

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

COMO DIVISIONAL DE
LA PATENTE 431.190
DEL 19.10.74

ES

11	NUMERO	10	A1
21	450286		
22	FECHA DE PRESENTACION		
	29.7.76		

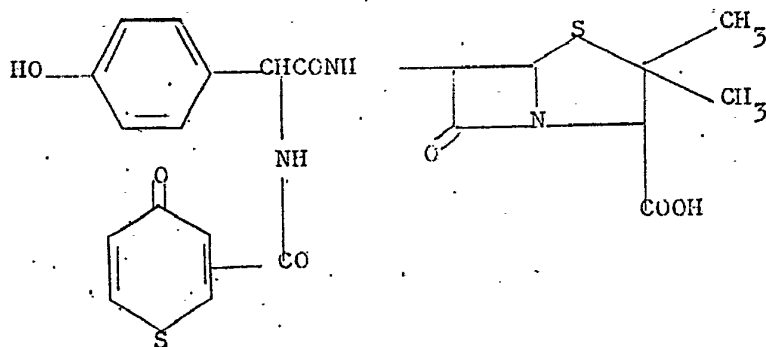


ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
86355/1974	27.7.74	JAPONESA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO 6-/ p-HIDROXIFENIL- α - (4-OXD-4H-TIOPIRAN-3-ILCARBOXAMIDO)ACETAMIDO /PENICILANICO.		
71 SOLICITANTE (ES)		
YAMAOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
5-1 Nichonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, TOKIO, Japon.		
72 INVENTOR (ES)		
Masuo Murakami, Ichiro Isaka, Khozi Nakano, Isao Souzu, Akio Koda, Teruaki Ozasa, Teruya Kashiwagi, Yukiyasu Murakami.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

1 Esta invención se refiere a un procedimiento de
producción de ácido 6-[p-hidroxifenil- α -(4-oxo-4H-tiopi-
ran-3-il-carboxamido)acetamido] penicilánico, representa-
do por la fórmula III



y sus sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

15 Como el compuesto de esta invención posee una
excelente actividad antibacteriana, especialmente frente
al género Pseudomonas, se emplea como antibiótico para
la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades de los
animales, incluido el hombre.

20 Como sales no tóxicas y farmacéuticamente acepta-
bles de los compuestos de esta invención, citaremos las sales
metálicas no tóxicas como las de sodio, potasio, calcio, alu-
minio y magnesio, la sal amónica y las sales de amonio sus-
tituido, v.g., sales de aminas no tóxicas como las trialquila-
minas, incluidas la trietilamina, procaína, dibencilamina, N-
25 bencil- β -fenetilamina, 1-efenamina, N-etilpiperidina, N,N'-
bis(deshidroabietil)etilendiamina, N,N'-dibenciletilendiami-
na y otras aminas que han sido utilizadas para formar sales
con la bencilpenicilina, incluidas las sales de aminoácidos
básicos como la arginina y la lisina.

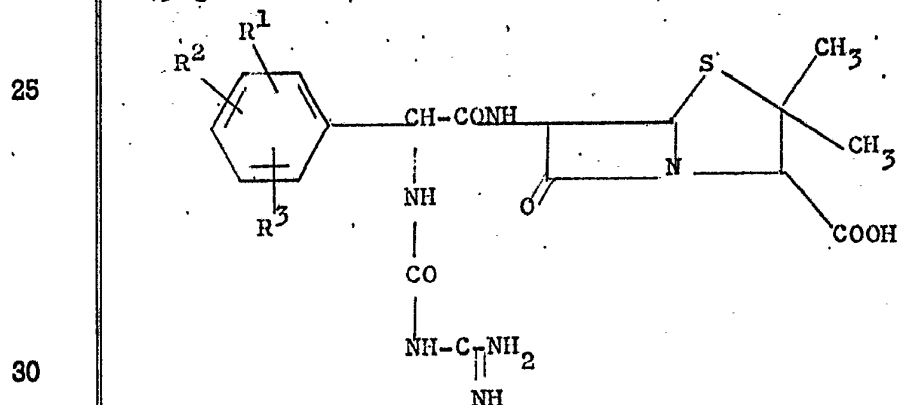
30 Hasta ahora se conocen varias penicilinas semi-
sintéticas y entre ellas la ampicilina es la más popular
y ampliamente vendida comercialmente; sin embargo, es

1 prácticamente inactiva contra el género *Pseudomonas*. Se
sabe que la amoxicilina, que es una penicilina semisinté-
tica, da una alta concentración en sangre por administra-
ción oral y también la epicilina posee actividad antibac-
5 teriana selectiva en particular frente a las bacterias
Gram-negativas pero ambas apenas presentan actividad an-
tibacteriana contra el género *Pseudomonas*.

10 Pero es sabido que cuando se presenta una infec-
ción por el género *Pseudomonas* en los pacientes gravemen-
te enfermos, las personas de edad y los niños, el trata-
miento de las enfermedades resulta bastante difícil y con
frecuencia el paciente muere. Por lo tanto, el descubri-
miento de medicamentos eficaces para el tratamiento de
15 los enfermos infectados con el género *Pseudomonas* consti-
tuye una necesidad urgente.

Además, se sabe que la α -carboxibencilpenicilina
(nombre general: carbenicilina) presenta actividad contra
el género *Pseudomonas* por administración parenteral pero
su efecto es todavía insuficiente y muestra una actividad
20 antibacteriana débil contra el género *Klebsiella*.

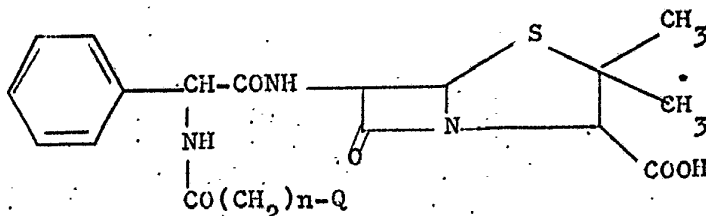
Asimismo, como penicilina semisintética con ac-
tividad contra el género *Pseudomonas*, se conocen las α -
(3-guanil-1-ureido)bencilpenicilinas de fórmula:



1 donde R¹, R² y R³ representan cada uno de ellos un átomo
de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo alquilamino, un
grupo dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo
5 amino, un grupo hidroxilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo
alquilo, un grupo alcoxi, un grupo sulfamilo, un átomo
de cloro, un átomo de yodo, un átomo de bromo, un átomo
de flúor o un grupo trifluormetilo (véase la patente es-
tadounidense 3.579.501). Sin embargo, como estos com-
puestos contienen en la estructura un grupo guanilureido
10 fuertemente básico, son escasamente solubles en agua al
pH fisiológico e incluso si son solubilizados en agua,
el pH es de 9,8-9,9 (250 mg/ml), que hace que el uso
práctico de estos compuestos resulte difícil (véase la
obra "Antimicrobial agents and Chemotherapy", 12-16 (1970)
15 y la patente estadounidense 3.711.471).

