

258322



19

258322

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a

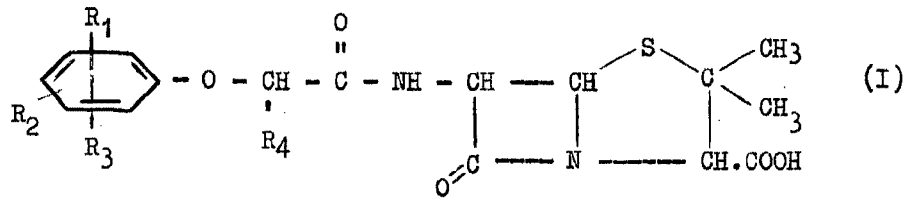
la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA,
a favor de la firma inglesa BEECHAM RESEARCH LABO-
RATORIES LIMITED, residente en Great West Road
BRENTFORD - Middlesex (Inglaterra)

por

"PROCESO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS DE LA FORMULA

GENERAL:



Y SALES ATOXICAS DE LOS MISMOS"

INVENTOR: Lee C. Cheney, de nacionalidad norteamericana.

PRIORIDADES: Sol. Pat. EE.UU. Nº 815.287 del 25-5-59, y
847.874 " 22-10-59

(CM)

258322

23



Esta invención se relaciona con la preparación de nuevos compuestos sintéticos de valor como agentes antibacterianos y más particularmente con ácidos 6-(2-fenoxi-propionamido)-penicilánicos sustituidos y con sales atóxicas de los mismos.

5.-

Los agentes antibacterianos tales como la bencilpenicilina han demostrado ser altamente eficaces en el pasado en la terapia de infecciones debidas a bacterias grampositivas, pero tales agentes presentan los serios inconvenientes de ser inestables en ácido acuoso, por ejemplo, tras su administración oral, y de ser ineficaces contra numerosas razas de bacterias denominadas resistentes, por ejemplo las razas penicilino-resistentes del Staphylococcus aureus (Micrococcus pyogenes, var, aureus), que producen penicilinasa.

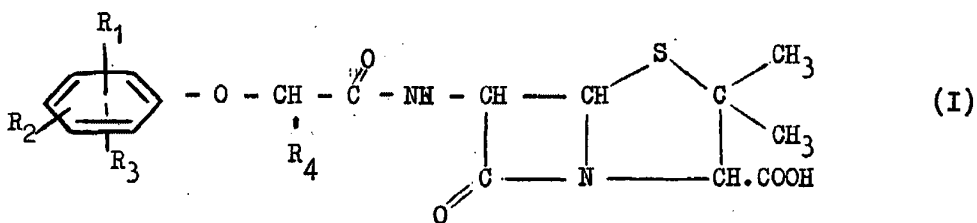
10.-

Muchos de los compuestos de la presente invención, además de su potente actividad antibacteriana, muestran resistencia a su destrucción por ácido o por penicilinasa.

15.-

Los nuevos compuestos de la presente invención son ácidos de la fórmula general:

20.-



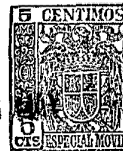
en la que R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes, siendo cada una de ellas un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, amino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, acilamino inferior (cuando el ácido acilador es un ácido carboxílico alifático que contenga de uno a diez átomos de carbono inclusive y el sustitutivo puede así denominarse también alcanoilamino inferior), alquilo inferior, cloro, bromo, yodo, alcoxi inferior, hidroxilo, sulfamilo, bencil, ciclohexilo, fenilo o trifluorometilo, y R₄ es un alquilo inferior (incluyendo, tanto en ésta como en las anteriores, grupos alifáticos saturados

25.-

30.-

25 83 22

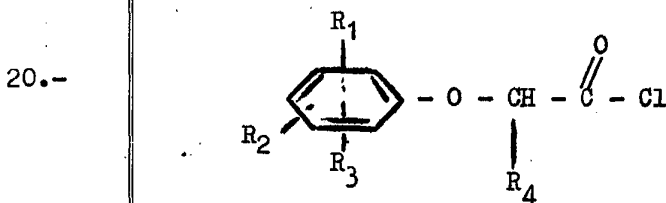
23



- de cadenas rectas y ramificadas, que contengan de uno a diez átomos de carbono inclusive), fenilo o fenilalquilo (incluyendo al bencilo y alfa- y betafenetilo y alfa-, beta- y gamma-fenilpropilo), y sales atóxicas de los mismos, incluyendo sales metálicas atóxicas tales como sódicas, potásicas, cálcicas y aluminicas, la sal amónica y sales amónicas sustituidas, por ejemplo, sales de tales aminas atóxicas como la trialquilamina, incluyendo la trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-beta-fenetilamina, l-efenamina, N,N'-dibenciltilenodiamina, deshidroabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietiletileno diamina, y otras aminas que se han empleado para formar sales con bencilpenicilina.

El término "inferior" tal como aquí se emplea se refiere a radicales que contienen no más de diez átomos de carbono.

- La presente invención proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de la misma, en cuyo proceso se hace reaccionar ácido 6-aminopenicilánico, preferiblemente en forma de una sal neutra, tal como la sal sódica o la sal trietilamina, con un cloruro ácido de la fórmula general:



II

- en la que R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 tienen los mismos significados que anteriormente, o un equivalente funcional de los mismos como agente acilador para un grupo amino primario. Tales equivalentes incluyen los correspondientes bromuros ácidos carboxílicos, anhídridos ácidos y anhídridos mezclados, con otros ácidos carboxílicos, incluyendo los monoésteres, y particularmente ésteres alifáticos inferiores, de ácido carbónico.

- 30.- En una forma de esta invención, se prepara un anhídrido



23

25 83 22

- mezclado mediante la mezcla de un ácido (cuyo cloruro ácido es de la fórmula general II) con cloroformato de isobutilo y un hidrocarbónico terciario o amina alifática (tal como trietilamina) en un disolvente anhidro, inerte y preferiblemente mezclable con agua,
- 5.- tal como el p-dioxano, y se enfría dicha mezcla. A la mezcla fría se añade una solución enfriada de ácido 6-aminopenicilánico y una amina hidrocarbonil terciaria (v.gr., trietilamina) en agua, por ejemplo, agitándose para formar la sal amónica sustituida del producto deseado. Los materiales iniciales que no hayan reaccionado
- 10.- son extractados seguidamente, dejando al producto deseado en una fase acuosa. Esta fase acuosa es enfriada y acidulada mediante la adición de ácido mineral diluido. Se extracta el producto en forma de ácido libre en un disolvente orgánico neutro inmezclable en agua, tal como éter, y se recupera.
- 15.- En otra forma de la invención se trata una solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico directamente con un cloruro ácido de la fórmula general II, agitándose vigorosamente la mezcla a la temperatura ambiente durante 20 a 60 minutos; los materiales iniciales hidrolizados o no reaccionados son extractados con éter y se acidifica la solución acuosa en frío. La forma de ácido libre del producto
- 20.- es extractada en éter y se seca el extracto. El producto puede obtenerse de la solución etérica seca en forma de una sal insoluble en éter, tal como la sal potásica. Este procedimiento directo se usa cuando el cloruro ácido reacciona con una amina primaria más rápidamente que con agua, según determinación mediante simple ensayo.
- 25.- En este procedimiento, el cloruro ácido puede ser sustituido por una cantidad equimolecular del correspondiente bromuro ácido o anhídrido ácido.
- 30.- Las condiciones de la reacción usadas en la realización de la presente invención dependerán de la reactividad del agente que

258322 23 MAY. 1962



se utilice. Se comprenderá que ordinariamente ha de establecerse un equilibrio entre el uso de unas condiciones muy suaves para un período de tiempo prolongado y el empleo de otras condiciones más vigorosas para un período de tiempo más corto, con la aneja posibilidad de descomponer parte de la sustancia antibiótica.

