

258215

29 MAI.



258215

MEMORIA DESCRIPTIVA

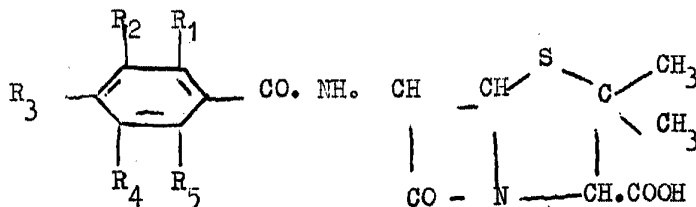
que se acompaña

a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA a FAVOR de la Entidad Inglesa, BEECHAM RESEARCH LABORATORIES LIMITED, residente en Great West Road - Brentford - Middlesex, Inglaterra,

p o r

"PROCESO PARA LA PREPARACION DE PENICILINAS DE LA FORMULA GENERAL



Y SALES ATOXICAS DE LAS MISMAS"

Inventores: Frank Peter Doyle,

John Herbert Charles Nayler

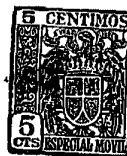
George Newbolt Rolinson, todos de nacionalidad británica.

Prioridad: Solicitud Inglesa nº 24335/59 del 15 de Julio de 1959

Solicitud Inglesa nº 28377/59 del 19 de Agosto de 1959

Solicitud Inglesa del 20 de Abril de 1960

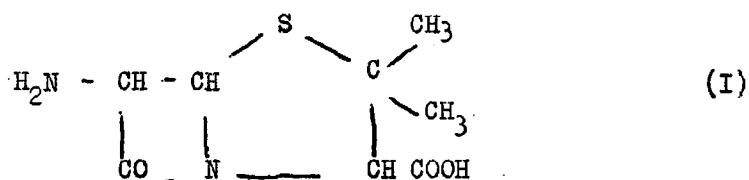
- 2 -
258215



Esta invención se relaciona con nuevas penicilinas.

El ácido 6-aminopenicilánico tiene la fórmula estructural:

5.-



10.-

La invención se refiere particularmente a una nueva clase de penicilinas que son derivados del ácido 6-aminopenicilánico y que son de valor como agentes antibacterianos, como suplementos nutritivos en la alimentación animal, como agentes para el tratamiento de la mastitis en el ganado vacuno y como agentes terapéuticos en volátiles y otros animales, incluyendo al hombre, especialmente en el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias gram-positivas.

15.-

20.-

Agentes antibacterianos tales como la bencilpenicilina (Penicilina G) y la fenoximetil penicilina (Penicilina V) han resultado ser muy eficaces en el pasado en la terapia de infecciones debidas a bacterias gram-positivas, pero tales agentes adolecen de grandes inconvenientes, entre los que figura el de ser ineficaces contra numerosas razas de bacterias denominadas resistentes, por ejemplo razas penicilino-resistentes de Staphylococcus aureus, que producen penicilinasa. Algunas de las nuevas penicilinas de la presente invención, además de su potente actividad antibacteriana, exhiben resistencia a la destrucción por la penicilinasa y son por consiguiente eficaces contra las razas de bacterias resistentes.

25.-

De acuerdo con la presente invención, se ofrecen nuevas penicilinas de la fórmula general:

30.-

258215



siendo dos cualesquiera de los sustitutivos R_2 , R_3 y R_4 un átomo de hidrógeno cada uno de ellos y el tercer sustitutivo es otro átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o alcoxi o un átomo de cloro, bromo o yodo.

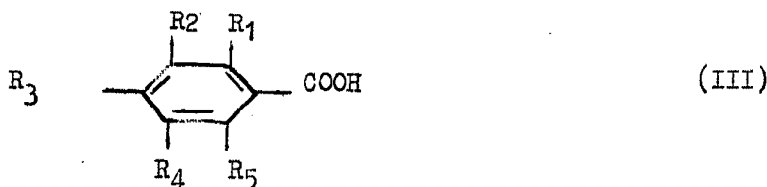
5.-

Otros compuestos dotados de propiedades particularmente deseables son los de la fórmula general (II), en la que R_4 y R_5 completan conjuntamente un sistema de anillos naftalénicos, R_2 y R_3 son átomos de hidrógeno y R_1 es un grupo alcoxi, por ejemplo un grupo metoxi.

10.-

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de las nuevas penicilinas de la fórmula general (II) y sales atóxicas de las mismas, en cuyo proceso se pone en reacción el ácido 6-aminopenicilánico o un licor que lo contenga, con un cloruro, bromuro, anhídrido o anhídrido mezclado ácidos, derivados de un ácido carboxílico de la fórmula general:

15.-



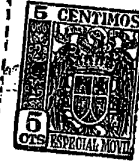
donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son como se define anteriormente.

20.-

Un método de preparación de compuestos de la presente invención mediante un anhídrido mezclado de un clorocarbonato de alquilo, comprende la mezcla de un ácido de la fórmula general (III) con el clorocarbonato de alquilo y una amina alifática o hidrocarbonila terciaria, tal como trietilamina en un disolvente anhidro, inerte y preferiblemente mezclable con agua tal como el dioxano, y si se desea, una pequeña cantidad de acetona pura y seca. A esta solución del anhídrido mezclado se añade luego una solución enfriada de ácido 6-aminopenicilánico y amina hidrocarbonila terciaria, por ejemplo trietilamina, en, por ejemplo, un disolvente tal como agua, para formar la sal amónica sustituida del producto deseado. Si se desea,

30.-

258215



- 5.- puede extractarse luego la mezcla a un pH alcalino con un disolvente inmezclable con agua tal como éter, para separar los materiales iniciales sin reaccionar. El producto en la fase acuosa es luego con-
vertido en el ácido libre, preferiblemente en frío bajo una capa de éter mediante la adición de ácido mineral diluído. Luego se extrac-
ta el ácido libre en un disolvente orgánico neutro inmezclable con agua, tal como éter, lavándose el extracto con agua y secándose lue-
go. El producto contenido en el extracto etérico en su forma de áci-
do libre es luego convertido en cualquier sal metálica o amínica de-
seada mediante tratamiento con la base apropiada, por ejemplo una
amina libre tal como la base de procaína o una solución de 2-etile
xanoato potásico en n-butanol seco. Estas sales son ordinariamente
insolubles en disolventes tales como éter y puedan recuperarse en for-
ma pura mediante simple filtración.
- 10.-
- 15.- Otro método de preparación de una solución etérica de la for-
ma ácida de un compuesto de la presente invención comprende la pre-
paración de una solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico y bi-
carbonato sódico y la ulterior adición del cloruro ácido. Luego se
extracta la mezcla con éter para separar materiales iniciales sin
reaccionar o hidrolizados. Seguidamente se acidula la solución y se
extracta la forma de ácido libre del producto en éter. Este extrac-
to etérico es secado, por ejemplo con sulfato sódico anhidro, y se
separa el agente secador quedando una solución etérica seca de la
que se aísla con facilidad el producto, preferiblemente en forma de
una sal insoluble en éter, tal como la sal potásica. Este procedi-
miento se emplea cuando el cloruro ácido reacciona con una amina pri-
maria más rápidamente que con el agua, según puede determinarse me-
diante un sencillo ensayo. En este procedimiento el cloruro ácido
puede ser sustituido por una cantidad equimolecular del correspon-
diente bromuro o anhídrido ácidos.
- 20.-
- 25.-
- 30.-

25821500



5.- En el caso en que el cloruro ácido reaccione más rápidamente con agua que con el ácido 6-aminopenicilánico, es necesario usar unas condiciones anhidras. Así, el ácido 6-aminopenicilánico y la trietilamina se mezclan con un disolvente anhidro, por ejemplo acetona, cloroformo o dicloruro de metileno, añadiéndose a todo ello el cloruro ácido en el mismo disolvente. Luego se acidula la mezcla y se separa la capa acuosa. Seguidamente se trata la capa disolvente con una solución de bicarbonato sódico o potásico y se separa y concentra la capa de bicarbonato acuoso para aislar la sal sódica o potásica de la penicilina.

