

403667

6 OCT 1971



Int. Cl.²: C07D

No. 403.667

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road

BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTER DE FTALIDA".

Prioridad: Patente Británica n. 19604/71 del 9-6-71

IN-

403667

16 OCT 1953



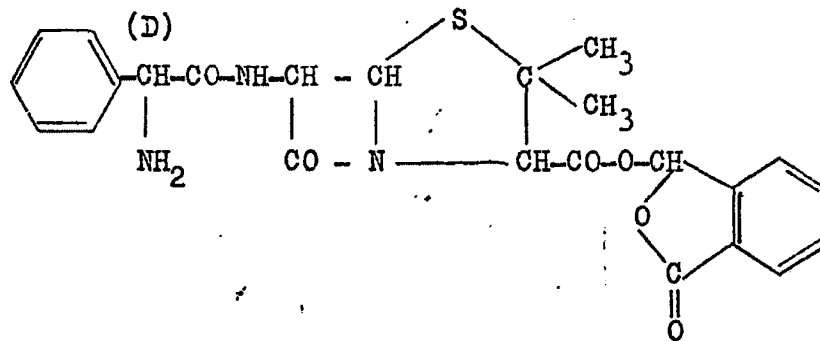
1
5
10
15
20
25
30

Esta invención se refiere al éster de ftalida de ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico y a sus sales de adición con ácidos, farmacéuticamente aceptables, y a un procedimiento para su preparación.

El ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico es un antibiótico de amplio espectro muy utilizado. Sin embargo, cuando se administra por vía oral, es absorbido incompletamente en la corriente sanguínea. Algunos médicos creen que esto es un inconveniente y, por consiguiente, se han realizado algunos intentos para encontrar derivados del ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico que produzcan unas concentraciones en sangre de la penicilina inicial, después de la administración oral, mayores que las que pueden ser conseguidas con la propia penicilina inicial.

Un objeto de esta invención es proporcionar un nuevo éster de ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico que produce altas concentraciones en suero de la penicilina inicial, cuando se administra por vía oral.

De acuerdo con esta invención, se proporciona el éster de ftalida de ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico de fórmula (I) y sales de adición con ácidos del mismo, farmacéuticamente aceptables:



(I)

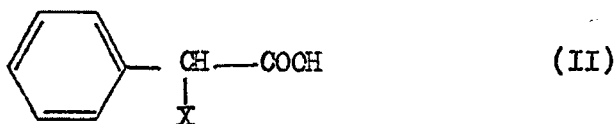


403667

1 La sal de adición con ácido preferida del compues-
to de esta invención es el hidrocioruro, pero pueden uti-
lizarse sales con otros ácidos orgánicos o inorgánicos
(especialmente los ácidos que han sido empleados para for-
5 mar sales con el ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido] peni-
cilánico propiamente dicho). Además, el compuesto de esta
invención puede formar sales con otros ácidos peniciláni-
cos, por ejemplo con la 3-(2'-cloro-6'-fluorfenil)-5-me-
til-4-isoxazolilpenicilina.

10 El éster de esta invención puede ser preparado por
un procedimiento que consiste en hacer reaccionar el éster
de ftalida de ácido 6-aminopenicilánico o un derivado silí-
lico del mismo con un derivado N-acilante reactivo del isó-
mero (D) de un compuesto de fórmula (II):

15



20

donde X es un grupo amino, un grupo amino protegido o un
grupo convertible en un grupo amino, separar el grupo sililo
si se encuentra presente, por hidrólisis o alcoholisis y,
si X no es grupo amino, convertirlo en dicho grupo en con-
diciones neutras o ácidas.

25

Por el término "derivado silílico" del éster de
ftalida del ácido 6-aminopenicilánico entendemos el pro-
ducto de la reacción entre el éster de ftalida de ácido
6-aminopenicilánico y un agente de sililación como un halo-
trialquilsilano, un dihalodialquilsilano, un halotrialquil-
silano, un dihalodialcoxilsilano o el correspondiente aril-
silano o aralquilsilano y compuestos tales como hexametil-

30



403667

1 disilazano. En general, se prefieren los halotrialkilsila-
nos, especialmente el trimetilclorosilano. Los derivados
5 sililados del éster de ftalida de ácido 6-aminopeniciláni-
co son extraordinariamente sensibles a la humedad y a los
compuestos hidroxílicos y, después de la reacción con el
derivado reactivo del compuesto (II), el grupo silílico
del compuesto acilado intermedio puede ser separado por
hidrólisis o alcoholisis.

