

B 7545 Case P.C.
5025-Series II LH
(SDG) - Case II



362138

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C</u> <u>07</u>
CLASE <u>C</u> _____

para solicitar **PATENTE DE INVENCION** por **20 años**

a nombre de **CHAS PFIZER & CO. INC.**

entidad ~~de nacionalidad~~ norteamericana

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

por: **"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
DERIVADOS DE CETENO" (Clase Internacional 007c)**



Nuevas penicilinas y procedimiento para su preparación.

5 Extracto de la descripción.— Se describen --
arilcloro (y bromo) carbonil cetenas, ésteres de aril carboxi cetenas y ésteres fenílicos arilcarbatiólicos deriva
dos de éstos, métodos para su preparación, y la utiliza-
ción de los ésteres en calidad de agentes acilantes para
la producción de ésteres de derivados alfa-carboxi y alfa
-carbatiol-aril acetílicos de ácido 6-aminopenicilánico -
10 y, por hidrólisis, los correspondientes derivados ácidos.

15 Fundamento del invento.— Este invento se re-
fiere a una serie de nuevos derivados de arilcarboxiacete
nas, a métodos para su preparación, y a su utilización en
calidad de compuestos intermedios para síntesis ulterior.
Más particularmente, se refiere a una serie de nuevas --
aril-clorocarbonilcetenas y a los correspondientes análo-
gos de bromo; a nuevos ésteres de arilcarboxi- y arilcar
batiol-cetenas derivados de estos, a la utilización de --
20 los ésteres en calidad de nuevos agentes acilantes para -
la acilación de aminas tales como ácido 6-amino-penicilá-
nico, y a las nuevas acilaminas producidas de esta mane-
ra.

25 La producción de cetenas a partir de derivados
de ácido malónico está descrita en la bibliografía, Stau-
dinger, Helv. Chim. Acta 8, 306 (1925), por ejemplo, pre-
paró una serie de dialcohol-cetenas de bajo peso molecu--
lar por la descomposición térmica de anhídridos malónicos
sustituídos por di(alcoholo inferior). En una modifica-
30 ción de este método, utilizando anhídridos mixtos prepara



dos a partir de ácidos malónicos disustituídos y difenil
cetena, Staudinger y otros, *Ibid*, 6, 291 (1923) y *Ber.* --
46, 3539 (1913) prepararon diversos cetenas disustituídas
por descomposición térmica. Todavía otro método compren-
de la deshalogenación de halogenuros de alfa-halo-acilo -
con zinc (Staudinger, *Ann* 356, 71 (1907); 380, 298 - -
(1911)). Por extensión de esta reacción, Staudinger y --
otros, *Ber.* 42, 4908 (1909) prepararon etil-carboetoxi-ce-
tena por la deshalogenación de malonato de dietil-alfa-
bromo-alfa-etilo. Otro método, la descomposición de dia-
zocetonas, se ha utilizado para preparar ciertas diaril -
cetenas (Smith y otros, *Org. Syntheses*, 20, 47, 1940; --
Gilman y otros, *Rec. Trav. chim.*, 48, 464, 1929). Tam- -
bién es conocido que ciertos cloruros de acetilo disusti-
tuídos experimentan deshidrohalogenación bajo la influen-
cia de aminas terciarias para formar ceto-cetenas. Sin -
embargo, resulta que este método está limitado a la prepa-
ración de ciertas aril cetenas y ceto-cetenas de alto pe-
so molecular, todas las cuales son relativamente resisten-
tes a la dimerización (Staudinger y otros, *Ber.* 41, 594,
1908).

La reacción de ácido fenil-malónico con penta-
cloruro de fósforo (proporción molar 1:2) en solución --
etérea está citada por Sorn y otros (*Collection Czechos-
lov. Chem. Communs.* 20, 593-6, 1955) para producir cloru-
ro de fenil-malonilo. Los mismos autores indican (*loc. -
cit.*) que cuando la reacción se conduce en la ausencia de
un disolvente a la temperatura de reflujo, se produce clo-
ruro de fenilcloromalono. Ambos productos son aisla-
dos por destilación en vacío.



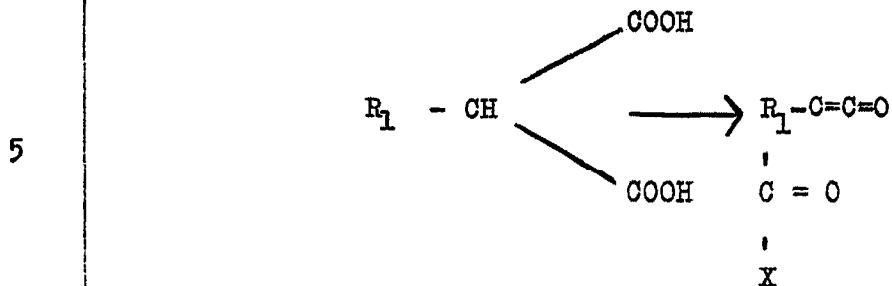
La preparación de ésteres de alcohol inferior de fenilcarboxicetas por descomposición térmica de diazoceto-ésteres ha sido descrita por Staudinger y otros -- (Ber. 49, 2522, 1916). Sin embargo, el método utilizado por Staudinger es bastante complejo y da como resultado, --
5 sobre una base global, rendimientos bastante malos. El -- procedimiento del presente invento para producir dichos -- ésteres, por el contrario, es simple y produce rendimien- tos satisfactorios.

10 La utilización de cetas en calidad de agentes acetilantes es bien conocida en el ramo. La acilación -- de grupos amino por medio de anhídridos de ácido simples o mixtos, halogenuros de ácido, azidas de ácido, beta-tiol-
-acetonas, enoles acilados y ácidos carboxílicos con car-
15 bodiimidias también es conocida en el ramo (Sheehan, paten- te USA 3.159.617, 1 de diciembre de 1.964). Sin embargo, la introducción de grupos alfa-carboxiarilacetilo en el -- ácido 6-aminopenicilánico ha estado limitada, hasta aho-
-ra, a la utilización de un anhídrido simple o mixto, de --
20 un halogenuro de ácido de un ácido aril-malónico o de un éster de ácido aril malónico en calidad de agente acilante (patente USA 3.142.673, patente británica 1.004.670).

Resumen del invento.-- Se ha encontrado ahora
25 de manera inesperada que se pueden preparar fácilmente -- una variedad de aril clorocarbonil cetas y los corres-
-pondientes análogos de bromo, por la reacción de ácidos -- aril malónicos con un agente halogenante, seguido por des-
tilación en vacío del producto de reacción así formado. --
30 El procedimiento y los compuestos producidos están resumi



dos por la reacción



10 en que R_1 , citado generalmente aquí como un grupo arilo, está seleccionado del grupo que consiste en tienilo, furilo, piridilo, fenilo, y fenilo sustituido, en que el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en alcoholo inferior, cloro, bromo, alcoxi inferior, di(alcoholo inferior)-amino y trifluorometilo, y X está seleccionado del grupo que consiste en cloro y bromo.

15 El procedimiento de este invento, a la vista -- de las enseñanzas de Som y otros (loc. cit.) de que el -- cloruro de fenil-malonilo y el cloruro de fenilcloromalonilo se obtienen por la reacción de pentacloruro de fósforo sobre ácido fenilmalónico en la presencia de un disolvente y los productos son recuperados por destilación en vacio, es máximamente sorprendente e inesperado. La repetición del procedimiento de Som y otros para producir --

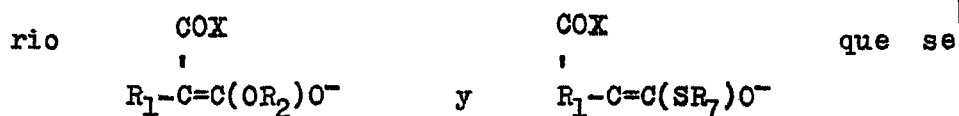
20 cloruro de fenilmalonilo se ha encontrado que produce fenilclorocarbonilcetena en lugar de cloruro de fenilmalonilo. La existencia del compuesto de cetena fué completamente ignorada por Som y otros.

25 El procedimiento, en general, comprende hacer --



reaccionar un ácido malónico sustituido por arilo con un agente halogenante seleccionado del grupo que consiste -- en $P(X)_5$, $P(X)_3$, $PO(X)_3$ y $SO(X)_2$ en que X es tal como se define anteriormente, a una temperatura desde aproximadamente 0° C hasta aproximadamente 50° C. El dihalogenuro así producido es descompuesto térmicamente a aproximadamente 80-100° C para proporcionar la arilhalocarbonilceten5 tena.

Los arilhalocarbonilcetenas exhiben una doble -- funcionalidad y reaccionan tanto como halogenuros de ácido como en calidad de cetenas. Por lo tanto, son valiosos en calidad de compuestos intermedios para síntesis ulterior. Los alcoholes (R_2-OH) y tiofenoles (R_7SH), -- por ejemplo, reaccionan con las arilhalocarbonilcetenas a baja temperatura, por ejemplo desde aproximadamente -70°C hasta aproximadamente 30° C, para producir los correspondientes ésteres de arilcarboxicetenas y arilcarbatiolcetenas que son útiles en calidad de agentes acilantes. Resulta que la reacción tiene lugar en primer lugar con el grupo cetena para formar un compuesto intermedio transito



reordena con eliminación de halogenuro de hidrogeno para formar los ésteres de arilcarboxicetena y arilcarbatiolceten25 tena.