5.-

Las preferibles condiciones de reacción de la presente invención incluyen temperaturas cercanas a la ambiente, generalmente no superiores a 30°C; y un pH comprendido entre 6 y 9 aproximadamente, que puede controlarse convenientemente mediante el empleo de un amortiguador tal como bicarbonato sódico o fosfato sódico.

10.-

La reacción puede llevarse a cabo en un medio acuoso o en disolventes orgánicos tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, cloroformo, acetona, metil isobutil cetona y dioxano.

15.-

Los productos preparados de acuerdo con esta invención pueden aislarse si se desea mediante las técnicas usadas con la benzilpenicilina y la fenoximetilpenicilina. Tales técnicas incluyen, por ejemplo, la extracción en un disolvente con un pH ácido, seguida de la recuperación por liofilización; o precipitación de una solución acuosa en forma de sal amina insoluble en agua; o la directa

20.-

recuperación de una solución acuosa por liofilización. Un método particularmente apropiado de aislar el producto en forma de sal potásica cristalina comprende el extractado del producto de una solución acídica acuosa (v.Gr., pH 2) en éter dietilo, secado del éter y adición de un equivalente por lo menos de una solución de 2-etilhexanoato potásico (v.Gr., 0,373 g/ml) en n-butanol seco. La sal potásica precipita, ordinariamente en forma cristalina, y se recoge por filtración o decantación.

25.-

Un método de preparación del material inicial, el ácido 6-aminopenicilánico, es según Batchelor y otros (Nature 183, 257-258, Enero 24, 1959). Este ácido se usa en los procesos de la presente in-

30.-

258322



vención en forma de sal metálica o amina hidrocarbonila terciaria o bien como un éster de un alcohol hidrocarbonilo. Las aminas hidrocarbonilas terciarias y los alcoholes hidrocarbonilos son compuestos que responden a las fórmulas generales:

5.-



en las que los grupos R contienen solamente los elementos carbono e hidrógeno.

10.-

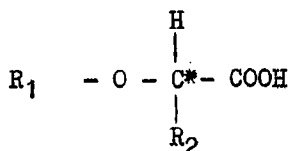
Cuando se usa en el proceso de la presente invención un cloruro ácido, un bromuro ácido o un anhídrido ácido, se prepara uno de ellos del correspondiente ácido de acuerdo con las técnicas indicadas en la literatura sobre ácidos tales como el ácido fenilacético y el fenoxiacético. En algunos casos en que el ácido alfa-fenoxialcanoico sustituido no ha sido descrito, se prepara a partir del fenol adecuadamente sustituido y el adecuado alfa-cloro o alfa-bromoácido mediante los métodos descritos en el arte para el ácido fenoxiacético o ácidos fenoxiacéticos sustituidos.

15.-

20.-

Los compuestos de la presente invención pueden considerarse, grosso modo, como resultado de la combinación del ácido 6-aminopenicilánico simple, isómero óptico de producción natural, con un ácido que contenga por lo menos un átomo de carbono asimétrico, indicado por el asterisco, de la siguiente forma:

25.-



30.-

De esta manera, cuando se usa un ácido racémico, el producto será una mezcla de dos diastereoisómeros. Ambos son biológicamente activos y los dos y mezclas de los mismos se hallan incluidos dentro de la esfera de la presente invención. Cada uno de los isómeros se prepara en forma pura empezando con la forma dextro o levo



258322

pura del ácido o mediante ~~separación física~~ de la mezcla producida del ácido racémico.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

- 5.- Se añadió trietilamina (1,5 ml) a una solución fría (10°C) de ácido alfa-fenoxipropiónico (1,66 G, 0,01 molécula-gramo) en 15 ml de dioxano puro, con removido y enfriamiento a 5-10°C, en tanto que se añadía a gotas clorofornato de isobutilo (1,36 G, 0,01 m-g) en 5 ml de dioxano. Luego se removió la mezcla durante diez minutos a 5-8°C.
- 10.- Luego se agregó una solución de ácido 6-aminopenicilánico (2,16 g, 0,01 m-g) en 15 ml de agua y 2 ml de trietilamina a gotas, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó la resultante mezcla en frío durante 15 minutos y luego a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con 30 ml de agua fría y se extractó con éter, que fué desechado luego. Seguidamente se cubrió la solución acuosa fría con 75 ml de éter y se aciduló a un pH 2 con $\text{SO}_4\text{H}_2\text{5N}$.
- 15.- Después de agitar, se secó durante diez minutos la capa de éter conteniendo al producto, ácido 6-(alfa-fenoxipropionamido) penicilánico, sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. La adición de 6 ml de n-butanol seco conteniendo 0,373 g/ml de 2-etilexanoato potásico precipitó la sal potásica del producto en forma de aceite incoloro que cristalizó al agitarse y estregarse, el cual fué recogido, secado al vacío y resultó con un peso de 2,75 G, un punto de fusión de 217-219°C, muy soluble en agua, conteniendo la estructura beta-láctam mostrada por
- 20.- análisis infrarrojo y capaz de inhibir al Staph aureus Smith a una concentración de 0.07 mcg/ml.

Ejemplo 2

- 30.- Se removieron ácido alfa-(2,4-diclorofenoxi) propiónico (0,01 molécula-gramo), trietilamina (0,011 m-g) y clorofornato de isobutilo (0,01 m-g) en 20 ml de dioxano puro y seco y 2 ml de acetona seca durante unos treinta minutos a 4°C aproximadamente.

258322



- 5.- A esta solución se añadió una solución enfriada de ácido 6-aminopenicilánico (0,01 m-g) y trietilamina (0,01 m-g) en 20 ml de agua y la mezcla fué removida durante una hora aproximadamente en frío. Después de la adición de 1,0 g de bicarbonato sódico en 30 ml de agua fría, se extrajo la solución dos veces con porciones de 75 ml de éter, desechándose el extracto etérico. La solución acuosa fué enfriada y removida en un baño de hielo, cubierta con 75 ml de éter y ajustada a un pH 2 con SO_4H_2 5N. El éter fué separado y se extrajo de nuevo la solución acuosa con 75 ml de éter. Los extractos etéricos combinados que contenían al producto, ácido 6- α -(2,4-diclorofenoxi) propionamido- penicilánico, fueron secados rápidamente sobre sulfato sódico anhidro y filtrados. La adición de 6 ml de n-butanol conteniendo 0,373 g/ml de 2-etil-hexanoato potásico, seguido de una adición de éter seco precipitó la sal potásica del producto. Después de su trituración con éter, se secó al vacío esta sal potásica del producto 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 de 0,001% por peso.

