

265 959



265 959

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña

a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCION por VEINTE años en España por:

"PROCESO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PENICILINAS".,

a favor de

BEECHAM RESEARCH LABORATORIES LIMITED, domiciliada en

Great West Road, Brentford, Middlesex, INGLATERRA,

Inventores: Frank Peter Doyle, y John Herbert Charles

Nayler, de nacionalidad britanica.

Prioridad: De las solicitudes de Patentes inglesas No.

11412/60 del 31-Marzo-1960, y No. 25049/60

del 18-Julio-1960.

265959



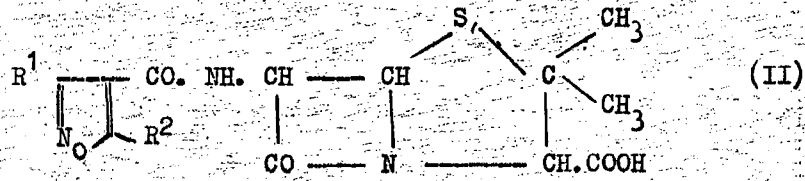
alquiltio, ariltio o aralquiltio, que pueden ser sustituidos, o un atomo halogeno, o R¹ o R² pueden formar parte de otro sistema ciclico sustituido o sin sustituir fundido al anillo que contiene Z.

5

Las sales son atoxicas e incluyen sales matolicas tales como el potasio sodico, de calcio y aluminio, sales amonicas y amonicas sustituidas, por ejemplo sales de aminas atoxicas tales como trialquilaminas, incluyendo trietilamina, procaina, dibenzilamina, N-bencil-beta-fenetilamina, 1-efenamina, N, N'-dibenciletilenodiamina, dehidroabietilamina, N, N'-bis-dehidroabietiletilenodiamina y otras aminas que han sido usadas para formar sales con la bencilpenicilina.

10

Una clase preferente de compuestos responde a la fórmula general:



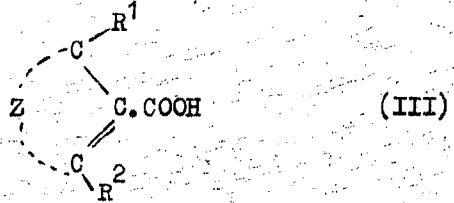
15

en la que R¹ y R² son iguales o diferentes, siendo cada una un grupo alquilo, arilo, acilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclico, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alquiltio, ariltio o aralquiltio que pueden ser sustituidos, o un átomo de halogeno. De esta clase, ofrecen un particular interes los compuestos en los que uno de los grupos R¹ y R² es un grupo fenilo sustituido o sin sustituir y el otro un grupo alquilo inferior.

20

La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de las nuevas penicilinas de la fórmula general (I) y sales atoxicas de las mismas, en el cual se pone en reacción el ácido 6-amino penicilánico o un licor que lo contenga, con un cloruro, bromuro, anhídrido o anhídrido mezclado ácidos derivados de un ácido carboxílico de la fórmula general

25



30

donde Z, R¹ y R² son como se definen anteriormente.

265959

22 MAR 1954



Un método de preparación de los compuestos de esta 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 un hidrocarbonilo terciario o amina alifática tal como la 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 de anhídrido mezclado se le agrega luego una solución fría de ácido 6-aminopenicilánico e hidrocarbonilamina terciaria, por ejemplo trietilamina, en un disolvente tal como agua, por ejemplo, para formar la sal amónica sustituida del producto deseado. Si se desea, la mezcla puede extractarse luego a un pH alcalino con un disolvente inmezclable con agua tal como éter, para separar los materiales iniciales no reaccionados. El producto en la fase acuosa es convertido luego en el ácido libre, preferiblemente en frío bajo una capa de éter mediante la adición de ácido mineral diluido. El ácido libre es extractado luego en un disolvente orgánico neutro e inmezclable con agua, tal como éter, y se lava el extracto con agua y se seca luego. El producto contenido en el extracto etérico en su forma de ácido libre es convertido luego en cualquier sal metálica o amina deseada mediante tratamiento con la base adecuada, por ejemplo, una amina libre tal como base de procaína o una solución de 2-etilexantoto potásico en n-butanol seco. Estas sales son insolubles ordinariamente en disolventes tales como el éter y pueden recuperarse en forma pura mediante simple filtración.

