

406013



P.- 51.820

B 22986
PG. (Corp.) 5372
LI(3DG)

Int. Cl.²: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y.,
Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA PREPARAR LA ALEA- γ CARBO
(5-INDANILOXI) γ BENZILPENICILINA"
(Clase Internacional C07d, A61k)

22-3-72

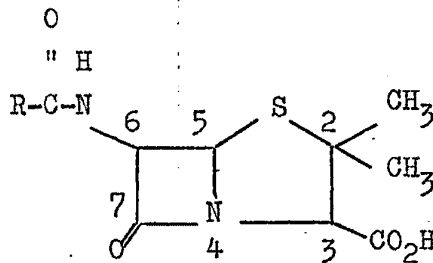
-1-

**POOR
QUALITY**



La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un agente quimioterapéutico, y más particularmente a un procedimiento para la síntesis de la alfa-[carbo(5-indaniloxi)]benzilpenicilina, la cual posee una alta actividad antibacteriana después de su administración oral.

Este compuesto pertenece a la familia de las penicilinas que difieren entre sí en cuanto a la naturaleza de las variables R y posee la fórmula general indicada más adelante, en donde la porción acilo del ácido 6-amino-penicilánico se deriva de un ácido carboxílico o un derivado funcional del mismo tal como un cloruro de acilo o anhídrido.



Las propiedades farmacodinámicas y antibióticas de la penicilina indicada están determinadas en una gran proporción por la naturaleza del grupo R. Las penicilinas de mayor uso son aquellas en donde la porción R está representada por benzilo, fenoximetilo y alfa-fenoxietilo. Aún cuando



5 estos análogos bien conocidos son bastante antagonísticos en contra de los microorganismos Gram positivo, tienen una limitada actividad Gram negativo. En consecuencia, las drogas que combaten el aumento de las infecciones Gram negativo, por ejemplo, E. coli, son de utilidad para las aplicaciones médicas.

10 Los esfuerzos recientes para mejorar el perfil de actividad dentro de las familias de las penicilinas ha resultado en la síntesis de la alfa-carboxibenzilpenicilina (patente de los E.U.A. Nº 3.142.673), la cual es un antibiótico de espectro amplio con mayor eficiencia en contra de las infecciones Gram negativo por medio de la administración parenteral. Sin embargo, la baja actividad oral incitó la síntesis de los ésteres de alfa-carboxibenzilpenicilina con actividad oral. La síntesis de estos ésteres se describe en 15 la especificación de patente Belga Nº. 726.421, en donde el 6-APA se condensa con un derivado de ácido arilcarboxiceteno, y en la especificación de patente Belga Nº 738.353, en la cual se describe la síntesis de los ésteres mencionados antes mediante la condensación del 6-APA con un ácido arilmalónico, 20 cloruro de semiácido, éster medio.

Ahora se ha determinado que un éster de la alfa-carboxi benzilpenicilina, y en particular la alfa-[carbo(5-indaniloxi)] benzilpenicilina se puede preparar mediante 25 la reacción de la alfa-carboxibenzilpenicilina con el 5-in-

406013

28 AGO 1972



danol en presencia de la N,N'-d ciclohexilcarbodiimida en un solvente inerte a la reacción y a un pH de 2-3.

5 El procedimiento de la presente invención ofrece diversas ventajas con respecto al descrito antes; representa un procedimiento de una etapa en que se parte de la alfa-carboxibenzilpenicilina, la cual se sintetiza a partir del ácido 6-aminopenicilánico y el ácido fenilmalónico (patente de los E.U.A. Nº 3.142.673), y consiste de un procedimiento que permite la introducción de la variable éster en la última etapa de la síntesis, con lo cual se evita la necesidad de incorporar esta porción en el ácido fenilmalónico que varias etapas antes se elimina en la formación del producto final, siendo esta ruta sintética bastante menos costosa.

10 15 Un elemento sorprendente en el procedimiento de la presente invención es el alto grado de selectividad para la esterificación del grupo alfa-carboxi con respecto a la posición 3 de la molécula de penicilina.