10 En el compuesto (II) el grupo X es un grupo amino,
un grupo amino protegido o un grupo convertible en un gru-
po amino.

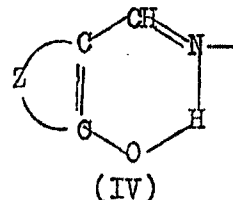
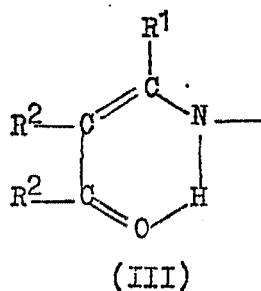
15 Son ejemplos de grupos amino protegidos el grupo
amino protonado ($X = NH_3^+$) que, después de la reacción de
acilación, puede ser convertido en un grupo amino libre
por simple neutralización; el grupo benciloxicarbonilamino
($X = NH.CO_2CH_2Ph$) o grupos benciloxicarbonilamino sustitui-
dos que posteriormente son convertidos en NH_2 por hidroge-
nación catalítica; y varios grupos que después de la reac-
ción de acilación regeneran el grupo amino por hidrólisis
20 ácida suave. (La hidrólisis alcalina no es generalmente
útil ya que en condiciones alcalinas tiene lugar la hidró-
lisis del grupo ftalida).

25 Son ejemplos del grupo X que posteriormente pueden
ser convertidos en NH_2 por hidrólisis ácida suave los gru-
pos enamina de fórmula general (III) o modificaciones tau-
toméricas de los mismos y los grupos α -hidroxiarilideno
de fórmula general (IV) o modificaciones tautoméricas de
los mismos:

30



403667



10

En las estructuras (III) y (IV) las líneas de puntos representan puentes de hidrógeno. En la estructura (III), R¹ es un grupo alquilo inferior, R² es un átomo de hidrógeno o junto con R¹ completa un anillo carbocíclico y R³ es un grupo alquilo inferior, arilo o alcoxi inferior. En la estructura (IV), X representa el resto de un anillo bencénico o naftalénico con o sin sustituyentes.

15

Un ejemplo de grupo X que puede ser convertido en NH₂ después de la reacción de acilación del éster de ftalida del ácido 6-aminopenicilánico con el derivado reactivo de (II) es el grupo azido. En este caso, la conversión final en NH₂ puede ser llevada a cabo por hidrogenación catalítica o por reducción electrolítica.

20

En el procedimiento anterior se emplea un derivado N-acilante reactivo del ácido (II). La elección del derivado reactivo estará influenciada naturalmente por la naturaleza química del α-sustituyente X. Así, cuando X es un grupo estable a los ácidos, por ejemplo un grupo amino protonado NH₃⁺ o el grupo azido, con frecuencia es conveniente convertir el ácido (II) en un haluro de ácido, por ejemplo tratándolo con cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo, para dar el cloruro de ácido,

25

30

Sin embargo, deben evitarse estos reactivos cuando X es un grupo lábil a los ácidos del tipo (III) o (IV). En estos casos, con frecuencia es conveniente hacer uso de un

403667⁸⁶ OCT 1972



1 anhidrido mixto. Para este fin los anhidridos mixtos espe-
cialmente convenientes son los anhidridos alcoxifórmicos
que se preparan convenientemente tratando una sal de metal
alcalino o de amina terciaria del ácido (II) con el cloro-
5 formiato de alquilo apropiado, en un medio anhidro, a la
temperatura ambiente o más baja.

Otros derivados N-acilantes reactivos del ácido (II)
son los intermediarios reactivos formados por reacción in
situ con una carbo-di-imida o un carbonil-di-imidazol.

10 El éster de ftalida de ácido 6-aminopenicilánico
utilizado en el procedimiento anterior puede ser preparado,
aunque con menor rendimiento, por copulación directa de
ácido 6-aminopenicilánico con 3-bromoftalida en presencia
de una base. Con este procedimiento se produce cierta epi-
15 merización en C₆ y por lo tanto no es totalmente satisfac-
torio.

