

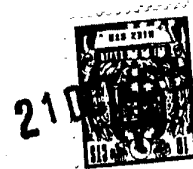
P.- 42.821

Case N^o. F-1645 C

Takeda case n^o. 59.419

371709'

Memoria descriptiva



21 OCT. 1968

para solicitar PATENTE de INVENCION por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.,

entidad /~~de nacionalidad~~ japonesa

con domicilio en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón,

por: "UN METODO PARA PRODUCIR UNA PENICILINA SINTETICA"
(Clase Internacional C07d)



5 La presente invención se refiere a nuevos compues -
tos sintéticos de valor como agentes antibacterianos, como su -
plementos nutritivos en alimentos para animales, y como agentes
terapéuticos para gallinas y otros animales especialmente en -
el tratamiento de enfermedades infecciosas ocasionadas por bac -
terias Gram-positivas y Gram-negativas. Más particularmente, se
refiere a nuevas penicilinas y a sales farmacéuticamente acepta -
bles de las mismas.

10 Muchas penicilinas han demostrado ser efectivas en -
la terapia de infecciones causadas por bacterias, pero estos -
compuestos presentan como mínimo uno o más de los inconvenien -
tes siguientes:

- 15 (1). Ser inestables en ácidos acuosos.
- (2). Carecer de capacidad para controlar o combatir
eficazmente las infecciones ocasionadas por -
Pseudomonas.
- (3). Ser ineficaces contra las cepas de bacterias -
denominadas resistentes a la penicilina G. (p.
ej., muchas cepas de *Staphylococcus aureus*).
- 20 (4). Ser inestables frente a la penicilinasa produ -
cida por diversos microorganismos.

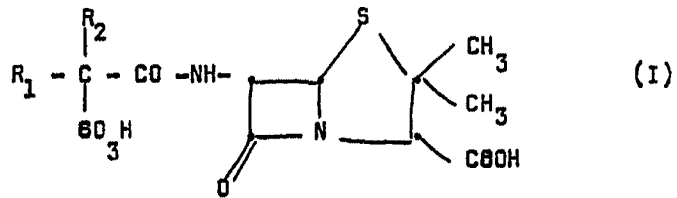
25 Muchos de los compuestos de la presente invención, -
además de su fuerte actividad contra las bacterias Gram-positi -
vas, exhiben una gran resistencia a la descomposición por los -
ácidos o por la penicilinasa, y particularmente presentan una -
importante actividad contra microorganismos Gram-negativos ta -
les como los del género *Pseudomonas*. De acuerdo con ello, los -
compuestos de la presente invención son excepcionales por po -
seer todas las actividades deseables.

371709



De acuerdo con la presente invención, se produce una penicilina sintética representada por la fórmula general (I) así como por sus sales farmacéuticamente aceptables:

5



10

donde tanto R₁ como R₂ son hidrógeno, un grupo alcoholo, un grupo aralcoholo o un grupo fenilo, piridilo, naftilo o tienilo sustituido o no sustituido, siendo el sustituyente nitro, sulfuro, carboxilo, halógeno, alcoholo inferior y alcoxi inferior, o alternativamente, R₁ y R₂, considerados juntos, representan un grupo polimetileno de 4 a 6 átomos de carbono.

15

El grupo alcoholo representado por R₁ y R₂ se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, inclusive (p.ej., metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, tert-butilo, ciclohexilo, dodecilo, etc.); y el grupo arilalcoholo inferior es un grupo arilalcoholo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono inclusive (p.ej., bencilo, fenetilo, etc.)

