



255209

255209

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a

la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA, a favor de la Entidad inglesa BEECHAM RESEARCH LABORATORIES, LIMITED, con domicilio en Great West Road - BRENTFORD - Middlesex (Inglaterra),

por

"PROCESO PARA LA PREPARACION DE PENICILINAS Y SALES ATOXICAS DE LAS MISMAS"

INVENTORES: Frank Peter DOYLE }  
John Herbert Charles NAYLER } británicos

PRIORIDADES: Solicitud inglesa 2435/59 del 22 de enero 1959  
" " 35546/59 " 20 " octubre 1959  
" " 36204/59 " 20 " " 1959  
" " 38304/59 " 11 " noviembre 1959



255209



5 en la que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y están formados, cada uno, por un átomo halógeno o un grupo alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo o heterocíclico, cuyos grupos pueden ser sustituidos, o bien  $R^1$  y  $R^2$  juntamente con el átomo de carbono al que van ligados forman un sistema de anillos aromáticos, cicloalifáticos o heterocíclicos, y  $R^3$  es cualquiera de los grupos definidos bajo  $R^1$  y  $R^2$ , o el grupo  $OR^4$  o  $SR^4$ , en los que  $R^4$  es un grupo alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo o cicloalquilo, y sales atóxicas de los mismos.

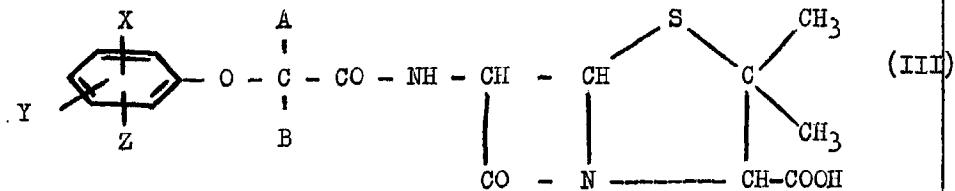
10 Las sales son aquéllas atóxicas entre las que figuran las sales metálicas atóxicas tales como las de sodio, potasio, calcio y aluminio, la sal amónica y las sales amónicas sustituidas, por ejemplo sales de aminas atóxicas tales como triálquilaminas, incluyendo la trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-beta-fenilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilenodiamina, deshidroabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietiletilenodiamina y otras aminas que se han usado para formar sales con la bencilpenicilina.

15 Una clase preferente de nuevas penicilinas de acuerdo con la presente invención tiene la fórmula general (II) anterior, en la que  $R^1$  es un anillo aromático sustituido, por lo menos uno de los sustitutivos es un grupo hidroxilo y  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes, siendo cada uno de ellos  $R^1$  o un grupo alquilo, arilo o aralquilo que puede ser sustituido.

20 Otra clase tiene la fórmula estructural (II) en la que  $R^1$  es un anillo bencénico sustituido o sin sustituir,  $R^2$  es un grupo alquilo o alcoxi, cada uno de cuyos grupos contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive, y  $R^3$  es cualquiera de los grupos definidos bajo  $R^1$  y  $R^2$ .

25 Otra clase tiene la fórmula general:

255209

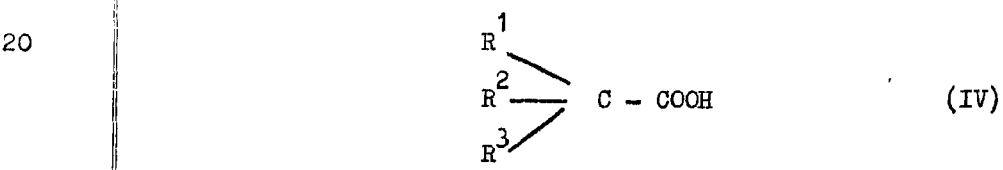


5 en la que X, Y y Z son iguales o diferentes y es cada una hidrógeno, nitrógeno o un átomo halógeno o un grupo amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, alcanoilamino, alquilo, alcoxi, hidroxí, sulfamilo, bencilo, cicloexilo, ciclopentilo o trifluorometilo y A y B son iguales o diferentes y son cada una un grupo alquilo, fenilo o fenilalquilo.

10

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de nuevas penicilinas que tienen la fórmula general (II), en el que el ácido 6-aminopenicilánico o un licor de fermentación que contenga ácido 6-aminopenicilánico obtenido mediante el desarrollo de un moho productor de penicilina en un medio nutriente con o sin subsiguiente purificación parcial, es puesto en reacción con un cloruro, bromuro o anhídrido ácidos o anhídrido mezclado derivado de un ácido acético trisustituído de la fórmula general:

15



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como antes se definen.

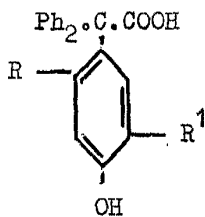
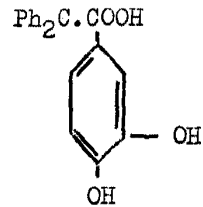
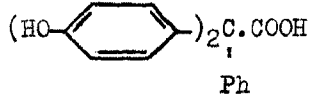
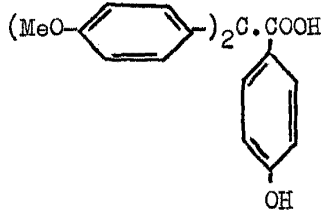
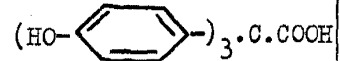
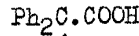
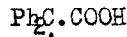
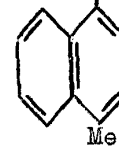
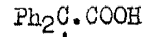
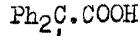
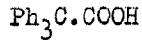
Los siguientes ejemplos lo son de ácidos carboxílicos de la fórmula general (IV) (las abreviaturas "Ph", "Me" y "Et" se emplean aquí para los grupos fenilo, metilo y etilo, respectivamente):

25

255209

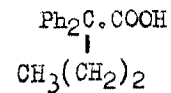
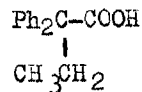
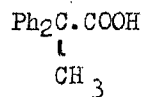


(a) Tipo triarilo

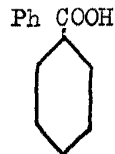
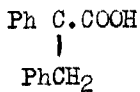
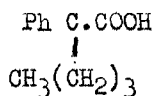


<u>R</u>	<u>R<sup>1</sup></u>
H	H
Me	H
H	Me
Me	Me
Me	CHMe <sub>2</sub>
CHMe <sub>2</sub>	Me
H	Cl
H	NO <sub>2</sub>

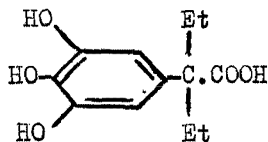
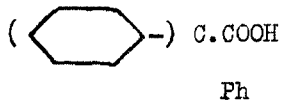
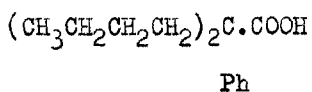
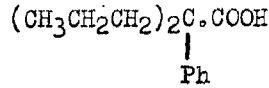
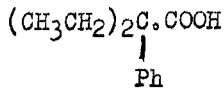
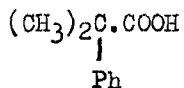
(b) Tipo diarilalquilo



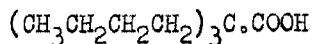
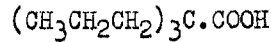
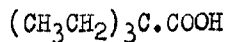
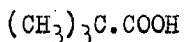
255209



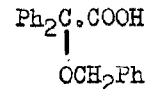
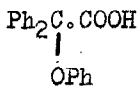
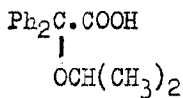
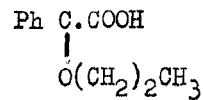
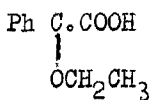
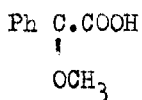
(c) Tipo arildialquilo



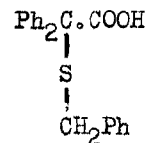
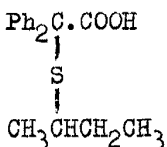
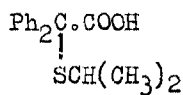
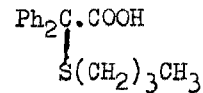
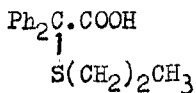
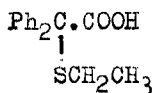
(d) Tipo trialquilo



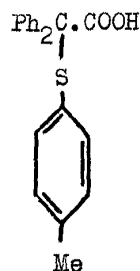
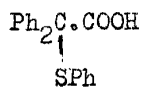
(e) Tipo diarilo (oxi sustituido)



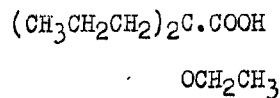
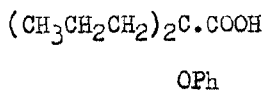
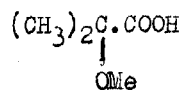
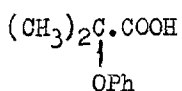
(f) Tipo diarilo (tio sustituido)



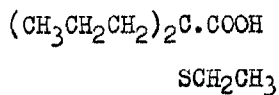
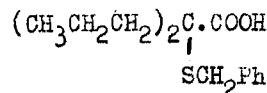
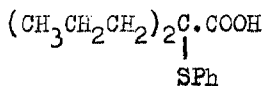
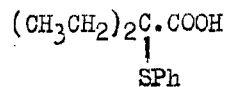
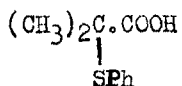
255209



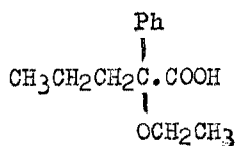
(g) Tipo dialquilo (oxi sustituido)



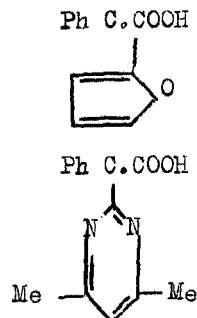
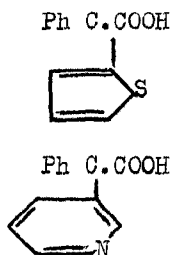
(h) Tipo dialquilo (tio sustituido)



(i) Tipo diarilo heterocíclico



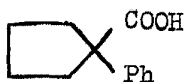
(j) Tipo diarilo heterocíclico



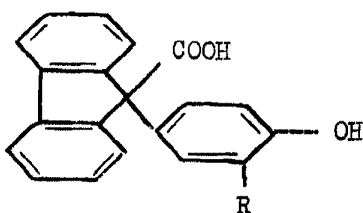
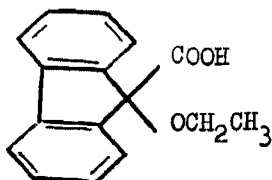
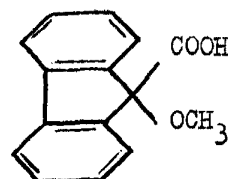
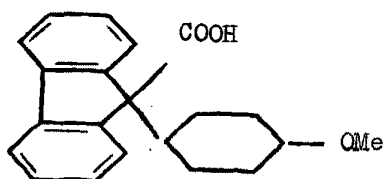
255209



(k) Tipo 1-arilcicloalquilo

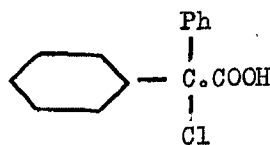
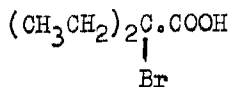
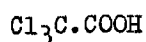


(l) Tipo 9-fluorenilo 9-sustituído



R = H or Me

(m) Varios



5

En aquellos casos en que el ácido contiene una agrupación tal como amina o alquilamina que pueda reaccionar con un agente acilador, tal grupo puede ser protegido en la forma común antes de la formación del cloruro, bromuro, anhídrido o anhídrido mezclado ácido. La subsiguiente separación del grupo protector para formar la penicilina libre amino-sustituída o alquilamino-sustituída puede efectuarse mediante hidrogenación catalítica, por ejem

255209



5 plo con paladio o platino sobre carbonato bórico o sobre carbono. Grupos protectores adecuados son el grupo tritilo y grupos de la fórmula general R"-O-CO-, en la que R" es un alilo, bencilo, bencilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido. También pueden prepararse aquellas penicilinas en las que el sustitutivo es un grupo amino formando la correspondiente nitro penicilina que es luego hidrogenada por medios ordinarios para formar el derivado amino.