Como resultado de diversas investigaciones a
este nivel técnico, los inventores han descubierto que
el derivado acilado en el grupo amino de la amoxicilina
presenta inesperadamente pequeñas toxicidades, excelen-
20 tes actividades antibacterianas contra las bacterias
Gram-positivas y, más eficazmente contra las bacterias
Gram-negativas y en particular una excelente actividad
antibacteriana contra el género Pseudomonas y, por lo
tanto, este derivado es aplicable como antibiótico para
25 la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades del
hombre y de los animales y en particular es útil para la
profilaxis y el tratamiento de las enfermedades causadas
por infección con el género Pseudomonas.

Además, los derivados acilados en el grupo ami-
30 no de la ampicilina, representados por la fórmula:



1
5
10
15
20

donde Q representa un anillo heterocíclico que puede llevar sustituyentes y n es 0 o 1, son conocidos como penicilinas semisintéticas que poseen una estructura química similar al compuesto de esta invención (véase la patente estadounidense 3.433.784). Sin embargo, en la memoria de esta patente estadounidense se afirma que estas penicilinas presentan actividad antibacteriana contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas pero no dan ningún valor práctico de la actividad. Además, en la memoria de la publicación de la patente japonesa nº 20986/69 correspondiente a la patente estadounidense anterior, se indican los valores de la concentración mínima de inhibición para las dos variedades del género Pseudomonas pero como el valor más favorable es como máximo de 125 Y/ml, son casi inactivas contra el género Pseudomonas.

A continuación se dan los resultados de los ensayos farmacológicos que demuestran la excelente actividad antibacteriana del compuesto de esta invención.

Experimento I (concentración mínima de inhibición)

25

a) Las concentraciones mínimas de inhibición para diversas bacterias (cepas comunes) están indicadas en la Tabla I.

30

Como resulta evidente en las Tablas, en lo que se refiere a las actividades antibacterianas contra las cepas comunes, los compuestos de esta invención presentan

1 una excelente actividad antibacteriana contra las bac-
terias Gram-positivas y, en particular, contra las bac-
terias Gram-negativas y especialmente contra la Pseudo-
5 monas aeruginosa y los compuestos de esta invención son
más activos que los de amoxicilina, epicilina y carbe-
nicilina.

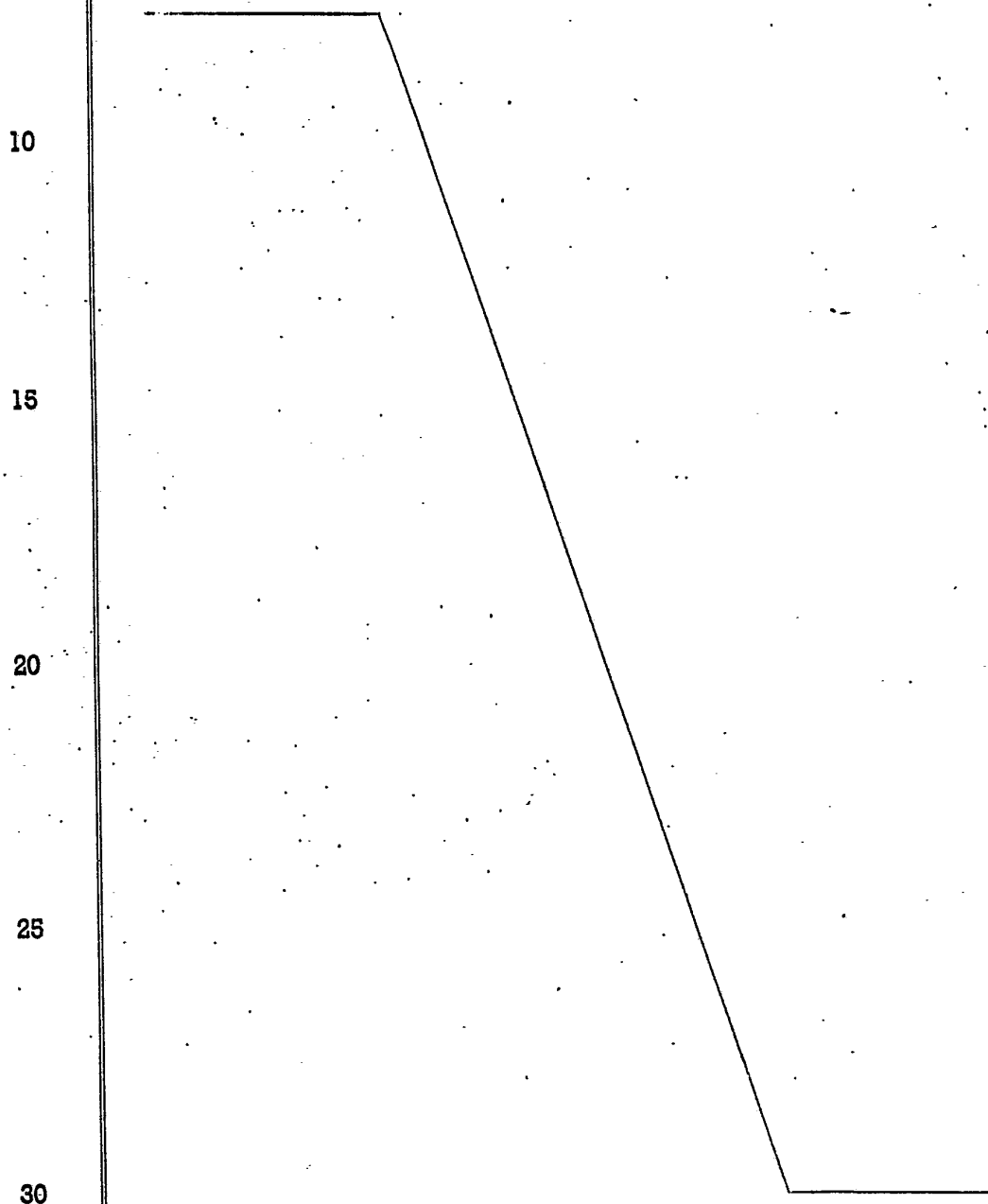


TABLA I

	Control		Concentración mínima de inhibición (µ/ml)
	Amoxicilina	Carbenicilina	
Proteus vulgaris OXK US	0,39	1,56	0,19
Proteus vulgaris OX 19 US	6,25	0,78	0,19
Proteus mirabilis IFMOM-9	0,39	0,78	0,19
Pseudomonas aeruginosa ATC: 8689	>100	100	3,13
" " 99 (resis)	>100	50	6,25
tente a GM)	>100	>100	6,25
Pseudomonas ovalis IAM 1002	25	>100	25
Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	50	>100	0,19
Bacillus megatherium 10778	0,09	3,13	0,19
Bacillus subtilis ATCC 6623	0,09	0,78	>0,39
Micrococcus flavus ATCC 10240	>0,09	3,13	>0,19
Staphylococcus aureus FDA 209 P	0,09	0,78	>0,78
" " (shimnishi)	>0,39	1,56	>6,25
" " (onuma)	3,13	12,5	

