

25 ENE



284536

R₁ y R₂ significan independientemente entre sí radicales de mono- a tetrametileno o radicales alqueno con 4 átomos de carbono a lo sumo, cuyos radicales pueden sustituirse por

5.

radicales alquilo inferiores, átomos de halógeno y/o radicales oxo, y también pueden enlazarse directamente entre sí.

R₃ significa el enlace directo o un radical correspondiente a la definición dada a R₁ y R₂, y

10.

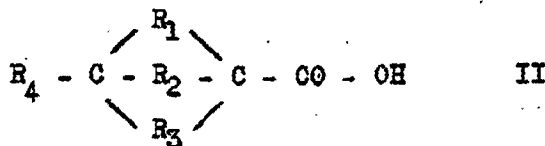
R₄ significa hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo hidroxilo, el grupo carboxi, un grupo alquilo, alcoxi, carbalcoxi inferior, o el radical de fenilo,

sus sales amónicas, alcalinometálicas y alcalinotérreas, y sus sales con bases orgánicas, poseen una efectividad antibacterica característica frente a las bacterias gram-positivas. Esta efectividad se extiende asimismo a los orígenes de estas bacterias, que son resistentes a la penicilina G.

15.

Para la preparación de los compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar ácido 6-amino-penicilánico o una de sus sales con un compuesto introductor del radical de una sal de la fórmula general

20.



25.

en la que

R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen la significación antes indicada



284536

Son apropiados como tales compuestos, especialmente haluros, anhídridos y anhídridos mezclados en presencia de agentes fijadores de ácido, los ácidos libres en presencia de agentes fijadores de agua, así como azidas y ésteres activados, como por ejemplo oianmetiléster y p-nitro-feniléster. En el procedimiento según la invención, pueden entrar en consideración,

5.

como agentes fijadores de ácido, especialmente bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o hidróxido sódico, e hidróxido potásico en medio orgánico o acuoso-orgánico, así como bases terciarias orgánicas,

10.

como trietilamina o piridina en medio orgánico, por ejemplo en dioxano, tetrahidrofurano, acetona o cloroformo, y como agentes fijadores de agua, por ejemplo carbodimida díciclohexílica. Se entiende bajo anhídridos mezclados, de ácidos de la fórmula general II, por ejemplo por una parte estos

15.

con ácidos alifáticos inferiores, especialmente ácido acético, y por otra parte anhídridos son semiésteres de ácido carbónico, que son obtenibles, por ejemplo mediante reacción de ácidos de la fórmula general II con benciléster, p-nitro-benciléster, isobutiléster, etiléster o metiléster de ácido cloroformico.

20.

El aislamiento de los productos de reacción en medios de reacción acuoso-orgánicos se efectúa, por ejemplo al acilar en caliente y fijar el ácido 6-acilamino-penicilánico que precipita en un disolvente orgánico no mezclable con agua.

25.

De esto puede extraerse el ácido citado, por ejemplo con una solución acuosa de bicarbonato sódico o potásico y la solución acuosa obtenida de sal sódica o bien potásica del ácido 6-acilamino-penicilánico se concentra, preferentemente se liofiliza, en vacío a temperaturas bajas. Sales con bases

30.

284536

25



orgánicas se aislan, por ejemplo al tratar, con bases orgánicas adecuadas, las soluciones arriba citadas en disolventes orgánicos y separar y secar las sales que precipitan.

5. El aislamiento de las sales de los ácidos 6-acilamino-penicilánico se realiza directamente en medios de reacción orgánicos por extracción con soluciones acuosas de bicarbonato sódico o potásico o bien por precipitación con bases orgánicas.

10. Pueden entrar en consideración, como ácidos de la fórmula general II, por ejemplo ácido adamantan-1-carboxílico, ácido δ ,1-cetopínico, ácido triciclénico, ácido camférico, así como compuestos biciclo preparados sintéticamente, por ejemplo ácido biciclo (2,2,2) oct-2-en-1-carboxílico, y ácido decalin-9-carboxílico.

