

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE D H



370756

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road, BRENT-
FORD, Middlesex, Inglaterra.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE ACIDO 6-~~(-)~~-AMINO-P-HIDROXIFENIL-
ACETAMIDO] PENICILANICO Y SALES NO TO-
XICAS DEL MISMO".

Prioridad: Patente británica n.º 40319 del 23-8-68

22 AG

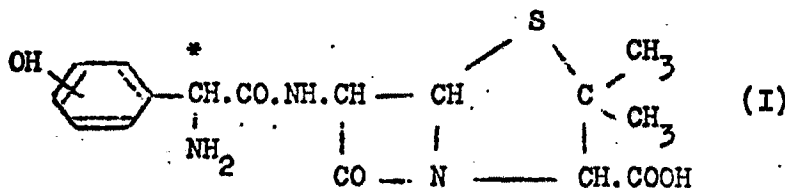


1

Este invento se refiere a penicilinas y es una evolución del invento de nuestra patente española nº 292.910.

5

En nuestra patente española nº 292.910 hemos descrito y reivindicado la clase de α -amino- α -(hidroxifenil)metilpenicilinas de fórmula general



10

y sus sales no tóxicas. Esta clase de compuestos comprende tres isómeros estructurales, encontrándose el sustituyente hidroxilo en las posiciones orto, meta o para. La existencia de un átomo de carbono asimétrico (marcado por el asterisco) en la cadena lateral indica que cada uno de los

15

tres compuestos hidroxilados puede existir en dos formas isómeras ópticamente activas. Estas formas isómeras son epímeros y no enantiomorfos debido al hecho de que el propio ácido 6-aminopenicilánico utilizado en la síntesis es un compuesto ópticamente activo. Por lo tanto, la patente

20

española nº 292.910 comprende seis penicilinas diferentes, pero éstas están descritas en realidad como solamente tres parejas de epímeros y no como compuestos individuales. Se describe en nuestra patente española nº 292.910 que dos de las parejas epiméricas, aquellas en las que el sustituyente

25

hidroxilo se encuentra en posición meta o para, tienen la ventaja de una actividad especialmente buena contra las bacterias Gram-negativas. En particular, son más activas que la penicilina normal de amplio espectro, epímero D(-) de α -aminobencilpenicilina, ampicilina, cuando se ensayan contra Salmonella typhimurium y Klebsiella pneumoniae en ra-

30



1963

tones.

Los epímeros individuales de los compuestos m y p-hidroxi-
 lados se preparan a partir de ácido α -amino-m-hidroxi-
 fenilacético y ácido α -amino-p-hidroxi-fenilacético
 resueltos en sus antípodas ópticos y copulados con áci-
 do 6-aminopenicilánico por procedimientos generales des-
 critos en la patente española nº 292.910. Las cuatro hi-
 droxipenicilinas resultantes se someten después a una se-
 lección antibacteriana in vitro en comparación con los
 dos epímeros de α -aminobencilpenicilina. Los resultados
 contra cinco bacterias Gram-negativas están resumidos en
 la Tabla I.

TABLA I

Sustituyen- te del anillo	Rotación amino-áci- do de cade- na lateral	C.M.I. ($\mu\text{g/ml}$)				
		E. coli	Proteus mirabil.	Salm. typhi	Shigella flexneri	Kleb. pneum.
Ninguno	-	5	1,25	0,6	12,5	2,5
Ninguno	+	12,5	-	2,5	-	5
m OH	+	25	25	12,5	25	12,5
m OH	-	5	2,5	1,25	2,5	1,25
p OH	-	5	1,25	1,25	2,5	1,25
p OH	+	25	12,5	12,5	12,5	-

La tabla indica que las penicilinas derivadas de los isómeros (-) de los ácidos de la cadena lateral son uniformemente más activas que las derivadas de los isómeros (+), siendo más pronunciada la diferencia en actividad de los epímeros en el caso de los compuestos hidroxi-
 lados que en el caso de los epímeros previamente conocidos de α -aminobencilpenicilina. Se llega a la conclusión de que de las seis penicilinas cubiertas por la patente española número



1 292.910, las dos más activas son los epímeros (-) de los
 2 compuestos m- y p-hidroxilados. Unos extensos ensayos en ani-
 3 males demuestran que, como la gran mayoría de las penicili-
 4 nas, estos epímeros son prácticamente no tóxicos.

5 Las dos penicilinas se compararon después con la
 6 ampicilina en estudios de absorción en voluntarios huma-
 7 nos. A unos grupos de voluntarios en ayunas les fueron ad-
 8 ministrados 500 mg de la penicilina apropiada en cápsulas
 9 por vía oral y se tomaron muestras de sangre a intervalos
 10 regulares, analizándolas biológicamente para determinar la
 11 concentración de penicilinas en suero. La orina también
 12 fué recogida durante un periodo de 6 horas y analizada aná-
 13 logamente para determinar la proporción de la dosis excre-
 14 tada a través de los riñones. Los valores medios se encuen-
 15 tran en la Tabla II, siendo A el isómero (-) del compues-
 16 to m-hidroxilado y B el epímero (-) del compuesto p-hidrox-
 17 lado:

TABLA II

20 Penicilina	Número de su- jetos	Concentración media de suero (µg/ml)					% excreta- do en ori- na (0-6 h.)
		½ h.	1 h.	2 h.	4 h.	6 h.	
Ampicilina	22	1,29	3,12	4,06	1,16	0,38	42 %
A	8	0,91	2,50	2,86	1,15	0,44	31 %
B	20	2,9	8,25	10,75	3,1	1,13	74,5 %

25 Los resultados indican que los niveles en sangre del
 26 derivado (-) m-hidroxilado después de administración por
 27 vía oral son bastante más bajos que los producidos por una
 28 dosis similar de ampicilina. Por otra parte, los niveles
 29 en sangre encontrados con el derivado (-) p-hidroxilado
 30 son superiores al doble de los obtenidos con ampicilina y



1969

1 algunos tres veces mayores que los obtenidos con el deri-
vado (-) m. Las concentraciones encontradas en la orina
concuerdan completamente con estas conclusiones. Con la
ampicilina y el derivado (-) m aparece una cantidad consi-
5 derablemente inferior a la mitad de la dosis en la orina,
pero con el derivado (-) p-hidroxilado, se encuentra de
esta forma la elevada proporción de 74,5 %. Esto signifi-
ca que por lo menos las tres cuartas partes del derivado
(-) p-hidroxilado tomado por la boca debe haber sido absor-
10 bido en la corriente sanguínea.