Otro modo de preparación de una solución etérica de la forma ácida de un compuesto de la presente invención comprende la preparación de una solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico y bicarbonato sódico y la adición ulterior del cloruro ácido. Seguidamente se extracta la mezcla con éter para separar los materiales iniciales no reaccionados o hidrolizados. Luego se acidifica la solución y se extracta la for

265959

22 MAR



5 ma de ácido libre del producto en éter. Este extracto etérico es se-
do, por ejemplo, con sulfato sódico anhidro, y el agente secante es re-
tirado quedando una solución etérica seca de la que se aísla fácilmen-
te el producto, preferiblemente en forma de una sal insoluble en éter,
tal como la sal potásica. Este procedimiento se emplea cuando el cloru-
ro ácido reacciona con una amina primaria más rápidamente que con agua,
según determinación mediante simple ensayo. En este procedimiento pue-
de sustituirse el cloruro ácido por una cantidad equigramomolecular del
10 correspondiente bromuro o anhídrido ácidos. En el caso en que el cloru-
ro ácido reacciona más rápidamente con agua que con el ácido 6-aminope-
nicilánico, es necesario usar condiciones anhidras. Así, el ácido 6-
aminopenicilánico y la trietilamina se mezclan con un disolvente anhi-
dro, por ejemplo, acetona, cloroformo o dicloruro de metileno y segui-
damente se agrega el cloruro ácido en el mismo disolvente. Luego se
15 acidifica 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 la capa de bicarbonato acuoso, concentrándose para aislar
la sal sódica o potásica de la penicilina.

20 Como algunas de las sustancias antibióticas obtenidas mediante
el proceso de esta invención son compuestos relativamente inestables
que experimentan fácilmente cambios químicos que tienen por resultado
la pérdida de actividad antibiótica, es deseable elegir condiciones
reactivas que sean lo suficientemente moderadas para evitar su descom-
posición. Naturalmente, las condiciones reactivas elegidas dependerán
25 en gran medida de la reactividad del reactivo químico que se emplee.
En muchos casos, ha de conseguirse un equilibrio entre el empleo de con-
diciones muy suaves para un período prolongado y el uso de unas condi-
ciones más energicas para un período de tiempo más corto, con la posi-
bilidad de descomponer parte de las sustancias antibióticas.

30 La temperatura elegida para el proceso de la presente invención
no deberá rebasar por regla general los 30°C y en muchos casos la tem-

265959



MAR 1951

peratura ambiente será la adecuada. Como debe evitarse el uso de condiciones acuosas fuertemente ácidas o alcalinas en el proceso de esta in ven ción, se ha observado la conveniencia de llevar a cabo aquél a un pH de 6 a 9, y esto pueda conseguirse fácilmente mediante el empleo de un amortiguador, por ejemplo una solución de bicarbonato sódico o un amortiguador de fosfato sódico. Además del empleo de medios acuosos para la reacción, incluyendo caldos de fermentación filtrados o soluciones acuosas de ácido 6-aminopenicilánico crudo, pueden utilizarse di sol ventes orgánicos, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, cloroformo, acetona, dicloruro de metileno, metil isobutil cetona y dic xano. Frecuentemente es muy satisfactorio el añadir una solución acuosa de una sal del ácido 6-aminopenicilánico a una solución del agente acilador en un disolvente inerte que sea mezclable con agua, tal como acetona o dimetilformamida. Naturalmente, es aconsejable una vigorosa agi tación cuando hay más de una fase presente, por ejemplo, fases sólida y líquida o dos fases líquidas.

