

410723



Fe. 17-9-75

Int. Cl.:	C07D / 1A61K

No 410.723

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: BEECHAM GROUP LIMITED.

Residente: Beecham House - Great West Road
Brentford Middz TW8 9BD, Inglaterra.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDOS
6-AMINOPENICILANICOS.

Prioridad: de la solicitud de patente británica
No. 2731/72, del 20 de enero 1.972.

410723

- 2 -

17



1 Esta invención se refiere a derivados de penicili-
na y concierne de manera particular a una nueva clase de -
penicilinas que son derivados del ácido 6-aminopenicilánico,
las cuales constituyen valiosos agentes antibacterianos uti
5 lizables como suplementos nutritivos en piensos animales, -
como agentes para el tratamiento de la mastitis en el gana-
do y como agentes terapéuticos para aves y animales en gene-
ral, incluyendo al hombre, especialmente en el tratamiento -
de enfermedades infecciosas causadas por bacterias tanto -
10 Gram-positivas como Gram-negativas.

 La 6-D- α -aminobencilpenicilina (o ampicilina) ha -
demostrado ser un agente antibacteriano extremadamente va-
lioso, dado que tiene un espectro de actividad relativamen
te amplio contra las bacterias tanto Gram-positivas como -
15 Gram-negativas. Es deseable producir una penicilina tera-
péuticamente efectiva por vía oral, y en este sentido, la
penicilina estructuralmente relacionada α -amino-p-hidroxi
bencilpenicilina (o amoxicilina) tiene un espectro antibac
teriano y un nivel de actividad similares a los de la ampi
20 cilina, pero es mejor absorbida que la ampicilina después
de su administración oral a humanos.

 La presente invención está basada en el descubri-
miento de una clase de amino-aliciclometil-penicilinas las
cuales, después de administración oral, dan lugar a nive-
25 les en sangre más altos y en algunos casos más prolongados
que los correspondientes a ampicilina o amoxicilina. En ge
neral, la nueva clase de penicilinas tienen un alto nivel
de actividad contra organismos tanto Gram-positivos como
Gram-negativos y consecuentemente muchos de estos nuevos
30 compuestos pueden ofrecer ventajas terapéuticas sobre la -

410723



1 El átomo de carbono señalado con * en la fórmula (I) es un
átomo de carbono asimétrico. Por lo tanto, la presente in-
vención incluye composiciones conteniendo los enantiómeros
D- y L-, ópticamente activos, de los compuestos de fórmu-
5 la (I), así como sus racematos, es decir, las mezclas DL-,
u otras formas racémicas de tales compuestos.

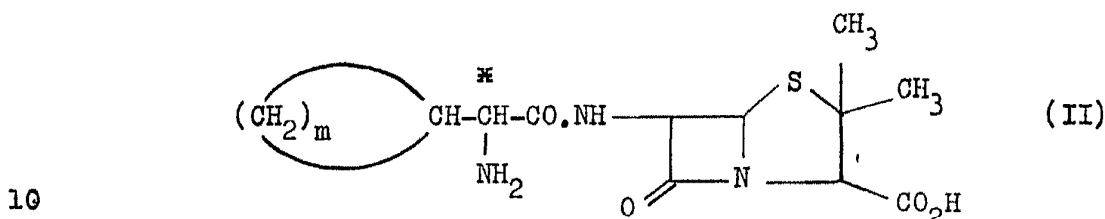
Entre las formulaciones orales típicas que caen -
dentro del alcance de la presente invención pueden incluir
se tabletas, píldoras, cápsulas, saquitos, gránulos, pol-
vos, goma masticable, suspensiones, emulsiones y soluciones;
10 son particularmente preferidas como formulaciones orales -
las tabletas y las cápsulas. Cuando sea apropiado y cuando
haya necesidad de ello, las formulaciones pueden incluir -
diluyentes, agentes ligantes, agentes dispersantes, agentes
15 tensoactivos, agentes lubricantes, materiales de revesti-
miento, agentes saborizantes, agentes colorantes, disolven-
tes, agentes espesantes, agentes suspensores, edulcorantes
o cualquier otro aditivo farmacéuticamente aceptable, por
ejemplo, gelatina, lactosa, almidón, talco, estearato de
20 magnesio, aceites hidrogenados, poliglicoles y jarabas .
Cuando las formulaciones son tabletas o cápsulas y simila-
res, pueden constituir dosis unitarias pre-medidas, mien-
tras que en el caso de gránulos, polvos, suspensiones y -
similares, las formulaciones pueden ser presentadas como
25 dosis unitarias premedidas o en contenedores para dosis
múltiples de los cuales puede extraerse la dosis unita-
ria apropiada.

Los compuestos que se prefieren para ser incorpo-
rados a las composiciones de la presente invención inclu-
30 yen las formas D-, L- y DL- de:



1 ácido 6-(α -aminociclopropilacetamido) penicilánico;
 y ácido 6-(α -aminociclobutilacetamido) penicilánico.

5 En un segundo aspecto, la presente invención aporta penicilinas de fórmula general (II) y sales no-tóxicas y esterés de las mismas:



en la que m es 2, 3, 4 ó 6.

15 Entre las sales y esterés adecuados se incluyen los que se han descrito con referencia a la fórmula (I) anterior.

De nuevo las penicilinas pueden estar en la forma de los enantiómeros ópticamente activos D- o L- o la del racemato.

20 Entre los compuestos incluídos dentro del alcance de la presente invención se incluyen:

ácido 6-(DL- α -amino-ciclobutilacetamido) penicilánico;
 ácido 6-(DL- α -amino-ciclopentilacetamido) penicilánico;
 ácido 6-(D- α -amino-ciclopentilacetamido) penicilánico;
 ácido 6-(L- α -amino-ciclopentilacetamido) penicilánico;
 25 ácido 6-(DL- α -amino-cicloheptilacetamido) penicilánico;
 ácido 6-(DL- α -amino-ciclopropilacetamido) penicilánico;
 ácido 6-(D- α -amino-ciclopropilacetamido) penicilánico;
 ácido 6-(L- α -amino-ciclopropilacetamido) penicilánico;
 ácido 6-(D- α -amino-ciclobutilacetamido) penicilánico;
 30 ácido 6-(L- α -amino-ciclobutilacetamido) penicilánico;

410723

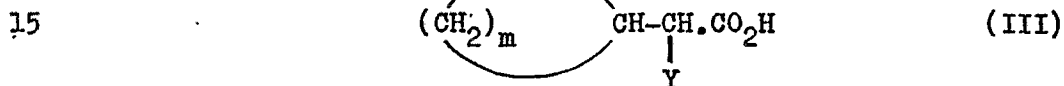
- 6 -

17



1 Los compuestos preferidos de la presente invención son las formas D-, L- y DL del ácido 6-(α -amino-ciclopropilacetamido)penicilánico y del ácido 6-(α -amino-ciclobutilacetamido)penicilánico.