10.- Como algunas de las sustancias antibióticas obtenidas por el proceso de esta invención son relativamente inestables que fácilmente experimentan cambios químicos determinantes de la pérdida de una actividad antibiótica, es conveniente elegir unas condiciones de reacción que sean suficientemente moderadas para evitar su descomposición. Las condiciones de reacción elegidas dependerán, naturalmente, en gran parte de la reactividad del agente químico que se emplee. En muchos casos, ha de crearse un equilibrio entre el empleo de unas condiciones muy suaves durante un período prolongado y el uso de unas condiciones más enérgicas para un tiempo más corto, con la posibilidad de descomponer parte de las sustancias antibióticas.

15.- La temperatura elegida para el proceso de la presente invención no deberá pasar en general de los 30°C y en muchos casos la temperatura ambiente será la adecuada. Como el empleo de unas condiciones fuertemente ácidas o alcalinas acuosas en el proceso de esta invención debe evitarse, se ha observado que resulta preferible efectuar el proceso con un pH de 6 a 9, lo cual puede conseguirse fácilmente mediante el uso de un amortiguador, por ejemplo una solución de bicarbonato sódico o un amortiguador de fosfato sódico. Además

20.- del empleo de medios acuosos para la reacción, incluyendo caldos de

25.-

30.-



258215

5.- fermentación filtrados o soluciones acuosas de ácido 6-aminopenicilánico crudo, puede hacerse uso de disolventes orgánicos, por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, cloroformo, acetona, dicloruro de metileno, metil isobutil cetona y dioxano. Frecuentemente resulta altamente satisfactorio 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 dimetil formamida. Naturalmente, es aconsejable una vigorosa agitación cuando se halla más de una fase presente, por ejemplo una sólida y otra líquida o dos fases líquidas.

10.- Al término de la reacción, se aíslan los productos si se desea mediante las técnicas usadas con la bencilpenicilina y la fenoximetil penicilina. Así, el producto puede ser extractado en éter dietilo o n-butanol con un pH ácido y luego recuperarse mediante liofilización o mediante conversión a una sal insoluble en disolventes, como por neutralización con una solución en n-butanol de 2-etilexanoato sódico o potásico, o bien puede precipitarse el producto de una solución acuosa en forma de una sal insoluble en agua de una amina o recuperarse directamente mediante liofilización, preferiblemente en forma de una sal sódica o potásica. Cuando se forme como sal trietilamínica, el producto es convertido en la forma de ácido libre y desde éste en otras sales en la forma empleada con la bencilpenicilina y otras penicilinas. Así, el cuidadoso tratamiento de tal compuesto trietilamínico en agua con hidróxido sódico lo convierte en la sal sódica y la trietilamina puede separarse mediante extractado, como por ejemplo con tolueno. El tratamiento de la sal sódica con ácido acuoso fuerte convierte al compuesto en la forma ácida, que puede convertirse en otras sales aminas, por ejemplo procaína, mediante reacción con la base amina.

15.-

20.-

25.-

30.- Las sales así formadas son aisladas por liofilización o, si el



258215

5.- producto es insoluble, por filtración. Un método de aislamiento del producto en forma de sal potásica cristalina comprende el extractado del mismo de una solución acuosa acídica (por ejemplo un pH 2) en éter dietilo, el secado del éter y la adición por lo menos de un equivalente de una solución concentrada de 2-etilexanoato potásico en n-butanol seco. La sal potásica forma precipitados, ordinariamente en forma cristalina, y se recoge por filtración o decantación.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

10.- 3,5-dinitro-fenilpenicilina (sal dibencilamina)

A 1,56 g (0,0185 molécula-gramo) de bicarbonato sódico disuelto en 10 ml de agua en un baño de hielo se añadió 1,0 g (0,00463 molécula-gramo) de ácido 6-aminopenicilánico. Cuando se hubo disuelto el ácido, se agitó la solución con 1,09 g (0,0046 molécula-gramo) de cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo en 40 ml de cloroformo durante quince minutos. La capa acuosa fué separada, lavada con cloroformo y luego ajustada a un pH de 5 a 6 con ácido acético glacial. A esta fase acuosa se añadió una solución de 1,0 g (0,00506 molécula-gramo) de dibencilamina en 20 ml de agua acidulada a un pH 5 con ácido acético. La sal dibencilamina de 3,5-dinitrofenilpenicilina precipitó en forma cristalina con la adición de un poco de ácido acético y fué recogida, mezclada con 5 ml de acetona seca, y secada, mostrando un peso de 1,5g. un punto de fusión de 120 a 123°C y una inhibición del Staph, aureus a una concentración de 1,24 mcg/ml.

25.- Ejemplo 2

2-clorofenilpenicilina (sal potásica)

30.- A una solución de 1 g (0,00463 molécula-gramo) de ácido 6-aminopenicilánico en 20 ml de agua y 1,56 g (0,0185 molécula-gramo) de bicarbonato sódico se añadió 1,75 g (0,01 molécula-gramo) de cloruro de e -clorobenzoilo. Se agitó la mezcla durante dos minutos y se la-

258215



5.-
vó con éter. La solución acuosa fué ajustada a un pH 2 con ácido sulfúrico diluido y se extractó el producto, 2-clorofenil-penicilina, en éter. Una vez secada sobre SO_4Na_2 anhidro, se añadió a la solución etérica una solución de 1,5 g de 2-etilexanoato potásico en 4,0 ml de n-butanol seco. La sal potásica de 2-clorofenil-penicilina precipitó y fué recogida, secada sobre P_2O_5 y mostró un peso de 1,0 g. su solubilidad en agua y su inhibición del Staph aureus a una concentración de 0,3 mcg/ml.

Ejemplo 3

10.-
o-tolilpenicilina (sal potásica)

15.-
20.-
25.-
30.-
Se mezclaron conjuntamente ácido o-toluico (1,36 g, 0,01 molécula-gramo), clorocarbonato de isobutilo (1,36 g, 1,31ml, 0,01 molécula-gramo), Trietilamina (1,54 ml, 0,011 molécula-gramo) y 20 ml de p-dioxano a una temperatura de 3 a 5°C y se agitó la mezcla durante 30 minutos a aquella temperatura. A esta solución se añadió luego otra solución de ácido 6-aminopenicilánico (2,16 g, 0,01 molécula-gramo) y trietilamina (1,4 ml, 0,01 molécula-gramo) en 20 ml de agua. Después de agitar durante una hora, se añadieron 20 ml de agua helada y se ajustó el pH a un valor 8. Se extractó la solución con éter y luego se aciduló a un pH 2 con una dilución 1:5 de ácido sulfúrico. El producto, 2-metilfenilpenicilina, también denominado o-tolilpenicilina, fué extractado dos veces de la solución acuosa a éter. Los extractos etéricos fueron combinados, lavados con agua, secados sobre SO_4Na_2 anhidro y tratados con 5 ml de una solución en n-butanol seco de 2-etilexanoato potásico (aproximadamente 0,37 g/ml) para formar o-tolilpenicilina potásica que fué recuperada en forma de una goma y convertida mediante secado durante la noche al vacío sobre P_2O_5 en un sólido higroscópico pardo que fundió a 115-120°C con descomposición, mostró la presencia de una estructura beta-lactam mediante análisis infrarrojo, era soluble en agua y producía la inhibición del Staph. aureus a una concentración de 0,312 mcg/ml.