20 Asimismo, el exámen del producto final mediante cromatografía de placa fina indica que más del 96% del material aislado consiste del producto requerido, estando formados los subproductos por la benzilpenicilina (menos de 1%) y de ácido peniciloico (2,9%).

25 Se prefiere que el procedimiento descrito en la presente para la preparación de la alfa-[carbo(5-indaniloxi)] benzilpenicilina se lleve a cabo en un solvente inerte a la

406013

28 AGO



reacción y no acuoso a un pH de 2,5.

El procedimiento de la presente invención se efectúa convenientemente entre la alfa-carboxibenzilpenicilina y el 5-indanol en una relación molar cercana a 1:1, aunque frecuentemente es ventajoso utilizar tanto como 5% en exceso de la penicilina. Como se indicó antes, el agente de condensación para el procedimiento es la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, utilizando este reactivo en la misma relación molar en comparación con el 5-indanol.

En la práctica, una solución de la alfa-carboxibenzilpenicilina, generada a partir de la sal mono o disódica empleando un ácido inorgánico apropiado, en un solvente inerte a la reacción, se trata con una cantidad aproximadamente equimolar de la cantidad de la diimida disuelta en el mismo solvente inerte a la reacción o en una diferente, después de lo cual pasados algunos minutos se continúa con la incorporación del 5-indanol. El solvente por sí mismo no constituye una parte integral del procedimiento descrito en la presente, pero proporciona una fase de contacto entre los reactivos de partida. La neutralización de la sal mono o disódica de la alfa-carboxibenzilpenicilina al final de la reacción proporciona un pH entre 2 y 3, y representa el pH al cual ambos grupos carboxilo de la penicilina, es decir las porciones alfa- y 3-carboxi, se encuentran sin ionizar. Aunque el procedimiento descrito en la presente

406013

28 AGO



se puede llevar a cabo a un intervalo de pH de 2-8, debido al rendimiento y calidad del producto se prefiere el pH de 2-3.

5 El término solvente inerte a la reacción significa un solvente que, bajo las condiciones del procedimiento, no quede sometido a una reacción considerable ya sea con los productos o los reactivos. Un criterio adicional para la selección del solvente adecuado del procedimiento de la presente invención se refiere a sus características de solubilidad para el agente de condensación de diimida y el subproducto formado por la dicitclohexilurea. Un solvente adecuado deberá ser capaz de disolver aproximadamente 10 100 mg/ml de la diimida, al mismo tiempo que el potencial de solubilidad para el subproducto de urea sea pequeño o 15 nulo. Esta característica del solvente facilita hasta cierto punto la separación del producto deseado en un estado de pureza relativamente alto y elimina los laboriosos procedimientos de limpieza. Tal como será de apreciar por los expertos de la tecnología, estos solventes también 20 deben tener características de solubilidad adecuadas para los materiales de partida y el producto final. Tales solventes preferidos incluyen el tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, cloruro de metileno y acetato de etilo. Aún cuando los solventes mencionados antes no representan 25 todos los solventes no acuosos, se puede tolerar una pequeña



cantidad de humedad en estos solventes sin afectar notablemente el curso de la reacción.

La reacción puede efectuarse dentro de un amplio intervalo de temperaturas; sin embargo, se prefieren las temperaturas ambiente de 20-30°C con objeto de evitar la descaboxilación de la alfa-carboxibenzilpenicilina o la hidrólisis del anillo beta-lactama de la molécula de penicilina. El tiempo de reacción no es crítico y depende de la concentración, temperatura y reactividad de los materiales de partida. Cuando se utiliza la temperatura mencionada antes, la reacción normalmente se completa en un periodo de tiempo de 4-8 horas.