15. Entre las sales preparables según la invención, de ácidos de la fórmula general I, son de citar, por ejemplo sales de sodio, potasio, litio, amonio o calcio, o bien sales de bases orgánicas como trietilamina, dietanolamina, N-etil-dietanolamina, dietilaminoetanol, pirrolidina, piperidina, N-etil-piperidina, 1-(beta-hidroxi-etil)-piperidina, morforlina, procaina, bencilamina, dibencilamina y además aminas, que se utilizan a menudo para la preparación de sales de penicilina.

20. Los ejemplos siguientes explican detalladamente la preparación de los nuevos derivados del ácido 6-amino-penicilánico. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

25. La efectividad biológica de los compuestos preparables de acuerdo con la invención de la fórmula general I se determinó por medio de la prueba de incorporación de agar (véase Florey, Chain, Heatley, Jennings, Sanders, Abraham & Florey, 30.

- 5 - 284536



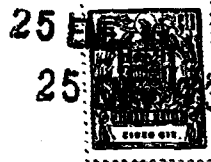
"Antibióticos" (Oxford University Press 1949). Se transfiere a esta prueba de incorporación, un cultivo microorgánico incubado durante 24 horas a 37° con un pistón recubierto con terciopelo sobre una lámina de agar estéril, que contiene el antibiótico en una concentración determinada. Este subcultivo, conteniendo sustancia de la prueba, se incuba luego durante 24 horas a 37°. La concentración de antibiótico, que impide cada vez el mismo desarrollo de las bacterias, se designa como concentración retardatriz mínima.

10. EJEMPLO 1

1,16 g de ácido 6-amino-penicilánico al 86,1% (Nature 183, 257b(1959)) se ceden a 25 cc de agua destilada, que contiene 3 g de bicarbonato sódico. La solución clara, debilmente parda se enfría a 0-5°, se adicionan gota a gota en el término de 10 minutos, 0,92 g de cloruro del ácido adamantan-1-carboxílico (punto de fusión 50,5°; véase Chem. Ber. 92, 1633 (1959)) disueltos en 25 cc de acetona y la mezcla de reacción se agita una hora a temperatura ambiente. Su valor de pH es al cabo de este tiempo de 8,6. Entonces se filtra la mezcla de reacción mediante algodón en rama y lo filtrado se lava dos veces con 5 cc. de metilisobutil-cetona. Seguidamente se regula lo filtrado a un pH de 2,1 por medio de ácido sulfúrico 2n tras deposición en capas con 15 cc de metil-isobutil-cetona y al propio tiempo se agita fuertemente.

25. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae una vez con 5 cc de metil-isobutil-cetona. Las soluciones de metil-isobutil-cetona, unidas, se lavan con 5 cc de agua y

284536



luego se tratan bajo agitación con solución de bicarbonato sódico al 3%, hasta que se alcanza el pH de 6,8-7,0. Las fases se separan, la fase orgánica se extrae con 50 cc de agua, las porciones acuosas se unen y se lavan con 25 cc de éter.

5. La solución acuosa del producto de reacción se libera del éter disuelto, en primer lugar en vacío y luego en el evaporador rotativo a temperatura ambiente. Seguidamente se congela en mezcla de hielo seco y acetona y en este estado se concentra al alto vacío. La sal sódica de adamantil-(1)-penicilina (sal sódica del ácido-6-(adamantan-1'-carboxamido)-penicilánico permanece como un polvo voluminoso y blanco, que es debilmente higroscópico. La reacción anterior se realiza analogamente en el caso de que en lugar del cloruro del ácido adamantan-1-carboxílico, se utilice el bromuro correspondiente.
- 10.