20

Los grupos fenilo, naftilo, piridilo y tienilo incluyen los mismos sustituidos por uno o más de sustituyentes adecuados tales como nitro, carboxilo, sulfuro, halógeno (p.ej., F, Cl, Br, etc.), alcoxi inferior de 1 a 6 átomos de carbono (p.ej., metoxi, etoxi, n-propoxi, etc.) y alcoholo inferior de 1 a 6 átomos de carbono (p.ej., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-pentilo, ciclohexilo, etc.). Y las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales con metales no tóxicos (p.ej., sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, etc.) y sales con aminas (p.ej., amoníaco, trietilamina, procaína, dibencilamina, y otras aminas que se han utilizado para diversas penicilinas conocidas).

25

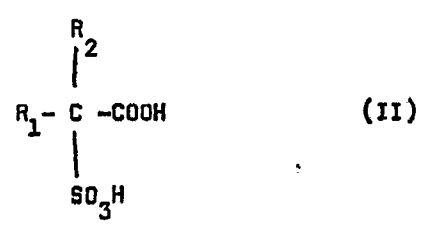
30



Para la producción de las penicilinas sintéticas de esta invención, puede aplicarse en general cualquiera de los procedimientos conocidos per se para la síntesis de penicilinas a partir del ácido 6-aminopenicilánico. Más concretamente, se preparan éstas convenientemente haciendo reaccionar el ácido 6-aminopenicilánico o un derivado silitado del mismo con un agente acilante derivado de un ácido α -sulfocarboxílico representado por la fórmula general (II):

5

10



15

donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se ha definido arriba.

20

25

30

Los agentes acilantes incluyen haluros de ácido (p.ej., cloruro, bromuro, etc.) correspondientes al ácido carboxílico de la fórmula general (II), los anhídridos de ácido carboxílico correspondientes, particularmente anhídridos mixtos preparados a partir del ácido carboxílico de la fórmula general (II) y un ácido más fuerte tal como un monoéster de alcohol o arilalcohol inferior del ácido carbónico (p.ej., ácido benciloxicarbónico, ácido etoxicarbónico, etc.), un ácido acético sustituido por un grupo o grupos que atraen electrones (p.ej., ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, etc.), o un ácido alcano- o arenosulfónico (p.ej., ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico, etc.). Además, el agente acilante incluye también la azida de ácido correspondiente o el éster o tioéster activo correspondiente, éste es, un éster preparado a partir del ácido carboxílico con un fenol o un tiofenol (p.ej., p-nitrofenol, -



5

10

15

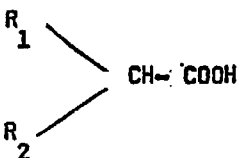
20

25

30

2,4-dinitrofenol, pentaclorofenol, tiofenol). Posteriormente, el agente acilante puede incluir el ácido carboxílico copulado con cloruro de N,N-dimetilcloroformiminio, un N,N-carbonilditriazol, un reactivo de carbodiimida (p.ej., N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, o N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil) carbodiimida), un reactivo de cetenimina o un reactivo de sal de isoxazolio. Otro agente acilante derivado del ácido carboxílico de la fórmula general (II) es el azoluro correspondiente, es decir, la amida de ácido correspondiente cuyo nitrógeno amídico es un miembro de un anillo aromático de cinco miembros que contiene como mínimo dos átomos de nitrógeno (p.ej., imidazol, pirazol, bencimidazol, etc.). Entre estos agentes de acilación, son preferibles los haluros de ácido, particularmente el cloruro de ácido, bajo los puntos de vista de conveniencia y bajo coste de producción.

El agente acilante se produce por un método conocido per se. Por ejemplo, se produce fácilmente el haluro de ácido correspondiente haciendo reaccionar primeramente el ácido carboxílico de la fórmula general:



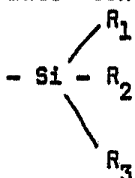
(donde R₁ y R₂ tienen el mismo significado que se ha definido arriba) con trióxido de azufre o su complejo de dioxano en dicloroetano a una temperatura comprendida entre 10 y 60°C, y tratando luego el ácido carboxílico (II) así producido con un agente halogenante (p.ej., cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, oxibromuro de fósforo, etc.) a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, más preferiblemente a una temperatura comprendida entre 10 y 40°C, en presencia de un catalizador (p.ej., dimetilformamida, etc.).