El éster de indanilo de la alfa-carboxibenzilpenicilina se aísla mediante métodos conocidos por los expertos en la tecnología. Experimentalmente, el producto de la reacción final se filtra para eliminar la dicitclohexilurea, se diluye con el solvente metilisobutilcetona y luego se lava con agua. La fase orgánica conteniendo el producto deseado se trata con una base adecuada y la sal correspondiente precipita por reposo. La sal aislada del producto deseado se puede utilizar con propósitos quimioterapéuticos o el ácido libre se puede obtener mediante tratamiento de la sal con un ácido adecuado seguido de su conversión a una sal diferente.

Como se ha indicado antes, un aspecto caracte-

406013

28



rístico del compuesto ácido de la presente invención es su capacidad para formar sales básicas. El producto de la presente invención se transforma en las sales básicas mediante interacción del ácido con una base apropiada en un medio acuoso o no acuoso. Tales reactivos básicos utilizados de modo conveniente en la preparación de estas sales pueden variar de naturaleza y se pretende que incluyen las bases como son las aminas orgánicas, amoniacó, hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, hidruros y alcóxidos de metal alcalino, así como también los hidróxidos, hidruros, alcóxidos y carbonatos de metal alcalino térreo. Representativas de tales bases son el amoniacó, aminas primarias como la n-propilamina, n-butilamina, anilina, ciclohexilamina, benzilamina, p-toluidina, etilamina, octilamina, aminas secundarias como la dicitclohexilamina y aminas terciarias como la dietil-anilina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y 1,5-diazadicitclo-(4,3,0)-5-noneno; hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidruro de calcio e hidróxido de bario.

En la utilización de la actividad quimioterapéutica de los compuestos de la presente invención que forman sales básicas, evidentemente se prefiere el uso de las sales de aceptación farmacéutica. Aún cuando la insolubilidad en agua, toxicidad alta o falta de naturaleza cristalina



406013

5 pudiera originar que algunas de las especies de sales fueran inadecuadas o menos convenientes para su uso como tales en ciertas aplicaciones farmacéuticas, las sales insolubles en agua o tóxicas se pueden transformar en los ácidos correspondientes mediante descomposición de las sales como se indicó antes, o alternativamente se pueden transformar en cualquier sal básica deseada de aceptación farmacéutica. Las sales de aceptación farmacéutica preferidas incluyen las de sodio, aluminio, potasio, calcio, magnesio, amonio
10 y las sales de amonio sustituidas, por ejemplo, procaína, dibenzilamina, N,N'-dibenziletildiamina, N,N'-di(dehidroacetil)-etilendiamina, l-efenamina, N-etilpiperidina, N-benzil-beta-fenetilamina, trietilamina, así como las sales con otras aminas que pueden fijarse para formar sales con la
15 benzilpenicilina.

La alfa-carboxibenzilpenicilina requerida que se utiliza como uno de los reactivos de partida para este procedimiento se prepara de acuerdo con el método de la patente de los E.U.A. Nº 3.142.673, mientras que el 5-indanol
20 y la N,N'-díciclohexilcarbodiimida constituyen productos químicos comerciales.

La alfa-[carbo(5-indaniloxi)]-benzilpenicilina descrita en la presente invención manifiesta actividad in vitro en contra de una gran variedad de microorganismos,
25 incluyendo las bacterias Gram positivo y Gram negativo. Su

406013

28 APR 1972



actividad útil puede demostrarse fácilmente mediante pruebas in vitro en contra de diversos organismos en un medio de infusión cerebro-corazón por medio de la técnica de dilución de doble serie usual. La actividad in vitro de los
5 compuestos descritos en la presente los hace útiles para su aplicación topical en forma de ungüentos, cremas y similares, o para propósitos de esterilización, por ejemplo, en los utensilios de los cuartos de enfermos.

