



350324

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de un

PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

Solicitante: BRISTOL-MYERS COMPANY.

Residencia: East Thompson Road, Syracuse, New
York 13201 - ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE
LA PATENTE PRINCIPAL N^o. 292.978 POR:
"PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE UN
AGENTE ANTIBACTERIANO".



Este invento se refiere a nuevos compuestos sintéticos de valor como agentes antibacterianos, como suplementos nutritivos en la alimentación de animales, como agentes para el tratamiento de la mastitis en el ganado vacuno, como agentes terapéuticos en el ganado aviar y animales, incluido el hombre, especialmente en el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por las bacterias Gram positivas y Gram negativas y más particularmente, este invento se refiere a aductos de una α -aminofenil-(o tienil)-metilpenicilina o una α -aminofenil sustituido-(o tienil sustituido)-metilpenicilina con un ácido aminoarildisulfónico. Esta invención se refiere además a procedimientos para el aislamiento de α -aminofenil-(o tienil)-metilpenicilina y α -aminofenil sustituido-(o tienil sustituido)-metilpenicilina de mezclas de reacción impuras que contengan tales penicilinas, mediante el empleo de los mencionados aductos.

Los agentes antibacterianos como la bencilpenicilina han resultado ser en el pasado muy eficaces en la terapia de infecciones debidas a bacterias Gram positivas, pero tales agentes tienen el grave inconveniente de ser ineficaces contra numerosas variedades de bacterias, por ejemplo la mayor parte de las bacterias Gram negativas. Los compuestos del presente invento son particularmente útiles porque poseen una intensa actividad



1 antibacteriana frente a las bacterias Gram positivas y Gram negativas al ser administrados por vía parenteral u oral y también son resistentes a la destrucción por los ácidos.

5 La α -aminobencilpenicilina, α -aminobencil sustituido-penicilinas α -aminotienilmetilpenicilina y α -aminotienil sustituido-metilpenicilina son conocidas en la literatura técnica, habiendo sido descritas por ejemplo en la patente estadounidense nº 2.985.648 y la patente belga nº 631.631, cuyas descripciones incorporamos aquí a título de referencia. De acuerdo con dichas patentes, las penicilinas se preparan por reacción del ácido 6-aminopenicilánico con un agente acilante tal como el cloruro de ácido, bromuro de ácido, anhídrido de ácido, anhídrido mixto, etc., de un derivado del ácido α -aminofenil-(o fenil sustituido)-acético o del ácido α -aminotienil-(o tienil sustituido)-acético en el cual el grupo amino está protegido con un grupo carbobenzoxi u otro grupo protector adecuado. Una vez completada la reacción de acilación, se separa el grupo protector del grupo amino por ejemplo mediante reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador.

15 En el sentido utilizado aquí, los términos "una (o 'la') α -aminobencilpenicilina" y "una (o 'la') α -aminotienilmetilpenicilina" incluyen las α -aminobencil



17

1 sustituido-penicilinas y α -aminotienil sustituido-
penicilinas así como la α -aminobencilpenicilina y
la α -aminotienilmetilpenicilina propiamente dichas.
Análogamente, los términos tales como "un (o 'el')
5 ácido α -aminofenilacético" y "un (o 'el') ácido α -ami
notienilacético" incluyen los ácidos α -aminofenil
sustituido-acético y los ácidos α -aminotienil sustitui
do-acético así como el ácido α -aminofenilacético y el
ácido α -aminotienilacético propiamente dichos.

10 Los métodos conocidos de preparación de α -amino-
bencilpenicilinas y α -aminotienilmetilpenicilinas por
acilación del ácido 6-aminopenicilánico tienen por re-
sultado la preparación de mezclas que contienen, ade-
más de la penicilina deseada, ácido 6-aminopeniciláni-
15 co sin reaccionar, agente acilante hidrolizado y produc-
tos de reacciones secundarias tales como el producto de
reacción del agente acilante consigo mismo y/o con la
penicilina deseada. Debido a que estos compuestos pue-
den tener características de solubilidad similares en
20 diversos medios, con frecuencia es difícil aislar la
penicilina deseada de los otros productos de reacción.

Por consiguiente, un objeto de esta invención es
proporcionar un procedimiento mejorado para la recupe-
ración de una α -aminobencilpenicilina o una α -aminotie
25 nilmetilpenicilina de sus mezclas con otros productos

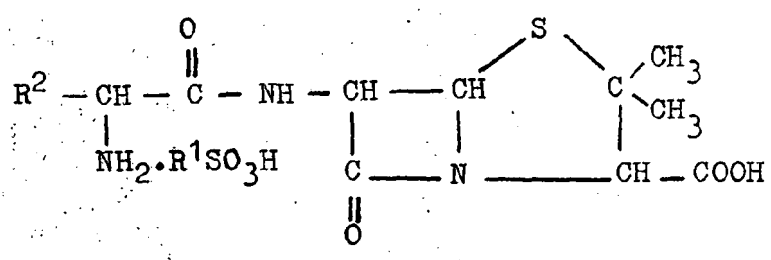


1 de reacción, obtenidas por acilación del ácido 6-amino-
 penicilánico con un derivado acilante de un ácido α -
 aminofenilacético o α -aminotienilacético. Otro objeto
 más de esta invención es proporcionar nuevos derivados
 5 insolubles en agua de dichas penicilinas.

Estos objetos se han conseguido mediante la pro-
 visión, de acuerdo con la presente invención, de un
 compuesto seleccionado entre el grupo formado por com-
 puestos de fórmula general

10

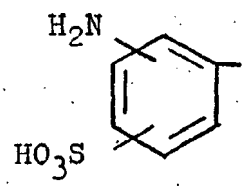
(I)



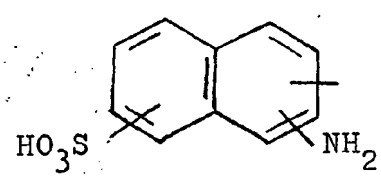
15

donde R^1 es un miembro seleccionado entre el grupo for-
 mado por

(II)



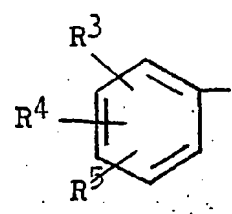
(III)



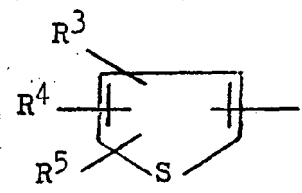
20

y donde R^2 es un miembro seleccionado entre el grupo
 formado por

(IV)



(V)



25



1 donde R³, R⁴ y R⁵ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, nitro, dialquilamino (inferior), alcancilamino (inferior), alcanciloxi (inferior), alquilo (inferior) (incluidos los
5 grupos alifáticos saturados de cadena recta y ramificada de 1 a 6 átomos de carbono inclusive), alcoxi (inferior), sulfamilo, cloro, yodo, bromo, flúor, trifluormetilo, alquiltio (inferior), alquilsulfonilo (inferior), carboalcoxi (inferior), bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclohexilo y ciclopentilo; así como de ésteres o amidas fácilmente hidrolizables que pueden convertirse en el ácido libre por hidrólisis química o enzimática. También se encuentran incluidos dentro de los límites de esta invención los hidratos de los compuestos de Fórmula I así como los
10 compuestos anhidros.

15 Los compuestos preferidos de esta invención son el aducto 1:1 en moles de (-)- α -amino-2-tienilmetilpenicilina y ácido 7-amino-1,3-naftalendisulfónico, el aducto 1:1 en moles de (-)- α -amino-2-tienilmetilpenicilina y ácido
20 6-amino-1,3-naftalendisulfónico, el aducto 1:1 en moles de (-)- α -aminobencilpenicilina y ácido 7-amino-1,3-naftalendisulfónico y el aducto 1:1 en moles de (-)- α -aminobencilpenicilina y ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico.

25 El procedimiento de esta invención, en resumen, con



1 son las sales de amonio, amonio sustituido, metales al
calinos y metales alcalino-térreos.