371709



Debe observarse que el ácido 6-aminopenicilánico puede ser el propio ácido 6-aminopenicilánico o una sal del mismo. En general, es más preferible emplearlo en forma de una sal - (p.ej., sal sódica, sal potásica, sal de trietilamina, etc.).

Como es bien sabido, los derivados sililados del ácido 6-aminopenicilánico incluyen monosilil-derivados y disilil-derivados, y ambos pueden emplearse en el método de la presente invención, aunque los últimos darán en general resultados preferibles a los primeros. Ejemplos preferibles del grupo sililo en los derivados sililados son los de la fórmula :



en la que R_1 , R_2 y R_3 son grupos alcohilo inferiores que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, o bien grupos bencilo, fenetilo, ciclohexilo, fenilo o toliilo.

La acilación de la presente invención se lleva a cabo preferiblemente haciendo reaccionar el ácido 6-aminopenicilánico con un agente acilante en un disolvente adecuado en presencia de una base adecuada.

La acilación se puede efectuar a la temperatura ambiente, por debajo de la temperatura ambiente, o incluso por encima de dicha temperatura; sin embargo, como el ácido 6-aminopenicilánico y sus productos de acilación tienden a descomponerse a una temperatura elevada, es deseable que la reacción se lleve a cabo a temperatura inferior a unos 50°C, y preferiblemente a una temperatura comprendida entre -20°C y 40°C aproximadamente, con tal que la mezcla de reacción se mantenga en estado líquido.

Bases de utilización adecuada son bases orgánicas, -

371709



(p.ej., trietilamina, tributilamina, piridina, piperidina, morfolina, etc.) y bases inorgánicas (p. eje., bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, etc.). La cantidad de la base está comprendida generalmente entre 1 y 3 moles por mol del agente acilante. Puede emplearse para la reacción de acilación cualquier disolvente que no interfiera en la reacción, y como ejemplos de tales disolventes pueden citarse el agua, dioxano, acetona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloroformo, dicloruro de etileno, tolueno, benceno o una mezcla de ellos. No obstante, en el caso de que se empleen los derivados silitados, se recomienda utilizar un disolvente inerte, p.ej., éter, dioxano, benceno, tetrahidrofurano, ocloroformo.

Debe observarse que la hidrólisis o alcoholísis de un producto de acilación obtenido por la reacción de un agente acilante y un derivado silitado del ácido 6-aminopenicilánico se lleva a cabo tratando simplemente el producto de acilación con agua o con un alcohol alifático inferior (p.ej., metanol, etanol, etc.), para obtener el compuesto de la fórmula general (I).

Después de la reacción, el compuesto objetivo de la presente invención se recupera de la mezcla de reacción por un procedimiento conocido per se. Si se desea, estos productos se pueden purificar por procedimientos convencionales per se, p. ej., recristalización o cromatografía.

De acuerdo con esto, el compuesto objetivo de la presente invención se recupera normalmente de la mezcla de reacción en que se encuentra, bien sea en forma del ácido libre o de la sal del mismo. Si se desea, las sales se pueden convertir en otras sales por una reacción metatética usual.

Debe observarse que las penicilinas de la fórmula ge -

371709



general (I) se caracterizan por dos grupos funcionales ácidos como mínimo; los restos carboxilo y sulfo. Debido a la diferencia en el grado relativo de acidez de estos grupos ácidos, es posible preparar una sal ácida o una sal normal.