Esta penicilina también es un agente antibacteriano efectivo in vivo en los animales, incluyendo al hombre, no solamente por la ruta parenteral de administración sino también por la ruta oral.
10

Evidentemente, el médico determinará definitivamente la dosis más adecuada para cualquier persona individual, y esta variará con la edad, peso y respuesta del paciente particular, así como la naturaleza y grado de los síntomas y características farmacodinámicas del agente particular. Con frecuencia se encontrará que, cuando la composición se administra oralmente, se requieren mayores cantidades del ingrediente activo para lograr el mismo nivel
15 en comparación con el producido por una menor cantidad administrada parenteralmente.
20

Tomando en consideración los factores anteriores, es de suponerse que el compuesto del procedimiento de la presente invención suministrado al humano en una dosis oral
25



diaria efectiva de aproximadamente 20-100 mg/kg por día, con un intervalo preferido cercano a 30-60 mg/kg por día en una dosis simple o dividida, y a una dosis parenteral de 15-75 mg/kg por día, con un intervalo preferido de

5 aproximadamente de 10-40 mg/kg, se tendrá un alivio efectivo de los síntomas de la infección. Estos valores son ilustrativos, siendo evidente la posibilidad de casos individuales en donde se requieran de intervalos de dosis mayores o menores.

10 El compuesto de éster de penicilina del procedimiento de la invención manifiesta una absorción mejorada en la administración oral con respecto a la obtenida con las formas correspondientes del ácido libre o las sales de metal alcalino. En consecuencia representa una forma de

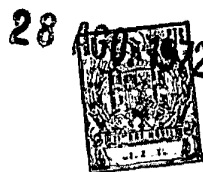
15 dosis efectiva y conveniente de la alfa-[carbo(5-indaniloxi)]benzilpenicilina.

Asimismo, la alfa-[carbo(5-indaniloxi)]benzilpenicilina, a pesar de su actividad relativamente baja en contra de los organismos Gram negativo, cuando se adminis-

20 tra oralmente a los animales, incluyendo al hombre, se metaboliza al ácido original, el cual tiene un espectro más amplio de actividad en contra de las bacterias Gram negativo y Gram positivo. En consecuencia, sirve como una forma de droga previa del compuesto original ya que biológicamente

25 se convierte in vivo a tal compuesto. La velocidad de la

406013



5 conversión metabólica de tal éster en el ácido original se realiza de tal forma de proporcionar una concentración efectiva y prolongada del ácido original en el cuerpo del animal. De hecho, tal éster actúa como una fuente de suministro almacenada del ácido original.

Al determinar la actividad in vitro de la alfa- γ -carbo (5-indaniloxi)- γ -benzilpenicilina, se determina la sensibilidad de los diferentes microorganismos mediante la técnica de dilución de doble serie usualmente aceptada.

10 Las concentraciones finales del compuesto por mililitro varían desde 100 mcg en el primer tubo hasta 0,19 mcg. en el décimo tubo. El inóculo consiste de 0,5 ml de una dilución 1×10^{-3} de un cultivo estándar. El volumen final en cada tubo o copa en el platillo DisPoso es de 1,0 ml.

15 Los tubos se incuban a 37°C durante cerca de 24 horas. El medio utilizado es una infusión de cerebro-corazón o infusión sintética de Witkins (ICC). La sensibilidad (CIM-concentración de inhibición mínima) del organismo de prueba se considera como la mínima cantidad de compuesto capaz de

20 producir una inhibición completa del crecimiento demostrada por la ausencia de una gran turbiedad.

El espectro antimicrobiano de la alfa- γ -carbo(5-indaniloxi)- γ -benzilpenicilina en contra de diversos organismos bacterianos se presenta más adelante en la Tabla I. Las

25 pruebas se llevaron a cabo bajo las condiciones estándar



mencionadas antes, habiéndose observado y registrado la concentración mínima (CIM) a la cual el crecimiento de cada organismo no se presentó. El compuesto se ensayó en la forma de la sal de sodio o de potasio.

