

ESPAÑA

| | | | | |
|-------|----|--------------------------|---------|--------|
| 19 ES | 21 | 11 NUMERO | 438.658 | 10 A 1 |
| | 22 | 12 FECHA DE PRESENTACION | 17-6-75 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 26887/74 | 18-6-74 | INGLATERRA |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D/A61K | |
| 54 TITULO DE LA INVENCION | | |
| UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PENICILINA. | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | |
| BEECHAM GROUP LIMITED. | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| Beecham House, Great West Road, BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra. | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| HARRY FERRES, de nacionalidad británica. | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU. | | |

**POOR
QUALITY**

1 nilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalqueni-
lo de 5 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono; R¹ es hidrógeno o un radical orgánico de hasta 20
5 3 átomos de carbono; R² es hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a
3 átomos de carbono; X es hidrógeno o un sustituyente no fun-
cional y M es hidrógeno o un ión formador de sal farmacéuti-
camente aceptable.

El grupo R puede ser, por ejemplo, fenilo, 4-hidroxi-
fenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 4-nitrofenilo, 4-clorofe-
10 nilo, 4-fluorfenilo, 4-metoxifenilo, 4-aminofenilo, 2-tienilo,
3-tienilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclohexa-1,4-dieni-
lo, isopropilo o metilo.

El grupo R¹ puede ser, por ejemplo, hidrógeno; fenilo,
fenilo sustituido con un grupo seleccionado entre hidroxilo,
15 halógeno, nitro, alcoxi C₁₋₃ o amino, v.g. 4-hidroxifenilo,
4-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorfenilo, 4-metoxifenilo
y 4-aminofenilo; alquilo C₁₋₆ como metilo, etilo, n-propilo,
isopropilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo; alcoxi C₁₋₆
como metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi, alcoxi(C₁₋₆)meti-
20 lo como metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo e iso-
propoximetilo, alquiltio C₁₋₆ como metiltio, etiltio, n-pro-
piltio e isopropiltio, alquil(C₁₋₆)tiometilo como metiltio-
metilo, etiltiometilo, n-propiltiometilo e isopropiltiometi-
lo; carbamoilo, carbamoilmetilo, ureido, ureidometilo, 2-urei-
doetilo; acetoxi y ariloxi como fenoxi, aralcoxi como bencil-
25 oxi; un heterociclo como 2-tienilo, 3-tienilo, indol-3-ilo,
1H-imidazol-5-ilo, cicloalqueniilo C₁₋₆ como ciclohexa-1,4-
dienilo, cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo y ciclohexilo.

El grupo X es hidrógeno o un sustituyente no funcio-
30 nal. Son ejemplos de sustituyentes no funcionales típicos

1 los grupos arilo, como fenilo, grupos aralquilo como bencilo y grupos alcarilo como p-tolilo.

Preferiblemente, R es fenilo, 4-hidroxifenilo o 3-tienilo.

5 Preferiblemente R¹ es fenilo, 4-hidroxifenilo, indol-3-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, metiltiometilo, carbamoilo, 2-ureidostilo o hidrógeno.

Preferiblemente R² es hidrógeno.

Preferiblemente X es hidrógeno.

10 Preferiblemente el átomo de carbono al que está unido el grupo R en la fórmula (I) se encuentra en la configuración D.

15 Preferiblemente el átomo de carbono al que está unido el grupo R² en la fórmula (I) se encuentra en la configuración D.

20 Son ejemplos de las sales del grupo 3-carboxilato de los compuestos (I) las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio y las sales de amonio o amonio sustituido, por ejemplo las formadas con trialquilaminas como trietilamina, procaína, dibencilamina, trietanolamina, 1-etilpiperidina y otras aminas que han sido utilizadas para formar sales con las bencilpenicilinas. Estas mismas sales pueden formarse en el grupo sulfonato de la cadena lateral, es decir, cuando M es un ión formador de sal, puede ser uno de los

25 iones antes citados.

30 Son ejemplos de ésteres 3-carboxílicos farmacéuticamente aceptables y adecuados de los compuestos (I) aquéllos que se descomponen fácilmente en el organismo humano para liberar el ácido de origen, v.g. los ésteres aciloxialquílicos tal como acetoximetílico, pivaloiloximetílico, α -acetoxi-

1 metilamina o piridina, o con un complejo de trióxido de azufre y dioxano.