Como puede verse en los ejemplos, los aductos
preparados por el procedimiento de esta invención son
5 invariablemente el aducto con una relación molar 1:1 en-
tre la penicilina y el ácido aminoarildisulfónico parti-
culares. Se cree que esto es debido a la formación de
una "sal interna" dentro del ácido aminoarildisulfóni-
co, es decir entre el grupo amino y uno de los grupos
10 sulfónicos, dando con ello una configuración en la que
solamente existe un grupo sulfónico disponible para
reaccionar con el grupo α -amino de la penicilina. De-
be entenderse, no obstante, que el mecanismo menciona-
do se presenta sólo como un intento para dar una expli-
cación de esta nueva reacción y el presente invento no
15 queda limitado al mismo en forma alguna.

El átomo de carbono α del grupo acilo (al cual
va unido el grupo amino) es un átomo de carbono asimé-
trico y por lo tanto los compuestos de esta invención
20 pueden existir en dos formas isómeras ópticamente acti-
vas (los diestereoisómeros D y L), así como en mezcla
de las dos formas ópticamente activas; todas estas for-
mas isómeras de los compuestos están incluidas dentro
de los límites del presente invento.

25 En relación con la anterior consideración sobre



1 los diestereoisómeros de esta invención debe observar-
se que son posibles otros muchos isómeros además de los
dos producidos por el carbono asimétrico de la cadena
lateral debido a la presencia de átomos de carbono asi-
5 métricos en el núcleo del ácido 6-aminopenicilánico. No
obstante, estos isómeros adicionales no tienen importan-
cia en este caso, puesto que el ácido 6-aminopeniciláni-
co, que es el producto de procesos de fermentación, es
constantemente de una única configuración y este ácido
10 6-aminopenicilánico es el utilizado luego en la produc-
ción de los compuestos de esta invención.

En el sentido utilizado aquí, los términos tales
como (-)- α -aminobencilpenicilina y (-)- α -aminotie-
nilmetilpenicilina no se refieren a la rotación de la
15 molécula de penicilina en su totalidad [que con bastan-
te frecuencia es (+)] , sino más bien a la rotación (-)
del derivado del ácido α -aminofenilacético o del ácido
 α -aminotienilacético a partir del cual se prepara la
penicilina, es decir se refiere a la configuración del
20 átomo de carbono α asimétrico anteriormente mencionado
del grupo acilo de dichas penicilinas. Análogamente los
términos (+)- α -aminobencilpenicilina y (+)- α -amino-
tienilmetilpenicilina se refieren a la rotación (+) de
dicho átomo de carbono α asimétrico. Si no se indica
25 específicamente ningún signo, se trata de la mezcla DL.



1 La solución acuosa que contiene una α -aminoben-
cilpenicilina o una α -aminotienilmetilpenicilina como
las definidas en la Fórmula VI puede obtenerse disol-
viendo en agua la penicilina cristalina apropiada. Sin
5 embargo, se obtiene la máxima ventaja de esta invención
utilizando una solución impura que contenga una α -ami-
nobencilpenicilina o una α -aminotienilmetilpenicilina.
Es característico que la solución acuosa que contiene
la penicilina se obtenga por acilación del ácido 6-ami-
10 nopenicilánico con un agente acilante apropiado, tal
como se describe en la patente estadounidense nº 2.985.648
y en la patente belga nº 631.631. Esta mezcla de reac-
ción puede contener, además de la α -aminobencilpenici-
lina o la α -aminotienilmetilpenicilina deseadas, ácido
15 6-aminopenicilánico sin reaccionar y productos de hidró-
lisis o de reacciones secundarias de los agentes acilan-
tes. Frecuentemente también se encuentran presentes
otros numerosos productos de reacciones secundarias co-
mo impurezas. La solución que contiene la α -aminoben-
20 cilpenicilina o α -aminotienilmetilpenicilina también
puede ser las aguas madres que quedan después de recris-
talizar la penicilina correspondiente.

 Es preferible que la solución contenga de 25 a
100 mg de la penicilina deseada por mililitro de solu-
25 ción. Si es necesario, la solución puede concentrarse



1 sometiénndola a vacío parcial, a una temperatura de 30 a 40°C, durante varios minutos.

5 Si la solución acuosa que contiene α -aminobencil penicilina o α -aminotienilmetilpenicilina contiene también impurezas orgánicas como en el caso de la mezcla de reacción obtenida por acilación del ácido 6-aminopenicilánico, se añade a la solución un disolvente orgánico inmiscible con el agua, de preferencia metil-isobutil-cetona. Otros disolventes que pueden utilizarse son otras cetonas inferiores, ésteres alifáticos inferiores como acetato de butilo, hidrocarburos halogenados inferiores como cloruro de metileno, hidrocarburos aromáticos como tolueno y mezclas de los mismos entre sí o con metil-isobutil-cetona.

15 En general puede emplearse cualquier disolvente inmiscible con el agua. La presencia del disolvente facilita la cristalización y da lugar a un producto más puro. La relación en volumen de disolvente orgánico a fase acuosa no es un factor crítico. Así por cada volumen de agua presente, pueden encontrarse presentes también hasta dos volúmenes o más del disolvente orgánico o menos de 1/10 de volumen de dicho disolvente.

20 Los ácidos aminoarildisulfónicos preferidos que pueden emplearse en la realización de esta invención son los ácidos aminobencenodisulfónicos isómeros, tal



1 como ácido 2-amino-1,4-bencenodisulfónico, y los ácidos
aminonaftalendisulfónicos isómeros, tal como el ácido
7-amino-1,3-naftalendisulfónico, ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico,
5 ácido 3-amino-1,5-naftalendisulfónico, ácido 8-amino-1,5-naftalendisulfónico, ácido 3-amino-2,7-naftalendisulfónico y ácido 2-amino-1,5-naftalendisulfónico. Los ácidos aminoarildisulfónicos que pueden utilizarse están descritos en la técnica anterior y muchos de ellos se encuentran en el mercado. Se prefiere utilizar una solución acuosa concentrada del ácido libre aunque también pueden emplearse las sales de amonio, amonio sustituido, metales alcalinos y metales alcalino-térreos de estos ácidos, solubles en agua. Preferiblemente se usan de 1 a 2 moles aproximadamente del ácido aminoarildisulfónico por mol de α -aminobencilpenicilina o α -aminotienilmetilpenicilina en la solución.

10 El ácido aminoarildisulfónico se pone en contacto con la solución acuosa que contiene la penicilina generalmente a bajas temperaturas, es decir a temperaturas comprendidas entre unos 0-10°C, para reducir al mínimo la descomposición del producto y las pérdidas de la solución, así como para acelerar la cristalización del producto. El pH de la solución durante la formación del aducto con ácido aminoarildisulfónico de α -aminobencilpenicilina o α -aminotienilmetilpenicilina debe encon-



1 trarse entre 1,0 y 4,0 aproximadamente. El pH de la so
lución puede ser superior a 4,0, por ejemplo alrededor
de 4,5, durante la adición del ácido arilsulfónico, pe-
ro la sal deseada no se forma hasta que el pH se encuen
5 tra comprendido entre 1,0 y 4,0 aproximadamente; el in-
tervalo de pH preferido es de 1,5 a 2,0. Si no se alcan
za un pH comprendido entre 1,0 y 4,0 mediante la adición
del ácido aminoarildisulfónico, puede añadirse para ajus
tarlo un ácido mineral tal como HCl o H₂SO₄.

10 Si es necesario, la cristalización del aducto con
ácido aminoarildisulfónico de la α -aminobencilpenicilina
o α -aminotienilmetilpenicilina puede iniciarse sembran-
do. Una vez completada la precipitación del producto, es
te se recupera por cualquier medio adecuado, tal como
15 filtración. Después el producto puede lavarse con agua
y/o un disolvente orgánico tal como metil-isobutil-ceto-
na, secándolo a continuación.