5

TABLA I

Datos in vitro de la alfa- γ -carbo(5-indaniloxi)-benzilpenicilina (CIM: mcg/ml)

	Organismo	Sal de Na	Sal de K
10	Staph. aureus 5	0,62	0,21
	Staph. aureus 400	100	100
	Strept. pyogenes 8668	0,002	0,0045
	Strept. pyogenes C203	0,009	0,002
	Strept. faecalis A121	0,78	0,78
15	Dip. pneumoniae	0,031	0,031
	A. aerogenes 2	6,25	6,25
	E. coli 265	3,12	6,25
	Fr. vulgaris 59	3,12	1,56
	Ps. aeruginosa 173	100	100
20	Sal. typhosa 344	12,5	6,25
	K. pneumoniae 132	1,16	3,12
	Vibrio comma	3,12	3,12
	Past. multocida PM	1,25	1,25
	Pseudomonas 10490	1,56	1,56

25

406013



5 Para determinar la actividad in vivo, se originaron infecciones sistémicas agudas en ratones por medio de la inoculación intraperitoneal de un cultivo estándar suspendido en mucina gástrica de puerco al 5%. La severidad de la infección fué consistente a DL_{100} de 1 a 10, es decir actividad letal de 100%; se requirió de 1 a 10 veces la cantidad de organismos para matar el 100% de los ratones. El tratamiento con los compuestos de prueba se inició media hora después de la infección. Cuatro horas más tarde se administró una segunda dosis. Después de un periodo de 4 días, se

10 contaron los ratones sobrevivientes y se determinó su porcentaje. Estos valores se transformaron posteriormente en unidades de probabilidad y se calculó el valor de DP_{50} en mg/kg utilizando un método de probabilidades (Batson 1957).

15 La DP_{50} es la dosis de antibiótico requerida para proteger el 50% de los ratones tratados en contra de otra infección letal.

20 Las tablas II y IIA presentan los datos in vivo para la alfa- β -carbo(5-indaniloxi)-benzilpenicilina comparada con otras penicilinas seleccionadas en contra de diversas infecciones experimentales en ratones. Los valores se han obtenido como DO_{50} según se indicó antes.



TABLA II

Comparación de actividad in vivo de la alfa- γ -carbo(5-indaniloxi) γ benzilpenicilina y penicilinas seleccionadas en contra de E. coli en ratones.

5

DP₅₀ (mg/kg con límites confianza=95%)

Antibiótico	Oral	Subcutánea
alfa- γ -carbo(5-indaniloxi) γ		
benzilpenicilina	34 \pm 8	31 \pm 11
10 Carbenicilina	100	33 \pm 19
Fenicilina G	100	100
Ampicilina	25 \pm 13	27 \pm 19

*Las sales de sodio y de potasio manifiestan actividad comparable. La cefaloglicina en contra de la misma cepa de E. coli muestra una DP₅₀ oral de 25 mg/kg.

15

TABLA IIA

Eficacia de la alfa- γ -carbo(5-indaniloxi) γ benzilpenicilina y de la Carbenicilina in vivo en contra de patógenos seleccionados

20

DP₅₀ (mg/kg con límites de confianza=95%)

alfa- γ -carbo(5-indaniloxi) γ Carbenicilina
benzilpenicilina

25

406013

28



TABLA IIA (Continuación)

Organismo infectante	Oral	Subcutánea	subcutánea
<i>Eschirichia coli</i>	20,5	22	21,5
51A266	± 6,1	± 5,9	± 5,9
5 <i>Salmonella choleraesuis</i>	130	105	90
58B242	± 37,7	± 48,6	± 26,5
<i>Pasteurella multocida</i>	6,7	12,0	12,0
59A001	± 1,8	± 2,2	± 2,5
<i>Proteus vulgaris</i>	320	290	250
10 57A059	± 154	± 135	± 69
<i>Staphylococcus aureus</i> 5	40	41	38
	± 10,7	± 9,8	± 3,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	14	8	8,7
C203	± 4,5	± 2,5	± 2,7

15

El producto novedoso del procedimiento de la invención, como se mencionó antes, es de utilidad como agente antibacteriano y es notablemente efectivo en el tratamiento de diversas infecciones causadas por bacterias Gram positivo y Gram negativo en aves y animales, incluyendo al hombre.