5 La presente invención aporta asimismo un procedimiento para la preparación de las penicilinas de fórmula (II) en la que m tiene el significado que se ha descrito anteriormente, y sales no-tóxicas y esteres de las mismas, procedimiento que comprende hacer reaccionar ácido 6-amino
10 penicilánico o una sal o ester del mismo o un derivado sililado del mismo con un derivado reactivo N-acilante de fórmula (III):



en la que m tiene el significado dado anteriormente e Y es un grupo amino N-protégido, y convertir a continuación el grupo Y N-protégido en un grupo amino libre, y si se ha
20 utilizado un derivado sililado del ácido 6-aminopenicilánico, eliminar el grupo sililo mediante alcoholisis o hidrolisis.

Con el término "derivado sililado" del ácido 6-aminopenicilánico queremos significar el producto de reacción
25 entre el ácido 6-aminopenicilánico y un agente sililante tal como un halotrialquilsilano, un dihalodialquilsilano, un halotrialcoxisilano, un dihalodialcoxisilano o un aril o aralquil-silano correspondiente y compuestos tales como hexametildisilazano. En general se prefieren los halotrialquilsilanos, especialmente el trimetilclorosilano. Los de-
30



1 rivados sililados del ácido 6-aminopenicilánico son extre-
madamente sensibles a la humedad y a los compuestos hidro-
xílicos, y después de la reacción con el derivado reactivo
5 del compuesto (III), el grupo sililo del compuesto interme-
dio acilado puede ser eliminado por hidrólisis o alcanoli-
sis.

El derivado reactivo del ácido (III) puede ser un
haluro de ácido, por ejemplo un bromuro o cloruro; una azi-
da de ácido; un anhídrido de ácido; o un anhidrido mixto,
10 por ejemplo, el formado con clorocarbonato de etilo o clo-
roformato de etilo.

Otra posibilidades la unión del ácido (III) al áci-
do 6-aminopenicilánico mediante reactivos de acoplamiento -
convencionales, por ejemplo, una carbodiimida, tal como di-
15 ciclohexilcarbodiimida, o un carbonildiimidazol.

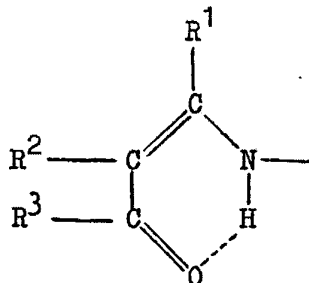
Como ejemplos de adecuados grupos amino N-protegi-
dos Y en la fórmula (III), se incluyen el grupo amino pro-
tonado ($Y = NH_3^+$) el cual después de la reacción de acopla-
miento revierte a NH_2 por simple neutralización; el grupo
20 benciloxycarbonilamino ($Y = NH \cdot CO_2 \cdot CH_2 \cdot Ph$) o grupos -
benciloxycarbonilamino sustituidos que son subsiguientemen-
te convertidos en NH_2 por hidrogenación catalítica, y va-
rios grupos que después del acoplamiento regeneran el gru-
po amino mediante hidrolisis suave ácida o alcalina.

25 Ejemplos de grupos amino N-protegidos Y los cuales
pueden subsiguientemente ser convertidos en NH_2 mediante
hidrólisis ácida suave incluyen, grupos enamina de fórmulas
generales (IV) y (V) o modificaciones tautómeras de las mis-
30 mas:

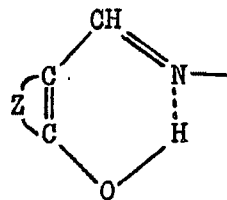


1

5



(IV)



(V)

10

15

en las que las líneas punteadas representan enlaces de hidrógeno, R^1 es un grupo alquilo inferior, R^2 es H o bien, junto con R^1 completa un anillo carbocíclico. R^3 es un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior y Z representa un resto de anillo de benceno o naftaleno sustituido o insustituido.

20

Ejemplos de grupos Y los cuales pueden ser subsiguientemente convertidos en NH_2 mediante hidrólisis alcalina suave incluyen grupos etoxicarbonilamino 2-sulfonilo sustituidos $R.SO_2.CH_2.O.CO.NH-$ en donde R representa un grupo alquilo, aralquilo o arilo sustituidos.

25

Otro ejemplo de grupo Y que puede ser convertido en NH_2 después de la reacción de acoplamiento del derivado reactivo del ácido (III) con el ácido 6-aminopenicilánico o una sal o ester del mismo, es el grupo azido. En este caso, la conversión final en NH_2 puede llevarse a cabo por hidrogenación catalítica o bien por reducción electrolítica.

30

Los compuestos de fórmula general (III) que se utilizan en la presente invención pueden ser preparados por métodos conocidos. Un método de preparación preferido, parte del apropiado cicloalcanoaldehído que es transformado -



1 en el ácido (III) vía una cicloalquil-5-hidantoína. Otro -
método adecuado implica la reacción del apropiado bromoci-
cloalcano con dietilacetamido-sodiomalonato.

5 Cuando se ha de producir una forma ópticamente ac-
tiva de un compuesto de la presente invención, es preferi-
ble que el derivado reactivo del ácido (III) sea ópticamen-
te activo previamente a la reacción con el ácido 6-aminope-
nicilánico, o el derivado del mismo. Preferiblemente se lle-
va a cabo un paso de resolución sobre la sal de litio del -
10 ácido DL- α -acetamidocicloalquilacético apropiado, siendo -
un método conveniente el que utiliza Acilasa I "Hog Kidney"
a pH controlado.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la -
presente invención:

15

EJEMPLO 1

Acido 6-(DL- α -aminociclobutilacetamido)penicilánico.

20 Se suspendieron 7'8 g. de ciclobutiraldehído, 46'0 g.
de carbonato amónico y 9'6 g. de cianuro sódico en 275 ml. de
etanol acuoso al 50%. Después de calentar a 50° durante 4'5
horas con continua agitación, se dejó estar la mezcla de -
reacción durante la noche y se concentró seguidamente hasta
unos 150 ml. Después de enfriar a 0°, se ajustó el pH a 1'0
con ácido clorhídrico concentrado. El producto se recogió -
25 por filtración y se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo
para dar un sólido amarillo pálido (8'1 g., punto de fusión,
173°C). Se recrystalizó en agua una muestra de este mate-
rial para dar agujas amarillo claro de ciclobutil-5-hidan-
30 toína [punto de fusión 174°C, encontrado C, 48'7; H, 7'0;

410723 - 10 -

17



1 N, 16'4; calculado para $C_7 H_{10} N_2 O_2 + H_2O$, C, 48'8; H, 7'0;
N, 16'3 %. ν_{max} . (BrK) 3460 (H_2O), 3280 (NH), 1765 y 1705
 cm^{-1} (C=O). τ [(CD_3)₂SO] -0'47 (H, ancho, NH), 2'0 (H, ancho,
5 NH), 6'03 (H, d. de d. 5 y 1'5 Hz), 6'69 (2H, s, H_2O), 8'16
(7H, ancho, ciclobutilo)].