20 Cuando el aducto con ácido aminoarildisulfónico de
la α -aminobencilpenicilina o la α -aminotienilmetilpeni-
cilina particulares se obtiene en forma hidratada, pue-
de convertirse fácilmente en la forma anhidra. Esto pue-
de conseguirse suspendiendo el hidrato en un gran volu-
men de acetona seca, por ejemplo unos 10 ml de acetona
por gramo de hidrato. La cantidad de acetona utilizada de
25 be ser tal que haya menos del 2 % en peso de agua en la



1 suspensión en acetona después de haber suspendido en la
misma el hidrato (que para empezar puede estar mojado).
A continuación la suspensión se agita durante unas tres
horas a unos 25-30°C, se filtra, se lava la torta del
5 filtro con unos cinco volúmenes de acetona seca y se se
ca a unos 50°C.

Puesto que las sales con un ácido aminoarildisulfónico de α -aminobencilpenicilina o α -aminotienilmetilpenicilina producidas de acuerdo con el método práctico
10 de esta invención poseen valiosas propiedades antibacterianas, pueden ser utilizadas directamente como agentes terapéuticos. Poseen aproximadamente la misma actividad que las correspondientes penicilinas contra las bacterias Gram positivas y Gram negativas cuando se administran
15 por vía parenteral u oral. En su forma anhidra, estos compuestos son solubles en metanol, etanol, formamida, dimetilformamida y piridina y son insolubles en otros disolventes comunes. Además, son valiosos compuestos intermedios para la producción de las correspondientes α -aminobencilpenicilina o α -aminotienilmetilpenicilina puras.
20

El aducto de una α -aminobencilpenicilina o una α -aminotienilmetilpenicilina con un ácido aminoarildisulfónico, producido mediante el procedimiento de esta invención, puede ser convertido en la correspondiente α -aminobencilpenicilina o α -aminotienilmetilpenicilina por
25



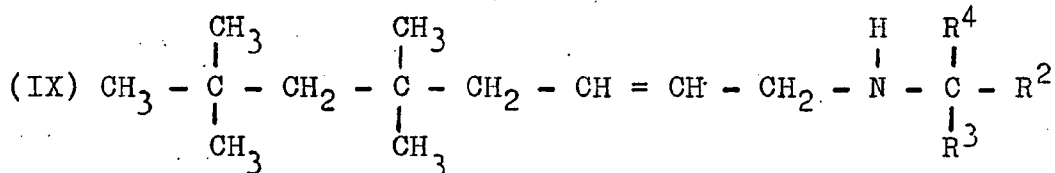
1 neutralización, por ejemplo suspendiendo el aducto en
agua y ajustando el pH de la suspensión a 6,0-8,0 apro-
ximadamente y preferiblemente a 6,7-7,2 aproximadamen-
te. El ajuste del pH de la solución se hace preferible-
5 mente mediante adición de una amina terciaria, tal co-
mo trietilamina, preferiblemente alrededor de la tempe-
ratura ambiente. También pueden usarse otros productos
alcalinos tal como hidróxido sódico, hidróxido amónico,
hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato amóni-
10 co, carbonato potásico, etc. El ajuste del pH produce
la precipitación al principio del correspondiente tri-
hidrato de penicilina. El pH de la solución se ajusta
entonces a 4,5-4,6 aproximadamente mediante la adición
de un ácido, tal como HCl, y se enfría hasta precipita-
15 ción completa. Una vez completada la precipitación del
trihidrato de penicilina, éste puede recuperarse por
filtración. Entonces puede lavarse el producto con agua
y/o un disolvente orgánico tal como metil-isobutil-ce-
tona, secándolo después.

20 Un procedimiento preferido y particularmente
elegante para la recuperación de la penicilina a par-
tir de su aducto con un ácido aminoarildisulfónico es
el consistente en poner en contacto dicho aducto con
una amina o una mezcla de aminas de fórmula general

25



17



5 donde R^2 , R^3 y R^4 son cada uno de ellos un radical hidrocarbonado alifático y R^2 , R^3 y R^4 contienen en conjunto de 11 a 14 átomos de carbono, en un disolvente orgánico inmiscible con el agua, con lo que precipita la penicilina anfótera que puede recuperarse por ejemplo por filtración. Se prefiere aislar la penicilina en forma de su trihidrato y por lo tanto el medio constituido por la amina y el disolvente debe contener por lo menos 3 moles de agua por mol de penicilina. Para obtener el trihidrato de penicilina es esencial poner en contacto el aducto penicilina - ácido aminoarildisulfónico con la amina a una

10 temperatura inferior a unos 60°C . El intervalo de temperatura preferido es de unos 0°C a 35°C . Si se utilizan temperaturas superiores a unos 60°C , se forma la penicilina anhidra.

20 La clase de aminas descritas más arriba son líquidas y estas aminas, o mezclas de las mismas, se añaden a la solución en su forma de base libre. La cantidad de tales aminas utilizadas variará generalmente desde el 68 al 250 % en peso aproximadamente, y preferiblemente del 85 al 150 % en peso de aducto penicilina - ácido aminoarildisulfónico. Aunque pueden usarse cantidades mayores

25



1 de amina, no se obtiene ninguna ventaja importante utilizando más de alrededor del 250 % sobre el peso de aducto penicilina - ácido aminoarildisulfónico.

5 Las aminas de Fórmula IX citadas se encuentran en el mercado. Una de estas mezclas de aminas secundarias, en las que todas las aminas secundarias tienen la estructura de la Fórmula IX, es denominada algunas veces "Mezcla Líquida de Aminas nº 1." y es un líquido de color ámbar claro que tiene las siguientes propiedades físicas:
10 viscosidad a 25°C, 70 cps; peso específico a 20°C, 0,845; índice de refracción a 25°C, 1,467; intervalo de destilación a 10 mm: hasta 160°C - 4 %, de 160 a 210°C - 5 %, de 210 a 220°C - 74 %, por encima de 220°C - 17 %.

15 El disolvente orgánico inmiscible en el agua en cuyo seno se ponen en contacto el aducto penicilina - ácido aminoarildisulfónico con la amina es de preferencia metil-isobutil-cetona. Otros disolventes que pueden ser empleados son otras alquil-cetonas inferiores, alquilésteres inferiores como acetato de butilo, hidrocarburos halogenados
20 inferiores como cloroformo o dicloruro de metileno, hidrocarburos aromáticos como tolueno, éteres alquílicos inferiores como éter diamílico, alcoholes inferiores inmiscibles con el agua y mezclas de los mismos entre sí o con metil-isobutil-cetona. La cantidad de disolvente utilizada
25 da no es un factor crítico y pueden emplearse grandes can



1 tidades del mismo puesto que los trihidratos de penici-
lina resultantes no son solubles en estos productos. Da-
do que los trihidratos de penicilina son también relati-
vamente insolubles en agua, puede encontrarse presente
5 en el sistema una cantidad considerable de agua sin re-
ducir demasiado el rendimiento del producto deseado.

Mediante la práctica del procedimiento de esta in-
vención pueden obtenerse rendimientos mucho mayores de
 α -aminobencilpenicilina y α -aminotienilmetilpenicili-
10 na a partir de las mezclas de reacción, en las que estas
penicilinas han sido preparadas por acilación del ácido
6-aminopenicilánico, de los que hasta ahora ha sido posi-
ble obtener en una operación a gran escala. Además las
 α -aminobencilpenicilinas y α -aminotienilmetilpenicili-
15 nas se obtienen con un grado de pureza mucho mayor que
por los procedimientos anteriores.

La Concentración Mínima de Inhibición (CMI) con-
tra diversos micro-organismos ha sido determinada para
los aductos preparados por el procedimiento de esta in-
20 vención. Los resultados, junto con las correspondientes
CMI para la propia (-)- α -aminobencilpenicilina, se
dan en la Tabla I.

Los siguientes ejemplos ilustran las formas más
adecuadas para realizar esta invención y se dan solamen-
25 te con fines ilustrativos y no limitativos.