(medio: Por el método de la placa de ágar de infusión de corazón (pH 7,4))

1	TABLA I	Control		Concentraci
		Amoxicilina	Carbenicilina	inhibició
				Compuesto d
				(sal s
	Proteus vulgaris OXK US	0,39	1,56	
5	Proteus vulgaris OX 19 US	6,25	0,78	
	Proteus mirabilis IFMOM-9	0,39	0,78	
	Pseudomonas aeruginosa ATCC 8689	>100	100	
	" " 99 (resis			
	tente a GM)	>100	50	
10	Pseudomonas ovalis IAM 1002	25	>100	
	Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	50	>100	
	Bacillus megatherium 10778	0,09	3,13	
	Bacillus subtilis ATCC 6653	0,09	0,78	
	Micrococcus flavus ATCC 10240	≥ 0,09	3,13	≡
15	Staphylococcus aureus FDA 209 P	0,09	0,78	≡
	" " (shimanishi)	≥ 0,39	1,56	≡
	" " (onuma)	3,15	12,5	≡

(medio: Por el método de la placa de ágar de infusión de corazón (pH 7,4))

20

25

30

LA I

Concentración mínima de
inhibición (u/ml)

<u>Control</u>		<u>Compuesto de esta invención</u> (sal sódica)	
<u>Amoxicilina</u>	<u>Carbenicilina</u>		
	0,39	1,56	0,19
	6,25	0,78	0,19
	0,39	0,78	0,19
8689	>100	100	3,13
(resis			
	>100	50	6,25
2	25	>100	6,25
10031	50	>100	25
	0,09	3,13	0,19
5	0,09	0,78	0,19
240	≥ 0,09	3,13	≥ 0,39
209 P	0,09	0,78	≥ 0,19
anishi)	≥ 0,39	1,56	≥ 0,78
na)	3,13	12,5	≥ 6,25

la placa de ágar de infusión

1

TABLA II

(Cepa *Pseudomonas aeruginosa* 35)

		<u>CMI (u/ml)</u>							
		<u>1,56</u>	<u>3,13</u>	<u>6,25</u>	<u>12,5</u>	<u>25</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>>100</u>
5	Carbenicilina	0	0	0	0	3	4	8	20
	Compuesto de sal sódica	2	5	6	6	2	5	2	7

10

TABLA III

(Variedad *Escherichia coli* 31)

		<u>CMI (u/ml)</u>							
		<u>1,56</u>	<u>3,13</u>	<u>6,25</u>	<u>12,5</u>	<u>25</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>>100</u>
	Carbenicilina	1	7	8	6	0	0	0	9
15	Compuesto de sal sódica	2	1	8	9	2	0	0	9

20

TABLA IV

(Variedad *Klebsiella* 78)

		<u>CMI (u/ml)</u>									
		<u>1,56</u>	<u>3,13</u>	<u>6,25</u>	<u>12,5</u>	<u>25</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>200</u>	<u>400</u>	<u>>400</u>
	Carbenicilina	1	1	1	0	0	8	8	16	16	27
	Compuesto de sal sódica	0	0	2	17	30	1	1	7	4	16

25

Como resulta evidente de los resultados dados en las tablas anteriores, en lo que se refiere a las actividades antibacterianas contra cepas clínicas aisladas, el compuesto de esta invención presenta una actividad bastante alta no solamente contra la *Pseudomonas aeruginosa* sino también contra la *Klebsiella* en comparación con la carbenicilina.

30

1 Experimento II (efecto protector contra infecciones ex-
perimentales en ratones)

5 a) Se infectan por vía intraperitoneal unos ra-
tones (cada grupo contiene 5 ratones) con la cepa Pseudo-
monas aeruginosa NC-5 y se administra una sola vez, me-
diante inyección subcutánea, una solución preparada di-
solviendo los antibióticos experimentales en agua desti-
lada estéril, inmediatamente después del ataque con el
10 organismo de ensayo y después se examina el número de ra-
tones vivos. Los resultados se encuentran en la Tabla V,
donde el numerador indica el número de ratones vivos y
el denominador indica el número de ratones examinados.
(Las cifras mostradas en las Tablas VI-VIII tienen el
mismo significado).

15 TABLA V (una administración)

<u>Cantidad admi-</u> <u>nistrada (mg)</u>	<u>Antibióticos experimentales</u>		
	<u>Control</u>	<u>Compuesto de</u>	<u>sal sódica</u>
	<u>sin antibió-</u> <u>ticos</u>	<u>Carbenicili-</u> <u>na</u>	
0	0/5	-	-
15	-	1/5	2/5
30	-	2/5	3/5
60	-	4/5	5/5

25 b) Se infectan unos ratones (cada grupo com-
prende 5 ratones) con una cepa de Pseudomonas aerugino-
sa NC-5 por vía intraperitoneal y se administra por
inyección subcutánea, tres veces, una solución preparada
disolviendo la sustancia experimental en agua destilada
30 estéril, a saber: inmediatamente después del ataque con

1 el organismo experimental, al cabo de 2 horas y al cabo de 4 horas. Después se examina el número de ratones vivos y los resultados se encuentran en la Tabla VI.

TABLA VI

(Administrado tres veces)

Antibióticos experimentales

Control

Cantidad ad ministrada (mg)	Sin antibió ticos	Carbenicilina	Compuesto de sal sódica
0	0/5	-	-
2,5 X 3	-	2/5	5/5
5 X 3	-	0/5	5/5
10 X 3	-	5/5	5/5

15 c) Se infectan unos ratones (cada grupo comprende 5 animales) con una cepa de Pseudomonas aeruginosa. NC-5 por vía intraperitoneal y la sustancia experimental se administra por vía oral dos veces, es decir, inmediatamente después del ataque con el organismo experimental y al cabo de 2 horas. Después se examina el número de ratones vivos y los resultados se encuentran en la Tabla VII.

TABLA VII

Antibióticos experimentales

Control

Cantidad admi nistrada (mg)	Sin antibió ticos	Amoxicilina	Compuesto de sal sódica
0	0/10	-	-
25 X 2	-	0/5	2/5
50 X 2	-	0/5	3/5
100 X 2	-	0/5	5/5

1 d) Se infectan unos ratones (cada grupo com-
prende 5 animales) con una cepa de Proteus mirabilis
1287 por vía intraperitoneal y se administra una sola
vez, por inyección subcutánea, una solución preparada
5 disolviendo los antibióticos experimentales en agua des-
tilada estéril, al cabo de 2 horas después del ataque
con el organismo experimental. Después se examina el
número de ratones vivos y los resultados se encuentran
en la Tabla VIII.