Se prefiere llevar a cabo este procedimiento empleando un complejo de trióxido de azufre-trimetilamina y aislar el producto en forma de sal. De esta manera, pueden prepararse las sales de metales alcalinos o de amonio sustituido de los siguientes compuestos:

5 ácido D- α -(D- β -fenil- α -sulfoaminopropionamido)fenilacetamidopenicilánico,

10 ácido D- α -(DL- α -sulfoaminobutiramido)-fenilacetamidopenicilánico,

ácido D- α -(DL- β -fenil- α -sulfoaminopropionamido)fenilacetamidopenicilánico,

15 ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -4-hidroxifenilpropionamido)fenilacetamidopenicilánico,

ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -4-hidroxifenilpropionamido)-4-hidroxifenilacetamidopenicilánico,

ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -indol-3-ilpropionamido)fenilacetamidopenicilánico,

20 ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -indol-3-ilpropionamido)-4-hidroxifenilacetamidopenicilánico,

ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -1H-imidazol-5-ilpropionamido)fenilacetamidopenicilánico,

25 ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -1H-imidazol-5-ilpropionamido)-4-hidroxifenilacetamidopenicilánico,

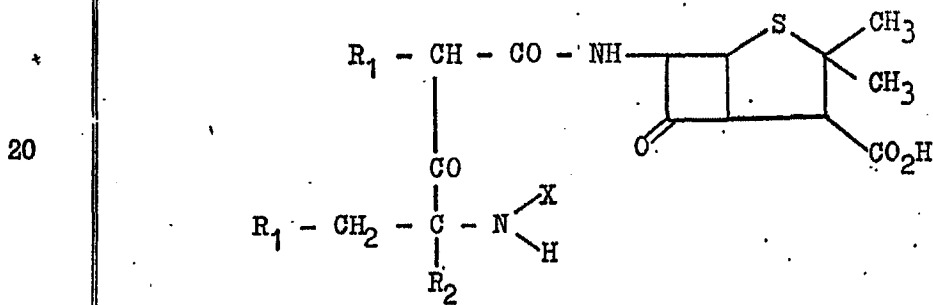
ácido D- α -(D- α -sulfoamino- γ -metiltiobutiramido)fenilacetamidopenicilánico,

30 ácido D- α -(D- α -sulfoamino- γ -metiltiobutiramido)-4-hidroxifenilacetamidopenicilánico,

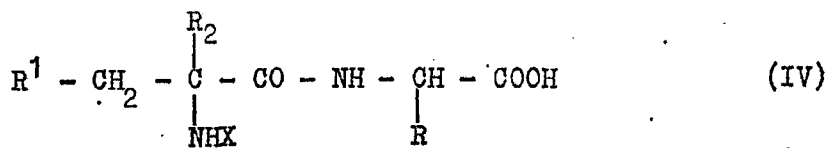
- 1 ácido D-α-(D-α-sulfoamino-β-carbamoilpropionamido)-4-hidro-
 xifenilacetamidopenicilánico,
 ácido D-α-(D-α-sulfoamino-α-3-ureidopropilacetamido)fenil-
 acetamidopenicilánico,
 5 ácido D-α-(D-α-sulfoamino-α-3-ureidopropilacetamido)-4-hi-
 droxifenilacetamidopenicilánico,
 ácido D-α-(D-α-sulfoaminopropionamido)fenilacetamidopenici-
 lánico,
 ácido D-α-(D-α-sulfoaminopropionamido)-4-hidroxifenilaceta-
 10 midopenicilánico,
 ácido D-α-(D-α-sulfoamino-β-fenilpropionamido)-4-hidroxi-
 fenilacetamidopenicilánico.

15 Si se desea, el correspondiente ácido libre puede ser
 generado a partir de una sal así formada por métodos conven-
 cionales.