TABLA I

Concentraciones Mínimas de Inhibición (mcg/ml)

| <u>Organismo</u> | <u>Medio</u> | <u>Aducto A</u> | <u>Aducto B</u> | <u>Aducto C</u> | <u>Aducto D</u> | <u>(-)-α-Amino- bencilpenicilina</u> |
|---------------------------------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| <u>Diplococcus pneumoniae</u> | CIC* | 0,016 | 0,012 | 0,016 | 0,024 | 0,008 |
| <u>Streptococcus pyogenes</u> | CIC | 0,016 | 0,012 | 0,012 | 0,008 | 0,010 |
| <u>Staphylococcus aureus Smith</u> | CIC | 0,062 | 0,062 | 0,062 | 0,047 | 0,031 |
| <u>Staphylococcus aureus Smith</u> | CIC** | 0,062 | 0,062 | 0,062 | 0,062 | 0,031 |
| <u>Escherichia coli ATCC 8739</u> | CIC | 38 | 19 | 25 | 25 | 9,7 |
| <u>Salmonella enteritidis</u> | CIC | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,13 |
| <u>Salmonella typhosa</u> | CIC | 4,7 | 1,6 | 1,6 | 4,7 | 1,6 |
| <u>Klebsiella pneumoniae</u> | CIC | 6,3 | 1,6 | 2,4 | 6,3 | 1,6 |
| <u>Mycobacterium smegmatis N° 607</u> | CIC | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| <u>Pseudomonas aeruginosa</u> | CIC | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 |

CIC = Caldo de infusión de corazón

* = 5 % de suero humano añadido

** = 50 % de suero humano añadido

Aducto A = Aducto 1:1 en moles de (-)- α -aminobencilpenicilina y ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico.

Aducto B = Aducto 1:1 en moles de (-)- α -aminobencilpenicilina y ácido 7-amino-1,3-naftalendisulfónico.

Aducto C = Aducto 1:1 en moles de (-)- α -amino-2-tienilmetilpenicilina y ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico.

Aducto D = Aducto 1:1 en moles de (-)- α -amino-2-tienilmetilpenicilina y ácido 7-amino-1,3-naftalendisulfónico.





1

Ejemplo 1

Sobre una solución rápidamente agitada de 1,0 g (0,0027 moles) de la sal sódica de (-)- α -aminobencilpenicilina en 20 ml de agua a 25°C se añaden lentamente 0,94 g (0,0027 moles) de la sal disódica del ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico. Se ajusta el pH a 1,7 con ácido clorhídrico con lo que precipita un sólido cristalino. Se continúa agitando durante 30 minutos más y después se filtra la mezcla. El sólido cristalino se lava con metil-isobutil-cetona, se seca a vacío sobre P₂O₅ y resulta pesar 0,4 g. El producto, el aducto 1:1 de (-)- α -aminobencilpenicilina y ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico, tiene una actividad de 525 microgramos de (-)- α -aminobencilpenicilina por miligramo.

15

Ejemplo 2

Parte A. Se cubre con 30 ml de metil-isobutil-cetona una solución de 3,0 g (0,0081 moles) de la sal sódica de (-)- α -aminobencilpenicilina en 60 ml de agua enfriada con hielo y se agita rápidamente mientras se añaden con lentitud 3,5 g (0,0112 moles) de ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico sólido. La mezcla se acidula hasta pH 1,7 con ácido clorhídrico y la pasta clara resultante se enfría con hielo, agitando, durante una hora y se filtra. El sólido cristalino se lava con 20 ml de agua helada y con una pequeña porción de metil-isobutil-cetona. Des-

25



1 pués de secar a vacío se encuentra que el producto, aduc-
to 1:1 de (-)- α -aminobencilpenicilina y ácido 6-amino-
1,3-naftalendisulfónico, pesa 4,0 g.

5 Parte B. El producto preparado en la Parte A, cuan-
do se obtiene en forma hidratada, se suspende en 50 ml
de acetona seca y la pasta clara resultante se agita du-
rante tres horas a 25-30°C y se filtra. La torta del fil-
tro se lava con 20 ml de acetona seca y se seca a 50°C.
El producto, aducto 1:1 de (-)- α -aminobencilpenicilina
10 y ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico, anhidro, es muy
estable al calor.

Parte C. Una porción (2,0 g) del producto obtenido
en la Parte B se suspende en unos 30 ml de agua. El pH
de la suspensión se ajusta a 7,5 por adición de trietil-
15 amina con lo que comienza a separarse un producto crista-
lino. Entonces se ajusta el pH de la mezcla a 4,5 aproxi-
madamente mediante adición de HCl 6 N. Se deja cristali-
zar la mezcla durante media hora aproximadamente y el pro-
ducto cristalino precipitado se recoge por filtración y
20 se seca. Por análisis infrarrojo se determina que el pro-
ducto es (-)- α -aminobencilpenicilina prácticamente pura.

Ejemplo 3

Una solución de 3,0 g (0,0081 moles) de la sal só-
dica de (-)- α -aminobencilpenicilina en 60 ml de agua se
25 cubre con 30 ml de metil-isobutil-cetona y se agita rápi-



1 damente mientras se añaden despacio 3,5 g (0,0112 moles)
de ácido 7-amino-1,3-naftalendisulfónico. La mezcla re-
sultante tiene un pH de 5,9. Se añade suficiente ácido
5 clorhídrico para ajustar el pH de la mezcla a 1,7 con lo
que se forma un sólido cristalino. La pasta clara resul-
tante se agita durante dos horas más a 0°C y se filtra.
El sólido se lava con una pequeña porción de metil-isobu-
til-cetona, con 20 ml de agua helada cuyo pH se ha ajus-
tado a 2,0 con ácido clorhídrico y con otra pequeña por-
10 ción de metil-isobutil-cetona. Después de secar a vacío
sobre P₂O₅ se encuentra que el producto, aducto 1:1 de
(-)- α -aminobencilpenicilina y ácido 7-amino-1,3-nafta-
lendisulfónico pesa 4,95 g.

Ejemplo 4

15 Se disuelven 2,7 g (0,0089 moles) de ácido 6-ami-
no-1,3-naftalendisulfónico en una mezcla de 10 ml de
agua y 40 ml de acetona. Sobre esta solución se añaden
2,5 g (0,0072 moles) de (-)- α -aminobencilpenicilina y
la solución resultante tiene un pH de 1,5. Por adición
20 de 50 ml de acetona precipitan lentamente de la solución
unos cristales en forma de finas agujas. Se filtra la
mezcla y el sólido cristalino se seca a vacío sobre P₂O₅.
Se encuentra que el producto, aducto 1:1 de (-)- α -amino-
bencilpenicilina y ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico,
25 pesa 3,2 g.



1 Ejemplo 5

5 Se disuelven 5,0 g (0,143 moles) de α -aminobencil
penicilina en una mezcla de 20 ml de agua y 80 ml de ace
tona. Sobre esta solución agitada, que tiene un pH de
10 2,0, se añade lentamente una solución de 5,4 g (0,0178
moles) de ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico en 7 ml
de agua. La solución resultante tiene un pH de 1,0. Se
enfria la solución a 0°C con lo que se forma lentamente
un sólido cristalino. Se añaden 100 ml de acetona y la
solución se agita durante 30 minutos más y se filtra.
El producto sólido, aducto 1:1 de α -aminobencilpenici-
lina y ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico, se lava
con acetona, se seca a vacío y resulta pesar 5,1 g.

15 Ejemplo 6

20 Sobre una solución agitada de 5,0 g (0,0143 moles)
de (-)- α -aminobencilpenicilina en 20 ml de agua y 80 ml
de acetona a 0°C se añaden lentamente 4,35 g (0,0143 mo-
les) de ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico. El pH de
esta solución es de 2,1. Se añade una porción adicional
25 de 0,5 g de ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico y el
pH baja a 1,75. Se añade una tercera porción de 0,25 g
(para llegar a un total de 0,0168 moles) de ácido 6-ami-
no-1,3-naftalendisulfónico y entonces se encuentra que
el pH de la solución es 1,6. La adición de 15 ml de ace-
tona produce una densa precipitación de sólido cristalino.