El monohidrato de hidantoína (5,35 g.) se suspendió
junto con 7'31 g. de hidróxido de litio, en 110 ml. de agua
y se calentó suavemente a réflujo durante 25 horas. La so-
lución se concentró bajo presión reducida, se acidificó has-
ta pH 1'0 con ácido clorhídrico concentrado, se filtró y se
10 reajustó el pH a 5'5 con solución de hidróxido de litio. La
mezcla se evaporó a sequedad bajo presión reducida y el sólido
blanco resultante se trituroó perfectamente con metanol
(100 ml.), durante 1 hora. El sólido blanco purificado se -
recogió por filtración, se lavó con metanol (15 ml.) y se
15 secó a vacío sobre pentóxido de fósforo, para dar ácido -
DL- α -amino-ciclobutilacético [(3'22 g.), p.f. 278-282° (d),
encontrado C, 55'8; H, 8'95; N, 10'8; calculado para C_6H_{11}
 NO_2 , C, 55'8; H, 8'6; N, 10'8%; ν_{max} . (KBr) 2950, 1650,
20 1620 y 1570 cm^{-1} ; τ ($D_2O + DCl$) 5'94 (H, d. 8Hz cadena late-
ral CH), 7'2 (H, ancho, anillo metino) y 7'94 (6H, ancho,
ciclobutilo)].

Se suspendió el ácido DL- α -amino-ciclobutilacético
(1'0 g.) en dicloruro de metileno seco (25 ml.) y se trató
25 a 0°C con cloruro de hidrógeno gaseoso seco, durante 30 mi-
nutos. A la suspensión resultante se añadió pentacloruro de
fósforo (1'7 g.) con agitación durante 1'5 horas a tempera-
tura de 0 a 5°C. Se añadió entonces acetona seca (1 ml.) y
la mezcla se evaporó a sequedad bajo presión reducida. Des-
pués de la adición de tolueno seco (3x 10 ml) y subsiguiente
30

410723

- 11 -



1 reevaporación bajo presión reducida, el sólido blanco resi-
dual se trituró con dietiléter seco (20 ml.), se filtró en
un recinto seco y se secó a vacío sobre pentóxido de fósfo-
ro.

5 Una suspensión del clorhidrato del cloruro del áci-
do en dicloruro de metileno seco (15 ml) a 5°C se añadió -
en una sóla porción sobre una solución bien agitada de 6-
aminopenicilánato de trietilamonio (2'45 g.) en dicloruro
de metileno seco (20 ml.) a temperatura de 0 a 5°C, segui-
do inmediatamente por 1'08 ml. de trietilamina. Se agitó -
10 la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura de 0 a
5°C y el sólido blanco resultante se separó por filtración,
se lavó con dicloruro de metileno seco (10 ml.) y dietiléter.
seco (10 ml.) y finalmente se secó a vacío sobre pentóxido
15 de fósforo para dar la penicilina buscada [(1'65 g) γ max.
(BrK) 1765 cm^{-1} CO de β -lactama] . Cuando se sometió este
material a cromatografía sobre papel en butanol: etanol:
agua dió un R_f de 0'25 y se estimó su pureza en un 41% por
valoración colorimétrica con hidroxilamina.

20

EJEMPLO 2

Acido 6-(DL- α -aminociclopentilacetamido)penicilánico

Se suspendieron 2'5 g. de ácido DL- α -aminociclopentilacético en 15 ml. de agua y 17'5 ml de hidróxido sódico
25 1'0N, y la solución resultante se evaporó a sequedad bajo
presión reducida y se desecó sobre pentóxido de fósforo du-
rante 20 horas. El residuo se suspendió en metanol seco (30
ml.), se añadió acetoacetato de metilo (1'79 ml) y la mez-
cla se agitó y calentó a reflujo durante 45 minutos segui-
do de destilación bajo presión reducida, de la mayor parte
30

410723

- 12 -



1 del metanol. Se añadió entonces benceno (40 ml.) y la mezcla se destiló lenta y cuidadosamente a presión atmosférica hasta que la temperatura en la cabeza alcanzó los 78-
5 79°C. El benceno restante, aproximadamente 10 ml., se evaporó bajo presión reducida y el residuo se secó sobre pentóxido de fósforo a vacío durante 20 horas.

El residuo se suspendió en acetona seca (20 ml.), se enfrió con agitación a -20° y se añadieron 1'63 ml. de cloroformato de etilo, seguido de una microgota de N-metil-
10 morfolina. La mezcla se mantuvo a 0°C durante 20 minutos, se enfrió a -40°C y se añadió a la misma, con vigorosa agitación, una solución de ácido 6-aminopenicilánico (3'8 g.) en acetona acuosa (50 ml) y trietilamina (2'47 ml.). La -
mezcla se agitó durante 1 hora más a 0°C y seguidamente la
15 acetona se eliminó bajo presión reducida. El concentrado acuoso se cubrió con acetato de etilo (60 ml.) y se ajustó a pH 1'0 con ácido clorhídrico diluido, seguido de vigorosa agitación durante 10 minutos. Después de separar las fases, la fase acuosa se reajustó a pH 6'0 con trietilamina, se -
20 evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y finalmente se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo durante 20 horas. El residuo blanco se trituró perfectamente con diclorometano (500 ml.), se filtró, se lavó con éter seco y se secó a vacío para dar la penicilina buscada [(6'7 g.); i.r. ν_{\max} .
25 (pasta) 1780 cm^{-1} , CO de β -lactama]. Cuando se sometió este material a cromatografía sobre papel en butanol:etanol:agua dió una única zona de inhibición antibacteriana a un -
valor de Rf de 0'28 estimándose su pureza en un 50% mediante valoración colorimétrica con hidroxilamina.



1

EJEMPLO 3Acido 6-(D- α -aminociclopentilacetamido)penicilánico

Se suspendieron 1'43 g. de ácido D- α -amino-ciclo-
pentilacético en diclorometano seco (20 ml.) y se trató a
5 0°C. con cloruro de hidrógeno gaseoso seco durante 30 minu-
tos. A la suspensión resultante se le añadió pentacloruro
de fósforo (2'2 g.) y diclorometano (15 ml.) con agitación
durante 2 horas a 0°C. La mezcla homogénea de reacción ob-
tenida entonces se evaporó hasta casi sequedad bajo presión
10 reducida, se añadió dietiléter seco (30 ml.) y el precipi-
tado de clorhidrato del cloruro del ácido se recogió en un
recinto seco, se lavó con dietiléter seco y se secó final-
mente a vacío sobre pentóxido de fósforo durante 2 horas.

Este sólido se suspendió en diclorometano seco -
15 (20 ml.) y se añadió rápidamente a una solución de 6-amino-
penicilanato de trietilamonio (3,17 g.) en diclorometano -
seco (20 ml.) a temperatura de 0 a 5°C, seguido inmediata-
mente de trietilamina (1'4 ml). La mezcla de reacción se -
agitó a esta temperatura durante 1 hora y el sólido resul-
20 tante se separó por filtración, se lavó con diclorometano
seco, después con dietiléter y finalmente se secó a vacío
sobre pentóxido de fósforo para dar la penicilina buscada,
[(2'65 g.), ν_{max} . (nujol) 1770 cm^{-1} , CO de β -lactama].
El compuesto, cuando se sometió a cromatografía sobre pa-
25 pel en butanol:etanol:agua, reveló una única zona de inhi-
bición a un R_f de 0'37 estimándose su pureza en un 78% me-
diante valoración colorimétrica con hidroxilamina.