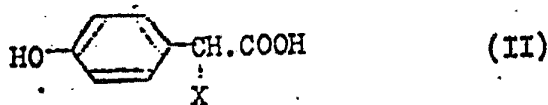
Resulta bastante inesperado que la introducción del
sustituyente p-hidroxilo aumente considerablemente la ab-
sorción oral de ampicilina, especialmente teniendo en cuen-
ta que el mismo sustituyente en la posición m reduce lige-
15 ramente la absorción. Se conocen varios ejemplos en otras
series de penicilinas en los que la introducción de susti-
tuyentes en la cadena lateral aumenta la absorción por vía
oral, pero esto depende de un aumento en el coeficiente de
reparto lípido/agua que facilita la difusión del antibióti-
20 co a través de la membrana de lípido en la pared del estó-
mago o intestino. Así, en las α -fenoxi-alkilpenicilinas,
la absorción aumenta al aumentar el tamaño del sustituyen-
te α -hidrocarbonado (Ph > Et > Me > H). Análogamente, en
la serie del isoxazolilo, la dicloxacilina es mejor absor-
25 bida que la cloxacilina, que a su vez es mejor absorbida
que la oxacilina. Sin embargo, los grupos hidrocarbonados
y los átomos de halógeno son ejemplos muy conocidos de sus-
tituyentes lipofílicos (hidrofóbicos), mientras que el gru-
po hidroxilo es hidrofílico. No se conoce ningún ejemplo
30 previo de penicilinas con estabilidad comparable frente a



1 los ácidos en las que la introducción de un grupo hidroxilo o cualquier otro grupo hidrofílico en la cadena lateral aumenta la absorción por vía oral.

5 La combinación de elevada actividad antibacteriana y alto grado de absorción por vía oral en el hombre da al epímero (-) del compuesto p-hidroxilado, denominado aquí ácido 6-[-(-)-α-amino-p-hidroxifenilacetamido]penicilánico, una ventaja única sobre los otros cinco isómeros abarcados por la patente española nº 292.910, así como sobre todas
10 las demás penicilinas de amplio espectro. Por consiguiente, el presente invento se refiere al ácido 6-[-(-)-α-amino-p-hidroxifenilacetamido]penicilánico y las sales no tóxicas del mismo.

15 El presente invento también proporciona un procedimiento para la preparación de ácido 6-[-(-)-α-amino-p-hidroxifenilacetamido]penicilánico y sales no tóxicas del mismo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar ácido 6-aminopenicilánico o una sal del mismo con un derivado funcional del isómero (-) de un ácido carboxílico de fórmula general
20



25 donde X representa un grupo amino, un grupo amino protegido o un grupo que posteriormente es convertido en un grupo amino.

30 Si se desea, el grupo hidroxílico fenólico también puede ser protegido durante la operación de acilación, por ejemplo como grupo O-bencilo o O-benciloxicarbonilo que después es eliminado, pero generalmente la protección de este

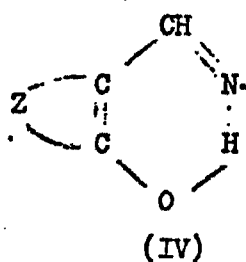
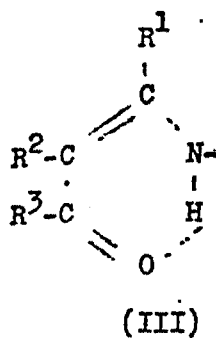


1 grupo no es esencial. Como ejemplos de grupos amino protegidos citaremos el grupo amino protonado ($X = \text{NH}_3^+$) que, después de la reacción de copulación, vuelve a NH_2 por simple neutralización, el grupo benciloxicarbonilamino

5 ($X = \text{NH} \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Ph}$) o los grupos benciloxicarbonilamino sustituidos que a continuación se convierten en NH_2 por hidrogenación catalítica y diversos grupos que después de la copulación regeneran el grupo amino en condiciones de hidrólisis ácidas o alcalinas suaves.

10 Los ejemplos del grupo X que puede ser posteriormente convertido en NH_2 por hidrólisis ácida suave comprenden los grupos enamina de fórmula general (III) o modificaciones tautómeras de los mismos y los grupos o-hidroxiarilideno de fórmula general (IV) o modificaciones tautómeras de los

15 mismos.



20

25

30

En las estructuras (III y IV) las líneas de puntos representan fuentes de hidrógeno. En la estructura (III), R^1 es un grupo alquilo inferior, R^2 es un átomo de hidrógeno o junto con R^1 completa un anillo carbocíclico y R^3 es un grupo alquilo inferior, arilo o alcoxilo inferior. En la estructura (IV), Z representa el resto de un anillo bencénico o naftalénico con o sin sustituyentes. Como ejemplos del grupo X que pueden ser convertidos posteriormente en NH_2 por hidrólisis alcalina suave citaremos los grupos eto-



1 zicarbonilamino sustituidos con 2-sulfonilo,
R.SO₂.CH₂.CH₂.O.CO.NH-, donde R representa un grupo alqui-
lo, aralquilo o arilo, con o sin sustituyentes.

5 Otro ejemplo del grupo X que puede ser convertido en
NH₂ después de la copulación del ácido (II) con ácido 6-ami-
nopenicilánico es el grupo azido. En este caso, la conver-
sión final a NH₂ puede ser realizada por hidrogenación ca-
talítica o por reducción electrolítica.

10 Para realizar la copulación del ácido (II) al ácido
6-aminopenicilánico, la elección del grupo activador de la
función carboxilo estará influenciada por la naturaleza
química del α -sustituyente X. Así, cuando X es un grupo
estable frente a los ácidos, como el grupo amino protonado
15 NH₃⁺ o el grupo ácido, con frecuencia es conveniente con-
vertir el ácido (II) en un haluro de ácido, por ejemplo
tratándolo con cloruro de tionilo o pentacloruro de fósfo-
ro para dar el cloruro de ácido. Sin embargo, deben ser
evitados estos reactivos cuando X es un grupo lábil frente
a los ácidos del tipo (III) o (IV), en cuyo caso con fre-
20 cuencia es conveniente hacer uso de un anhídrido mixto. Con
este fin, son anhídridos mixtos especialmente convenientes
los anhídridos alcoxifórmicos, que se preparan conveniente-
mente por tratamiento de una sal de metal alcalino o de ami-
na terciaria del ácido (II) con el cloroformiato de alquilo
25 apropiado en un medio anhidro ϕ a la temperatura ambiente
o más baja. Otras formas de activar el grupo carboxilo son
la reacción con una carbo-di-imida para dar una O-acil-iso-
urea reactiva o la reacción con carbonil-di-imidazol para
dar una imidazolidina reactiva. Estos últimos derivados, como
30 los anhídridos mixtos, son sustancias relativamente inesta-



AGO 1968

1 bles y por lo tanto normalmente no son aislados, realizán-
dose in situ la reacción con ácido 6-aminopenicilánico.

5 Otro derivado reactivo del ácido α -amino-p-hidroxi-
fenilacético útil en la preparación del compuesto del pre-
sente invento es el anhídrido de Leuch. En esta estructura,
el grupo que activa al grupo carboxilo también sirve para
proteger el grupo amino.

