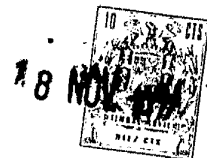


2131.086



(Como divisional de la Patente española número 403.667 del 8 de Junio de 1.972).

Número 431.086

COD // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

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 ETALIDA"

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

RM.

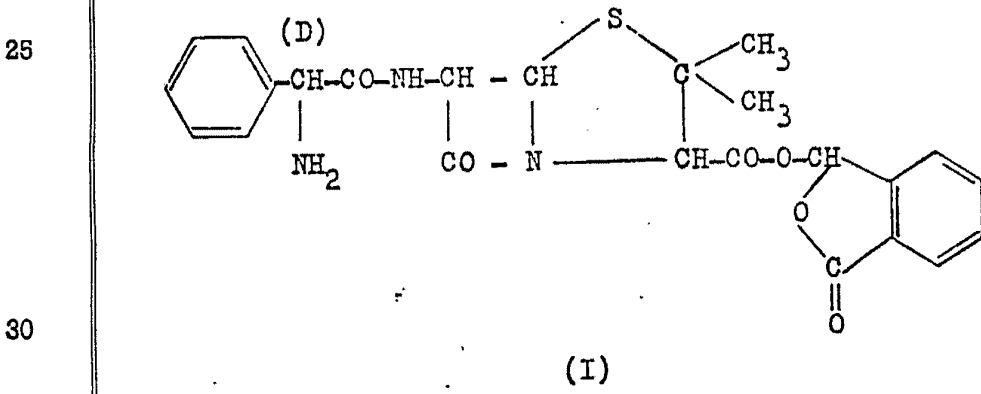


1 Esta invención se refiere al éster de ftalida
de ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico y a
sus sales de adición con ácidos, farmacéuticamente acepta-
bles, y a un procedimiento para su preparación.

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

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

20 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:

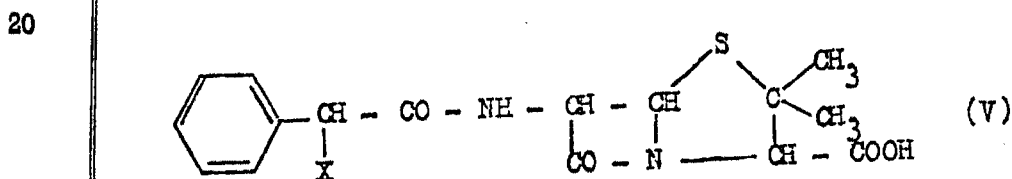




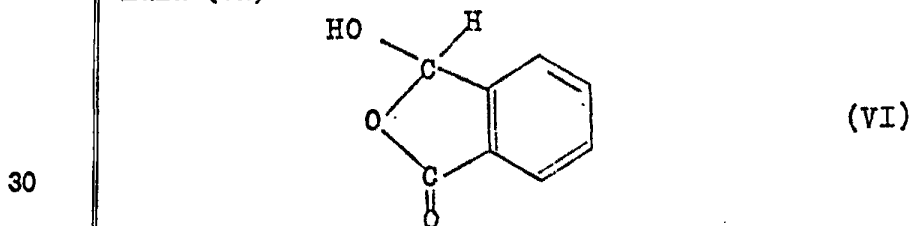
1 La sal de adición con ácido preferida del com-
puesto de esta invención es el hidrocioruro, pero pueden -
utilizarse sales con otros ácidos orgánicos o inorgánicos
(especialmente los ácidos que han sido empleados para for-
5 mar sales con el ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicil-
lánico propiamente dicho). Además, el compuesto de esta in-
vención puede formar sales con otros ácidos penicilánicos,
por ejemplo con la 3-(2'-cloro-6'-fluorfenil)-5-metil-4-iso-
xazolilpenicilina.

10 También es posible preparar el compuesto de es-
ta invención por esterificación del grupo 3-carboxilo del
ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicilánico para intro-
ducir el grupo ftalido.

15 Por lo tanto, la invención proporciona un méto-
do para la preparación del éster de ftalida de ácido 6-[D
(-)- α -aminofenilacetamido]penicilánico de fórmula (I) ante-
rior, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un -
compuesto de fórmula (V):



25 donde X es un grupo amino, un grupo amino protegido o un -
grupo convertible en grupo amino, con un compuesto de fór-
mula (VI):





1 o un derivado esterificante reactivo del mismo y, si X no
es un grupo amino, posteriormente convertirlo en un grupo
amino en condiciones neutras o ácidas.

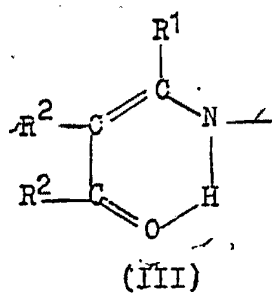
5 En el compuesto (II) el grupo X es un grupo
amino, un grupo amino protegido o un grupo convertible
en un grupo amino.