15. La sustancia muestra en el espectro por infrarrojos (bromuro potásico) bandas de 2,98, 3,46, 3,52, 5,67, 6,03 (Schulter) 6,10 (Schulter), 6,22, 6,67, 7,13, 7,61 y 8,90 μ . La presencia de anillos beta-lactama se produce en la banda de intensidad 6,57 μ .

20. Esta es soluble en los disolventes siguientes:

dimetilformamida,

N,N-dimetilacetamida,

metanol,

etanol,

25. y otros alcoholes inferiores,

glicerina,

cloruro de metileno,

cloroformo,

tetrahidrofurano,

30. piridina.

284536



Es poco o nada soluble en acetato de etilo.

acetona.

dioxano,

éter,

5. benceno,

éter de petróleo,

diéter de dietilenoglicol.

Torsión óptica $[\alpha]_D^{25} = +203,8^\circ$ ($c = 1$ en agua).

En cromatograma de capa delgada (Kieselgel G taponado

10. con 0,1 m de NaH_2PO_4) se muestra en el sistema ciclohexano, éter, metanol 90:20:20 una mancha singularmente clara. Valor R en relación a la penicilina G (sal sódica): 1,19 (R_f de la nueva sustancia: R_f de penicilina G.)

15. Este producto inhive en la prueba de incorporación de agar el desarrollo de *Staphylococcus aureus* Smith a una concentración de 0,15 gamma/co y el desarrollo de *Staphylococcus aureus* 5003 (origen altamente resistente) de una concentración de 0,62 gamma/co.

20. Para la preparación de la sal N-etil-piperidinica, se disuelve la sal sódica en agua y se coloca el pH a 2,1 con ácido sulfúrico 10-n. El ácido adamantil-(1)-penicilínico libre se extrae con éter y la solución de éter se seca sobre sulfato sódico. Se refrigera a -5° y se adiciona en forma de gotas una dosis calculada de antemano de N-etilpiperidina.

25. La sal N-etilpiperidinica de adamantil-(1)-penicilina que precipita se separa del agua madre mediante centrifugación y se seca en alto vacío.

En forma análoga se preparan la sal trietilanónica, la sal dietanolamónica, la sal N-etil-dietanolamónica, la

284536

25 ENE



sal pirrolidínica, la sal piperidínica, la sal N-beta-hidroxi-etil-piperidínica, la sal morfolinica y la sal dibencilamonica correspondientes. Algunas de las sales no precipitan y deben obtenerse mediante concentración de la solución. Pa-

5. Para la preparación de la sal cálcica de adamantil-(1)-penicilina se disuelve 0,4 g de la sal sódica en 100 cc de agua y se deposita en capas con 10 cc de metil-isobutil-oetona. Bajo agitación se acila a un pH de 2 con ácido sulfúrico 10-n y las capas se separan. La fase acuosa se extrae todavía con
10. 5 cc de metil-isobutil-oetona, las soluciones orgánicas se unen, se lavan con 2 x 2 cc de agua y se secan con sulfato sódico exento de agua. Esta solución orgánica del ácido adamantil-1-penicilínico libre se agita a fondo desde 3 a 8° con una solución de 37 mg de hidróxido cálcico en 25 cc
15. de agua. La fase acuosa se lava con 2 x 5 cc de éter, se filtra rápidamente y se deja durante dos días en la nevera a 4°. La sal cálcica cristalina precipitada de adamantil-(1)-penicilina se filtra y se lava con algo de éter y luego se seca al alto vacío. La solubilidad es buena en dimetilformamida, y en cambio es baja en agua. En la prueba
20. de incorporación de agar, muestra igual actividad antibiótica que la sal sódica.