10 El compuesto del presente invento puede ser aisla-
do por cualquiera de los métodos normalmente empleados pa-
ra el aislamiento de las aminopenicilinas. Así, puede ser
obtenido como molécula neutra, aunque probablemente la for-
ma más exacta de representarlo sea como "zwitterion" o pue-
de ser aislado en forma de sal. Como la molécula contiene
funciones básica y ácida, las sales son de dos tipos. Las
15 sales de adición con ácido, algunas de las cuales son es-
casamente solubles en agua y por lo tanto útiles con fines
de aislamiento, son las sales con ácidos minerales como
clorhídrico, fosfórico o tiocianico, así como con ácidos
orgánicos fuertes como el ácido naftalen- β -sulfónico. Las
20 sales de adición con bases son las sales de metales alcali-
nos y alcalinos-térreos, sal amónica y sales con aminas no
tóxicas. Cualquiera de estas formas puede ser anhídrido o hi-
dratada. También pueden ser amorfas o cristalinas, pero se
prefieren las formas cristalinas ya que poseen una mayor
25 estabilidad.

En cualquier momento adecuado del proceso, el mate-
rial puede ser sometido a procedimientos de purificación
destinados a eliminar las trazas de impurezas alergénicas
de elevado peso molecular.

30 Las penicilinas del presente invento pueden ser em-



1 pleadas en mezcla con vehículos farmacéuticos adecuados
en diversas formas de dosificación de medicamentos. Adicio-
nalmente, las penicilinas pueden ser empleadas en combina-
ciones sinérgicas con penicilinas resistentes a la peni-
5 cilinasa conocidas, por ejemplo, meticilina, cloxacilina,
dicloxacilina, flucloxacilina y nafcilina.

Los siguientes ejemplos ilustran el presente invento

EJEMPLO 1

Resolución de ácido α -benciloxicarbonilamino-p-hidroxifenil-
10 acético

Se deja enfriar una solución de 224 g del ácido del
título y 285 g de trihidrato de quinina en 2,5 litros de
etanol hirviendo. Los cristales que se separan se recogen
y se recristalizan dos veces en metanol dando un rendimien-
15 to del 76 % de la sal de quinina del ácido levógiro,
[α]_D²⁰ -158,5° (c = 1 en MeOH). El tratamiento de 68 g de
la sal de quinina con hidróxido sódico diluido, separación
de la quinina por extracción con éter y acidulación de la
solución acuosa da el ácido levógiro. Este se cristaliza
20 dos veces en etanol acuoso dando 28 g (85 %) de ácido (-)-
 α -benciloxicarbonilamino-p-hidroxifenilacético, p.f. 159-
161°, [α]_D¹⁸ -120,0° (c = 1 en MeOH). (Encontrado: C, 64,1;
H, 5,2; N, 4,7. $C_{24}H_{21}NO_7$ requiere: C, 63,9; H, 4,9; N,
4,7 %).

25 El líquido madre de la sal de quinina cruda se eva-
pora a sequedad en vacío dejando un jarabe, que se trata
con solución acuosa de hidróxido sódico y la quinina se
separa por extracción con éter. Por acidulación de la capa
acuosa se obtienen 108 g del ácido dextrógiro crudo, que
30 se recoge, se seca y se trata con 63 g de efearina en 450 ml



AGO. 1969

1 de etanol a ebullición. Al enfriar la solución, se separa
la sal de efedrina del ácido dextrógiro que se recoge y
recristaliza en etanol. Rendimiento: 111 g, $[\alpha]_D^{21} +46,8^\circ$
(c = 1 en H₂O). El ácido se recupera de esta sal en la for-
5 ma acostumbrada dando ácido (+)- α -benciloxicarbonilamino-p-
hidroxifenilacético (96 %) que, después de recristalización
en etanol acuoso al 50 %, funde a 158-161^o, $[\alpha]_D^{21} +120,2^\circ$
(c = 1 en MeOH). (Encontrado: C, 64,1; H, 5,3; N, 4,8.
C₂₄H₂₁NO₇ requiere: C, 63,9; H, 4,9; N, 4,7 %).

10 EJEMPLO 2

Los dos epímeros de α -benciloxicarbonilamino-p-hidroxiben-
cilpenicilina

(a) Se añaden gota a gota 6,3 ml de cloroforniato de etil-
10 lo a -5^o sobre una solución fuertemente agitada de 20 g de
ácido (-)- α -benciloxicarbonilamino-p-hidroxifenilacético
y 8,3 ml de 2,6-lutidina en 140 ml de acetona seca pura.
La mezcla se mantiene entre -5^o y +5^o durante 30 minutos
para completar la formación del anhídrido etoxifórmico mix-
to. Se añade rápidamente una solución enfriada con hielo
20 de 14,3 g de ácido 6-aminopenicilánico y 10,5 ml de 2,6-
lutidina en 140 ml de agua y la mezcla se agita entre 0 y
5^o durante 30 minutos y después durante 1 hora más mientras
alcanza la temperatura ambiente. La solución se concentra
a temperatura y presión reducidas para separar la acetona,
25 después el concentrado acuoso se cubre con 100 ml de metil-
isobutil-cetona y se ajusta a pH 2 mediante la adición de
ácido clorhídrico diluido. Se separan las capas y la fase
acuosa se extrae con dos porciones de 50 ml de metil-iso-
butil-cetona. Los extractos orgánicos combinados se lavan
30 con agua, después se sacuden con solución acuosa de bicar-



1963

1 bonato sódico en cantidad suficiente para dar una fase
acuosa neutra (pH 7). La separación de las capas y la eva-
poración de la solución acuosa neutra a temperatura y pre-
sión bajas da la sal sódica sólida de ácido 6-[-] α -ben-
5 ciloxicarbonilamino-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico
(32 g, 92 %).

(b) Repitiendo el procedimiento anterior a excepción
de que se utiliza el isómero (+) del ácido α -benciloxi-
carbonilamino-p-hidroxifenilacético, se obtiene un 90 % de
10 rendimiento de la sal sódica del ácido 6-[+] α -benciloxi-
carbonilamino-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico.