10 Son ejemplos de grupos amino protegidos el gru
po amino protonado ($X = \text{NH}_3^+$) que despues de la reacción de
acilación, puede ser convertido en un grupo amino libre por
simple neutralización.

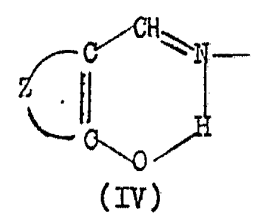
15 El grupo benciloxycarbonilamino ($X = \text{NH} \cdot \text{CO}_2 -$
 CH_2Ph) o grupos benciloxycarbonilamino sustituidos que pos-
teriormente son convertidos en NH_2 por hidrogenación cata-
lítica; y varios grupos que después de la reacción de aci-
lación regeneran el grupo amino por hidrólisis ácida suave.
(La hidrólisis alcalina no es generalmente útil ya que en
condiciones alcalinas tiene lugar la hidrólisis del grupo -
ftalida).

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

25



30





1

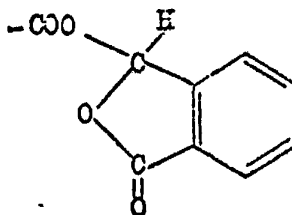
En las estructuras (III) y (IV) las líneas de puntos representan puentes de hidrógeno. En la estructura - (III), R^1 es un grupo alquilo inferior, R^2 es un átomo de hidrógeno o junto con R^1 completa un anillo carbocíclico y R^3 es un grupo alquilo inferior, arilo o alcoxi inferior. En la estructura (IV), X representa el resto de un anillo bencénico o naftalénico con o sin sustituyentes.

5

Por el término "derivado esterificante reactivo" en relación con los compuestos (V) y (VI) anteriores entendemos los derivados de (V) y (VI) que, cuando se hacen reaccionar entre sí, toman parte en una reacción de condensación con la posterior formación de una unión éster:

10

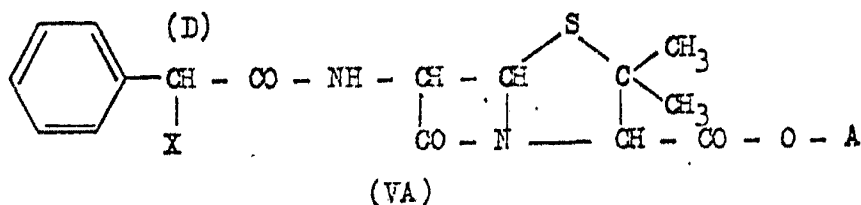
15



20

Se conocen en la bibliografía muchos métodos - de esterificación utilizando varias combinaciones diferentes de derivados esterificantes reactivos de grupos carboxilo e hidroxilo. Por ejemplo, la reacción de esterificación antes definida puede ser llevada a cabo haciendo reaccionar - un compuesto de fórmula (VA):

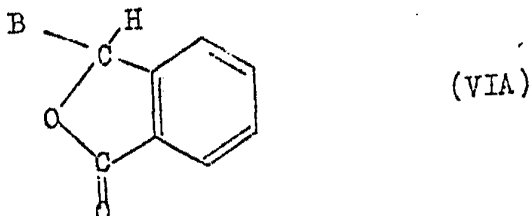
25



30

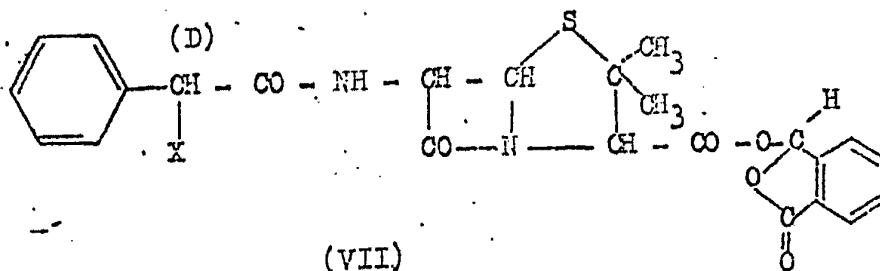


1 donde X es el definido al referirnos a la fórmula (V) an-
teriormente, con un compuesto de fórmula (VIA):



en condiciones que produzcan la eliminación de los elemen-
tos del compuesto AB con la posterior formación del éster
de fórmula (VII):

10



15

y, si X no es un grupo amino, convirtiéndolo posteriormen-
te en un grupo amino; siendo los símbolos A y B en las fórmu-
las (VA) y (VI) tales que A representa hidrógeno o un
ión formador de sal y B representa un grupo hidroxilo, un
grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo o un átomo
de halógeno o A representa un grupo acilo orgánico y -
B representa un grupo hidroxilo,