10 Cuando se usa un cloruro ácido, bromuro ácido o anhídrido ácido en un proceso de la presente invención, se prepara a partir del correspondiente ácido acético tri-sustituido, de acuerdo con las técnicas expuestas en la literatura química.

15 Un proceso de preparación de un compuesto de la presente invención por medio de un anhídrido mezclado con ácido etoxi o isobutoxi-carbónico comprende la mezcla de un ácido de la fórmula general (IV) con clorofornato de isobutilo y una amina terciaria hidrocarbonila o alifática tal como la trietilamina en un disolvente anhidro, inerte y preferiblemente mezclable con agua, tal como el p-dioxano y, si se desea, acetona seca pura durante unos treinta minutos en frío. A esta solución del anhídrido mezclado se añade luego una solución enfriada de ácido 6-aminopenicilánico y amina hidrocarbonila terciaria, por ejemplo, trietilamina en un disolvente tal como agua. La mezcla en reacción es agitada por espacio de una hora aproximadamente para formar la sal amónica sustituida del producto deseado. Si se desea, puede extractarse luego la mezcla a un pH alcalino (tal como pH 8; puede emplearse bicarbonato sódico acuoso por ejemplo, si fuese preciso, para ajustar el pH) con un disolvente inmezclable con agua, tal como éter, para separar los materiales iniciales que no hayan reaccionado. Luego se convierte el producto en la fase acuosa en el ácido libre, preferiblemente en frío bajo una capa de éter mediante la adición de ácido mineral diluido, por ejemplo

20

25

30

255209



22

5 ácido sulfúrico, en un pH 2. Luego se extracta el ácido libre en un disolvente inmezclable con agua, orgánico y neutro, tal como éter, y se lava el extracto con agua rápidamente en frío, si se desea, y luego se seca, por ejemplo con sulfato sódico anhidro. Luego se convierte en cualquier sal metálica o amina deseada el producto contenido en el extracto etérico en su forma de ácido libre, mediante tratamiento con la base apropiada, por ejemplo una amina libre tal como base procaína o una solución de 2-etilexanoato potásico en n-butanol seco. Estas sales con ordinariamente insolubles en disolventes tales como éter y pueden recuperarse en forma pura mediante simple filtración.

10 Otro método de preparación de una solución etérica de la forma ácida de un compuesto de la presente invención comprende la preparación de una solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico y bicarbonato sódico, adición de un cloruro ácido derivado de un ácido de la fórmula general (IV) y vigorosa agitación a la temperatura ambiente durante veinte a sesenta minutos, por ejemplo. Luego se extracta la mezcla con éter para separar los materiales iniciales que no hayan reaccionado o hayan resultado hidrolizados. Luego se acidifica la solución (preferiblemente en frío) a un pH 2, por ejemplo con ácido sulfúrico diluido y se extracta en éter la forma ácida libre del producto. Este extracto etérico se seca, por ejemplo con sulfato sódico anhidro, y se separa el agente secador quedando una solución etérica seca de la que se aísla fácilmente el producto, preferiblemente en forma de una sal insoluble en éter, tal como la sal potásica. Este procedimiento se emplea cuando el cloruro ácido reacciona con una amina primaria más rápidamente que como lo hace con agua, según queda determinado mediante simple ensayo. En este procedimiento el cloruro ácido puede ser sustituido por el correspondiente bromuro ácido o anhídrido ácido.

15

20

25

30

255209



5 Como algunas de las sustancias antibióticas obtenidas mediante el proceso de esta invención son relativamente inestables que fácilmente experimentan cambios químicos dando lugar a la pérdida de la actividad antibiótica, es conveniente escoger unas condiciones de reacción que sean suficientemente moderadas para evitar su descomposición. Naturalmente, las condiciones de reacción escogidas dependerán en gran medida de la reactividad del reactivo químico que se emplee. En muchos casos ha de llegarse a una combinación entre el uso de condiciones muy suaves durante un período prolongado y el empleo de unas condiciones más energéticas durante un período de tiempo más corto, con la posibilidad de descomponer parte de las sustancias antibióticas.

10 La temperatura escogida para el proceso de preparación de los derivados del ácido penicilánico no debe rebasar en general los 30°C y en muchos casos una temperatura adecuada es la ambiente. Como el uso de condiciones fuertemente ácidas o alcalinas en el proceso de esta invención deben evitarse, se ha considerado preferiblemente efectuar el proceso a un pH de 6 a 9, lo cual puede conseguirse fácilmente empleando un amortiguador, por ejemplo una solución de bicarbonato sódico o un amortiguador de fosfato sódico. Además del uso de medios acuosos para la reacción, incluyendo caldos de fermentación filtrados o solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico crudo, pueden emplearse disolventes orgánicos que no contengan átomos hidrógenos reactivos. Como ejemplos de tales disolventes inertes pueden citarse la dimetilformamida, dimetilacetamida, cloroformo, acetona, metil isobutil cetona y dioxano. Frecuentemente es muy conveniente añadir una solución acuosa de una sal del ácido 6-aminopenicilánico a una solución del agente acilador en un disolvente inerte y preferiblemente en un disolvente inerte que sea mezclable con agua, tal como acetona o dimetilformamida. Naturalmente es aconsejable una

255209



vigorosa agitación cuando se halle presente más de una fase, por ejemplo sólida y líquida o dos líquidas.

Al finalizar la reacción, se aislan los productos si se desea mediante las técnicas usadas con la bencilpenicilina y la fenoximetilpenicilina. Así, puede extractarse el producto en éter dietilo o n-butanol a un pH ácido y recuperarse luego por liofilización o por conversión en una sal insoluble en disolventes, por ejemplo mediante neutralización con una solución en n-butanol de 2-etilhexanoato potásico, o bien puede precipitarse el producto de una solución acuosa, como sal insoluble en agua de una amina o recuperarse directamente por liofilización, preferiblemente en forma de una sal sódica o potásica. Cuando se forma como sal trietilamina, es convertido el producto en el ácido libre y de éste en otras sales en la forma empleada con la bencilpenicilina y otras penicilinas. Así, el tratamiento de tal compuesto trietilamínico en agua con hidróxido sódico lo convierte en la sal sódica y la trietilamina puede separarse por extracción, por ejemplo con tolueno. El tratamiento de la sal sódica con ácido <sup>acuoso</sup> fuerte convierte el compuesto a la forma ácida, que puede convertirse en otras sales aminas, por ejemplo procaína, mediante reacción con la base amina. Las sales así formadas son aisladas por liofilización o, si el producto es insoluble, por filtración. Un método particularmente adecuado de aislar el producto como sal potásica cristalina comprende la extracción del mismo de una solución acídica acuosa (por ejemplo con pH 2) en éter dietilo, secado de éste y adición de por lo menos un equivalente de una solución de 2-etilhexanoato potásico en n-butanol seco. Se forma la sal potásica, precipita, ordinariamente en forma cristalina, y se recoge por filtración o decantación.

A veces es preferible preparar las nuevas penicilinas del licor de fermentación original, conteniendo ácido 6-aminopenicilá-

255209



5 nico o uno de sus concentrados. Puede prepararse una solución con-  
centrada de ácido 6-aminopenicilánico cultivando un moho productor  
de penicilina tal como el Penicillium chrysogenum 5120C en un medio  
nutriente del flúido ordinariamente empleado en la preparación de  
10 penicilinas bajo condiciones de cultivo aeróbico sumergido a una  
temperatura de 25 a 27°C, a un pH de 6 a 9. El licor obtenido des-  
pués de la fermentación es luego clarificado y evaporado hasta un  
pequeño volumen, a temperatura y presión reducidas. Luego se ajusta  
el pH a 3,0 y el precipitado que se forma es separado por centrifu-  
gación, extractándose el licor claro con acetato de butilo para se-  
15 parar las penicilinas. La fase acuosa es separada y el pH ajustado  
en 7,5. Se añade acetona y se separa el precipitado formado. Luego  
se concentra el licor claro y se ajusta el pH en 7,0. Este es una  
solución concentrada de ácido 6-aminopenicilánico. Este ácido puede  
20 obtenerse del concentrado mediante tratamiento del mismo con una  
resina cambiadora de iones, levigando la resina, concentrando el  
producto de la levigación y precipitando ácido 6-aminopenicilánico  
de aquél en forma cristalina mediante la adición de un ácido.

25 Algunas de las nuevas penicilinas de la presente inven-  
ción han mostrado una particular ventaja en el sentido de que son  
menos fácilmente destruidas por la penicilinasasa que las Penicilinas  
G y V comunes. La siguiente tabla muestra la relativa actividad de  
uno de estos nuevos compuestos, en comparación con la Penicilina G,  
al ensayarse contra tres razas de estafilococos resistentes al hués-  
ped, in vitro.

255209



C o m p u e s t o	Mínima concentración inhibitora		
	Raza resis- tente 1	Raza resis- tente 2	Raza resistente 3
$\begin{array}{c} \text{Ph} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH} - \text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{S} \\ \diagdown \text{C} \cdot \text{Me}_2 \end{array} \\   \quad   \quad   \\ \text{CO} - \text{N} \quad \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H} \end{array}$ Penicilina G	1:4,000 (250 mcg./ml.)	1:400,000 (2.5 mcg./ml.)	1:1,000,000 (1mcg./ml.)
$\begin{array}{c} \text{Ph}_3 \cdot \text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH} - \text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{S} \\ \diagdown \text{C} \cdot \text{Me}_2 \end{array} \\   \quad   \quad   \\ \text{CO} - \text{N} \quad \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	1:3,200,000 (0.3 mcg./ml.)	1:6,400,000 (0.16 mcg./ml.)	1:6,400,000 (0.16 mcg./ml.)

Los siguientes ejemplos ilustran la invención (estos ejemplos se hallan agrupados de acuerdo con el sistema de clasificación de ácidos acéticos tri-sustituídos anteriormente expuestos):

(a) Tipo triarilo

EJEMPLO 1

Trifenilmetilpenicilina

(i) Sal sódica cruda

Durante 5 minutos se añadió una solución de cloruro de trifetilacetilo (0,8 g) en cloroformo (10 ml) a una suspensión de ácido 6-aminopenicilánico (0,5 g, 72% pura) en cloroformo (20 ml) y trietilamina (1 ml). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró la solución y se evaporó el disolvente al vacío a baja temperatura. El residuo semisólido fué agitado en n-butanol (50 ml) y se añadió agua (30 ml), seguido de suficiente ácido N. clorhídrico para reducir el pH de la fase acuosa a 2,0. Después de agitar, se separó la capa acuosa y se lavó el butanol dos veces más con ácido clorhídrico muy diluído. Se obtuvo la penicilina de la capa de butanol agitando ésta con suficiente solución de bicarbonato sódico para formar una fase acuosa neutra (pH 7), separando ésta



255209

22

última y eliminando agua a baja temperatura y presión para dejar la sal sódica cruda de trifenilmetil penicilina en forma de sólido amarillo pálido (0,9 g) (Pureza de un 55%, determinada por ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra una bencilpenicilina tipo).

5 Inhibió al Staph. aureus a una concentración de 0,3 mcg/ml, al Staph. 1 resistente a la bencilpenicilina a 0,6 mcg/ml y al Staph. 2 resistente a la bencilpenicilina a 0,6 mcg/ml.

(ii) Sal bencilamina

10 La sal sódica cruda de trifenilmetilpenicilina (150 mg) preparada de acuerdo con (i) fué suspendida en agua (15 ml), cubierta con un volumen igual de éter y acidulada a un pH 2 con ácido clorhídrico diluído, de manera que, después de agitarse, el ácido penicilínico libre pasó a la capa de éter. Esta solución de éter fué separada, lavada con agua, secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada  
15 y tratada con 2 ml de una solución al 2% de bencilamina en éter. La sal bencilamina de la penicilina fué precipitada en forma de aceite, que lentamente se solidificó al triturarse, probablemente absorbiendo agua de cristalización de la atmósfera durante el proceso. Se recogió el resultante polvo blanco, se lavó con éter y se secó en  
20 un desecador al vacío. Producción: 65 mg; p.f.: 98-100°C (descomp.) (Observado: C, 66,9; H, 6,2; N, 6,8; S, 4,5. El  $C_{35}H_{35}O_4N_3S$ ,  $H_2O$  requiere C, 66,7; H, 6,2; N, 6,7; S, 5,1%).