10 TABLA VIII

Antibióticos experimentales

Control

<u>Cantidad admi-</u> <u>nistrada (mg)</u>	<u>Sin antibió</u> <u>ticos</u>	<u>Carbenicilina</u>	<u>Compuesto de</u> <u>sal sódica</u>
15 0	0/5	-	-
1,25	-	0/5	1/5
2,5	-	1/5	2/5
5	-	2/5	4/5
20 10	-	4/5	3/5

20 Como resulta evidente de los resultados mos-
trados en las Tablas V, VI, VII y VIII, el efecto protec-
tor de los compuestos de esta invención contra las infec-
ciones de los ratones es notable y en especial contra la
Pseudomonas aeruginosa.

25 Experimento III (Toxicidad)

a) En la Tabla IX se encuentran las dosis leta-
les mínimas (DLM) cuando los compuestos de esta invención
se administran por vía intravenosa y subcutánea a unos
30 ratones machos de la variedad dd-N.

TABLA IX (Toxicidad aguda)

<u>Antibióticos</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>DLM (g/kg)</u>
Compuesto de sal sódica	i.v.	3,5
	s.c.	7,0
Carbenicilina	i.v.	7,0
	s.c.	>10,0

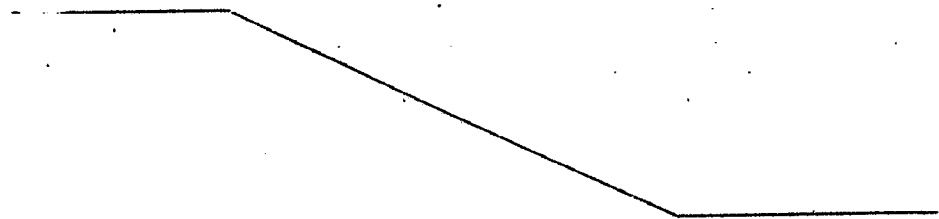
Los valores son ligeramente inferiores a los de la carbenicilina y nos parece que los compuestos de esta invención son clínicamente útiles para administración en grandes dosis.

b) Los antibióticos experimentales se administraron a unas ratas macho de la variedad Sprague-Dawley por inyección subcutánea diaria, durante 7 días. Al cabo de 7 días, se sacrificaron los animales y se determinó el peso de los órganos y el nitrógeno ureico en suero, con inclusión de estudios visuales del riñón. Los resultados se encuentran en la Tabla X.

TABLA X

(Nefrotoxicidad después de una semana de inyecciones subcutáneas de 1000 mg/kg al día en ratas)

Los pesos corporales y los volúmenes de orina se examinaron cada 2 días durante el período experimental. Se determinaron los pesos de los tejidos y el nitrógeno ureico en suero de los animales sacrificados.



	Antibióticos	Tratamientos	n	Pesos del riñón (g)	N ureico en suero (mg/dl)
1	Compuesto de sal sódica	1000 mg/kg/día s.c. 7 días	6	2,3 ± 0,07	20,3 ± 0,74
5	Carbenicilina	1000 mg/kg/día s.c. 7 días	4	2,53 ± 0,07	24,0 ± 0,90
	Kanamicina	500 mg/kg/día s.c. 7 días	4	3,52 ± 0,40	70,7 ± 23,4
10	Solución salina	5 ml/kg/día s.c. 7 días	6	2,48 ± 0,09	21,7 ± 0,54

El grupo al que se administró Kanamicina presentó hipertrofia renal, isquemia del córtex renal y aumento anormal del valor de nitrógeno ureico en suero. Estos hallazgos son indicativos de graves trastornos renales en el grupo de la Kanamicina. Por otra parte, no hubo hallazgos anormales en los grupos que recibieron el compuesto de esta invención y carbenicilina.

c) Se inyectan subcutáneamente glicerol (50%, 4 ml/kg), furocemida (50 mg/kg) y antibióticos experimentales a ratas macho Sprague-Dawley. Se sabe que pequeñas dosis subcutáneas de glicerol producen daños renales leves y reversibles. Los animales de cada grupo se sacrificaron 48 horas más tarde para estimar N ureico en suero. La Tabla XI muestra los resultados.

TABLA XI

(Nefrotoxicidad aguda en combinación con glicerol y furocemida en ratas)

Glicerol: 4 ml/kg s.c. de 50 %, Furocemida: 50 mg/kg s.c.
Ratas Sprague-Dawley ♂

1	<u>Antibióticos</u>	<u>Dosis</u>		<u>Nitrógeno ureico</u>
		<u>(mg/kg s.c.)</u>	<u>n</u>	<u>en suero (mg/dl)</u>
	Compuesto del			.
	Ej. 3	1000	4	23,3 ± 2,5
5	Carbenicilina	1000	4	29,7 ± 7,2
	Cefaloridina	500	4	50,7 ± 13,6
	Control	-	5	23,5 ± 1,9

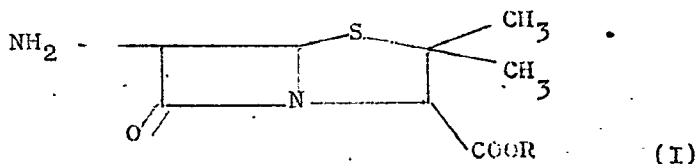
10 Los resultados mostrados en la tabla indican que no existe una diferencia notable entre los grupos del compuesto de esta invención y la carbenicilina y el grupo de control, pero se observó un aumento notable del nitrógeno ureico en suero en el caso del grupo de la cefaloridina. Es decir, no se produce nefrotoxicidad cuando se inyectan los antibióticos experimentales de esta invención, lo que también ocurre en el caso de inyectar carbenicilina.

15 De los resultados experimentales arriba indicados se deduce claramente que, como los compuestos de esta invención presentan una excelente actividad antibacteriana contra las bacterias Gram-positivas y, en especial, contra las bacterias Gram-negativas y además excelentes actividades antibacterianas en particular contra el género Pseudomonas entre estas bacterias, presentan una baja toxicidad y no producen nefrotoxicidad, pueden ser utilizados como antibióticos en la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades del hombre y de los animales y son especialmente útiles para la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades causadas por el género Pseudomonas.

25 El compuesto de esta invención representado por

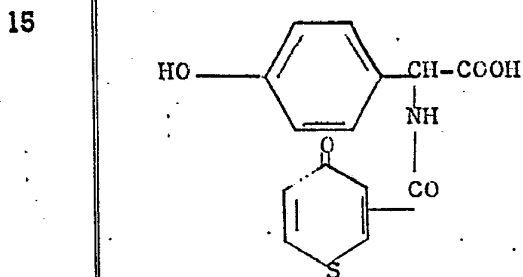
30

1 la fórmula III pueden ser preparados haciendo reaccionar
el derivado del ácido 6-aminopenicilánico de fórmula I



10 donde R representa un átomo de hidrógeno, un metal alcalino, o un residuo de éster orgánico que puede ser separado en condiciones suaves con ácido acético α -p-hidroxifenil- α -(4-oxo-4H-tiopiran-3-ilcarboxamido) de fórmula II o con un derivado reactivo del mismo, y después, si el grupo R es un resto de un éster orgánico que puede ser separado en condiciones suaves, separando dicho grupo.