25

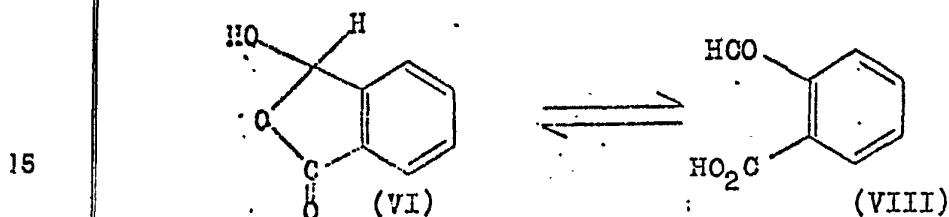
Resulta evidente que estos procedimientos señala-
dos son todas aplicaciones específicas de métodos de este-
rificación conocidos en la bibliografía. Aunque el grupo X
en el reactivo (V) puede ser un grupo amino libre, la reac-
ción se lleva a cabo mejor con el reactivo (V) donde X es -

30



1 un grupo amino protegido (preferiblemente un grupo enamina
de fórmula (III) o un grupo que pueda ser convertido en un
grupo amino (v. g. azido). En estos casos, habitualmente -
es sencillo hacer reaccionar la sal sódica o potásica del
5 compuesto N-prottegido (V) con el compuesto (VI) donde B es
un átomo de halógeno, especialmente bromo o cloro.

En el caso de la reacción cuando el grupo A en
el reactivo (V) es hidrógeno o un ión formador de sal y el
grupo B en el reactivo (VI) es un grupo hidroxí, debe obser
10 varse que el compuesto hidroxí (VIB) se encuentra de hecho
en equilibrio, como sigue:



y de hecho puede ser el isómero (VIII) el que reacciona.
Sin embargo, en lugar de emplear el compuesto hidroxí (VIB)
en este caso, preferimos utilizar el éster alquilsulfoníli
20 co o el éster arilsulfonílico, ya que éste da una reacción
más suave. En esta reacción habitualmente es necesaria la
presencia de una base para conseguir grandes rendimientos.

En el caso en que el grupo A en el reactivo (V)
sea un grupo acilo orgánico, resultará evidente que (V) es
25 simplemente un anhídrido mixto, el grupo acilo puede ser -
uno cualquiera de una amplia variedad de grupos acilo alifá
ticos o aromáticos pero generalmente son satisfactorios los
grupos alcóxicarbonilo (v.g. C₂H₅OCO-).

30 Otro derivado esterificante reactivo del com
puesto (V) anterior es el haluro de ácido, especialmente -



1 el cloruro de ácido. Este compuesto puede reaccionar con -
el compuesto hidroxilado (VI) en presencia de un agente acep-
tor de ácido, para preparar el éster de ftalida deseado -
de esta invención.

5 El compuesto de esta invención es bien tolerado
y preferiblemente se administra por vía oral, opcionalmen-
te en forma de una sal de adición con ácido. Habitualmente
se administra en combinación con vehículos adecuados far-
macéuticamente aceptables. En estas composiciones, el com-
10 puesto de esta invención constituye entre 1 y 95% del peso
de la composición total. La composición puede ser presenta-
da como polvo para formar un jarabe, como tabletas, cápsu-
las o píldoras o en cualquier otra forma convencional.

15 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 lg. de áci-
do 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicilánico, preferible-
mente el equivalente a 0,1-0,7 g del ácido penicilánico.
20 Pueden encontrarse convenientes las dosis unitarias que -
contienen el equivalente a 250 mg o 500 mg del ácido peni-
cilánico inicial. Las dosis diarias dependen del estado del
paciente pero generalmente son apropiadas unas dosis de 1
a 3 g del éster de esta invención (calculadas como ácido -
25 penicilánico inicial).

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



1

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

(a) 3-Bromoftalida [3-bromo-1-(3H)-isobenzofuranona]

5

Se calientan a reflujo 10,0 g (0,075 moles) de ftalida y N-bromosuccinimida en 200 ml de tetracloruro de carbono seco, en presencia de una cantidad catalítica de α -azo-isobutironitrilo, durante 3-4 horas. El final de la reacción está indicado por la desaparición de la N-bromosuccinimida del fondo de la vasija de reacción y la acumulación de succinimida en la parte superior. La succinimida se separa por filtración y el filtrado se concentra a vacío hasta 15-20 ml. Enfriando este concentrado, seguido de filtración, se obtienen 13,0 g (rendimiento: 81%) de 3-bromoftalida cruda, p.f. 75-80 $^{\circ}$, como sólido cristalino blanco. El producto se recristaliza en ciclohexano como placas incoloras, p.f. 78-80 $^{\circ}$ con un 95% de recuperación.

10

15

RMN (CCl_4) $_{\text{Br}^-}$ = 7,67 (4H, m, aromáticos), δ = 7,38 (1H, s, CH $^-$).

20

(b) Hidrocloruro de éster de ftalida de D (-)- α -aminobencilpenicilina.