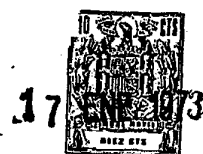
EJEMPLO 4

30

Acido 6-(L- α -aminociclopentilacetamido)penicilánico

410723

- 14 -



1 Esta penicilina [(2'3 g.), γ máx. (nujol) 1775 cm^{-1} ,
CO de β -lactama] se obtuvo exactamente como se describió -
en el Ejemplo 3, utilizando ácido L- α -aminocicloheptilacé-
tico (1'43 g.) en lugar del D- α -aminoácido. La penicilina,
5 que dió un R_f de 0'3 en butanol:etanol:agua, se valoró por
ensayo colorimétrico con hidroxilamina estimándose su pure-
za en un 48%.

EJEMPLO 5

10 Acido 6-(DL- α -aminocicloheptilacetamido)penicilánico

Se preparó el ácido DL- α -amino-cicloheptilacéti-
co a partir de bromocicloheptano y dietilacetamido-sodioma-
lonato siguiendo los procedimientos experimentales de J.T.
Hill y F.W. Dunn, J. Org. Chem. 1965, 30, 1321 y L.K. Go-
vardham y C. G. Skinner, Biochem. Prepns. 1963, 10, 40. La
15 penicilina [(2'4 g.), γ max. (nujol) 1800 cm^{-1} , CO de β -
lactama], se preparó tal como se ha descrito en el Ejem-
plo 2. Cuando se sometió a cromatografía sobre papel en -
butanol:etanol:agua, la penicilina dió un R_f de 0'38 mos-
trando contaminación de ácido 6-aminopenicilánico sin reac-
20 cionar.

EJEMPLO 6

Acido 6- (DL- α -aminociclopropilacetamido)penicilánico

Se preparó ciclopropil-5-hidantoína (11'9 g.) exac-
25 tamente como se describió en el Ejemplo 1, sustituyendo el
ciclobutiraldehído por ciclopropionaldehído [(7'0 g.), el -
cual se sintetizó siguiendo los procedimientos de H.C. Brown
y A. Tsukamoto, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 4549 y 1964,
86, 1089].

30 Se recristalizó una muestra de este material en -



1 agua para dar la hidantoína pura [(p.f. 158-60°C., encontrado, C, 51'4; H, 5'8 ; N, 20'0; calculado para $C_6 H_8 N_2 O_2$, C, 51'4; H, 5'75; N, 20'0 %, $\nu_{\text{max.}}$ (BrK) 1750 y 1700 cm^{-1} (C = O); $\gamma[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ -0'42, (H, ancho, NH), 2'23 (H, ancho, NH), 6'21 (H, d de d., 6 y 1'5 Hz), 9'0 (H, ancho, ciclopropil metino), 9'65 (4H, ancho, ciclopropilo)].

5 Se preparó ácido DL- α - amino-ciclopropilacético - (3'45 g.) a partir de ciclopropil-5-hidantoína (4'7 g.) aisándose exactamente como se describió en el Ejemplo 1.

10 Una muestra del sólido blanco purificado obtenido - se recrystalizó en agua para dar cristales de ácido DL- α - amino-ciclopropilacético [p.f. 276-84°C (d), encontrado, C, 52'1; H, 7'9; N, 12'3; calculado para $C_5 H_9 NO_2$, C, 52'1; H, 7'9; N, 12'2%; $\nu_{\text{max.}}$ (BrK) 3.000-2.700, 1620 y 1580 cm^{-1} ; $\gamma(\text{D}_2\text{O} + \text{DCl})$, 6'57 (H, d, 9'5 Hz, cadena lateral CH), 8'9 (H, ancho, anillo metino), y 9'35 (4H, ancho, ciclopropilo)].

15 Se suspendió ácido DL- α -amino-ciclopropilacético (1'5 g.) en dicloruro de metileno seco (20 ml.) y se trató a 0°C con cloruro de hidrógeno gaseoso seco durante 50 minutos. A la suspensión resultante se le añadió pentacloruro de fósforo (8'18 g.) en porciones, a lo largo de un período de 31 horas, con agitación a temperatura entre 0 y 5°C. Después de 1'5 horas más, se añadió acetona seca (2 ml.) y la mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente.

20 La suspensión se filtró en un recinto seco y el sólido blanco purificado obtenido se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo, para dar el clorhidrato del cloruro del ácido (1'23 g., $\nu_{\text{max.}}$ (nujol) 1785 cm^{-1} C = O).

25 Se disolvió 6-aminopenicilanato de trietilamonio - (2'24 g.) en dicloruro de metileno seco (14 ml.), se añ-

30

410723

- 16 -

17



1 dieron trietilamina (1'07 g.) y N, N-dimetilanilina (1'02g)
y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 minu-
tos. La solución clara se enfrió entonces a 5° bajo corrien-
te de nitrógeno seco y se añadió gota a gota trimetilcloro-
5 silano (1'53 g). Se añadió seguidamente dicloruro de meti-
leno (6 ml.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 ho-
ra, se enfrió entonces a -30°C bajo nitrógeno seco y se añ-
dió en porciones sucesivas clorhidrato del cloruro del áci-
do DL- α -amino-ciclopropilacético (1'2 g.). La mezcla de -
10 reacción se agitó a temperatura de -10 a -20°C durante 45
minutos, se vertió sobre agua de hielo (30 ml) y el matraz
se lavó con agua (10 ml.). Las soluciones combinadas se -
filtraron a través de una torta de Kieselguhr y se ajustó
el pH (2'2) de la solución fría hasta 5'5, utilizando trie-
15 tilamina con vigorosa agitación. Se separó el dicloruro de
metileno y la fase acuosa se lavó con dicloruro de metile-
no (3 x 10 ml.) y se evaporó entonces hasta sequedad para
dar un material amarillo pálido que se secó a vacío sobre
pentóxido de fósforo fresco. El sólido seco se agitó enton-
20 ces con dicloruro de metileno seco (55 ml.) durante 40 mi-
nutos y la suspensión se filtró para dar una porción de -
producto blanco que se lavó con dicloruro de metileno seco
(2 x 10 ml.) y con eter seco (2 x 10 ml.). El sólido blan-
co se secó a vacío durante la noche sobre pentóxido de fós-
25 foro fresco, para dar ácido 6(DL- α -amino-ciclopropilaceta-
mido)penicilánico [1'58 g., ν max. (BrK) 1765 cm⁻¹, C = O
de β -lactama; τ [(CD₃)₂ SO] 4'53 (2H, s ancho, protones de
 β -lactama), 5'92 (H. s, proton C₃), 4'8(3H, ancho, proto-
nes N-H), 6'8 (H, ancho, cadena lateral CH), 8'41, 8'51 (6H,
30 singuletes, gem-dimetilos), 9'45 (ancho, ciclopropil proto-

410723



1 nes)].

Esta penicilina, cuando se sometió a cromatografía sobre papel en butanol:etanol:agua dió un valor de R_f de 0'17 estimándose su pureza en un 68% mediante valoración colorimétrica con hidroxilamina.

