximadamente. Esta solución se agrega sobre 1,6 litros de acetona que contiene 103 g (1,25 moles) de bicarbonato sódico y la mezcla se enfría a -10°.

5 La solución anterior de cloruro de ácido, enfriada a -20°, se agrega de una sola vez sobre la solución de 6-APA y la mezcla se agita sin enfriar durante 1 hora y después se añaden 320 ml de agua. La mezcla se pasa a un embudo de decantación, se lava tres veces con 1,25 litros de éter dietílico cada vez y con 800 ml de metil-isobutil-cetona. Se añaden más metil-isobutil-cetona (1 litro) y después, con intensa agitación, ácido clorhídrico 2 N para dar un pH de 1,5. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae de nuevo con 300 ml de metil-isobutil-cetona. Los extractos orgánicos combinados se lavan dos veces con 150 ml cada vez de salmuera saturada y después se agitan con carbón activo y Celite a 0° durante 1 hora. Después de filtrar y lavar bien la torta del filtro con disolvente limpio, la solución se extrae con solución saturada de bicarbonato sódico para dar una solución acuosa a pH 6,8. La fase orgánica se extrae con 100 ml de agua que se combinan con el extracto anterior y se evapora a presión reducida y 25° para separar el disolvente disuelto.

20 Se comprueba el pH y se ajusta si es necesario a 7,0 aproximadamente y después se liofiliza la solución.

25 En la primera serie, cuatro experimentos dieron rendimientos comprendidos entre 46 y 60 % (calculados como sal sódica de penicilina anhidra).

1 Preparación 2

Método de precipitación con 2-etilhexoato sódico

5 Se disuelven 27,6 g (0,1 moles) de 3-tienilmalonato de mono-4'-metilfenilo en 300 ml de diclorometano y se desti-
lan 50 ml de disolvente para garantizar la sequedad. Se añaden dos gotas de dimetilformamida y 11,9 g (7,2 ml, 0,1 mo-
les) de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta a reflujo suavemente durante hora y media. Se separa el disolvente por
10 destilación a unos 10 mm de presión, no pasando nunca la temperatura interna de 25°. El residuo se disuelve en 54 ml de acetona seca y se enfría la solución a -15°.

15 Se suspenden 21,6 g (0,1 moles) de 6-APA recristalizado en 88 ml de agua y se lleva a solución por cuidadosa adición de 19 ml de solución de hidróxido sódico aproximadamente 5 N para dar un pH de 8,0 a 8,5. Se añaden 89 ml de acetona y 23,5 g (0,27 moles) de bicarbonato sódico, se enfría la mezcla a -15° y se agrega rápidamente sobre la solución anterior de cloruro de ácido.

20 Las soluciones combinadas se agitan durante 45 minutos sin enfriar más y después se añaden 150 ml de agua y 125 ml de metil-isobutil-cetona. Después de filtrar, se separan las fases y la fase acuosa se lava con 50 ml de metil-isobutil-cetona.

25 La fase acuosa se cubre con 125 ml de metil-isobutil-cetona y después se lleva a pH 1,5-2,0 por adición de alrededor de 47 ml de ácido clorhídrico 5 N. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae de nuevo con 50 ml más de metil-isobutil-cetona. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con 50 ml cada vez de solución saturada de cloruro sódico y después se agitan durante 10 minutos con sulfato mag-
30

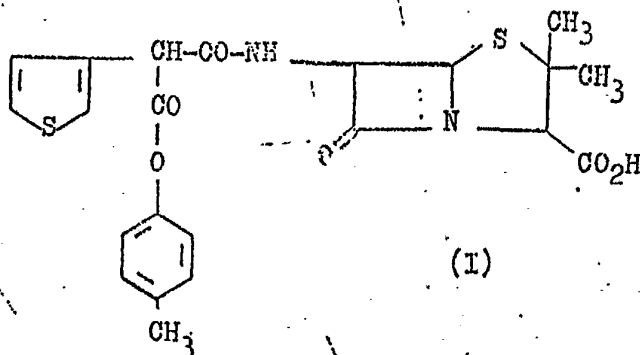
1 nésico anhidro y 4 g de carbón activo decolorante. Después
de filtrar la solución, se diluye con acetona (un volumen
igual) y luego se trata con 2-etilhexoato sódico en 50 ml
5 de metil-isobutil-cetona aproximadamente 2 N. Se siembra la
solución, se agita suavemente durante 2 horas y después se
mantiene a 4° durante 18 horas.

El producto precipitado se separa por filtración,
se lava sobre el filtro con acetona, se lava en suspensión
con acetona, se filtra y se lava una vez más sobre el filtro.
10 El producto se seca a 40° durante 6 horas para dar 32,8 g
(66 %) de la penicilina deseada.

En resumen, la Patente de Invención que se solici
ta deberá recaer sobre las siguientes:

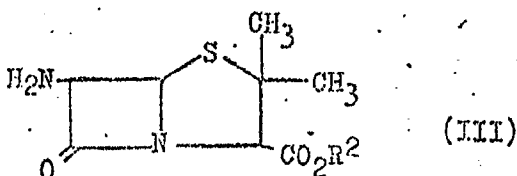
REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de α -(to-
liloxicarbonil)- β -tienilmetil-penicilina de fórmula (I):

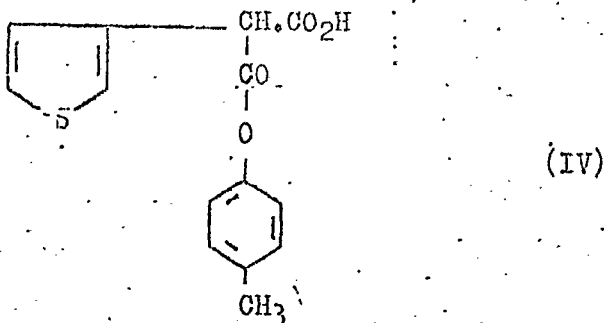


20 o una sal o éster de la misma, no tóxicos y farmacéuticamen-
te aceptables, cuyo procedimiento consiste en:

25 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



1 o un derivado N-silílico o N-fosforilado del mismo, con un
derivado N-acilante de un óxido de fórmula (IV)



10 y separar cualquier grupo sililo o fosforilo por hidrólisis
o alcoholisis; y después, si es necesario, efectuar una o
más de las siguientes etapas:

- 15
- (i) separación de cualquier grupo de bloqueo del grupo carboxilo;
 - (ii) conversión del producto en una sal o éster del mismo.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE α -(TOLILOXICARBONIL)-3-TIENILMETILPENICILINA.

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

Madrid, 26 febrero 1.976
BERNARDO UNGRIA
P.T.