Como derivados reactivos del ácido carboxílico de fórmula II



podemos citar los haluros de ácido como el cloruro de ácido, bromuro de ácido, etc; una azida de ácido; un anhídrido de ácido; un anhídrido de ácido mixto preparado por reacción del ácido de fórmula II con un ácido o con un derivado reactivo de un ácido, por ejemplo un halocarbonato de alquilo como el clorocarbonato de alquilo, el bromocarbonato de etilo, un ácido alquilfosfórico, ácido sulfúrico o un ácido alquilfosforoso; un éster activo preparado por reacción del ácido de fórmula II o y p-nitrofenol y similares.

30 Como ejemplos del grupo R del derivado del

1 ácido 6-aminopenicilánico de fórmula I, podemos citar el
átomo de hidrógeno; un metal alcalino como sodio o pota-
sio; un resto de un éster orgánico que puede ser separado
5 en condiciones suaves como un grupo fenacilo, un grupo
bencilo que puede estar sustituido con un átomo de halóge-
no o con un grupo nitro, un grupo 3,5-di-terc-butil-4-
hidroxibencilo o un grupo bis(p-metoxifenil)metilo.

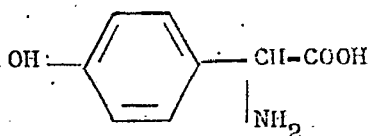
10 Con objeto de producir el compuesto de esta in-
vención representado por la fórmula III a partir del com-
puesto de fórmula I, estos últimos pueden hacerse reac-
cionar con una cantidad equimolecular o en exceso del com-
puesto de fórmula II o de sus derivados reactivos.

15 La reacción se lleva a cabo en un disolvente iner-
te frente a la reacción como agua, un alcohol, acetona,
tetrahidrofurano, dimetilformamida, dioxano, cloroformo,
cloruro de metileno, hexametilfosforamida, etc, o una
mezcla de los mismos, enfriando o a la temperatura am-
biente. Después si el grupo R es un resto de un éster
orgánico, puede ser separado en condiciones tales que el
20 enlace de lactama del anillo de penama no sea escindido.

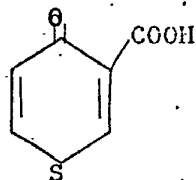
25 La reacción se lleva a cabo tratando con una ba-
se inorgánica u orgánica tal como carbonato sódico, car-
bonato sódico hidrógeno, sodamida, etóxido sódico, tiofe-
nolato sódico, ciclohexilamina, 2-etilhexanoato potásico,
etc., en agua o en un disolvente orgánico como acetona,
tetrahidrofurano, dimetilformamida, etc., o una mezcla
de los mismos. En este caso, los compuestos de esta in-
vención representados por la fórmula III se obtienen en
30 forma de sal metálica alcalina o sal amónica. El produc-
to puede ser convertido en el ácido libre tratándolo con

1 un ácido, de acuerdo con la práctica ordinaria.

5 El compuesto de fórmula II puede prepararse por diversos métodos pero habitualmente puede obtenerse haciendo reaccionar el ácido acético 2-amino-2-p-hidroxifenil representado por la fórmula



10 con un derivado reactivo del compuesto de fórmula



15 como, por ejemplo, el cloruro de ácido o un anhídrido de ácido del mismo. No es necesario proteger el grupo hidroxilo en la posición para pero el grupo hidróxilo puede ser protegido mediante un grupo alcanoilo inferior tal como un grupo acetilo, que puede ser separado simultáneamente con la eliminación del grupo R.

20 La reacción se lleva a cabo habitualmente en agua o en un disolvente orgánico tal como un alcohol, acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, cloroformo, diclorometano, hexametilfosforamida, etc. en presencia de una base como trietilamina y dimetilanilina, enfriando o a la temperatura ambiente.

25 Después, si el grupo R es un resto de un éster orgánico, este grupo R puede ser separado en condiciones en las que no se rompa el enlace de lactama del anillo de penama. La reacción se efectúa tratando con una base inorgánica u orgánica, como carbonato sódico, carbonato sódico hidrógeno, sodamida, etóxido sódico, tiofeno-

30

1

lato sódico, ciclohexilamina, 2-etilhexanoato potásico, etc., en agua o en un disolvente orgánico como acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, etc., o una mezcla de éstos y, en este caso, los compuestos de esta invención representados por la fórmula III se obtienen en forma de sal metálica alcalina o sal amínica. El producto puede ser convertido en el ácido libre tratándolo con un ácido como es habitual.

5

10

Además, los compuestos de fórmula II llevan un átomo de carbono asimétrico y en esta invención pueden utilizarse las sustancias ópticamente activas y la mezcla racémica.

15

Como los compuestos de esta invención son fácilmente solubles en agua, pueden ser empleados clínicamente como agentes para administración parenteral, por ejemplo para la inyección intravenosa y para la inyección intramuscular. El compuesto se disuelve en agua; el pH de la solución es alrededor de 5,8 (250 mg/ml).

20

A continuación describiremos el invento prácticamente mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

25

En 8 ml de una mezcla 1:1 en volumen de dimetilformamida y cloruro de metileno se disuelve 1 g de ácido α -(p-hidroxifenil)- α -(4-oxo-4H-tiopiran-3-ilcarboxamido) acético, después se añaden a la solución 0,342 ml de N-metilmorfolina, se enfría la mezcla a -5°C y se añaden a la mezcla 0,311 ml de clorocarbonato de etilo, seguido de agitación durante 30 minutos.

30

A la mezcla de reacción se añaden 20 ml de una solución en cloruro de metileno que contiene 1,1 g de

1 éster fenacílico de ácido 6-aminopenicilánico a -30°C y
la mezcla se agita durante 2 horas. La mezcla de reac-
ción se lava dos veces con una solución acuosa de bicar-
bonato sódico, una vez con agua, una vez con ácido clorhí-
5 drico diluido y después de nuevo con agua y se seca sobre
sulfato magnésico anhidro. Se separa el disolvente a pre-
sión reducida y el residuo formado se cristaliza en una
mezcla de cloruro de metileno y éter para dar 1,01 g del
éster fenacílico del ácido 6-[α-(p-hidroxifenil)-α-(4-
10 oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)acetamido penicilánico
(en adelante, este éster se denomina éster (A')).

Además, sometiendo las aguas madres a cromato-
grafía en columna de gel de sílice, se obtienen 554 mg del
éster (A').

15 La estructura del producto, determinada por el
espectro de absorción infrarrojo y el espectro de reso-
nancia magnética nuclear, coincide con la estructura an-
tes descrita.