EJEMPLO 2

25. 1,16 g de ácido 6-amino-penicilánico al 86,1% se disuelve en la mezcla de 30 cc de cloroformo y 2 cc de trietilamina y la solución se enfría a 0-5°. A esto se añade gota a gota bajo agitación y en el término de 5 minu-



284536

- tos 0,92 g de cloruro del ácido d,l-cetopírico (Chem. Ber. 56,633 (1923)), disueltos en 10 cc de cloroformo, y seguidamente se agita una hora a temperatura ambiente. La solución se filtra, lo filtrado se concentra en vacío (temperatura del baño maria 20°) y el residuo se fija en la
5. mezcla de 50 cc de metil-isobutil-cetona y 30 cc de agua. El pH de la solución acuosa se regula a 2,1 con ácido sulfúrico 10-n y las fases se separan. La capa orgánica se lava dos veces con 5 cc cada vez de agua y se seca
10. con sulfato sódico. Luego se enfria desde -5 a -10° y bajo fuerte agitación se trata con 0,6 cc de N-etil-piperidina. La sal oleosa N-etil-piperidínica de 1'-nor-alcanfor-penicilina (ácido 6-(7'7'-dimetil-2'-oxo-biciclo[2,2,1]-heptil-1'-carboxamido)-penicilánico) se obtiene cuantitativamente por centrifugación y el producto secado al alto vacío constituye una masa incolora y vitrea, que puede triturarse fácilmente para formar un polvo blanco.
15. En lugar de trietilamina puede utilizarse asimismo piperidina como agente fijador ácido.
20. La solución de metil-isobutil-cetona arriba citada puede extraerse asimismo con solución de bicarbonato sódico al 3% y después se trata igual que en la forma descrita en el ejemplo 1. La sal sódica obtenida de 1'-nor-alcanfor-penicilina y la sal N-etil-piperidínica arriba citada inhiben el
25. desarrollo de *Staphylococcus aureus* Smith ATCC 13.709 y el de *Staphylococcus lactis*, NCTC 8.340 a una concentración de 0,1 gamma/cc.

25



284536

EJEMPLO 3

5. 1,16 g de ácido 6-amino-penicilánico al 86,1% se suspenden en 50 cc de tetrahidrofurano/agua 1:1 y se trata con bicarbonato sódico sólido, de forma que se produce una solución clara. A esto se adiciona una solución de 0,83 g de ácido adamantan-1-carboxílico en 20 cc de tetrahidrofurano y 0,94 g de dicitclohexilcarbodiimida en 20 cc de tetrahidrofurano. El conjunto se deja durante 2 horas a 15° y luego se diluye con 150 cc de agua. Con ello se separa en la superficie una mezcla de dicitclohexilcarbodiimida y dicitclohexilurea no reaccionadas como aceite semisólido. Este se separa de la fase tetrahidrofurano/agua y se excluye. La fase tetrahidrofurano/agua se lleva a un pH de 2,1 con ácido sulfúrico 10-n y se extrae dos veces con 150 cc de éter.
10. El extracto de éter combinado se lava dos veces con 5 cc de agua y luego se agita con solución de bicarbonato sódico al 3%, hasta que la parte acuosa ha admitido el pH 6,8-7,0. El resto de la elaboración de la fase acuosa se efectúa igual que en el ejemplo 1 descrito.
- 15.

20. EJEMPLO 4

25. 0,83 g del ácido trans-decahidronaftin-4a-carboxílico (J. Am. Chem. Soc. 77,48 (1955)) y 0,7 cc de trietilamina se disuelven en 12 cc de dioxano y 10 cc de acetona y se enfría a 0-5°. A esto se adiciona en forma de gotas un g de p-nitro-benoiléster del ácido cloroformico, disuelto en 5 cc de dioxano. Se agita durante 30 minutos a 0-5° y