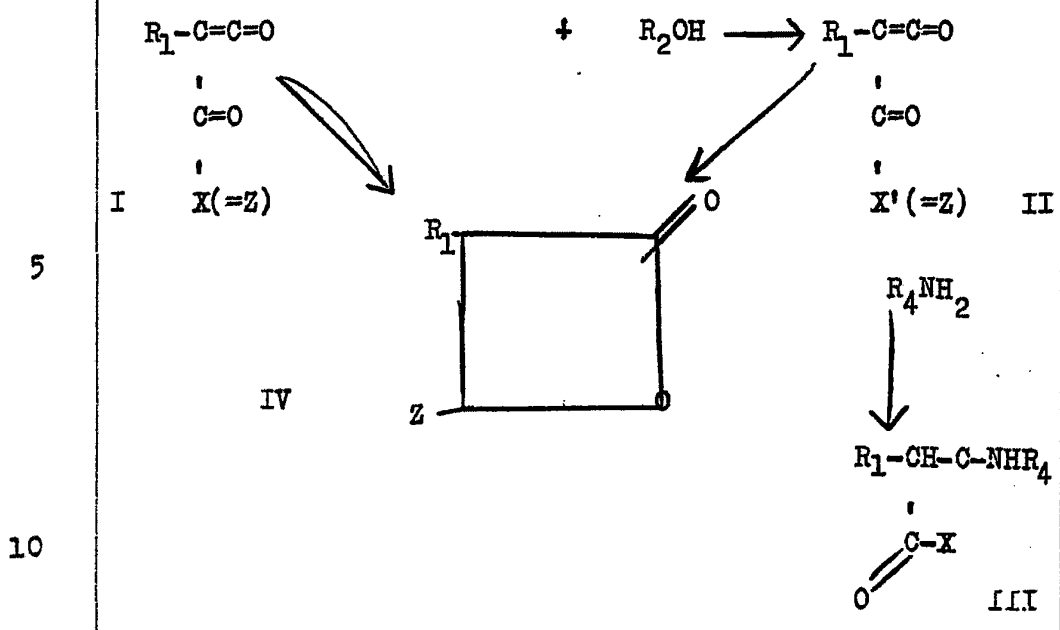
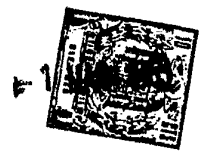
Los nuevos ésteres de arilcarboxicetena y de -- arilcarbatiol-cetena de este invento son especialmente valiosos como agentes para la acilación de amidas con producción de ésteres de alfa-carbatiol- y alfa-carboxi-alfa



-arilacetil-aminas. Son particularmente útiles para la acilación de aminas tales como ácido 6-aminopenicilánico para la producción de agentes antibacterianos conocidos y nuevos. Los métodos de la técnica anterior para introducir grupos alfa-carboxi-arilacetilo en compuestos amínicos tales como ácido 6-aminopenicilánico han utilizado anhídridos de ácido, mixtos o simples, o halogenuros de ácido de ácidos arilmalónicos. La utilización de los agentes acilantes anteriores requiere extremado cuidado durante la reacción y etapas de recuperación con el fin de obtener rendimientos satisfactorios y evitar descarboxilación del grupo carboxi. Los agentes acilantes de este invento, por otra parte, reaccionan de manera fácil y rápida con aminas a bajas temperaturas, y no producen subproductos indeseables.

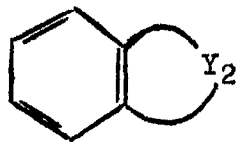
Los halogenuros y ésteres de ácido de las arilcarboxicetas forman 3-aril sustituido-2-oxo-oxetenos (1,3-epoxipropenos) en solución. Estos compuestos reaccionan de una manera análoga a la de los compuestos de los que se derivan.

Las anteriores reacciones están resumidas en la siguiente sucesión:



15 en que R_1 y X son tal como se ha definido anteriormente; X' está seleccionado del grupo que consiste en OR_2 y SR_7 en que R_2 está seleccionado del grupo que consiste en fe-
 20 nilo y fenilo sustituido en que el sustituyente está se-
 leccionado del grupo que consiste en al menos uno de los
 grupos cloro, bromo, fluoro, alcoholo inferior, alcoxi in-
 25 ferior, alcanilo inferior, carboalcoxi inferior, nitro,
 y di-(alcoholo inferior) amino; furilo, quinoleilo, qui-
 noleilo sustituido por metilo, fenazinilo, 9,10-antra-qui-
 nonilo; fenantrenoquinonilo, antracenoilo, fenantrilo, --
 (1,3-benzodiazolilo), 3-(2-metil-4-pironilo), 3-(4-pironi-
 lo) y N-(metilpiridilo);

30



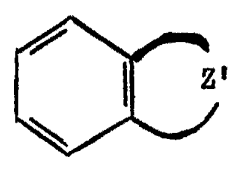
5

en que Y₂ está seleccionado del grupo que consiste en

10

- CH=CH-O-
- CH=CH-S-
- CH₂-CH₂-S-
- CH=N-CH=CH-
- CH=CH-CH=CH-
- C(O)-CH=CH-C(O)- y
- C(O)-C(O)-CH=CH-;

15



20

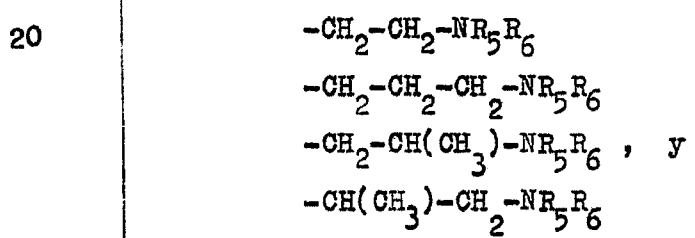
en que Z' es alcoholeno inferior y está seleccionado del grupo que consiste en -(CH₂)₃- y -(CH₂)₄- y sus derivados sustituidos en que el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en metilo, cloro y bromo; bencilo y bencilo sustituido en que el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo, fluoro, alcoholo inferior, alcoxi inferior, alcanolio inferior, carb(olcoxi inferior), nitro y di(alcoholo inferior)-amino; ftalimidometilo; benzohidrilo; tritilo; colesterolo, alquenilo que tiene hasta 8 átomos de carbono; alquenilo --

25

30



que tiene hasta 8 átomos de carbono; (1-indanil)metilo, (2-indanil)metilo, furilmetilo, piridilmetilo, (2-pirrolidono)metilo; (4-imidazolil)metilo; \sphericalangle 2,2-di(alcoholo inferior)-1,3-dioxolon-4-il/metilcicloalcoholo y cicloalcoholo sustituido por(alcoholo inferior) que tiene 3 a 7 átomos de carbono en el resto cicloalcoholo; biciclo \sphericalangle 4.4.0/decilo; tujilo; fenchilo; isofenchilo; 7-adamantaniol; ac-indanilo y sus derivados sustituidos en que el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en metilo, cloro y bromo; ac-tetrahidronaftilo y sus derivados sustituidos en que el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en metilo, cloro y bromo; alcoholo y alcoholo inferior sustituido en que el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en al menos uno de los grupos cloro, bromo, fluoro, nitro, carbo(alcoxi inferior), alcanoil inferior, alcoxi inferior y ciano, (alcoholo inferior)mercapto, (alcoholo inferior)sulfinilo, (alcoholo inferior)sulfonilo,



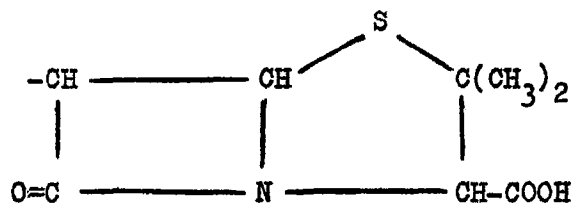
25 en que $-\text{NR}_5\text{R}_6$ está seleccionado del grupo que consiste en

$-\text{NH}(\text{alcanoil inferior}), -\text{N} \begin{cases} (\text{alcoholo inferior}) \\ (\text{alcoholo inferior}) \end{cases}$ en -

30 que los grupos (alcoholo inferior) pueden ser iguales o diferentes; y $-\text{N}(\text{alcoholo inferior})$ anilino; y $-(\text{alcoholo inferior})$

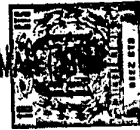


no inferior)-Y₁ en que (alcoholeno inferior) contiene de
 1 a 3 átomos de carbono; e Y₁ está seleccionado del grupo
 que consiste en azetidino, aziridino, pirrolidino, piperi-
 dino, morfolino, tiomorfolino, N-(alcoholo inferior) pipe-
 5 razino, pirrolo, imidazolo, 2-imidazolino, 2,5-dimetilpi-
 rrolidino, 1,4,5,6-tetrahidropiridimino, 4-metilpiperidi-
 no y 2,6-dimetilpiperidino; y R₇ está seleccionado del --
 grupo que consiste en fenilo y fenilo mono- di- y tri-sug-
 tituído en que el sustituyente está seleccionado del gru-
 10 po que consiste en al menos un grupo cloro, bromo, fluo-
 ro, alcoholo inferior, alcoxi inferior y trifluorometilo,
 con la condición de que solo puede estar sustituida una -
 de las posiciones orto con relación al grupo tio del res-
 to fenilo; y R₄ es



De los grupos alcoholo inferior, alcoxi infe-
 rior, alcanilo inferior y carboalcoxi (inferior), se pre-
 fieren los que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en los -
 25 restos alcoholo, alcoxi y alcanilo, ya que los reaccio-
 nantes que llevan dichos grupos están más fácilmente dispo-
 nibles que los requeridos para los grupos que tienen un -
 mayor número de átomos de carbono.

También están incluidas dentro del alcance de -



este invento las sales farmacéuticamente aceptables de --
los nuevos compuestos de fórmula III en que uno o los dos
grupos ácidos están implicados en la formación de sal. --
Sales tales como las sales de sodio, potasio, calcio, mag
5 nesio, amonio y amonio sustituido, por ejemplo procaína,
dibencilamina, N,N'-dibenciletilenodiamina, N,N'-bis(des-
hidroabietil)etilenodiamina, l-efenamina, N-etilpiperidi-
na, N-bencil-beta-fenetilamina, trialcohilaminas, inclu--
yendo trietilamina, así como sales con otras aminas que --
10 han sido utilizadas para formar sales con bencilpenicili-
na, son útiles para la preparación de composiciones farma-
ceuticamente aceptables de estos valiosos antibióticos.

Descripción detallada del invento.-- La pro--
15 ducción de arilcloro (y bromo) carbonil cetenas compren-
de la reacción de un ácido aril malónico con un agente ha-
logenante seleccionado del grupo que consiste en $P(X)_5$, --
 $P(X)_3$, $PO(X)_3$ y $SO(X)_2$ en que X es tal como se define an-
teriormente a temperaturas que oscilan desde aproximada--
20 mente 0° C hasta aproximadamente 50° C durante periodos --
que oscilan entre aproximadamente una hora y aproxima-
mente 10 horas. La reacción se conduce en la presencia --
de un sistema disolvente, preferiblemente un sistema di-
solvente inerte para la reacción. Disolventes apropiados
25 son dialcohol éteres, por ejemplo dietil éter, dipropil -
éter, mono- y di-metil éteres de etilen glicol y propilén
glicol, cloruro de metileno y cloroformo.

El periodo de reacción depende, desde luego, de
la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reac-
30 cionantes. Sin embargo, para una combinación dada de --



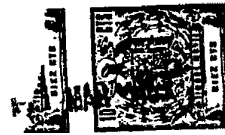
reaccionantes, las temperaturas más bajas requieren periodos de reacción más largos que las temperaturas más altas.

5 Las proporciones molares de reaccionantes, es decir ácido aril-malónico y agente halogenante, pueden variar ampliamente, por ejemplo pueden ser hasta de 1:10 ó mayores, pero para obtener rendimientos satisfactorios deberán ser al menos estequiométricas. En la práctica real se prefiere la proporción estequiométrica de reaccionantes.

10 Los reaccionantes pueden ser añadidos de una sola vez o separadamente. Si se añaden separadamente, el orden de adición no es crítico. Sin embargo, parece que la reacción es más fácil y está sometida a menos reacciones secundarias, tal como se evidencia por el color de la mezcla de reacción, particularmente después de destilación, cuando el ácido aril-malónico es añadido al agente halogenante. La mezcla de reacción, bajo dichas condiciones, generalmente vira desde un color amarillo a un color rojo. La mezcla de reacción, por adición inversa, es decir la adición de agente halogenante al ácido arilmalónico, vira desde amarillo a negro.