258215



Ejemplo 4

4-hidroxifenilpenicilina (sal potásica)

5.- Se disolvió ácido p-hidroxibenzoico (2,07 g, 0,015 molécula-gramo) en 20 ml de p-dioxano y 2 ml de acetona enfriada a 3 a 5°C; tras la adición de tiretilamina (2,12 ml, 0,0151 molécula-gramo) se formó una goma que se disolvió con la adición de clorocarbonato de isobutilo (2,0 ml, 0,0151 molécula-gramo). A esta solución se añadió otra solución preparada a una temperatura de 3 a 5°C mediante la mezcla de ácido 6-aminopenicilánico (324 g, 0,0151 molécula-gramo) y tiretilamina (2,1 ml, 0,015 molécula-gramo) en 20 ml de agua.

10.- Las mezcladas soluciones fueron agitadas durante una hora a 3-5°C, diluidas con agua fría y extractadas con éter. Luego se ajustó la fase acuosa a un pH 2 y el producto, 4-hidroxifenilpenicilina, fue extractado dos veces en éter. A los extractos etéricos combinados se añadieron, después de lavarlos con agua fría y secarlos sobre sulfato sódico anhidro, 5 ml de una solución en n-butanol seco de 2-etilexanoato potásico (aproximadamente 0,37 g/ml). La 4-hidroxifenilpenicilina potásica se separó en forma de un aceite que solidificó con su trituración con éter y fue recogida, secada al vacío sobre P_2O_5 y resultó con un peso de 1,5g, un punto de fusión de 191°C con descomposición, con solubilidad en agua y con una inhibición del Staph. aureus a una concentración de 0,62 mcg/ml.

15.-

20.-

Ejemplo 5

3,4,5-trimetoxifenilpenicilina (sal potásica)

25.- Se agitó a la temperatura ambiente ácido 6-aminopenicilánico (2 g, 0,00926 molécula-gramo), bicarbonato sódico anhidro (2,52 g, 0,03 molécula-gramo) y 40 ml de agua, para dar una solución a la que se agregaron 10 ml de acetona. Luego se añadió a gotas durante un período de diez minutos una solución de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo (2,67 g, 0,01155 molécula-gramo) en 20 ml de acetona (grado reactivo analítico). Se produjo reacción, evidencia

30.-



258215

- 5.- da por una lenta evolución de burbujas. Se agitó la solución durante una hora a la temperatura ambiente y se extractó dos veces con éter. Luego se cubrió la solución con 50 ml de éter, enfriándose a 10°C y acidulándose con un 10% de ácido fosfórico. Después de mezclarse se separó la fase éterica que contenía el producto, 3,4,5-trimetoxifenilpenicilina, se filtró a través de sulfato sódico anhidro y se trató con 7 ml de una solución en n-butanol seco de 2-etilexanoato potásico (0,373 g/ml). La 3,4,5-trimetoxifenilpenicilina potásica así formada se separó en forma de un aceite. Después de decantar el éter y triturar con éter nuevo y secar luego al vacío sobre P₂O₅, se obtuvo el producto en forma de un polvo blanco soluble en agua, con un peso de 2,75 g y conteniendo un beta-láctam según análisis infrarrojo. Datos sobre el punto de fusión: empezó a oscurecerse gradualmente por encima de 135°C y luego se tornó negro con algún burbujeo a los 165-170°C. El producto inhibió al Staph. aureus a una concentración de 1,25 mcg/ml.
- 10.-
- 15.-

Ejemplo 6

p-tolilpenicilina (sal potásica)

- 20.- Se añadió trietilamina (2,02 g, 0,020 molécula-gramo) a gotas a una suspensión enfriada y agitada de ácido p-toluico (2,72 g, 0,020 molécula-gramo) en 40 ml de p-dioxano (secado sobre sodio), seguido de la adición de clorocarbonato de isobutilo (2,73 g, 0,020 molécula-gramo) durante 5 a 10 minutos a 12-13°C. Se agitó la solución durante unos 15 minutos, descendiendo la temperatura a unos 8°C, y
- 25.- luego se añadió durante unos 10 minutos una solución de ácido 6-aminopenicilánico (4,35 g, 0,020 molécula-gramo) en 40 ml de agua y 5,5 ml de trietilamina. Se agitó la mezcla en un baño de hielo durante una hora aproximadamente y luego a la temperatura ambiente durante una hora más. Después de añadir agua fría, se extractó la
- 30.- solución rojiza dos veces con éter, perdiendo algo de color, se cu



258215

- 5.- brió con 100 ml de éter, se ajustó a un pH 2 con ácido 5N sulfúrico, se mezcló y se separó el éter. Este extracto etérico fué combinado con dos extractos más de éter (100 ml) y los combinados extractos que contenían el producto, p-tolilpenicilina, fueron lavados con agua fría y secados durante 5 minutos sobre sulfato sódico. Después de la separación del agente secador por filtración, la adición de 9,7 ml de n-butanol seco conteniendo 2-etilexanoato potásico (0,373 gm/ml) precipitó la sal potásica en forma de una goma que solidificó al triturarse con éter, siendo seguidamente recogida y secada al vacío sobre P_2O_5 . Su peso era de 4,05 g, fundía a 163-165°C con descomposición, contenía el grupo beta-láctam según análisis infrarrojo e inhibía al Staph. aureus a una concentración de 1,25 mcg/ml.

Ejemplo 7

4-clorofenilpenicilina (sal potásica)

- 15.- A 3,24 g, 0,015 molécula-gramo, de ácido 6-aminopenicilánico que había sido disuelto en 30 ml de solución de bicarbonato sódico helado (4,8 g de CO_3Na en 30 ml de agua), se añadió a gotas 0,016 molécula-gramo, 2,80 g, de cloruro de p-clorobenzoilo en 50 ml de acetona de grado reactivo. Después de agitar durante 30 minutos a 0°C y 30 minutos a la temperatura ambiente, se añadieron 5 g de carbón vegetal activado (Darco) y luego se retiró mediante filtración al vacío 15 minutos más tarde. El filtrado conteniendo 4-clorofenilpenicilina sódica fué lavado con dos porciones de 100 ml de éter y ajustado a un pH 2 con ácido 5N sulfúrico. La 4-clorofenilpenicilina fué extractada en éter, que se secó sobre sulfato sódico anhidro. Seguidamente se efectuó la adición de 9,4 ml de n-butanol seco conteniendo 0,374 g/ml de 2-etilexanoato potásico, permaneciendo a continuación durante 10 minutos en un baño de hielo, lo cual produjo la precipitación de 4-clorofenilpenicilina potásica sólida y soluble en agua, que se secó al vacío sobre P_2O_5 , resultando con un peso de 1,4 g, un punto de fusión de 174 a 176°C con descomposición, soluble



en agua e inhibidora del Staph. aureus a una concentración de 0,31 mcg/ml.