Los productos intermedios de fórmula (II):



25 pueden ser preparados por reacción de ácido 6-aminopenicilá-
 nico o una sal, éster o derivado silílico del mismo con un
 derivado N-acilante de un ácido de fórmula (IV):



donde cualquier sustituyente reactivo puede estar bloqueado
 y donde R, R¹, R² y X son los definidos en la fórmula (I) y

1 después, si es necesario, llevar a cabo una o más de las si-
guintes operaciones: (i) separar cualquier grupo silílico
5 por hidrólisis o alcoholisis, (ii) convertir un compuesto
éster en un ácido libre o una sal, (iii) convertir una sal
en un ácido libre o un ácido libre en una sal, (iv) separar
cualquier grupo de bloqueo para liberar el sustituyente fun-
cional deseado y (v) convertir un compuesto ácido libre en
un compuesto éster.

10 Por el término "derivado silílico" utilizado en rela-
ción con el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) entendemos el
producto de la reacción entre el 6-APA y un agente sililan-
te tal como halotrialquilsilano, halodialquilsilano, un halo-
trialcoxisilano, un dihalodialcoxisilano o el correspondien-
te arilsilano o aralquilsilano y compuestos tales como hexa-
15 metildisilazano. En general, se prefieren los halotrialquil-
silanos, especialmente el trimetilclorosilano.

En el procedimiento anterior se emplea un derivado
N-acilante reactivo del ácido (IV). La elección del derivado
reactivo vendrá influenciada naturalmente por el carácter quími-
20 co de los sustituyentes en el ácido. Así, cuando el ácido
contiene solamente grupos ácidos estables, el haluro de áci-
do es el derivado N-acilante adecuado, preferiblemente el
cloruro de ácido.

25 Sin embargo, deben evitarse estos reactivos cuando
hay presente en el ácido (IV) un grupo ácido lábil. En estos
casos, el derivado N-acilante adecuado es un anhídrido mixto.
Para este fin son anhídridos mixtos especialmente convenientes
los anhídridos alcoxifórmicos.

30 Sin embargo, tanto con los agentes N-acilantes consti-
tuídos por cloruro de ácido como por anhídrido mixto hemos

1 encontrado que puede tener lugar cierta racemización. Para
reducir al mínimo esta racemización indeseable, preferimos
utilizar un éster activo como agente N-acilante. Estos éste-
res activos, por ejemplo el éster formado con 1-hidroxiben-
5 zotriazol o, preferiblemente, N-hidroxisuccinimida, pueden
ser preparados in situ por reacción del ácido con el com-
puesto hidroxilado apropiado, en presencia de una carbodi-
imida, preferiblemente dicitclohexilcarbodiimida.

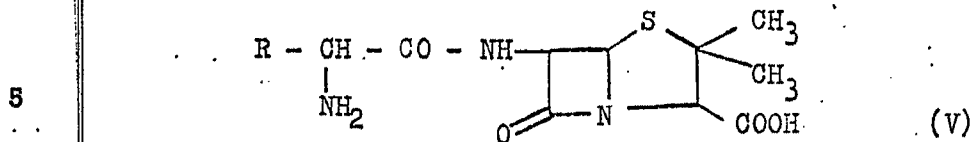
10 Otros derivados N-acilantes reactivos del ácido (II)
son el intermediario reactivo formado por reacción in situ
con una carbodiimida o un carbonildiimidazol, pero la biblio-
grafía sobre la preparación de penicilinas semisintéticas
contiene ejemplos de otros derivados de ácidos N-acilantes
reactivos adecuados para la copulación con el 6-APA.

15 Naturalmente, se sobreentiende que cuando se desea
un ácido libre del tipo (I) o una sal del mismo, puede ser
conveniente efectuar la reacción de acilación empleando un
éster de 6-APA y después separar el grupo éster. Viceversa,
si se requiere un éster, puede ser conveniente efectuar la
20 reacción de acilación empleando 6-APA o una sal del mismo y
después esterificar el ácido libre.