25 Los productos de arilhalocarbonil cetena son aislados desde la reacción por destilación en vacío. A causa de su gran reactividad son almacenados generalmente bajo una atmósfera de nitrógeno a bajas temperaturas y en la ausencia de luz.

30 La reacción de las arilhalocarbonilcetas con alcoholes y tiofenoles se conduce en una proporción molar 1:1, a una temperatura desde aproximadamente -70° C hasta



aproximadamente 30° C, cuando se desea la conversión de la arilhalocarbonil cetena en un éster de cetena. Un disolvente inerte para la reacción, tal como éter etílico, éter metílico, dioxano, cloruro de metileno, cloroformo, se utiliza deseablemente para permitir mejor mezclado y control de la reacción. La utilización de una proporción molar mayor de 1:1 de arilhalocarbonil cetena a alcohol o tiofenol a temperaturas por encima de 30° C produce diésteres de ácido malónico. Por ejemplo, cuando se utilizan dos moles de alcohol por cada mol de aril-halocarbonilcetona, se produce el correspondiente diéster del ácido aril-malónico. Se obtienen semiamidas de ésteres de ácido arilmalónico haciendo reaccionar las arilhalocarbonil cetenas con un alcohol seguido por reacción del éster de arilcarboxicetena resultantes con una amina primaria o secundaria, tal como se describe aquí. No es necesario el aislamiento del éster intermedio. Se puede utilizar una amina terciaria en calidad de aceptador de ácido para eliminar el halogenuro de hidrógeno producido durante la formación del éster.

Los ésteres de arilcarboxi- y arilcarbatiol-cetena producidos tal como se describen anteriormente, son excelentes agentes acilantes particularmente apropiados para la acilación de aminas con el fin de producir alfa-carbatiol- y alfa-carboxi-arilacetilaminas. Son especialmente valiosos como agentes para la acilación de ácido 6-aminopenicilánico. Muchos de los compuestos de ésteres de penicilina de este invento exhiben absorción mejorada por administración oral con relación a la producida por los correspondientes formas de ácido libre o sal de metal alcalino. Por lo tanto, representan formas de dosificación convenientes y eficaces de las alfa-carbatiol- y alfa-car



boxi-arilpenicilinas.

Adicionalmente, muchos de los ésteres aquí descritos, aunque son inactivos o tienen una actividad relativamente baja contra organismos gram-negativos por si mismos, son metabolizados para formar el ácido afín, es decir alfa-carboxibencilpenicilina, cuando son inyectados parenteralmente en el animal, incluyendo en el cuerpo humano. La conversión metabólica de dichos ésteres en el ácido afín se realiza a una velocidad tal que proporciona una concentración eficaz prolongada del ácido afín en el cuerpo animal. En efecto, dichos ésteres actúan como mantenciales de liberación retardada para el ácido afín. A este respecto son especialmente útiles los compuestos en que el grupo éster es $-COOCH_2CH_2Y$ en que Y_1 es un grupo básico tal como di(alcoholo inferior) amino, pirrolo, piperolidino, piperidino, ftalimido, imidazolino y diisopropilamino; y aquellos en que el grupo éster ($-COOR_3$) contiene un átomo de carbono terciario, tal como ter-butilo, tritilo y 2-naftilo.

La acilación de ácido 6-aminopenicilámico se conduce a una temperatura desde aproximadamente $-70^{\circ}C$ hasta aproximadamente $50^{\circ}C$ y preferiblemente a una temperatura desde aproximadamente $0^{\circ}C$ hasta aproximadamente $-30^{\circ}C$. El periodo de reacción es generalmente desde unos pocos minutos hasta aproximadamente 5 horas. Se utiliza generalmente un disolvente inerte para la reacción tal como acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, metilisoobutilcetona, cloroformo o cloruro de metileno, para facilitar la agitación y el control de temperatura. Se ha encontrado especialmente conveniente formar en primer lugar



el éster de arilcarboxi- o arilcarbottiol-cetena tal como se describe anteriormente, y utilizar la mezcla de reacción, sin aislamiento del éster de cetena, directamente en la reacción de acilación de amina. En dichos casos, se utiliza una base orgánica, es decir una amina terciaria, tal como trietilamina u otra trialcoholamina, preferiblemente una tri(alcoholo inferior) amina para eliminar el halogenuro de hidrógeno producido en la formación del éster de cetena. Desde un punto de vista práctico, se utiliza el ácido 6-aminopenicilámico en forma de su sal de trietilamina. Por esta razón, el cloruro de metileno es un disolvente preferido ya que la sal de trietilamina es fácilmente soluble en él. Las sales de sodio o de potasio del ácido 6-aminopenicilámico pueden ser utilizadas también, pero la sal preferida es la sal de trietilamina a causa de su mayor solubilidad en los sistemas disolventes utilizados. Un exceso de la amina que ha de ser acilada puede utilizarse, desde luego, en calidad de aceptador de ácido, pero se evita generalmente, no solo por razones económicas sino también para evitar la posible amonólisis del grupo éster. La reacción se conduce deseablemente bajo una atmósfera de nitrógeno.

La reacción de N-acilación puede conducirse también en solución acuosa neutra o alcalina, aprovechando la más lenta velocidad de reacción de los ésteres de arilcarboxi- o arilcarbottiol-cetena con agua en niveles de pH neutro o alcalino en comparación con la velocidad de reacción con el grupo amino. La reacción se conduce a temperaturas que oscilan desde justamente por encima del



punto de congelación del sistema acuoso hasta aproximadamente 50° C, y preferiblemente desde aproximadamente 0° C hasta aproximadamente 20° C. Para permitir alcanzar bajas temperaturas y para facilitar la reacción, es ventajoso emplear un sistema disolvente mixto, es decir agua más un disolvente orgánico inerte para la reacción miscible con agua, tal como dioxano o tetrahidrofurano. El éster de cetena es utilizado, desde luego, deseablemente, en forma de una solución en el mismo disolvente inerte para la reacción y es añadido preferiblemente a la solución acuosa del ácido 6-aminopenicilámico.

Los productos acilados son aislados por métodos convencionales. Un método típico comprende, por ejemplo, evaporar la mezcla de reacción hasta sequedad bajo presión reducida, disolver el residuo en tampón de citrato (pH 5,5) y extraer el producto desde éste con cloroformo. Los extractos cloroformicos son lavados con tampón de citrato (pH 5,5), son secados con sulfato de sodio anhidro y son evaporados hasta sequedad. En otro método, que es valioso para el aislamiento de productos de acilación solamente solubles en cloruro de metileno, o cloroformo, se sigue el anterior método pero utilizando n-butanol en calidad de agente extractor en lugar de cloroformo. El producto que queda después de eliminar el disolvente de n-butanol por evaporación en triturado con éter para producir un sólido amorfo.

Todavía en otro método, esencialmente una variante de los anteriores métodos, se utiliza bicarbonato de sodio saturado (o bicarbonato de potasio) en lugar del



tampón de citrato. Desde luego, este método produce la sal de sodio (o de potasio) del producto de acilación. Si es necesario, para obtener un producto sólido, la sal es triturada con éter.

5 Todavía en otro método, el residuo que queda --
después de eliminar los compuestos volátiles desde la mezcla de reacción es recogido en agua a un pH desde aproximadamente 2,3 a 2,9, usualmente aproximadamente a pH 2,7 y la forma de ácido libre del producto de acilación extraído de la solución ácida con cloroformo, éter, n-butanol y otros disolventes apropiados. El extracto clorofórmico, etéreo o n-butanólico es lavado a continuación con ácido acuoso (pH 2,3-2,9) y el producto es recuperado por
10 liofilización o por conversión en una sal insoluble en disolvente, tal como por neutralización con una solución --
15 n-butanólica de 2-etilhexano-ato de sodio o de potasio.

Los ésteres son convertidos por métodos conocidos en los correspondientes ácidos; por ejemplo, cuando R_2 es bencilo o un grupo bencilo sustituido, su eliminación se logra por hidrogenación catalítica en un disolvente
20 inerte para la reacción tal como agua, etanol, dioxano, a un pH desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 9 y a aproximadamente la presión atmosférica y la temperatura ambiente. Catalizadores predilectos son platino, rodio,
25 níquel y paladio. Cuando R_2 es distinto de bencilo o de bencilo sustituido, su eliminación se efectúa por tratamiento con ácido débil o enzimáticamente con una esterasa tal como un compuesto homogeneizado de hígado.

30 Cuando se desea la preparación de la forma de ácido libre de las penicilinas aquí descritas, los grupos



éster preferidos son aquellos en que R₂ es tritilo, ter-
butilo y beta-diisopropilaminoetilo. Estos grupos son --
eliminados fácilmente por tratamiento ácido suave dando --
como resultado rendimientos satisfactorios de las formas
5 ácidas deseadas en las penicilinas.

Los productos valiosos de este invento son nota-
blemente eficaces para tratar un número de infecciones --
susceptibles gram-positivas y gram-negativas en animales,
incluyendo el hombre. Se pueden emplear para este fin --
10 los materiales puros o sus mezclas con otros antibióticos.
Pueden ser administrados solos o en combinación con un ve-
hículo farmacéutico seleccionados sobre la base de la vía
de administración escogida y de la practica farmacéutica
normal. Por ejemplo, pueden ser administrados oralmente
15 en la forma de tabletas que contienen excipientes tales --
como almidón, lactosa, ciertos tipos de arcilla, etc., o
en cápsulas solas o en mezcla con los mismos excipientes
o excipientes equivalentes. También pueden ser adminis-
trados oralmente en la forma de elixires o suspensiones --
20 orales que pueden contener agentes saporíferos o coloran-
tes, o pueden ser inyectados parenteralmente, es decir, --
por ejemplo, intramuscularmente o subcutáneamente. Para
la administración parenteral son utilizados de la mejor --
manera en la forma de una solución acuosa estéril que pue-
25 de ser acuosa tal como agua, solución salina isotónica,--
dextrosa isotónica, solución de Ringer, o no acuosa tal --
como aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón,
aceite de cacahuete , maiz, sésamo) y otros vehículos no
acuosos que no interfirieran con la eficacia terapéutica --
30 de la preparación y que no son tóxicos en el volumen o --



proporción utilizados (glicerina, propilenglicol, sorbitol). Adicionalmente, se pueden producir composiciones apropiadas para preparación extemporanea de soluciones antes de la administración. Dichas composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo propilenglicol, carbonato de dietilo, glicerina, sorbitol, etc.; agentes tampón así como anestésicos locales y sales inorgánicas para proporcionar propiedades farmacológicas deseables.

Los niveles de dosis oral y parenteral para los compuestos aquí descritos son, en general, del orden de hasta 200 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal por día, respectivamente.