El éster de ftalida de ácido 6-aminopenicilánico
es también un compuesto nuevo y, como es un intermediario
valioso en el procedimiento de esta invención, también for-
20 ma parte de la misma. Pueden conseguirse rendimientos mu-
cho mayores del éster de ftalida de ácido 6-aminopenici-
lánico copulando un derivado N-protégido del ácido 6-amino-
penicilánico (v.g. el derivado trifenilmetílico) con 3-
bromoftalida y después separando el grupo protector (v.g.
25 por hidrólisis ácida suave en el caso del derivado trife-
nilmetílico).

Otros tipos de ácidos 6-aminopenicilánicos N-prote-
gidos son los ácidos 6-acilaminopenicilánicos. Las técnicas
para la separación de la cadena lateral 6-acílica de la
bencilpenicilina y de la fenoximetilpenicilina, por ejem-
30

403667

86 00



1 plo, están bien documentadas (véase la patente inglesa nº
1.189.022) y generalmente implican el tratamiento de un és
ter del ácido 6-acilaminopenicilánico con PCl_5 para formar
5 una unión iminocloruro sobre el átomo de nitrógeno del gru
po 6-amido, después tratar el iminocloruro con un alcohol
para formar un iminoéter y después hidrolizar la unión imi
no para formar el éster de ácido 6-aminopenicilánico. En -
este caso, es posible partir del éster de ftalida de la pe
nicilina G o de la penicilina V (preparado por ejemplo por
10 reacción de la sal sódica o potásica de la penicilina con
3-bromoftalida) y separar la cadena lateral acílica para -
preparar el éster de ftalida de ácido 6-aminopenicilánico.

15 El compuesto de esta invención es bien tolera
do y preferiblemente se administra por vía oral, opcional
mente en forma de una sal de adición con ácido. Habitual
mente se administra en combinación con vehículos adecuados
farmacéuticamente aceptables. En estas composiciones, el
compuesto de esta invención constituye entre 1 y 95 % del pe
20 so de la composición total. La composición puede ser pre
sentada como polvo para formar un jarabe, como tabletas, -
cápsulas o píldoras o en cualquier otra forma convencional.

25 El éster de esta invención o sus sales pueden
ser administrados convenientemente en forma de dosis unita
rias que contienen el equivalente a 0,025 g. a 1 g. de áci
do 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicilánico, preferible
mente el equivalente a 0,1-0,7 g del ácido penicilánico.

30 Pueden encontrarse convenientes las dosis unitarias que con
tienen el equivalente a 250 mg o 500 mg del ácido penicilá
nico inicial. Las dosis diarias dependen del estado del pa
ciente pero generalmente son apropiadas unas dosis de 1 a 3

403667

16 OCT



1 g del éster de esta invención (calculadas como ácido penicilínico inicial).

5 El compuesto de esta invención, éster de ftalida de ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido] penicilínico, es bien absorbido cuando se administra a los seres humanos y a los animales por la vía oral. En el suero, se consiguen altos niveles del ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicilínico.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

6-aminopenicilanato de ftalida

Método 1

15 Una mezcla de 10,8 g (0,05 moles) de ácido 6-aminopenicilínico y 6,9 ml (0,05 moles) de trietilamina se agita en 20 ml de acetona seca durante media hora, a la temperatura ambiente. La mezcla se enfría a 0°C y se añade de una sola vez una solución de 10,65 g (0,05 moles) de 3-bromoftalida en 20 ml de acetona seca y la mezcla amarilla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 5 ho-
20 ras. La mezcla de reacción se diluye con 150 ml de éter dietílico seco y se filtra. El filtrado amarillo transparente se lava con 100 ml de bicarbonato sódico 1 N y 100 ml de solución saturada de salmuera. Se añade una solución de 9,5 g (1 equivalente) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico
25 en 150 ml de acetona seca al filtrado amarillo transparente y seco e inmediatamente cristaliza de la solución el epi-6-aminopenicilanato de ftalida en forma de sal p-toluensulfónica.