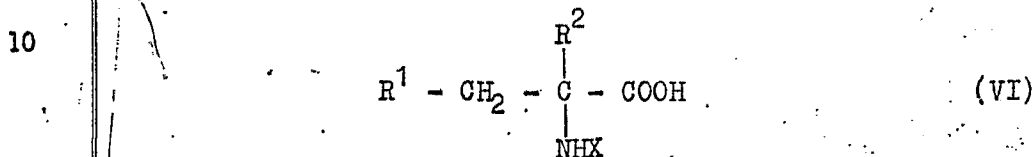
25 En el procedimiento anterior, si es necesario blo-
quear cualquier sustituyente reactivo del ácido (IV), se co-
nocen grupos de bloqueo químico convencionales. Así, si se
desea, cualquier grupo amino libre puede ser bloqueado por
conversión en grupos benciloxicarbonilamino o el grupo amino
puede ser bloqueado como grupo nitro que más tarde se con-
vierte en el grupo amino.

30 Los compuestos de esta invención también pueden ser
preparados por un procedimiento que consiste en hacer reac-

1 cionar un compuesto de fórmula (V) o una sal, éster o derivado silílico del mismo:



donde R es el definido en la fórmula (I) y donde cualquier sustituyente reactivo puede estar bloqueado, con un derivado N-acilante de un ácido de fórmula (VI):



15 donde R¹, R² y X son los definidos en la fórmula (I) y, si es necesario, efectuar una o más de las siguientes operaciones: (i) separar cualquier grupo sililo por hidrólisis o alcoholisis, (ii) convertir un compuesto éster en un ácido libre o una sal del mismo, (iii) convertir una sal en un ácido libre o un ácido libre en una sal, (iv) separar cualquier grupo de bloqueo para liberar el sustituyente funcional deseado y (v) convertir un compuesto ácido libre en un compuesto éster.

20

Las observaciones hechas anteriormente con respecto a los derivados silílicos, derivados N-acilantes o grupos de bloqueo, también son aplicables a este proceso.

25 Los compuestos intermedios de fórmula (II), donde R, R¹ y R² son los definidos al tratar de la fórmula (I) y X es hidrógeno, han sido descritos en nuestra solicitud de patente británica copendiente nº 21.203/73. Los compuestos intermedios de fórmula (II), donde R, R¹, R² y X son los definidos al tratar de la fórmula (I) y X es distinto de hidrógeno, son

30

1 compuestos nuevos y, por lo tanto, constituyen una caracte-
rística adicional de esta invención.

5 Los compuestos de esta invención son penicilinas de
amplio espectro, es decir, penicilinas que no sólo presen-
tan actividad contra las bacterias Gram-positivas sino tam-
bién contra un número de organismos Gram-negativos clínica-
mente importantes. Los compuestos preferidos de esta inven-
ción son activos contra organismos tan importantes como
10 Pseudomonas sp., contra los cuales la penicilina de amplio
espectro más conocida (ácido 6-[(D)- α -aminofenilacetamido]-
penicilánico - ampicilina) es normalmente inactiva.

15 Varios de los compuestos preferidos de esta invención
presentan un nivel de estabilidad a la β -lactamasa estafilo-
cócica superior a la de muchas penicilinas de amplio espec-
tro conocidas. Los compuestos preferidos de esta invención
no se combinan mucho con el suero y no son marcadamente inac-
tivados por el suero. También presentan buena solubilidad en
solución acuosa.

20 Las penicilinas de esta invención presentan la falta
característica de toxicidad de las penicilinas en general.
Pueden ser administradas por inyección parenteral o en algu-
nos casos por vía oral. La dosis diaria dependerá de la iden-
tidad de la penicilina y de la gravedad de la infección. Con
25 los compuestos preferidos de esta invención, una dosis diaria
media adecuada para un adulto estará comprendida entre 100 mg
y 500 mg. Una dosis única media para un adulto será de 20 mg
a 500 mg. Para la administración a los animales y seres hu-
manos, los compuestos generalmente se presentan en combina-
ción con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente
30 aceptables, del tipo utilizado en la formulación de compo-

1 siciones de penicilina.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

5 D- α -(D- β -fenil- α -sulfoaminopropionamido)fenilacetamidopeni-
cilanato dipotásico

Se tratan 5 milimoles de ácido D- α -(D- α -amino- β -fenil-
propionamido)fenilacetamidopenicilánico en 100 ml de dimetil-
formamida seca con 1,68 ml (12 milimoles) de trietilamina
y se agita hasta que se obtiene una solución transparente.