1 A lo largo de un período de 30 minutos se añaden a in-
tervalos pequeñas porciones adicionales de acetona (has-
ta un total de 100 ml). La pasta clara resultante se
5 filtra y el producto, aducto 1:1 de α -aminobencilpeni-
cilina y ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico, se seca
a vacío y resulta pesar 5,2 g y tener una actividad de
480 microgramos de (-)- α -aminobencilpenicilina por mi-
10 ligrano. Se obtiene una segunda masa de producto a par-
tir de las aguas madres que pesa 1,29 g y tiene una ac-
tividad de 415 microgramos de (-)- α -aminobencilpenicilina
por miligramo.

Ejemplo 7

Parte A. Se disuelve 1 g (0,0027 moles) de la sal
sódica de (-)- α -aminobencilpenicilina en 20 ml de agua
15 para formar una solución con un pH de 9,2. Sobre esta
solución se añaden 0,816 g (0,0027 moles) de ácido 7-
amino-1,3-naftalendisulfónico para dar una solución
transparente con un pH de 6,8. Se ajusta el pH a 4,0 con
ácido clorhídrico, en cuyo momento la solución se entur-
20 bia. La adición de más ácido clorhídrico hasta un pH de
1,7 produce la formación de un denso precipitado de sólido
cristalino. Se añaden 100 ml de agua y la pasta
clara que se forma se agita durante 15 minutos a la tem-
peratura ambiente y se filtra. El sólido se lava con pe-
25 queñas porciones de agua y metil-isobutil-cetona, se se



1 ca a vacío sobre P_2O_5 y resulta pesar 0,82 g. El pro-
ducto, que por análisis infrarrojo resulta ser un hi-
drato del aducto 1:1 de (-)- α -aminobencilpenicilina
y ácido 7-amino-1,3-naftalendisulfónico, tiene una ac-
5 tividad de 510 microgramos de (-)- α -aminobencilpeni-
cilina por miligramo.

Parte B. Una porción del producto preparado en
la Parte A (2,0 g) se suspende en 25 ml de acetona se-
ca, se agita durante 3 horas a 25-30°C y se filtra. El
10 sólido se lava con 10 ml de acetona seca y se seca a
50°C. El producto, aducto 1:1 de (-)- α -aminobencilpe-
nicilina y ácido 7-amino-1,3-naftalendisulfónico, an-
hidro, es muy estable al calor.

Ejemplo 8

15 De una mezcla de reacción acuosa (500 ml) conte-
niendo (-)- α -aminobencilpenicilina que ha sido formada
por acilación del ácido 6-aminopenicilánico, se separa
la acetona y la metil-isobutil-cetona a vacío y a una
temperatura inferior a 40°C. La solución resultante tie-
20 ne un pH de 2,7. Se añaden 250 ml de metil-isobutil-ce-
tona y la mezcla se agita a 0°C mientras se añaden len-
tamente 10,5 g (0,0347 moles) de ácido 7-amino-1,3-naf-
talendisulfónico. Al terminar la adición la mezcla tie-
ne un pH de 1,7 y se ha formado una pequeña cantidad de
25 cristales oleosos. Se agita la mezcla a 0°C durante dos



1 horas y media más, durante cuyo período de tiempo se for
 ma un denso precipitado de sólido cristalino. La pasta
 clara resultante se filtra y el sólido se lava con una
 pequeña porción de metil-isobutil-cetona, con 60 ml de
 5 agua helada y con otra pequeña porción de metil-isobutil-
 cetona. Después de secar a vacío sobre P₂O₅ se encuentra
 que el producto, aducto 1:1 de α-aminobencilpenicilina
 y ácido 7-amino-1,3-naftalendisulfónico, pesa 14,2 g y
 tiene una actividad de 500 microgramos de (-)-α-amino-
 10 bencilpenicilina por miligramo.

Ejemplo 9

Parte A: Preparación de materiales de partida

1. α-(2-tienil)-hidantoína

Se disuelven 875 g (17,84 moles) de cianuro sódico y 4050 g (41,8 moles) de carbonato amónico en 12 li-
 15 tros de agua destilada. Sobre esta solución se añade
 una solución de 1000 g (8,92 moles) de α-tiofenalde-
 hido en 12 litros de metanol. La adición y la reacción
 que sigue se llevan a cabo bajo una capa de nitrógeno pa-
 20 ra evitar la oxidación del aldehído. La mezcla se calien
 ta a 50-55°C con agitación, durante 4 horas, durante cu-
 yo período de tiempo cambia de color desde blanco a ama-
 rillo intenso. La mezcla de reacción se enfría a la tem-
 peratura ambiente y se filtra y el sólido se lava con
 25 dos porciones de 1 litro de metanol.



17

1 El filtrado y los líquidos de lavado combinados
se concentran a presión reducida hasta aproximadamente
la tercera parte de su volumen original. El pH de la
solución se ajusta lentamente a 2,0 con ácido clorhí-
5 drico concentrado, adoptando las precauciones neces-
arias para la eliminación de la gran cantidad de HCN li-
berado. La solución se calienta a 95-100°C durante 10 mi-
nutos y se añaden 200 g de carbón activo decolorante. La
solución se calienta otros cinco minutos y se filtra. La
10 torta carbonosa se lava con 500 ml de agua y el filtra-
do y las aguas de lavado combinados se enfrían en un ba-
ño de hielo durante 1 hora dando un precipitado crista-
lino de color amarillo claro que se recoge por filtración
y se lava con una pequeña cantidad de agua. Se encuentra
15 que el producto, α -(2-tienil)-hidantoína, pesa unos
950 g después de seco.

2. Acido DL- α -amino-2-tienilacético

Se añaden 1000 g (5,5 moles) de α -(2-tienil)-hi-
dantoína sobre 4000 ml de solución acuosa al 20 % de hi-
20 dróxido sódico y la mezcla se calienta a reflujo durante
17 horas. Se añaden 50 g de carbón activo decolorante y
la mezcla se agita durante unos 5 minutos. La solución
reaccionante caliente se filtra y se lava la torta del
filtro con una porción de agua. El filtrado y las aguas
25 de lavado combinados se enfrían y se acidulan lentamente

17 AGO



1 con ácido acético glacial hasta pH 7,0. La pasta clara
resultante se enfría a 15-20°C, se filtra y la torta
se suspende en 2 litros de agua destilada, añadiendo su
5 suficiente ácido clorhídrico concentrado para disolver el
producto crudo (el pH resultante es aproximadamente 1,0).
Una pequeña cantidad de material alquitranoso resulta
ser insoluble. Se añaden 50 g de carbón activo decoloran
te, se agita la mezcla durante 5 minutos y se filtra en
caliente. La torta del filtro se lava con 200 ml de agua
10 y el filtrado combinado con las aguas de lavado se ajus
ta hasta pH 4,5 con NH₄OH y se enfría en un baño de hie
lo durante 1 hora. La pasta clara resultante se filtra y
se lava con 250 ml de agua helada. El producto sólido,
ácido DL- α -amino-2-tienilacético, se seca a 45-50°C.

15 3. Acido (-)- α -amino-2-tienilacético

Se disuelven 1620 g (7,0 moles) de ácido d-10-can
forsulfónico en 9,7 litros de isopropanol a 60°C. Esta
solución se calienta hasta justamente por debajo de su
punto de ebullición y se añaden con agitación 1000 g (6,36
20 moles) de ácido DL- α -amino-2-tienilacético. La mezcla
se calienta a ebullición durante unos pocos minutos para
conseguir la disolución prácticamente completa y se fil
tra en caliente a través de un filtro calentado. La so
lución filtrada se agita lentamente y se enfría hasta la
25 temperatura ambiente a lo largo de un período de 6 horas.



1 Se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 10
horas más para completar la cristalización. El sólido
cristalino se recupera por filtración, se lava con 3 li-
tros de isopropanol y se seca a 45-50°C. El producto,
5 sal del ácido d-10-canforsulfónico y ácido (-)- α -amino-
2-tienilacético, resulta pesar 850 g.