Al terminar la reacción se aíslan los productos si se desea, mediante las técnicas empleadas con la bencilpenicilina y la fenoximetil penicilina. Así, el producto puede extractarse en éter dietilo o n-butanol a un pH ácido y recuperarse luego mediante liofilización o conversión a una sal insoluble en disolventes, como, por ejemplo, mediante neutralización con una solución en n-butanol de 2-etilexanoato sódico o potásico, o bien puede precipitarse el producto de una solución acuosa tal como 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 trietilamina, el producto se convierte en la forma de ácido libre y de ésta en otras sales de la manera empleada con la bencilpenicilina y otras penicilinas. Así, el cuidadoso tratamiento de tal compuesto de trietilamina en agua con hidróxido sódico lo convierte en la sal sódica y la trietilamina puede recu-

265959



perarse mediante extracción, 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 aminoras, por ejemplo, procaína, mediante reacción con la base amina. Las sales así formadas son aisladas mediante liofilización o, si el producto es insoluble, por filtración. Un método de aislamiento del producto en forma de sal potásica cristalina comprende su extracción a partir de una solución acuosa ácida (por ejemplo pH 2) en éter dietilo, el secado del éter y la adición de un equivalente por lo menos de una solución concentrada de 2-etilexanoato potásico en n-butanol seco. Se forma la sal potásica, que precipita generalmente en forma cristalina y se recoge por filtración o decantación.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En ellos, se han empleado esencialmente tres procedimientos diferentes de acilación, designados por Métodos A, B y C.

EJEMPLO I

Método A

4:6-dimetil-alfa-piron-5-il penicilina (sal sódica)

Se añadió lentamente una solución de cloruro de isodehidrocetilo (Salemink, Rec. Trav. chim., 1959, 78, 364) (7,5 g.) en cloroformo seco (60 ml.) a una mezcla helada y agitada de ácido 6-aminopenicilánico (8,64 g.), trietilamina (11 ml.) y cloroformo seco (60 ml.), agitándose luego la mezcla a la temperatura ambiente durante tres horas. Después de su concentración al vacío y a la temperatura ambiente, se agitó la mezcla con agua (120 ml.) y se separaron las capas. Se llevó la fase acuosa a un pH 7 mediante la adición de bicarbonato sódico y se lavó con éter (2 x 100 ml.) seguido de butanol (2 x 30 ml.). Seguidamente se cubrió con butanol (30 ml.) y se aciduló a un pH 3 con ácido N clorhídrico. Se separaron las capas y se extractó la fase acuosa con otras dos porciones de 20 ml. de butanol. Los combinados extractos de

265959



butanol (que en esta fase contenían el ácido penicilínico libre) fueron lavados con 25 ml. de agua y neutralizados luego con la adición de 20 ml. de una solución de bicarbonato sódico al 8 %, con vigorosa agitación. Se separaron las capas y se evaporó la fase acuosa a baja temperatura y presión, quedando la sal sódica impura de 4:6-dimetil-alfa-piron-5-il-penicilina en forma de sólido marrón higroscópico que fue secado finalmente en un desecador al vacío. Producción, 3,55 g.

El producto inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 5 mcg./ml.

EJEMPLO II

Método B

2:4:5-trifenil-3-furilpenicilina (sal sódica)

Durante 15 minutos se añadió una solución de 5,77 g. de cloruro de 2:4:5-trifenil-3-furilo en 95 ml. de acetona seca a una solución agitada de 3,46 g. de ácido 6-aminopenicilánico en 135 ml. de bicarbonato sódico acuoso al 3 % y 40 ml. de acetona. Se agitó la mezcla durante 4 horas y luego se filtró. El filtrado fué extractado con éter (2 x 150 ml.). Luego se cubrió la fase acuosa con 75 ml de éter y se llevó a un pH 2 mediante adición de ácido clorhídrico diluido. Se separaron las capas y se extractó la fase acuosa con otras dos porciones de 50 ml. de éter. Los extractos etéricos combinados (que en esta fase contenían al ácido penicilínico libre) fueron lavados con agua (3 x 25 ml.) y luego agitados con suficiente solución de bicarbonato sódico al 8 % para dar una fase acuosa neutra (pH 7). Se separó la capa acuosa neutra, se lavó con éter y se evaporó a temperatura y presión bajas. El residuo fue secado al vacío sobre pentóxido de fósforo quedando la sal sódica cruda de 2:4:5-trifenil-3-furilpenicilina en forma de polvo blanco (7,42 g). El ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra un patrón bencilpenicilínico indicó una pureza del 36 %.