(iii) Sal cicloexilamina

25 Se preparó una solución de trifenilmetilpenicilina en éter partiendo de la sal sódica cruda (180 mg) como en (ii). El tratamiento con 2 ml de una solución al 2% de cicloexilamina en éter precipitó la sal cicloexilamina de la penicilina en forma de polvo blanco ligeramente delicuescente de p.f. indefinido, que fué recogido, lavado con éter y secado en un desecador al vacío. Producción:  
30 90 mg. (Observado: C, 6; H, 7,4; N, 6,9; S, 4,6. El  $C_{34}H_{39}O_4N_3S$ ,  $2H_2O$

255209



requiere C, 65,7; H, 7,0; N, 6,8; S, 5,1%).

(iv) Sal N-metilmorfolina

5 Se preparó una solución de trifenilmetilpenicilina en éter partiendo de la sal sódica cruda (170 mg) como en (ii). El tratamiento con 2 ml de una solución al 2% de N-metilmorfolina en éter precipitó la sal N-metilmorfolina de la penicilina en forma de aceite incoloro que lentamente se solidificó al friccionarse. El resultante polvo blanco fué recogido, lavado con éter y secado en un desecador al vacío. Producción: 60 mg; p.f.: 118-121°C (descomp.). (Observado: 10 C, 66,6; H, 6,3; N, 6,9; S, 5,3. El  $C_{33}H_{37}O_5N_3S \cdot 0,5 \cdot H_2O$  requiere C, 66,4; H, 6,4; N, 7,0; S, 5,4%).

(v) Sal sódica pura

15 Durante 15 minutos se añadió una solución de cloruro de trifenilacetilo puro (18,4 g) en acetona seca (360 ml) a una solución agitada de ácido 6-aminopenicilánico (13 g, aproximadamente 72% puro) en una mezcla de una solución acuosa al 3% de bicarbonato sódico (500 ml) y acetona (150 ml). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 horas, lavándose luego con éter (2 x 600 ml). Se filtró la capa acuosa para separar un poco de sólido suspendido y 20 luego se enfrió a -6°C, después de lo cual cristalizó el producto en placas relucientes. Se recogió (en centrifugadora refrigerada) y reoristalizó mediante disolución en acetona acuosa al 80% (300 ml) a la temperatura ambiente, seguido de enfriamiento a -6°C. Se recogió la sal sódica cristalina pura como anteriormente y se secó en un 25 desecador al vacío para dar un polvo blanco (17,1 g, p.f. 100-120°C). que resultó ser esencialmente el monohidrato. Un ulterior secado sobre pentóxido de fósforo a 80 C/0,4 mm, dió la sal anhidra, p.f. 183-190°C (descomp.), pero ésta era hidrocópica y tras su exposición al aire descendió rápidamente el punto de fusión a 100-120°C.

30 Se reoristalizó y secó una vez más como se describe ante-



255209

riormente una muestra para análisis. (Observado: C, 65,9; H, 5,2; N, 5,2; S, 6,2; Na, 4,4. El  $C_{28}H_{25}O_4N_2SNa$  requería C, 66,1; H, 5,0; N, 5,5; S, 6,4; Na, 4,5%).  $a_D^{19} + 81^\circ$  (1,5% en agua).

(vi) Sal potásica pura

5 Esta se preparó exactamente como se describe en (v), con la excepción de que se utilizó la cantidad equivalente de bicarbonato potásico en lugar del bicarbonato sódico. Después de aislarse y secarse como se describe para la sal sódica, la sal potásica anhidra tenía un p.f. de  $199-201^\circ C$  (descomp.). (Observado: C, 63,7; H, 4,8; N, 5,1; S, 5,8; K, 7,4. El  $C_{28}H_{25}O_4N_2SK$  requería C, 64,1; H, 4,8; N, 5,3; S, 6,1; K, 7,4%).

10

EJEMPLO 2

Mono-p-hidroxitrifenilmetilpenicilina

Se disolvió cloruro de mono-p-hidroxitrifenilacetilo (7,2 g) en acetona seca y se añadió durante unos 7 minutos a una solución agitada de ácido 6-aminopenicilánico (4,84 g) en una mezcla de bicarbonato sódico acuoso (150 ml de 8,8%) y acetona (75 ml). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con éter (2 x 100 ml), reteniéndose solamente la fase acuosa. Esta solución acuosa fue cubierta con éter (80 ml), acidulada a un pH de 2 a 3 con ácido N. clorhídrico (92 ml), agitada y separada la capa de éter. Esta capa fue extractada con dos porciones más de 40 ml de éter y los extractos etéricos combinados (que en esta fase contenían el ácido penicilánico libre) fueron lavados con agua (20 ml) y luego neutralizados con bicarbonato sódico acuoso al 8,4% (13,5 ml), con vigorosa agitación. La capa acuosa fue separada y evaporada hasta secarla del todo al vacío y a la temperatura ambiente para dar la sal sódica de la mono-p-hidroxitrifenilmetilpenicilina en forma de sólido amarillo (6,8 g). El ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra una bencilpenicilina tipo indicó que po-

15

20

25

30

255209



seía una pureza del 65% aproximadamente.

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,5 mcg/ml al Staph. 1 resistente a la bencilpenicilina a 2,5 mcg/ml y al Staph. 2 resistente a la bencilpenicilina a 2,5 mcg/ml.

5 El cloruro de mono-p-hidroxitrifetilacetilo requerido fué preparado en forma de aceite viscoso mediante la reacción de ácido mono-p-hidroxitrifetil-acético anhídrido con cloruro de tionilo en solución bencénica juntamente con piridina en cantidad catalítica. La 10 reacción se efectuó calentando a 60-70°C durante 1 hora y se aisló el cloruro ácido concentrando la mezcla de reacción. Su pureza fué determinada mediante reacciones modelos con anilina y amoníaco en presencia de agua para dar la anilida y la amida respectivamente.

EJEMPLO 3

Mono-p-metoxitrietilmetilpenicilina

15 Se añadió a gotas una solución de cloruro de mono-p-metoxitrietilacetilo (673 mg) en cloroformo seco (5 ml) a una mezcla agitada de ácido 6-aminopenicilánico (432 mg), cloroformo (10 ml) y trietilamina (0,84 ml). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 2½ horas y luego se filtró. El filtrado fué tratado con pe- 20 queñas porciones sucesivas de ácido 0,2 N. clorhídrico, con vigorosa agitación entre las adiciones, hasta que la fase acuosa estuvo a un pH 2. La capa ácida fué separada y eliminada y la solución de cloroformo fué lavada con agua (20 ml). Se añadió suficiente solución acuosa de bicarbonato sódico al 3% a la solución de cloroformo para dar, 25 después de una vigorosa agitación, una emulsión neutra (pH 7). Esta fué evaporada a baja temperatura y presión y el sólido higroscópico residual se secó en un desecador al vacío. Se obtuvieron 817 mg de la sal sódica de mono-p-metoxitrietilmetilpenicilina. El ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra una bencilpenicilina tipo indi- 30 có que poseía una pureza del 52% aproximadamente.

255209



El producto inhibió al Staph. aureus a una concentración de 0,5 mcg/ml, al Staph. 1 resistente a la bencilpenicilina a 0,6 mcg/ml y al Staph. 2 resistente a la bencilpenicilina a 0,6 mcg/ml.

5 El cloruro de mono-p-metoxitriifenilacetilo fué preparado a partir del correspondiente ácido mediante calentamiento con cloruro de tionilo y un vestigio de piridina en benceno, separación del disolvente y el exceso de reactivo al vacío y cristalización del residuo con petróleo ligero, p.f. 101-103°C.

EJEMPLO 4

Mono-p-metiltiotriifenilmetilpenicilina

10 Se añadió lentamente una solución de cloruro de mono-p-metiltiotriifenilacetilo (6,34 g) en acetona seca (108 ml) a una solución agitada de ácido 6-aminopenicilánico (3,89 g) en bicarbonato sódico acuoso al 3% (152 ml) y acetona (45 ml). Se agitó la mezcla  
15 a la temperatura ambiente durante 4 horas y luego se lavó con dos porciones de 200 ml de éter. La fase acuosa fué cubierta con éter (50 ml) y se ajustó a un pH 2 mediante la adición de ácido N. clorhídrico. Después de separar las capas, se extractó la fase acuosa con  
20 dos porciones más de 50 ml de éter. Las soluciones de éter combinadas (que en esta fase contenían el ácido penicilínico libre) fueron lavadas con agua y luego agitadas con suficiente solución de bicarbonato sódico al 8% para dar una fase acuosa neutra (pH 7). Las capas fueron  
25 separadas y la fase acuosa fué evaporada a baja temperatura y presión para dejar la sal sódica cruda de mono-p-metiltiotriifenilmetilpenicilina en forma de sólido blanco, que fué finalmente secado en un desecador al vacío. Producción: 7,44 g. Pureza, 64% aproximadamente.

El producto inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,025 mcg/ml, al Staph. 1 a 0,25 mcg/ml y al Staph. 2 a 1,25 mcg/ml.

30 El cloruro de mono-p-metiltiotriifenilacetilo fué prepa-

255209



rado a partir del correspondiente ácido mediante calentamiento con cloruro de tionilo y un vestigio de piridina en benceno, separación del disolvente y exceso de reactivo al vacío y cristalización del residuo con petróleo ligero, p.f. 103,5-105°C.

5

EJEMPLO 5

Mono-p-metilsulfoniltrifenilmetilpenicilina

Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (4,32 g) con cloruro de mono-p-metilsulfoniltrifenilacetilo (7,68 g) como se describe en el ejemplo 4, para dar la sal sódica de mono-p-metilsulfoniltrifenilmetilpenicilina en forma de sólido casi blanco (9,23 g, pureza del 51% aproximadamente).

10

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,6 mcg/ml, al Staph. 1 a 2,5 mcg/ml, y al Staph. 2 a 2,5 mcg/ml.

El cloruro de mono-p-metilsulfoniltrifenilacetilo fué preparado a partir del correspondiente ácido mediante calentamiento con cloruro de tionilo y un vestigio de piridina en benceno, separación del disolvente y el exceso de reactivo al vacío y cristalización del residuo con petróleo ligero, p.f. 146-148°C.

15

EJEMPLO 6

alfa-(4-metil-1-naftil)difenilmetilpenicilina

Se aciló ácido 6-aminopenicilínánico (4,85 g) con cloruro de alfa-(4-metil-1-naftil)difenilacetilo (8,3 g) como se describe en el Ejemplo 3, para dar la sal sódica de alfa-(4-metil-1-naftil)difenilmetilpenicilina en forma de sólido blanco (9,7 g).

25

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 12,5 mcg/ml, al Staph. 1 a 25 mcg/ml y al Staph. 2 a 25 mcg/ml.

El cloruro de alfa-(4-metil-1-naftil)difenilacetilo, p.f. 176-177°C (descomp.), fué preparado mediante calentamiento del correspondiente ácido en benceno con cloruro de tionilo y un vestigio de piridina.

30

255209



ENE 1939

EJEMPLO 7

Tri-(p-metoxifenil)metilpenicilina

5 Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (2,94 g) con cloruro de tri-(p-metoxifenil)acetilo crudo (obtenido mediante calentamiento del correspondiente ácido (5,14 g) en benceno con cloruro de tionilo y separando luego el disolvente y el exceso de reactivo al vacío) de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 4, con la excepción de que las extracciones del disolvente fueron llevadas a cabo con butanol en lugar de éter. Se obtuvieron 3,44 g de la sal sódica cruda de tri-(p-metoxifenil)metilpenicilina en forma de polvo blanco ligeramente higroscópico, con una pureza, estimada mediante ensayo con hidroxilamina, del 73% aproximadamente.

10 Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 5 mcg/ml, al Staph. 1 a 12,5 mcg/ml y al Staph. 2 a 12,5 mcg/ml.

15 Se preparó ácido tri-(p-metoxifenil)acético, p.f. 212-213°C, con una buena producción, mediante la condensación de ácido anisílico con anisol en presencia de ácidos sulfúrico y acético.

(b) Tipo diarilalquilo

EJEMPLO 8

alfa, alfa-difeniletilpenicilina

20 Se añadió a gotas una solución de cloruro de alfa, alfa-difenilpropionilo (0,49 g) en cloroformo seco (6 ml) a una mezcla agitada de ácido 6-aminopenicilánico (0,43 g), cloroformo (12 ml) y trietilamina (0,84 ml). Se continuó la agitación durante 2½ horas y luego se filtró la mezcla para separar cualquier sólido que hubiese dejado de disolverse. Se trató el filtrado con pequeñas porciones sucesivas de ácido 0,2 N. clorhídrico, con vigorosa agitación entre las adiciones, hasta que la fase acuosa estuvo a un pH de 2 a 3.