Para tales propósitos se pueden usar los materiales puros o mezclas de los mismos con otros antibióticos. Pueden administrarse solos o en combinación con un vehículo farmacéutico tomando en cuenta la ruta de administración seleccionada y la práctica farmacéutica estándar. Por ejemplo, se pueden admi-

25



nistrar oralmente en la forma de tabletas conteniendo exci-
pientes como el almidón, azúcar de leche, ciertos tipos de
arcilla, etc., o en cápsulas solos o mezclados con excipien-
tes similares o equivalentes. También se pueden administrar
5 oralmente en la forma de elixires o suspensiones orales que
pueden contener agentes sazonadores o colorantes, o pueden
inyectarse parenteralmente, es decir intramuscular o subcu-
táneamente. Para la administración oral, se utiliza de modo
más adecuado en la forma de una solución acuosa estéril
10 que puede contener agua, salina isotónica, dextrosa isotó-
nica, solución de Ringer, o ser no acuosa conteniendo acei-
tes grasos de origen vegetal (semilla de algodón, aceite
de cacahuete, maíz, ajonjolí) y otros vehículos no acuosos
que no interfieran con la eficiencia terapéutica de la
15 preparación, atóxicos en el volumen o proporción empleado
(glicerol, polipropilenglicol, sorbitol). Adicionalmente,
se pueden preparar ventajosamente las composiciones adecua-
das para la preparación extemporánea de las soluciones an-
tes de la administración. Tales composiciones pueden incluir
20 diluyentes líquidos, por ejemplo, propilenglicol, dietilcar-
bonato, glicerol, sorbitol, etc., agentes reguladores, así
como anestésicos locales y sales inorgánicas para dar lugar
a las propiedades farmacológicas deseadas.

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamen-
25 te con propósitos de ilustración.



406013

EJEMPLO 1

alfa- / carbo(5-indaniloxi) / benzilpenicilina

En 20,9 g (52,5mmoles) de la sal monosódica de alfa-carboxibenzilpenicilina en 50 ml de dioxano se agrega la suficiente cantidad de ácido clorhídrico 6N para dar lugar a un pH de 2,5, procediendo a la adición de 10,3 g (50mmoles) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 50 ml del mismo solvente. La mezcla de reacción resultante se agita a la temperatura ambiente durante 15-20 minutos y luego se trata con 6,7 g (50mmoles) de 5-indanol. Se continúa con la agitación durante 5 horas adicionales, procediendo a filtrar la N,N'-diciclohexilurea insoluble y al tratamiento del filtrado con porciones de 2 x 100 ml y 1 x 25 ml de metilisobutilcetona. Las capas combinadas en el solvente anterior se lavan con 50 ml de agua y se desecan sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina a presión reducida para proporcionar un producto en la forma de un sólido amorfo.

EJEMPLO 2

20 Sal de N-etilpiperidina de la alfa- / carbo
(5-indaniloxi) / benzilpenicilina

El procedimiento del Ejemplo 1 se repite con la excepción de que la solución en metilisobutilcetona del producto deseado, después de secarse sobre sulfato de magnesio, se trata con 6,25 g (55mmoles) de N-etilpiperidina y la so-

406013

28



5 durante un periodo de 5 minutos y la mezcla se agita a 0-5°C durante 2 horas. El precipitado resultante de la sal de sodio, se filtra, se transforma en una pasta con 10 ml de éter diisopropílico, se vuelve a filtrar y secar, 4,6 g. p.f. de 207-213°C.

EJEMPLO 4

Sal de potasio de la alfa-[carbo(5-indaniloxi)] benzilpenicilina

10

En una solución de 130 g (0,28 mol) de la sal de N-etilpiperidina de alfa-[carbo(5-indaniloxi)] benzilpenicilina en 1850 ml de benceno se agregan 45,2 g (0,25 mol) de 2-etilhexanoato de potasio disuelto en 165 ml de acetato de etilo. La mezcla se calienta a 40°C, a la cual se disuelven todos los sólidos. La solución transparente se deja reposar a la temperatura ambiente durante 2-3 horas. La sal de potasio cristalizada se filtra y se deseca al vacío, 105 g, p.f. de 190-191°C.