25

Se mezclan 17,5 g (0,05 moles) de D(-)- α -aminobencilpenicilina anhidra y 7,10 ml (1 equivalente) de trietilamina con 350 ml de acetona que contiene 1% de agua. Al cabo de media hora se añaden 5 g de bicarbonato potásico y 10,65 g (0,05 moles) de 3-bromoftalida y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después de filtrar, el filtrado se concentra a vacío hasta unos 75 ml, se añaden 500 ml de acetato de etilo y la solución resultante se lava dos veces con 100 ml de una solución -

30



1 acuosa al 2% de bicarbonato sódico seguido de dos veces
con 100 ml de agua. Se añaden 150 ml de agua a la solución
en acetato de etilo y, con intensa agitación, se añade go
5 ta a gota ácido clorhídrico 1 N hasta que el pH de la fa-
se acuosa es 2,5. Se separa la capa de acetato de etilo y
se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después se añade
éter al filtrado de acetato de etilo amarillo transparen-
te hasta que no se observa más precipitación de sólido -
amorfo blanco. Se recoge el producto que pesa 7,8 g (28,8%).
10 Se obtienen 0,8 g (3,0%) más de producto de la capa acuo-
sa, de la siguiente forma. A la capa se añaden 750 ml de n-
butanol y la mezcla resultante se evapora a vacío hasta que
se ha eliminado todo el agua. La solución butanólica resul-
tante se vierte sobre 2000 ml de éter con lo que se sepa-
15 ra un precipitado amorfo. Los rendimientos combinados son
del 31,8%.

El espectro IR (KBr) contiene, entre otras, ban-
das intensas a:

1778 cm^{-1}	1682 cm^{-1}	1500 cm^{-1}	1285 cm^{-1}
1149 cm^{-1}	978 cm^{-1}	752 cm^{-1}	697 cm^{-1}

20 RMN[(CD_3)₂SO/ D_2O]: δ = 7,88 (4H, m, aromáticos -
de ftalida); δ = 7,60 (1H, s, -CO.OCH-); δ = 7,48 (5/6H, m,
aromáticos); δ = 5,50 (2H, m, β -lactamas); δ = 5,16 (1H, s,
25 protón α); δ = 4,54 (1H, s, protón C_3); δ = 1,45 (6H, d, gem
dimetilos). La pureza, determinada por ensayo con hidroxila-
mina y cisteína es del 92,4% y 86,5% respectivamente.

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_3\text{SCl}$ requiere: C, 55,65; H, 4,67;
N, 8,11; S, 6,19; Cl, 6,84.

30 Encontrado: C, 54,49; H, 4,67; N, 7,83; S, 6,20;
Cl, 5,18.



1

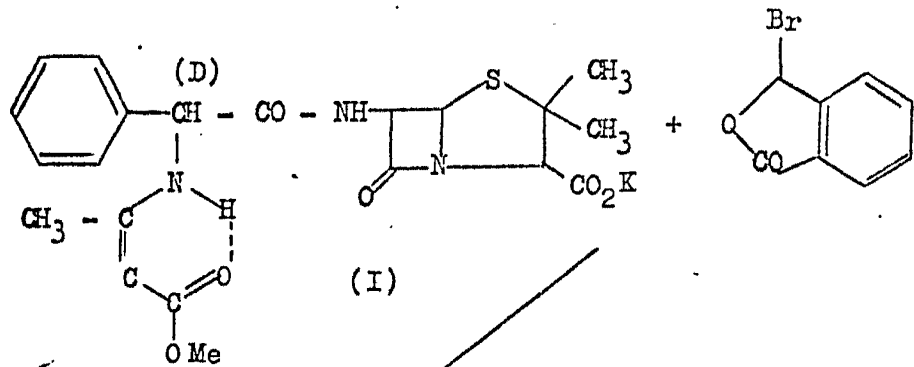
EJEMPLO 2

Hidrocloruro de 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicilana-
to de ftalida