25

30 Se separó y eliminó la capa ácida y se lavó la solución de cloroformo-

255209



1.º DE ABRIL DE 1960

5 mo con agua (20 ml). Se añadió suficiente solución acuosa al 3% de bicarbonato sódico a la solución de cloroformo para dar, después de una vigorosa agitación, una emulsión neutra (pH 7). Esta fué evaporada a baja temperatura y presión y el sólido residual secado en un desecador al vacío. Se obtuvo 0,80 g de la sal sódica de alfa, alfa-difeniletilpenicilina (pureza aproximada del 67%, determinada mediante ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra una bencilpenicilina tipo).

10 Inhibió al Staph. aureus a una concentración de 0,025 mcg/ml, al Staph. 1 resistente a la bencilpenicilina a 6 mcg/ml y al Staph. 2 resistente a la bencilpenicilina a 5 mcg/ml.

#### EJEMPLO 9

##### Alfa, alfa-difenilpropilpenicilina

15 Se añadió a gotas durante 15 minutos cloruro de alfa, alfa-difenilbutirilo (3,8 g) en acetona seca (20 ml) a una solución agitada de ácido 6-aminopenicilánico (3,2 g) y bicarbonato sódico (3,7 g) en agua (60 ml) y acetona (40 ml). Al completarse la adición, se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 horas y luego se diluyó con agua (50 ml) y se extractó con dos porciones  
20 de 60 ml de éter, siendo retenida solamente la fase acuosa. Esta solución acuosa fué cubierta con éter (50 ml) y ajustada en un pH de 2 a 3 mediante la adición de ácido N. clorhídrico. Después de separar las capas, se extractó la fase acuosa con porciones de 25 ml de éter, ajustando a un pH de 2 a 3 cada vez. Las soluciones de éter con  
25 binadas (que en esta fase contenían el ácido penicilínico libre) fueron lavadas con agua (50 ml) y luego agitadas con suficiente solución de bicarbonato sódico al 8% para dar una fase acuosa neutra (pH 7). Se separaron las capas y se extractó la fase etérica con dos porciones de 5 ml de agua, a cada una de las cuales se añadió  
30 suficiente solución de bicarbonato para producir una fase acuosa de

255209



pH 7. La evaporación de las soluciones acuosas combinadas a baja temperatura y presión dejó la sal sódica cruda de alfa, alfa-difenilpropilpenicilina, que fué finalmente secada en un desecador al vacío. Producción, 5,2 g (pureza de un 64% aproximadamente).

5 Inhibió al Staph. aureus a una concentración de 0,006 mcg/ml, al Staph. 1 a mcg/ml y al Staph. 2 a 1,25 mcg/ml.

EJEMPLO 10

Alfa, alfa-difenilbutilpenicilina

10 Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (3,6 g) con cloruro de alfa, alfa-difenilvalerilo (4,5 g) como se describe en el Ejemplo 1, para dar la sal sódica de alfa, alfa-difenilbutilpenicilina (6,3 g, con pureza del 69% aproximadamente).

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,12 mcg/ml, al Staph. 1 a 1,25 mcg/ml y al Staph. 2 a 0,6 mcg/ml.

15 El cloruro de alfa, alfa-difenilvalerilo, p.e. 120-122°C/0,2 mm, fué preparado mediante calentamiento de ácido alfa, alfa-difenilvalérico con cloruro de tionilo en benceno.

EJEMPLO 11

Alfa, alfa-difenilpentilpenicilina

20 Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (2,6 g) con cloruro de alfa, alfa-difenilexoílo (3,5 g) como se describe en el Ejemplo 8, para dar la sal sódica de alfa, alfa-difenilpentilpenicilina (5,8 g, con pureza del 69% aproximadamente).

25 Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,25 mcg/ml, al Staph. 1 a 1,25 mcg/ml y al Staph. 2 a 0,6 mcg/ml.

30 Se preparó el cloruro de alfa, alfa-difenilexoílo, p.e. 142-144°C/0,3 mm, calentando ácido alfa, alfa-difenilexoico con cloruro de tionilo en benceno. El ácido alfa, alfa-difenilexoico (agujas de etanol acuoso, p.f. 131°C) se obtuvo a su vez mediante alquilación de difenilacetónitrilo con bromuro de butilo en presencia de

255209



sodamida e hidrolización del resultante alfa, alfa-difenillexonitrilo, p.e. 132°C/0,05 mm, con hidróxido potásico alcohólico a 150°C bajo presión.

EJEMPLO 12

5

Alfa, alfa-difenilisobutilpenicilina

Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (3,25 g) con cloruro de alfa, alfa-difenilisovalerilo (4,27 g) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9, para dar la sal sódica de alfa, alfa-difenilisobutilpenicilina (2,37 g, con pureza del 39% aproximadamente).

10

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,5 mcg/ml, al Staph. 1 a 10,0 mcg/ml. y al Staph. 2 a 5,0 mcg/ml.

Se preparó el cloruro de alfa, alfa-difenilisovalerilo, p.f. 78-79°C, mediante la acción del cloruro de tionilo sobre el correspondiente ácido.

15

(c) Tipo aril dialquilo

EJEMPLO 13

Alfa, alfa-dimetilbencilpenicilina

20

Se añadió a gotas una solución de cloruro de alfa, alfa-dimetilfenilo (5,2 g) en acetona seca (40 ml) durante 15 minutos a una solución agitada de ácido 6-aminopenicilánico (5,6 g) y bicarbonato sódico (6,5 g) en agua (90 ml) y acetona (50 ml). Al completarse la adición se agitó la mezola a la temperatura ambiente durante 2½ horas y luego se diluyó con agua (50 ml) y se extractó con éter (180 ml en 3 porciones), reteniéndose solamente la fase acuosa. Esta solución acuosa fué cubierta con éter (50 ml) y ajustada a un pH de 2 a 3 mediante la adición de ácido N. clorhídrico. Después de separar las capas, se extractó la fase acuosa con dos porciones de 25 ml de éter, ajustando a un pH de 2 a 3 cada vez. Las soluciones de éter combinadas (que en esta fase contenían el ácido penicilínico libre) fueron lavadas con agua (2 x 50 ml) y luego agitadas con suficiente

30

255209



solución de bicarbonato sódico al 8% para dar una fase acuosa neutra (pH 7). Se separaron las capas y se extractó la fase etérea con dos porciones de 5 ml de agua, a cada una de las cuales se añadió suficiente solución de bicarbonato para producir una fase acuosa de pH 7. La evaporación de las soluciones acuosas combinadas a baja temperatura y presión dejó la sal sódica cruda de alfa, alfa-dimetilbencilpenicilina, que fué finalmente secada en un desecador al vacío. Producción de 9,5 g. El ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra una bencilpenicilina tipo indicó que su pureza era del 77% aproximadamente.

El producto inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,025 mcg/ml, al Staph. 1 resistente a la bencilpenicilina a 25 mcg/ml y al Staph. 2 resistente a la bencilpenicilina a 25 mcg/ml.

EJEMPLO 14

Alfa, alfa-dietilbencilpenicilina

Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (5,6 g) con cloruro de alfa, alfa-dietilfenilacetilo (6,0 g) como se describe en el Ejemplo 13 para dar la sal sódica de alfa, alfa-dietilbencilpenicilina (8,3 g con pureza aproximada del 71%).

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,05 mcg/ml, al Staph. 1 resistente a la bencilpenicilina a 2,5 mcg/ml y al Staph. 2 resistente a la bencilpenicilina a 2,5 mcg/ml.

EJEMPLO 15

Alfa, alfa-Di-n-propilbencilpenicilina

Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (7,55 g) con cloruro de alfa, alfa-di-n-propilfenilacetilo (8,35 g) como se describe en el Ejemplo 13 para dar la sal sódica de alfa, alfa-di-n-propilbencilpenicilina (13,0 g, pureza del 56% aproximadamente.).

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,05 mcg/ml al Staph. 1 a 1,25 mcg/ml y al Staph. 2 a 1,25 mcg/ml.

255209

EJEMPLO 16



1850

Alfa, alfa-Di-n-butilbencilpenicilina

Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (3,9 g) con cloruro de alfa, alfa-di-n-butilfenilacetilo (4,8 g) como se describe en el Ejemplo 13, para dar la sal sódica de alfa, alfa-di-n-butilbencilpenicilina (6,5 g, pureza aproximada del 49%).

Inhibió al Staph. Oxford a 0,5 mcg/ml, al Staph. 1 a 2,5 mcg/ml y al Staph. 2 a 2,5 mcg/ml.

EJEMPLO 17

Alfa, alfa-dicicloexilbencilpenicilina

Se añadió a gotas una solución de cloruro de alfa, alfa-dicicloexilfenilacetilo (3,8 g) en cloroformo seco (20 ml) a una mezcla agitada de ácido 6-aminopenicilánico (2,6 g), cloroformo (50 ml) y trietilamina (5 ml). Después de haber agitado la mezcla durante 2½ horas resultó una solución clara. Se añadieron pequeñas porciones sucesivas de ácido 0,2 N. clorhídrico, con vigorosa agitación entre las adiciones, hasta que la fase acuosa estuvo a un pH 2 (en este punto se separó y recuperó 1,84 g de ácido 6-aminopenicilánico no reaccionado). La capa ácida fué separada y eliminada y se lavó la solución de cloroformo con agua (60 ml). Se añadió suficiente solución acuosa al 8% de bicarbonato sódico a la solución de cloroformo para dar, después de una vigorosa agitación, una emulsión neutra (pH 7). Esta fué evaporada a baja temperatura y presión y el sólido blanco residual secado en un desecador al vacío. Se obtuvieron 3,57 g de la sal sódica de alfa, alfa-dicicloexilbencilpenicilina (pureza aproximada del 16%).

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 125 mcg/ml, al Staph. 1 a 62,5 mcg/ml y al Staph. 2 a 50 mcg/ml.

Se preparó el cloruro de alfa, alfa-dicicloexilfenilacetilo, p.f. 95-96°C, calentando al correspondiente ácido en benceno con

255209



cloruro de tionilo y un vestigio de piridina.

(d) Tipo trialquilo

EJEMPLO 18

Butilpenicilina terciaria

5 Se trató ácido 6-aminopenicilánico (4,0 g, pureza 65%) con cloruro de trimetilacetilo (2,5 g) como se describe en el Ejemplo 1, para dar la sal sódica de butilpenicilina terciaria en forma de sólido higroscópico amarillo (3,7 g, pureza 20% aproximadamente). Inhibió al Staph. aureus a una concentración de 2,5 mcg/ml.

EJEMPLO 19

Trietilmetilpenicilina

10 Se añadió a gotas una solución de cloruro de tiritilacetilo (0,98 g) en cloroformo seco (15 ml) durante 5 minutos a una mezcla agitada de ácido 6-aminopenicilánico (1,3 g), cloroformo seco (30 ml) y trietilamina (2,5 ml). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 2½ horas y luego se filtró. Se lavó el filtrado con ácido 0,2 N. clorhídrico (60 ml) y luego con agua (60 ml).  
15 Se añadió suficiente solución acuosa de bicarbonato sódico al 3% a la solución de cloroformo para dar, después de una vigorosa agitación, una emulsión neutra (pH 7). Esta fué evaporada a baja temperatura y presión y el residuo fué secado en un desecador al vacío para dejar la sal sódica de trietilmetilpenicilina en forma de sólido blanco (1,84 g). El ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra una bencilpenicilina tipo indicó que su pureza era del 57%  
20 aproximadamente.

25 Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,05 mcg/ml, al Staph. 1 resistente a la bencilpenicilina a 12,5 mcg/ml y al Staph. 2 resistente a la bencilpenicilina a 12,5 mcg/ml.

EJEMPLO 20

Tri-n-propilmetilpenicilina

30

255209



Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (3,89 g) con cloruro de tripropilacetilo (3,68 g) de acuerdo con el proceso del Ejemplo 19, para dar la sal sódica de tri-n-propilmetilpenicilina (5,98 g, pureza aproximada del 60%).

5 Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,05 mcg/ml, al Staph. 1 resistente a la bencilpenicilina a 1,25 mcg/ml y al Staph. 2 resistente a la bencilpenicilina a 0,6 mcg/ml.