EJEMPLO 7

Acido 6-(D- α -amino-ciclopropilacetamido)penicilánico

Se preparó ácido DL- α -acetamidociclopropilacético por un procedimiento similar al de R.H. Wiley y O.H. Borum, J. Amer. Chem.Soc., 1950, 72, 1626.

Se añadió ácido DL- α -aminociclopropilacético (29'4g), con agitación, a una solución de hidróxido sódico (20'9 g) en agua destilada (140 ml.). La solución se hizo homogénea, se enfrió a 5°C y se añadió gota a gota anhídrido acético (53 g.) a lo largo de un período de 1'5 horas - mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°. Después de agitar durante 0'75 horas más, el pH de la solución se ajustó a 3'0; se extrajo con cloroformo: n-propanol, 3:1 (7 x 100 ml) y los extractos combinados se evaporaron para dar un sólido blanco que se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo fresco.

Por liofilización de la capa acuosa y tratamiento similar al descrito, se obtuvo más cantidad de producto (rendimiento total 26.0 g., 65%). Una muestra del sólido se recristalizó en cloroformo: n-propanol:eter, para dar cristales de ácido DL- α -acetamidociclopropilacético [p.f. 150-154°C; encontrado C, 53'2; H, 7'0; N, 8'7; calculado para $C_7H_{11}NO_3$, C, 53'5; H, 7'0; N, 8'9%; γ_{max} . (BrK) 3340 (NH), 1720 (CO₂H), 1600 y 1550 (amida I. y II) cm^{-1} ; $\chi[(CD_3)_2 SO]$,

410723

- 18 -

17



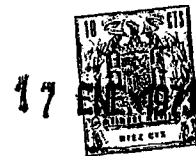
1 -0'46 (H, ancho, CO₂H), 1'87 (H, d, 6'9 Hz., NH), 6'32
(H, t, 8'0 Hz., cadena lateral CH), 8'18 (3H, s, metil),
8'95 (H, ancho, anillo metino), 9'65 (4H, ancho, complejo,
anillo metilenos)] .

5 La resolución del ácido DL- α -acetamidociclopropilacético, se llevó a cabo de manera similar a la utilizada por J.T. Hill y F.W. Dunn, J. Org. Chem., 1965, 30, 1321.

10 El ácido DL- α -acetamidociclopropilacético (25'72 g) se suspendió en agua destilada (1470 ml.) y la mezcla se - agitó durante unos 10 minutos. Se añadió cuidadosamente solución de hidróxido de litio (2 N, 74 ml.) con el fin de - llevar el pH desde alrededor de 3'0 hasta exactamente 7'6 y la solución se agitó durante 30 minutos controlando el pH
15 para mantenerlo en el valor 7'6.

Se añadió entonces cuidadosamente Acilasa I "Hog
Kidney" (220 mg.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió carbón activo y - se agitó la mezcla durante 20-30 minutos, se filtró a través de Kieselguhr y se evaporó a sequedad para dar un sólido
20 blanco que fué secado a vacío sobre pentóxido de fósforo fresco. Se pulverizó el sólido y se le añadió metanol (200 ml.) agitando vigorosamente la suspensión resultante durante 1 hora. Se filtró la suspensión a través de un embudo - con placa filtrante (porosidad 3) obteniéndose un sólido -
25 blanco puro que se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo fresco, para dar ácido L (+) - α -aminociclopropilacético - (8'16 g., 87%).

30 Una muestra del sólido se recrystalizó en agua, dando cristales de ácido L (+) - α -aminociclopropilacético pu-



1 ro [p.f. 276-86°C, $[\alpha]_D^{24} + 111.0^\circ$ (1 en ClH 1N)] con da-
tos espectroscópicos consistentes.

La solución metanólica se evaporó a sequedad, para
dar un sólido blanco el cual se secó a vacío sobre pentó-
xido de fósforo fresco. El sólido se disolvió entonces en
5 agua (unos 100 ml) con agitación, se añadió ácido clorhí-
drico concentrado hasta pH 2.5 y se extrajo la solución -
con cloroformo: n-propanol 3:1 (6 x 100 ml.). Los extrac-
tos combinados se evaporaron a vacío para dar un aceite -
10 viscoso que al secarlo sobre pentóxido de fósforo fresco,
a vacío, dió un producto sólido blanco (10.84 g., 84%).

Una muestra del sólido se recristalizó en cloro-
formo: n-propanol, 3:1 y éter, para dar ácido D- α -aceta-
midociclopropilacético [p.f. 128-31°C, $[\alpha]_D^{24} - 52.5^\circ$ (1 en
15 EtOH); ν_{max} . (BrK) 3330 (NH), 1710 (CO₂H), 1620 y 1540
(amida I y II) cm⁻¹; γ [(CD₃)₂SO], -1.6 (H, muy ancho,
CO₂H), 1.86 (H, d, 7.0 Hz., NH), 6.33 (H, t, 8.0 Hz., ca-
dena lateral CH), 8.16 (3H, s, metil), 8.95 (H, ancho, anillo
metino), 9.65 (4H, ancho, complejo, anillo metilenos)] .

20 El ácido D- α -acetamido-ciclopropilacético (1.0 g.)
se disolvió en ácido clorhídrico 6N (15.5 ml.) y se calentó
a reflujo. Se siguió el curso de la reacción extrayendo -
muestras (1.65 ml.), diluyéndolas a 10 ml. y midiendo la -
rotación óptica (Na 589nm) a 20°C.

25 Después de 80 minutos, la rotación óptica se man-
tuvo constante y se combinaron las muestras diluídas con
el resto de la mezcla de reacción. Se añadieron ácido D- α -
acetamido-ciclopropilacético (9.4 g.) y ácido clorhídrico
concentrado (40 ml.) y la mezcla se calentó a reflujo du-
30 rante 2 horas.

410723

- 20 -



1 La solución se evaporó a sequedad, se añadió agua (unos 40 ml.) y la solución se evaporó a sequedad, repitiendo el mismo tratamiento (para eliminar el ácido clorhídrico).

5 Se añadió agua destilada (unos 80 ml.) al sólido, para dar una solución amarillo pálido que se extrajo con éter (100 ml.), se trató con carbón activo durante 5 minutos y se filtró para dar una solución clara incolora. Se añadió cuidadosamente solución de hidróxido de Litio (4N)
10 a la solución anterior para ajustar el pH a 5'5, y la mezcla se evaporó a vacío hasta sequedad obteniéndose un sólido blanco que se secó durante la noche sobre pentóxido de fósforo fresco. Se añadió metanol (200 ml.) al sólido seco y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora,
15 se filtró a través de un embudo con placa filtrante (porosidad 3) y se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo fresco, para dar un sólido blanco (6'7 g. 88%).

Una muestra del sólido se recristalizó en agua para dar ácido D(-)- α -aminociclopropilacético puro [p.f. 276
20 -286°C, $[\alpha]_D^{23} - 109'6^{\circ}$ (1 en ClH 1N), encontrado C, 52'2; H, 8'0; N, 12'3; calculado para $C_5H_9NO_2$, C, 52'1; H, 7'9; N, 12'2%; ν_{max} . (BrK) 3.100-2.700, 1.620 y 1.580 cm^{-1} , τ (D_2O), 6'88 (H. d, 9'3 Hz., cadena lateral CH), 8'9 (H, ancho, anillo metino) y 9'4 (4H, muy ancho, amillos metilenos)].