EJEMPLO 3

Acido 6-[-] α -amino-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico

15 Una suspensión de 40 g de catalizador de paladio al
5 % en carbonato cálcico en 150 ml de agua se agita en at-
mósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se añade una solución
de 16 g de sal sódica de ácido 6-[-] α -benciloxicarbonil-
amino-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico en 50 ml de agua
y la mezcla se agita en hidrógeno durante 40 minutos. El
20 catalizador se separa por filtración a través de una capa
de kieselguhr y se lava con tres porciones de 50 ml de agua.
El filtrado y las aguas de lavado combinados se ajustan a
pH 1,9 y se lavan con tres porciones de 50 ml de metil-iso-
butil-cetona. La fase acuosa se ajusta a pH 5,1 y se con-
25 centra a temperatura y presión bajas hasta un volumen de
unos 75 ml. El sólido cristalino incoloro que se separa se
recoge, se lava con un poco de agua y después con acetona
y finalmente con éter. La aminopenicilina resultante, des-
pués de seca en un desecador a vacío, pesa 6,3 g (rendimien-
30 to, 56.%) y su análisis demuestra que se encuentra en for-



1 ma de trihidrato. (Encontrado: C, 46,0; H, 6,5; N, 10,3;
S, 7,4. $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ requiere: C, 45,8; H, 6,0; N,
10,1; S, 7,6 %). Una muestra mantenida en aire húmedo
absorbe agua para formar el tetrahidrato, $[\alpha]_D^{20} +246,5^\circ$
5 (c = 0,1 en H_2O). (Encontrado: C, 44,1; H, 6,1; N, 10,0;
S, 7,6; H_2O , 16,3. $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 4H_2O$ requiere: C, 43,9;
H, 6,2; N, 9,6; S, 7,4; H_2O , 16,4 %).

EJEMPLO 4

Acido 6- [(+) α -amino-p-hidroxifenilacetamido]penicilánico

10 La sal sódica de ácido 6- [(+) α -benciloxicarbonil-
amino-p-hidroxifenilacetamido]penicilánico se hidrogena
de la misma forma y en la misma escala que el epímero del
Ejemplo 3. El producto cristalino (6,1 g, 54 %), después
de seco en un desecador a vacío seguido de equilibrado en
15 el aire, tiene un $[\alpha]_D^{20} +154,6^\circ$ (c = 0,1 en H_2O) y se tra-
ta del tetrahidrato (encontrado: C, 43,7; H, 6,5; N, 9,3;
S, 7,6; H_2O , 15,8. $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 4H_2O$ requiere: C, 43,9;
H, 6,2; N, 9,6; S, 7,3; H_2O , 16,4 %).

EJEMPLO 5

20 Resolución de ácido α -benciloxicarbonilamino-m-hidroxifenil-
acético

El m-hidroxiaácido racémico se resuelve con quinidi-
na en etanol hirviente (1,875 litros por mol), cristaliza-
do la sal de quinidina del isómero (-) al enfriar. Los cris-
25 tales se recogen, se llevan a ebullición con etanol (1,3
litros por mol) y la suspensión se enfría y se filtra. El
ácido libre se libera de la sal prácticamente en la forma
descrita en el Ejemplo 1 para el isómero p-hidroxílico.
Por recristalización en cloroformo o tolueno se obtiene,
30 con un rendimiento del 79 %, ácido (-) α -benciloxicarbonil



1 amino-m-hidroxifenilacético, $[\alpha]_D^{20} -110,8^\circ$ (c = 1 en MeOH).

El filtrado etanólico y los líquidos de lavado de la cristalización anterior de la sal de quinidina se evaporan a vacío y en el jarabe residual se induce la cristalización por trituración con éter. Por recristalización en isopropanol se obtiene la sal de quinidina del ácido (+), de la cual se obtiene el ácido libre en la forma acostumbrada. Por recristalización en cloroformo o tolueno se obtiene, con un rendimiento del 73 %, ácido (+) α -benciloxicarbonilamino-m-hidroxifenilacético, $[\alpha]_D^{20} +110,5^\circ$ (c = 1 en MeOH).

EJEMPLO 6

Los dos epímeros de α -benciloxicarbonilamino-m-hidroxibencilpenicilina

Se preparan exactamente en la forma descrita en el Ejemplo 2 para los isómeros p-hidroxílicos.

A partir de ácido (-) α -benciloxicarbonilamino-m-hidroxifenilacético se obtiene un rendimiento del 90 % de la sal sódica de ácido 6-[-(-) α -benciloxicarbonilamino-m-hidroxifenilacetamido] penicilánico.

La sal sódica de ácido 6-[(+)- α -benciloxicarbonilamino-m-hidroxifenilacetamido] penicilánico se obtiene con un rendimiento del 90 % a partir de ácido (+) α -benciloxicarbonilamino-m-hidroxifenilacético.

EJEMPLO 7

Acido 6-[-(-) α -amino-m-hidroxifenilacetamido] penicilánico

La sal sódica de ácido 6-[-(-) α -benciloxicarbonilamino-m-hidroxifenilacetamido] penicilánico se somete al procedimiento de hidrogenación catalítica descrito en el Ejemplo 3. La solución acuosa de la penicilina reducida se ajusta finalmente a pH 5,5 y se concentra a temperatura y pre-



4-7-60 1969

1 sión bajas para dar un rendimiento del 50 % de aminopenicilina hidratada, $[\alpha]_D^{20} +239^\circ$ (c = 0,2 en H₂O). El ensayo de Karl Fischer indica que los cristales contienen 15 % de agua.

5

EJEMPLO 8

Acido 6-[(+)-α-amino-m-hidroxifenilacetamido]penicilánico

Se prepara con un rendimiento del 60 % en la forma descrita en el Ejemplo 7, pero partiendo de la sal sódica de ácido 6-[(+)-α-benciloxicarbonilamino-m-hidroxifenilacetamido]penicilánico. La aminopenicilina cristalina contiene 15 % de agua y tiene un $[\alpha]_D^{20} +135^\circ$ (c = 0,2 en H₂O).

10

EJEMPLO 9

Acido 6-[(-)-α-amino-α-(p-hidroxifenil)acetamido]penicilánico

(a) Una suspensión de 21,8 g de ácido (-)-α-benciloxicarbonilamino-α-(p-hidroxifenil)acético en 100 ml de agua se trata con solución diluida de hidróxido sódico para dar una solución transparente de pH 8,7. Se añaden 2,2 g de catalizador de paladio al 5 % en carbonato cálcico y la mezcla se agita en hidrógeno a la presión atmosférica hasta que cesa la absorción de gas. El catalizador se separa por filtración a través de una capa de kieselguhr y se lava con agua. El filtrado y las aguas de lavado combinadas se ajustan a pH 5,0 y la solución se evapora a vacío hasta pequeño volumen. El producto crudo se separa como precipitado gelatinoso que se disuelve de nuevo cuando la mezcla se somete a ebullición. Cuando la solución se enfría se separa ácido (-)-α-amino-α-(p-hidroxifenil)acético cristalino incoloro. Se recoge, se lava con un poco de agua fría y se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo. El rendimiento es de 10,1 g (83 %), p.f. 225-226°, $[\alpha]_D^{22} -108^\circ$ (c = 1 en H₂O). (Encontra-

15

20

25

30



1969

1 do: C, 57,2; H, 5,4; N, 8,3 %. $C_8H_9NO_3$ requiere: C, 57,5;
H, 5,4; N, 8,4 %. R₁N (D₂O + NaOD): multiplete centrado
sobre τ 3,15 (4H, aromáticos), singlete τ 5,8 (1H $>N-CH<$).