EJEMPLO 2

20 En una mezcla de 10 ml de agua y 5 ml de dio-
xano se suspende 1 g de ácido 6-aminopenicilánico y, des-
pués de ajustar el pH de la misma a 8,6-8,8 con una solu-
ción acuosa de hidróxido sódico 1N, se añade, a una tem-
peratura de 0-2°C, el anhídrido mixto preparado a partir
25 de 1,55 g de ácido α-(p-hidroxifenil)-α-(4-oxo-4H-tiopi-
ran-3-ilcarboxamido)acético, 0,530 ml de N-metilmorfolina
y 0,483 ml de clorocarbonato de etilo, seguido de agita-
ción durante una hora a la misma temperatura.

30 Se filtra la mezcla de reacción, el filtrado se
ajusta a pH 2 y el producto se extrae con 50 ml y después

1 con 40 ml de una mezcla 8:1 en volumen de acetato de etilo y alcohol sec-butílico. El extracto así obtenido se
lava dos veces con 30 ml de agua cada vez, se seca sobre
5 sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida. Añadiendo éter al residuo, se obtienen 820 mg de un polvo amarillento de ácido 6-[α -(p-hidroxifenil)- α -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)acetamido penicilánico] (en adelante denominado éster (B)).

10 Cristalizando el producto en una mezcla de alcohol isopropílico y cloruro de metileno, se obtiene el éster (B). La estructura del producto, determinada por espectro de absorción infrarrojo y espectro de resonancia magnética nuclear, coincide con la estructura antes dada del éster (B).

15 EJEMPLO 3

Se disuelven 0,92 g de ácido D(-)- α -p-hidroxifenil- α -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)-acético en
7 ml de una mezcla de dimetilformamida y cloruro de metileno de relación 1:2 en volumen y a continuación se añaden a la disolución 0,328 ml de N-metilmorfolina. La
20 mezcla se enfría a -15°C y a la misma se añaden 0,286 ml de clorocarbonato de etilo seguido de agitación durante 45 minutos, con lo que se obtiene una disolución de anhídridos de ácidos mixtos roja.

25 Por otra parte, se suspendieron 0,78 g de ácido 6-amino penicilánico en 10 ml de cloruro de metileno, y a la suspensión se añaden 0,75 ml de trietilamina seguido de agitación durante 40 minutos. A continuación se enfría la mezcla a -20°C y a la misma se añaden 2 ml de disolución de cloruro de metileno que contienen 0,454 ml de clo
30

1 rotrimetilsilano en 15 minutos seguido de agitación du-
rante una hora a la temperatura ambiente. La mezcla de
reacción se añade gota a gota a la disolución de anhídri-
5 dos de ácidos mixtos obtenida anteriormente en 50 minu-
tos a -15°C , y la mezcla se agita durante 3,5 horas a la
misma temperatura. A continuación se añaden 0,2 ml de
ácido acético a la mezcla de reacción seguido de agitación
durante 30 minutos, y a la mezcla se añaden 20 ml de di-
10 solución acuosa de bicarbonato sódico al 10% seguido de
agitación vigorosa. La mezcla se separa en una capa
acuosa y una capa orgánica, y la capa orgánica se extrae
con 10 ml de disolución acuosa de bicarbonato sódico al
5% fría, y el extracto se mezcla con la capa acuosa. La
15 disolución acuosa así obtenida se lava con 15 ml de clo-
ruro de metileno.

Después de añadir a la disolución 30 ml de una
mezcla de acetato de etilo y s-butanol de relación 8:1
en volumen, se ajusta a 2 el pH de la mezcla mediante adi-
ción de ácido clorhídrico 6 N con agitación. La mezcla
20 se separa en una capa orgánica y una capa acuosa, y la
capa acuosa se extrae con 20 ml de una mezcla de acetato
de etilo y s-butanol de relación 8:1 en volumen, y a con-
tinuación el extracto se une con la capa orgánica. La
disolución orgánica así obtenida se lava tres veces con
25 15 ml de agua fría cada una, y se seca sobre sulfato mag-
nésico anhidro.

El disolvente de la disolución orgánica se eli-
mina por destilación a presión reducida, y el residuo
así obtenido se dispersa en 50 ml de éter, con lo que se
30 obtienen cristales polvorientos. Los cristales se recu-

1 peran por filtración y se secan, con lo que se obtienen
1,06 g de ácido D(-)-6-[4-p-hidroxifenil-4-(4-oxo-4H-tio
5 piran-3-il-carboxamido)-acetamido]-penicilánico con un
rendimiento del 70,4 %. Por recristalización de estos
cristales a partir de una mezcla de cloruro de metileno e
isopropanol se obtienen cristales blancos que tienen un
punto de fusión de 173-175°C (con descomposición)-

$$[\alpha]_D^{20} = + 153^{\circ} \quad (C=1, \text{ dimetilformamida})$$

10

Espectro I.R.:

$$\left. \begin{array}{l} \text{BrK} \\ \text{max.} \end{array} \right\} \text{cm}^{-1} : 1770 (\beta\text{-lactama}), 1740 (>\text{C=O}, -\text{COOH}), 1650 (\text{amida})$$

EJEMPLO 4

15

Se suspenden 0,78 g de ácido 6-aminopenicilánico en 10 ml de cloruro de metileno, y después de añadir 0,5 ml de trietilamina a la suspensión, se agita la mezcla durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se añaden en 15 minutos gota a gota, 2 ml de disolución de cloruro de metileno que contienen 0,454 ml de clorotrimetilsilano, y la mezcla se agita durante una hora y quince minutos.

20

La mezcla de reacción se enfría a -5°C, y después de añadir a la misma 5 ml de disolución de dimetilformamida que contiene 0,92 g de ácido D(-)-4-p-hidroxifenil-4-(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)-acético y a continuación 0,5 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida, la mezcla se agita durante 3 horas a la misma temperatura y se deja en reposo durante la noche a -10°C. Después de separar los precipitados formados mediante filtración, se añaden al filtrado 0,2 ml de ácido acético

25

30

1 seguido de agitación durante 15 minutos. Se añaden a
la mezcla 20 ml de disolución acuosa de bicarbonato só-
dico al 10% fría, y se agita vigorosamente. La mezcla
5 se separa en una capa acuosa y una capa orgánica, y la
capa orgánica se extrae con 10 ml de disolución acuosa
de bicarbonato sódico fría, y el extracto se reúne con
la capa acuosa. La disolución acuosa así obtenida se
lava con 15 ml de cloruro de metileno, y se añade sobre
10 la disolución acuosa una mezcla de acetato de etilo y
s-butanol de relación 8:1 en volumen. Se ajusta a 2
el pH de la mezcla así obtenida mediante la adición de
ácido clorhídrico 6 N con agitación y la mezcla se sepa-
ra en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa
acuosa se extrae con 20 ml de una mezcla de acetato de
15 etilo y s-butanol de relación 8:1 en volumen, y el ex-
tracto se reúne con la capa orgánica. La disolución
orgánica así obtenida se lava cuatro veces con 15 ml de
agua fría cada una, y se seca sobre sulfato magnésico
anhidro.