El producto inhibió al Staph. Oxford a 5 mcg/ml., al Staph.1 a 25 mcg/ml., y al Staph.2 a 25 mcg/ml.



265959

El cloruro de 2:4:5-trifenil-3-furoilo usado en este ejemplo fue preparado mediante calentamiento del correspondiente ácido con cloruro de tionilo y una ínfima cantidad de piririna con eliminación del exceso de reactivo al vacío y cristalización del residuo a partir de petróleo ligero para dar agujas incoloras con pf. de 97-98°C.

EJEMPLO III

Método C

Preparación de 2,4-dimetoxi-3-quinóilil penicilina.

Se añadieron 5,8 ml. de trietilamina a una suspensión agitada de ácido 2,4-dimetoxiquinolona-3-carboxílico (4,66 g.) en 32 ml. de cloroformo seco, dando una solución amarilla clara. Esta solución fue enfriada a -20°C y tratada durante 5 minutos con una solución de 1,64 ml. de cloruro de tionilo y 6,5 ml. de cloroformo seco. La mezcla fue agitada durante 30 minutos a -20°C.

La resultante solución amarilla, conteniendo cloruro de 2,4-dimetoxiquinolona-3-carbonilo, fue añadida durante 10 minutos a una suspensión agitada de 4,33 g. de ácido 6-aminopenicilánico en 100 ml. de cloroformo seco conteniendo 2,9 ml. de trietilamina. Se agitó la mezcla durante 3 horas y se filtró luego. La solución fue evaporada a temperatura y presión bajas, dando un residuo marrón y de consistencia elástica que fue agitado con 40 ml. de agua y 150 ml. de éter.

El extracto etérico fue evaporado a temperatura y presión bajas dando un residuo sólido amarillo pálido de la sal trietilamina cruda de 2,4-dimetoxi-3-quinolilpenicilina (3,02 g.).

El ensayo colorimétrico con hidroxilamina contra un patrón de bencilpenicilina indicó una pureza aproximada del 39 %.

Inhibió al Staph. Oxford a una concentración de 12,5 mg/ml., al Staph. 1 bencilpenicilinoresistente a 25 mcg/ml, y al Staph. 2 bencilpenicilinoresistente a 50 mcg/ml.

Se preparó el ácido 2,4-dimetoxiquinolona-3-carboxílico, p.f.

2659592 MAR



151-153^a, mediante la acción de metóxido sódico metanólico sobre 2,4-dicloroquinolina-3-carboxilato etílico, seguido de saponificación.

5 La siguiente tabla enumera una serie de cloruros ácidos, cada uno de los cuales fué sometido a reacción con ácido 6-amino-penicilánico mediante el método indicado. Las actividades antibióticas contra tres razas diferentes de Staphylococcus están expresadas en forma de Concentraciones Inhibidoras Mínimas (M.I.C.). Al pié de la tabla se indican cifras correspondientes para la penicilina G a efectos comparativos. De las tres razas, sólo el Staph. Oxford es muy sensible a la penicilina G pero las otras tres razas son sensibles a muchas de las nuevas penicilinas. El Staph. 1 y el Staph. 2 son productores de penicilina.