Isómero 6- α (trans)

30 RMN [(CD₃)₂SO] : δ = 7,84 (4H, s, aromáticos)

16 OCT



403667

1 de ftalida); $\delta = 7,58$ (1H, s, CO.O.CH); $\delta = 7,30$ (4H, q, aromáticos de sulfonato); $\delta = 5,35$ (1H, d, protón C₅, J = 2 Hz); $\delta = 4,89$ (1H, s, protón C₃); $\delta = 4,70$ (1H, d, protón C₆, J = 2 Hz); $\delta = 2,30$ (3H, s, CH₃); $\delta = 1,48$ (6H, d, gem-dimetilos).

5 IR (disco de KBr): bandas intensas a 1780 cm⁻¹, 1210 cm⁻¹, 1170 cm⁻¹, 1010 cm⁻¹, 970 cm⁻¹, 682 cm⁻¹, 574 cm⁻¹.

10 De las aguas madres se obtiene un aceite residual a partir del cual se obtiene una pequeña cantidad (alrededor del 5 %) de una muestra razonablemente pura del isómero cis natural del 6-aminopenicilano de ftalida en forma de sal p-toluensulfónica, por cristalizaciones fraccionadas repetidas del isómero 6- α (trans) de una mezcla disolvente de acetona y éter 3:1.

15 Isómero 6- β (cis)

20 RMN [(CD₃)₂SO] : $\delta = 7,84$ (4H, s, aromáticos de ftalida); $\delta = 7,58$ (1H, s, CO.O.CH); $\delta = 7,30$ (4H, q, aromáticos de sulfato); $\delta = 5,50$ (1H, d, protón C₅, J = 4 Hz); $\delta = 5,14$ (1H, d, protón C₆, J = Hz); $\delta = 4,68$ (1H, s, protón C₃); $\delta = 2,27$ (3H, s, CH₃); $\delta = 1,53$ (6H, d, gem-dimetilos).

25 IR (disco de KBr): bandas intensas a 1780 cm⁻¹, 1210 cm⁻¹, 1170 cm⁻¹, 1010 cm⁻¹, 970 cm⁻¹, 682 cm⁻¹, 574 cm⁻¹.

30 Método 2

Se enfría a 0°C una solución de 9,8 g (0,02 moles) de ácido 6-tritilaminopenicilánico en 100 ml de acetona seca, se añaden 2,9 mg (0,02 moles) de trietilamina seguido de 4,1 g (0,02 moles) de 3-bromoftalida en 20 ml.

403667

26

OCT



1 de acetona seca y la mezcla de reacción se mantiene a 0°C
agitando durante 2 horas y finalmente a la temperatura am-
biente durante 1 hora. El bromuro de trietilamonio que pre-
cipita se separa por filtración, el filtrado evaporado se
5 disuelve en 150 ml de acetato de etilo y después de dos la-
vados con 150 ml de solución acuosa fría de bicarbonato só-
dico al 2 % y dos lavados con 100 ml de agua de hielo, la
capa de acetato de etilo se seca sobre sulfato magnésico -
anhidro para dar, después de eliminar el disolvente a va-
cío, 6-tritilaminopenicilanoato de ftalida como sólido amor-
fo blanco.

10

RMN $[(CD_3)_2SO]$: $\delta = 7,4$ (20H, singlete ancho -
con una pequeña pestaña a $\delta = 7,80$, protones aromáticos y -
CO.O.CH-); $\delta = 4,41$ (2H, m, protones de β -lactama); $\delta = 4,15$
15 (1H, singlete ancho, protón C_3); $\delta = 1,38$ (6H, d, gem-dimetil-
los).

15

IR (disco de KBr): bandas intensas a 1745 cm^{-1} ,
 980 cm^{-1} , 750 cm^{-1} , 708 cm^{-1} .

20

Se tratan 5,9 g (0,01 moles) de 6-tritilamino-
penicilanoato de ftalida en 200 ml de acetona conteniendo -
0,2 % de agua con 1,9 g (0,01 moles) de monohidrato de áci-
do p-toluensulfónico. Después de permanecer a la temperatu-
ra ambiente durante 2 horas, se añaden 0,25 ml de agua y la
precipitación de p-toluensulfonato de 6-aminopenicilanoato
de ftalida se termina mediante lenta adición de 250 ml de
éter de petróleo, p.e.. 40-60°. Por filtración y lavados -
consecutivos con éter de petróleo se obtiene la sal p-to-
luensulfónica cruda. La muestra se recrystaliza en acetona-
éter dietílico con una recuperación del 85 %.