Los espectros antimicrobianos de varios ésteres de alfa-carboxibencilpenicilinas contra Staphylococcus aureus y Escherichia coli están representados a continuación. Los ensayos se realizaron bajo condiciones normalizadas, en que un caldo de cultivo nutriente que contenía diversas concentraciones del material de ensayo fué sembrado con el organismo particular especificado, y se observó y registró la concentración mínima (CIM) con la que dejó de tener lugar el crecimiento de cada organismo. Los materiales de ensayo tenían las siguientes fórmulas y fueron ensayados en forma de sus sales de sodio o de potasio. La bencilpenicilina (sal de potasio), cuando fué ensayada de esta manera, dió valores de 0,156, y mayor de 100 frente a S. aureus y Escherichia coli, respectivamente.



TABLA I - Espectros (in vitro)

	<u>R₂</u>	<u>S. aureus</u>	<u>E. Coli</u>
5	1-naftilo	0,39	6,25
	5-(1,3-benzodioxolilo)	3,12	25
	2-naftilo	1,56	12,5
	6-quinoleilo	1,56	50
	3-(2-metil-4-pironilo)	0,78	50
10	H	1,25	3,12
	fenilo	3,12	25
	Orto-metilfenilo	0,78	12,5
	meta-metilfenilo	0,78	6,25
	para-metilfenilo	0,39	6,25
15	orto-etilfenilo	0,39	25
	orto-isopropilfenilo	0,39	12,5
	orto-formilfenilo	1,56	25
	orto-acetilfenilo	50	>200
	para-acetilfenilo	25	>200
20	orto-nitrofenilo	25	>200
	2,3-dimetilfenilo	0,78	50
	3,4-dimetilfenilo	0,78	25
	2,3-dimetoxifenilo	1,56	50
	2-cloro-5-metilfenilo	3,12	3,12
25	4-cloro-3-metilfenilo	1,56	1,56
	2-cloro-3,5-dimetilfenilo	1,56	1,56
	2-cloro-3,4-dimetilfenilo	1,56	3,12
	2-cloro-4,5-dimetilfenilo	0,39	0,39
	4-cloro-2,3-dimetilfenilo	0,19	0,19
30	4-cloro-2,5-dimetilfenilo	0,19	0,39

	<u>R₂</u>	<u>S. aureus</u>	<u>E. coli</u>
	4-cloro-2,6-dimetilfenilo	0,19	0,19
	2,4-dicloro-6-metilfenilo	0,39	0,39
5	2,4-dicloro-3,5-dimetilfenilo	1,56	3,12
	4,5-dicloro-2,3-dimetilfenilo	0,04	0,09
	4-cloro-2-nitrofenilo	25	>200
	1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo)	0,39	12,5
	2-(1,4-naftoquinonilo)	12,5	>200
10	4-indanilo	0,39	6,25
	5-indanilo	0,39	6,25
	5-quinoleilo	1,56	50
	8-quinonilo	1,56	50
	metilo	0,625	50
15	etilo	1,25	>100
	n-propilo	6,25	>200
	n-butilo	50	>200
	sec-butilo	3,12	>200
	2-metilpropilo	3,12	>100
20	hexilo	>200	---
	octilo	>200	>200
	decilo	>200	>200
	tetradecilo	>200	>200
	2-cianoetilo	1,9	6,25
25	2-metoxietilo	3,12	>100
	2-acetoxietilo	3,12	>200
	1-(1-carboetoxi) etilo	>100	>200
	2-(1,2,3-tricarboetoxi)propilo	1,56	>200
	2-cloroetilo	50	>200
30	2,2,2-tricloroetilo	100	>200

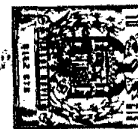




	R ₂	S. aureus	E. coli
	2,2,2-trifluoroetilo	1,56	25
	2-(2-trifluorometil)propilo	0,78	200
5	1-etoxi-2,2,2-trifluoroetilo	0,78	50
	1-etoxi-2,2,2-tricloroetilo	0,78	12,5
	1-isopropoxi-2,2,2-tricloroetilo	1,56	100
	1-butoxi-2,2,2-tricloroetilo	0,39	50
	carboetoxi etoxi metilo	25	100
10	dicarboetoxi etoxi metilo	1,56	50
	1-(2,3-dibutiriloxi)propilo	>500	>200
	3-oxobutilo	50	>200
	1,1-dimetilacetono	>200	>200
	2-nitrobutilo	100	>200
15	2-dimetilaminoetilo	1,56	50
	2-dietilaminoetilo	0,78	12,5
	2-di(n-propil)-aminoetilo	0,78	6,25
	2-di(isopropil)aminoetilo	1,56	100
	2-di(n-butil)aminoetilo	0,78	12,5
20	3-dimetilaminopropilo	0,78	25
	3-di(n-propil)amino-2-propilo	0,39	3,12
	2-pirrolidino etilo	0,78	6,25
	2-(2-imidazolino)etilo	1,56	50
	2-(2,5-dimetilpirrolidino)etilo	1,56	12,5
25	2-(4-metilpiperidino)etilo	0,19	6,25
	3-(pirrolidino)propilo	0,19	12,5
	3-piperidino propilo	1,56	12,5
	3-morfolinopropilo	1,56	6,25
	3-pirrolidino-2-propilo	0,39	3,12
30	3-piperidino-2-propilo	0,39	1,56



	<u>R₂</u>	<u>S. aureus</u>	<u>E. coli</u>
	2-aziridinoetilo	50	
	2-pirrolidino-1-propilo	0,78	6,25
5	2-azetidinoetilo	3,12	100
	2-piperidino-1-propilo	0,78	6,25
	2-(2,6-dimetilpiperidino) etilo	1,56	12,5
	2-morfolino-1-propilo	3,12	50
	2-di(n-propilamino)-1-propilo	1,56	6,25
10	2-(N-metilanolino) etilo	0,39	100
	3-di(n-propilamino)propilo	0,19	12,5
	3-dimetilamino-2-propilo	1,56	25
	3-morfolino-2-propilo	1,56	6,25
	isopropilo	6,25	>200
15	ter-butilo	1,56	100
	crotilo		>200
	2-imidazoloetilo	1,56	50
	$\sqrt{2,2}$ -dimetil-1,3-dioxolon-4-il metilo	0,39	50
20	benzohidrilo	0,78	12,5
	2-carboetoxi etilo	100	>200
	4-quinoleilo	3,12	>200
	2-(4-metil quinoleilo)	3,12	100
	1-butin-4-ilo	3,12	>200
25	tritilo	1,56	25
	ftalimidometilo	0,78	12,5
	2-piridilmetilo	1,56	25
	4-piridilmetilo	0,39	25
	pirrolidonometilo	0,19	25
30	propargilo	0,78	25



	<u>R₂</u>	<u>S. aureus</u>	<u>E. coli</u>
	4-imidazolilmetilo	1,56	100
	para-metoxifenilo	0,19	12,5
5	para-metoxifenilo (sal de NEP) (a)	0,39	3,12
	6-cloro-2-metilfenilo	0,39	25
	6-cloro-2-metilfenilo (sal de NEP)	0,04	6,25
	4-cloro-2-metilfenilo	0,78	50
10	4-cloro-2-metilfenilo (sal de NEP)	0,09	3,12
	4-cloro-3,5-dimetilfenilo	1,56	25
	4-cloro-3,5-dimetilfenilo (sal de NEP)	0,39	3,12
	4-cloro-2,3,5-trimetilfenilo	0,045	6,25
	1,1-dimetil-2,2,2-trifluoroetilo	0,19	50
15	meta-fluorofenilo	0,78	12,5
	4-cloro-2,6-dinitrofenilo	1,56	200
	6-cloro-2,4-dinitrofenilo	3,12	200
	2,5-dimetilfenilo	0,39	6,25
	2,5-dimetilfenilo (sal de NEP)	0,04	3,12
20	3,5-dimetilfenilo	0,78	6,25
	3,5-dimetilfenilo (sal de NEP)	0,09	3,12
	2,4-dimetilfenilo	0,09	3,12
	2,4-dimetilfenilo (sal de NEP)	0,04	3,12
	2,6-dimetilfenilo	0,39	25
25	2,6-dimetilfenilo (sal de NEP)	0,01	12,5
	meta-etilfenilo	1,56	3,12
	meta-etilfenilo (sal de NEP)	0,39	3,12
	metoxifenilo	3,12	25
	para-etoxifenilo	3,12	12,5
30	4,6-dibromo-2-metilfenilo	0,19	6,25



	<u>R₂</u>	<u>S. aureus</u>	<u>E. coli</u>
	2,6-dibromofenilo	3,12	25
	2-metoxi-4-metilfenilo	0,39	12,5
5	2-metoxi-4-metilfenilo (sal de NEP)	0,04	3,12
	4-clor-2,3-dietilfenilo	0,19	25
	2-metil-3-metoxifenilo	0,39	12,5
	2-metil-3-metoxifenil (sal de NEP)	0,09	6,25
	4-(alfa,alfa-dimetilbencil)-fenilo	0,78	25
10	5-etil-3-metilfenilo	0,39	12,5
	4-(1-indanil)-fenilo	0,78	50
	2,4-(diciclopent-2-enil)fenilo	0,005	12,5
	para-fluorofenilo	1,56	50
	para-carboxetoxifenilo	0,78	12,5
15	para-carbo-n-proporxifenilo	0,78	12,5
	2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)	0,39	3,12
	2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo) (sal de NEP)	0,04	1,56
	para-carbo-n-octiloxifenilo	0,39	50
20	meta-dimetilaminofenilo	0,78	12,5
	para-dimetilaminofenilo	1,56	12,5
	orto-propilfenilo	0,19	25
	para-propilfenilo	0,39	12,5
	2,4-dibromofenilo	1,16	25
25	2-(N-metilanilino) etilo	0,19	25
	7-adamantanilo	0,09	50
	2-isopropoxietilo	1,56	200
	2-piperidinoetilo	0,78	3,12
	2-morfolinoetilo	1,56	6,25
30	3-(N-metilanilino)-2-propilo (sal de NEP)	0,09	25



	R_2	S. aureus	E. coli
	3-(N-etilanilino)-2-propilo (sal de NEP)	0,09	25
5	2-(N-etilanilino)etilo (sal de NEP)	0,04	12,5
	1-metoxi-2,2,2-tricloroetilo	100	>200
	dicarbometoxietoximetilo	6,25	50
	orto-etoxifenilo (sal de NEP)	1,16	6,25
	2-n-butoxietilo	0,39	50
10	2-isopropoxietilo	1,56	>200
	meta-acetilfenilo	6,25	12,5
	2-isopropilmercaptoetilo	3,12	200
	5-indanilo (sal de TEA) (b)	0,05	6,25
	5-indanilo (sal de morfolina)	0,05	1,56

15

Los espectros "in vitro" de ésteres de alfa-carbottiolbencilpenicilina están dados a continuación

	R_7	S. aureus	R. coli
20	Fenilo	6,25	25
	para-clorofenilo	3,12	25
	Orto-isopropilfenil	6,25	100
25	(para R_1 = para-clorofenilo y R_2 = 2-naftilo)	1,56	200

- a) NEP = N-etilpiperidina
- b) TEA = Trietilamina.