EJEMPLO 21

Tri-n-butilmetilpenicilina

10 Se aciló ácido 6--aminopenicilánico (432 mg) con cloruro de tri-n-butilacetilo (493 mg) de acuerdo con el proceso del Ejemplo 19, para dar la sal sódica de tri-n-butilmetilpenicilina en forma de sólido delicuescente incoloro (628 mg, pureza aproximada del 38%).

15 Inhibió al Staph. aureus a una concentración de 0,6 mcg/ml, al Staph. 1 a 2,5 mcg/ml, y al Staph. 2 a 2,5 mcg/ml.

(e) Tipo Diarilo (oxi sustituido)

EJEMPLO 22

Alfa-metoxidifenilmetilpenicilina

20 Se añadió a gotas una solución de cloruro de alfa-metoxidifenilacetilo (1,04 g) en cloroformo seco (5 ml) a una mezcla agitada de ácido 6-aminopenicilánico (0,43 g), cloroformo (12 ml) y trietilamina (0,84 ml). Se continuó el removido durante 2 horas y se filtró luego de la mezcla un poco de sólido sin disolver. Se  
25 trató el filtrado con pequeñas porciones sucesivas de ácido 0,2 N. clorhídrico, con vigorosa agitación entre las adiciones, hasta que la fase acuosa estuvo a un pH de 2 a 3. Se separó y eliminó la capa ácida y se lavó la solución de cloroformo con agua (20 ml). Se añadió suficiente solución acuosa de bicarbonato sódico al 3%  
30 a la solución de cloroformo para dar, después de una vigorosa agita-

255209



5 ción, una emulsión neutra (pH 7). Esta fué evaporada a baja temperatura y presión y el sólido residual amarillo pálido fué secado en un desecador al vacío. Se obtuvo 0,90 g de la sal sódica cruda de alfa-metoxidifenilmetilpenicilina. En ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra una bencilpenicilina tipo mostró una pureza del 50% aproximadamente.

El producto inhibió al Staph. aureus a una concentración de 0,01 mcg/ml, al Staph. 1 resistente a la bencilpenicilina a 5 mcg/ml y al Staph. 2 resistente a la bencilpenicilina a 5 mcg/ml.

10 El cloruro de alfa-metoxidifenilacetilo fué preparado en forma de aceite crudo templando ácido alfa-metoxidifenilacético con cloruro de tionilo en benceno, seguido de separación de disolvente y exceso de reactivo al vacío.

#### EJEMPLO 23

##### Alfa-etoxidifenilmetilpenicilina

15 Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (2,6 g) con cloruro de alfa-etoxidifenilacetilo (3,3 g) como se describe en el Ejemplo 22, para dar la sal sódica de alfa-etoxidifenilpenicilina (2,8 g, pureza del 59% aproxim.).

20 Inhibió al Staph. aureus a una concentración de 2,5 mcg/ml, al Staph. 1 a 12,5 mcg/ml y al Staph. 2 a 12,5 mcg/ml.

25 Se preparó el cloruro de alfa-etoxidifenilacetilo en forma de aceite crudo templando ácido alfa-etoxidifenilacético con cloruro de tionilo en benceno, seguido de separación de disolvente y exceso de reactivo al vacío.

#### EJEMPLO 24

##### Alfa-isopropoxidifenilmetilpenicilina

30 Se añadió a gotas una solución de cloruro de alfa-isopropoxidifenilacetilo (4,6 g) en acetona seca (20 ml) a una solución agitada de ácido 6-aminopenicilánico (3,5 g) y bicarbonato só-



255209

22

dico (4 g) en agua (48 ml) y acetona (28 ml). Al completarse la adición, se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas, diluyéndose luego con agua (60 ml) y extractándose con éter (100 ml en 3 porciones), reteniéndose solamente la fase acuosa. Esta solución acuosa fué cubierta con éter (30 ml) y ajustada a un pH 2 mediante la adición de ácido N. clorhídrico. Después de separar las capas, se extractó la fase acuosa con dos porciones de 15 ml de éter. Las soluciones de éter combinadas (que en esta fase contenían el ácido penicilínico libre) fueron lavadas con agua (50 ml) y luego agitadas con suficiente solución de bicarbonato sódico al 8% para dar una fase acuosa neutra (pH 7). Las capas fueron separadas y la fase etérica fué extractada con dos porciones de 5 ml de agua, a cada una de las cuales se añadió suficiente solución de bicarbonato para producir una fase acuosa de pH 7. Las soluciones acuosas combinadas fueron lavadas con éter (15 ml) y evaporadas a baja temperatura y presión para dejar la sal sódica cruda de alfa-isopropoxidifenilmetilpenicilina en forma de sólido blanco, que fué finalmente secado en un desecador al vacío. Producción, 2,66 g (aproximadamente una pureza del 53%).

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,6 mcg/ml, al Staph. 1 a 12,5 mcg/ml y al Staph. 2 a 12,5 mcg/ml.

Se preparó el cloruro de alfa-isopropoxidifenilacetilo en forma de aceite crudo templando ácido alfa-isopropoxidifenilacético con cloruro de tionilo en benceno, seguido de separación de disolvente y exceso de reactivo al vacío.

EJEMPLO 25

Alfa-butoxidifenilmetilpenicilina

Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (0,43 g) con cloruro de alfa-butoxidifenilacetilo (1 g) como se describe en el Ejemplo 22, para dar la sal sódica de alfa-butoxidifenilmetilpenicilina

255209



(1,2 g, pureza aproximada del 44%).

Inhibió al Staph. aureus a una concentración de 1,25 mcg/ml, al Staph. 1 a 2,5 mcg/ml, y al Staph. 2 a 2,5 mcg/ml.

Se preparó el cloruro de alfa-butoxidifenilacetilo en forma de aceite crudo templando ácido alfa-butoxidifenilacético con cloruro de tionilo en benceno, seguido de la separación de disolvente y exceso de reactivo al vacío.

(f) Tipo diarilo (tio sustituido)

EJEMPLO 26

Alfa-etiltiodifenilmetilpenicilina

Se añadió a gotas durante 10 minutos una solución de cloruro de alfa-etiltiodifenilacetilo (8,0 g) en acetona seca (30 ml) a una solución agitada de ácido 6-aminopenicilánico (5,4 g) y bicarbonato sódico (6,3 g) en agua (90 ml) y acetona (60 ml). Al completarse la adición se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 2½ horas, diluyéndose luego con agua (50 ml) y extractándose con éter (2 x 100 ml), reteniéndose solamente la fase acuosa. Esta solución acuosa fué cubierta con éter (50 ml) y ajustada a un pH 2 mediante la adición de ácido N. clorhídrico. Después de separar las capas, se extractó la fase acuosa con otras dos porciones de 25 ml de éter. Las soluciones combinadas de éter (que en esta fase contenían el ácido penicilínico libre) fueron lavadas con agua (50 ml) y luego agitadas con suficiente solución de bicarbonato sódico al 8% para dar una fase acuosa neutra (pH 7). Se separaron las capas y la fase etérea fué extractada con dos porciones de 5 ml de agua, a cada una de las cuales se añadió suficiente solución de bicarbonato para producir una fase acuosa de pH 7. Los extractos acuosos combinados fueron lavados con éter (25 ml) y luego evaporados a baja temperatura y presión para dejar la sal sódica cruda de alfa-etiltio difenilmetilpenicilina en forma de sólido amarillo pálido que fué

255209



finalmente secado en un desecador al vacío. Producción, 8,67 g. El ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra una bencilpenicilina tipo reveló una pureza aproximada del 84%.

El producto inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,025 mcg/ml, al Staph. 1 resistente a la bencilpenicilina a 1,25 mcg/ml, y al Staph. 2 resistente a la bencilpenicilina a 2,5 mcg/ml.

Se preparó el cloruro de alfa-etiltiodifenilacetilo en forma de aceite crudo templando el correspondiente ácido con cloruro de tionilo en benceno, separando luego el disolvente y el exceso de reactivo al vacío. El ácido alfa-etiltiodifenilacético, p.f. 131-132°C, fué a su vez preparado mediante la condensación de ácido bencílico con etil mercáptan de acuerdo con el método general de Barkenbus y Brower (J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 579).

EJEMPLO 27

Alfa-n-propiltiodifenilmetilpenicilina

Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (6,25 g) con cloruro de alfa-n-propiltiodifenilacetilo (8,8 g) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, para dar la sal sódica de alfa-n-propiltiodifenilmetilpenicilina en forma de polvo blanco (8,36 g, pureza aproximada del 65%).

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,6 mcg/ml al Staph. 1 a 2,5 mcg/ml y al Staph. 2 a 1,25 mcg/ml.

Se preparó el cloruro de alfa-n-propiltiodifenilacetilo en forma de aceite crudo templando el correspondiente ácido con cloruro de tionilo en benceno, separando luego el disolvente y el exceso de reactivo al vacío. El ácido alfa-n-propiltiodifenilacético, p.f. 116-118°C, fué a su vez preparado mediante condensación de ácido bencílico con n-propil-mercáptan de acuerdo con el método general de Barkenbus y Brower (J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77 579).

255209



EJEMPLO 28

Alfa-n-butiltiodifenilmetilpenicilina

Se añadió a gotas una solución de cloruro de alfa-n-butiltiodifenilacetilo (0,64 g) en cloroformo seco (6 ml) a una mezcla agitada de ácido 6-aminopenicilánico (0,43 g), cloroformo (12 ml) y trietilamina (0,84 ml). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 2½ horas y luego se filtró. El filtrado fué tratado con pequeñas porciones sucesivas de ácido 0,2 N. clorhídrico, con vigorosa agitación entre las adiciones, hasta que la fase acuosa estuvo a un pH 2. Se separó y eliminó la capa ácida y se lavó la solución de cloroformo con agua (15 ml). Se añadió suficiente solución acuosa de bicarbonato sódico al 3% a la solución de cloroformo para dar, después de una vigorosa agitación, una emulsión neutra (pH 7). Esta fué evaporada a baja temperatura y presión y el sólido blanco residual secado en un desecador al vacío. Se obtuvo 0,62 g de la sal sódica de alfa-n-butiltiodifenilmetilpenicilina (pureza aproximada, 46%).

Inhibió al Staph. aureus a una concentración de 1,25 mcg/ml, al Staph. 1 a 2,5 mcg/ml y al Staph. 2 a 2,5 mcg/ml.

El cloruro de alfa-n-butiltiodifenilacetilo fué preparado en forma de aceite crudo templando el correspondiente ácido, a su vez preparado mediante el método de Barkenbus y Brower. (J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77 579), con cloruro de tionilo en benceno, separando luego el disolvente y el exceso de reactivo al vacío.

EJEMPLO 29

Alfa-isopropiltiodifenilmetilpenicilina

Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (6,5 g) con cloruro de alfa-isopropiltiodifenilacetilo (10,4 g) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, para dar la sal sódica de alfa-isopropiltiodifenilmetilpenicilina en forma de sólido blanco

255209



22 EN 1955

(9,65 g, pureza aproximada del 95%).

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,6 mcg/ml, al Staph. 1 a 5 mcg/ml y al Staph. 2 a 5 mcg/ml.

5 El cloruro de alfa-isopropiltiodifenilacetilo fué preparado en forma de aceite crudo templando el correspondiente ácido con cloruro de tionilo en benceno, separando luego el disolvente y el exceso de reactivo al vacío. El ácido alfa-isopropiltiodifenilacético, p.f. 130-132°C, fué a su vez preparado mediante condensación de ácido vencílico con isopropil mercáptan de acuerdo con el método  
10 general de Barkenbus y Brower (J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 579).

EJEMPLO 30

Alfa-seg-butiltiodifenilmetilpenicilina

15 Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (5,4 g) con cloruro de alfa-seg-butiltiodifenilacetilo (9,6 g) de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 26, para dar la sal sódica de alfa-seg-butiltiodifenilmetilpenicilina en forma de sólido amarillo pálido (7,87 g, pureza aproximada del 59%).

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,6 mcg/ml, al Staph. 1 a 5 mcg/ml y al Staph. 2 a 5 mcg/ml.

20 El cloruro de alfa-seg-butiltiodifenilacetilo fué preparado en forma de aceite crudo templando el correspondiente ácido con cloruro de tionilo en benceno, separando luego el disolvente y el exceso de reactivo al vacío. El ácido alfa-seg-butildiodifenilacético, p.f. 95-97°C, fué a su vez preparado mediante condensación de ácido bencílico con seg.butil-mercáptan de acuerdo con el método general  
25 de Barkenbus y Brower (J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 579).