25

30

RMN $[(CD_3)_2SO]$: $\delta = 7,84$ (4H, s, aromáticos de

16 OCT



403667

1 / ftalida); $\delta = 7,58$ (1H, s, -CO.O.CH-); $\delta = 7,30$ (4H, q, aromáticos de sulfonato); $\delta = 5,50$ (1H, d, β -lactamas, $J = 4$ Hz);
5 $\delta = 5,14$ (1H, d, β -lactama, $J = 4$ Hz); $\delta = 4,68$ (1H, s, protón C₃); $\delta = 2,27$ (3H, s, CH₃); $\delta = 1,53$ (6H, d, gem-dimetilos).

$C_{23}H_{24}N_2S_2O_8$ requiere: C, 53,08; H, 4,61; N, 5,39; S, 12,31.

Encontrado: C, 52,32; H, 4,60; N, 4,94; S, - 12,27.

10 Método 3

Ester de ftalida de bencilpenicilina

Se disuelven 20,0 g (10,054 moles de sal potásica de bencilpenicilina en 50 ml de dimetilformamida seca y se enfría a 0°C.

15 A esta solución agitada se añade de una sola vez una solución de 11,5 g (0,054 moles) de 3-bromoftalida en 20 ml de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se deja calentar a la temperatura ambiente y después se agita durante 2 horas más. Después la mezcla se vierte en 600 ml
20 de agua enfriada con hielo y se agita fuertemente. El precipitado sólido blanco que se separa se recoge y se lava bien con agua. Después de secar, el material se recristaliza en alcohol isopropílico caliente para dar 10,5 g (41,9%)
25 de un producto cristalino blanco, p.f. 167-169°. El espectro IR (Nujol) contiene, entre otras, bandas intensas a - 1770 cm⁻¹, 1678 cm⁻¹, 1524 cm⁻¹ y 970 cm⁻¹.

30 RMN [(CD₃)₂SO/D₂O] contiene picos a: $\delta = 7,88$ (4H, m, aromáticos de ftalida); $\delta = 7,61$ (1H, s, CO.O.CH); $\delta = 7,28$ (5H, s, aromáticos); $\delta = 5,55$ (2H, m, β -lactama); $\delta = 4,55$ (1H, s, protón C₃); $\delta = 3,56$ (2H, s, PhCH₂CO); $\delta =$

403667



1 1,53 (6H, d, gem-dimetilos).

La pureza determinada por ensayo con hidroxilamina es de 109,2 %.

Encontrado: C, 61,55; H, 4,90; N, 5,87; S, 6,72

5 $C_{24}H_{22}N_2SO_6$ requiere: C, 61,80; H, 4,72; N, 6,02, s, 6,86.

Se disuelven 11,6 g (0,025 moles) de éster de ftalida de bencilpenicilina en 250 ml de dicloruro de metileno seco y se enfría a -25° . Se añaden 5,60 ml (0,025 moles) de N-metilmorfolina seguido de una solución de 6,0 g de pentacloruro de fósforo en 150 ml de dicloruro de metileno, a lo largo de 5 minutos. Se produce un color amarillo pálido y después de agitar durante media hora, la temperatura asciende a 0° . La mezcla de reacción se enfría de nuevo a -25° y se añaden 5,60 ml de N-metilmorfolina y metanol seco para producir un lento y constante aumento de temperatura hasta casi -10° .

15 Después de agitar entre -5° y 0° durante 2 horas más, se añaden 400 ml de agua con intensa agitación mientras el pH de la mezcla se ajusta desde 1,2 a 6,0 con solución diluida de hidróxido sódico.

20 La fase orgánica separada se lava con agua y salmuera saturada y se filtra a través de papel siliconizado.

25 A la capa orgánica se añade una solución de 4,75 g (0,025 moles) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 100 ml de acetona, agitando y después se añade éster hasta que la solución aparece turbia. Dejando en reposo durante la noche a 0° , se obtienen 7,0 g de p-toluensulfonato de éster de ftalida de ácido 6-aminopenicilánico -
30 cristalino blanco y otra masa de 2,5 g por concentración -

403667



1

del filtrado.

Rendimiento total = 9,5 g (73,4 %).