Ejemplo 8

3,4-diclorofenilpenicilina (sal dibencilamina)

5.- Se disolvió un gramo de ácido 6-aminopenicilánico en 15 ml de agua conteniendo 1,56 g de bicarbonato sódico. Se añadió un total de 0,98g de cloruro de 3,4-diclorobenzóilo a la solución y se agitó la mezcla en reacción durante 15 minutos, calentándose seguidamente sobre un baño de vapor, formándose la sal sódica del producto, 3,4-diclorofenilpenicilina. La adición de una solución de 1 g de dibencilamina en ácido acético precipitó la sal dibencilamina de 3,4-diclorofenilpenicilina, que se recogió, con un peso de 1,5 g, conteniendo un grupo beta-láctam según análisis infrarrojo e inhibiendo al Staph. aureus a una concentración de 0,312 mcg/ml.

Ejemplo 9

3-nitrofenilpenicilina (sal dibencilamina)

15.- A una solución de 1 g de ácido 6-aminopenicilánico y 1,56 g de bicarbonato sódico disueltos en 10 ml de agua, se añadió una solución de 1,00 g de cloruro de 3-nitrobenzóilo en 20 ml de cloroformo.

20.- Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 45 minutos y luego se extractó tres veces con cloroformo (20 ml). Después de burbujear aire a través de la fase acuosa para separar los restos del cloroformo, se ajustó el pH a 5 con ácido acético. La adición de 1 g de dibencilamina en forma de acetato en 15 ml de agua precipitó el producto, la sal dibencilamónica de 3-nitrofenilpenicilina, en forma de goma amarilla que cristalizó al decantarse la solución y sustituirse con más agua. Se recogió el producto, se secó y se observó un peso en él de 1,14g, fundiendo a 90-93°C (con ligera descomposición) y conteniendo un grupo beta-láctam según análisis infrarrojo. Resultó ser in-

25.- soluble en agua y soluble en acetona e inhibir al Staph. aureus a una concentración de 0,625 mcg/ml.

30.-

258215



Ejemplo 10

2-hidroxifenilpenicilina (sal potásica)

5.- Se siguió el procedimiento del ejemplo 3 usando cada uno de los reactivos y disolventes en una cantidad siete veces mayor y sustituyendo el ácido o-toluico por 0,07 molécula-gramo (9,70 g) de ácido salicílico para producir 2-hidroxifenilpenicilina potásica en forma de sólido quebradizo (10,7g), que fundió a 80°C con formación de espuma y se descompuso al calentarse por encima de 150°C, y que inhibió el cultivo de Staph. aureus a una concentración de 1,56 mcg/ml.

10.-

Ejemplo 11

4-etoxifenilpenicilina (sal potásica)

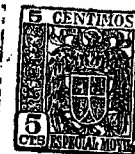
15.- Se disolvió ácido p-etoxibenzoico (4,62 g, 0,0278 molécula-gramo) en 15 ml de dimetilformamida seca y pura. Después de añadir 4,0 ml (0,028 molécula-gramo) de trietilamina seca y enfriarse a 0°C, se añadió 3,64 ml (0,0278 molécula-gramo) de clorocarbonato de isobutilo. Se agitó la solución durante 20 minutos y se añadieron 50 ml de acetona. Luego se agregó una solución enfriada a 0°C de ácido 6-aminopenicilánico (6,00 g, 0,0278 molécula-gramo) en 60 ml de agua y 4,0 ml de trietilamina. El desprendimiento de dióxido de carbono fué lento, de manera que se retiró el hielo y se agitó la mezcla durante una hora. Al

20.- cabó de este tiempo el pH era de 6,0. Se agregó una solución de 2,0 g de CO_3HNa en 60 ml de agua fría y se extractó dos veces la solución con 150 ml de éter frío, que se desechó. La fase acuosa fué enfriada a 0°C, agitada, cubierta con 150 ml de éter frío y acidulada con 10 ml

25.- de ácido 6N clorhídrico frío. El producto, 4-etoxifenilpenicilina, fué rápidamente extractado en el éter y después de la separación de la fase acuosa fué extractado de nuevo con otros 150 ml de éter frío. Los combinados extractos etéricos fueron lavados con 50 ml de agua fría, secados sobre sulfato sódico anhidro y filtrados. La adición de 25 ml

30.- de 2-etilexanoato potásico al 40% en n-butanol seco precipitó parte de

258215



5.- la sal potásica del producto en fôrma de finas agujas blancas y más tras la adición de 500 ml de éter seco en forma de goma, que se obtuvo, con la trituración duplicada con éter seco y dos veces también con alcanos inferiores (Skallysolve B) y secado al vacío a 28° C durante 24 horas, en forma de vidrio amorfo quebradizo, en cantidad de 8,19 g, que inhibió al Staph. aureus.

Ejemplo 12

2:6 - dimetoxifenilpenicilina

(a) Sal potásica.

10.- Se agitó una mezcla de ácido 6-aminopenicilánico (2,15 g), trietilamina (2,8 ml) y acetona anhidra (30 ml) a la temperatura ambiente, al tiempo que se añadía una solución de cloruro de 2:6-dimetoxibenzoilo (2 g) en acetona anhidra (30 ml) durante 5 minutos. Después de ser agitada durante una hora más, se diluyó la mezcla con agua helada

15.- (100 ml) y se lavó con éter (3 x 50 ml). Se ajustó la fase acuosa a un pH 2 con ácido 1N clorhídrico (10 ml) y se extractó con éter (3 x 50ml). Los extractos etéricos fueron secados sobre sulfato sódico anhidro y tratados con 2-etilexanoato 1N potásico en n-butanol (10 ml). La goma precipitada fué lavada por decantación con éter anhidro (2 x 100 ml)

20.- y secada al vacío sobre pentóxido de fósforo para dar la sal potásica del producto en forma de polvo blanco (2,6 g). (Pureza del 50% aproximadamente).

25.- La sustancia fué destruída por la penicilinasa encímica con lentitud mucho mayor que la bencilpenicilina. Su actividad contra un estafilococo típico sensible a la bencilpenicilina (Staph. Oxford) y dos razas típicas resistentes a la bencilpenicilina aparece comparada en la siguiente tabla con la actividad de la bencilpenicilina:

	Staph. Oxford	Raza resistente 1	Raza resistente 2
2:6-dimetoxifenilpenicilina	0,6	2,5	5,0
30.- Bencilpenicilina	0,005	50,0	50,0

258215



(Las cifras mostradas representan la mínima concentración inhibidora en /ug/ml).

(b) Sal sódica.