10 Se añaden poco a poco, a lo largo de 5 minutos y a la
temperatura ambiente, 0,96 g (12 milimoles) de un complejo
de trióxido de azufre-trimetilamina. Se continúa agitando
durante 3 horas. Se añade una solución de 2,73 g de 2-etil-
15 hexoato potásico (aproximadamente 15 milimoles) en 100 ml
de acetona, lo que produce la cristalización de un sólido
blanco. Después de diluir más con 200 ml de acetona, se fil-
tra el sólido, se lava con acetona y después se agita duran-
te 20 minutos con 500 ml de éter seco para garantizar la eli-
minación completa de la dimetilformamida. Se filtra el sólido,
20 se lava con éter seco y se transfiere rápidamente a un dese-
cador de vacío sobre pentóxido de fósforo para que se seque.

Rendimiento: 74,5 %.

25 ν_{\max} (Nujol): 3300, 3120, 1780, 1658, 1612, 1508,
1205 y 1035 cm^{-1} $\Delta[(D_2O)]$: 1,45 (6H, d,
gem-dimetilo), 2,7-3,1 (2H, m, PhCH_2CH)
4,17 (1H, s, protón C-3), 4,0-4,4 (1H,
m, PhCH_2CH), 5,2-5,5 (3H, m, β -lactamas,
30 PhCH), 7,1-7,5 (10H, 2s(ancho), aro-
máticos).

1

Ensayo con hidroxilamina: 89 %

Biocromatografía: $R_f = 0,15$.

EJEMPLO 2

D- α -(D-L- α -sulfoaminobutiramido)fenilacetamidopenicilinato
dipotásico

5

El compuesto del título se prepara a partir de ácido D- α -(DL- α -aminobutiramido)fenilacetamidopenicilánico por el método del Ejemplo 1.

Rendimiento: 98 %.

10

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3430, 1765, 1660, 1610, 1540, 1210, 1048,
700 y 622 cm^{-1} .

Ensayo con hidroxilamina: 77 %.

Biocromatografía: una zona a $R_f = 0,05$.

EJEMPLO 3

15

Acido de D- α -(DL- β -fenil- α -sulfaminopropionamido)fenilaceta
midopenicilamico de trietilamonio

El compuesto del título se prepara a partir de ácido D- α -(D,L- α -amino- β -fenilpropionamido)fenilacetamidopenicilánico por el método del Ejemplo 1; a excepción de que la reacción se lleva a cabo en dicloruro de metileno seco, se emplean 6 milimoles de complejo de trióxido de azufre-trimetilamina y el producto (el compuesto del título) cristaliza como sal de trietilamonio.

20

Rendimiento: 29,5 %.

25

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3430 (ancho), 3290, 1770, 1637, 1540,
1228, 1040, 750 y 701 cm^{-1} .

$\Delta[(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$: 1,15 (9H, t, $J = 7$ Hz, $\text{HN}^{\oplus}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1,45 (3H, s, gem metilo), 1,60 (3H, s, gem-metilo), ~ 3 (2H, m, $\text{PhCH}_2\text{CH}<$), 3,05 (6H, q, $J = 7$ Hz, $\text{HN}^{\oplus}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), ~ 4 (1H, m, $\text{PhCH}_2\text{CH}<$), 4,12 (1H, s,

30

1

protón C-3), 5,4 (2H, m, β -lactamas), 5,73 (1H, d, $J = 8$ Hz, $\text{PhCH} \leq$), $\sim 6,3$ (~ 6 H, señal ancha^{*}), 7,31 (10H, m, $\text{PhCH} \leq$, PhCH_2CH), 8,58 (1H, d, $J = 8$ Hz, $\text{PhCHNHCO}^{\text{**}}$), 9,24 (1H, d, $-\text{CONH}^{\text{*}}$).

5

* Separable con D_2O ,

** Solo lentamente separable con D_2O .

Ensayo con hidroxilamina: 60,8 %.

Biocromatografía: $R_f = 0,29$.