30

La tabla II presenta datos "in vivo" para varios



compuestos de este invento en ratones (PO = oral y SC =
vías subcutaneas de administración). Los valores se ob-
tienen bajo condiciones normalizadas. El procedimiento -
comprende la producción de una infección experimental agu-
da con E. coli 266 en ratones por la incubación intrape-
ritoneal de los ratones con un cultivo normalizado (10^{-6})
de E. coli 266 suspendido en mucina gástrica de cerdo -
al 5 %. Los compuestos de ensayo, en la forma de sus sa-
les de sodio o de potasio, son administrados a los rato-
nes infectados por un régimen de dosificación múltiple en
que la primera dosis es administrada 0,5 horas después de
la inoculación y es repetida 4, 24 y 48 horas más tarde. -
El porcentaje de ratones supervivientes es determinado a
continuación.

La DL_{100} de E. coli 266 (la menor concentración
requerida para producir 100 % de mortalidad en ratones) -
es de 10^{-7} . Los animales testigos reciben inoculaciones
de 10^{-5} , 10^{-6} y 10^{-7} como una comprobación de la posible
variación de la virulencia que puede tener lugar.

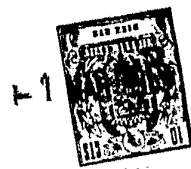
TABLA II - Datos "in vivo" frente a E. coli
266 en ratones.

R_2	% de supervivientes			
	PO (mg/kg)		SC (mg/kg)	
	<u>200</u>	<u>100</u>	<u>200</u>	<u>100</u>
Carboetoxietoximetilo	0	20	0	10
dicarboetoxietoximetilo	30	0	60	40
1-siopropoxi-2,2,2-tricloro- etilo	20	20	40	30
1-butoxi-2,2,2-tricloro- etilo	10	20	0	10
1-naftilo	30	20	30	0
2-naftilo	40	0	50	10



% de supervieintes

	<u>R₂</u>	<u>PO (mg/kg)</u>		<u>SC (mg/kg)</u>	
		<u>200</u>	<u>100</u>	<u>200</u>	<u>100</u>
5	5-indanilo	100	60	70	60
	5-indanilo (sal de TEA)	100	70	100	100
	4-indanilo	80	50	80	40
	5-quinoleilo	10	0	50	30
	6-quinoleilo	20	20	10	20
10	5-(1,3-benzodioxolilo)	30	20	30	50
	meta-metilfenilo	70	30	80	70
	para-metilfenilo	30	20	20	20
	orto-metilfenilo	30	0	0	10
	orto-etilfenilo	20	10	10	0
15	orto-isopropilfenilo	90	60	50	50
	2,3-dimetilfenilo	80	10	80	60
	3,4-dimetilfenilo	80	30	50	20
	4-metoxifenilo	20	10	40	30
	2,6-dimetoxifenilo	10	0	0	20
20	meta-fluorofenilo	70	20	50	20
	2-cloro-6-metilfenilo	30	10	40	30
	4-cloro-2-metilfenilo	40	0	20	30
	2-cloro-5-metilfenilo	0	0	30	10
	4-cloro-3-metilfenilo	70	10	60	30
25	4-cloro-3-metilfenilo	70	10	60	30
	2-cloro-3,4-dimetilfenilo	20	20	30	0
	4-cloro-3,5-dimetilfenilo	60	10	60	30
	4-cloro-2,3-dimetilfenilo	90	60	90	60
30	4-cloro-2,6-dimetilfenilo	10	10	30	10



% de supervivientes

R ₂	PO (mg/kg)		SC (mg/kg)		
	200	100	200	100	
	5	20	20	70	10
	4-cloro-2,5-dimetilfenilo	0	0	10	0
	2,4-dicloro-6-metilfenilo	10	10	10	20
	2,4-dicloro-3,5-dimetilfenilo	50	10	70	50
	4-cloro-2,3,5-trimetilfenilo	60	50	80	40
10	4-cloro-2,6-dinitrofenilo	10	0	20	0
	fenilo	0	0	10	0
	2-dimetilaminoetilo	0	0	10 ^(a)	10 ^(b)
	2-di etilaminoetilo	0	0	10	10
	2-di-(n-propil)-aminoetilo	20	10	90	80
15	2-di(isopropil)aminoetilo	0	0	40	0
	2-di(n-butyl)aminoetilo	0	10	90	80
	3-dimetilaminopropilo	0	0	30	10
	3-di(n-propil)-amino-2-propilo	20	0	70	30
20	2-pirrolidinoetilo	10	10	80	60
	2-(2-imidazolino)etilo	0	0	40	10 ^(c)
	2-piperidinoetilo	10	10	80	60
	2-morfolinoetilo	0	0	30	0
	2-(2,5-dimetilpirrolidino)etilo	0	0	60	50
25	2-(4-metilpiperidino)etilo	30	0	60	50
	3-(pirrolidino)propilo	0	0	80	20
	3-piperidinopropilo	0	0	100	80
	3-morfolinopropilo	0	0	80	70
	3-pirrolidino-2-propilo	0	0	70	50
30	3-piperidino-2-propilo	0	0	90	40



% de supervivientes

R ₂		PO (mg/kg)		SC (mg/kg)	
		200	100	200	100
5	2-pirrolidino-1-propilo	10	0	80	70
	2-azetidionetilo	10	0	0	0
	2-piperidino-1-propilo			80	70
	2-(2,6-dimetilpiperidino) etilo	10	0	100	80
	2-morfolino-1-propilo	10	30	40	20
10	2-di(n-propilamino)-1-propilo	0	10	90	60
	2-(N-metilanelino) etilo	40	0	80	10
	3-di(n-propilamino)propilo	0	0	80	90
	3-dimetilamino-2-propilo	0	0	20	20
	3-morfolino-2-propilo	0	10	70	20
15	2-formamidoetilo	20	0	20	10
	H	--	0	--	70
	2-cloroetilo	10	0	10	0
	2-imidazoloetilo	0	0	40	0
	para-acetilfenilo	0	0	10	0
20	2-acetoxietilo	0	0	0	10
	2,2-dimetil-1,3-dioxolon-4-il/metilo	0	0	30	10
	benzohidrilo	0	0	50	10
	acetoni/metilo	10	0	0	10
	2-nitrobutilo	10	0	0	0
25	2-(1,4-naftoquinonilo)	0	0	20	0
	2-(4-metilquinoleilo)	0	0	30	0
	ftalimidometilo	20	10	30	0
	2,3-dimetoxifenilo	10	0	0	20
	2-piridilmetilo	0	0	10	0
30	4-piridilmetilo	0	0	40	20
	2-formilfenilo	0	0	80	0



% de supervivientes

R ₂		PO (mg/kg)		SC (mg/kg)	
		<u>200</u>	<u>100</u>	<u>200</u>	<u>100</u>
5	3-(2-metil-4-pironilo)	0	0	30	0
	propargilo	0	0	100	30
	1-etoxi-2,2,2-tricloroetilo	70	0	70	20
	4-imidazolilmetilo	20	10	30	10
	5-indanilo (sal de NEP)	100	70	100	100
10	orto-isopropilfenilo	80	50	40	20
	orto-etilfenilo (sal de NEP)	20	10	10	0
	(1,2,3-tricarboetoxi(-2-propilo	0	10	10	0
	1,1-dimetil-2,2,2-trifluoro etilo	20	0	60	20
15	2,2,2-trifluoroetilo	10	0	20	0
	6-cloro-2,4-dinitrofenilo	0	0	30	0
	2,5-dimetilfenilo	80	70	90	60
	3,5-dimetilfenilo	80	60	80	30
	2,4-dimetilfenilo	90	20	80	50
	2,6-dimetilfenilo	20	0	70	50
20	meta-etilfenilo	90	60	100	70
	meta-etoxifenilo	0	0	10	0
	para-etoxifenilo	60	10	70	50
	4,6-dibromo-2-metilfenilo	0	0	10	0
	2,6-dibromofenilo	0	10	60	40
25	2-metoxi-4-metilfenilo	100	50	100	50
	2-metil-2-metoxifenilo	30	0	40	30
	5-etil-3-metilfenilo	40	0	30	10
	4-(1-indanil)fenilo	20	10	10	20
30					



R ₂		% de supervivientes			
		PO (mg/kg)		SC (mg/kg)	
		<u>200</u>	<u>100</u>	<u>200</u>	<u>100</u>
5	2,4-(diciclopent-2-enil)fenilo	70	10	60	30
	para-fluorofenilo	0	0	60	10
	para-carbometoxifenilo	0	0	80	20
	para-carbo-n-propoxifenilo	0	0	60	20
	2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)	100	60	50	30
10	2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo) (Sal de NEP)		42	19	
	Para-carbo-n-octiloxifenilo	20	0	40	0
	Meta-dimetilaminofenilo	60	50	70	40
15	Para-dimetilaminofenilo	70	0	80	80
	Para-propilfenilo	80	20	80	80
	2,4-dibromofenilo	60	30	50	30
	2-(N-metilanilino)etilo	70	40	50	0
	3-(N-metilanilino)-2-propilo (Sal de NEP)		135		87
20	2-(N-etilanilino)etilo		60		50
	3-(N-etilanilino)-2-propilo (Sal de NEP)		100		50
	1-metoxi-2,2,2-tricloro etilo	0	10	0	0
	dicarbometoxi etoxi metilo	0	0	40	20
	Orto-etoxifenilo		25		37
25	2-n-butoxi etilo	90	0	70	60
	2-isopropoxi etilo	0	0	40	30
	meta-acetilfenilo	10	0	60	20
	2-isopropil mercapto etilo	0	0	20	0
	5-indanilo (sal de morfolina)	100	70	100	100

30



Para el compuesto de fórmula III en que R_1 es fenilo, $X^1 = SR_7$ y $R_4 =$ el resto de ácido 6-amino penicilánico, se presentan los siguientes datos "in vivo":

5	R_7	% de supervivientes			
		PO (mg/kg)		SC (mg/kg)	
		200	100	200	100
10	Fenilo	0	0	60	20
	Para-clorofenilo	0	20	60	0
	Orto-isopropilfenilo	10	0	30	10
	(a) 150 mg./kg.				
	(b) 75 mg./kg.				
20	(c) 50 mg./kg.				