- 5.- A una suspensión agitada de ácido 6-aminopenicilánico (540 g) en cloroformo seco exento de alcohol (3,75 l) se añadió trietilamina seca (697 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos a la temperatura ambiente. Luego se enfrió en un baño de hielo triturado al tiempo que se añadía una solución de cloruro de 2:6-dimetoxibenzoílo (500 g) en cloroformo seco exento de alcohol (3,75 l) en una corriente estable durante 20 minutos. Cuando se hubo añadido todo el cloruro ácido, se separó el baño refrigerante y se agitó la mezcla durante una hora a la temperatura ambiente. Se agitó vigorosamente la mezcla y se añadió suficiente ácido clorhídrico diluido (2,3 l. de 0,87 N) para formar una capa acuosa de pH 2,5. Se filtró la mezcla, se separaron las capas y sólo se retuvo la de cloroformo. Esta fué agitada vigorosamente al tiempo que se añadía más ácido clorhídrico diluido (0,69 l. de 0,7 N) para formar una capa acuosa de pH 1. Se separaron las capas y de nuevo sólo se retuvo la de cloroformo. Luego se agitó esta capa vigorosamente al tiempo que se añadía suficiente solución de bicarbonato sódico (3,2 l. de 0,97 N) para formar una capa acuosa de pH 6,7 a 7,0. Se separaron las capas y ambas quedaron retenidas. La capa de cloroformo fué agitada vigorosamente al tiempo que se añadía suficiente solución de bicarbonato sódico (50 ml de 0,97 N) para formar una capa acuosa de pH 7,7, siendo separadas de nuevo las capas. Se combinaron los dos extractos de bicarbonato, se lavaron con éter (1 l.) y luego se concentraron a baja temperatura y presión hasta que el concentrado pesó 1415 g. Este concentrado fué tratado con acetona seca (22 l.), se efectuó bien la mezcla y luego se filtró para separar las impurezas sólidas precipitadas. Se añadió más acetona seca (4 l.) al filtrado, empezando entonces a cris-
- 10.-
- 15.-
- 20.-
- 25.-
- 30.-



258215

5.- talizar lentamente el producto. Se dejó avanzar la cristalización a una temperatura comprendida entre 0 y 3°C durante 16 horas y luego se recogió el producto (563 g) por filtración. Se añadió éter seco (7,5 l.) al filtrado y después de varias horas se recogió una segunda producción (203 g) de sólido. Las dos producciones fueron combinadas para formar monohidrato de 2:6-dimetoxifenilpenicilina sódica (766 g, 73%) en forma de sólido blanco cristalino $[\alpha]_D^{25} = + 219^\circ$ (c. 5,0 en agua).

10.- Una porción de este material fué recristalizada por disolución en acetona húmeda seguida de la adición de acetona seca. Entonces se tenía que $[\alpha]_D^{20} = + 230^\circ$ (c. 5,0 en agua). (Observado: C, 48,9; H, 5,2; N, 7,1; S, 8,0; Na, 5,5; H₂O, 4,3. C₁₇H₁₉N₂O₆Na.H₂O requiere: C, 48,6; H, 5,0; N, 6,7; S, 7,6; Na, 5,5; H₂O, 4,3%).

(c) Sal procaína

15.- Se mezclaron soluciones de la sal sódica (8,4 g) en agua (15 ml) y de hidrocloreuro de procaína (5,45 g) en agua (8 ml), después de lo cual precipitó rápidamente un sólido blanco voluminoso. Se apartó la mezcla en el refrigerador durante la noche y luego se filtró. El producto fué lavado con agua y luego secado en un desecador al vacío dando el monohidrato de la sal procaína en forma de polvo blanco, con p.f. de 138-139°C (descomposición). Producción, 11,4 g. (Observado: C, 56,4; H, 6,9; N, 8,8; S, 4,9. C₃₀H₄₀O₈N₄S.H₂O requiere: C, 56,8; H, 6,9; N, 8,8; S, 5,0%).

20.- El producto inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 1,25 mcg/ml, al Staph. bencilpenicilino-resistente 1, a 2,5 mcg/ml, y al Staph. bencilpenicilino-resistente 2, a 2,5 mcg/ml.

(d) Sal N,N'-dibenciletilenodiamina.

25.- Se mezclaron soluciones de la sal sódica (14 g) en agua (30 ml) y de diacetato de N,N'-dibenciletilenodiamina (6 g) en agua (40 ml), produciéndose un inmediato precipitado blanco. Se apartó la mezcla en

30.-

258215



5.- el refrigerador durante la noche y luego se filtró. El producto fué lavado con agua y luego secado en un desecador al vacío para formar el trihidrato de la sal N,N'-dibenciltilenodiamina en forma de polvo blanco, con p.f. de 127-128°C (descomposición). Producción, 15,1g. (Observado: C, 57,1; H, 6,3; N, 8,3; S, 6,2. $C_{50}H_{60}O_{12}N_6S_2 \cdot 3H_2O$ requiere: C, 56,9; H, 6,3; N, 8,0; S, 6,1%.

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

10.- Ejemplo 13

2,4,6-trimetilfenilpenicilina (sal potásica)

15.- Durante unos 15 minutos se añadió una solución de cloruro de mesitoilo (5,48 g, 0,03 molécula-gramo) en acetona anhidra (40 ml) a una mezcla agitada de ácido 6-aminopenicilánico (6.45 g, 0,03 molécula-gramo), trietilamina (8,4 ml, 0,06 molécula-gramo) y acetona anhidra (50 ml). Después de agitar durante 2 horas más, se diluyó la mezcla con agua helada (150 ml) y se extractó con éter (3 x 100 ml). La fase acuosa fué cuidadosamente ajustada a un pH 2 con ácido 1N clorhídrico (30 ml) y extractada con éter (3 x 200 ml). Después de secarse sobre sulfato magnésico anhidro, los extractos etéricos fueron tratados con una solución 2N de 2-etilexanoato potásico en n-butanol (15 ml) y luego diluidos con éter anhidro (500 ml). Después de permanecer a 0°C durante la noche, se decantó el éter de la goma precipitada, que
20.- fué entonces lavada con éter seco por decantación y secada bajo un elevado vacío sobre pentóxido de fósforo, convirtiéndose en un polvo pardo claro (3,36 g). El ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra una bencilpenicilina standard indicó una pureza del 62%.

25.- El producto inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 0,6 mcg/ml, al Staph. bencilpenicilino-resistente 1 a 25 mcg/ml y al Staph. bencilpenicilino-resistente 2 a 25 mcg/ml.

30.-

258215



Ejemplo 14

2,6-diclorofenilpenicilina (sal potásica)

5.- Se preparó este compuesto por el proceso empleado en el Ejemplo 3, usando: cloruro de 2,6-diclorobenzóilo (9,4 g, 0,045 molécula-gramo), ácido 6-aminopenicilánico (9,68 g, 0,045 molécula-gramo) y tiretilamina (12,8 ml, 0,09 molécula-gramo). Se obtuvo el producto en forma de polvo pardo claro (9,14 g); pureza (ensayo hidroxiamina) = 54%.

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

Ejemplo 15

2,6-dietoxifenilpenicilina (sal sódica)

15.- Se añadió cloruro de tionilo (3,2 ml, 0,0433 molécula-gramo) a ácido 2,6 dietoxibenzoico (4,55 g, 0,0217 molécula-gramo) contenido en un matraz provisto de un condensador de aire protegido con cloruro cálcico. Una vez que hubo cedido la reacción (30 minutos), se calentó la mezcla a 80°C durante otros 30 minutos y luego se separó el exceso de cloruro de tionilo bajo un gran vacío a unos 30°C.

20.- El residuo de cloruro ácido crudo fué disuelto en acetona anhidra (40 ml) y añadido, durante 15 minutos, a una mezcla agitada de ácido 6-aminopenicilánico (4,68 g, 0,0217 molécula-gramo), trietilamina (6,6 ml, 0,0433 molécula-gramo) y acetona anhidra (65 ml). Después de agitar durante una hora más, se diluyó la mezcla con agua helada (100 ml) y se extractó con éter (3 x 50 ml). Luego se aciduló
25.- la fase acuosa a un pH 2 con ácido 1N clorhídrico (21,6 ml) y se extractó con éter (3 x 50 ml). Los extractos etéricos fueron combinados y agitados con agua (50 ml) y crecientes cantidades de solución de bicarbonato sódico W/V al 3% (5,8 ml en total) hasta que la fase acuosa fué de un pH 7. Después de separar, se lavó la fase acuosa con
30.- éter (2 x 50 ml) y se evaporó hasta secarla bajo un gran vacío a la temperatura ambiente. El residuo fué secado sobre pentóxido de fósfo-

258215



ro bajo un gran vacío, produciéndose un polvo blanco (6,8 g); pureza (mediante ensayo con hidroxilamina) = 49%.