Ejemplo 3

- 20.- Se preparó la sal potásica del ácido 6-(α -fenoxifenilacetamido)-penicilánico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando ácido α -fenoxifenilacético (6,8 g, 0,03 m-g). El producto precipitó en forma de sólido blanco amorfo, que fué recogido, secado al vacío sobre pentóxido de fósforo y resultó con un peso de 11,0 g, con punto de fusión de 88-95°C, descompuesto a 120-125°C con un contenido del anillo beta-láctam mostrado mediante análisis infrarrojo e inhibiendo al Staph. aureus Smith a una concentración de 0,2 mcg/ml.

Ejemplo 4

- 30.- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, la sal potásica del ácido 6- α -(4-bencilfenoxi) propionamido- penicilánico fué preparada usando ácido α -(4-bencilfenoxi) propiónico (0,02 m-g).



258322

El producto fué recuperado en forma de polvo soluble en agua, inhibidor del desarrollo del Staph. aureus Smith a una concentración de 0,001% por peso.

Ejemplo 5

- 5.- Se preparó la sal potásica del ácido 6- α -p-terciario-butil-fenoxi)-propionamido- γ -penicilánico según el procedimiento del Ejemplo 2 usando ácido alfa-(p-terciario-butilfenoxi) propiónico (0,03 m-g, 6.68 g). El producto fué precipitado en forma de sólido blanco cristalino tras su dilucion con éter anhidro, recogido por
- 10.- filtración, secado durante la noche al vacío sobre pentóxido de fósforo y resultó de un peso de 6,2 g, con un p.f. de 219-220°C con descomposición, conteniendo el anillo beta-láctam mostrado según análisis infrarrojo e inhibiendo al Staph. aureus Smith a una concentración de 0,1 mcg/ml.

Ejemplo 6

- 15.- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, con la excepción de que el ácido alfa-(2,4-diclorofenoxi)propiónico fué sustituido por ácido alfa-(p-terciario-amilfenoxi)-n-butírico (7,53 g, 0,03 m-g) tambien denominado ácido alfa- β -(1,1-dimetilpropil)fenoxi- γ -n-butírico
- 20.- para producir el material final, 6- α -(p-terciario-amilfenoxi)-n-butiramido- γ -penicilinato potásico en forma de goma sólida(despues de su trituración con éter) que fué convertida en un polvo fino tras su secado en un desecador al vacío sobre pentóxido de fósforo. Esta sal pesaba 4,7 g al calentarse lentamente se descompuso por encima de
- 25.- 125°C, contenía el anillo beta-láctam revelado por análisis infrarrojo y resultó inhibidora del Staph.Aureus Smith a una concentración de menos de 10 mcg/ml.

Ejemplo 7

- 30.- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, se empleó ácido 2 alfa-(2,4-diisooamilfenoxi)-n-butírico (0.02 m-g) para producir la sal

258322

23



potásica del ácido 6- $\sqrt{\text{alfa-(2,4-diisocamilfenoxi)-n-butiramido}}$ -penicilánico. El producto fué recuperado en forma de polvo soluble en agua que inhibió el desarrollo del Staph. aureus Smith a una concentración del 0,001% por peso.

5.-

Ejemplo 8

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, con la excepción de que el ácido alfa-(2,4-diclorofenoxi)propiónico fué sustituido por ácido alfa-(2,4-diclorofenoxi)-n-butírico (0.04 m-g). El Producto, la sal potásica del ácido 6- $\sqrt{\text{alfa-(2,4-diclorofenoxi)-n-butiramido}}$ -penicilánico, fué recuperado en forma de polvo soluble en agua que inhibió el desarrollo del Staph. aureus Smith a una concentración del 0.001% por peso.

10.-

Ejemplo 9

Se siguió el procedimiento del ejemplo 2, con la excepción de que el ácido alfa-(2,4-diclorofenoxi)propiónico fué sustituido por ácido alfa-(4-trifluorometilfenoxi)-n-butírico (0.01 m-g). El producto, la sal potásica del ácido 6- $\sqrt{\text{alfa-(4-trifluorometilfenoxi)-n-butiramido}}$ -penicilánico, fué recuperado en forma de polvo soluble en agua que inhibió el desarrollo del Staph.aureus Smith a una concentración del 0.001% por peso.

15.-

20.-

Ejemplo 10

En el procedimiento del Ejemplo 1, se sustituyó el ácido alfa-fenoxipropiónico por 0,10 m-g de ácido alfa-(2-clorofenoxi)propiónico, ácido alfa-(p-sulfamilfenoxi)-n-butírico, ácido alfa-/3,4-dimetoxifenoxi)-n-pentanoico, ácido alfa-(3-metilfenoxi)-iso-valérico, ácido alfa-(4-dimetilaminofenoxi)-n-exanoico, ^{ácido} alfa-(2-metoxifenoxi)-n-decanoico, ácido alfa-(2,4-diclorofenoxi)-fenilacético, ácido alfa-(2-nitrofenoxi)-beta-fenilpropiónico, ácido alfa-(2-acetamidofenoxi)-gamma-fenilbutírico, ácido alfa-(2,4-dimetilfenoxi)-n-butírico, ácido alfa-(4-isopropilfenoxi)propiónico, ácido alfa-(3-bromofenoxi)-n-butí

25-

30.-

258322



rico, ácido alfa-(2-yodofenoxi)-fenilacético, ácido alfa-(2-etilamino-
fenoxi)-iso-valérico, ácido alfa-(2,5-dihidroxifenoxi)-isoixanoico,
ácido alfa-(4-hidroxifenoxi)propiónico, ácido alfa-fenoxi-iso-valéri-
co, ácido alfa-fenoxi-n-decanoico, ácido alfa-fenoxi-gamma-fenilbu-
5.- térico, ácido alfa-(2-bencilfenoxi)-n-butírico, ácido alfa-(2-tri-
fluorometilfenoxi)-propiónico y ácido alfa-(4-aminofenoxi)propiónico,
respectivamente, para producir los ácidos 6- $\sqrt{\text{alfa}}(2\text{-clorofenoxi})\text{pro}$
pionamido- $\sqrt{\text{penicilánico}}$, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(4\text{-sulfamilfenoxi})\text{-n-butiramido}$ - $\sqrt{\text{pe}}$
nicilánico, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(3,4\text{-dimetoxifenoxi})\text{-n-pentanoamido}$ - $\sqrt{\text{peniciláni}}$ -
10.- co, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(3\text{-metilfenoxi-iso-valeramido})$ - $\sqrt{\text{penicilánico}}$, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(4\text{-}$
dimetilaminofenoxi)-n-exanoamido- $\sqrt{\text{penicilánico}}$, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(2\text{-metoxifenoxi})$ -
n-decanoamido- $\sqrt{\text{penicilánico}}$, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(2,4\text{-diclorofenoxi})\text{fenilaceta}$ -
mido- $\sqrt{\text{penicilánico}}$, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(2\text{-nitrofenoxi})\text{beta-fenilpropionamido}$ - $\sqrt{\text{pe}}$
nicilánico, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(2\text{-acetamidofenoxi})\text{-gamma-fenilbutiramido}$ - $\sqrt{\text{pe}}$
15.- nicilánico, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(2,4\text{-dimetilfenoxi})\text{-n-butiramido}$ - $\sqrt{\text{penicilánico}}$,
6- $\sqrt{\text{alfa}}(4\text{-isopropilfenoxi})\text{-propionamido}$ - $\sqrt{\text{penicilánico}}$, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(3\text{-}$
bromofenoxi)-n-butiramido- $\sqrt{\text{penicilánico}}$, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(2\text{-yodofenoxi})\text{fenila}$
cetamido- $\sqrt{\text{penicilánico}}$, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(2\text{-etilaminofenoxi})\text{-iso-valeramido}$ - $\sqrt{\text{pe}}$
nicilánico, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(2,5\text{-dihidroxifenoxi})\text{-iso-exanoamido}$ - $\sqrt{\text{peniciláni}}$ -
20.- nico, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(4\text{-hidroxifenoxi})\text{propionamido}$ - $\sqrt{\text{penicilánico}}$, 6- $\sqrt{\text{alfa}}$ -
fenoxi-iso-valeramido- $\sqrt{\text{penicilánico}}$, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(2\text{-fenoxi-n-decanoamido})$ -
 $\sqrt{\text{penicilánico}}$, 6-(alfa-fenoxi-gamma-fenilbutiramido)- $\sqrt{\text{penicilánico}}$, 6-
 $\sqrt{\text{alfa}}(2\text{-bencilfenoxi})\text{-n-butiramido}$ - $\sqrt{\text{penicilánico}}$, 6- $\sqrt{\text{alfa}}(2\text{-trifluo}$
rometilfenoxi)propionamido- $\sqrt{\text{penicilánico}}$ y 6- $\sqrt{\text{alfa}}(4\text{-aminofenoxi})$
25.- propionamido- $\sqrt{\text{penicilánico}}$, respectivamente, que fueron aislados en
forma de sus sales potásicas sólidas solubles en agua y resultaron
inhibir al Staph.aureus Smiyh a una concentración del 0,001% por peso.