5 (b) Se añaden 60 ml de hidróxido sódico metanólico
(0,324 N, 0,0195 moles) a 3,34 g (0,02 moles) de ácido (-)
 α -amino- α -(p-hidroxifenil)acético y se lava con 20 ml de
metanol. Cuando la suspensión se calienta casi a ebullición
se obtiene una solución transparente pero a reflujo se se-
para la sal sódica cristalina del aminoácido. A la suspen-
10 sión agitada a ebullición se añaden, a lo largo de 10 minu-
tos, 2,4 ml (0,022 moles) de acetoacetato de metilo en 20
ml de metanol. Después de 20 minutos más de ebullición, se
obtiene una solución transparente y ésta se somete a ebulli-
15 ción durante 20 minutos más. El metanol se separa por des-
tilación (temperatura del baño, 130°) y se sustituye simul-
táneamente, a la misma velocidad, por tolueno seco. Cuando
se han añadido 90 ml de tolueno, se separa un sólido cris-
talino blanco. El proceso se continúa hasta que la tempera-
20 tura de destilación llega a 100° y se han añadido 170 ml
de tolueno. La suspensión se mantiene durante la noche a
5°, después se recoge el producto, se lava con tolueno se-
co y se seca a vacío a 40° sobre pentóxido de fósforo. El
rendimiento de (-) N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- α -amino-
 α -(p-hidroxifenil)acetato sódico es de 4,5 g (95 %). Encon-
25 trado: C, 54,35; H, 4,9; N, 4,9 %. $C_{13}H_{14}NO_5Na$ requiere:
C, 54,4; H, 4,9; N, 4,9 %. I.R. (Nujol): 3.300 cm^{-1}
(N-H-), 1655 cm^{-1} (C=O-), 1560 cm^{-1} (COO⁻).

30 (c) Una suspensión agitada de 2,16 (0,01 moles) de áci-
do 6-aminopenicilánico en 25 ml de agua se ajusta a pH 7,8
mediante la adición de solución acuosa al 10 % de hidróxido



1 sódico, teniendo cuidado de que el pH no pase de 8,0 durante la adición. Se agregan 40 ml de acetona y la solución se enfría a -10° .

5 Se agitan 25 ml de acetona seca y se mantienen entre unos -10° y -8° mientras se añaden 1,0 ml (0,0104 moles) de cloroformiato de etilo, seguido de 1,5 ml de N-metilmorfolina al 1 % en acetona y finalmente de 2,87 g (0,01 moles) de (-) N-(1-metoxycarbonilpropen-2-il)- α -amino- α -(p-hidroxi-
10 xifenil)acetato sódico, que se lava con 15 ml de acetona fría y seca. La mezcla se agita a -10° durante 30 minutos, después se añade a la solución de 6-aminopenicilánato sódico antes descrita y se lava con 20 ml de acetona fría y se-
ca. La mezcla se agita durante 20 minutos a -10° , después se destila la acetona a vacío a la temperatura ambiente y
15 se añaden 40 ml de isobutil-metil-cetona a la solución acuosa residual. Se enfría la mezcla a 5° , se agita fuertemente y se ajusta a pH 0,9 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se mantiene a pH 0,9 y $5-10^{\circ}$ du-
rante 75 minutos y después se separan las capas. La capa
20 acuosa se lava con 10 ml de isobutil-metil-cetona y después el disolvente residual se elimina a vacío. La solución acuosa se enfría a 5° y se ajusta a pH 5,2 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico. La suspensión resultante se
25 agita a 5° durante 5 minutos y después se concentra a vacío a 20° hasta la tercera parte de su volumen. El ácido 6-[-(-) α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido]penicilánico cristalino se recoge, se lava con 20 ml de agua y se seca en aire a
40 $^{\circ}$. El producto (2,0 g) es idéntico al obtenido en el Ejem-
plo 3, como se demuestra por espectroscopía I.R. y RMN y
30 por cromatografía en tira de papel.



1 El producto intermedio descrito en (b) también puede ser preparado de la siguiente forma:

5 (d) Una suspensión agitada de 4,32 g (0,02 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 50 ml de agua se ajusta a pH 7,8 mediante la adición cuidadosa de solución acuosa al 10 % de hidróxido potásico. Se añaden 80 ml de acetona y la solución se enfría a -10°C .

10 Se agitan 50 ml de acetona seca y se mantienen entre -10° y -8°C mientras se añaden 2,0 ml (0,0208 moles) de cloroformiato de etilo, seguido de 3 ml de N-metilmorfolina al 1 % en acetona y finalmente 5,74 g (0,02 moles) de (-) N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetato sódico, que se lava con 30 ml de acetona fría y seca. La mezcla se agita a -10° durante 30 minutos para completar la formación del anhídrido mixto en solución, después se enfría a -25° y se filtra rápidamente a través de kieselguhr lavado con ácido. La torta del filtro se lava con 20 ml de acetona fría y seca y el filtrado y los líquidos de lavado combinados se agregan a una solución hidroacetónica agitada y fría de 6-aminopenicilanato potásico antes descrita.

25 La solución transparente se agita sin refrigeración externa durante 30 minutos y después se evapora a sequedad a presión reducida y a temperaturas inferiores a 20° . La goma residual se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo. El producto crudo pesa 9,7 g. La mayor parte (9,5 g) se trata con 70 ml de metanol seco en el que se disuelve ampliamente, pero una pequeña cantidad (0,54 g) de ácido 6-aminopenicilánico se separa por filtración. El filtrado amarillo se agita durante 5 minutos con 2,3 g de carbón ac



1960

1 tivo y después la mezcla se filtra de nuevo. El filtrado se
diluye con 250 ml de isopropanol seco, se induce la crista-
lización rascando las paredes y la mezcla se deja en repo-
so a 5° durante la noche. El sólido blanco resultante se
5 recoge por filtración, se lava con éter seco y se seca a
vacío sobre pentóxido de fósforo dando 3,5 g de hemihidra-
to de 6- (-)[N-(1-netoxicarbonilpropen-2-il)-α-amino-α-(p-
hidroxifenil)acetamido] penicilinato potásico. (Encontrado:
C, 49,25; H, 5,2; N, 8,3; S, 6,35; K, 7,6. $C_{21}H_{24}N_3O_7SK$.
10 0,5 H₂O requiere: C, 49,4; H, 4,9; N, 8,25; S, 6,25; K,
7,65 %).

Una solución acuosa de esta sal acidulada a pH 2
libera rápidamente acetoacetato de metilo y ácido 6-[-(-)
α-amino-α-(p-hidroxifenil)acetamido] penicilánico.