5

RMN $[(CD_3)_2SO]$: $\delta = 7,84$ (4H, s, aromáticos - de ftalida); $\delta = 7,58$ (1H, s, -CO.O.CH-); $\delta = 7,30$ (4H, s, - aromáticos de sulfonato); $\delta = 5,50$ (1H, d, β -lactama, J = 4 Hz); $\delta = 5,14$ (1H, d, β -lactama, J = 4 Hz); $\delta = 4,68$ (1H, s, protón C₃); $\delta = 2,27$ (3H, s, CH₃-); $\delta = 1,53$ (6H, d, gemdi metilos).

10

$C_{23}H_{24}N_2S_2O_8$ requiere: C, 53,08; H, 4,61; N, 5,39; S, 12,31.

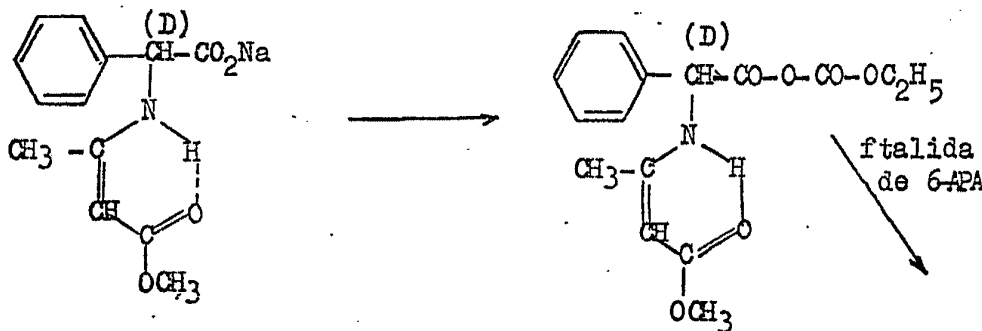
Encontrado: C, 52,50; H, 4,62; N, 4,98; S, - 12,34.

EJEMPLO 2

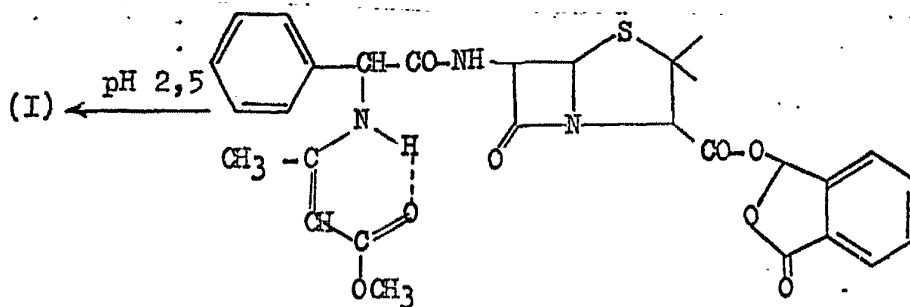
15

Ester de ftalida de ampicilina (I) por copulación de 6-aminopenicilano de ftalida con un anhídrido mixto de ácido α -aminofenilacético protegido con enamina

20



25



30

Se suspenden 10,4 g de p-toluensulfonato de -

403667



1 6-aminopenicilanoato de ftalida en 60 ml de acetato de etilo y se agita fuertemente con 135 ml de bicarbonato sódico 1 N durante 20 minutos, a la temperatura ambiente. Se separa la capa orgánica, se lava con 100 ml de agua conteniendo 5 ml de bicarbonato sódico al 2 % y se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se mantiene a -15°C.

5 Se prepara un anhídrido mixto de 5,4 g de D(-)-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- α -aminofenilacetato sódico en 30 ml de acetato de etilo por adición de 2 ml de cloroformiato de etilo y 2 gotas de piridina a -15°C y agitación de la mezcla de reacción durante 10 minutos entre -15°C y -20°C. A esta solución de anhídrido mixto se añade la solución de 6-aminopenicilanoato de ftalida en acetato de etilo y la mezcla se agita a -15°C durante 15 minutos y después durante 45 minutos más sin enfriar de nuevo.

10 Se añaden 75 ml de agua, seguido de 10 ml de ácido clorhídrico 2 N y la mezcla de reacción se agita fuertemente durante 25 minutos. Se añade lentamente y agitando 250 ml de éter de petróleo, p.e. 60-80°C. La capa acuosa se separa y se satura con cloruro sódico y el aceite que se separa se extrae dos veces en 100 ml cada vez de acetato de etilo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.