Se suspenden 1000 g de la sal del ácido d-10-can-
forsulfónico y ácido α -amino-2-tienilacético en 3 li-
tros de agua destilada y el pH de la pasta clara resul-
tante se ajusta a 5,5 mediante lenta adición de NH₄OH.
10 Después de ajustar el pH a 5,5 se añaden 2 litros más
de metanol a la pasta clara y ésta se agita durante 20
minutos más. Si es necesario se reajusta el pH para man-
tenerlo en 5,5. Se enfría a 0°C, durante 1 hora, la pas-
ta clara, se filtra y la torta del filtro se lava con
15 1 litro de solución acuosa fría de metanol (dos partes
de metanol en una parte de agua) y con 3 litros de me-
tanol. El producto sólido, ácido (-)- α -amino-2-tienil-
acético, se seca a 45-50°C y resulta pesar unos 330 g.
20 Funde con descomposición a 189-191°C y tiene una rota-
ción óptica de $[\alpha]_D^{23} = -73,7^\circ\text{C}$ (concentración del 1,0
% en agua).

4. Hidrocioruro de cloruro de (-)- α -amino-2-tie-
nilacetilo.

25 Se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso



1 seco por una suspensión de 17 g (0,108 moles) de ácido
 (-)- α -amino-2-tienilacético en 200 ml de dicloruro de
 metileno a lo largo de un período de 8 minutos a la tem-
 peratura ambiente. La suspensión se enfría a -10°C con
 5 agitación y se añaden 29 g (0,141 moles) de PCl_5 . Se
 continúa la agitación durante 3 horas a una temperatura
 de -8 a -5°C y durante 3 horas más a $0-2^{\circ}\text{C}$. Se filtra
 la suspensión y el producto sólido se lava con una pe-
 queña porción de dicloruro de metileno y se seca a va-
 10 cío sobre P_2O_5 . Se encuentra que el producto, hidroclo-
 ruro de cloruro de (-)- α -amino-2-tienilacetilo, pesa
 21,2 g.

Parte B: Preparación de (-)- α -amino-2-tienilmetil-
 penicilina.

15 Se disuelven 23,8 g (0,11 moles) de ácido 6-amino-
 penicilánico en 275 ml de agua helada mediante adición
 de NaOH diluido hasta pH de 7,2. Sobre esta solución (un
 total de 320 ml) se añaden 1280 ml de acetona fría. La so-
 lución se enfría a 0°C y el pH se ajusta a 3,5 con ácido
 20 clorhídrico. Sobre la solución agitada se añaden 21,2 g
 (0,1 moles) de hidrocloruro de cloruro de (-)- α -amino-2-
 tienilacetilo a lo largo de un período de 20 minutos. El
 pH se mantiene entre 2,5 y 3,0 durante la reacción me-
 diante la adición periódica de NaOH diluido. Al cabo de
 25 los 20 minutos de reacción, la temperatura se ha elevado



17

1 a 5°C. Se ajusta el pH a 2,9 y se continúa agitando du-
rante 15 minutos más. Se añaden 2560 ml de metil-isobu-
til-cetona y, después de mezclar a fondo, se separa la
capa acuosa. La capa de metil-isobutil-cetona se extrae
5 con una segunda porción de 200 ml de agua y con una ter-
cera porción de 100 ml de agua. Los extractos acuosos
combinados se ajustan a pH 4,7, se añaden 250 ml de me-
til-isobutil-cetona y la mezcla se concentra a vacío
hasta aproximadamente 350 ml, en cuyo momento se forma
10 un sólido cristalino. Se filtra la mezcla y el producto
sólido se lava con pequeñas porciones de agua y metil-
isobutil-cetona y se seca a vacío sobre P₂O₅. Se encuen-
tra que el producto resultante, trihidrato de (-)-α-ami-
no-2-tienilmetilpenicilina, pesa 10,7 g e inhibe el cre-
15 cimiento del Staphylococcus aureus Smith.

Parte C. Preparación del aducto de (-)-α-amino-2-
tienil-metilpenicilina y ácido 7-amino-1,3-naftalendisul-
fónico.

20 Se reúnen las aguas madres y la metil-isobutil-ce-
tona de lavado de la Parte B, se enfría a 0°C y seaña-
de una solución de 30,0 g (0,099 moles) de ácido 7-amino-
1,3-naftalendisulfónico en 200 ml de agua. Se ajusta el
pH desde 3,7 a 2,4 con lo que comienza la cristalización.
Se ajusta el pH a 1,8 con HCl concentrado y la pasta cla-
25 ra resultante se agita durante 1 hora en un baño de hielo



1 y se filtra. El producto sólido se lava con pequeñas
porciones de agua helada y metil-isobutil-cetona y se
seca a vacío sobre P_2O_5 . Se encuentra que el producto,
aducto 1:1 en moles de (-)- α -amino-2-tienilmetilpenici
5 lina y ácido 7-amino-1,3-naftalendisulfónico, pesa
14,5 g.

Ejemplo 10

10 Parte A. Se disuelven 47,6 g (0,22 moles) de áci
do 6-aminopenicilánico en 640 ml de agua helada median
te adición de NaOH diluído hasta pH de 7,2. Sobre esta
solución se añaden 2,56 litros de acetona fría, se en-
fría la solución a 0°C y se ajusta el pH a 3,5 median-
te adición de 45 ml de HCl concentrado. Se agita la so
lución y se añaden 61,0 g (0,288 moles) de hidrocloru-
15 ro de cloruro de (-)- α -amino-2-tienilacetilo (preparado
por el método del Ejemplo 9) a lo largo de un período
de 20 minutos, mientras se mantiene el pH entre 2,8 y
3,3. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos
más y se añaden 6,4 litros de metil-isobutil-cetona. Se
20 separa la capa acuosa y la capa de metil-isobutil-ceto
na se extrae con dos porciones más de 200 ml de agua.
Las capas acuosas combinadas se ajustan a un pH de 4,7,
se añaden 400 ml de metil-isobutil-cetona y la mezcla
se concentra a vacío hasta que comienza la cristaliza-
25 ción. El sólido cristalino se separa por filtración,



1 se lava con pequeñas porciones de agua helada y metil-
isobutil-cetona y se somete a destilación relámpago
hasta formar un sólido semi-seco con Skellysolve B. Des-
pués de secar a vacío sobre P_2O_5 , se encuentra que el
5 producto, trihidrato de (-)- α -amino-2-tienilmetilpeni-
cilina pesa 22,5 g.

Parte B. Se reúnen las aguas madres y los líqui-
dos de lavado de la Parte A, se enfrían a $0^\circ C$ y se aña
de una solución de 45 g (0,148 moles) de ácido 7-amino-
10 1,3-naftalendisulfónico en 300 ml de agua. Se ajusta el
pH a 1,6 y la pasta clara resultante se agita durante
1 hora. El sólido cristalino se separa por filtración,
se lava con pequeñas porciones de agua helada y metil-
isobutil-cetona y se seca a vacío sobre P_2O_5 . El pro-
15 ducto, aducto 1:1 en moles de (-)- α -amino-2-tienilmetil-
penicilina y ácido 7-amino-1,3-naftalendisulfónico, re-
sulta pesar 18,0 g.

Ejemplo 11

Parte A. Se suspenden 3,0 g (0,0085 moles) de
20 (-)- α -amino-2-tienilmetilpenicilina en 50 ml de agua,
se enfría la pasta clara resultante en un baño de hielo
y se añaden 30 ml de metil-isobutil-cetona. Sobre esta
mezcla se añade lentamente una solución de 4,5 g (0,015
moles) de ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico en 10 ml
25 de agua. La cristalización comienza inmediatamente y el



1 pH se mantiene a 1,7 durante la adición de las porcio-
nes finales de ácido aminonaftalendisulfónico mediante
adición periódica de trietilamina. La espesa pasta re-
5 sultante se agita en un baño de hielo durante 2 horas
y el sólido se separa por filtración, se lava con pe-
queñas porciones de agua helada, metil-isobutil-cetona
y Skellysolve B y se seca a vacío sobre P_2O_5 . Se en-
cuentra que el producto, aducto 1:1 en moles de (-)- α -
amino-2-tienilmetilpenicilina y ácido 6-amino-1,3-naf-
10 talendisulfónico pesa 4,5 g.