Ejemplo 11

En el procedimiento del Ejemplo 1, se substituyó el ácido al-
30.- fafenoxipropiónico por 0,10 m-g de ácido alfa-(2-cloro-4-fenilfenoxi)-

258322



- 5.- propiónico, ácido alfa-(4-clorofenoxi) propiónico, ácido alfa-(4-aminofenoxi)propiónico, ácido alfa-(4-amino-3-trifluorometilfenoxi)-propiónico, ácido alfa-(o-metoxifenoxi)propiónico y ácido alfa-(m-metoxifenoxi)propiónico, respectivamente, para producir los ácidos
- 6- α -(2-cloro-4-fenilfenoxi)-propionamido- β -penicilánico, 6- α -(4-clorofenoxi)-propionamido- β -penicilánico, 6- α -(4-aminofenoxi)-propionamido- β -penicilánico, 6-(alfa-(4-amino-3-trifluorometilfenoxi)-propionamido- β -penicilánico, 6- α -(o-metoxifenoxi)-propionamido- β -penicilánico y 6- α -m-metoxifenoxi)-propionamido- β -penicilánico,
- 10.- respectivamente, que fueron aislados en forma de sus sales sólidas potásicas solubles en agua y resultaron inhibir al Staph. aureus Smith a una concentración del 0.001% por peso.

Ejemplo 12

- 15.- Se preparó ácido 6-(alfa-fenoxipropionamido)-penicilánico mediante la directa acilación de un caldo de fermentación (cerveza), seguido del aislamiento del mismo de la penicilina en forma de su sal potásica. Así, se llevó a cabo una fermentación aeróbica sumergida de Penicillium chrysogenum de acuerdo con los métodos generales para la producción de penicilina G, a excepción de la omisión de la
- 20.- habitual adición de ácido fenilacético como precursor. Al final de la fermentación se filtró el caldo y se ajustó su pH a 7,5 con un 10% de hidróxido sódico. Después de enfriar el caldo filtrado a unos 10-20°C, se añadieron con agitación 5 moléculas-gramo de cloruro de alfa-fenoxipropionilo por cada molécula-gramo de ácido 6-aminopenicilánico contenida en aquel, determinado mediante análisis.
- 25.- El cloruro de fenoxipropionilo fué añadido en forma de solución al 5% en acetona, es decir aproximadamente 0,0031 m-g de cloruro ácido por ml. El pH descendió durante la adición de cloruro de alfa-fenoxipropionilo y, por consiguiente, se mantuvo bajo el ritmo de tal
- 30.- adición, lo suficiente para permitir el mantenimiento del pH a 7,5

258322



1957

- 5.- mediante la adición de un 10% de hidróxido sódico. Luego seagitó la mezcla reactiva a 10-20°C durante 30 minutos más. Se supuso completada la reacción cuando el pH permaneció constante, lo cual requirió de 10 a 15 minutos aproximadamente. Para evitar la contaminación con penicilinas ácido-lábiles presentes en el caldo, éstas fueron destruidas descendiendo luego el pH de la mezcla reactiva a un valor 2 durante 30 minutos antes del subsiguiente extractado con disolvente (el mismo resultado pudo obtenerse tambien filtrando originalmente el caldo a un pH 2 y manteniéndolo así durante 30 minutos). La
- 10.- mezcla reactiva acidulada, fué extractada con medio volumen de metil isobutil cetona durante 20 minutos y la metil isobutil cetona conteniendo el deseado ácido 6-(alfa-fenoxipropionamido)-penicilánico fué separada y filtrada para obtener un reluciente disolvente de una fase acuosa separada. Esta penicilina ácida presente en el disolvente fué
- 15.- luego convertida en su sal potásica removiendo vigorosamente la solución de metil isobutil cetona con un 5% por volumen de acetato potásico acuoso de un peso específico de 1.30, al tiempo que se enfriaba a una temperatura de 5 a 10°C. La cristalización del producto, 6-(alfa-fenoxipropionamido)-penicilanato potásico, empezó casi inmediatamente y despues de una hora se recogió el producto de la cristalización por filtración, se lavó sucesivamente con metil isobutil cetona, butanol seco y acetona y resultó ser un potente sólido cristalino blanco.
- 20.-

- 25.- En numerosos pruebas según este procedimiento, la eficacia de la fase de activación, fué en general alrededor del 80 %, quedando el resto del ácido 6-amino-penicilánico en un caldo consumido. El grado de actividad de caldo de activación a penicilina cruda fué del 77%. Sobre una base gramo-molecular, se produjo 0,64 moléculas-gramo de la nueva penicilina por molécula-gramo de ácido 6-amino-penicilánico presente en el caldo. Así en una serie de pruebas, se
- 30.- produjeron 11,9 kg. de penicilina cruda con 5.500 galones de caldo.