15

EJEMPLO 10

Se suspenden 2 g de trihidrato de ácido 6-[-(-) α-
amino-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico finamente moli-
do en 5 ml de agua y se agregan 2,5 ml de ácido clorhídrico
5 N. La mezcla se agita hasta que la mayor parte del sólido
20 se disuelve y se filtra rápidamente. El filtrado se siem-
bra y se deja en reposo durante 30 minutos a 5°, separándo-
se entonces de la solución unos cristales hexagonales. Los
cristales se separan por filtración, se lavan con un poco
de agua fría y se secan en estufa a 35-40°C dando 1,6 g de
25 trihidrato de hidrocioruro de ácido 6-[-(-) α-amino-p-hidro-
xifenilacetamido] penicilánico, p.f. oscurece a 90° y des-
pués se deshidrata; se descompone a 216-218°C. Ensayo con
hidroxilamina: 100 %, peso molecular 496,0; contenido en
agua 11,9 %. (Encontrado: C, 42,1; H, 5,7; N, 9,1; S, 7,2;
30 Cl, 7,9. Calculado para $C_{16}H_{20}N_3O_5SCL \cdot 3H_2O$: C, 42,2; H, 5,7;



1 N, 9,2; S, 7,0; Cl, 7,8 %).

EJEMPLO 11

5 Se suspenden 2 g de trihidrato de ácido 6-[-] α-
 amino-p-hidroxifenilacetanido]penicilánico finamente divi-
 dido en 200 ml de agua y se añaden 2,5 ml de ácido sulfúri-
 co 5 N y la mezcla se agita a la temperatura ambiente du-
 rante 5 minutos. Se filtra la mezcla y se evapora hasta
 volumen reducido (unos 50 ml) a temperatura y presión ba-
 10 jas. El sólido blanco que cristaliza de la solución se se-
 para por filtración, se lava con un poco de agua fría y se
 seca en una estufa a 35-40° para dar 1,2 g de sulfato de
ácido di(6-[-] α-amino-p-hidroxifenilacetanido]peniciláni-
co), p.f. oscurece a 210°C, se descompone a 230-231°C. En-
 sayo con hidroxilamina, 227 %, contenido en agua 1,1 %.

15 (Encontrado: C, 46,1; H, 4,9; N, 10,1; S, 11,8. Calcula-
 do para $C_{32}H_{40}N_6S_3O_{14}$: C, 46,4; H, 4,9; N, 10,1; S, 11,6 %)

EJEMPLO 12

Acido (-) α-benciloxicarbonamido-α-(p-benciloxicarbonilóxi-
fenil)acético

20 (a) A una solución fuertemente agitada y enfriada con
 hielo de 15 g de ácido (-) α-benciloxicarbonamido-α-(p-hi-
 droxifenil)acético y 7 g de hidróxido sódico en 1500 ml de
 agua se añaden 13 g de cloroformiato de bencilo. Después
 de agitar durante 2 horas, la solución se extrae con éter
 25 y una pequeña cantidad de sólido precipitado se separa por
 filtración y se desprecia. Se hace burbujear una corriente
 de aire a través de la fase acuosa separada para eliminar
 el éter disuelto. Añadiendo a la solución ácido clorhídri-
 co en exceso precipita una goma. El líquido que sobrenada
 30 se separa por decantación y se añaden 200 ml de benceno a



1 la goma húmeda residual. Calentando a reflujo, se disuel-
ve la goma y se separa el agua formando un azeótropo (apa-
rato de Dean - Stark). Enfriando la solución bencénica se
obtiene ácido (-) α -benciloxicarbonamido- α -(p-benciloxicar-
boniloxifenil)acético en forma de un sólido cristalino blan-
co (14,0 g) p.f. 94-95°. El análisis indica que el compues-
to contiene una molécula de benceno de cristalización. En-
contrado: C, 69,6; H, 5,3; N, 2,8 %. $C_{24}H_{21}NO_7 \cdot C_6H_6$ re-
quiere: C, 70,2; H, 5,3; N, 2,7 %.

10 ppm $CDCl_3$: 10,34 (s, 1H, NH); 7,25 (m, Ar, 20H); 5,35
(s, 1H, OH); 5,25 (s, 2H, CH_2) y 5,05 (s, 2H, CH_2).

Anhídrido (-) N-carboxi-(p-benciloxicarboniloxifenil)gli-
cílico

15 (b) El solvato bencénico de ácido D- α -benciloxicarbona-
mido- α -(p-benciloxicarboniloxifenil)acético (4,35 g) se cu-
bre con cloruro de tionilo y la solución se calienta a re-
flujo durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se
separa a presión reducida, eliminando las últimas trazas
por codestilación con benceno seco a presión reducida y
después mantenimiento en vacío durante 30 minutos. A con-
tinuación se añaden 15 ml de éter seco a la goma residual
obteniéndose una solución transparente que permaneciendo
20 en reposo durante 5 a 10 minutos precipita anhídrido (-)
N-carboxi-(p-benciloxicarboniloxifenil)glicílico en forma
de sólido cristalino blanco (1,33 g), p.f. 118-120°. Encon-
trado: C, 62,3; H, 4,1; N, 4,3 %. $C_{17}H_{13}NO_6$ requiere:
C, 62,4; H, 4,0; N, 4,3 %.

Acido 6- [(-) α -amino- α -(p-benciloxicarboniloxifenil)aceta-
mido] penicilánico

30 (c) Una suspensión de 0,66 g de ácido 6-aminopenicilá-



1 nico en 100 ml de agua se ajusta a pH 5,5 y a la suspen-
sión fuertemente agitada a 5° se añaden, en porciones a
lo largo de 5 minutos, 0,99 g de anhídrido (-) N-carboxi-
5 (p-benciloxicarboniloxifenil)glicílico. El pH permanece
en 5,5 durante la adición. Se continúa agitando fuertemen-
te durante 2 horas a 5-10°. La mezcla se filtra a través
de kieselguhr y el filtrado se concentra hasta 25 ml. Pre-
cipitan 0,09 g de ácido 6- [(-) α-amino-α-(p-benciloxicarbo-
10 niloxifenil)acetamido]penicilánico en forma de sólido blan-
co. La cromatografía de papel indica que el producto está
contaminado con aproximadamente 5 % de ácido 6-aminopenici-
lánico. En el sistema butanol/etanol/agua: ácido 6- [(-) α-ami-
no-α-(p-benciloxicarboniloxifenil)acetamido]penicilánico,
R_F 0,47; ácido 6-aminopenicilánico, R_F 0,13. El producto
15 inhibe el E. coli 2 a una concentración de 5 µg/ml y el
Staph. Oxford a 0,1 µg/ml.