25 El ácido D(-)- α -aminociclopropilacético (2'0 g.) se disolvió en ácido clorhídrico 5N y la solución se evaporó a vacío para dar un sólido blanco que se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo fresco, obteniéndose hidrocloreuro del ácido D- α -aminociclopropilacético (2'57 g., 89%).

30 El hidrocloreuro del ácido D(-)- α -aminociclopropil-



1 acético (2'57 g.) se suspendió en dicloruro de metileno se-
co, la mezcla se enfrió a 5° y se hizo pasar a su través -
cloruro de hidrógeno gaseoso seco, con agitación, durante -
unos 10 minutos. A la suspensión resultante se le añadió -
5 pentacloruro de fósforo fresco Analar (4'79 g.) y la mezcla
se agitó durante alrededor de 0'5 - 0'75 horas. Se añadió -
entonces una porción adicional de pentacloruro de fósforo -
fresco Analar (0'45 g., 2'16 m moles) y la mezcla se agitó
durante 25 minutos adicionales. Se añadió acetona Analar se
10 ca (0'3 ml. secada sobre carbonato potásico anhidro durante
unas pocas horas) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a
temperatura ambiente. La suspensión se filtró entonces en
un recinto seco y el sólido blanco purificado se lavó con
dicloruro de metileno seco (10 ml.) y éter secado con so-
15 dio (15 ml.) y se secó finalmente a vacío sobre pentóxido
de fósforo fresco para dar el clorhidrato del cloruro del
ácido D-(2,40 g., 81%).

Se disolvió 6-aminopenicilanoato de trietilamonio
(4'09 g) en dicloruro de metileno seco (25 ml.), se añadie
20 ron trietilamina (2'7 ml.) y N, N-dimetilanilina (1'96 ml.)
y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 minu-
tos. La solución clara se enfrió a 5°C bajo corriente de ni-
trógeno seco y se añadió gota a gota trimetilclorosilano -
(3,3 ml.). La mezcla se agitó durante 5 minutos, se refluyó
25 yó en un baño de agua a unos 50°C durante 1 hora, se enfrió
entre -30 y -20°C bajo nitrógeno seco y se le añadió en por-
ciones el clorhidrato del cloruro de D- α -aminociclopropil-
acetilo (2'2 g.). La mezcla de reacción se agitó a tempera-
tura entre -10 y -20°C durante 30 -45 minutos, se vertió so-
30 bre agua destilada helada (30 ml.) y el matraz se lavó con

410723

- 22 -



1 agua (10 ml.). Las soluciones combinadas se filtraron a -
 través de una torta de Kieselguhr (el filtrado se mantuvo
 frío en un baño de hielo) y el pH de la solución enfriada
 se ajustó a 5'5 mediante adición gota a gota de trietila-
 5 mina con agitación vigorosa.

Se separó el dicloruro de metileno y se lavó la -
 capa acuosa con dicloruro de metileno (2 x 15 ml.). La ca-
 pa acuosa amarilla pálida se evaporó a vacío para disminuir
 su volumen hasta que comenzó a cristalizar un sólido blan-
 10 co. El sólido se separó por filtración y se lavó con una -
 pequeña cantidad de agua destilada helada, acetona seca Ana-
 lar(10 ml.), éter secado con sodio (10 ml.), dicloruro de -
 metileno seco (10 ml.) y éter secado con sodio (10 ml.) y
 se secó finalmente sobre pentóxido de fósforo fresco. Por
 15 evaporación del líquido madre se obtuvo una porción adicio-
 nal que se aisló tal como se acaba de describir. El sólido
 blanco aislado mostró ser ácido 6(D- α -amino-ciclopropil-
 acetamido)penicilánico, cristalino y analíticamente puro
 [1'05 g., 26% , p.f. 212'4°C (desc.), $[\alpha]_D^{21} + 239'0^\circ$ (0'5
 20 en H₂O), encontrado, C, 49'4; H, 6'1; N, 13'3; S, 10'0; cal-
 culado para C₁₃H₁₉N₃O₄S, C, 49'8; H, 6'1; N, 13'4; S, 10'2%;
 ν max. (BrK) 3320 (NH) y 1765 d(C=O de β -lactama) cm⁻¹; -
 τ (D₂O/CO₃HNa), 4'43 (2H, AB cuartete J_{AB} 4'0 Hz, β -lacta-
 ma protones), 5'72 (H, s, C₃ protón), 6'68 (H, d, 9'0 Hz,
 25 cadena lateral CH), 8'35 (3H, s, grupo CH₃), 8'47 (3H, s,
 grupo CH₃), 9'0 (H, muy ancho, complejo, ciclopropilmetino),
 9'4 (4H, ancho complejo, ciclopropil metileno)] .

Esta penicilina, cuando se sometió a cromatogra-
 fía sobre papel dió valores de R_F de 0'24 (butanol:etanol:
 30 agua) y 0'59 (butanol: ácido acético: agua) y dió en la va



1 loración colorimétrica con hidroxilamina un 100'6% .

EJEMPLO 8

Acido 6-(L- α -aminociclopropilacetamido)penicilánico

5 Se preparó de manera similar a la del epímero D-
descrita en el Ejemplo 7, utilizando el clorhidrato del
cloruro de L- α -aminociclopropilacetilo (1'51 g.) y el
desilil ester del ácido 6-aminopenicilánico(preparado in
situ).

10 El sólido blanco puro aislado mostró ser ácido
6(L- α -aminociclopropilacetamido)penicilánico [1'85 g.,
76%; ν max. (BrK) 3350 (NH) y 1750 (C = O de β -lactama)
cm⁻¹; γ [(CD₃)₂SO] , 3'0 (m. ancho, N-H protones), 4'53
(2H, s, β -lactama protones), 5'92 (H, s, C₃ protones),
15 6'7 (H, cadena lateral CH), 8'41 (3H, s, grupo CH₃), -
8'52 (3H, s, grupo CH₃), 9'0 (H, m. ancho, ciclopropil-
metino), y 9'5 (4H, ancho, ciclopropil metileno) .

20 Cuando esta penicilina se sometió a cromatogra-
fía sobre papel dió valores de R_F de 0'16 (butanol:eta-
nol: agua) y 0'48 (butanol:ácido acético:agua) y por va-
loración colorimétrica con hidroxilamina dió un 55%.

EJEMPLO 9

Acido 6-(D- α -aminociclobutilacetamido)penicilánico.

25 La síntesis de esta penicilina se llevó a cabo
de manera similar a la descrita en el Ejemplo 7.

30 El ácido DL- α -aminociclobutilacético (21'4 g.)
se convirtió en ácido DL- α -acetamidociclobutilacético,
que se aisló en forma de un sólido blanco [27'1 g., 95%,
p.f. 136-140°C; ν max.3330 (NH); γ (CDCl₃) - 0'73 (H,

410723

- 24 -



1 ancho CO₂H), 3'23 (H, d, 7'5 Hz., NH), 5'56 (H. t, 7'5 Hz.,
cadena lateral CH), 7'37 (H, ancho, complejo, anillo metino),
y 8'05 (9H, ancho, complejo, anillo metilenos y grupo CH₃)] .