EJEMPLO 31

Alfa-benciltiodifenilmetilpenicilina

30 Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (4,95 g) con el cloruro de alfa-benciltiodifenilacetilo (8,85 g) de acuerdo con el proce-

255209



dimiento descrito en el Ejemplo 26, para dar la sal sódica de alfa-benciltiodifenilmetilpenicilina (7,53 g, pureza aproximada 68%).

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,125 mcg/ml, al Staph. 1 a 0,5 mcg/ml y al Staph. 2 a 0,6 mcg/ml.

5 El cloruro de alfa-benciltiodifenilacetilo fué preparado en forma de aceite crudo templando el correspondiente ácido, a su vez preparado, mediante el método de Barkenbus y Brower (J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 579), con cloruro de tionilo en benceno, separando luego el disolvente y el exceso de reactivo al vacío.

10 EJEMPLO 32

Alfa-feniltiodifenilmetilpenicilina

15 Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (0,22 g) con cloruro de alfa-feniltiodifenilacetilo (0,34 g) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 28, para dar la sal sódica de alfa-feniltiodifenilmetilpenicilina (0,34 g, pureza aproximada 49%).

Inhibió al Staph. aureus a una concentración de 0,5 mcg/ml al Staph. 1 a 1,25 mcg/ml y al Staph. 2 a 1,25 mcg/ml.

20 El cloruro de alfa-feniltiodifenilacetilo, p.f. 67-69°C, fué preparado calentando el correspondiente ácido en benceno con cloruro de tionilo y un vestigio de piridina, separando el disolvente y el exceso de reactivo al vacío y cristalizando el residuo con petróleo ligero.

EJEMPLO 33

Alfa-p-toliltiodifenilmetilpenicilina

25 Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (4,1 g) con cloruro de alfa-p-toliltiodifenilacetilo (8,2 g) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, para dar la sal sódica de alfa-p-toliltiodifenilmetilpenicilina (7,5 g, pureza aprox. 58%).

30 Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,6 mcg/ml al Staph. 1 a 1,25 mcg/ml y al Staph. 2 a 1,25 mcg/ml.

255209



1934

Se preparó cloruro de alfa-p-toliltiodifenilacetilo calentando el correspondiente ácido en benceno con cloruro de tionilo y un poco de piridina. Después de separar el disolvente y el exceso de reactivo al vacío, se estregó el aceite residual para producir cristalización y se usó el resultante sólido incoloro, p.f. 70-74°C, sin más purificación.

(g) Tipo dialquilo (oxi sustituido)

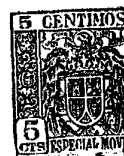
EJEMPLO 34

Alfa-fenoxiisopropilpenicilina

Se añadió a gotas una solución de cloruro de alfa-fenoxiisobutirilo (5,77 g) en acetona seca (40 ml) durante 15 minutos a una solución agitada de ácido 6-aminopenicilánico (5,63 g) y bicarbonato sódico (6,6 g) en agua (90 ml) y acetona (50 ml). Al completarse la adición se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas y luego se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con dos porciones de 90 ml de éter. Se llevó la fase acuosa a un pH 2 con la adición de ácido N. clorhídrico (57 ml) y el ácido penicilínico liberado fué extractado en éter (3 x 25 ml). Estos extractos etéricos fueron lavados con agua (2 x 20 ml) y luego agitados con suficiente solución de bicarbonato sódico al 8% para dar una fase acuosa neutra (pH 7). Las capas fueron separadas y la fase etérica fué extractada con dos porciones de 5 ml de agua, a cada una de las cuales se añadió suficiente solución de bicarbonato para producir una fase acuosa de pH 7. La evaporación de las soluciones acuosas combinadas a baja temperatura y presión dejó la sal cruda del ácido 6-(alfa-fenoxi-alfa-metilpropionamido)-penicilánico en forma de sólido blanco, que fué finalmente secado en un desecador al vacío. Producción, 10,6 g. El ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra una bencilpenicilina tipo reveló una pureza del 78% aproxim.

El producto inhibió al Staph. Oxford a 0,005mcg/ml.

255209



El cloruro de alfa-fenoxiisobutirilo fué preparado con ácido alfa-fenoxiisobutírico mediante el método de Gabriel, Ber. 1913, 46, 1347.

EJEMPLO 35

5 Se agitó y enfrió a 0°C una solución de ácido alfa-fenoxiisobutírico (0,72 g) y trietilamina (0,55 ml) en acetona seca (8 ml). Se añadió a gotas durante 5 minutos una solución de clorocarbonato de seg-butilo (0,51 ml) en acetona seca (8 ml), después de lo  
10 cual se agitó la mezcla a 0-5°C durante 1 hora. Se añadió a la suspensión una solución de ácido 6-aminopenicilánico (0,86 g) en una solución de bicarbonato 0,5 N sódico (16 ml) y se agitó la resultante  
15 solución clara a la temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se lavó con éter (2 x 15 ml) y se eliminaron las lavaduras. Ento\_nces se aciduló la fase acuosa a un pH 2,5 y se aisló el ácido 6-(alfa-fenoxi-alfa-metilpropionamido)penicilánico como en el Ejemplo 34. La producción de sal sódica fué de 1,29 g y su pureza calculada del 65%.

EJEMPLO 36

20 Se añadió cloroformato de isobutilo (0,1 ml) a una solución enfriada de ácido alfa-fenoxi-isobutírico (0,1 molécula-gramo) y trietilamina (0,1 molécula-gramo) en 250 ml de acetona y 500 ml de dioxano y la resultante mezcla fué removida durante unos treinta minutos a 3°C aproximadamente. Luego se añadió una solución enfriada  
25 de ácido 6-aminopenicilánico (0,1 molécula-gramo) y trietilamina (0,1 molécula-gramo) en 500 ml de agua a la anterior mezcla aciladora y esta mezcla en reacción fué removida durante una hora aproximadaman  
te en frío. Después de la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico, la mezcla en reacción alcalina fué extractada con éter y se eliminó el extracto etérico. Después de cubrir la solución acuosa  
30 con metil isobutil cetona, se aciduló a un pH de 2 aproximadamente

255209



5 con ácido 6N clorhídrico y luego se extractó dos veces con metil isobutil cetona. Los extractos combinados, en los que se hallaba contenido el ácido 6-(alfa-fenoxi-alfa-metilpropionamido)penicilánico, fueron lavados con agua, secados sobre sulfato sódico anhidro y filtrados. La adición de 40 ml de una solución butanólica de 2-etil-  
10 exanoato potásico al 40% causó la precipitación de la sal potásica del anterior ácido penicilánico. Después de su trituración con éter, esta sal potásica fué secada al vacío sobre pentóxido de fósforo y recuperada en forma de polvo soluble en agua, resultando poseer un peso de 20,8 g (0,05 molécula-gramo), fundir con descomposición a 232-234°C, contener la estructura beta-láctam mostrada por análisis infrarrojo e inhibir al Staph. aureus Smith a una concentración de 0,4 mcg/ml y manifestar contra el Staph. aureus Smith tras inyección intramuscular en ratones una CD<sub>50</sub> de 3,7 mgm/kg.

15 EJEMPLO 37

Durante 15 minutos se añadió a gotas una solución de cloruro de alfa-(2,4-diclorofenoxi)-alfa-bencil-n-butirilo (10,3 g) en acetona seca (40 ml) a una solución agitada de ácido 6-aminopenicilánico (5,63 g) y bicarbonato sódico (6,6 g) en agua (90 ml) y acetona (50 ml). Al completarse la adición se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó luego con agua (50 ml) y se lavó con dos porciones de 90 ml de éter. La fase acuosa fué llevada a un pH 2 mediante adición de ácido N. clorhídrico (57 ml) y se extractó el ácido penicilínico liberado en éter (3 x 25 ml). Estos extractos de éter fueron lavados con agua (2 x 20 ml) y luego agitados con suficiente solución de bicarbonato sódico al 8% para dar una fase acuosa neutra (pH 7). Las capas fueron separadas y la fase etérica fué extractada con dos porciones de 5 ml de agua, a cada una de las cuales se añadió suficiente solución de bicarbonato para producir una fase acuosa de pH 7. La evaporación de la solución acuosa

20

25

30

255209



combinada a baja temperatura y presión dejó la sal sódica cruda del ácido 6- $\alpha$ -2,4-(diclorofenoxi)- $\alpha$ -bencil-n-butiramido/penicilánico en forma de sólido blanco, que fué finalmente secado en un desecador al vacío.

5 El producto inhibió al Staph. aureus Smith a una concentración del 0,001% por peso.

EJEMPLO 38

10 Se añadió cloroformato de isobutilo (0,1 molécula-gramo) a una solución enfriada (0-3°C) de ácido  $\alpha$ -(4-hidroxifenoxi)- $\alpha$ -metil-iso-valérico (0,1 molécula-gramo) y trietilamina (0,1 molécula-gramo) en 250 ml de acetona y 500 ml de dioxano, agitándose la mezcla resultante durante treinta minutos en frío. Esta mezcla fué luego tratada con una solución fría de ácido 6-ami-  
15 nopenicilánico (0,1 molécula-gramo) y trietilamina (0,1 molécula-gramo) en 500 ml de agua y se agitó en frío durante una hora más. El pH de la mezcla en reacción fué ajustado en 8 aproximadamente con la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico y luego se extractó con éter. Después del extractado con éter se cubrió la solución acuosa con metil isobutil cetona y se aciduló  
20 en un pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico. La solución acuosa acidulada fué luego extractada dos veces con metil isobutil cetona. Los extractos combinados, en los que se hallaba contenido el ácido 6- $\alpha$ -(4-hidroxifenoxi)- $\alpha$ -metil-iso-valeramido/penicilánico, fueron lavados con agua, secados sobre sulfato sódico anhidro y filtrados. La adición de 40 ml de una solución buta-  
25 nólica de 2-etilexanoato potásico al 40% produjo la precipitación de la sal potásica del anterior ácido penicilánico. Después de su trituración con éter, esta sal potásica fué secada al vacío sobre pentóxido de fósforo y recuperada en forma de polvo soluble en  
30 agua que inhibió el desarrollo del Staph. aureus Smith a una con-

255209



concentración del 0,001% por peso.

EJEMPLO 39

Después de la adición del cloroformato de isobutilo (0,1 molécula-gramo) a una solución enfriada (4°C) de ácido alfa-(2,4-dimetoxifenoxi)-alfa-metil-n-valérico (0,1 molécula-gramo) y trietilamina (0,1 molécula-gramo) en 250 ml de acetona y 500 ml de dioxano, se removió la mezcla en reacción durante unos treinta minutos en frío. Esta mezcla en reacción fué tratada seguidamente con una solución fría (5°C) de ácido 6-aminopenicilánico (0,1 molécula-gramo) y trietilamina (0,1 molécula-gramo) en 500 ml de agua, continuándose la agitación durante una hora más. Al completarse el período de renovado, se hizo ligeramente básica (pH = 8) la mezcla en reacción con la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico y seguidamente se extractó con éter. El extracto etérico fué eliminado, se cubrió la solución acuosa alcalina con metil isobutil cetona y luego se aciduló (pH = 2) con ácido 6N clorhídrico. La solución acuosa acidulada fué extractada dos veces con metil isobutil cetona y estos extractos fueron combinados. Se lavaron éstos con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron, precipitándose el ácido 6- $\alpha$ -(2,4-dimetoxifenoxi)-alfa-metil-n-valeramido $\gamma$ penicilánico en forma de su sal potásica mediante la adición de 40 ml de una solución butanólica al 40% de 2-etilexanoato potásico. Después de su trituración con éter, se secó esta sal potásica al vacío sobre pentóxido de fósforo y se recuperó en forma de polvo soluble en agua, que inhibió el desarrollo del Staph. aureus Smith a una concentración del 0,001% por peso.