-41- 284536

25 ENE



- luego se filtra del clorhidrato de trietilamina. A lo filtrado, que se enfría a 0°, se adiciona una solución de 1,16 g de ácido-6-amino-penicilánico al 86,1% en 10 cc de agua y 1 cc de trietilamina. La solución de reacción se agita durante
5. 60 minutos, con lo que se pone en libertad constantemente algo de anhídrido carbónico. A esto se adicionan 10 cc de agua, en los que está disuelto un g de bicarbonato sódico, y la totalidad se lava dos veces con 25 cc cada vez de éter. La fase acuosa se recubre de líquido con 20 cc de metil-isobutil-cetona y se regula a un pH de 2,1 con ácido sulfúrico
10. 10-n. La mayor parte del producto de reacción se convierte, al agitar, en la fase orgánica. Las capas se separan y la parte acuosa se extrae todavía dos veces con 5 cc cada vez de metil-isobutil-cetona. Todos los extractos de metil-isobutil-cetona se reúnen, se lavan con 5 cc de agua y se secan con sulfato sódico. A esta solución se adiciona 47 cc de una solución butanólica de 0,84 g de sal potásica del ácido alfa-etil-caprónico. Una precipitación incipiente, que se acelera mediante adición de 150 cc de éter frío,
15. se separa del agua madre mediante centrifugación, y se seca el residuo oleoso al alto vacío. La sal potásica, obtenida de esta forma, de decahidronaftil-(4a)-pinecilina (sal potásica del ácido 6-(decahidronaftalen-4a-carboxamido)-penicilánico) consiste en laminillas amarillo claras. Una solución acuosa en una concentración de 0,1 gamma/cc inhibe el
20. desarrollo del *Staphylococcus lactis* NCTC 8.340.
- 25.



EJEMPLO 5

284536

5. 1 g del ácido triciclo(4,3,1,1^{3,8})undecan-3-carboxílico (ver Chem Ber. 92,1634 (1959)), así como C.A. 53, índice de materias 2872s 1959)) y 0,7 cc de trietilamina se disuelven en 12 cc de dioxano y 10 cc de acetona y se enfrían a 0-5°. A esto se adicionan en forma de gotas 0,63 cc de isobutiléster del ácido cloroformico, disuelto en 5 cc de dioxano, se agita durante 30 minutos a 0° y se filtra del clorhidrato de trietilamina. A lo filtrado, que se enfría a 0°,
10. se adiciona una solución de 1,16 g de ácido 6-amino-penicilánico al 86,1% en 10 cc de agua y 1 cc de trietilamina. La solución de reacción se agita durante 60 minutos, con lo cual se establece débil desarrollo de gas. Se añaden 10 cc de agua y 1 g de bicarbonato sódico y la totalidad se lava dos veces
15. con 25 cc de éter. La fase acuosa se recubre de líquido con 20 cc de metil-isobutil-cetona y se regula a un pH de 2,1 con ácido sulfúrico 10-n, con lo cual el ácido penicilínico libre se transforma en la fase orgánica. Las capas se separan y la parte acuosa se extrae todavía dos veces con 5 cc
20. cada vez de metil-isobutil-cetona; Todos los extractos de metil-isobutil-cetona se reúnen y se lavan con 5 cc de agua, luego se agitan con una solución de bicarbonato sódico al 3% hasta que la fase acuosa tiene el pH de 6,8. El resto de la elaboración se realiza en la misma forma que la descrita en
25. el ejemplo 1. Como producto se obtiene la sal sódica de triciclo(4,3,1,1^{3,8})undecil-(3)-penicilina (sal sódica del ácido 6-(triciclo(4,3,1,1^{3',8'})undecan-3'-carboxamido-penicilánico) como polvo amorfo, voluminoso y blanco. Tie-



-13- 284536

ne la misma actividad antibiótica que la adamantil-(1)-penicilina descrita en el ejemplo 1.