5 La resolución del ácido DL- α -acetamidociclobutila-
cético (27'1 g.) se llevó a cabo sobre la sal de Litio a pH
7'6 a temperatura ambiente utilizando Acilasa I "Hog Kidney",
durante 2 días. El ácido L(+)- α -aminociclobutilacético se -
aisló en forma de sólido cristalino blanco [8'0 g., 79%, -
10 $[\alpha]_D^{22} + 48'3^\circ$ (1 en ClH 1 N); encontrado, C, 55'7; H, 8'7;
N, 10'8; calculado para C₆ H₁₁ NO₂, C, 55'8; H, 8'6; N, 10'8%;
 ν_{\max} . (BrK) 3100 - 2700 y 1620-1540 cm⁻¹; τ (D₂O + DCl),
6'03 (H, d, 8'4 Hz., cadena lateral CH), 7'25 (H, ancho com-
plejo, anillo metino), y 8'0(6H, ancho complejo, anillo me-
tilenos)] .

15 El ácido D- α -acetamidociclobutilacético se aisló
en forma de sólido blanco [rendimiento bruto 99%, p.f. 153-
6^o; $[\alpha]_D^{22} - 18'0^\circ$ (en EtOH); encontrado, C, 55'7; H, 7'9;
N, 8'3; calculado para C₈H₁₃NO₃, C, 56'1; H, 7'7; N, 8'2%;
20 ν_{\max} . (BrK) 3330(NH), 1700, 1620 y 1550 cm⁻¹; τ [CDCl₃ +
(CD₃)₂SO] -0'73(H, ancho, CO₂H), 3'12 (H, d, 8'0 Hz, NH),
5'48 (H,t, 8'0 Hz., cadena lateral CH), 7'28 (H, ancho, com-
plejo, anillo metino) y 8'04 (9H, ancho, complejo, anillo me-
tilenos y grupo CH₃)] .

25 El ácido D- α -acetamidociclobutilacético (12'5 g.)
se hidrolizó utilizando ácido clorhídrico 6N, obteniéndose
el ácido D(-)- α -aminociclobutilacético en forma de un sólido
blanco (7'7 g., 81%). Una muestra de este sólido se re-
cristalizó en agua para dar ácido D(-)- α -aminociclobutil-
acético en forma de sólido blanco cristalino $[\alpha]_D^{23} -48'5^\circ$
30 (1 en ClH 1N); encontrado C, 56'1; H, 8'7; N, 11'0; calcula



- 1 do para $C_6H_{11}NO_2$, C, 55'8; H, 8'6; N, 10'8%; max. (BrK) 3100-2700 y 1620-1540 cm^{-1} ; $\gamma(D_2O + DCl)$ 5'94 (H, d, 8'3 Hz., cadena lateral CH), 7'2 (H, ancho, complejo, anillo metino) y 7'98 (6H, ancho, complejo, anillo metilenos)].
- 5 El D(-) aminoácido fué convertido en el clorhidrato del cloruro de D(-)- α -aminociclobutilacetilo, que se obtuvo en forma de un sólido blanco (77%, $\nu(C=O)$ 1785 cm^{-1}) por reacción del clorhidrato con pentacloruro de fósforo. El clorhidrato del cloruro de D(-)- α -aminociclobutilacetilo (2'11 g.) se condensó con el disilil éster del ácido 6-aminopenicilánico (preparado in situ) de manera similar a la descrita en el Ejemplo 7. La penicilina, es decir el ácido 6-(D- α -aminociclobutilacetamido)penicilánico se aisló en forma de sólido cristalino blanco [1'23 g., 33%; p.f. 208-10 (desc); encontrado C, 50'9; H, 6'5; N, 12'6; S, 9'9; calculado para $C_{14}H_{21}N_3O_4S$, C, 51'3; H, 6'5; N, 12'8; S, 9'8%; ν_{max} . (BrK) 3320 (NH) y 1760 (C=O de β -lactama) cm^{-1} ; $\gamma(D_2O/CO_3HNa)$, 4'47 (2H, AB cuartete J_{AB} 4'0 Hz., β -lactama protones), 5'74 (H, s, C_3 proton), 6'0 (H, d, 8'0 Hz., cadena lateral CH); 7'35 (H, m. ancho, anillo metino), 8'07 (6 H, ancho, anillo metilenos), 8'37 (3H, s, grupo CH_3), 8'48 (3H, s, grupo CH_3)] .
- 15 Cuando esta penicilina se sometió a cromatografía sobre papel dió valores de R_f de 0'21 (butanol: etanol, - agua) y 0'69 (butanol: ácido acético: agua) y el resultado de la valoración colorimétrica con hidroxilamina fué 103'8%.
- 20
- 25

EJEMPLO 10

Acido 6-(L- α -aminociclobutilacetamido)penicilánico

- 30 Esta penicilina se preparó de manera similar a la



410723

1 descrita para el epímero D en el Ejemplo 9, utilizando
clorhidrato del cloruro de L - α -aminociclobutilacetilo
(1'0 g.) y el disilil ester del ácido 6-aminopenicilá-
nico (preparado in situ). La penicilina (1'1 g., ν max.
5. 1770 cm^{-1} C=O de β -lactama), cuando se sometió a cro-
matografía sobre papel dió valores de R_f de 0'20 (buta-
nol:etanol:agua) y 0'59 (butanol:ácido acético: agua) -
y mostró contener algo de ácido 6-aminopenicilánico.

10

EJEMPLO 11

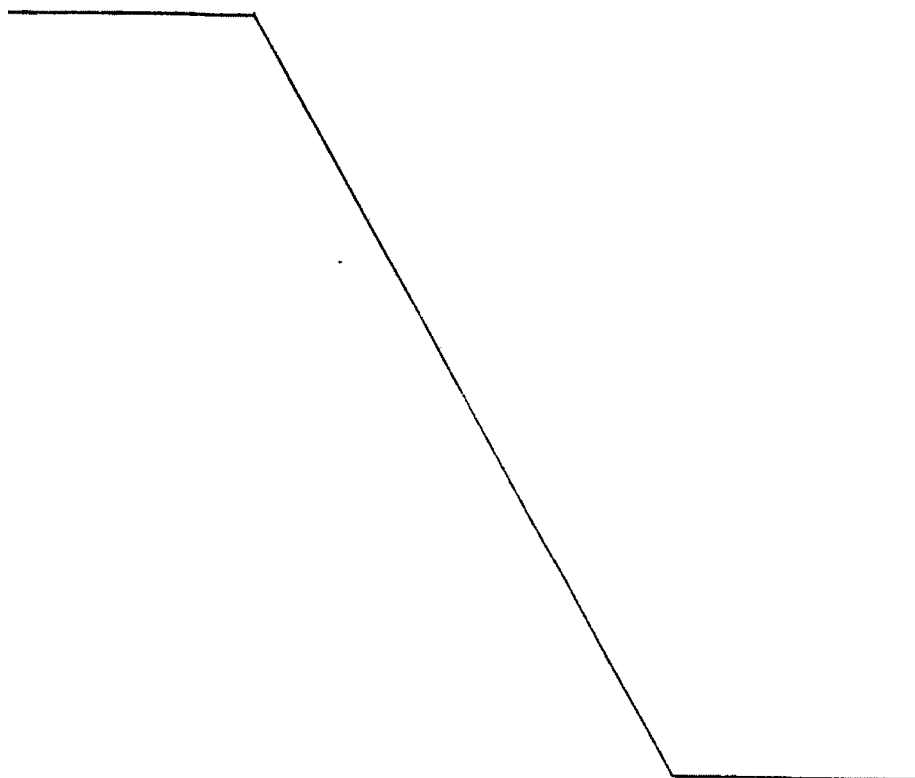
La tabla siguiente registra los niveles en san-
gre conseguidos cuando los compuestos de la lista fue--
ron dados por vía oral a monos ardilla a dosis de 100 mg/
Kg. Los resultados logrados con ampicilina y amoxicilina
se incluyen asimismo con fines comparativos.