Hidrólisis del grupo O-benciloxicarbonilo

(d) La penicilina anterior se disuelve en solución re-
20 guladora de fosfato a pH 9 y se mantiene a este pH, toman-
do porciones a intervalos regulares y examinando por cromatografía de papel. Al cabo de 3 días a la temperatura ambiente, la conversión a ácido 6- [(-) α-amino-α-(p-hidroxifenil)acetamido]penicilánico es prácticamente completa.

EJEMPLO 13

25 Anhídrido (-) N-carboxi-(p-hidroxifenil)glicílico

(a) Se hace pasar fosgeno gaseoso a través de una sus-
pensión de 4 g de ácido (-) α-amino-α-(p-hidroxifenil)acé-
tico en 150 ml de dioxano a 50-60°, hasta que se obtiene
una solución transparente. El exceso de fosgeno se lava
30 con nitrógeno y la solución se filtra. Se separa el dioxano



1 no del filtrado a 50° bajo presión reducida quedando un
aceite que solidifica por almacenamiento a vacío sobre pen-
tóxido de fósforo. El sólido se disuelve en 50 ml de éter/
acetato a ebullición dejando una pequeña cantidad de goma
5 sólida. Se añade carbón activo y la mezcla se agita mien-
tras se deja enfriar a la temperatura ambiente. Después
de filtrar a través de kieselguhr, el filtrado se agrega
lentamente sobre 400 ml de éter de petróleo agitado a
40-60° para precipiar anhídrido (-) N-carboxi-(p-hidroxi-
10 fenil)glicílico en forma de sólido cristalino blanco (3,1 g
p.f. 260°, desc.). Encontrado: C, 56,1; H, 3,7; N, 7,1 %.
 $C_{9}H_{7}NO_4$ requiere: C, 56,0; H, 3,65; N, 7,25 %.

Acido 6- [(-) α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido] penicilá-
nico

15 (b) Una suspensión de 1,5 g de ácido 6-aminopenicilá-
nico en 100 ml de agua se ajusta a pH 5,6 mediante la adi-
ción de solución de hidróxido sódico. A la suspensión agi-
tada a 5° se añaden 1,5 g de anhídrido (-) N-carboxi(p-hi-
droxifenil)glicílico, en porciones a lo largo de 5 minutos.
20 La mezcla se agita a 5-10° durante 1 hora y después duran-
te 1 hora más a la temperatura ambiente. Se forma una can-
tidad considerable de espuma que se controla mediante la
adición de una o dos gotas de alcohol n-octílico. Después
la mezcla se filtra a través de kieselguhr y el pH del fil-
25 trado se ajusta a 5,0. Por concentración no precipita nin-
gún sólido y por consiguiente la solución se evapora a se-
quedad para dar un sólido de color blanco sucio (1,7 g).
La cromatografía en papel indica que el producto contiene
30 ácido 6-aminopenicilánico y el ácido [6- (-) α -amino- α -(p-
hidroxifenil)acetamido] penicilánico requerido en proporció



1 nes aproximadamente iguales.

EJEMPLO 14

Reacción de ácido 6-aminopenicilánico con hidrocioruro de cloruro de (-) α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetilo

5 Se suspenden 1,67 g de ácido (-) α -amino- α -(p-hidroxifenil)acético en 50 ml de cloruro de acetilo y se enfría a 0° mientras se añaden, con agitación, 4,16 g de pentacioruro de fósforo finamente pulverizado. Se agregan dos gotas de dietilformamida y se hace burbujear cloruro de hidrógeno seco a través de la mezcla enfriada con hielo durante 90 minutos, seguido de nitrógeno seco durante una hora. Durante el paso de los gases, se separa una goma que después cristaliza. El sólido granular amarillo, se recoge, se lava bien con éter seco y se mantiene a vacío sobre pentóxido de fósforo, ya que se descompone rápidamente cuando se expone al aire húmedo. Este producto (1,27 g), considerado como nicrocloruro de cloruro de ácido, presenta la absorción carbonílica característica en infrarrojo (1780 cm^{-1}).

15
20 Se ajustan a pH 6,2, 0,63 g de ácido 6-aminopenicilánico en 20 ml de agua y se añaden 80 ml de acetona. La solución se enfría a 0° y el hidrocioruro de cloruro de ácido sólido previamente descrito (1,27 g) se añade en porciones durante 10 minutos. Cuando se ha agregado aproximadamente la mitad del reactivo el pH ha descendido a 2 y durante la adición del resto se mantiene en este valor mediante la adición de solución al 10 % de hidróxido sódico a medida que es necesario.

25
30 La mezcla se agita a 0° durante 10 minutos, después se concentra a presión reducida para separar la acetona



1 na y se clarifica por filtración a través de kieselguhr.
El filtrado se lava con dos porciones de 25 ml de metil-
isobutil-cetona y la solución acuosa se concentra a tempe-
5 ratura y presión bajas hasta un volumen de unos 20 ml. Des-
pués de una nueva clarificación por filtración a través de
kieselguhr, la solución se ajusta a pH 5 y se evapora a
sequedad en vacío. Por cromatografía en papel se demuestra
que el sólido blanco residual (1,6 g) contiene ácido 6-
10 [(-) α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido] penicilánico.

EJEMPLO 15

Sal de β -naftalensulfonato de ácido 6 [(-) α -amino- α -(p-hi-
15 droxifenil)acetamido] penicilánico

Se agitan 2,09 g (0,005 moles) de trihidrato de
ácido 6- [(-) α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido] penicilá-
nico con 20 ml de agua y 10 ml de etanol. La mezcla se tra-
ta con solución acuosa 1 M de ácido naftalen- β -sulfónico
20 (5 ml, 0,005 moles) para dar una solución transparente que
cristaliza al dejarla en reposo. Al cabo de una hora se
recogen los cristales, se lavan con agua enfriada con hie-
lo y se secan al aire a 30°. El producto, 0,82 g, funde a
194° (desc.) y su análisis corresponde al trihidrato de
 β -naftalensulfonato. (Encontrado: C, 49,5; H, 5,4; N, 6,6;
S, 10,0. $C_{26}H_{27}N_3S_2O_8 \cdot 3H_2O$ requiere: C, 49,7; H, 5,3; N,
6,7; S, 10,2 %)

EJEMPLO 16

6- [(-) α -Amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido] penicilinato
sódico

Se suspenden 8,40 g (0,02 moles) de trihidrato de
ácido 6- [(-) α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido] penicilánico
30 pulverizado en 250 ml de cloruro de metileno, se tratan con 1,75 g



22 APR 1966

1 de dietilamina y se agita durante 15 minutos. La disolu-
ción completa se consigue añadiendo 25 ml de metanol y la
solución se deshidrata agitando con 5 g de tamiz molecular
5 Linde tipo 4A durante 30 minutos. Se filtra la suspensión
y el filtrado se trata con una solución 1 M de 2-etilhexa-
noato sódico en 20 ml de metil-isobutil-cetona. La sal só-
dica se separa en forma de sólido blanco que se recoge al
cabo de 15 minutos, se lava con dicloruro de metileno y
se seca a vacío. Rendimiento 77 %. Encontrado: C, 49,6;
10 H, 5,2; N, 10,3; S, 8,0; Na, 5,5. $C_{16}H_{18}N_2O_5SNa$ requiere:
C, 49,6; H, 4,7; N, 10,8; S, 8,3; Na, 5,9 %.