5 Entre las penicilinas(I) de la presente invención, cuando R_1 representa un grupo diferente de R_2 , el átomo de carbono α del grupo acilo constituye un átomo de carbono asimétrico, y en tales casos existen dos isómeros ópticos, debiendo entenderse que en el objeto de la presente invención se incluyen todas dichas formas isómeras individuales así como sus mezclas. Cuando los productos de acilación se obtienen como mezcla de isómeros, si se desea, la mezcla puede resolverse ópticamente en los isómeros respectivos por cromatografía o recristalización de acuerdo con procedimientos conocidos per se. Alternativamente, las penicilinas ópticamente activas se producen empleando un agente de acilación ópticamente activo derivado de un ácido carboxílico resuelto de la fórmula general (II). La resolución óptica del ácido carboxílico se lleva a cabo sometiendo el ácido carboxílico a un procedimiento conocido per se, p.ej., recristalización de una sal de una base ópticamente activa (p.ej., brucina, quinina) del ácido carboxílico.

10 Como se ha indicado anteriormente en esta Memoria de manera incidental, las nuevas penicilinas de la presente invención exhiben fuertes actividades antibacterianas contra las bacterias Gram-negativas o cepas resistentes a la penicilina G, así como contra las bacterias Gram-positivas comunes. El ensayo siguiente es un ejemplo que demuestra las peculiares actividades antibacterianas de compuestos típicos de la presente invención, a saber:

15 (A) D- y DL- α - sulfobencilpenicilina (sales disódicas) en tér -

minos de concentración mínima de inhibición (CMI; microgramos/mililitro), frente a una diversidad de bacterias en comparación con penicilinas sintéticas comercialmente asequibles:

- (B) Ampicilina, sal sódica
- (C) Hexacilina
- (D) Nafcilina, sal sódica.
- (E) Dicloxacilina, sal sódica

5
10
15
20
25
30

Penicilinas Ensayadas	(.A)		(B)	(C)	(D)	(E)
	D	DL	D(-)			
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	10	20	> 100	> 100	> 100	> 100
<u>Escherichia coli</u>	20	20	20-50	100	> 100	> 100
<u>Proteus vulgaris</u>	1	2	5	20	> 100	> 100
<u>Proteus morgani</u>	2	5	100	50	> 100	> 100
<u>Proteus mirabilis</u>	0,5	2	5	20	> 100	> 100
<u>Staphylococcus aureus</u>	0,5	2	< 0,2	< 0,2	< 0,2	0,1
<u>Bacillus subtilis</u>	0,1	< 0,2	< 0,2	0,2	0,5	0,1
<u>Staphylococcus aureus</u> (cepa resistente a la penicilina G)	10	20	> 100	100	< 1	< 1
Resistencia (%) [†] frente a la penicilina del <u>Bacillus cereus</u> .	66	57	0	0	76	90



2.0

Potencia remanente en porcentaje después que una mezcla de -
 0,5 mililitros de una solución acuosa de penicilinas (0,1 mi -
 ligramos/mililitro) y 0,5 mililitros de una solución acuosa de
 la penicilina (2 miligramos/mililitro) se mantuvo a 34°C duran -
 te 30 minutos.

5

Las penicilinas de la presente invención poseen -
 una toxicidad muy baja frente a las especies de mamíferos y son
 bien toleradas, incluso en grandes dosis. Pueden administrarse -
 oralmente en cápsulas o tabletas así como parenteralmente en -
 soluciones o suspensiones. Por ejemplo, en el tratamiento de -
 infecciones causadas por Pseudomonas en mamíferos tales como -
 ratones, en el hombre, etc., las penicilinas se administran con
 procedimientos convencionales en una cantidad comprendida apro -
 ximadamente entre 5 y 50 mg./kg./día, pero por lo general com -
 prendida aproximadamente entre 10 y 30 mg./kg./día, en dosis -
 fraccionadas, p. ej., de dos a cuatro veces por día.

10

15

Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar la
 presente invención sin limitarla a los mismos. En estos ejemplos,
 las partes en peso guardan la misma relación con las partes en -
 volumen que los gramos con los mililitros. El espectro de absor -
 ción en el infrarrojo (IR) se expresa en términos de $\int \frac{KBr}{máx.} cm^{-1}$,
 y el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresa en
 términos de δ (en D₂O, 60 MC). Las abreviaturas s., d., t., c.,
 y m., significan que las bandas son aparentemente singletes, do -
 bletes, tripletes, cuartetos y multipletes.