15

20

25

30



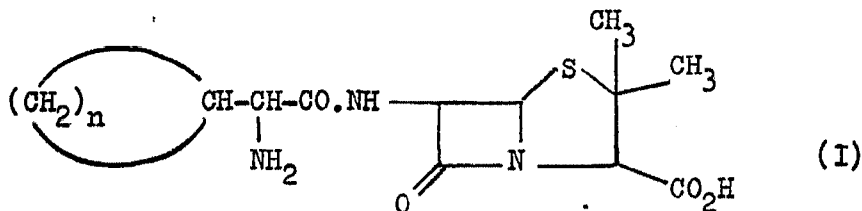
410723



1

TABLA :

5.



10.

15.

20.

Compuesto	Concentración media a _ _ horas después de la dosis (µg./ml.)					
	0,25	0,5	1'0	2'0	4'0	6'0
6-D-α-aminobencilpenicilina(ampicilina)	-	6'6	12'9	5'0	1'9	0'8
6-D-α-amino-p-hidroxi u bencilpenicilina (amoxicilina)	-	17'2	15'3	5'6	1'0	0'3
(I), n = 2, forma D	40'2	54'5	55'4	30'2	8'8	3'4
(I), n = 2, forma L	25'0	56'3	66'8	32'0	7'5	1'5
(I), n = 3, forma D	7'1	8'1	5'8	2'5	0'6	0'2
(I), n = 4, forma D	-	1'9	5'4	4'6	3'1	1'5
(I), n = 5, forma-D	-	0'69	2'09	1'13	0'12	0'05

25.

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

REIVINDICACIONES

30.

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido 6-aminopenicilánico de fórmula (II)

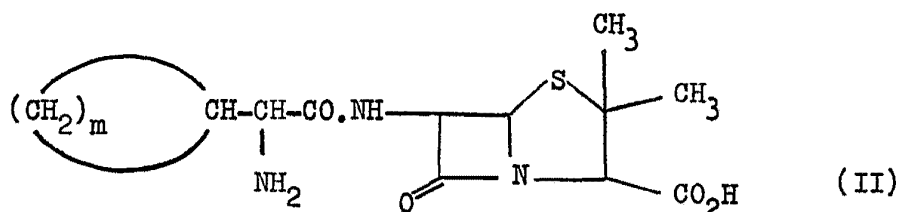


410723



1

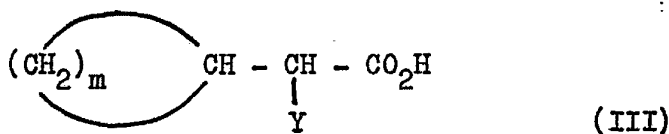
5



10

y sales no-tóxicas y esterés de las mismas, en cuya fórmula m es 2, 3, 4 ó 6, comprendiendo dicho procedimiento las operaciones de hacer reaccionar ácido 6-aminopenicilánico o una sal o ester del mismo o un derivado sililado del mismo, con un derivado reactivo N- acilante de un ácido de fórmula (III)

15



20

en la que m es la misma definida anteriormente e Y es un grupo amino N-protégido y, seguidamente, convertir el grupo amino N-protégido Y en un grupo amino libre y, si se ha utilizado un derivado sililado del ácido 6-aminopenicilánico, eliminar el grupo sililo por alcoholisis o hidrolisis.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el derivado reactivo del ácido de fórmula (III) es el haluro de ácido, la azida, el anhídrido, el anhídrido mixto o el intermedio reactivo obtenido a partir del ácido y una carbodiimida o carbonildiimidazol.

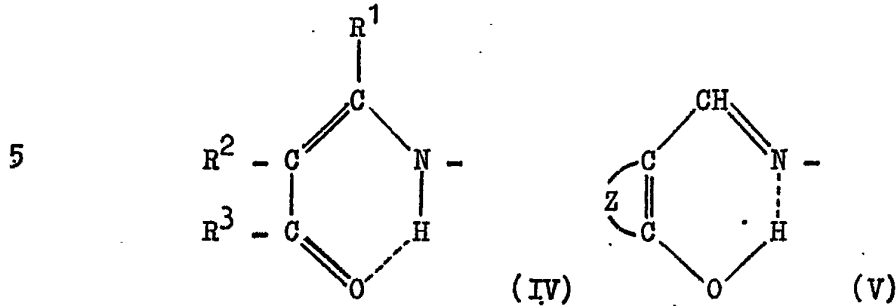
30

3. Un procedimiento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 ó 2, en el que el grupo Y es un grupo amino protonado; azido; benciloxicarbonilamino o benciloxicarbonilamino sustituido; etoxicarboxilamino-2-sulfonil sustituido;

410723



1 o un grupo de fórmula (IV) o (V) :



10 en las que: las líneas punteadas representan enlaces de hidrógeno, R¹ es un grupo alquilo inferior, R² es H o - bien, junto con R¹, completa un anillo carbocíclico; R³ es un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior y Z representa un resto de anillo de benceno o naftaleno - sustituido o insustituido.

15 4. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1 para la preparación de una penicilina seleccionada del grupo que comprende:

- 20 ácido 6-(DL-α-amino-ciclobutilacetamido)penicilánico;
 ácido 6-(DL-α-amino-ciclopentilacetamido)penicilánico;
 ácido 6-(D-α-amino-ciclopentilacetamido)penicilánico;
 ácido 6-(L-α-amino-ciclopentilacetamido)penicilánico;
 ácido 6-(DL-α-amino-cicloheptilacetamido)penicilánico;
 ácido 6-(DL-α-amino-ciclopropilacetamido)penicilánico;
 ácido 6-(D-α-amino-ciclopropilacetamido)penicilánico;
 25 ácido 6-(L-α-amino-ciclopropilacetamido)penicilánico;
 ácido 6-(D-α-amino-ciclobutilacetamido)penicilánico;
 ácido 6-(L-α-amino-ciclobutilacetamido)penicilánico;

30 5. 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 NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO 6-AMINOPENICILANICOS.

410723

- 30 -



Todo tal y como queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 de enero de 1973

BERNARDO UNGRIA
P.P.

5

10

15

20

25

30