DATOS DE INFRARROJOS Y CROMATOGRÁFICOS

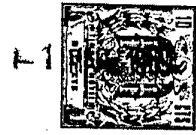
25	R_2	I.R.	R_f
	Isopropilo	3,05, 5,61, 5,75, 5,92, 6,0, 6,25, 6,55-6,6	
	Ter-butilo	3,05, 5,61, 5,74, 5,82, 5,97, 6,07	0,2(a)
20	2-cianoetilo [≠]	2,98, 4,45, 5,58, 5,68 5,73, 6,23	
	2-metoxietilo	3,0, 5,58, 5,72, 5,78, 5,91	0,45(b)
	2-cloroetilo		0,6(b)
30	crotilo	3,05, 5,61, 5,73, 5,80 5,95, 6,25	



	R ₂	I.R.	R _F
5	2-imidazoloetilo	3,0, 3,2-3,26, 3,83, 3,99, 5,62, 5,72, 5,78 (sh), 5,97	0(b)
	Para-acetilfenilo [✱]	3,05, 5,63, 5,71, 5,95, - 6,25	0,35(b)
	2-acetoxietilo [✱]	3,05, 5,61, 5,75, 5,80, - 5,95, 6,00, 6,24	0,3(b)
	2-acetilfenilo	2,98, 5,63, 5,73, 5,95, - 6,0, 6,25	0,8(b)
10	2-piperidinoetilo [✱]	3,0, 5,65, 5,76, 5,98, - 6,25	0,05(b)
	2,2-dimetil-1,3-dioxolon-4-il/metilo	3,05, 5,61, 5,71, 5,75, 5,91, 6,06, 6,25	0,45(b)
	benzohidrilo [✱]	3,05, 5,62, 5,75, 5,78, 5,95, 6,25	0,95(b)
15	2-dimetilaminoetilo [✱]	3,0, 5,63, 5,70, 5,75, 5,84, 5,95, 6,25	0(b)
	2-pirrolidino-etilo [✱]	3,0, 5,66, 5,76, 5,98 5,97	0(b)
	2,2,2-tricloroetilo [✱]	3,37, 5,5, 5,73 (sh), 5,92, 6,25, 6,66, 6,89	0,6(b)
20	3-oxobutilacetoniometilo	3,36, 4,08, 4,32, 5,13, 5,21, 5,25, 5,33, 5,37, 5,63, (sh), 5,8, 5,97, 6,06, 6,25, 6,67, 6,89	0,6(b)
	2-nitrobutilo	3,35, 3,4 (sh), 3,45 - (sh), 4,1, 4,3, 5,13, - 5,23, 5,27, 5,35, 5,45, 5,75, 6,06, 6,25, 6,45, 6,78, 6,92	0,6(b)
25	2-carboetoxietilo [✱]	3,36, 5,78, 5,97, 6,25, 6,62, 6,78, 7,09	0,6(b)
	1,1-dimetilacetoniolo [✱]	3,35, 5,14, 5,63, 5,8, 6,02, 6,26, 6,55, 6,69	0,6(b)
30	2-diethylaminoetilo	3,0, 5,63, 5,78, 5,95	0(b)



	<u>R₂</u>	<u>I.R.</u>	<u>R_f</u>
	2-(4-metilpiperidino) etilo		
5	3-pirrolidino-2-propilo	3,0 (Br, W), 5,66, 5,73, 5,80, 6,0, 6,25	
	3-piperidino-2-propilo	3,0 (Br, W), 5,66, 5,72, 5,99, 6,27	
	3-pirrolidino-propilo*	3,05 (Br, W), 5,63, - - 3,75, 5,97, 6,25	0(b)
10	1-(2,3-dibutiriloxi)propilo*	2,95, 3,35, 4,05, 5,73, 5,95, 6,0, 6,2, 6,75, 6,85, 7,2	0,75(b)
	4-imidazolil metilo*	2,7, 2,95, 3,35, 4,05, 4,25, 5,6, 5,75, 5,95, 6,2, 6,75, 6,85, 7,2	0,7(b)
15	5-(1,3-benzodioxolilo)*	2,95, 3,45, 5,6, 5,9 6,15, 6,6, 6,7, 6,8	0(c)
	5-(1,3-benzodioxolilo) (Sal de NEP)		0,9(a)
	5-indanilo)(Sal de potasio)*	3,36, 3,51, 5,63, 5,97, 6,21, 6,63, 6,71, 6,78, 7,14	
20	5-indanilo*	2,95, 3,35, 5,55, 5,7, 5,9, 6,2, 6,7, 6,8, 6,9, 7,15	1,0(c)
	5-indanilo* (Sal de TEA)	2,95, 3,35, 5,62, 5,595, 6,20, 6,72, 6,85, 7,15	
	5-indanilo (Sal de morfolina)	2,95, 3,4, 3,45, 4,1 (W), 5,6, 5,73, 5,9 (sh), 5,95, 6,2, 6,72, 6,85, 7,25	
25	5-indanilo* (Sal de NEP)	2,95, 4,5, 5,6, 5,7, 5,92, 6,18	
	6-quinoleilo*	2,95, 3,35, 4,0, 5,55 (Sh) 5,65, 5,95, 6,10, 6,20, - 6,60, 6,75, 7,25	
	5-quinoleilo		0,75(b)
30	4-quinoleilo*	2,95, 3,05, 3,35, 5,60, 5,80, 5,95, 6,07, 6,25, 6,68, 6,85, 7,35	0,75(b)



	R ₂	I.R.	R _f
5	2-(1,4-naftaquinoleilo)*	2,9, 3,35, 5,7, 6,0, 6,25, 6,3, 6,50, 6,80, 7,1	1,0(c)
	2-(4-metil-quinoleilo)		
	1-butin-4-ilo		
	3-piperidinopropilo		
10	3-morfolinopropilo	2,92, 4 (Br, W), 5,6, 5,7, 5,75, 5,87, 5,92, 6,17 - 6,5	0(b)
	3-morfolino-2-propilo	2,9, 5,6 (W), 5,12, 5,92, 6,05, 6,22	0(b)
	3-dimetilamino-2-propilo	2,9, 5,57, 5,70, 5,85, - 5,92, 6,2, 6,6	0(b)
15	2-pirrolidino-1-propilo	3,05, (Br), 5,66-5,75 (Br), 5,81, 5,95, 6,23	0(b)
	2-azetidionoetilotrilito*	2,95, 3,35, 5,1 5,5, 5,7, 5,9, 6,1, 6,25, 6,5, 6,65, 6,85, 7,15	
	1-etoxi-2,2,2-trifluoroetil*	2,95, 3,35, 5,55, 5,9, - 6,2, 6,45, 6,85, 7,15	
20	ftalimidometil*	2,95, 3,35, 5,55, 5,70, 5,90, 6,20, 6,60, 6,80, 7,15	
	2,3-dimetoxifenilo*	2,95, 3,35, 3,50, 5,65, 5,9, 6,2, 6,25, 6,65, - 6,70, 7,15	0,8(b)
25	3-di-n-propilaminopropilo*	3,5, (br), 5,63, 5,77, 5,97, 6,20	
	meta-tolilo*	3,05, 5,65, 5,72, 5,97, 6,22, 6,32	0,95(a)
	orto-siopropilfenilo*	3,05, 5,65, 5,75, 5,97, 6,27, 6,65	0,8(a)
30	orto-isopropilfenilo (sal de potasio)	3,0, 5,65, 5,72, 5,93, 6,23	



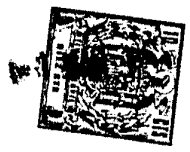
	R ₂	I.R.	R _F
5	1-naftilo*	2,95, 3,35, 5,55, 5,70, 5,90, 6,20, 6,30, 6,65, 6,80, 7,15	0,95(d)
	4-indanilo*	2,95, 3,35, 5,55, 5,70, 5,90, 6,20, 6,27, 6,67, 6,80, 7,15	
	4-indanilo (Sal de NEP)	2,95, 3,10, 3,35, 5,60, 5,90, 6,17, 6,45, 6,75, 7,15	0,9(d)
10	Para-tolilo*	2,95, 3,35, 5,59, 5,70, 5,9, 6,20, 6,65, 6,85, 7,15	
	Orto-etilfenilo*	2,95, 3,35, 5,60, 5,72, 5,92, 6,24, 6,55, 6,70 6,85, 7,15	0,75(d)
15	orto-etilfenilo (sal de NEP)	2,97, 4,5 (Br), 5,6, 5,7, 5,93, 6,20	0,95(b)
	Orto-tolilo*	2,95, 3,35, 5,60, 5,70, 5,92, 6,20, 6,30, 6,68, 6,85, 7,15	0,75(a)
	orto-tolilo ^y (Sal de NEP)	2,95, 3,35, 4,5 (Br), - 5,6, 5,69, 5,92, 6,15	0,95(b)
20	(1,2,3-tricarbo etoxi)-2-propilo*	3,0 (Br), 5,65, 5,8, 6,0, 6,2, 6,28	0,95(a)
	2-piperidino-1-propilo	2,92, 5,6, 5,68, 5,82, - 5,95, 6,2	0(a)
	2-(2,6-dimetilpiperidino)etilo	2,9, 5,6, 5,7, 5,87, 5,93, 6,20	0(a)
25	2-morfolino-1-propilo	2,9-2,95, 5,62, 5,70, - 5,85, 5,97, 6,23	0(a)
	2-di-n-propil-amino-1-propilo	2,95, 4 (Br), 5,62, 5,72, 5,9 (Sh), 5,95, 6,20	0(a)
30	2-(N-metilanilino)etilo	2,97, 4,0 (Br), 5,6, 5,72, 5,87, (Sh), 5,95, 6,23	1,0(a)



	R ₂	I.R.	R _F
	3,4-dimetilfenilo	3,0, 5,62, 5,7 (Sh), 5,9, 5,95, 6,24	1,0(d)
5	3,4-dimetilfenilo (sal de NEP)	2,90, 3,10, 3,35, 4,20, 5,60, 5,90, 6,20, 6,42, 6,65, 6,85, 7,15	0,9(d)
	2,3-dimetilfenilo	2,95, 5,6 (Br), 5,87, 5,95, 6,23	0,9(d)
10	2,3-dimetilfenilo (sal de NEP)	2,95, 3,10, 3,35, 5,62, 5,90, 6,20, 6,45, 6,65, 6,77, 6,85, 7,15	0,9(d)
	Para-metoxifenilo [⊗]	2,95, 3,35, 3,50, 4,10, 5,60, 5,70, 5,9, 6,20, 6,65, 6,85, 6,92, 7,15	0,95(d)
	Para-metoxifenilo [⊗] (Sal de NEP)	3,0, 4,5 (Br), 5,65, - 5,75, 5,95, 6,22	0,85(d)
15	6-cloro-2-metilfe- nilo [⊗]	2,95, 3,35, 5,55, 5,90, 6,20, 6,65, 6,80, 7,15	0,95(d)
	6-cloro-2-metilfe- nilo (Sal de NEP)	2,95, 3,15, 3,40, 4,45, 5,65, 5,92, 6,23, 6,45, 6,67, 6,85, 7,15	0,9(d)
	4-cloro-2-metilfe- nilo [⊗]	2,95, 3,35, 5,69, 5,90, 6,10, 6,20, 6,45, 6,72, 6,92, 7,2	0,95(d)
20	4-cloro-2-metilfe- nilo (Sal de NEP)	2,90, 4,2 (Br), 5,62, 5,92, 6,13, 6,20, 6,40	0,9(d)
	2-cloro-3,4-dime- tilfenilo [⊗]	2,95, 3,35, 5,55, 5,9, 6,23, 6,65, 6,77, 6,80, 7,15	0,9(d)
25	2-cloro-5-metilfe- nilo	2,95, 3,35, 5,60, 5,9, 6,25, 6,45, 6,70, 6,90, 7,15	0,9(d)
	2-cloro-5-metilfe- nilo (Sal de NEP)	2,95, 4,2 (Br), 5,62, 5,97, 6,27, 6,40	
30	4-cloro-2,5-dime- tilfenilo	2,95, 3,35, 5,60, 5,90, 6,20, 6,65, 6,85, 7,15	0,95(d)