20

De modo similar, la sustitución del 2-etilhexanoato de litio por la sal de potasio correspondiente permite la preparación de la sal de litio de alfa-[carbo(5-indaniloxi)] BENZIL penicilina.

25

22-8-72

EJEMPLO 5Sal de calcio de la alfa- $\left[\text{carbo}(5\text{-indaniloxi}) \right]$
benzilpenicilina

5 En 6,07 g (10 mmoles) de la sal de N-etilpiperidina de alfa- $\left[\text{carbo}(5\text{-indaniloxi}) \right]$ benzilpenicilina en 20 ml de agua y 60 ml de metilisobutilcetona se agrega la suficiente cantidad de ácido clorhídrico 6N para proporcionar un pH de 2,5. La metilisobutilcetona se separa, se procede a desecar sobre sulfato de sodio y se trata con 890 mg
10 (12 mmoles) de hidróxido de calcio en 15 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a la temperatura ambiente y luego se trata con 50 ml de acetona. Se continúa la agitación durante 20 minutos adicionales y la sal de magnesio resultante se filtra y deseca al vacío.
15

De modo similar, a partir de la sal de N-etilpiperidina y la base requerida como hidróxido de metal, se preparan las sales correspondientes de magnesio, bario, amonio y aluminio.

20

EJEMPLO 6Alfa- $\left[\text{carbo}(5\text{-indaniloxi}) \right]$ benzilpenicilina

En 31,4 g (88,8 mmoles) de la sal monosódica de alfa-carboxibenzilpenicilina en 80 ml de tetrahidrofurano
25 se agrega la suficiente cantidad de hidróxido de sodio acuoso

406013

28



2N para proporcionar un pH de 7,0. Una proporción de 16,4 g
(75 mmoles) de N,N'-díciclohexilcarbodiimida en 75 ml del
mismo solvente se agrega y la mezcla de reacción se agita a
la temperatura ambiente durante 20 minutos. En la mezcla
5 de reacción resultante se agregan 10,1 g (75 mmoles) de
5-indanol y se continúa con la agitación durante 4-5 horas,
procediendo a la filtración de la N,N'-díciclohexilurea inso-
luble. El filtrado se ajusta a un pH de 2-3 y se somete a
extracción varias veces con metilisobutilcetona. Los extrac-
10 tos combinados en metilisobutilcetona se desecan sobre sulfato
de magnesio y el solvente se elimina al vacío para propor-
cionar el producto deseado a modo de un sólido amorfo de co-
lor amarillo.

Esta solicitud que corresponde a la presentada
15 en Estados Unidos de América el 14 de Septiembre de 1971 con
el nº 180.502, se acoge a los beneficios del artículo 51 del
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

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

406013



5 1.- Un procedimiento mejorado para preparar la alfa-[carbo(5-indaniloxi)]benzilpenicilina, caracterizado por la reacción de la alfa-carboxibenzilpenicilina con el 5-indanol en presencia de N,N'-diciclohexilcarbodiimida, en un solvente inerte a la reacción que consiste al menos de uno de los siguientes: dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida o cloruro de metileno, a un pH de 2-8.

10 2.- El procedimiento mejorado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que el pH es de 2,5.

3.- El procedimiento mejorado de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado en que el solvente es dioxano.

15 4.- El procedimiento mejorado de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado en que el solvente es tetrahidrofurano.

5.- El procedimiento mejorado de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado en que el solvente es acetato de etilo.

20 6.- El procedimiento mejorado de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado en que el solvente es dimetilformamida.

25 7.- El procedimiento mejorado de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado en que el solvente es cloruro de metileno.



406013 28



8.- Un procedimiento mejorado para preparar la alfa-[carbo(5-indaniloxi)]benzilpenicilina.

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

5 Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas por una de sus caras.

Madrid, 28 A60. 1972

P.A.

Alfonso de Eizaburu
Por Poder.