El producto inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 2,5 mcg/ml, al Staph. 1 a 6 mcg/ml y al Staph. 2 a 6 mcg/ml.

5.- El ácido 2:6- dietoxibenzoico, p.f. 130-132°C, usado en este Ejemplo se preparó mediante hidrólisis alcalina del 2:6-dietoxibenzoato de metilo, que a su vez se obtuvo tratando 2:6-dihidroxibenzoato de metilo con sulfato de dietilo y carbonato potásico en acetona.

10.- Las sustancias producidas en los dos siguientes Ejemplos se prepararon en forma similar a la del Ejemplo 15.

Ejemplo 16

2,6-di-n-butoxifenilpenicilina (sal sódica)

15.- Se preparó partiendo de ácido 2,6-di-n-butoxibenzoico (2,66 g, 0,01 molécula-gramo), cloruro de tionilo (1,5 ml, 0,02 molécula-gramo), ácido 6-aminopenicilánico (2,16 g, 0,01 molécula-gramo) y trietilamina (2,8 ml; 0,02 molécula-gramo), en forma de polvo blanco (2,2 g); pureza (mediante ensayo con hidroxilamina) = 45%.

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

20.- El ácido 2:6-di-n-butoxibenzoico, p.f. 81-83°C, usado en este Ejemplo se preparó mediante hidrólisis alcalina de 2:6-di-n-butoxi-benzoato de metilo, que a su vez fué obtenido mediante el tratamiento de 2:6-dihidroxibenzoato de metilo con bromuro de n-butilo y carbonato potásico en acetona.

25.-

Ejemplo 17

2,6-dibenciloxifenilpenicilina (sal sódica)

30.- Se preparó con ácido 2,6-dibenciloxibenzoico (3,34 g, 0,01 molécula-gramo), cloruro de tionilo (1,5 ml, 0,02 molécula-gramo), ácido 6-aminopenicilánico (2,16 g, 0,01 molécula-gramo) y trietilamina (2,8 ml, 0,02 molécula-gramo) en forma de polvo blanco (2,13 g); pureza (mediante ensayo con hidroxilamina) = 41%.



258215

Inhibió al Staph. Oxford 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.

5.- El ácido 2,6-dibenciloxibenzoico, p.f. 124-126°C, usado en este Ejemplo, fué preparado mediante hidrólisis alcalina de 2,6-dibenciloxibenzoato de metilo, que a su vez se preparó mediante el tratamiento de 2,6-dihidroxibenzoato de metilo con cloruro de bencilo y carbonato potásico en acetona.

Ejemplo 18

2,3,6-trimetoxifenilpenicilina (sal sódica)

10.- Durante 10 minutos se añadió una solución de cloruro de 2,3,6-trimetoxibenzoílo (1 g, 0,0043 molécula-gramo) en cloroformo anhidro exento de alcohol (10 ml) a una mezcla agitada de ácido 6-aminopenicilánico (0,94 g, 0,0043 molécula-gramo), trietilamina (1,2 ml, 0,0086 molécula-gramo) y cloroformo anhidro (20 ml). Después de agitar durante una hora más, se siguió agitando la mezcla con ácido 1N clorhídrico (10 ml) y se separó y lavó con agua (2 x 10 ml) la capa de cloroformo. Luego se agitó la solución clorofórmica con agua (10 ml) y suficiente solución de bicarbonato sódico W/V al 3% (9,4 ml) para dar una fase acuosa a un pH de 7. La evaporación de la fase acuosa bajo un gran vacío a la temperatura ambiente dejó un residuo que fué secado al vacío sobre pentóxido de fósforo para dar un polvo color ante (0,93 g); pureza (mediante ensayo con hidroxilamina) = 50%.

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

Ejemplo 19

2,4,6-trimetoxifenilpenicilina (sal sódica)

20.- Se mezclaron ácido 2,4,6-trimetoxibenzoico (2,57 g, 0,012 molécula-gramo) y cloruro de tionilo (1,8 ml, 0,024 molécula-gramo) a la temperatura ambiente en un matraz provisto de un condensador de aire protegido con cloruro cálcico. Después de reposar durante una hora se aplicó un elevado vacío para separar el exceso de clo-

30.-

258215



5.- ruro de tionilo y se disolvió el residuo en cloroformo anhidro exento de alcohol. El residuo dejado después de una re-evaporación a un gran vacío fué disuelto en cloroformo anhidro exento de alcohol (10 ml) y se añadió la solución, durante 15 minutos, a una mezcla removida de ácido 6-aminopenicilánico (2,16 g, 0,01 molécula-gramo), trietilamina (2,8 ml, 0,02 molécula-gramo) y cloroformo anhidro (20 ml). Después de remover durante una hora más, se extractó la mezcla con ácido 1N clorhídrico (9 ml) dando una fase acuosa de pH 2, lavándose seguidamente con agua (20 ml) y extractándose con una solución de

10.- bicarbonato sódico W/V al 3% (26 ml) para obtener una fase acuosa de pH 7. La evaporación de esta última fase acuosa a la temperatura ambiente bajo un gran vacío produjo un residuo que fué secado bajo un gran vacío sobre pentóxido de fósforo para dar un polvo de color ante claro (2,72 g); pureza (mediante ensayo con hidroxilamina) = 59%.

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

Ejemplo 20

2,4,6-tribromofenilpenicilina (sal sódica)

20.- Se añadió una solución de cloruro de 2,4,6-tribromobenzoílo (3,78 g, 0,01 molécula-gramo) en cloroformo anhidro exento de alcohol (40 ml) a una mezcla removida de ácido 6-aminopenicilánico (2,16 g, 0,01 molécula-gramo), trietilamina (2,8 ml, 0,02 molécula-gramo) y cloroformo anhidro exento de alcohol (50 ml.) Después de remover durante dos horas más, se lavó la mezcla con ácido 1N clorhídrico (20 ml)

25.- y se separó por filtración de un poco de material insoluble. Luego se lavó la capa de cloroformo con agua (20 ml) y se agitó con suficiente solución de bicarbonato sódico W/V al 3% (25 ml) para dar una emulsión neutra (pH 7) que fué evaporada hasta su sequedad a la temperatura ambiente bajo un gran vacío. El residuo fué secado bajo un intenso vacío sobre pentóxido de fósforo y lavado por decantación con éter

30.-

258215



anhidro (2 x 50 ml) para dar el producto (3,8 g) en forma de polvo de color ante claro; pureza (mediante ensayo con hidroxilamina = 59%.

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

Ejemplo 21

2,6-di-n-propoxifenilpenicilina (sal sódica)

La sustancia de este Ejemplo fué preparada según el proceso del Ejemplo 15, empleando ácido 2,6-di-n-propoxibenzoico (2,86 g, 0,012 molécula-gramo), cloruro de tionilo (1,8 ml, 0,024 molécula-gramo), ácido 6-aminopenicilánico (2,16 g, 0,01 molécula-gramo) y trietilamina (2,8 ml, 0,02 molécula-gramo), obteniéndose en forma de polvo blanco (2,0 g); pureza (mediante ensayo con hidroxilamina = 43%.

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.