20

25

Ejemplo 1

A una suspensión de 1,08 partes en peso de ácido
 6-aminopenicilánico en 8 partes en volumen de agua se añaden 1,48
 partes en peso de bicarbonato sódico. Una vez que se ha disuelto

30

- 10 - 371709



5 la mezcla, se añade gradualmente a la misma una solución de 1,18
 partes en peso de cloruro de α -sulfofenilacetilo en 10 partes
 en volumen de éter dietílico. Se agita la mezcla a una tempera-
 tura de 0°C aproximadamente durante 1 hora. La capa acuosa se
 10 lava dos veces con 10 partes en volumen de porciones de éter -
 y se ajusta a pH 1,2 con resina cambiadora de catión del tipo
 de poli(ácido estireno-sulfónico) bajo enfriamiento constante.
 A continuación se lava dos veces la solución con 15 partes en -
 volumen de porciones de acetato de etilo, seguido por dos extrac-
 ciones con 15 partes en volumen de porciones de n-butanol. Los -
 extractos se combinan y lavan dos veces con 15 partes en volumen
 de porciones de agua, y después, se extraen con una solución acuo-
 sa de bicarbonato sódico. El extracto se ajusta a pH 6,5, se lava
 con éter y se liofiliza para producir la sal sódica de la α -sulfo-
 15 bencilpenicilina. El rendimiento es de 1,2 partes en peso. Des-
 pués de recristalizarlo en agua-acetona, el compuesto muestra:

Análisis elemental como $C_{16}H_{16}N_2O_7S_2Na \cdot 2 \cdot 3H_2O$

Calculado: C, 37,50; H, 4,29; N, 5,48; S, 12,50

Encontrado: C, 37,49; H, 4,15; N, 5,58; S, 12,25

20 IR: 3000 (CH estructural del fenilo), 1770 (C=O de lactama),
 1675 (-CONH-), 1615 (-COO-), 15,30, 1405, 1325, 1210, 1050 ($-SO_3^-$),
 700.
 RMN: 1,60 (6H, t.), 4,32 (1H, d.), 5,16 (1H, s.), 5,64 (2H, d.),
 7,56 (5H, s. difuso).

25 6 partes en peso de ácido D- α -sulfofenilacético
 ($[\alpha]_D = -23,9^\circ$, (C= 2,0, H₂O)) ópticamente resuelto, se tratan
 por el mismo procedimiento anterior, y se obtienen 6,2 partes -
 en peso de D- α -sulfo bencilpenicilina. $[\alpha]_D = +146,0^\circ$ (C=1,0,
 30 H₂O).

371709



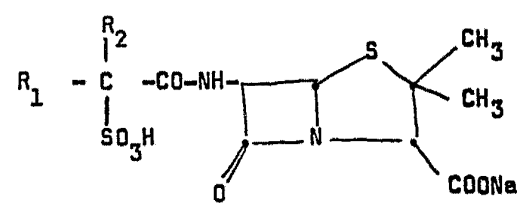
Ejemplo 2

A una suspensión de 3,01 partes en peso de ácido 6-aminopenicilánico en 25 partes en volumen de cloroformo seco se añaden 2,24 partes en peso de hexametildisilazano. Después de mantener a reflujo durante 1,5 horas en un baño de agua a 78°C, se elimina por destilación al disolvente de la mezcla clara de reacción, a presión reducida y a 40°C, para dejar el trimetilsilil N-trimetilsilil-6-aminopenicilinato.