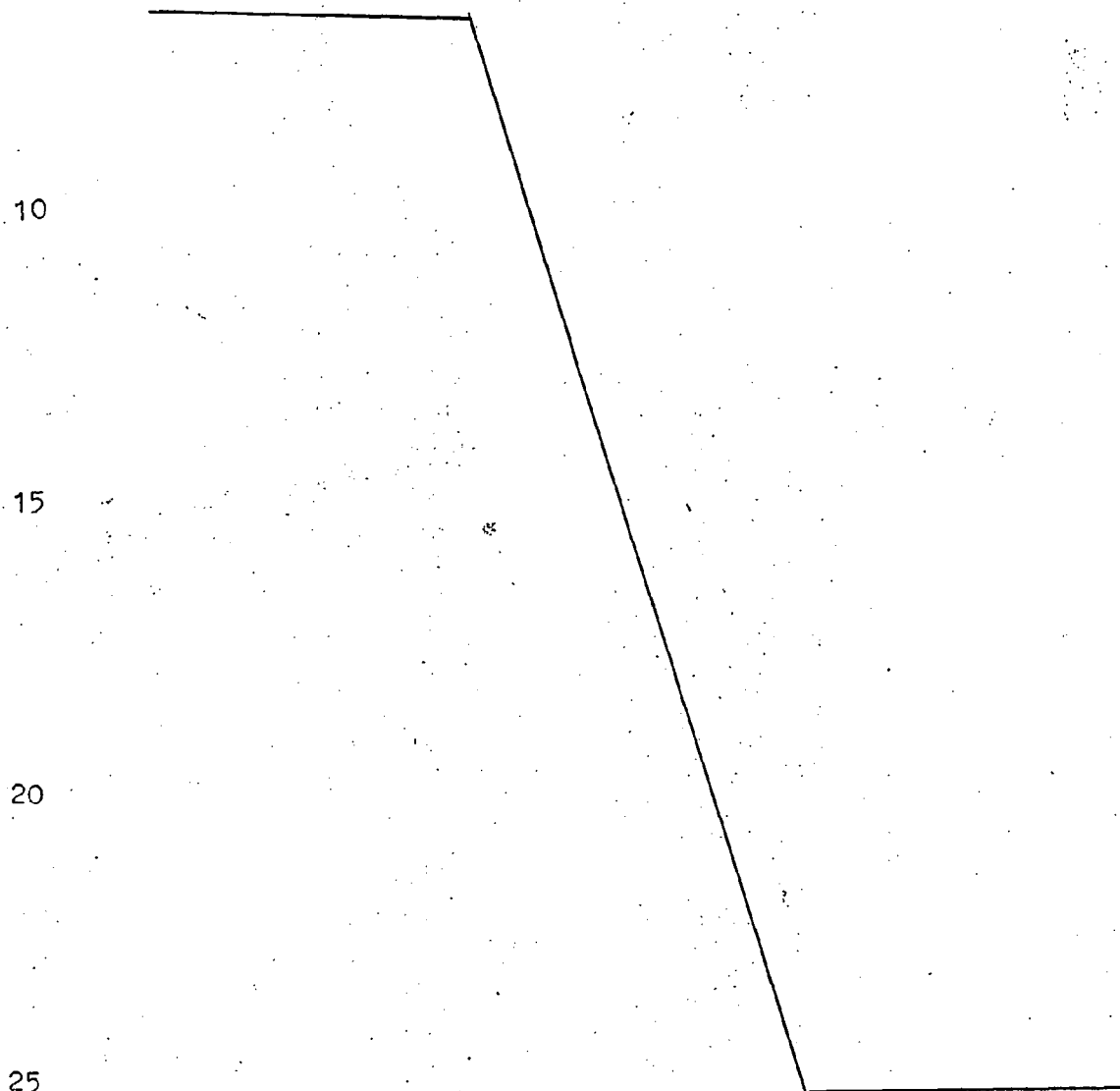
Parte B. Se suspende 4,5 g del aducto obtenido
en la Parte A en una mezcla de 50 ml de metil-isobutil-
cetona, 10 ml de agua y 7,5 ml de Amina Líquida n° 1
y se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente.
15 El producto sólido se separa por filtración, se lava
con una pequeña porción de metil-isobutil-cetona y se
seca a vacío. Se encuentra que el producto, trihidrato
de (-)- α -amino-2-tienilmetilpenicilina, pesa 2,96 g,
contiene 11,3 % de agua determinada por el método de
20 Karl Fischer y tiene una bioactividad equivalente a
1077 microgramos de (-)- α -aminobencilpenicilina por mi-
ligramo.

Ejemplo 12

Se repite el procedimiento del Ejemplo 11, Par-
25 te B, utilizando 15 ml de agua y 15 ml de Amina Líquida



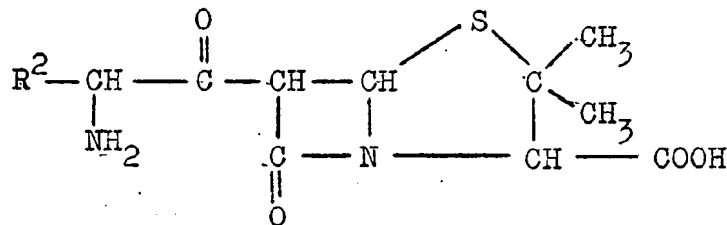
1 nº 1. El producto, trihidrato de (-)- α -amino-2-tienil-
metilpenicilina, pesa 2,7 g, contiene 12,8 % de agua de
terminada por el método de Karl Fischer y tiene una bio-
actividad equivalente a 1040 microgramos de (-)- α -amino-
5 bencilpenicilina por miligramo.



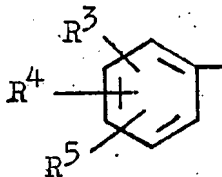


- REIVINDICACIONES -

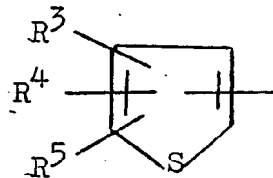
1. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal n^o. 292.978 por: Procedimiento de producción de un agente antibacteriano que comprende la provisión de una solución acuosa que contiene una penicilina seleccionada entre el grupo formado por compuestos de fórmula



donde R² es un miembro seleccionado entre el grupo formado por



y

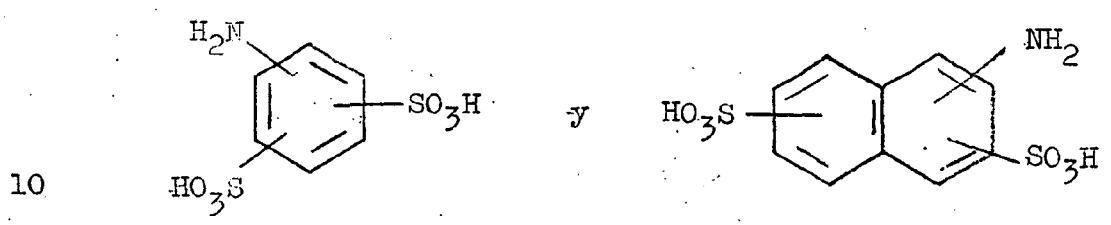


donde R³, R⁴ y R⁵ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, nitro, dialquilamino (inferior), alcanoilamino (inferior), alcanoiloxi (inferior), alquilo (inferior), (incluidos los grupos alifáticos saturados de cadena recta y ramificada de 1 a 6 átomos de carbono inclusive), alcoxi (inferior), sulfamilo, cloro, yodo, bromo, flúor, trifluormetilo, al-



quiltio (inferior), alquilsulfonilo (inferior), carboalcoxi (inferior), bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclohexilo y ciclopentilo y sales de los mismos;

poner en contacto dicha solución acuosa con un ácido aminoarildisulfónico soluble en agua seleccionado entre el grupo formado por

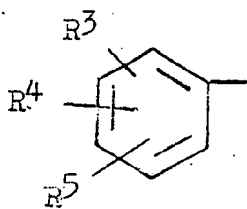


y sales de los mismos;

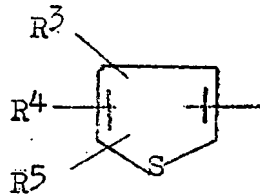
ajustar el pH de la mezcla de reacción dentro de un intervalo comprendido entre 1,0 y 4,0 aproximadamente con lo que se forma un producto cristalino de reacción de la citada penicilina y dicho ácido aminoarildisulfónico;

y recuperar dicho producto de reacción cristalino.

2. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº. 292.978 por: Procedimiento de producción según la reivindicación 1, en el cual la penicilina es (-)- α -amino-2-tienilmetilpenicilina y el ácido aminoarildisulfónico está seleccionado entre el grupo formado por ácido 2-amino-1,4-bencenodisulfónico, ácido 7-amino-1,3-naftalendisulfónico, ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico, ácido 3-amino-1,5-naftalendisulfónico, ácido 8-amino-1,5-nafta-



y



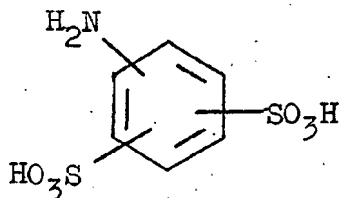
10

15

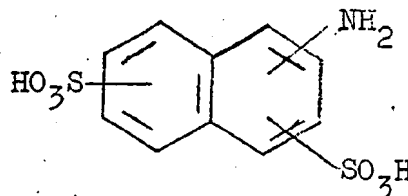
donde R^3 , R^4 y R^5 representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, nitro, dialquilamino (inferior), alcanoilamino (inferior), alcanoiloxi (inferior), alquilo (inferior), (incluidos los grupos alifáticos saturados de cadena recta y ramificada de 1 a 6 átomos de carbono inclusive), alcoxi (inferior), sulfamilo, cloro, yodo, bromo, flúor, trifluormetil

lo, alquiltio (inferior), alquilsulfonilo (inferior), carboalcoxi (inferior), bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclohexilo y ciclopentilo, y sales de los mismos;

poner en contacto dicha solución acuosa impura, en presencia de un disolvente orgánico inmiscible con el agua, con un ácido aminoarildisulfónico soluble en agua seleccionado entre el grupo formado por



y



25

y sales de los mismos; ajustar el pH de la mezcla de reac-



ción dentro del intervalo comprendido entre 1,0 y 4,0 aproximadamente con lo que se forma un producto sólido de reacción de la citada penicilina y dicho ácido aminoarildisulfónico;

5 recuperar dicho producto de reacción sólido;
 suspender dicho producto de reacción sólido en agua, ajustar el pH de dicha suspensión dentro del intervalo comprendido entre 6,0 y 8,0 aproximadamente y recuperar la penicilina resultante.

10 5. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº. 292.978 por: Procedimiento de producción según la reivindicación 4, en el cual la penicilina es (-)- α -amino-2-tienilmetilpenicilina y el ácido aminoarildisulfónico está seleccionado entre el grupo formado por ácido 2-
15 -amino-1,4-bencenosulfónico, ácido 7-amino-1,3-naftalendisulfónico, ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico, ácido 3-amino-1,5-naftalendisulfónico, ácido 8-amino-1,5-naftalendisulfónico, ácido 3-amino-2,7-naftalendisulfónico y ácido 2-amino-1,5-naftalendisulfónico.

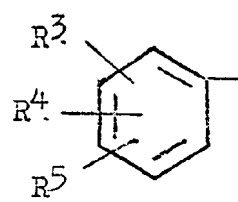
20 6. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº. 292.978 por: Procedimiento de producción según la reivindicación 4, en el cual la penicilina es (-)- α -amino-3-tienilmetilpenicilina y el ácido aminoarildisulfónico está seleccionado entre el grupo formado por ácido
25 2-amino-1,4-bencenodisulfónico, ácido 7-amino-1,3-naftalen-

1.7

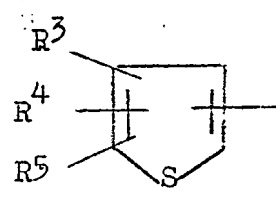


donde R^2 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por

5



y



10

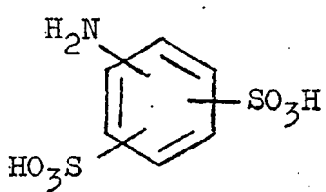
donde R^3 , R^4 y R^5 representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, nitró, dialquilamino (inferior), alcanoilamino (inferior), alcanoiloxi (inferior), alquilo (inferior), (incluidos los grupos alifáticos saturados de cadena recta y ramificada de 1 a 6 átomos de carbono inclusive), alcoxi (inferior), sulfamilo, cloro, yodo, bromo, flúor, trifluormetilo, alquiltio (inferior), alquilsulfonilo (inferior), carboalcoxi (inferior), bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclohexilo y ciclopentilo, y sales de los mismos;

15

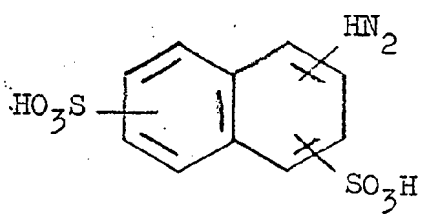
20

poner en contacto dicha solución acuosa con un ácido aminoarildisulfónico soluble en agua seleccionado entre el grupo formado por

25



y





y sales del mismo;

ajustar el pH de la mezcla de reacción dentro del intervalo comprendido entre 1,0 y 4,0 aproximadamente con lo que se forma un hidrato del aducto 1:1 en moles de dicha penicilina y el citado ácido aminoarildisulfónico;

recuperar dicho hidrato, suspender el mismo en acetona y recuperar a continuación de dicha suspensión el aducto anhidro 1:1 en moles de dicha penicilina y el citado ácido aminoarildisulfónico.

9. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº. 292.978 por: Procedimiento de producción de un agente antibacteriano que comprende la provisión de una solución acuosa que contenga un miembro seleccionado entre el grupo formado por (-)- α -amino-2-tienilmetilpenicilina y sales de la misma;

poner en contacto dicha solución acuosa con un miembro seleccionado entre el grupo formado por ácido 7-amino-1,3-naftalendisulfónico y sales del mismo;

ajustar el pH de la mezcla de reacción dentro del intervalo comprendido entre 1,0 y 4,0 con lo que se forma el aducto 1:1 en moles de (-)- α -amino-2-tienilmetilpenicilina y ácido 7-amino-1,3-naftalendisulfónico;

y recuperar dicha penicilina a partir de la misma en forma pura.

10. Mejoras introducidas en el objeto de la paten-



5 te principal nº. 292.978 por: Procedimiento de producción de un agente antibacteriano que comprende la provisión de una solución acuosa que contenga un miembro seleccionado entre el grupo formado por (-)- α -amino-2-tienilmetilpenicilina y sales de la misma;

poner en contacto dicha solución acuosa con un miembro seleccionado entre el grupo formado por ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico y sales del mismo;

10 ajustar el pH de la mezcla de reacción dentro del intervalo comprendido entre 1,0 y 4,0 con lo que se forma el aducto 1:1 en moles de (-)- α -amino-2-tienilmetilpenicilina y ácido 6-amino-1,3-naftalendisulfónico;

y recuperar dicha penicilina a partir de la misma en forma pura.

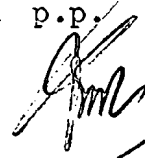
15 11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer el Primer Certificado de Adición que se solicita: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº. 292.978 POR: "PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE UN AGENTE ANTIBACTERIANO".

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 de Agosto de 1.966

BERNARDO UNGRIA

p.p.



25