10



265959

5

10

15

20

25

Cloruro Acido	Penicilina	Método	M.I.C (mcg/ml). de penicilina		
			Staph Oxfor	Staph 1	Staph. 2
2,4,5-trimetil-3-furoilo	2,4,5-trimetil-3-furoilo	B	0,6	-	-
4,5-dimetil-2-fenil-3-furoilo	4,5-dimetil-2-fenil-3-furoilo	A	1,25	6,0	5,0
4-bromo-2,5-dimetil-3-tienoilo	4-bromo-2,5-dimetil-3-tienoilo	A	0,6	62,5	62,5
2-carbetoxi-3,5-dimetil-pirrole-4-carbonilo	2-carbetoxi-3,5-dimetil-4-pirriilo	A	1,25	-	-
5-metil-3-fenilisoxazola-4-carbonilo	5-metil-3-fenil-4-isoxazolilo	B	0,25	1,25	1,25
3,5-difenilisoxazola-4-carbonilo	3,5-difenil-4-isoxazolilo	B	2,5	5,0	6,25
3-metil-5-fenilisoxazola-4-carbonilo	3-metil-5-fenil-4-isoxazolilo	B	0,1	1,25	1,25
3,5-dimetilisoxazola-4-carbonilo	3,5-dimetil-4-isoxazolilo	B	0,25	-	-
5-bencil-3-metilisoxazola-4-carbonilo	5-bencil-3-metil-4-isoxazolilo	B	0,5	-	-
3-metil-5-estirilisoxazola-4-carbonilo	3-metil-5-estiril-4-isoxazolilo	B	0,1	2,5	1,25
5-terc-butil-3-fenilisoxazola-4-carbonilo	5-terc-butil-3-fenil-4-isoxazolilo	B	15,0	12,5	12,5
5-(2-furil)-3-metilisoxazola-4-carbonilo	5-(2-furil)-3-metil-4-isoxazolilo	B	0,1	2,5	2,5



265959 22

Cloruro ácido	Penicilina	M.I.C. (mcg./ml.) de penicilina			
		Mé- to- do	Staph. Oxford	Staph. 1	Staph. 2
3-metil-5-(3',5'-dimetil-4'-isoxazolilo)isoxazola-4-carbonilo	3-metil-5-(3'5'-di- metil-4'-isoxazoli- lo)-4-isoxazolilo	B	1,25	2,5	5,0
3-metil-5-(2'-tienil)-isoxazola-4-carbonilo	3-metil-5-(2-tienil)- 4-isoxazolilo	B	0,25	1,25	1,25
3-(p-clorofenil)-5-metil-isoxazola-4-carbonilo	3-(p-clorofenil)-5- metil-4-isoxazoli- lo	B	0,02	0,5	0,25
5-(p-clorofenil)-3-metil-isoxazola-4-carbonilo	5-(p-clorofenil)-3- metil-4-isoxazoli- lo	B	0,02	0,5	0,25
3-metil-5-(o-nitrofenil)-isoxazola-4-carbonilo	3-metil-5-(o-nitro- fenil-4-isoxazolilo)	B	0,1	1,25	0,5
3-metil-5-metilmercaptoisoxazola-4-carbonilo	3-metil-5-metilmer- capto-4-isoxazolilo	A	0,2	-	-
1,3,5-trifenilpirazola-4-carbonilo	1,3,5-trifenil-4- pirazolilo	A	12,5	50,0	62,5
3,5-dimetil-1-fenilpirazola-4-carbonilo	3,5-dimetil-1-fenil- 4-pirazolilo	B	0,5	-	-
1,5-dimetil-3-fenilpirazola-4-carbonilo	1,5-dimetil-3-fenil- 4-pirazolilo	A	1,25	5,0	5,0
2,4-dicloro-6-metilpiridina-3-carbonilo	2,4-dicloro-6-metil- 3-piridilo	B	6,0	-	-
2,4-dimetoxi-6-metilpiridina-3-carbonilo	2,4-dimetoxi-6-metil- 3-piridilo	C	6,0	25,0	25,0
2-dietilamino-4,6-dimetilpirimidina-5-carbonilo	2-dietilamina-4,6-di- metil-5-pirimidilo	C	5,0	-	-