El residuo se disuelve en 50 partes en peso de cloroformo que se purificó por destilación en presencia de pentóxido de fósforo, y se añaden al mismo 1,2 partes en peso de trietilamina a -3°C. Se añaden gota a gota a la solución 2,6 partes en peso de cloruro de α -sulfofenilacetilo con agitación a -3°C, lo cual lleva aproximadamente 20 minutos. Se continúa la agitación durante 30 minutos más a 0°C. Se lava la mezcla de reacción con agua fría, y la capa orgánica se extrae con una solución acuosa de bicarbonato sódico (pH 6,5). El extracto se lava con éter, y se liofiliza para dar la sal sódica de la α -sulfobencilpenicilina, que se identifica como el mismo producto del Ejemplo 1.

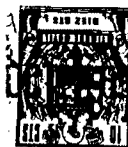
Ejemplos 3 a 18


Las siguientes penicilinas de la fórmula general:



se preparan a partir del ácido 6-aminopenicilánico por vía del correspondiente haluro de ácido de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 1 (denominado Procedimiento A) y/o del Ejemplo 2 (denominado Procedimiento B):

371709



(3) α -Sulfo-p-nitrobencilpenicilina ($R_1: NO_2$ --; $R_2: H$)

Procedimiento: A

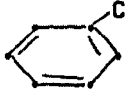
IR: 3000 (fenilo, -CH-, st.), 1770 (C=O),

1675 (-CO-NH-), 1530, 1350 (-NO₂), 1050 (-SO₃-)

RMN: 1,60 (6H, t.), 4,25 (1H, S.amplio), 5,12 (1H, S.),

5,65 (2H, d.), 7,84 (2H, d.), 8,27 (2H, c.)

5

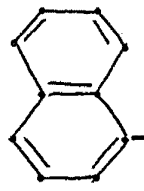
(4) α -Sulfo-o-carboxibencilpenicilina ($R_1: H$; R_2 : -);

Procedimiento: A

IR: 3450 (-OH), 2990 (-CH-, st.), 1770 (C=O),

1675 (-CO-NH-), 1610(-COO⁻), 1530, 1350 (-NO₂), 1050(-SO₃)

10

(5) α - Sulfo-naftilmetilpenicilina (R_1 ; R_2 : hidrógeno;

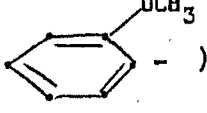
Procedimiento: A, B

IR: 3350 (-OH), 3070, 3000 (-CH-), 1770 (C=O)

1670 (-CO-NH-), 1615 (-COO⁻), 1515, 1400, 1325,

1210, 11,25, 1045 (-SO₃⁻), 830, 790, 770, 700

15


(6) α -Sulfo-o-metoxibencilpenicilina ($R_1: H$; R_2 : -);

Procedimiento: A, B

IR: 3325 (-OH), 3000 (-CH-), 1780(C=O), 1610(COO⁻),

1500, 1402, 1042 (-SO₃⁻)

25

(7) α -Sulfo-5-sulfo-2-tienilmetilpenicilina (R_1 : );



$R_2: H$; Procedimiento: A

371709

30



IR: 3450 (OH), 2980 (-CH=), 1760 (C=O), 1690(-CONH-),
1605 (-COO⁻), 1235, 1043 (-SO₃⁻)

5

(8) α-Sulfo-etilpenicilina (R₁: H; R₂: CH₃-).

Procedimiento: A, B

IR: 3450 (amplia, -OH), 2980 (-CH), 1770 (C=O),
1670 (-CONH-) 1615 (-COO-), 1460, 1400, 1200
(amplia), 1049 (-SO₃⁻)

10

(9) α-Sulfo-n-pentilpenicilina (R₁: CH₃(CH₂)₃-; R₂: H);

Procedimiento: A, B

IR: 3420 (-OH), 2980, 2850 (-CH-), 1770 (C=O),
1670 (-CONH-), 1615 (-COO⁻), 1470, 1410, 1220 (amplia),
1052 (-SO₃⁻)

15

RMN: 0,98 (3H, t.), 1,2-1,35 (6H, m.), 1,60 (3H, s.),
1,71 (3H, s.), 3,68, 3,90 (1H, t.), 4,26,
4,35 (1H), 5,50-5,72 (2H, m.)