15 Después de filtrar, la solución se concentra a vacío hasta casi la cuarta parte de su volumen, se añaden alrededor de 250 ml de éter seco lentamente y el éster de ftalida de ampicilina que precipita como hidrocloreuro amorfo blanco, (4,0 g, 40 %) se recoge y se lava bien con éter.

20 Determinación con hidroxilamina = 76, 1 %. Determinación yodométrica = 77,5 %, contenido en cloro = 7,07 % (teórico = 6,85 %).

30



403667

EJEMPLO 3

1 Los grados de hidrólisis del éster de ftalida
de ácido 6-[D(-)- α aminofenilacetamido]penicilánico.HCl se
5.. determinan incubando el éster a una concentración equiva-
lente a 5 μ g/ml de ácido 6-[D(-)- α aminofenilacetamido]pe-
nicilánico en regulador de fosfato potásico M/20 a pH 7,C,
sangre humana al 90 % y sangre de mono ardilla al 90 %. Tam-
bién se determina la hidrólisis del éster en homogeneizado
del intestino delgado del mono ardilla a una concentración
10 equivalente a 100 μ g/ml de ácido 6-[D(-)- α -aminofenilace-
tamido]penicilánico, diluyendo las mezclas de reacción has-
ta el equivalente a 5,0 μ g/ml del ácido penicilánico ini-
cial, antes del ensayo. El homogeneizado de tejido se pre-
para homogeneizando intestino delgado de mono ardilla, la-
vado, en cuatro veces su peso de regulador de fosfato potá-
sico M/20. Esta preparación de reserva se diluye hasta 1:10
15 para la mezcla de reacción.

Todas las mezclas de reacción se incuban a -
37°C. Después de la incubación, el éster se separa de la -
mezcla de reacción por electroforesis. A unas placas de gel
20 de almidón-agar, reguladas a pH 5,5, se aplican partes alí-
cuotas de 5 μ l de las mezclas de reacción y de patrones de
ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicilánico prepara-
dos en el medio apropiado. A través de la placa se aplica
25 durante 20 minutos un potencial de 15 voltios/cm. A este pH
el ácido penicilánico original permanece cerca del origen y
cualquier éster presente emigra hacia el cátodo. La canti-
dad de ácido penicilánico inicial presente en las mezclas -
de reacción se determina cubriendo las placas de gel con -
30 agar nutritivo (agar a base de sangre Oxoid) sembrado con

403667

186 OCT 1972



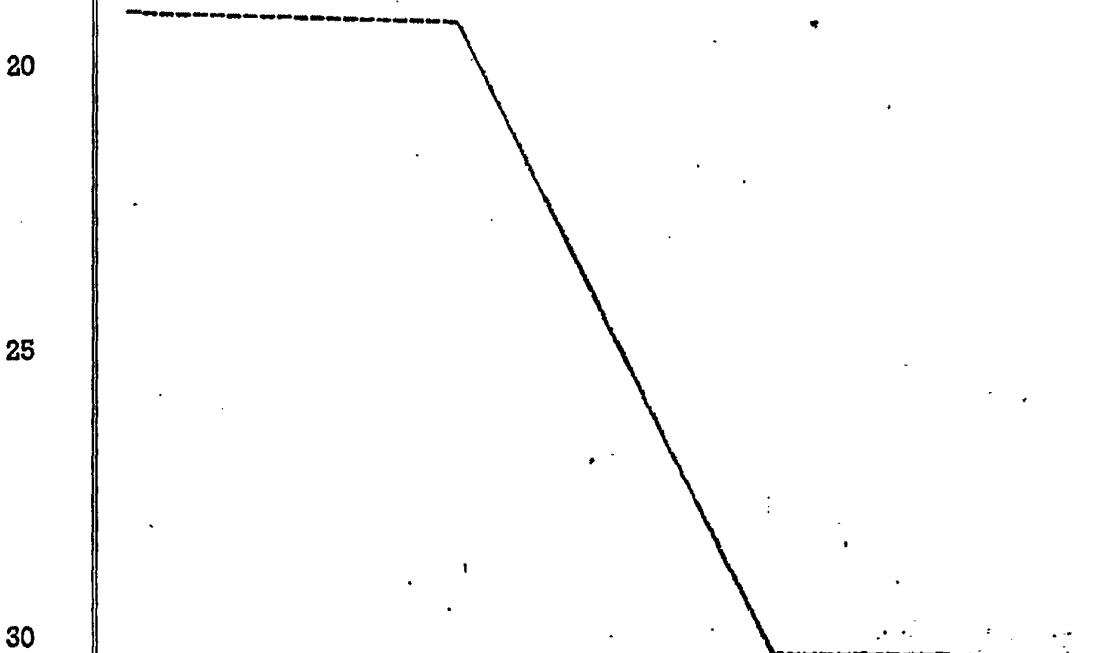
1 Sarcina lutea NCTC 8340 e incubando durante 16 horas a 30°C.
 Se miden las zonas de inhibición resultantes de la ampicili
 na en las muestras de ensayo y en los patrones y se calcula
 la cantidad de ácido penicilánico original formado en las
 5 reacciones.