20 El disolvente de la disolución así obtenida se
separa por destilación a presión reducida, y el residuo
se dispersa en 50 ml de éter, con lo que se obtienen
cristales polvorientos. Los cristales se recuperan por
filtración y se secan, con lo cual se obtienen 0,604 g
25 de ácido D(-)-6 [α -p-hidroxifenil- α -(4-oxo-4H-tiopiran-
3-il-carboxamido)-acetamido] -penicilánico con un rendi-
miento del 40%.

EJEMPLO 5

30 Se disuelven 0,92 g de ácido D(-)- α -p-hidro-
xifenil- α -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)-acético

1

en 7 ml de una mezcla de dimetilformamida y cloruro de metileno de relación 1:2 en volumen. Después de añadir a la disolución 0,328 ml de N-metilmorfolina, la mezcla se enfria a la temperatura de -15°C . A continuación se añaden a la mezcla 0,286 ml de clorocarbonato de etilo seguido de agitación durante 45 minutos, con lo que se obtiene una disolución de anhídridos de ácidos mixtos roja.

5

10

Por otra parte, se suspenden 0,78 g de ácido 6-aminopenicilánico en 10 ml de cloruro de metileno, y a continuación se añaden a la suspensión 0,75 ml de trietilamina seguido de agitación durante una hora para obtener una disolución. La disolución así obtenida se añade a la disolución de anhídridos de ácidos mixtos obtenida anteriormente en 30 minutos con enfriamiento entre -25°C y -30°C . La mezcla se agita durante dos horas a la misma temperatura y se deja en reposo durante la noche a -10°C . A la mezcla de reacción así obtenida se añaden 30 ml de agua helada, y la mezcla se agita vigorosamente durante 5 minutos. La mezcla se separa en una capa acuosa y una capa orgánica, y la capa orgánica se extrae con 10 ml de agua fría y el extracto se une a la capa acuosa.

15

20

25

30

La disolución acuosa así obtenida se lava con 15 ml de cloruro de metileno, y a la disolución se añaden 30 ml de una mezcla de acetato de etilo y s-butanol de relación 8:1 en volumen. Se ajusta a 2 el pH de la mezcla mediante adición de ácido clorhídrico 6 N con agitación. La mezcla se separa en una capa orgánica y una capa acuosa y la capa acuosa se extrae con 20 ml de una

1 mezcla de acetato de etilo y s-butanol de relación 8:1
en volumen, y el extracto se reúne con la capa orgánica.
La disolución orgánica así obtenida se lava tres veces
5 con 15 ml de agua fría cada una, y se seca sobre sulfa-
to magnésico anhidro. El disolvente de la disolución
se elimina por destilación a presión reducida y el resi-
duo así obtenido se dispersa en 50 ml de éter, con lo
que se obtienen cristales polvorientos. Los cristales
se recuperan por filtración y se secan, con lo que se
10 obtienen 1,2 g de ácido D(-)-6-[α -p-hidroxifenil- α -(4-
oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)-acetamido] -penicilá-
nico.

EJEMPLO 6

15 Se disuelven 0,92 g de ácido D(-)-p-hidroxife-
nil- α -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)-acético en 7
ml de una mezcla de dimetilformamida y cloruro de meti-
leno de relación 1:2 en volumen, y la disolución se en-
fría a -5°C. Después de añadir a la disolución 0,5 g de
N,N'-díciclohexil-carbodiimida, la mezcla se agita du-
20 rante 20 minutos.

A la mezcla de reacción se añade gota a gota
en 30 minutos a -5°C - -10°C una disolución de 0,78 g de
ácido 6-aminopenicilánico, 10 ml de cloruro de metileno
y 0,9 ml de trietilamina, y a continuación la mezcla se
25 agita durante 3,5 horas a 0°C - -5°C.

Después de separación de los precipitados for-
mados por filtración, se añaden al filtrado 25 ml de
agua helada y la mezcla se agita vigorosamente. A conti-
nuación la mezcla se separa en una capa acuosa y una ca-
30 pa orgánica y la capa orgánica se extrae con 25 ml de

1 disolución acuosa de cloruro sódico al 10% fría, y el
extracto se reúne con la capa acuosa. La disolución a-
cuosa así obtenida se lava con 20 ml de cloruro de me-
tileno, y a la misma se añaden 30 ml de una mezcla de
5 acetato de etilo y s-butanol de relación 8:1 en volú-
men. Se ajusta a 2 el pH de la mezcla mediante adición
de ácido clorhídrico 6 N con agitación. La mezcla se
separa en una capa orgánica y una capa acuosa, y la ca-
pa acuosa se extrae con 20 ml de una mezcla de acetato
10 de etilo y s-butanol de relación 8:1 en volumen. El
extracto se reúne con la capa orgánica, y la disolución
orgánica así obtenida se lava dos veces con 15 ml de
agua fría cada una, y se seca sobre sulfato magnésico
anhidro.

15 El disolvente de la disolución se elimina
por destilación a presión reducida, y el residuo así
obtenido se dispersa en 50 ml de éter, con lo que se
obtienen cristales polvorientos. Los cristales se re-
cuperan por filtración y se secan, con lo que se obtie-
nen 0,529 g de ácido D(-)-6-[α -p-hidroxifenil- α -(4-oxo-
20 4H-tiopiran-3-il-carboxamido)-acetamido] -penicilánico
con un rendimiento del 35%.

EJEMPLO 7

25 Se disuelven 3,05 g de ácido D(-)- α -p-hidro
xifenil- α -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)-acético
en 8,35 ml de dimetilformamida, se añaden 1,09 ml de
N-metilmorfolina y se agita la disolución, a continua-
ción se añaden 16,7 ml de cloruro de metileno y la mez-
cla se enfría a -15°C y se añaden a la misma 1,21 g de
30 cloruro de pivaloilo seguido de agitación durante 45

1 minutos a -15°C . Se añade a la mezcla gota a gota en
16 minutos a -15°C una disolución que consta de 2,16 g
de ácido 6-aminopenicilánico y 3,48 ml de trietilamina
5 en 27,6 ml de cloruro de metileno, y la mezcla resultan-
te se agita a la misma temperatura durante 40 minutos y
posteriormente a -5°C a 0°C durante 1,5 horas.