5

10

15

20

25



265959

5

10

15

20

Cloruro ácido	Penicilina	Mé- to- do.	M.I.C. (mcg/ml.) de penicilina		
			Staph. Oxford	Staph. 1	Staph. 2
4,6-dimetil-2-metoxi- pirimidina-5-carboni- lo	4,6-dimetil-2-metoxi- -5-pirimidilo	C	12,5	-	-
4,6-dimetoxipirimi- na-5-carbonilo	4,6-dimetoxi-5-piri- midilo	A	2,5	6,25	6,25
4-cloro-6-metoxipiri- midina-5-carbonilo	4-cloro-6-metoxi-5- pirimidilo	A	0,5	25,0	12,5
2-etilbenzofurano-3- carbonilo	2-etil-3-benzofurilo	B	0,1	-	-
1,2-dimetilindola-3- carbonilo	1,2-dimetil-3-indoli- lo	A	0,5	50,0	50,0
2,4-dicloroquinolina- 3-carbonilo	2,4-dicloro-3-quinol- lina	B	2,5	12,5	12,5
3-etoxi-2-metilquino- lina-4-carbonilo	3-etoxi-2-metil-4- quinilina	A	1,25	5,0	5,0
2-etil-3-metoxiquino- lina-4-carbonilo	2-etil-3-metoxi-4- quinolina	C	2,5	25,0	12,5
3,7-dimetoxicumarina- 4-carbonilo	3,7-dimetoxi-4-cuma- rinilo	A	0,6	15,0	12,5
acridina-9-carbonilo	9-acridilo	A	2,5	12,5	12,5
	penicilina G		0,005	50,0	50,0

26-5-959



EJEMPLO IV

Las siguientes penicilinas fueron preparadas por reacción de los ácidos citados con ácido 6-aminopenicilánico, por medio del cloruro ácido u otro producto intermedio adecuado de acuerdo con el procedimiento de los métodos A, B o C:

5

Acido

Penicilina

3-o-clorofenil-5-metil-
isoxazola-4-carboxílico

3-o-clorofenil-5-metil-
4-isoxazolilpenicilina

3-m-clorofenil-5-metil-
isoxazola-4-carboxílico

3-m-clorofenil-5-metil-
4-isoxazolilpenicilina

10

3-(2,4-diclorofenil)-5- metil-
lisoxazola-4-carboxílico

3-(2,4-diclorofenil)-5-
metil-4-isoxazolilpenicilina

3-(3,4-diclorofenil)-5- metil-
lisoxazola-4-carboxílico

3-(3,4-diclorofenil)-5-
metil-4-isoxazolilpenicilina

3-p-tolil-5-metilisoxazola-
-4-carboxílico

3-p-tolil-5-metil-4-iso-
xazolilpenicilina

15

3-o-nitrofenil-5-metil-
isoxazola-4-carboxílico

3-o-nitrofenil-5-metil-4-
isoxazolilpenicilina

3-m-nitrofenil-5-metil-
isoxazola-4-carboxílico

3-m-nitrofenil-5-metil-4-
isoxazolilpenicilina

3-p-nitrofenil-5-metil-
isoxazola-4-carboxílico

3-p-nitrofenil-5-metil-4-
isoxazolilpenicilina

20

3-p-bromofenil-5-metil-
isoxazola-4-carboxílico

3-p-bromofenil-5-metil-4-
isoxazolilpenicilina

3-p-fluorofenil-5-metil-
isoxazola-4-carboxílico

3-p-fluorofenil-5-metil-4-
isoxazolilpenicilina

3-p-metilsulfonilfenil-5-
metilisoxazola-4-carboxílico

3-p-metilsulfonilfenil-5-
metil-4-isoxazolilpenicilina

3-p-metoxifenil-5-metil-
isoxazola-4-carboxílico

3-p-metoxifenil-5-metil-4-
isoxazolilpenicilina

25

3-o-metoxifenil-5-metil-
isoxazola-4-carboxílico

3-o-metoxifenil-5-metil-4-
isoxazolilpenicilina

3-p-etoxifenil-5-metil-
isoxazola-4-carboxílico

3-p-etoxifenil-5-metil-4-
isoxazolilpenicilina

3-(3,4-dimetoxifenil)-5-
metilisoxazola-4-carboxílico

3-(3,4-dimetoxifenil)-5-
metil-4-isoxazolilpenicilina

30

3-p-dimetilaminofenil-5-
metilisoxazola-4-carboxílico

3-p-dimetilaminofenil-5-
metil-4-isoxazolilpenicilina

265959



22 MAR 1957

	3-metil-5-p-dimetilamino- fenilisoaxazola-4-carboxílico	3-metil-5-p-dimetilamino- fenil-4-isoaxazolilpenicilina
	3-metil-5-alfa-naftil- isoaxazola-4-carboxílico	3-metil-5-alfa-naftil-4- isoaxazolilpenicilina
	3-metil-5-beta-naftil- isoaxazola-4-carboxílico	3-metil-5-beta-naftil-4- isoaxazolilpenicilina
5	3-etil-5-fenilisoaxazola- 4-carboxílico	3-etil-5-fenil-4-isoxa- zolilpenicilina
	3-etil-5-p-clorofenil- isoaxazola-4-carboxílico	3-etil-5-p-clorofenil- 4-isoaxazolilpenicilina
	3-isopropil-5-fenil- isoaxazola-4-carboxílico	3-isopropil-5-fenil-4- isoaxazolilpenicilina
10	3-terc. butil-5-metil- isoaxazola-4-carboxílico	3-terc. butil-5-metil-4- isoaxazolilpenicilina
	3-metil-5-clicloexil- isoaxazola-4-carboxílico	3-metil-5-cicloexil-4- isoaxazolilpenicilina
	3-cicloexil-5-metil- isoaxazola-4-carboxílico	3-cicloexil-5-metil-4- isoaxazolilpenicilina
15	3-alfa-furil-5-metilisoaxazola- 4-carboxílico	3-alfa-furil-5-metil-5- isoaxazolilpenicilina
	3-alfa-tienil-5-metil- isoaxazola-4-carboxílico	3-alfa-tienil-5-metil-4- isoaxazolilpenicilina

EJEMPLO V

Las siguientes quinolilpenicilinas, fueron preparadas por reac-
 ción de los citados ácidos con el ácido 6-aminopenicilánico por medio
 del cloruro ácido u otro producto intermedio adecuado de acuerdo con
 el procedimiento de los Métodos A, B o C:

<u>Ácido</u>	<u>Penicilina</u>
3-metilquinolina-4-carboxílico	3-metil-4-quinolilpenicilina
3-etilquinolina-4-carboxílico	3-etil-4-quinolilpenicilina
3-n-propilquinolina-4-carboxílico	3-n-propil-4-quinolilpenicilina
3-bencilquinolina-4-carboxílico	3-bencil-4-quinolilpenicilina
3-fenilquinolina-4-carboxílico	3-fenil-4-quinolilpenicilina
3-metoxiquinolina-4-carboxílico	3-metoxi-4-quinolilpenicilina
3-etoxi-quinolina-4-carboxílico	3-etoxi-4-quinolilpenicilina
3-cloroquinolina-4-carboxílico	3-cloro-4-quinolilpenicilina

265959 22



3-bromoquinolina-4-carboxílico 3-bromo-4-quinolilpenicilina

2-metil-3-metoxi quinolina-4-carboxílico 2-metil-3-metoxi-4-quinolilpenicilina

2-metil-3-n-propoxi-quinolina-4-carboxílico 2-metil-3-n-propoxi-4-quinolilpenicilina

5 2-metil-3-n-butoxi-quinolina-4-carboxílico 2-metil-3-n-butoxi-4-quinolilpenicilina

2-etil-3-etoxi-quinolina-4-carboxílico 2-etil-3-etoxi-4-quinolilpenicilina

2-etil-3-n-propoxi-quinolina-4-carboxílico 2-etil-3-n-propoxi-4-quinolilpenicilina

10 2-etil-3-n-butoxi-quinolina-4-carboxílico 2-etil-3-n-butoxi-4-quinolilpenicilina

2-n-propil-3-metoxi-quinolina-4-carboxílico 2-n-propil-3-metoxi-4-quinolilpenicilina

2-n-propil-3-etoxi-quinolina-4-carboxílico 2-n-propil-3-etoxi-4-quinolilpenicilina

15 2-etil-3-metil-quinolina-4-carboxílico 2-etil-3-metil-4-quinolilpenicilina

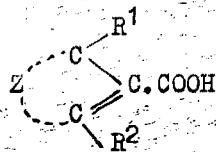
2-n-propil-3-etil-quinolina-4-carboxílico 2-n-propil-3-etil-4-quinolilpenicilina