Ejemplo 13 ²⁵⁸³²²

- 5.- A una mezcla de un litro de agua y 100 ml de acetona se añadieron 105 g (1,25 m-g) de bicarbonato sódico. Después de remover durante una hora en un baño de hielo, se añadieron 54 g (0,25 m-g) de ácido 6-aminopenicilánico. Esta mezcla fué removida durante 30 minutos en un baño de hielo y luego se añadió a gotas durante 30 minutos con vigoroso removido a una temperatura máxima de 10°C una solución de cloruro de 2-fenoxipropionilo (68,8 g, 0,375 m-g) en 100 ml de acetona. Se agregó metil isobutil cetona (400 ml) y se continuó el
- 10.- vigoroso removido durante cinco minutos. Después de separar y descartar la metil isobutil cetona, se extrajo la capa acuosa con porciones de 250 ml de metil isobutil cetona, que también se desecharon. La capa acuosa fué enfriada, acidulada a un pH 2 con SO_4H_2 en un 40 % en un baño de hielo y extractada con un total de 800 ml de metil isobutil cetona. Los extractos disolventes combinados que contenían el
- 15.- producto, ácido 6-(alfa-fenoxipropionamido)-penicilánico, fueron secados sobre sulfato sódico anhidro durante dos horas en un baño de hielo y filtrados. Luego se convirtió el producto en su sal potásica mediante la adición de 100 ml de 2-etilhexanoato potásico en n-butanol a un
- 20.- 50%, para precipitar 67 g de sal potásica cristalina del producto.

Ejemplo 14

- 25.- Se preparó 6-(alfa-fenoxibutiramido)-penicilinato potásico (la sal potásica del ácido 6-(alfa-fenoxibutiramido)-penicilánico) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando ácido 6-aminopenicilánico (21,6 g, 0,1 m-g) en 100 ml de agua y suficiente trietilamina para disolver, ácido 2-fenoxibutírico (18 g, 0,1 m-g) en 80 ml de p-dioxano y 20 ml de acetona pura y 13,7 ml de cloroformato de isobutilo. Se obtuvieron 10,3 g del producto, con p.f. 175-197°C con descomposición (oscurecido a 170°C) que era muy soluble en agua, contenía la estructura beta-láctam revelada por análisis infrarrojo, in-
- 30.-



258322

hibió al Staph Aureus Smith a una concentración de 0,05 mcg/ml y exhibió contra el Staph. aureus Smith tras su inyección intramuscular en ratones, un CD_{50} de 1,1 mgm/kg ($C_{18}H_{21}N_2O_5$ SK: Calculado, C, 51, 8; H, 5,1. Observado, C, 51,1; H, 5,49.

5.-

Ejemplo 15

Se preparó 6- α -(2,5-diclorofenoxi)propionamido- β -penicilinato potásico de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 1 usando ácido alfa-(2,5-diclorofenoxi)propiónico (0,1 m-g, 23,5 g) en 160 ml de dimetilformamida y 14 ml de trietilamina, ácido 6-aminopenicilánico (0,1 m-g, 21,6 g) en 160 ml de agua y 14 ml de trietilamina y clorofornato de isobutilo (0,1 m-g, 13,7 g). Se obtuvieron 21,5 g de producto, con p.f. de 200-204°C con descomposición (que oscurece por encima de 190°C) en forma de sólido que resultó ser muy soluble en agua, contener la estructura beta-láctam revelada por análisis infrarrojo, inhibir al Staph. aureus Smith a una concentración de 0,05 mcg/ml y exhibió contra el Staph. aureus Smith, tras su administración por inyección intramuscular en ratones, un CD_{50} de 2,5 mgm/kg.

10.-

15.-

Ejemplo 16

Se preparó 6- α -(p-acetamidofenoxi)propionamido- β -penicilinato potásico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 31 g (0,15 m-g) de ácido alfa(p-acetamidofenoxi)-propiónico y obtenido en forma de 27,7 g de sólido de p.f. a 211-215°C con descomposición al ponerse en una fase de rápido calentamiento a 200°C, resultando ser muy soluble en agua, contener la estructura beta-láctam revelada mediante análisis infrarrojo, inhibir al Staph. Aureus Smith a una concentración de 0,4 mcg/ml y exhibir contra dicho estafilococo, tras su inyección intramuscular en ratones, un CD_{50} de 6,4 mgm/kg. ($C_{19}H_{22}N_3O_6$ SK: Calculado, C: 50,95; H: 4,70. Observado: C: 50,12; H: 5,21). Se obtuvo una producción adicional de 15,9 g añadiendo más

20.-

25.-

30.-

258322



acetona a la mezcla de metil isobutil cetona y un 50 % de 2-etilexanoato potásico de butanol. Esta fracción fundió a 223-226°C con descomposición, pero se observó alguna fusión iniciada a unos 214°C.

Ejemplo 17

- 5.- Se añadió cloruro de tionilo (30 ml) con bastante rapidez a la temperatura ambiente a una solución fría de 200 ml de kenceno, 1 ml de piridina y 21 g (0,0725 m-g) de ácido alfa-(2-bencil-4-clorofenoxi)propiónico y la mezcla fué refluida durante dos horas, separándose luego los disolventes por destilación al vacío hasta 100°C
- 10.- a 20 mm. El cloruro ácido residual fué enfriado y disuelto en 80 ml de acetona y añadido lentamente a una mezcla de 13 g (0.06 m-g de ácido 6-aminopenicilánico en 100 ml de agua conteniendo 12,6 g (0,15 m-g) de bicarbonato sódico y 20 ml de acetona. Procediendo de acuerdo con el Ejemplo 12, se obtuvieron 13,4 g de 6- α -(2-bencil-4-cloro
- 15.- fenoxi)propionamido- γ - penicilاناتo potásico, con punto de fusión a 230-231°C con descomposición, que era soluble en agua, contenía la estructura leta-láctam revelada por análisis infrarrojo, inhibía al Staph. aureus Smith a una concentración de 0,4 mcg/ml, exhibía contra este estafilococo, tras su inyección intramuscular, en ratones, un CD_{50} preliminar de 9 mg/kg, y fué inactivado solo en un 26% por un ácido de pH 2,5 bajo condiciones que descompusieron la bencilpenicilina en un grado superior al 96%, es decir, en 0,75 de ácido cítrico gramo-molecular para una hora a 37°C.
- 20.-

Ejemplo 18

- 25.- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2 usando ácido alfa-fenoxi caproico (p.f. 70-72°C, 13,70 g, 0,0659 m-g) en lugar del ácido alfa-(2,4-diclorofenoxi)propiónico. El producto, la sal potásica del ácido 6-(alfa-fenoxicaproamido)-penicilánico, fué recuperado dando una sal sólida amorfa que era muy soluble en agua, se descompuso
- 30.- al calentarse a unos 160°C, contenía la estructura beta-láctam reve-



258322

lada por análisis infrarrojo, inhibió al Staph. aureus Smith a una concentración de 0,4 mcg/ml, exhibió contra este estafilococo, con su inyección intramuscular en ratones, un CD_{50} preliminar de 4 mg/kg y fué solo inactivado en un 36% por un ácido de pH 2,5 bajo condiciones que descompusieron a la bencilpenicilina en una proporción superior al 96%, es decir en 0,75 de ácido cítrico-acuoso gramo-molecular para una hora a 37°C.