EjemPlo 17

Combinaciones sinérgicas de ácido 6-[-(-) α-amino-α-(p-
hidroxifenil)acetamido]penicilánico con penicilinas resis-
15 tentes a la penicilinasa

Ciertas variedades de bacterias Gram-negativas que
son relativamente insensibles al ácido 6-[-(-) α-amino-α-
(p-hidroxifenil)acetamido] penicilánico solo son inhibidas
por concentraciones bastante bajas de este antibiótico en
20 presencia de 100 µg/ml de varias penicilinas resistentes
a la penicilinasa, tales como meticilina, cloxacilina,
dicloxacilina, flucloxacilina y nafcilina. Ninguna de es-
tas penicilinas resistentes a la penicilinasa inhibe por sí
sola a las bacterias Gram-negativas a 100 µg/ml.

25 Los resultados se obtuvieron mediante dilución en
serie en ágar nutritivo. El inoculum es una gota de un cul-
tivo de caldo de una noche y los valores de CMI se leen al
cabo de 18 horas a 37°C.

30



1

Concentración mínima de inhibición ($\mu\text{g/ml}$) de AB.2333 en presencia de 100 $\mu\text{g/ml}$ de:

Bacteria	Ningu na	Meti cili na	Cloxa- cili na	Diclo xaci- lina	Fluclo xacili na	Naf cili na
5 E. coli 37	125	1,25	1,25	1,25	1,25	2,5
Proteus mor gani G	250	1,25	12,5	5,0	5,0	125
Proteus vul garis K	250	50	12,5	2,5	5,0	125
Paracolon 232	125	2,5	1,25	1,25	1,25	12,5
10 Klebsiella G 978	250	50	50	50	25	50

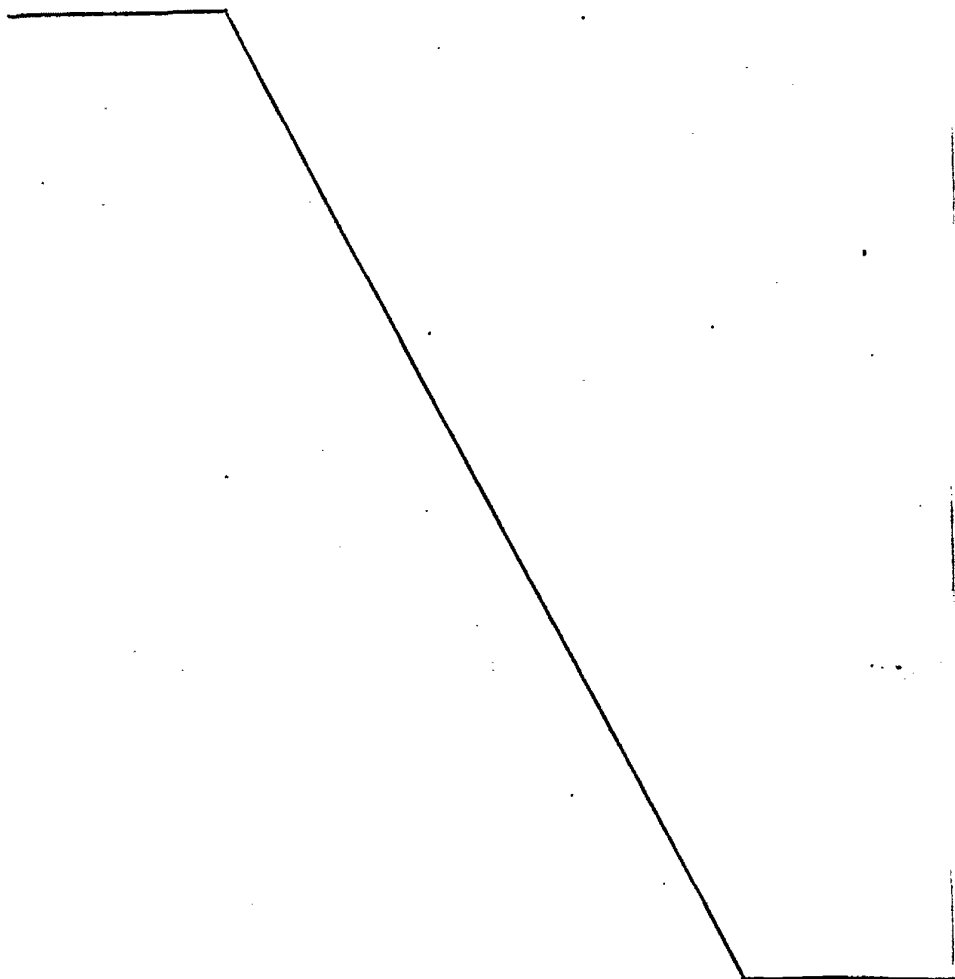
En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

25

30

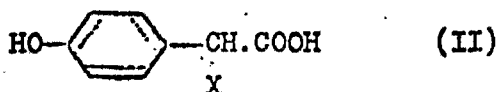




22 AGO 1969

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácido 6- [(-) α-amino-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico y sales no tóxicas del mismo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar ácido 6-aminopenicilánico o una sal del mismo con un derivado funcional del isómero (-) de un ácido carboxílico de fórmula:



donde X es un grupo amino, un grupo amino protegido o un grupo convertible en un grupo amino y después, cuando X no es un grupo amino, convertirlo en dicho grupo.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el grupo hidroxilo fenólico en el derivado funcional del ácido de fórmula (II) es protegido durante la reacción con ácido 6-aminopenicilánico y el grupo protector es eliminado posteriormente.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el grupo protector es un grupo O-bencilo u O-bencil oxycarbonilo.

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que X es un grupo amino protegido por protonación o con un grupo benciloxycarbonilo.

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que X es un grupo azido.

6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que el derivado funcional de ácido carboxílico de fórmula (II) es un haluro, anhídrido o anhídrido mixto.

22 AGO



1

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 6, en el que el derivado funcional del ácido carboxílico de fórmula (II) es un haluro, anhídrido o anhídrido mixto.

5

8. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 6-
[(-)-(-)-AMINO-P-HIDROXIFENILACETAMIDO] PENICILANICO Y SALES NO TOXICAS DEL MISMO".

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria, que consta de veintinueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 22 Agosto 1969

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30