2-fenil-3-metil-quinolina-4-carboxílico 2-fenil-3-metil-4-quinolilpenicilina

2-fenil-3-etil-quinolina-4-carboxílico 2-fenil-3-etil-4-quinolilpenicilina

20 Muchas de las nuevas penicilinas de la presente invención poseen la útil propiedad de ser relativamente estables a los ácidos, siendo por tanto adecuadas para su administración oral. Como medida de tal estabilidad, se determinaron los períodos de vida media de varias de las nuevas penicilinas disueltas en etanol acuoso al 50 % a un pH 1,3 y 25 35°C, comparándose con las cifras correspondientes a las Penicilinas G y V. En cuanto a la estabilidad ante los ácidos de las penicilinas que se indican en la siguiente tabla, puede apreciarse fácilmente que ofrece una favorable comparación con la de la Penicilina V y es muy superior a la de la Penicilina G.

30



(III)

26 959

5

2ª.- Proceso según la reivindicación 1, caracterizado además porque el ácido 6-aminopenicilánico es en forma de una sal neutra.

3ª.- Proceso según la reivindicación 1, caracterizado además 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:

10



15

en la que R¹ y R² son iguales o diferentes y son, cada una, un grupo alquilo, arilo, acilo, aralquilo, cicloalquilo, heterocíclico, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alquiltio, ariltio o aralquiltio, que puede ser sustituido, o un átomo de halógeno.

20

4ª.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado además porque en la fórmula general (IV) uno de los grupos R¹ y R² es un grupo fenilo sustituido o sin sustituir, y el otro un grupo alquilo inferior.

25

5ª.- Proceso según cualquiera de las anteriores reivindicaciones caracterizado porque la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente anhidro y una base orgánica.

6ª.- Proceso según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque la penicilina es subsiguientemente convertida en una sal atóxica.

30

7ª.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se forma 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilpenicilina mediante la reacción de ácido 6-aminopenicilánico con cloruro de 5-metil-3-fenil-isoxazola-4-carbonilo.

265959

22 M



8^a.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se forma 3-metil-5-fenil-4-isoxazolilpenicilina mediante la reacción de ácido 6-aminopenicilánico con cloruro de 3-metil-5-fenil-isoxazola-4-carbonilo.

5 9^a.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se forma 5-(2-furil)-3-metil-4-isoxazolilpenicilina mediante reacción del ácido 6-aminopenicilánico con cloruro de 5-(2-furil)-3-metilisoxazola-4-carbonilo.

10 10^a.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se forma 3-metil-5-(3',5'-dimetil-4'-isoxazolil)-4-isoxazolilpenicilina mediante reacción de ácido 6-aminopenicilánico con cloruro de 3-metil-5-(3',5'-dimetil-4'-isoxazolil)-isoxazola-4-carbonilo.

15 11^a.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se forma 3-metil-5-(2-tienil)-4-isoxazolilpenicilina mediante reacción de ácido 6-aminopenicilánico con cloruro de 3-metil-5-(2-tienil)isoxazola-4-carbonilo.

20 12^a.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se forma 3-(p-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolilpenicilina mediante reacción de ácido 6-aminopenicilánico con cloruro de 3-(p-clorofenil)-5-metilisoxazola-4-carbonilo.

25 13^a.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se forma 5-(p-clorofenil)-3-metil-4-isoxazolilpenicilina mediante reacción de ácido 6-aminopenicilánico con cloruro de 5-(p-clorofenil)-3-metilisoxazola-4-carbonilo.

30 14^a.- Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque se forma 3-etoxi-2-metil-4-quinolilpenicilina mediante reacción de ácido 6-aminopenicilánico con cloruro de 3-etoxi-2-metilquinolina-4-carbonilo.

15^a.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención cuyo registro se solicita: "PROCESO PA

265959



RA LA PREPARACION DE NUEVAS PENICILINAS".

Todo conforme se reivindica en la presente memoria que consta de veintiuna páginas escritas a máquina.

Madrid, 22 de Marzo de 1.961

ALFONSO UNGRIA

[Handwritten signature]

5