EJEMPLO 40

Durante 15 minutos se añadió a gotas una solución de cloruro de alfa-fenoxi-alfa-bencilfenilacetilo (9,7 g) en aceto-

255209



na. seca (40 ml) a una solución removida de ácido 6-aminopenicilánico (5,63 g) y bicarbonato sódico (6,6 g) en agua (90 ml) y acetona (50 ml). Al completarse la adición, se removió la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas, diluyéndose luego con agua (50 ml) y lavándose con dos porciones de 90 ml de éter. La fase acuosa fué llevada a un pH 2 con la adición de ácido N. clorhídrico (57 ml) y el ácido penicilínico liberado fué extractado en éter (3 x 25 ml). Estos extractos etéricos fueron lavados con agua (2 x 20 ml) y luego agitados con suficiente solución de bicarbonato sódico al 8% para dar una fase acuosa neutra (pH 7). Las capas fueron separadas y la fase etérica fué extractada con dos porciones de 5 ml de agua, a cada una de las cuales se añadió suficiente solución de bicarbonato para producir una fase acuosa de pH 7. La evaporación de las soluciones acuosas combinadas a baja temperatura y presión dejó la sal sódica cruda del ácido 6-(alfa-fenoxi-alfa-bencilfenilacetamido) penicilánico en forma de sólido blanco que fué finalmente secado en un desecador al vacío.

El producto inhibió al Staph. aureus Smith a una concentración del 0,001% por peso.

EJEMPLO 41

En el procedimiento de los Ejemplos 34 a 36, el ácido fué sustituido por ácido alfa-fenoxi-alfa-bencilpropiónico, ácido alfa-fenoxi-alfa-bencilfenilbutírico, ácido alfa-(4-nitrofenoxi)-alfa-metil-n-butírico, ácido alfa-(4-bromofenoxi)-alfa-fenil-n-valérico, ácido alfa-(4-terciario butilfenoxi)-alfa-bencil-n-butírico, ácido alfa-(4-trifluorometilfenoxi)-alfa-fenil-n-butírico, ácido alfa-(3-aminofenoxi)-alfa-bencil-n-valérico, ácido alfa-(4-sulfamilo fenoxi)-alfa-metilpropiónico, ácido alfa-(2-bencilfenoxi)-alfa-metil-n-butírico, ácido alfa-(3-metoxifenoxi)-alfa-metildecanoico, ácido alfa-(2-yodofenoxi)-alfa-fenilpropiónico, ácido alfa- $\sqrt{3}$ -(dietilami-

255209



no(fenoxi)-alfa-metil-n-butírico, ácido alfa-(4-cicloexilfenoxi)-  
alfa,alfa-dimetilacético, ácido alfa-(3-aminofenoxi)-alfa-metilpro-  
piónico, ácido alfa-(2,3,4,5,6-pentaclorofenoxi) isobutírico y áci-  
do alfa-(2,4-diisocamilfenoxi)-alfa-metil-n-butírico, para producir,  
5 respectivamente los ácidos 6-(alfa-fenoxi-alfa-bencilpropionamido)  
penicilánico, 6-(alfa-fenoxi-alfa-bencilfenilbutiramido)peniciláni-  
co, 6-[alfa-(4-nitrofenoxi)-alfa-metil-n-butiramido]penicilánico,  
6-[alfa-(4-bromofenoxi)-alfa-fenil-n-valeramido]penicilánico,  
6-[alfa-(4-terciario butilfenoxi)-alfa-bencil-n-butiramido]penicilá-  
10 nico, 6-[alfa-(4-trifluorometilfenoxi)-alfa-fenil-n-butiramido]pe-  
nicilánico, 6-[alfa-(3-aminofenoxi)-alfa-bencil-n-valeramido]penici-  
l'anico, 6-[alfa-(4-sulfamilfenoxi)-alfa-metilpropionamido]penicilá-  
nico, 6-[alfa-(2-bencilfenoxi)-alfa-metil-n-butiramido]penicilánico,  
6-[alfa-(3-metoxifenoxi)-alfa-metil-decanoamido]penicilánico, 6-[al-  
15 fa-(2-yodofenoxi)-alfa-fenilpropionamido]penicilánico, 6-[alfa-(3-  
dietilaminofenoxi)-alfa-metil-n-butiramido]penicilánico, 6-[alfa-(4-  
cicloexilfenoxi)-alfa,alfa-dimetil-acetamido]penicilánico, 6-[alfa-  
(3-aminofenoxi)-alfa-metil-propionamido]penicilánico, 6-[alfa-2,3,  
4,5,6-pentaclorofenoxi)isobutiramido]penicilánido y 6-[alfa-(2,4-  
20 diisocamilfenoxi)-alfa-metil-n-butiramido]penicilánico, que fueron  
aislados en forma de sus sales potásicas sólidas y solubles en agua  
y resultaron inhibir al Staph. aureus Smith a una concentración del  
0,001% por peso.

(h) Tipo dialquilo (trio sustituido)

EJEMPLO 42

Alfa-feniltioisopropilpenicilina

Se añadió a gotas durante 10 minutos una solución de  
cloruro de alfa-feniltioisobutirilo (6,14 g) en acetona seca (30  
ml) a una solución removida de ácido 6-aminopenicilánico (5,63 g)  
30 y bicarbonato sódico (6,55 g) en agua (90 ml) y acetona (60 ml).



255209

22

Al completarse la adición, se removió la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas, se extractó luego con éter (2 x 90 ml) y quedó solamente retenida la fase acuosa. Esta solución acuosa fué cubierta con éter (50 ml) y ajustada a un pH 2 mediante la adición de ácido N. clorhídrico. Después de separar las capas, la fase acuosa fué extractada con otras dos porciones de 25 ml de éter. Las soluciones de éter combinadas (que en esta fase contenían el ácido penicilínico libre) fueron lavadas con agua (50 ml) y luego agitadas con suficiente solución de bicarbonato sódico al 8% para dar una fase acuosa neutra (pH 7). Las capas fueron separadas y la fase etérica extractada con dos porciones de 5 ml de agua, a cada una de las cuales se añadió suficiente solución de bicarbonato para producir una fase acuosa de pH 7. Los extractos acuosos combinados fueron lavados con éter (30 ml) y luego evaporados a baja temperatura y presión. El residuo fué finalmente secado en un desecador al vacío para dar la sal sódica cruda de alfa-feniltioisopropilpenicilina en forma de sólido blanco (8,7 g). El ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra una bencilpenicilina tipo reveló una pureza aproximada del 60%.

El producto inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,012 mcg/ml, al Staph. 1 resistente a la bencilpenicilina a 25 mcg/ml y al Staph. 2 resistente al bencilpenicilina a 12,5 mcg/ml.

EJEMPLO 43

Alfa-etil-alfa-feniltiopropilpenicilina

Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (6,49 g) con cloruro de alfa-etil-alfa-feniltiobutirilo (7,28 g) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 42, para dar la sal sódica de alfa-etil-alfa-feniltiopropilpenicilina, en forma de sólido color ante (12,7 g, pureza aproximada 55%).



255209

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,05 mcg/ml, al Staph. 1 a 5 mcg/ml y al Staph. 2 a 2,5 mcg/ml.

Se preparó el cloruro de alfa-etil-alfa-feniltiogutirilo, p.e. 86°C/0,05 mm a partir del correspondiente ácido y cloruro de tionilo. El ácido alfa-etil-alfa-feniltiobutírico, p.f. 73-74°C, fué a su vez obtenido mediante la acción del tiofenol sobre el alfa-bromo-alfa-etilbutirato de etilo en presencia de hidróxido sódico alcohólico acuoso.

EJEMPLO 44

Alfa-propil-alfa-feniltiobutilpenicilina

Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (4,32 g) con cloruro de alfa-propilo-alfa-feniltiovalerilo (5,41 g) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 42, dando la sal sódica de alfa-propil-alfa-feniltiobutilpenicilina (8,6 g, pureza aproximada del 52%).

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,5 mcg/ml, al Staph. 1 a 5,0 mcg/ml y al Staph. 2 a 1,25 mcg/ml.

El cloruro de alfa-propil-alfa-feniltiovalerilo, p.e. 120°C/0,1 mm, fué preparado a partir del correspondiente ácido y cloruro de tionilo. El ácido alfa-propil-alfa-feniltiovalérico, p.f. 118°C, fué a su vez preparado mediante la acción del tiofenol sobre el alfa-bromo-alfa-propilvalerato de etilo en presencia de hidróxido sódico alcohólico acuoso.

(j) Tipo diarilo heterocíclico

EJEMPLO 45

Alfa,alfa-difenil-2-tienilmetilpenicilina

Se añadió lentamente una solución de cloruro de alfa-2-tienildifenilacetilo (6,3 g) en acetona seca (40 ml) a una solución removida de ácido 6-aminopenicilánico (4,33 g) y bicarbonato sódico (5 g) en agua (100 ml) y acetona (60 ml). Al completarse la adición se removió la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 horas y



255209

5 luego se filtró. El filtrado fué extractado con éter (2 x 100 ml) y se eliminaron los extractos. La fase acuosa fué cubierta con éter (50 ml) y ajustada a un pH 2 mediante adición de ácido N. clorhídrico. Después de separar las capas, se extractó la fase acuosa con dos porciones más de 25 ml de éter. Las soluciones de éter combinadas (que en esta fase contenían el ácido penicilínico libre) fueron lavadas en esta fase contenían el ácido penicilínico libre) fueron lavadas con agua (50 ml) y luego agitadas con suficiente solución de bicarbonato sódico al 8% para dar una fase acuosa neutra (pH 7).

10 Las capas fueron separadas y la fase etérica fué extractada con dos porciones de 5 ml de agua, a cada una de las cuales se añadió suficiente solución de bicarbonato para producir una fase acuosa de pH 7. Los extractos acuosos combinados fueron lavados con éter, y luego evaporados a baja temperatura y presión. Un ulterior secado

15 en un desecador al vacío dejó la sal cruda de la alfa-2-tienildifenil-metilpenicilina en forma de sólido casi blanco (6,94 g). El ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra una bencilpenicilina tipo reveló una pureza aproximada del 51%.

20 El producto inhibió al Staph. aureus a una concentración de 0,5 mcg/ml, al Staph. 1 resistente a la bencilpenicilina a 0,6 mcg/ml y al Staph. 2 resistente a la bencilpenicilina a 0,6 mcg/ml.

25 El cloruro de alfa-2-tienildifenilacetilo, p.f. 76-79°C, fué preparado calentando el correspondiente ácido en benceno con cloruro de tionilo y un vestigio de piridina.

(k) Tipo 1-arilcicloalquilo

EJEMPLO 46

1-fenilciclopentilpenicilina

30 Se añadió gradualmente una solución de cloruro de 1-fenil-ciclopentano-1-carbonilo (6,0 g) en acetona seca (30 ml) a una

255209



solución removida de ácido 6-aminopenicilánico (5,63 g) y bicarbo-  
nato sódico (6,55 g) en agua (90 ml) y acetona (80 ml). Al completar-  
se la adición, se removió la mezcla a la temperatura ambiente duran-  
te 2½ horas y luego se extractó con éter (2 x 90 ml), reteniéndose  
5 solamente la fase acuosa. Esta solución acuosa fué cubierta con é-  
ter (50 ml) y ajustada a un pH 2 con la adición de ácido N. clorhí-  
drico. Después de separar las capas, la fase acuosa fué extractada  
con dos porciones de 25 ml de éter. Las soluciones combinadas de  
éter (que en esta fase contenían el ácido penicilínico libre) fueron  
10 lavadas con agua (50 ml) y luego agitadas con suficiente solución  
de bicarbonato sódico al 8% para dar una fase acuosa neutra (pH 7).  
Las capas fueron separadas y se extractó la fase etérica con dos  
porciones de 5 ml de agua, a cada una de las cuales se añadió sufi-  
ciente solución de bicarbonato sódico para producir una fase acuosa  
15 de pH 7. Las soluciones acuosas combinadas fueron lavadas con éter  
(15 ml) y luego evaporadas a baja temperatura y presión. El resi-  
duo fué finalmente secado en un desecador al vacío, dando la sal  
cruda de 1-fenilciclohexilpenicilina en forma de sólido higroscó-  
pico color canela pálido (9,78 g). El ensayo colorimétrico con hidro-  
20 xilamina contra una bencilpenicilina tipo reveló una pureza aproxi-  
mada del 74%.

El producto inhibió al Staph. Oxford a una concentra-  
ción de 0,005 mcg/ml, al Staph. 1 resistente a la bencilpenicilina  
a 12,5 mcg/ml y al Staph. 2 resistente a la bencilpenicilina a 12,5  
25 mcg/ml.

EJEMPLO 47

1-fenilciclohexilpenicilina

Se aciló ácido 6-aminopenicilánico (5,63 g) con cloru-  
ro de 1-fenilciclohexano-1-carbonilo (6,4 g) como se describe en el  
Ejemplo 46, dando la sal cruda de 1-fenilciclohexilpenicilina en for-  
30

255209



22

ma de sólido blanco (7,8 g, pureza aproximada 69%).