5.-

Ejemplo 19

Se usó ácido alfa-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)caproico (0,65 m-g, 17,6 g) en el procedimiento del Ejemplo 2 para producir ácido 6-[alfa-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)caproamido]-penicilánico que fué aislado en forma de su sal potásica como sólido esponjoso, amorfo e higroscópico que pesó 10,0 g, fundía a 105-108°C con descomposición, era soluble en agua, contenía el beta-láctam revelado por análisis infrarrojo, inhibía al Staph.aureus Smith a una concentración de 0,4 mcg/ml, exhibía contra dicho estafilococo tras su inyección intramuscular en ratones, un CD_{50} preliminar de 9/ mg/kg, era inactivado solamente en un 29% por 1 μ /ml de penicilinasa bajo unas condiciones en las que se inactivó a la bencilpenicilina en una proporción del 73% y fué sólo inactivado en un 55% por un ácido de pH 2,5 bajo unas condiciones que descompusieron a la bencilpenicilina en una proporción superior al 96%, es decir en 0,75 de ácido cítrico acuoso gramo-molecular durante una hora a 37°C.

10.-

15.-

20.-

Ejemplo 20

Se usó ácido alfa-fenoxi-n-valérico (0,1 m-g, 19,4 ml) en el procedimiento del Ejemplo 2 a una escala de 0,1 m-g, empleándose metil isobutil cetona como disolvente de extractado para producir ácido 6-(alfa-fenoxivaleramido)-penicilánico, que fué aislado en su sal potásica en forma de sólido de un peso de 17,7 g, con p.f. a 170-175°C con descomposición. Esta sal era soluble en agua, contenía la

25.-

30.-

258322



5.-

estructura beta-láctam revelada por análisis infrarrojo, inhibió al Staph. aureus Smith a una concentración de 0,4 mcg/ml, exhibía contra dicho estafilococo, tras su inyección intramuscular en ratones, un CD_{50} de 3,7 mg/kg, era solo inactivada en un 30% por 1 μ /ml de penicilinas bajo unas condiciones que inactivaron a la bencilpenicilina en la proporción de un 73% y fué inactivada solamente en un 13% por un ácido de pH 2,5 bajo unas condiciones que descompusieron a la bencilpenicilina en unas proporciones superiores al 96%, es decir en un 0,75 de ácido cítrico acuoso gramo-molecular durante una hora a 37°C.

10.-

Ejemplo 21

15.-

20.-

25.-

Se preparó 6-(alfa-(2,4,6-triclorofenoxi)propionamido)-penicilinato potásico a partir del ácido alfa-(2,4,6-triclorofenoxi) propiónico (0,1 m-g, 27 g) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 y se recuperó en forma de sólido cristalino, 4,9 g, p.f. 163-165°C con descomposición (oscurece lentamente por encima de 140°C). El producto era soluble en agua, contenía la estructura beta-láctam revelada por análisis infrarrojo, inhibía al Staph. aureus Smith a una concentración de 0,4 mcg/ml, exhibía contra dicho estafilococo, tras su inyección intramuscular en ratones, un CD_{50} preliminar de 9 mg/kg, fué inactivada solo en un 37% por 1 μ /ml de penicilinas bajo unas condiciones que inactivaron a la bencilpenicilina en unas proporciones del 58% y solo resultó inactivado en un 27% por un ácido de pH 2,5 bajo unas condiciones que descompusieron a la bencilpenicilina en unas proporciones superiores al 96%, es decir en 0,75 de ácido cítrico acuoso gramo-molecular durante una hora a 37°C ($C_{17}H_{16}Cl_3KN_2O_5$: Calculado: C, 40,3; H, 3,19. Observado: C, 40,8; H, 3,55).

30.-

Ejemplo 22

Se preparó 6-(alfa-(p-metoxifenoxi)propionamido)-penicilinato potásico a partir de 19,6 g (0,1 m-g) de ácido alfa-(p-metoxifenoxi) propiónico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 y se recuperó



258322

23

- 5.- en forma de sólido blanco cristalino, 14,6 g, con p.f. de 211-214°C con descomposición, oscureciéndose por encima de 208°C. El producto era soluble en agua, contenía la estructura beta-láctam revelada por análisis infrarrojo, inhibía el Staph. aureus Smith a una concentración de 0,1 mcg/ml, exhibía contra dicho estafilococo, tras su inyección intramuscular en ratones, un CD_{50} preliminar de 1,9 mg/kg, fué inactivado solamente en un 23% por 1 μ /ml de penicilanaso bajo unas condiciones que inactivaron a la bencilpenicilina en una proporción del 58% y solo resultó inactivado en un 2% por un ácido de pH
- 10.- 2,5 bajo unas condiciones que descompusieron a la bencilpenicilina en una proporción superior al 96%, es decir en 0,75 de ácido cítrico gramo-molecular durante una hora a 37°C ($C_{18}H_{21}KN_2O_6S$: Calculado: C, 49,9; H, 4,90. Observado: C, 49,66; H, 5,10.

Ejemplo 23

- 15.- Se empleó ácido alfa-(m-trifluorometilfenoxi)propiónico (0,1 m-g, 23,4 g) en el procedimiento del Ejemplo 2 en una escala de 0,1 m-g para producir ácido 6- α -(3-trifluorometilfenoxi) propionamido- γ -penicilánico que fué aislado en su sal potásica en forma de un sólido blanco que pesó 11,0 g, fundió a 188-190°C con descomposición,
- 20.- contenía la estructura beta-láctam revelada por análisis infrarrojo, inhibió al Staph. aureus Smith a una concentración de 0,1 mcg/ml y exhibió contra dicho estafilococo, tras su inyección intramuscular a ratones, un CD_{50} preliminar de 1,8 mg/kg.

Ejemplo 24

- 25.- Se empleó ácido alfa-(p-nitrofenoxi)propiónico (0,1 m-g 22,1 g) en el procedimiento del Ejemplo 2 en una escala de 0,1 m-g para producir ácido 6- α -(4-nitrofenoxi)propionamido- γ -penicilánico, que fué aislado en su sal potásica en forma de un sólido que pesó 31,8 g, fundió a 202-203°C con descomposición, contenía la estructura beta-láctam revelada por análisis infrarrojo e inhibió al Staph. aureus
- 30.- Smith a una concentración de 0,8 mcg/ml.

25802

23



Ejemplo 25

5.- Se preparó 6- α -(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propionamido- γ -penicilinato potásico partiendo de 22,9 g (0,1 m-g) de ácido α -(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propiónico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 y se recuperó en forma de sólido blanco cristalino, 14,8 g, con p.f. de 210-213°C con descomposición (oscureciéndose por encima de 200°C). El producto era soluble en agua, contenía la estructura beta-láctam revelada por análisis infrarrojo e inhibía al Staph. aureus Smith a una concentración de 1,6 mcg/ml. (C₁₉H₂₂Cl₂N₂O₅S: Calculado: C, 49,0; H, 4,77. Observado: C, 48,78; H, 4,90).

Ejemplo 26

15.- Se prepararon las sales potásicas de los ácidos 6- α -(2,4-dibromofenoxi)-propionamido- γ -penicilánico, 6- α -(2,-n-pentilfenoxi)-propionamido- γ -penicilánico, 6- α -(2,6-dimetoxifenoxi)-propionamido- γ -penicilánico, 6- α -(2,3,4,5,6-pentaclorofenoxi)-propionamido- γ -penicilánico y 6- α -(4-nitro-3-trifluoremetil-fenoxi)propionamido- γ -penicilánico de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1, se aislaron en forma de sólidos incoloros y resultaron ser solubles en agua e inhibir al Staph. aureus Smith a las siguientes concentraciones en mcg/ml, respectivamente: 0,05, 0,4, 3,1, 0,1 y 0,2.