RESULTADOS

% de hidrólisis a 37°C a ácido 6-[D(-)-
α-aminofenilacetamido] penicilánico a:

<u>Medio de hidrólisis</u>	<u>3</u> <u>minutos</u>	<u>8</u> <u>minutos</u>	<u>15</u> <u>minutos</u>	<u>25</u> <u>minutos</u>
Acido (pH 2,0)	0	0	0	0
Regulador acuoso (pH 7,0)	10	15	20	25
Sangre humana (pH 7,0)	50	62	80	84
Sangre de mono ar- dilla (pH 7,0)	78	84	90	100
15 Intestino delgado de mono ardilla	80	84	92	100

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

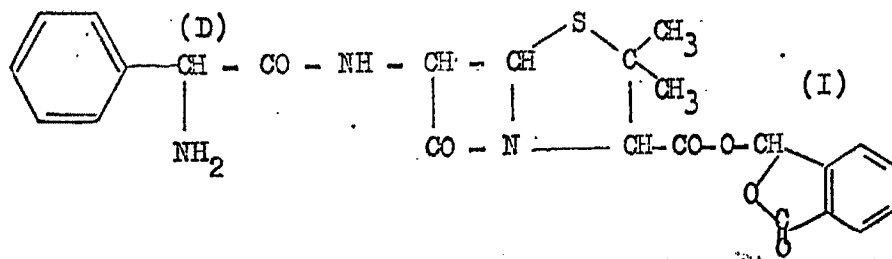




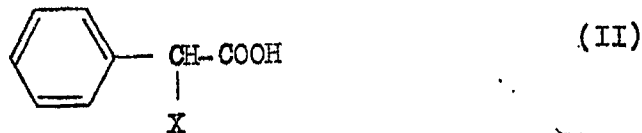
403667

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de éster de ftalida de ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico de fórmula (I) y sales de adición con ácidos del mismo:

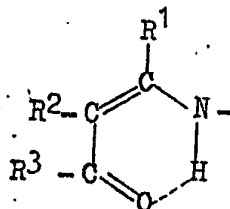


cuyo procedimiento consiste en: (a) hacer reaccionar el éster de ftalida de ácido 6-aminopenicilánico o un derivado silílico del mismo con un derivado N-acilante reactivo del isómero (D) de un compuesto de fórmula (II):



donde X es un grupo amino, un grupo amino protegido o un grupo convertible en un grupo amino, separar el grupo silílico, si se encuentra presente, por hidrólisis o alcoholisis y, si X no es un grupo amino, convertirlo en dicho grupo en condiciones ácidas o neutras.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el grupo X en el compuesto (II) es un grupo de fórmula (III)



1

5

10

15

20

25

30

mg



403667

1 donde R^1 es un grupo alquilo inferior, R^2 es un átomo de -
hidrógeno o junto con R^1 completa un anillo carbocíclico y
5 R^3 es un grupo alquilo inferior, arilo o alcoxi inferior.

3. Un procedimiento según las Reivindicacio-
nes 1 ó 2, en el que el derivado N-acilante reactivo del
compuesto (II es un haluro de ácido o un anhídrido mixto.

4. Se reivindica por último, como objeto so-
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-
cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTER DE FTA-
10 LIDA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de dieciocho pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 8 de Junio de 1.972

BERNARDO UNGRIA

p.p.

ML

15

20

25

30

ML