EJEMPLO 6

5. a) 2 g de ácido cetopínico se agitan con solución de bicarbonato sódico saturada, de forma que se constituya una solución clara. Esta solución se enfría en un baño de hielo a 0-5° y a ella se adiciona gota a gota una solución de 1 g de hidruro de boro y sodio en 20 cc de agua. Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y seguidamente se destruye el exceso del reductor con acetona. Después de acilar con ácido clorhídrico 2-n se extrae 3 veces con 20 cc de éter, esto se lava con algo de agua, se seca con sulfato sódico exento de agua y se evapora. El residuo se elabora acto seguido.
- 10.
15. b) Análogamente al ejemplo 5, se obtiene de 0,85 g de ácido 7,7-dimetil-2-hidroxi-biciclo(2,2,1)-heptan-1-carboxílico, la sal sódica del 7,7-dimetil-2-hidroxi-biciclo(2,2,1)-heptil-(1)-penicilina. En la prueba de incorporación y a una concentración de 0,1 gamma/cc inhibe el desarrollo de
20. Staphylococcus aureus (Smith) ATCC 13.709.

EJEMPLO 7

a) Etiléster del ácido cetopínico (preparado de cloruro del ácido cetopínico yvetanol) se disuelve en lo más poco posible de cloroformo y la solución se trata con 4 ve-

284536 25 E



5. ces el exceso de etilenoditiol, sobre lo que se hace pasar una débil corriente de ácido clorhídrico durante 8 horas bajo refrigeración en baño de hielo. La solución se lava luego con lejía de sosa 2-n y con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra en vacío de trompa de agua a temperatura de baño maría de 70°. Al digerir el residuo con n-hexano precipita un polvo blanco voluminoso, que se filtra y se elabora rápidamente a continuación.

10. b) El etilenomercaptor arriba obtenido del etiléster del ácido cetopínico se vierte a reflujo durante dos días con un gran exceso de níquel Raney en alcohol a 95%. Después de filtrar el níquel Raney se concentra en el vacío de la trompa de agua y el residuo, el etiléster del ácido 7,7-dimetil-biciclo(2,2,1)heptan-1-carboxílico saponifica, como aceite amarillo claro con lejía de potasa etanólica.

15. c) Análogamente al ejemplo 1, se obtiene de 0,86 g de cloruro del ácido 7,7-dimetil-biciclo(2,2,1)-heptan-1-carboxílico, preparado del ácido arriba descrito y cloruro de tionilo, la sal sódica de 7,7-dimetil-biciclo(2,2,1)-heptil-(1)-penicilina. La actividad antibiótica es igual a la descrita en el ejemplo 1.

E J E M P L O 8

25. a) ácido 6-metil-ciclohexa-1,3-dien-1-carboxílico (ann. 525,43 (1936)) se hace reaccionar de la forma indicada en (J. org. Chem. 26, 428 (1961)) con gas de etileno, en el que se coloca en lugar del antraceno sustituido, 5 g del ácido arriba citado como sal sódica (ver Chem. Ber.



-15- 284536

86, 1312 (1953)). El ácido 6-metil-biciclo(2,2,2)oct-2-en-1-carboxílico obtenido a 180° después de dos días de reacción, se hace reaccionar seguidamente.

5. El ácido ciclohexa-1,3-dien-1-carboxílico (ber. 75, 232 (1942) y Ann. 565, 148 (1949)) puede transformarse en igual forma, en el ácido biciclo(2,2,2)-oct-2-en-1-carboxílico.

10. b) En forma análoga al anterior ejemplo 2, pueden obtenerse el ácido carboxílico arriba citado de los cloruros correspondientes, la sal sódica de 6-metil-biciclo(2,2,2)-oct-2-enil-(1)-penicilina y de biciclo(2,2,2)-oct-2-enil-(1)-penicilina. La concentración mínima que inhibe al *Staphylococcus aureus* (Smith) ATCC 13.709 asciende a 0,1 gamma/cc.