	R ₂	I.R.	R _F
5	4-cloro-3,5-dimetilfenilo*	2,95, 3,35, 5,60, 5,90, 6,10, 6,20, 6,50, 6,80, 7,15	1,0(d)
	4-cloro-3,5-dimetilfenilo (Sal de NEP)	2,95, 3,15, 3,35, 4,25, 5,65, 5,95, 6,25, 6,40, 6,48, 6,65, 6,77, 6,88, 7,15	
10	4-cloro-2,3-dimetilfenilo	2,95, 3,35, 5,60, 5,9, 6,20, 6,65, 6,80, 7,15	
	4-cloro-2,3-dimetilfenilo (Sal de NEP)	2,95, 3,10, 3,40, 5,65, 5,90, 6,20, 6,45, 6,65, 6,85, 7,15	
	4-cloro-2,6-dimetilfenilo*	2,95, 3,37, 5,60, 5,90, 6,23, 6,30, 6,65, 6,80, 7,20	
15	2-cloro-4,5-dimetilfenilo*	2,95, 3,37, 5,60, 5,90, 6,25, 6,45, 6,68, 6,87, 7,20	
	2,4-dicloro-6-metilfenilo*	2,95, 3,37, 5,60, 5,90, 6,25, 6,45, 6,65, 6,65, 6,82, 7,15	0,9(d)
	2,4-dicloro-3,5-dimetilfenilo*	2,95, 3,37, 5,60, 5,95, 6,25, 6,65, 6,85, 9,2	0,85(d)
20	4-cloro-2,3,5-trimetilfenilo*	2,95, 3,40, 5,62, 5,93, 6,10, 6,20, 6,65, 6,85, 7,2	0,75(d)
	1-n-butoxi-2,2,2-tricloroetilo		1,0(c)
	dicarboetoxietoximetilo		0,75(d)
25	carboetoxietoximetilo		1,0(d)
	meta-fluorofenilo	3,0 (Br), t,63, 5,70, - 5,88 (Sh), 5,95, 6,23	
	4-cloro-2,6-dinitrofenilo	3,0 (Br), 5,61, 5,66, - 5,95, 6,12, 6,19, 6,23	
30	6-cloro-2,4-dinitrofenilo	3,0 (Br), 5,62, 5,97, 6,0, 6,25	



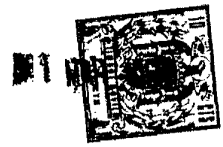
	<u>R₂</u>	<u>I.R.</u>	<u>R_f</u>
	2,5-dimetilfenilo	3,0, 5,63, 5,71, 5,90, 5,95, 6,17	0,95(a)
5	2,5-dimetilfenilo (Sal de NEP)	2,95, 4,5 (Br), 5,6, 5,7, 5,92, 6,3	0,95(a)
	3,5-dimetilfenilo*	2,98, 5,63, 5,73, 5,91, 6,16, 6,25	0,9(a)
	3,5-dimetilfenilo(sal de NEP)	2,90, 3,10, 3,35, 4,15, 5,60, 5,95, 6,15, 6,25, 6,65, 6,85, 7,15	
10	2,4-dimetilfenilo	2,95, 5,62, 5,72, 5,91, 5,95, 6,22	0,95(a)
	2,4-dimetilfenilo* (Sal de NEP)	2,97, 4,3 (Br), 5,6, - 5,7, 5,93, 6,17	0,95(a)
	2,6-dimetilfenilo	2,95, 5,63, 5,73, 5,91, 6,22	0,95(a)
15	2,6-dimetilfenilo (Sal de NEP)	2,95, 3,10, 3,35, 5,32, 5,65, 5,95, 6,20, 6,45, 6,70, 6,90, 7,15	0,9(a)
	Meta-etilfenilo	2,95, 5,63, 5,71, 5,91, 5,96, 6,22	0,95(a)
	Meta-etilfenilo (Sal de NEP)	3,0, 4,5, 5,65, 5,74, 5,96, 6,23,	0,8(a)
20	Meta-etoxifenilo	3,0, 5,63, 5,71, 5,91, 5,95, 6,21, 6,26	0,95(a)
	para-etoxifenilo	2,95, 5,63, (Br), 5,71, 5,91, 5,95, 6,15, 6,25	0,95(a)
	4,6-dibromo-2-metilfenilo	3,0, 5,63, 5,70, 5,92, 5,97, 6,25	0,95(a)
25	2,6-dibromofenilo	3,0, 5,63, 5,66, 5,95 (Br), 6,25	0,95(D)
	2-metoxi-4-metilfenilo*	2,97, 3,40, 5,60, 5,70 (Sh), 5,92, 6,23, 6,65, 6,83, 7,20	0,9(a)
30	2-metoxi-4-metilfenilo (sal de NEP)	2,95, 3,15, 3,40, 5,65, 5,90, 6,25, 6,47, 6,62, 6,87, 7,15	



	<u>R₂</u>	<u>I.R.</u>	<u>R_f</u>
5	4-cloro-2,3-diethyl fenilo [⊛]	2,95, 3,35, 5,60, 5,90, 6,10, 6,23, 6,50, 6,80, 7,20	0,9(a)
	2-metil-3-metoxi- fenilo [⊛]	2,97, 3,40, 5,62, 5,70 (Sh), 5,92, 6,20, 6,30, 6,80, 6,95, 7,15	0,9(a)
	2-metil-3-metoxi- fenilo (sal de - NEP)	2,95, 3,10, 3,40, 5,65, 5,90, 6,20, 6,27, 6,45, 6,65, 6,77, 6,85, 7,15	
10	4-(alfa, alfa-dime- til-bencil)fenilo	2,95, 3,35, 5,60, 5,70 (Sh), 6,92, 6,23, 6,65, 6,90, 7,15	0,95(a)
	5-etil-3-metilfe- nilo [⊛]	2,97, 3,40, 5,60, 5,70, (Sh), 5,92, 6,15, 6,27, 6,65, 6,85, 7,15	0,95(a)
15	4(1-indanil)feni- lo [⊛]	2,95, 3,35, 5,60, 5,70, 5,90, 6,20, 6,45, 6,65, 6,85, 7,15	0,95(a)
	2,4-(dicielopent- 2-enil)fenilo [⊛]	2,95, 3,37, 5,58, 5,70, 5,92, 6,23, 6,65, 6,85, 7,15	0,95(a)
	Para-fluorofenilo [⊛]	2,95, 3,35, 5,10, 5,61, 5,65, (Sh), 5,90, 6,23, 6,45, 6,65, 6,85, 7,20	0,95(a)
20	Para-carbometoxi-	2,95, 3,35, 5,60, 5,75, 6,25, 6,65, 6,92, 7,15	0,95(a)
	para-carbo-n-pro- poxifenil [⊛]	2,95, 3,25, 5,60, 5,80, 6,20, 6,65, 6,80, 7,15	0,95(a)
	2-(5,6,7,8-tetra- hidronaftilo) [⊛]	2,95, 3,40, 5,60, 5,73, 5,93, 6,18, 6,70, 6,90, 7,15	0,95(a)
25	2-(5,6,7,8-tetra- hidronaftilo)(Sal de NEP)	2,85, 3,05, 3,35, 5,60, 5,90, 6,15, 6,40, 6,62, 6,85, 7,10	
	Para-carbo-n-octi- loxifenilo [⊛]	2,95, 3,35, 5,60, 5,80, 5,92, 6,10, 6,20, 6,65, 6,82, 7,02	0,9(a)
30	meta-dimetilamino fenilo	3,0 (Br), 5,63, 5,73, 5,95, 6,22	



	<u>R₂</u>	<u>I.R.</u>	<u>R_f</u>	
		para-dim etilaminofe nilo	3,0, 5,63, 5,75, 5,97 (Br), 6,22	
5		orto-propilfenilo [⊛]	3,35, 5,6, 5,85, 5,95, 6,10, 6,20, 6,35, 6,65, 6,87, 7,15	
		para-propilfenilo [⊛]	2,95, 3,37, 5,60, 5,70, 5,90, 6,20, 6,65, 6,85, 7,20	0,95(a)
10		2,4-dibromofenilo [⊛]	2,95, 3,40, 3,50, 5,60, 5,80, 6,10, 6,25, 6,65, 6,80, 7,10	0,95(a)
		para-ter-butilfe- nilo		0,95(a)
		2-(N-metilanilino) etilo [⊛]	3,0 (Br), 5,63, 5,78, 5,9-6,1 (Br), 6,25	0,9(a)
		2-(N-metilanilino) etilo [⊛] (Sal de NEP)	2,98, 4,5 (Br), 5,62, - 5,76, 5,95, 6,25	0,85(d)
15		3-(N-metilanilino) -2-propilo [⊛] (Sal de NEP)	3,0 (Br), 4,1 (Br), NH ₃ ⁺ , 5,65, 5,84, 6,0, 6,25	0,95(a)
		3-(N-etilanilino) -2-propilo [⊛] (Sal de NEP)	3,0, 5,63, 5,81, 5,97, 6,25,	0,95(a)
		2-(N-etilanilino) etilo (Sal de NEP)	2,98, 4,4-4,5 (Br) NH ₃ ⁺ , 5,62, 5,77, 5,90, 6,25	0,8(a)
20		1-metoxi-2,2,2-tri- cloroetilo		
		Dicarbometoxi etoxi metilo		
		Orto-etoxifenilo	2,95, 3,10, 3,35, 5,60, 5,90, 6,20, 6,45, 6,65, 6,75, 6,90, 7,15	
25		2-n-butoxi etilo	3,01, 5,61, 5,7-5,8, - 5,95, 7,7 (Br), 8,1 (Br), 8,85	
		2-isoproposietilo [⊛]	2,98, 5,59, 5,74, 5,92, 7,3 (Br), 8,7, 8,85	
		meta-acetilfenilo [⊛]		
30		2-etoxietilo [⊛]	3,0, 5,60, 7,56, 5,95, 6,24, 8,89	