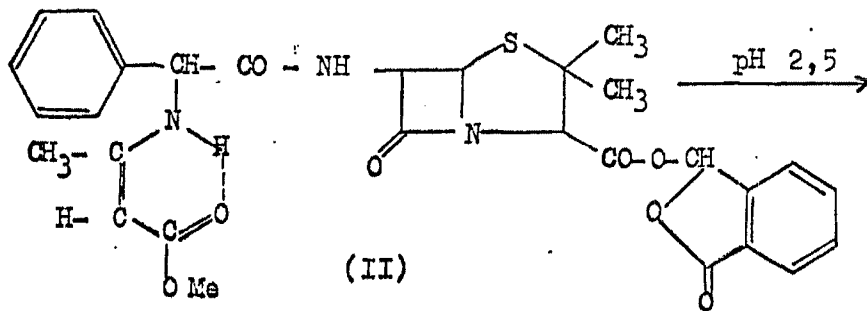
Método 1

5

10

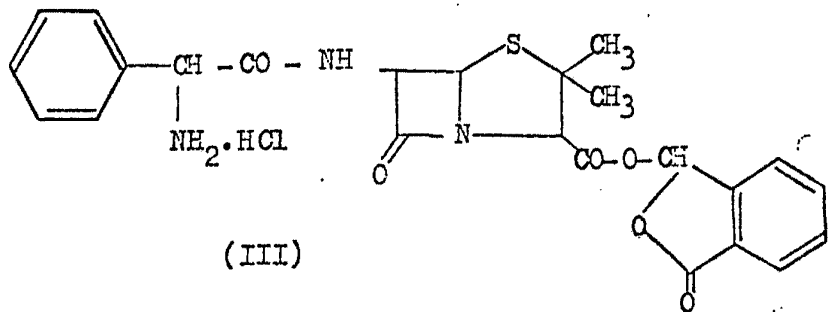


15



20

25



30



1 Se hace reaccionar una suspensión fina de -
25,18 g (0,05 moles) de sal potásica de ampicilina I -
protegida con enamina y 10,65 g (0,05 moles) de 3-bromof-
5 talida en 1500 ml de una mezcla 1:2 de acetona/acetato -
de etilo, durante 24 horas. Después de filtrar, la capa -
orgánica se lava dos veces con 250 ml cada vez de bicar-
bonato sódico 1 N y salmuera, se seca sobre sulfato magné-
sico anhidro y se concentra a vacío. Por adición de éter
10 cristaliza el α -aminofenilacetamido-penicilano (II) de
ftalida, protegido con enamina, con un rendimiento del -
85%.

15 RMN [(CD₃)₂SO]: δ = 7,86 (4H, m, aromáticos de
ftalida); δ = 7,60 (1H, s, CO.O.CH); δ = 7,35 (5H, s, aromá-
ticos); δ = 5,30-5,65 (3H, m, β -lactamas y protón α); δ = 4,53
(1H, s, protón C₃); δ = 4,50 (1H, s, α -H); δ = 3,56 (3H, s,
O.CH₃); δ = 1,78 (3H, s, CH₃); δ = 1,50 (6H, m, gem-dime-
tilos).

20 C₂₈H₂₉N₃O₈S requiere: C, 59,26; H, 5,11; - -
N, 7,40; S, 5,68.

Encontrado: C, 58,83; H, 5,00; N, 6,89; S, 5,34.

Mancha única sobre biocromatograma a R_f = 0,95.

25 El grupo protector enamina se separa del pro-
ducto (II) disolviendo 10 g, en acetona acuosa (250 ml
de agua y 250 ml de acetona) y agitando fuertemente esta
solución a pH 2,5 durante 1 hora. La acetona se separa a
vacío y el éster (III), que es precipitado de la fase acuosa
por salificación, en forma de goma amarilla pegajosa, -
se disuelve en 200 ml de acetato de etilo y se lava dos -
30 veces con 200 ml cada vez de bicarbonato sódico 1 N y sal



1 muera y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Mediante
cuidadosa adición de éster seco (alrededor de 50 ml) a la
capa de acetato de etilo seco se obtiene el éster de fta-
lida de ampicilina en forma de hidrocioruro, como sólido
5 amorfo blanco fino con un rendimiento del 80%.

RMN[(CD₃)₂SO/D₂O]: δ = 7,88 (4H, m, aromáticos
de ftalida); δ = 7,60 (1H, s, CO.O.CH-); δ = 7,48 (5/6H, m,
aromáticos); δ = 5,50 (2H, m, β-lactamas); δ = 5,16 (1H, s,
10 protón α); δ = 4,54 (1H, s, protón C₃); δ = 1,45 (6H, d, gem-
dimetilos).

La pureza determinada por ensayo con hidroxila-
mina es de 110,3%.

Mancha única sobre biocromatograma a R_f = 0,85.

15 C₂₄H₂₄N₃O₆SCl requiere: C, 55,65; H, 4,67; - -
N, 8,11; S, 6,19.

Encontrado: C, 54,60; H, 4,70; N, 7,92; S, 6,40.

Método 2

20 Se agita durante 10 a 15 minutos, entre -20º y
-30ºC, una mezcla de 250 ml de acetona, 30,5 g de D(+)-N-
metoxicarbonilpropen-2-il-α-aminofenilacetato sódico, - -
10,9 ml de cloroformiato de etilo y 4-6 gotas de N-metil-
morfolina.

25 A esta solución se añade, de una sola vez, una
solución de 25,4 g de 6-APA disueltos en 50 ml de agua, -
con ayuda de 11,9 g de trietilamina y después diluidos con
150 ml de acetona y enfriados a -20ºC.

30 La mezcla de reacción se agita durante 45 minu-
tos sin enfriar de nuevo y se añade de una sola vez una so-
lución de 25 g de 3-bromoftalida en 100 ml de acetona, -

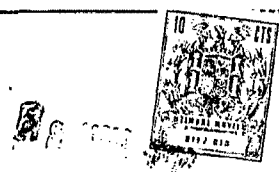


1 después de lo cual se continúa agitando durante 5 horas
más, mientras asciende la temperatura hasta la ambiente
(23°C).

5 A continuación se separa la acetona a vacío, -
después de clarificar primero la mezcla por filtración y
al residuo se añaden 375 ml de acetato de etilo y 200 ml
de solución de bicarbonato sódico al 2%. Después de agi-
tar durante un corto tiempo, se separan las fases y la ca-
pa orgánica se lava de nuevo con 200 ml de solución de bi-
10 carbonato sódico al 2%.