El ácido 2,6-di-n-propoxibenzoico, p.f. 54-56°C, usado en este Ejemplo fué preparado mediante hidrólisis alcalina de 2,6-di-n-propoxibenzoato de metilo, que a su vez fué obtenido mediante tratamiento de 2,6-dihidroxibenzoato de metilo con bromuro de n-propilo y carbonato potásico en acetona.

Las sustancias de los dos siguientes Ejemplos fueron preparadas en forma similar a la del Ejemplo 19.

Ejemplo 22

2,6-dimetoxi-4-metilfenilpenicilina (sal sódica)

Se preparó con ácido 2,6-dimetoxi-4-metilbenzoico (2,16 g, 0,011 molécula-gramo), cloruro de tionilo (2 ml), ácido 6-aminopenicilánico (2,16 g, 0,01 molécula-gramo) y trietilamina (2,8 ml, 0,02 molécula-gramo) en forma de polvo blanco (2,22 g); pureza (mediante ensayo con hidroxilamina) = 70 %.

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



258 2 45

Ejemplo 23

6-etoxi-2-metoxifenilpenicilina (sal sódica)

5.- Se preparó con ácido 6-etoxi-2-metoxibenzoico (3,15 g, 0,0164 molécula-gramo), cloruro de tionil (3,5 ml), ácido 6-aminopenicilánico (3,35 g, 0,016 molécula-gramo) y trietilamina (4,8 ml, 0,032 molécula-gramo) en forma de polvo blanco (3,78 g); pureza (mediante ensayo con hidroxilamina) = 55%.

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

10.- El ácido 2-etoxi-6-metoxibenzoico usado en este Ejemplo fué preparado mediante oxidación de 2-etoxi-6-metoxi-tolueno con permanganato potásico en piridina. El 2-etoxi-6-metoxi-tolueno fué a su vez preparado mediante la acción del sulfato dietílico sobre el 2-hidroxí-6-metoxi-tolueno.

15.- Las sustancias de los dos Ejemplos siguientes fueron preparadas en forma similar a la del Ejemplo 18.

Ejemplo 24

2-metoxi-1-naftilpenicilina (sal sódica)

20.- Se preparó con cloruro de 2-metoxi-1-naftoílo (15,4 g, 0,07 molécula-gramo), ácido 6-aminopenicilánico (15,1 g, 0,07 molécula-gramo) y trietilamina (19,6 ml, 0,14 molécula-gramo) en forma de polvo amarillo pálido (22,2 g); pureza (mediante ensayo con hidroxilamina) = 71%.

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

25.-

Ejemplo 25

4,6-dietil-2-metoxifenilpenicilina (sal sódica)

30.- Se preparó con cloruro de 4,6-dietil-2-metoxibenzoílo (2,1 g, 0,0093 molécula-gramo), ácido 6-aminopenicilánico (2 g, 0,0093 molécula-gramo) y trietilamina (2,6 ml, 0,0186 molécula-gramo) en forma de polvo blanco (1,4 g); pureza (mediante ensayo con hidroxilamina)



258215

= 40%.

Inhibió al Staph. Oxford a 2,5 mcg/ml, al Staph. 1 a 6 mcg/ml y al Staph. 2 a 6 mcg/ml.

5.- El cloruro de 4,6-dietil-2-metoxibenzoílo usado en este Ejemplo fué preparado en forma de aceite crudo mediante la acción de cloruro de tionilo sobre ácido 4,6-dietil-2-metoxibenzoico, p.f.112-113°C. Este ácido fué obtenido a su vez por la acción del dióxido de carbono sobre un derivado del litio preparado con 3,5-dietil-anisol y litio butílico.

10.-

Ejemplo 26

1-naftilpenicilina (sal sódica)

15.- La sustancia de este Ejemplo fué preparada mediante el proceso del Ejemplo 18, usando cloruro de 1-naftoílo (4,8 g, 0,025 molécula-gramo), ácido 6-aminopenicilánico (5,4 g, 0,025 molécula-gramo y trietilamina (7 ml, 0,05 molécula-gramo), obteniéndose en forma de polvo rosa (7g); pureza (mediante ensayo con hidroxilamina) = 81%.

Inhibió al Staph. Oxford a 0,125 mcg/ml, al Staph. 1 a 25 mcg/ml y al Staph. 2 a 12,5 mcg/ml.

Ejemplo 27

20.-

2-naftilpenicilina (sal sódica)

25.- La sustancia de este Ejemplo fué preparada mediante el proceso del Ejemplo 18, usando cloruro de 2-naftoílo (8 g, 0,042 molécula-gramo), ácido 6-aminopenicilánico (9,1 g, 0,042 m-g) y trietilamina (11,75 ml, 0,084 m-g) y se obtuvo en forma de polvo rosa (10,6 g); pureza (mediante ensayo con hidroxilamina) = 68%

Inhibió al Staph. Oxford a 0,25 mcg/ml.

Ejemplo 28

30.-

9-antrilpenicilina (sal sódica)

Añá mezcla de ácido 9 - antroico (6,66 g, 0,03 molécula-gramo) y cloruro de tionilo (8,6 g, 0,12 molécula-gramo) contenida en un matraz de 100 ml provisto de un condensador de reflujo protegido con clo



258215

ruro cálcico, se añadió N,N-dimetilformamida (1 gota). Después de refluir durante una hora, se evaporó la solución hasta su sequedad bajo una reducida presión, se disolvió el residuo en benceno anhidro y se evaporó de nuevo la solución hasta secarla. Luego se disolvió el cloruro ácido crudo en cloroformo anhidro exento de alcohol (50 ml) y se añadió la solución durante media hora a una mezcla removida de ácido 6-aminopenicilánico (6,48 g, 0,03 m-g), cloroformo (75 ml) y trietilamina (8,4 ml, 0,06 m-g). Después de remover durante una hora más, se extractó la solución con agua (30 ml) y suficiente ácido 1N clorhídrico para dar una fase acuosa de pH 2 (se requirieron 30 ml). La fase cloroformica fué separada y extractada con suficiente solución de bicarbonato sódico al 3% para dar una fase acuosa de pH 7 (cantidad requerida, 80 ml). En esta fase de la operación se formó una emulsión, de manera que se evaporó la totalidad de la mezcla hasta su secamiento a la temperatura ambiente y bajo un intenso vacío. Se lavó el residuo mediante decantación con éter anhidro (2 x 50 ml) y se secó sobre pentóxido de fósforo para dar un polvo amarillo (3,9 g); pureza (mediante ensayo con hidroxilamina) = 53%.

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 29

2-etoxi-1-naftilpenicilina (sal sódica)

La sustancia en este Ejemplo fué preparada por el procedimiento del Ejemplo 18 utilizando cloruro 2-etoxi-1-naftoílico (16,4 g; 0,07 mol) y trietilamina (1916 ml; 0,14 mol) y fué obtenida como un polvo amarillo pálido (2,6g); pureza (contraste mediante hidroxilamina = 65%.

Inhibió el Staph. Oxford a 0,25 mcg/ml, el Staph. 1 a 0,6 mcg/ml y el Staph. 2 a 0,6 mcg/ml.

Ejemplo 30

2-n-propoxi-1-naftilpenicilina (sal sódica)

30.-

258215



5.- La sustancia de este Ejemplo fué preparada por el procedimiento del Ejemplo 18 utilizando cloruro 2-n-propoxi-1-naftélico (15,1 g; 0,07 mol) y trietilamina (19,6 ml; 0,14 mol) y fué obtenida como polvo amarillo pálido (15,5 g); pureza (contraste mediante hidroxilamina) = 47%.