20

(10) α-Sulfo-n-undecilpenicilina (R₁: CH₃(CH₂)₉-; R₂: H);

Procedimiento: A, B

IR: 3370 (-OH), 2920, 2840 (-CH-), 1765 (C=O),
1665 (-CONH-), 1612 (-COO⁻), 1050 (-SO₃⁻)


25

RMN: 0,92 (3H), 1,33 (16H, s.amplio), 1,59 (3H, s.);
1,68 (3H, s.), 3,65, 3,87 (1H, t.), 4,23,
4,30 (1H), 5,59 (2H, m.)

30

371709


21 1959

(11) α -Sulfo-p-clorobencilpenicilina ($R_1: H; R_2: Cl-$ );

Procedimiento: A, B

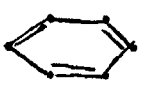
IR: 3360 (amplia, -OH), 2950 (-CH-), 1760 (C=O),
1670 (-CO-NH-), 1610 (-COO⁻), 1490, 1408, 1320,
1240, 1210, 1091, 1047 (-SO₃⁻), 1015

RMN: 1,49, 1,55, 1,63 (6H, t.), 4,25, 4,28 (1H, d.),
5,11 (1H, s.), 5,55, 5,61 (2H, d.), 7,50, 7,52
(4H, d.).

(12) α -Sulfo-ciclohexilmetilpenicilina ($R_1:$ ; $R_2: H$);

Procedimiento: A, B


IR: 3420 (-OH)- 2980 (-CH), 1770 (C=O), 1680 (punto de
inflexión)
1612 (-COO⁻), 1410, 1210,-1250 (amplia), 1051 (-SO₃⁻)

(13) α -Sulfo-fenetilpenicilina ($R_1:$  - CH₂; $R_2: H$);

Procedimiento: A, B

IR: 3390 (-OH), 1765 (C=O), 1670 (-CO-NH-), 1610 (-COO⁻),
1250-1210, 1043 (-SO₃⁻)

RMN: 1,53, 1,58 (3H, d.), 1,62, 1,68 (3H, d.), 3,42
(2H, m.), 4,22 (1H, s.), 4,20 (1H, s.), 5,42,
5,55 (2H, c.), 7,39 (5H, s.)

(14) α -Sulfo-p-metilbencilpenicilina ($R_1: CH_3-$ ; $R_2: H$);

Procedimiento: A, B

IR: 3400 (-OH), 2980, 2940 (-CH-), 1765 (C=O),
1672 (-CONH-), 1612 (-COO⁻), 1250-1215, 1050 (-SO₃⁻)

371709

17.10.69.



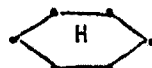
RMN: 1,51, 1,55, 1,63 (6H, t.), 2,35 (3H, s.), 4,26,
4,39 (1H, d.), 5,06 (1H, s.), 5,56, 5,60 (2H, d.),
7,28, 7,48 (4H, c.)


(15) α -Sulfo-ciclohexilpenicilina (R_1 y R_2 , tomados juntos:

$-(CH_2)_5-$); Procedimiento: A, B


IR: 3420 (-OH), 2950 (-CH-), 1770 (C=O), 1664 (-CONH-),
1610 (-COO⁻), 1045 (SO₃⁻)

RMN: 0,7-1,54 (10H, m.), 1,68, 1,70 (3H, d.), 1,61,
1,65 (3H, d.), 4,33 (1H, s.), 5,63 (2H, d.)