A la solución en acetato de etilo así obtenida
se añaden 375 ml de agua y 60 ml de HCl 2 N y esta mezcla
se agita a la temperatura ambiente (23°C) durante 45 minu-
tos. Después se añaden 600 ml de petróleo y después de -
15 agitar durante un corto tiempo, se dejan separar las fa-
ses. La capa orgánica se despreja y la capa acuosa se fil-
tra con una pequeña cantidad de carbón decolorante.

A continuación se añade cloruro sódico suficien-
te para saturar el filtrado y al cabo de algunos minutos
de agitación, el aceite precipitado se extrae una vez con
20 400 ml de dicloruro de metileno y otra vez con 100 ml. Es-
tos extractos se combinan, se secan sobre sulfato magnési-
co anhidro, se filtran y evaporan a presión reducida has-
ta 100 ml aproximadamente. Después se añaden rápidamente
25 al residuo 500 ml de éter, agitando, y el precipitado resul-
tante se agita durante unos 30 minutos a la temperatura -
ambiente. El producto se filtra en la bomba, se lava dos -
veces con 50 ml de éter cada vez y se seca durante 3 horas
en una estufa de aire forzado a 35-40°C. El producto es -
30 idéntico a una muestra auténtica de 6-[D(-)- α -aminofenila]



1 cetamido]penicilinato de ftalida.

EJEMPLO 3

5 Se disuelven 18,5 g (0,085 moles) de ácido -
6-aminopenicilánico y 21 g(0,25 moles) de bicarbonato -
sódico en 200 ml de agua y 100 ml de acetona. A esta solu-
ción, enfriada en hielo, se añaden 16,6 g (0,085 moles) -
de cloruro de α -azidofenilacetilo diluídos con 10 ml de
acetona seca. La temperatura se mantiene a 0-5°C y la mez-
cla de reacción se agita durante 2,5 horas.

10 El pH de la mezcla se ajusta a 7,5 por adición
de solución saturada de bicarbonato sódico. Después de -
lavar dos veces con éter dietílico, la solución reaccio-
nante se acidula a pH 2 con HCl diluido y se extrae con -
éter. La solución etérea que contiene la penicilina libre
15 se lava dos veces con agua y después se extrae con 50
ml de solución de bicarbonato potásico 1 N. Después de -
liofilizar, se obtiene la sal potásica de α -azidobencilpe-
nicilina en forma de polvo blanco (29,44 g, rendimiento
84%).

20 Se dispersan 21,53 g (0,05 moles) de la sal -
potásica de α -azidobencilpenicilina en 250 ml de dicloru-
ro de metileno y 100 ml de acetona y la mezcla se enfria
a -5°C. A la suspensión agitada se añaden gota a gota -
5,13 g (0,048 moles) de cloroformiato de etilo, seguido
25 de una cantidad catalítica de piridina. La mezcla se agi-
ta a -5°C durante 30 minutos.

30 Después se añaden a la mezcla de reacción 6,5g
(0,05 moles) de ácido o-ftaladehídico y al cabo de algu-
nos minutos se retira el baño refrigerante y se deja que
la temperatura ascienda hasta la ambiente. Se prosigue -



1 la reacción con agitación constante durante 3 horas más.
Después la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se
concentra a pequeño volumen por evaporación a vacío. Por
5 liofilización se obtiene el éster de ftalida crudo de α -
 α -azidobencilpenicilina.

Por hidrogenación catalítica del éster de ftalida
da crudo de α -azidobencilpenicilina se obtiene el éster
de ftalida de α -aminobencilpenicilina que, después de puri-
ficado por cromatografía, resulta idéntico a una muestra
10 auténtica preparada por el método del Ejemplo 2.