A la mezcla de reacción se añaden 18 ml de
disolución de cloruro sódico al 10%, y la mezcla se agi-
ta vigorosamente. Se separa la capa acuosa y la capa
10 orgánica se extrae con 8 ml de disolución de cloruro só-
dico al 10%, y el extracto se reúne con la capa acuosa.
La disolución acuosa así obtenida se lava con 10 ml de
cloruro de metileno, a continuación se añaden sobre la
misma 20 ml de una mezcla de acetato de etilo y alcohol
15 s-butílico de relación 10:1 en volumen y se ajusta a 2
el pH de la disolución mediante la adición de ácido
clorhídrico 6 N con agitación. Se separa la capa orgá-
nica y la capa acuosa se extrae con 10 ml de la mezcla
de acetato de etilo y alcohol s-butílico. El extracto
20 se reúne con la capa orgánica. La disolución orgánica
así obtenida se lava dos veces con 15 ml de agua cada
una y se seca sobre sulfato sódico anhidro durante 30
minutos.

Se evapora el disolvente orgánica a baja tem-
25 peratura ($<30^{\circ}\text{C}$) y la masa pastosa residual se disuelve
en 30 ml de alcohol isopropílico y la disolución se de-
ja en reposo durante la noche a 5°C para que cristalice.
Los cristales obtenidos se separan por filtración y se
secan, con lo que se obtienen 2,6 g de D(-)- 6-[α -p-hidro
30 xifenil-(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)-acetamido]-

penicilánico.

Espectros I. R.:

$\nu_{\text{BrK máx.}} \text{ cm}^{-1}$: 1770 (β -lactama), 1740 ($>\text{C}=\text{O}$,
-COOH), 1650 (amida)

Espectros R.M.N.:

1,43 (3H, s, S-CH₃)

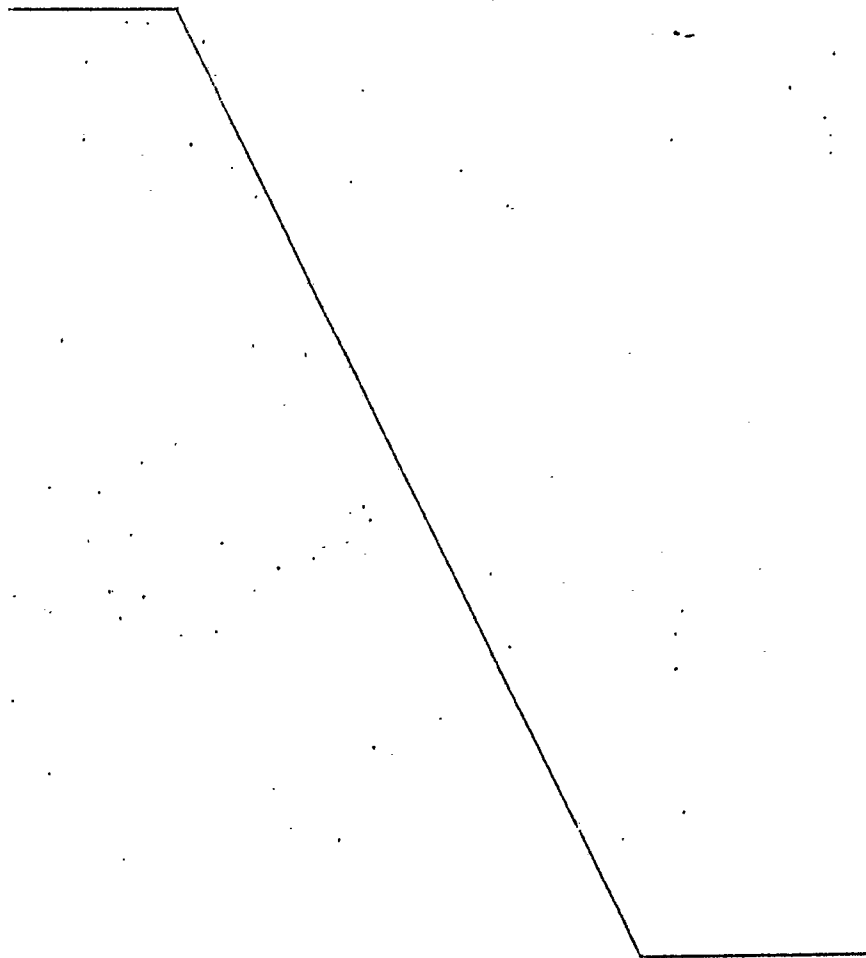
El filtrado se condensa a baja temperatura y el sólido amarillento se separa mediante la adición de éter, que se filtra y seca, con lo que se obtienen 1,48 g de producto de 80% de pureza.

15

20

25

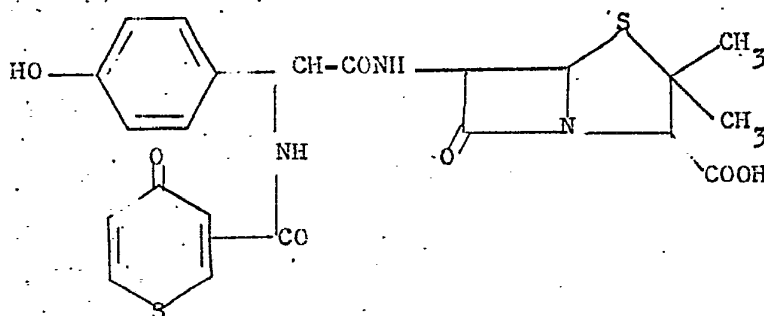
30



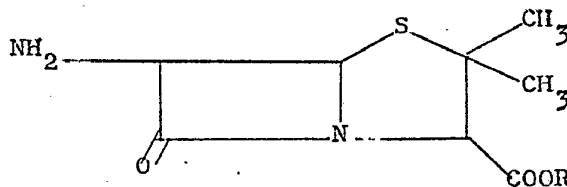
1 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

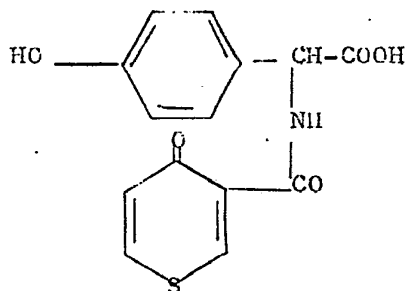
5 1. Un procedimiento de producción de un ácido
6 p-hidroxifenil- α -(4-oxo-4H-tiopiran-3-ilcarboxamido)-
acetamido penicilánico de fórmula:



15 y sus sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables, cuyo
procedimiento consiste en hacer reaccionar un derivado
del ácido 6-aminopenicilánico representado por la fórmu-
la:



25 donde R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de
metal alcalino o un resto de un éster orgánico que puede
ser separado en condiciones suaves, o un éster del mismo,
con un ácido acético α -p-hidroxifenilo- α -(4-oxo-4H-tiopi-
ran-3-il-carboxamido), representado por la fórmula:



1

o un derivado reactivo del mismo, y, si el grupo R es un resto de un éster orgánico que puede ser separado en condiciones suaves, separar el citado grupo. .

5

2. Se reivindica, por último, como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO 6-[p-hidroxifenil- α -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)acetamido] penicilánico.

10

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

Madrid, 29 julio 1.976.

BERNARDO UNGRIA

15

20

25

30