10

EJEMPLO 4

D- α -[D- α -sulfoamino-3-(3'-indolilpropionamido)]fenilacetamido
penicilinato disódico

15

Se tratan 2,67 g (0,005 moles) de ácido D- α -[D- α -amino-3-(3'-indolilpropionamido)]-fenilacetamidopenicilánico, con 1,68 ml de trietilamina en una mezcla de 100 ml de dicloruro de metileno y 20 ml de dimetilformamida y se agita a la temperatura ambiente hasta que se obtiene una solución transparente.

20

Se añaden en dos veces, a lo largo de 5 minutos, 1,68 g (0,012 moles) de complejo de trióxido de azufre-trimetilamina y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade una solución de 2,5 g de 2-etilhexoato sódico en 100 ml de acetona seca, precipitando un sólido gelatinoso blanco. Se añaden otros 100 ml de acetona y la solución se agita durante 10 minutos y después se filtra. El sólido pegajoso se transfiere rápidamente a 500 ml de éter y se agita durante 20 minutos. Se filtra el sólido y se lava bien con éter seco para dar un sólido blanco amorfo y fluído con un rendimiento del 80 %. El producto se mantiene en un desecador de vacío sobre pentóxido de fósforo durante

25

30

1 la noche.

Ensayo con hidroxilamina: 70,6 %.

Biocromatografía: $R_f = 0,20$, (R_f de la aminopenicilina de partida = 0,49).

5 ν_{\max} (KBr): bandas entre otras a: 3400 (ancha), 1785, 1690, 1600, 1615, 1510, 1400, 1220 y 1050 cm^{-1} .

10 $\Delta[(D_2O)]$: 1,45 (6H, m, gem-dimetilos), 3,05-3,40 (2H, m, CH_2 -indolilo), 4,12 (1H, s, protón C-3), 5,0-5,6 (3H, β -lactamas + α -protón), 7,0-7,8 (11H, m, protones aromáticos).

EJEMPLO 5

D- α -(D- α -sulfoamino- γ -metiltiobutiramido)fenilacetamidopenicilinato disódico

15 El compuesto del título se prepara a escala 2,5 milimolar a partir de ácido D- α -(D- α -amino- γ -metiltiobutiramido)fenilacetamidopenicilánico con un rendimiento del 90 %, por el método descrito para el Ejemplo 1.

El producto es un sólido amorfo blanco.

Biocromatografía: $R_f = 0,12$.

20 ν_{\max} (KBr): bandas intensas entre otras a: 3400 (ancha), 1785, 1686, 1655, 1610, 1510, 1220 y 1055 cm^{-1} .

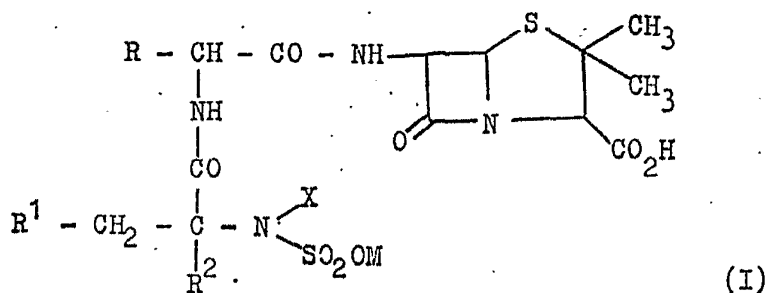
25 $\Delta[(D_2O)]$: 1,45 (3H, s, gem-metilo), 1,50 (3H, s, gem-metilo), 1,8-2,2 (2H, m, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,1 (3H, s, $\text{CH}_3\text{S-}$), 2,5-2,85 (2H, m, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$), 4,22 (1H, s, protón C-3), 5,51 (2H, m, protones de β -lactama), 7,44 (5H, s, aromáticos).