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,05 mcg/ml, al Staph. 1 a 5 mcg/ml y al Staph. 2 a 5 mcg/ml.

(1) Tipo 9-sustituído-9-fluorenilo

EJEMPLO 48

9-p-metoxifenil-9-fluorenilpenicilina

Se añadió a gotas una solución de cloruro de 9-p-metoxifenilfluoreno-9-carbonilo (0,67 g) en cloroformo seco (8 ml) a una mezcla removida de ácido 6-aminopenicilánico (0,43 g), cloroformo (12 ml) y trietilamina (0,84 ml). Se continuó el removido durante 2-1/2 horas y luego se filtró la mezcla. El filtrado fué tratado con pequeñas porciones sucesivas de ácido 0,2 N. clorhídrico, con vigorosa agitación entre las adiciones, hasta que la fase acuosa estuvo a un pH 3. Se separó y eliminó la capa ácida y la solución de cloroformo fué lavada con agua (20 ml). Se añadió suficiente solución acuosa de bicarbonato sódico al 3% a la solución de cloroformo para dar, después de una vigorosa agitación, una emulsión neutra (pH 7). Esta fué evaporada a baja temperatura y presión y el sólido amarillo residual secado en un desecador al vacío. Se obtuvo 0,83 g de la sal sódica de 9-p-metoxifenil-9-fluorenilpenicilina. El ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra una bencilpenicilina tipo reveló una pureza aproximada del 53%.

El producto inhibió al Staph. aureus a una concentración de 1,25 mcg/ml, al Staph. 1 resistente a la bencilpenicilina a 2,5 mcg/ml y al Staph. 2 resistente a la bencilpenicilina a 2,5 mcg/ml.

El cloruro de 9-p-metoxifenilfluoreno-9-carbonilo, p.f. 169-171°C, fué preparado calentando ácido 9-p-metoxifenilfluoreno-9-carboxílico en benceno con cloruro de tionilo y un vestigio de piridina.

255209

EJEMPLO 49

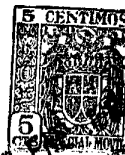


9-metoxi-9-fluorenilpenicilina

5 Durante 75 minutos se reflujo ácido 9-metoxifluoreno-9-carboxílico (3,81 g), cloruro de tionilo (1,1 ml) y piridina (10 gotas) en benceno (15 ml) y luego se evaporó al vacío. El cloruro ácido ceroso impuro residual fué disuelto en acetona seca (20 ml) y añadido a gotas a una solución removida de ácido 6-aminopenicilánico (3,42 g) y bicarbonato sódico (4 g) en agua 48 ml) y acetona (20 ml). Al completarse la adición se removió la mezcla a la temperatura ambiente durante 3-1/2 horas, diluyéndose luego con agua (50 ml) y extractándose con éter (2 x 50 ml), siendo retenida solamente la fase acuosa. Esta solución acuosa fué cubierta con éter (50 ml) y ajustada a un pH 2,5-3 mediante la adición de ácido N. clorhídrico. Después de separar las capas, la fase acuosa fué extractada con otras 15 tres porciones de 25 ml de éter. Las soluciones etéricas combinadas (que en esta fase contenían el ácido penicilínico libre) fueron lavadas con agua y luego agitadas con suficiente solución de bicarbonato sódico al 8% para dar una fase acuosa neutra (pH 7). Las capas fueron separadas y la fase etérica se extractó con dos porciones de 20 5 ml de agua, a cada una de las cuales se añadió suficiente solución de bicarbonato para producir una fase acuosa de pH 7. La evaporación de las soluciones acuosas combinadas a baja temperatura y presión dejó la sal sódica cruda de 9-metoxi-9-fluorenilpenicilina, que fué finalmente secada en un desecador al vacío. Producción, 3,2 g (pureza aproximada, 53%). 25

El producto inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,25 mcg/ml, al Staph. 1 a 25 mcg/ml y al Staph. 2 a 12,5 mcg/ml.

255209



EJEMPLO 50

9-etoxi-9-fluorenilpenicilina

Se convirtió ácido 9-etoxifluoreno-9-carboxílico (3,92 g) en el cloruro ácido crudo, empleándose éste para acilar ácido 6-aminopenicilánico (3,42 g) como se describe en el Ejemplo 49. La sal sódica de 9-etoxi-9-fluorenilpenicilina se obtuvo en forma de sólido blanco (5,63 g, pureza aproximada 53%).

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 1,25 mcg/ml.

(m) Tipos varios

EJEMPLO 51

Triclorometilpenicilina

Se trató ácido 6-aminopenicilánico (3,0 g, pureza 65%) con cloruro de tricloroacetilo (2,8 g) como se describe en el Ejemplo 1, dando la sal sódica de triclorometil penicilina en forma de sólido higroscópico amarillo pálido (1,7 g, pureza aproximada 38%). Inhibió al Staph. aureus a una concentración de 1,25 mcg/ml.

EJEMPLO 52

Alfa-cloro-alfa-cicloexilbencilpenicilina

Se añadió a gotas una solución de cloruro de alfa-cloro-alfa-cicloexil-alfa-fenil-acetilo (0,63 g) en cloroformo seco (5 ml) a una mezcla removida de ácido 6-aminopenicilánico (0,43 g), cloroformo (12 ml) y trietilamina (0,84 ml). Se continuó el removido durante 2-1/2 horas y se trató la solución resultante con pequeñas porciones sucesivas de ácido 0,2 N. clorhídrico, con vigorosa agitación entre las adiciones, hasta que la fase acuosa estuvo a un pH de 2 a 3. Se separó la capa ácida eliminándose y la solución de cloroformo fué lavada con agua (20 ml). Se añadió suficiente solución acuosa de bicarbonato sódico al 3% a la solución de cloroformo para dar, después de una vigorosa agitación, una emulsión neutra (pH 7).

255209



Esta fué evaporada a baja temperatura y presión y el sólido amarillizo residual secado en un desecador al vacío. Se obtuvo 0,84 g de la sal sódica de alfa-cloro-alfa-cicloexilbencilpenicilina (pureza aproximada, 55%).

5 El producto inhibió al Staph. aureus a una concentración de 0,25 mcg/ml, al Staph. Oxford a 0,025 mcg/ml, al Staph 1 resistente a la bencilpenicilina a 12,5 mcg/ml y al Staph. 2 resistente a la bencilpenicilina a 25 mcg/ml.

EJEMPLO 53

10 Alfa-bromo-alfa-etilpropilpenicilina

Durante 5 minutos se añadió a gotas una solución de bromuro de alfa-bromo-alfa-etilbutirilo (7 g) en acetona seca (40 ml) a una solución removida de ácido 6-aminopenicilánico (5,85 g) y bicarbonato sódico (6,8 g) en agua (80 ml) y acetona (40 ml). Al completarse la adición, se removió la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 horas, diluyéndose luego con agua (40 ml) y extractándose con éter (2 x 80 ml), siendo retenida solamente la fase acuosa. Esta solución acuosa fué cubierta con éter (50 ml) y ajustada a un pH de 2 mediante la adición de ácido N. clorhídrico. Después de separar las capas, la fase acuosa fué extractada con dos porciones de 25 ml de éter. Las soluciones etéricas combinadas (que en esta fase contenían el ácido penicilínico libre) fueron lavadas con agua (50 ml) y luego agitadas con suficiente solución de bicarbonato sódico al 8% para dar una fase acuosa neutra (pH 7). Las capas fueron separadas y la fase etérica fué extractada con dos porciones de 5 ml de agua, a cada una de las cuales se añadió suficiente solución de bicarbonato para producir una fase acuosa de pH 7. Las soluciones acuosas combinadas fueron lavadas con éter (15 ml) y luego evaporadas a baja temperatura y presión, dejando la sal sódica de alfa-bromo-alfa-etilpropilpenicilina en forma de sólido

30

255209



blanco crudo, que fué finalmente secado en un desecador al vacío.  
Producción, 9,26 g, pureza aproximada 68%.

El producto inhibió al Staph. Oxford a una concentra-  
ción de 0,12 mcg/ml, al Staph. 1 a 25 mcg/ml y al Staph. 2 a 12,5  
mcg/ml.

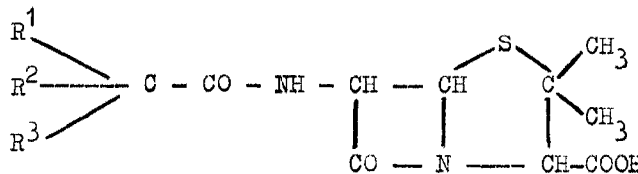
Los compuestos de la presente invención pueden emplear-  
se en mezcla con adecuados excipientes farmacéuticos en varias for-  
mas de dosificación medicinal. La presente invención, por consi-  
guiente, incluye también una composición que comprenda un excipien-  
te farmacéutico y un compuesto de la fórmula general (II).

Hecha la descripción precedente hemos de añadir que  
los detalles de realización de la idea expuesta pueden variar, sin  
que por ello cambie la esencia de la invención, que es la que se  
desprende de los párrafos anteriores y la que se reivindica en la  
siguiente

↓  
N O T A

En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se  
solicita recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

1. Proceso para la preparación de penicilinas y sales  
atóxicas de las mismas, caracterizado porque nuevas penicilinas de  
la fórmula general:



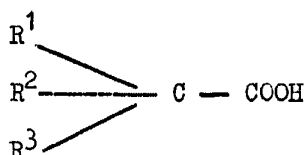
en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y cada uno de los cua-  
les es un átomo halógeno o un grupo alquilo, alqueniilo, arilo, aral-  
quilo, cicloalquilo o heterocíclico, cuyos grupos pueden ser susti-  
tuídos, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntamente con el átomo de carbono al que se ha-  
llan enlazados forman un sistema de anillos aromáticos, cicloalifá-  
ticos o heterocíclicos, y R<sup>3</sup> es cualquiera de los grupos definidos

255209



bajo R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o el grupo OR<sup>4</sup> o SR<sup>4</sup>, donde R<sup>4</sup> es un grupo alquilo, al-  
 quenilo, arilo, aralquilo o cicloalquilo, se obtienen mediante la  
 reacción del ácido 6-aminopenicilánico o un licor de fermentación  
 que contenga ácido 6-aminopenicilánico obtenido mediante el desarro-  
 llo de un moho productor de penicilina en un medio nutriente, con  
 o sin subsiguiente purificación parcial, con un cloruro, bromuro o  
 anhídrido ácido o anhídrido mezclado derivado de un ácido acético  
 tri-sustituído de la fórmula general:

5



10

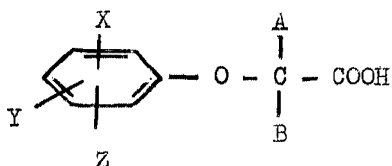
2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado  
 porque R<sup>1</sup> es un anillo aromático sustituido, siendo por lo menos  
 uno de los sustitutos un grupo hidroxilo, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o  
 diferentes y cada uno de los cuales es R<sup>1</sup> o un grupo alquilo, arilo  
 o aralquilo, que puede ser sustituido.

15

3. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado por-  
 que R<sup>1</sup> es un anillo bencénico sustituido o sin sustituir, R<sup>2</sup> es un  
 grupo alquilo o alcoxi, cada uno de cuyos grupos contiene de 1 a 6  
 átomos de carbono inclusive, y R<sup>3</sup> es cualquiera de los grupos bajo  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>.

20

4. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado por-  
 que el ácido acético tri-sustituído tiene la fórmula general:



25

en la que X, Y y Z son iguales o diferentes y cada una de las cuales  
 es un átomo hidrógeno, nitrógeno o halógeno o un grupo amino, alquil-  
 amino, dialquilamino, acilamino, alcancilamino, alquilo, alcoxi,  
 hidroxilo, sulfamilo, bencilo, ciclohexilo, ciclopentilo o trifluoro-

30

255209



metilo y A y B son iguales o diferentes y cada una de las cuales es un grupo alquilo, fenilo o fenilalquilo.

5. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención cuyo registro se solicita: "PROCESO PARA LA PREPARACION DE PENICILINAS Y SALES ATOXICAS DE LAS MISMAS".

Todo conforme queda descrito en la presente memoria, que consta de cincuenta y tres páginas escritas a máquina.

Madrid, 22 de enero de 1960

ALFONSO UNGRIA