Ejemplo 31

2-n-butoxi-1-naftilpenicilina(sal sódica)

10.- La sustancia de este Ejemplo fué preparada por el procedimiento del Ejemplo 18, utilizando cloruro 2-n-butoxi-1-naftélico (18,3 g; 0,07 mol); ácido 6-aminopenicilánico (15,1 g; 0,07 mol) y trietilamina (19,6 ml; 0,14 mol) y fué obtenida como un polvo amarillo claro (17,0 g;) pureza (contraste mediante hidroxilamina) = 50%.

15.- Entre los ejemplos de otros ácidos carboxílicos que se emplearon para preparar nuevas penicilinas de acuerdo con el proceso de la presente invención figuran el ácido p-sulfamil benzoico, el ácido 3,4-dimetoxibenzoico, el ácido 4-metoxibenzoico, el ácido 3-dimetilaminobenzoico, el 2-metoxibenzoico, el 2-cloro-3,4,5-trimetoxibenzoico, el 2,4-diclorobenzoico, el 2-nitrobenzoico, el 2-acetamidobenzoico, el 2,4-dimetilbenzoico, el 2,4,5-trimetilbenzoico, el 4-isopropilbenzoico, el 3-bromobenzoico, el 2-yodobenzoico, el 2,5-dihidrobencico, el 4-hidroxi-3-metoxibenzoico, el 4-nitrobenzoico, el 2,6-dihidroxibenzoico, el 2,6-diacetoxibenzoico, el 2,6-dimetil-tiobenzoico, el 2,6-dimetilsulfonilbenzoico, el 2,4,6-trinitrobenzoico, el 2,6-diacetamidobenzoico, el 2,6-dibromobenzoico, el 2,6-di-yodobenzoico, el 2,6-dimetilbenzoico, el 2,6-diethylbenzoico, el 2,6-di-isopropilbenzoico, el 2-metoxicarbonil-6-nitrobenzoico, el 2-metil-1-naftoico, el 8-metiloxi-1-naftoico, el antraceno-9-carboxílico, el 2,6-dialiloxibenzoico, el pentametoxibenzoico, el 3-bromo-2,6-dimetoxibenzoico, el 4-cloro-2,6-dimetoxibenzoico, el 3,5-dicloro-2,6-dimetoxibenzoico, el 2,3,5-tricloro-6-metoxibenzoico,

20.-

25.-

30.-

258215



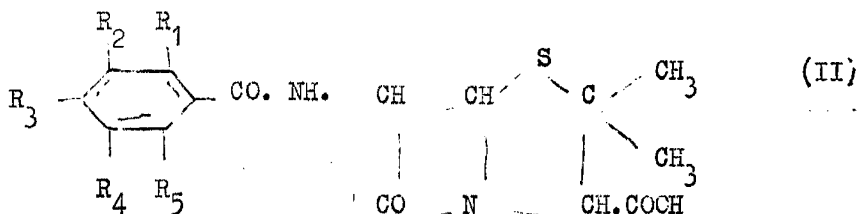
el 2-metoxi-3,5,6-trimetilbenzoico, el 2-cloro-6-nitrobenzoico, el 2-hidroxi-6-metoxibenzoico y el 1,3-dimetoxi-2-naftoico.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en mezcla con adecuados excipientes farmacéuticos en varias formas de dosificación medicinal. Esta invención incluye también, por consiguiente, una composición que comprende un excipiente farmacéutico y un compuesto de la fórmula general (II).

REIVINDICACIONES

En resumen: La Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las reivindicaciones que siguen:

1ª.- PROCESO PARA LA PREPARACION DE PENICILINAS DE LA FORMULA GENERAL

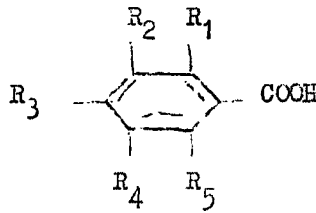


y sales atóxicas de las mismas, caracterizado porque R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son, cada una de ellas, un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo, arilo, acilo, aralquilo, cicloalquilo, heterocíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alqueniilo, alqueniiloxi, alqueniilitio, mercapto, alquilitio, arilitio, aralquilitio, acilosi, acilitio, acilamino, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, dialquilamino, sulfamilo o nitro, siendo los sustitutivos iguales o diferentes y no siendo más de cuatro de ellos átomos de hidrógeno, o completando cualesquiera dos sustitutivos adyacentes un sistema de anillos carbocíclicos sin saturar, que a su vez puede ser sustituido; y porque se hace reaccionar ácido 6-aminopenicilánico e un licor que lo contenga con un cloruro, bromuro, anhídrido o anhídrido mezclado ácidos, derivados de un ácido carboxílico de la fórmula general:



258215

(III)



- 5.- 2ª.- Proceso según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el ácido 6-aminopenicilánico es en forma de una sal neutra.
- 10.- 3ª.- Proceso según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el ácido 6-aminopenicilánico o un licor que lo contenga es puesto en reacción con un cloruro, bromuro, anhídrido o anhídrido mezclado ácidos, derivados de un ácido carboxílico de la fórmula general (III), en la que R₁ y R₅ son iguales o diferentes, siendo cada una de ellas un grupo alquilo, alcoxi o ariloxi o un átomo de halógeno, y dos cualesquiera de los sustitutivos R₂, R₃ y R₄ son, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno, siendo el tercer sustitutivo otro átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alcoxi o ariloxi o un átomo halógeno.
- 15.- 4ª.- Proceso según la reivindicación 3ª, caracterizado porque la 2,6-dimetoxifenilpenicilina se forma haciendo reaccionar ácido 6-aminopenicilánico con cloruro de 2,6-dimetoxibenzoílo.
- 20.- 5ª.- Proceso según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar ácido 6-aminopenicilánico o un licor que lo contenga con un cloruro, bromuro, anhídrido o anhídrido mezclado ácidos derivados de un ácido carboxílico de la fórmula general (III), en la que R₄ y R₅ completan conjuntamente un sistema de anillos naftalénicos, R₂ y R₃ son átomos de hidrógeno y R₁ es un grupo alcoxi.
- 25.- 6ª.- Proceso según la reivindicación 5ª, caracterizado porque se forma 2-metoxi-1-naftilpenicilina mediante la reacción de ácido 6-aminopenicilánico con cloruro de 2-metoxi-1-naftoílo.
- 30.- 7ª.- Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente orgánico anhidro y una base orgánica.

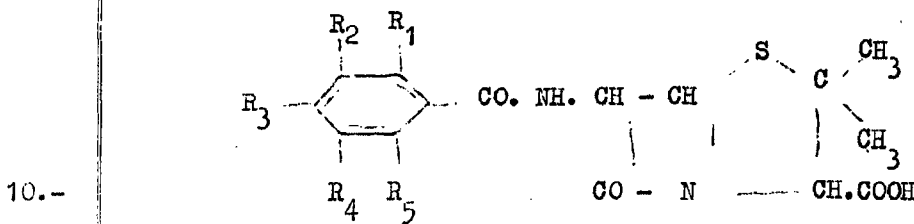
19 MA



258215

8ª.- Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque la penicilina es subsiguientemente convertida en una sal atóxica.

5.- 9ª.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCESO PARA LA PREPARACION DE PENICILINAS DE LA FORMULA GENERAL:



Y SALES ATOXICAS DE LAS MISMAS".

Todo conforme se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de treinta páginas mecanografiadas.

15.-

Madrid, a 19 de Mayo de 1.960

ALFONSO UNGRIA