Ejemplo 27

25.- Se preparó 6- α -(p-cicloexilfenoxi)propionamido- γ -penicilinato potásico a partir del ácido α -(p-cicloexilfenoxi)-propiónico (30 g, 0,121 m-g) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16 y resultó con un peso de 37 g, con p.f. de 230-231°C con descomposición conteniendo la estructura beta-láctam/revelada por análisis infrarrojo e inhibiendo al Staph. aureus Smith a una concentración de 0,4 mcg/ml.

Ejemplo 28

30.- Se preparó 6- α -(3,5-dimetilfenoxi)propionamido- γ -penicilinato potásico de acuerdo con el Ejemplo 2 a partir de 19,4 g, (0,1 m-g)

258322



de ácido alfa-(3,5-dimetilfenoxi)propiónico y se recuperó en forma de material blanco cristalino, 21,5 g, p.f. 220,222°C, que contenía la estructura beta-láctam revelada por análisis infrarrojo e inhibía al Staph.aureus Smith a una concentración de 0,1 mcg/ml.

5.-

Ejemplo 29

Los dos diastereoisómeros del ácido 6-(alfa-fenoxipropionamido)-penicilánico fueron preparados en forma de sus sales potásicas redisolviendo ácido racémico alfa-fenoxipropiónico con el empleo de yohimbina, convirtiendo los dextro y levo-isómeros del ácido en los correspondientes cloruros ácidos y haciendo reaccionar luego cada isómero con ácido 6-aminopenicilánico obtenido de un caldo de fermentación. Esta redisolución se efectuó según el método de E.Fourneau y G. Sandulesco, Boletín de la Soc., Chim., Ser 4, 31, 988-990 (1922). Los productos finales fueron arbitrariamente denominados como isómeros alfa y beta, derivándose el primero del ácido dextro-alfa-fenoxipropiónico y el segundo del ácido levo-alfa-fenoxipropiónico.

10.-

15.-

Ejemplo 30

El ácido dextro-alfa-fenoxipropiónico (83,31 g, 0,5 m-g) $[\alpha]_D^{24} = + 40^\circ$, c = 1, (C₂H₅OH) en 500 ml de dioxano puro y 200 ml de acetona fué convertido, mediante reacción con 70 g de clorofornato de isobutilo y 57 ml de trietilamina y 108 g (0,5 m-g) de ácido 6-aminopenicilánico en 700 ml de agua y suficiente trietilamina para disolver, en el isómero alfa del 6-(alfa-fenoxipropionamido)-penicilato potásico, 134 g, $[\alpha]_D^{24} = + 250^\circ$ (1% en agua) con p.f. de 240-241°C con descomposición. La recristalización de 100 g a partir de 1 litro de n-butanol y 200 ml de agua produjo 61 g de material con $[\alpha]_D^{24} = + 251^\circ$, 1% en agua y su descomposición al calentarse a 236-237°C.

20.-

25.-

30.-

Una obtención adicional de 22 g de sal cristalina tenía $[\alpha]$ -

258322²³



$\alpha_D^{24} = + 251^\circ$ (1% en agua) y se descompuso a 230-231° C. Ambas obtenciones se manifestaron activas contra el S. lutea y el Staph. aureus.

Ejemplo 31

5.-

Mediante el procedimiento del Ejemplo 29 a una escala de 0,026 m-g, se convirtió el ácido levo-alfa-fenoxipropiónico (4,3 g $\alpha_D^{23,5} = - 39,5^\circ$, c = 1 en C₂H₅OH) en el isómero beta del 6-(alfa-fenoxipropionamido)-penicilanato potásico y se recristalizó (6 g de 100 ml de n-butanol y 20 ml de agua) para producir 4,75 g de sal que exhibía un $\alpha_D = + 218^\circ$, 1% en agua.

10.-

El isómero beta pudo aislarse también en forma pura a partir de sólidos preparados mediante acilación de caldos en los que se hallaba presente en una proporción de 70:30 mediante repetidas recristalizaciones con n-butanol-agua. Así, se recristalizaron 500 g a partir de 3,1 litros de n-butanol y 900 ml de agua para producir 200 g ($\alpha_D^{25} = + 218^\circ$, 1% en agua, punto de descomposición 242-243°C).

15.-

Una segunda recristalización produjo 125 g ($\alpha_D = + 218-221^\circ$, 1% en agua, punto de descomposición 245-245°C). (C₁₇H₁₉N₂O₅SK: Calculado, C, 50,73; H, 4,76; N, 6,96. Observado: C, 50,65; H, 4,83; N, 6,82; H₂O, ninguna). Una tercera recristalización produjo 73 g ($\alpha_D^{24} = + 220^\circ$, 1% en agua, punto de descomposición 239-240°C).

20.-

Se efectuaron estudios sobre los diastereoisómeros obtenidos de las reacciones de ácido dextro y levo-alfa-fenoxipropiónico con ácido 6-aminopenicilánico, así como sobre una mezcla de los dos diastereoisómeros representando un lote típico producido mediante acilación de caldos con cloruro ácido racémico. Los diastereoisómeros separados se designan por "isómero alfa" e "isómero beta" respectivamente y la mezcla de isómero se designa por "mezcla". Se efectuaron comparaciones de esos materiales con la penicilinaV. Todas fueron en forma de sales potásicas.

25.-

30.-

25.8322



5.- (1) Se determinaron las proporciones de inactivación del 6-(alfa-fenoxipropionamido)penicilinato potásico (mezcla) (la sal potásica del ácido 6-(alfa-fenoxipropionamido)-penicilánico, penicilina G y penicilina V mediante la penicilinas del Bacillus cereus y se observó que el 6-(alfa-fenoxipropionamido)-penicilinato potásico (mezcla) era considerablemente más resistente a la penicilinas del B. cereus que la penicilina V o G.

10.- (2) Se comparó la estabilidad del 6-(alfa-fenoxipropionamido)-penicilinato potásico (mezcla) con las penicilinas V y G a tres temperaturas. Las penicilinas fueron disueltas en 0.02M de amortiguador de citrato a pH 2 y pH 3 y el porcentaje de decrecimiento de actividad de muestras mantenidas a 5, 25 y 37°C se determinó mediante ensayos de placa. Se observó que el 6-(alfa-fenoxipropionamido)-penicilinato potásico (mezcla) y la penicilina V tienen una estabilidad ácido esencialmente equivalente, siendo ambos considerablemente más estables que la penicilina G.