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

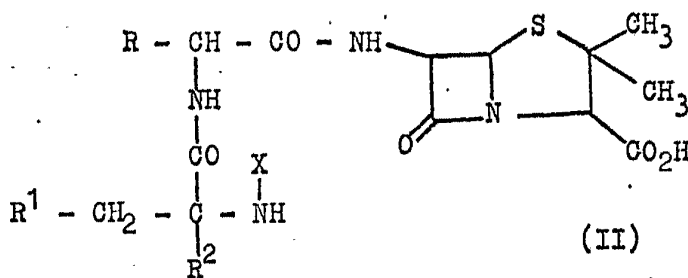
30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de penicilina, de fórmula (I):



10 donde R es fenilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, nitro, alcoxi C₁ a C₃ o amino), 2-tienilo, 3-tienilo, cicloalquilo C₃ a C₇, cicloalqueno C₃ a C₇ o alquilo C₁ a C₄; R¹ es hidrógeno o un grupo orgánico que contiene hasta 20 átomos de carbono; R² es hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₃; X es hidrógeno o un sustituyente no funcional y M es hidrógeno o un ión formador de sal farmacéuticamente aceptable; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster del mismo:



25 donde R, R¹, R² y X son los definidos para la fórmula (I), con trióxido de azufre, que opcionalmente puede estar en forma de complejo y después, si se desea, hacer reaccionar el compuesto así formado donde M es hidrógeno con una base para formar un compuesto de fórmula (I) donde M es un ión

30

1 formador de sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde el trióxido de azufre se encuentra en forma de un complejo con una
5 amina.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde la amina es trimetilamina.

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde R¹ es hidrógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre hidroxilo, halógeno, nitro, alcoxi C₁ a C₃ o amino), alquilo C₁ a C₆, cicloalquilo C₃ a C₆, cicloalqueno C₅ a C₇, alcoxi C₁ a C₆, alcoximetilo C₁ a C₆, alquiltio C₁ a C₆, alquil(C₁ a C₆)tiometilo, carbamoilo, carbamoilmetilo, ureido, ureidometilo, 2-ureidometilo, acetoxi, fenoxi, benciloxi, 2-tienilo, 3-tienilo, indol-3-ilo o 1H-imidazo-5-ilo y X es hidrógeno o fenilo (opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo C₁ a C₄)
15 o bencilo.

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde R es fenilo, 4-hidroxifenilo o 3-tienilo.

6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde R¹ es fenilo, 4-hidroxifenilo, indol-3-ilo o 1H-imidazol-5-ilo.
25

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde R² es hidrógeno.
30

1

8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde X es hidrógeno.

5

9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde el átomo de carbono al que está unido el grupo R se encuentra en la configuración D.

10

10. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde el átomo de carbono al que está unido el grupo R² se encuentra en la configuración D.

15

11. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de los compuestos:

ácido D- α -(D- β -fenil- α -sulfoaminopropionamido)fenilacetamidopenicilánico,

ácido D- α -(DL- α -sulfoaminobutiramido)fenilacetamidopenicilánico,

ácido D- α -(DL- β -fenil- α -sulfoaminopropionamido)fenilacetamidopenicilánico,

20

ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -4-hidroxifenilpropionamido)fenilacetamidopenicilánico,

ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -4-hidroxifenilpropionamido)-4-hidroxifenilacetamidopenicilánico,

25

ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -indol-3-ilpropionamido)fenilacetamidopenicilánico,

ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -indol-3-ilpropionamido)-4-hidroxifenilacetamidopenicilánico,

30

ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -1H-imidazol-5-ilpropionamido)fenilacetamidopenicilánico,

- 1 ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -1H-imidazol-5-ilpropionamido)-
4-hidroxifenilacetamidopenicilánico,
ácido D- α -(D- α -sulfoamino- γ -metiltiobutiramido)fenilaceta-
midopenicilánico,
5 ácido D- α -(D- α -sulfoamino- γ -metiltiobutiramido)-4-hidroxi-
fenilacetamidopenicilánico,
ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -carbamoilproionamido)-4-hidroxi-
fenilacetamidopenicilánico,
ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -3-ureidopropilacetamido)fenil-
10 acetamidopenicilánico,
ácido D- α -(D- α -sulfoamino- α -3-ureidopropilacetamido)-4-hidro-
xifenilacetamidopenicilánico,
ácido D- α -(D- α -sulfoaminopropionamido)fenilacetamidopenici-
lánico,
15 ácido D- α -(D- α -sulfoaminopropionamido)-4-hidroxifenilaceta-
midopenicilánico y
ácido D- α -(D- α -sulfoamino- β -fenilpropionamido)-4-hidroxi-
fenilacetamidopenicilánico.

20 12. 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 PENICILINA.

25

30