(16) α -Sulfo-p-ciclohexilbencilpenicilina (R_1 :  -

 -; R_2 : H); Procedimiento: A, B

IR: 3420 (-OH), 1770 (C=O), 1660 (-CO-NH), 1615
(-COO⁻), 1410 (-CH-), 1250-1215, 1046 (-SO₃⁻)

(17) α -Sulfo-2,4-diclorobencilpenicilina (R_1 : Cl- -; R_2 : H);

Procedimiento: A, B

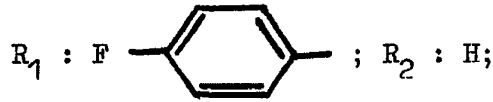
IR: 3410 (-OH), 2980, 2920 (-CH), 1768 (C=O), 1675,
1618 (-COO⁻), 1515, 1475, 1407, 1325, 1220-45
(amplia), 1045 (-SO₃⁻)

RMN: 1,49 (3H, s.), 1,58 (3H, s.), 4,26 (1H, s.),
5,54 (1H, s.), 5,60, 5,70 (2H, d.), 7,3-8,02
(3H, m.)

371709



(18) α -Sulfo-p-fluorobencilpenicilina



5

Procedimiento: A

IR: 3400(OH), 2960 (-CH-), 1765 (B-lactum),
1670 (-CONH-), 1609 (-COO⁻), 1225 (-SO₂-), 1045(-SO₃⁻)

10

RMN: 1,53, 1,57, 1,65 (6H, t.), 4,28, 4,31 (1H, d.),
5,16 (1H, s.), 5,57, 5,62 (2H, d.), 6,85-7,85
(4 H, m.).

15

Esta Solicitud, que corresponde a la presentada
en Japón el 28 de Septiembre de 1.968, bajo el número
70572/1968, se acoge a los beneficios del artículo 51 del
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

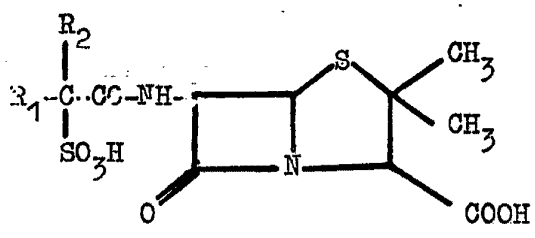
20

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta Solicitud de Patente
de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

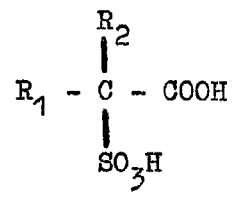
1). Un método para producir una penicilina
sintética seleccionada del grupo que consiste en un compuesto
representado por la fórmula general

371709

29.12.69.



en la que cada uno de los R₁ y R₂ es hidrógeno, un grupo
 alcoholo, un grupo aralquilo o un grupo fenilo sustituido
 o insustituido, piridilo, naftilo o tienilo, siendo el
 sustituyente uno de los nitro, sulfo, carboxilo, halo,
 5 alcoholo inferior y alcoxi inferior, o, alternativamente,
 R₁ y R₂ tomados conjuntamente, representan un grupo de
 polimetileno de 4 a 6 átomos de carbono y una sal del
 mismo aceptable farmacéuticamente, que comprende hacer
 reaccionar ácido 6-aminopenicilánico o su derivado sili-
 10 lado con un agente de acilación derivado del ácido car-
 boxílico representado por la fórmula general



en la que R₁ y R₂ tienen los mismos significados que se
 han definido anteriormente.

2). Un método según la reivindicación 1, en
 15 el cual un agente de acilación es un haluro del ácido car-
 boxílico.

3). Un método según la reivindicación 2, en
 el cual un haluro de ácido es cloruro de ácido.

4). Un método según la reivindicación 1, en

19
 29.12.69.



el cual el ácido 6-aminopenicilánico está en la forma de una sal.

5). Un método para producir una penicilina sintética.

5

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

7 ENE 1970

Madrid,

P. A.

Alberca de Elzaburo
Por Poder.

G.D.S.
29.12.69.

371709