15.- (3) Se efectuaron pruebas de protección animal comparativas usando al Staphylococcus aureus (Smith) como organismo infectante. Los antibióticos fueron administrados intramuscularmente en el momento de la infección y se determinó la cantidad de antibiótico necesaria para curar a la mitad de los animales (CD₅₀). Los resultados fueron los siguientes:

20.-

<u>Penicilina</u>	<u>CD₅₀ (mg/kg)</u>
Isómero alfa	0,85
Isómero beta	0,35
"Mezcla"	0,18
Penicilina V	0,64
Penicilina G	0,60

25.-

30.- Hecha la descripción precedente hemos de añadir que los detalles de realización que han sido expuestos, pueden variar sin que

258322

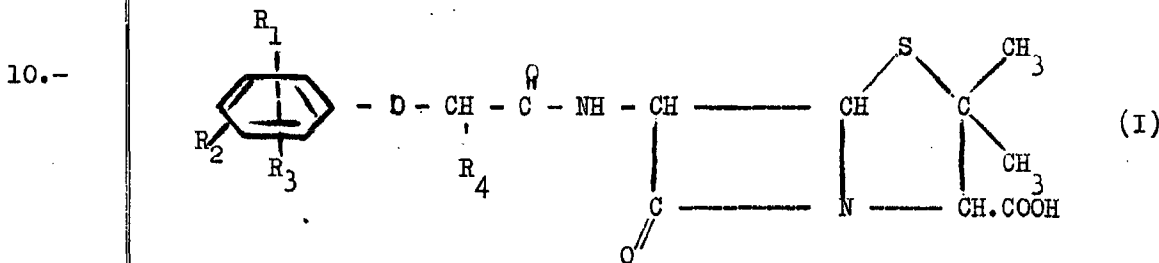


por ello cambien la esencia de la invención que es la que se des-
prende de los párrafos anteriores y la que se desprende de la siguien-
te

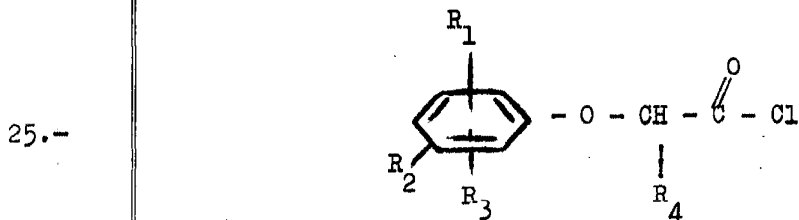
N O T A

5.- En resumen: La Patente de Invención cuyo Registro se solici-
ta recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

1.- Proceso para la preparación de ácidos de la fórmula ge-
neral:



15.- y sales atóxicas de los mismos, caracterizado porque, R_1 , R_2 y R_3 son
iguales o diferentes y cada una es un átomo de hidrógeno o un grupo
nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alcanoi-
lamino inferior, alquilo inferior, cloro, bromo, yodo, alcoxi inferior
hidroxi, sulfamilo, bencilo, cicloexilo, fenilo o trifluorometilo, y
 R_4 es un grupo alquilo inferior o fenilo o un grupo fenilalquilo con-
teniendo no más de diez átomos de carbono y caracterizado dicho pro-
ceso porque se pone en reacción al ácido 6-aminopenicilánico o a una
20.- sal neutra del mismo, con un cloruro ácido de la fórmula general.



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados dados antes, o con
un equivalente funcional de los mismos como agente acilador para un
grupo amino primario.

30.- 2.- Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque

25 83 22 23



R_1 , R_2 y R_3 son átomos de hidrógeno y R_4 es un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

5.-

3.- Proceso según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el equivalente funcional del cloruro ácido se obtiene mezclando el correspondiente ácido con cloroformato de isobutilo y una amina terciaria en un disolvente anhidro inerte y mezclable con agua.

10.-

4.- Proceso según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque el cloruro ácido o su equivalente funcional es puesto en reacción directamente en una solución acuosa con el ácido 6-aminopenicilánico.

15.-

5.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se disuelven ácido alfa-fenoxipropiónico, trietilamina y cloroformato de isobutilo en dioxano y se añade lentamente una solución de ácido 6-aminopenicilánico, siendo enfriada la solución a una temperatura inferior a 10°C y removida durante varios minutos para formar ácido 6-(alfa-fenoxipropionamido)-penicilánico.

20.-

6.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se remueven ácido alfa-(2,4-diclorofenoxi)-n-butírico, trietilamina y cloroformato de isobutilo en dioxano y se añade lentamente una solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico con refrigeración y remoción para formar ácido 6-[alfa-(2,4-diclorofenoxi)-n-butiramido]-penicilánico.

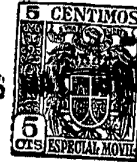
25.-

7.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se prepara una solución fría de ácido alfa-fenoxifenilacético, trietilamina y cloroformato de isobutilo en dioxano y se añade lentamente con remoción una solución de ácido 6-aminopenicilánico con remoción durante varios minutos para formar ácido 6-(alfa-fenoxifenilacetamido)penicilánico.

30.-

8.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se prepara una solución fría de ácido alfa-(p-terciario-butilfenoxi)-

25 83 22²³



propiónico, trietilamina y cloroformato de isobutilo en dioxano y seguidamente se añade con removido una solución fría de ácido 6-aminopenicilánico para formar ácido 6- $\sqrt{\text{alfa-(p-terciario-butilfenoxi)-propionamido}}$ -penicilánico.

5.-

9.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se remueven ácido alfa-(2,4-diclorofenoxi)propiónico, trietilamina y cloroformato de isobutilo en dioxano y se añade lentamente una solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico con enfriamiento y removido para formar ácido 6- $\sqrt{\text{alfa-(2,4-diclorofenoxi)propionamido}}$ -penicilánico.

10.-

10.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se remueve ácido 2 alfa-(2,4-diisoamilfenoxi)-n-butírico, trietilamina y cloroformato de isobutilo en dioxano y se añade lentamente con removido y refrigeración una solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico para formar ácido 6- $\sqrt{\text{alfa-(2,4-diisoamilfenoxi)-n-butiramido}}$ -penicilánico.

15.-

11.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se remueven ácido alfa-(4-trifluorometilfenoxi)-n-butírico, trietilamina y cloroformato de isobutilo en dioxano y se añade lentamente, con refrigeración y removido, una solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico para formar ácido 6- $\sqrt{\text{alfa-(4-trifluorometilfenoxi)-n-butiramido}}$ -penicilánico.

20.-

12.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se remueven ácido alfa-fenoxi-gamma-fenilbutírico, trietilamina y cloroformato de isobutilo en dioxano y se añade lentamente, con refrigeración y removido, una solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico para formar ácido 6- $\sqrt{\text{alfa-fenoxi-gamma-fenilbutiramido}}$ -penicilánico.

25.-

13.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCESO PARA LA

30.-

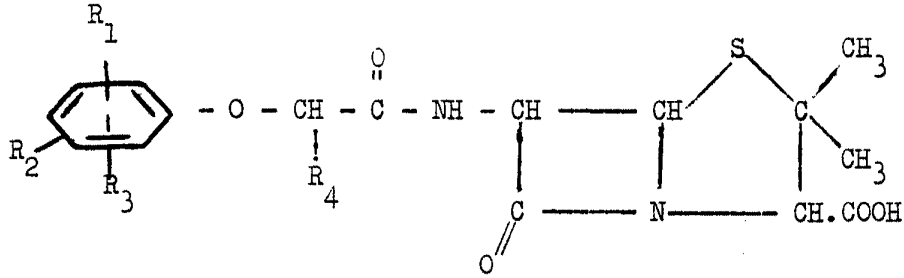
258322

23



PREPARACION DE ACIDOS DE LA FORMULA GENERAL:

5.-



Y SALES ATOXICAS DE LOS MISMOS"

Todo conforme queda descrito en la presente memoria que consta de veintisiete páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 de Mayo de 1.960

ALFONSO UNGRIA