15. En forma análoga a los ejemplos anteriores se preparan (sal sódica) además los derivados siguientes del ácido 6-amino-penicilánico de la fórmula general I:

- 3-cloro-adamantil-(1)-penicilina,
- 3-metoxi-adamantil-(1)-penicilina,
- 20. 3-hidroxi-adamantil-(1)-penicilina,
- 3-carboxi-adamantil-(1)-penicilina,

25. (Estos 4 compuestos inhiben el desarrollo de *Staphylococcus aureus* Smith ATCC 13 709 a una concentración de 0,1 gamma/cc y de *Staphylococcus aureus* Geigy 5002 (resistente a penicilina G) a una concentración entre 1 - 10 gamma/cc.)

284536



3-bromo-adamantil-(1)-penicilina,

3-yodo-adamantil-(1)-penicilina,

3-fluor-adamantil-(1)-penicilina,

3-fenil-adamantil-(1)-penicilina,

5. 4-carboxi-2,5-dioxo-biciclo(2,2,2)octil-(1)-penicilina,

4-carboxi-biciclo(2,2,2)octil-(1)-penicilina,

4-carboetoxi-biciclo(2,2,2)octil-(1)-penicilina,

(Los tres últimos compuestos inhiben el desarrollo del
Staphylococcus aureus Smith ATCC 13 709 a una concen-
tración de 0,1 gamma/cc.)

10.

4-hidroxi-biciclo(2,2,2)octil-(1)-penicilina,

4-bromo-biciclo(2,2,2)octil-(1)-penicilina,

biciclo(2,2,2)octil-(1)-penicilina,

triciclen-1-il-penicilina,

2-oxo-3,3-dimetil-biciclo(2,2,1)heptil-(1)-penicilina,

15.

2-hidroxi-3,3-dimetil-biciclo(2,2,1)heptil-(1)-penicilina,

biciclo(4,1,0)heptil-(1)-penicilina.

(El ácido biciclo(4,1,0)heptan-1-carboxílico puede prepararse de etiléster del ácido ciclohex-1-en-1-carboxílico según H.E. Simmons y otros, J. Am. Chem. Soc. 81, 4263 (1959))

20.

trans-2-hidroxi-decahidronaftil-(4a)-penicilina,

isocanfén-1-il-penicilina,

canfén-(4)-penicilina,

canfén-(1)-penicilina,

2,2¹-dibromo-2,3,3-trimetil-biciclo(1,2,2)heptil-(1)-penicilina,

3,3¹-dibromo-2,2,3-trimetil-biciclo(1,2,2)heptil-(1)-penicilina,

= 17 =

- 17 - 284536



3-bromo-2,2,3-trimetil-biciclo(1,2,2)heptil-(1)-penicilina,

3-cloro-2,2,3-trimetil-biciclo(1,2,2)heptil-(1)-penicilina.

Todos estos compuestos se obtienen como polvo blanco,
amorfo e higroscópico.

= . =

-19- 284536



R₃ significa el enlace directo o un radical correspondiente a la definición dada a R₁ y R₂, y

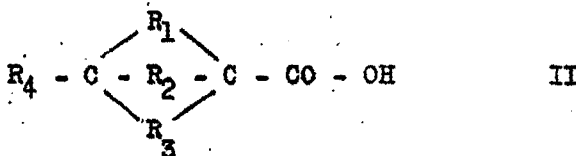
R₄ significa hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo hidroxilo, el grupo carboxi, un grupo alquilo, al-

5.

coxi o carbalcoxi inferior o el radical de fenilo,

se preparan, al reaccionar el ácido 6-amino-penicilánico o una sal del mismo con un compuesto introductor de un ácido de la fórmula general

10.



en la que

R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen la significación arriba indicada, y en caso deseado un ácido libre, así obtenido, se transforma

15.

en una sal amónica, alcalinométrica o alcalinotérrea, o una sal con una base orgánica.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido 5-amino-penicilánico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20.

J.R. GEIGY A.G.

Madrid, a 25 de enero de 1963.

p.a.

JAI ME JSERN MIRALLES

Handwritten signature and a large scribble.