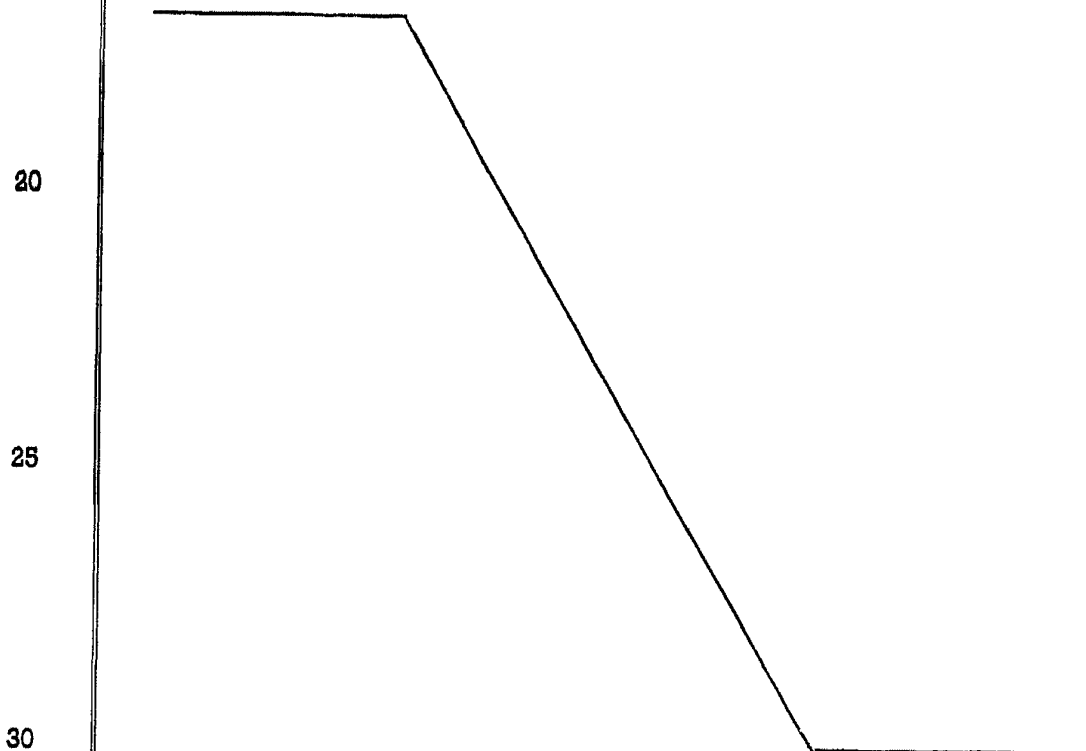
EJEMPLO 4

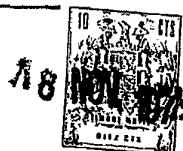
Los grados de hidrólisis del éster de ftalida
de ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicilánico. HCl
se determinan incubando el éster a una concentración equi-
15 valente a 5 μ g/ml de ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]
penicilánico en regulador de fosfato potásico M/20 a pH 7,0
sangre humana al 90% y sangre de mono ardilla al 90%. Tam-
bién se determina la hidrólisis del éster en homogeneiza-
do del intestino delgado del mono ardilla a una concentra-
20 ción equivalente a 100 μ g/ml de ácido 6-[D(-)- α -amino-
fenilacetamido]penicilánico, diluyendo las mezclas de reac-
ción hasta el equivalente a 5,0 μ g/ml del ácido penicilá-
nico inicial, antes del ensayo. El homogeneizado de teji-
do se prepara homogeneizando intestino delgado de mono ar-
25 dilla, lavado, en cuatro veces su peso de regulador de -
fosfato potásico M/20. Esta preparación de reserva se di-
luye hasta 1:10 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
30 de reacción por electroforesis. A unas placas de gel de -



1 almidón-agar, reguladas a pH 5,5 se aplican partes alícuo
tas de 5 μ l de las mezclas de reacción y de patrones de
ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicilánico prepa-
5 raados en el medio apropiado. A través de la placa se apli
ca 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 cantidad de ácido penicilánico inicial presen-
te en las mezclas de reacción se determina cubriendo las
10 placas de gel con agar nutritivo (agar a base de sangre
Oxoid) sembrado con *Sarcina lutea* NCTC 8340 e incubando
durante 16 horas a 30°C. Se miden las zonas de inhibi-
ción resultantes de la ampicilina en las muestras de en-
sayo y en los patrones y se calcula la cantidad de áci-
15 do penicilánico original formado en las reacciones.





RESULTADOS

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

<u>Medio de hidrólisis</u>	<u>3 minutos</u>	<u>8 minutos</u>	<u>15 minutos</u>	<u>25 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 ardilla (pH 7,0)	78	84	90	100
Intestino delgado de mono ardilla	80	84	92	100

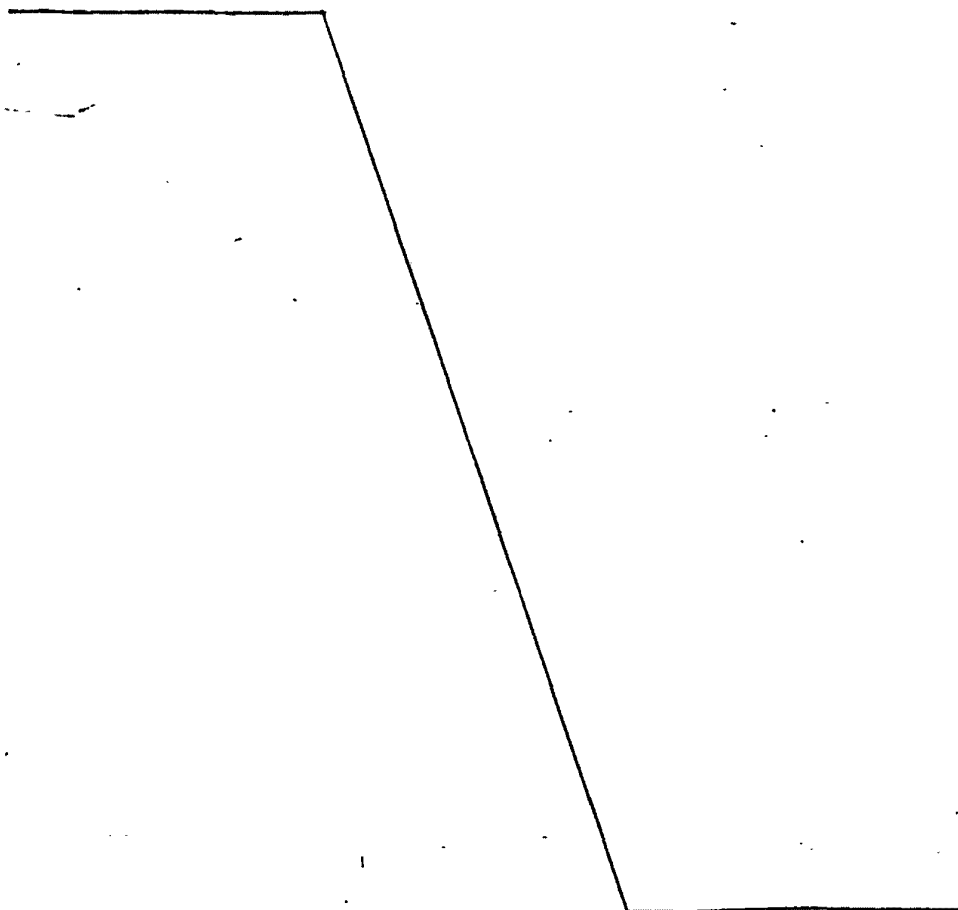
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

25

30



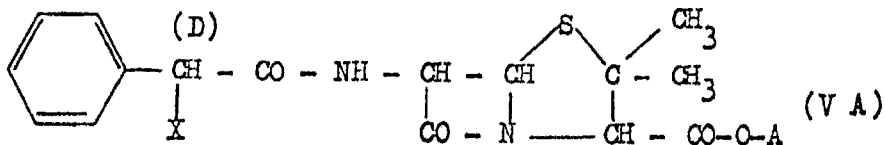


REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparacion de ester de ftalida de ácido 6-[\square -(-)- α -aminofenilacetamida] penicilánico de fórmula: (fórmula 1 de la reiv. 1) en el que se ha ce reaccionar un compuesto de fórmula (V A):

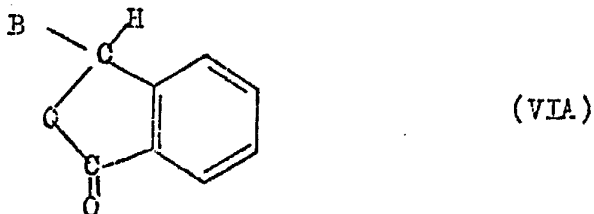
5



10

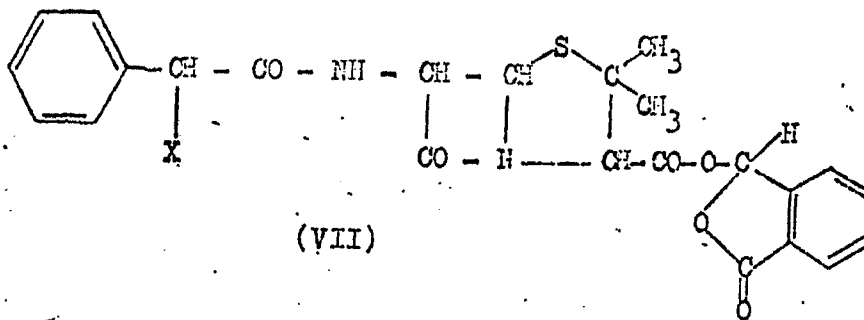
donde X es un grupo amino, un grupo amino protegido ó un grupo convertible en un grupo amino con un compuesto de fórmula (VIA):

15



en condiciones que producen la eliminación de los elementos del compuesto AB, con la consiguiente formación del éster de fórmula (VII);

20



25

y, si X no es un grupo amino, convertirlo posteriormente en un grupo amino, siendo los símbolos A y B en las fórmulas (VA) y (VIA) tales que A representa hidrógeno o un ión formador de sal y B representa un grupo hidroxi, un grupo alquilsul foniloxi, un grupo arilsulfoniloxi o un átomo de halógeno o

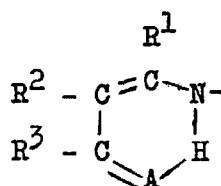
30



1 bien A representa un grupo acilo orgánico y B representa un grupo hidroxí.

2. Un procedimiento según la reiv. 1 en el que A representa hidrógeno y B es un grupo hidroxí.

5 3. Un procedimiento según la reiv. 2 en el que el grupo X en el compuesto (VA) es un grupo de fórmula (III)



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 R^3 es un grupo alquilo inferior, arilo o alcoxi inferior.

15 4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención divisional que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTER DE FTALIDA.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veinte páginas mecanografiadas

Madrid, 16 Octubre de 1.974

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25

30