	R ₂	I.R.	R _f	
5		8-quinoleilo [✱] 2,95, 3,35, 4,05, 5,65, 5,95, 6,1, 6,2, 6,3, - 6,65, 6,77, 7,25		
		2-isopropilmercap toerilo		
		5-quinoleilo	0,75	
		metilo	3,05 (Br, W), 5,60, 5,64, 5,79, 5,95, 6,25	0,6 ^(b)
10		etilo	3,05 (Br, W), 5,61, 5,73, 5,81, 5,92	0,6 ^(b)
		n-hexilo	3,05 (Br, W), 5,61, 5,77 5,80, 5,95	0,75 ^(b)
		n-octilo	3,05, 5,61, 5,80, 5,94	
		n-decilo		1,0 ^(b)
15		tetradecilo	3,05, 5,61, 5,75, 5,79, 5,95, 6,07	0,95 ^(b)
		fenilo	3,05, 5,63, 5,70 (Br), 5,95, 6,27	0,8
		fenilo [✱]	2,95, 3,35, 4,45 (Br), 5,59, 5,67, 5,90, 6,17	0,95
		n-butilo		1,0 ^(c)
20		sec-butilo	3,0 (Br, W), 5,63, 5,75, 5,83, 5,97, 6,25	0,8 ^(b)
		n-propilo	3,0 (Br, W), 5,63, 5,81 (Br), 5,97, 6,25	0,8 ^(b)
		isobutilo	3,0, (Br, W), 5,63, 5,81 (Br), 5,97, 6,08, 6,25	0,75 ^(b)
25		orto-isopropilfe nilo		0,95 ^(a)
		2-piperidinoetilo	3,38, 5,63, 5,78, 5,97, 6,25, 6,62	0,95 ^(c)
		2-morfolinoetilo	3,38, 5,63, 5,78, 5,97, 6,25, 6,62	0,95 ^(c)
30				



	R_2	I.R.	R_f
	R_1		
5	Para-clorofenilo 2-naftilo R_7 (en que X' es SR_7)	2,95, 4,25 (Br), 5,62, 5,8, 5,85, 5,93, 6,2	
10	Fenilo para-clorofenilo	2,95, 3,35, 4,05, 5,05, 5,25, 5,5, 5,85, 6,2, - 6,7, 6,8, 6,85, 7,15, - 7,25 2,95, 3,35, 4,05, 5,25, 5,6, 5,9, 6,25, 6,35, - 6,65, 6,75, 6,85, 7,15	0,85 ^(b) 0,8 ^(b)

15 * Curvas de infrarrojos tomadas en cloroformo,
Todas las otras en gránulos o pastillas de KBr.

Sistemas cromatográficos -

- 20 (a) Cloroformo : etanol al 95 % : ácido fórmico /2:1:2
- (b) Benceno : ácido acético : agua (2:2:1)
- (c) Butanol : agua : ácido acético (5:4:1)
- (d) acetato de isoamilo : acetado de sodio - (0,1 M, pH 4,5)
- 25 (e) piridina : tolueno : agua (5:20:10; tampón de McIlvaines pH 3,0)

Ejemplo I: Fenil clorocarbonil cetena.

30 A. A 20 g de ácido fenilmalónico en 100 ml de

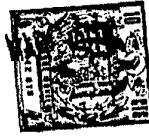


éter etílico se añaden 46 g. de pentacloruro de fósforo. Tiene lugar una reacción vigorosa. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 4 horas y después el éter es eliminado parcialmente calentando sobre un baño de vapor de agua. La mezcla de reacción se hace negra cuando se ha eliminado la mitad del éter aproximadamente y el éter remanente es eliminado bajo presión reducida (a 100 mm). El residuo es destilado bajo vacío y es recogida la fracción que hierve a 75-90° C a 1,5-4 mm. El producto, un líquido amarillo, es redestilado a 74° C y 1,5 mm. Muestra un máximo intenso en la región de infrarrojos del espectro a 4,69 μ .

La repetición de este procedimiento pero utilizando 10 g de ácido fenilmalónico en lugar de 20 g, produce una reacción menos vigorosa al añadir pentacloruro de fósforo. Se obtiene el mismo producto.

B. 23 g de pentacloruro de fósforo son añadidos durante un periodo de 5 minutos a una solución agitada de 10 g de ácido fenilmalónico en 50 ml de éter etílico, inicialmente a una temperatura de 0 a 5° C. La temperatura sube hasta 13° C durante la adición. A continuación la mezcla es calentada a reflujo durante 5 horas y es dejada reposar durante la noche a la temperatura ambiente. La eliminación del éter a 20 mm produce un concentrado oscuro que es destilado en vacío para dar el producto deseado: punto de ebullición 80 - 88° C a 1,5-2,0 mm y 74° C a 0,2 mm.

C. A una solución agitada de 46 g de pentacloruro de fósforo en 100 ml de éter etílico se añaden 10 g de ácido fenilmalónico durante un periodo de 2 minutos.



5 La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 4 horas y después es calentada a reflujo durante 4 horas y es dejada reposar durante la noche a la temperatura ambiente. El pentacloruro de fósforo en exceso es separado por filtración y el éter es eliminado por ebullición a la presión atmosférica. La mezcla de reacción varía gradualmente de color desde amarillo oscuro a rojo. El residuo es destilado en vacío para dar el producto con punto de ebullición 83 - 86° C a 1,5 mm en forma de un líquido amarillo.

10 D. La repetición de este procedimiento pero utilizando una cantidad equivalente de oxiclорuro de fósforo en calidad de agente halogenante en lugar de pentacloruro de fósforo, produjo el mismo producto.

15 Ejemplo II.- Se repite el procedimiento del Ejemplo I-C pero utilizando el derivado apropiado de ácido malónico en lugar de ácido fenilmalónico para producir los siguientes compuestos:

20	$ \begin{array}{c} R_1-C=C=O \\ \\ O=C-Cl \end{array} $	
	R_1	R_1
25		
		3-furilo
	2-tienilo	2-piridilo
	3-tienilo	3-piridilo
30	2-furilo	4-piridilo



R₁

R₁

	orto-tolilo	orto-bromofenilo
5	meta-tolilo	meta-bromofenilo
	para-tolilo	orto-clorofenilo
	orto-metoxifenilo	para-clorofenilo
	meta-metoxifenilo	meta-clorofenilo
	para-metoxifenilo	orto-butoxifenilo
10	orto-trifluorometilfenilo	orto-dimetilaminofenilo
	para-trifluorometilfenilo	orto-dietilaminofenilo
	meta-trifluorometilfenilo	meta-dimetilaminofenilo
	orto-isopropilfenilo	para-dimetilaminofenilo

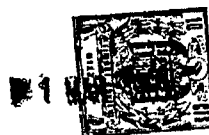
15 Ejemplo III.-- La repetición del procedimiento de los Ejemplos I-C y II pero utilizando PBr₅ en lugar -- de PCl₅ produce los correspondientes compuestos de bromo.

20 Ejemplo IV.-- Ester metílico de fenilcarbóxi
cetena.

A una solución de 0,5 g de fenilclorocarbonilce
tena en 5 ml de clorofomo anhidro se añaden 0,1 ml de me
tanol anhidro a la temperatura ambiente. Se libera el clo
ruro de hidrógeno. La mezcla, mantenida bajo una atmósfe
ra de nitrógeno, es agitada durante 20 minutos y el pro--
ducto es recuperado por evaporación del disolvente.

25 EJEMPLO V. Fenilmalonato de dibencilo

30 0,6 ml de alcohol bencílico son añadidos a una
solución de 1,0 g de fenilclorocarbonil cetena en 12 ml -



de cloroformo anhidro libre de etanol, a la temperatura ambiente. Se desprende cloruro de hidrógeno casi inmediatamente después de añadir el alcohol bencílico. La mezcla es agitada durante 5 minutos, se añaden 0,6 ml adicionales de alcohol bencílico y se continúa la agitación durante 3 horas. El disolvente cloroformo es separado por evaporación. El residuo, al reposar, cristaliza. Después de dos recristalizaciones a partir de hexano funde a 69-70° C.

10

Análisis

Calculado para $C_{23}H_{20}O_4$: C, 76,65; H, 5,59%

Encontrado: C, 76,92; H, 5,49%

15

EJEMPLO VI.- Fenil-N-bencilmalonato de bencilo.

0,6 ml de alcohol bencílico en 2 ml de cloruro de metileno son añadidos a una solución de 1,0 g de fenil clorocarbonil cetena en 12 ml de cloruro de metileno a -70° C en un sistema cerrado lleno con gas nitrógeno. La mezcla es agitada durante 3 minutos y después se añade bencilamina (1,2 ml en 2 ml de cloruro de metileno). Se forma inmediatamente un precipitado. La mezcla es mantenida a -70° C durante una hora con agitación ocasional y después es calentada hasta la temperatura ambiente. La mezcla es filtrada, y el filtrado es evaporado hasta sequedad, El residuo, un sólido algo gomoso, es suspendido en éter, es filtrado y después es recristalizado dos veces a partir de hexano, punto de fusión 143-143,5° C.

20

25

30

Análisis



Calculado para $C_{23}H_{21}NO_3$: C, 76,85; H, 5,88;
N, 3,89%

Encontrado: C, 76,67; H, 5,86;
N, 3,99%

5

La repetición de este ejemplo pero utilizando los compuestos de los ejemplos II y III en lugar de fenilclorocarbonilcetena produce los correspondientes malonatos.

10

Ejemplo VII.-- Una mezcla de 5 g de ácido fenilmalónico y 30 ml de cloruro de tionilo es calentada a reflujo durante 6 horas para dar una solución amarilla transparente. La eliminación del cloruro de tionilo en exceso por evaporación proporciona la fenilclorocarbonilcetena cruda. El compuesto puro se obtiene por destilación en vacío.

15

Ejemplo VIII.-- A una solución de 0,1 moles de la R_1 -halocarbonil cetena apropiada, en que R_1 es tionilo, furilo, piridilo, fenilo o fenilo sustituido en que el sustituyente es alcoholo inferior, cloro, bromo, alcoxi inferior, di(alcoholo inferior) amino o trifluorometilo, en cloruro de metileno (suficiente para proporcionar una solución transparente y generalmente de aproximadamente 5 a 10 ml por gramo de cetena), se añaden 0,1 moles del alcohol apropiado R_2OH . La mezcla de reacción es mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno y es agitada durante un periodo de desde 20 minutos hasta 3 horas, siendo reco

202

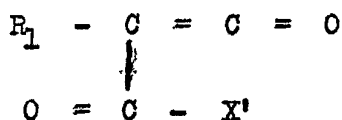
25

30



gida a continuación para excluir la humedad. La temperatura puede oscilar entre aproximadamente -70° C y aproximadamente -20° C.

Los compuestos así preparados están presentados más abajo.



en que X' es igual a OR₂.

	R ₂	R ₂
15	5-indanilo	4-cloro-2-nitrofenilo
	5-(1,3-benzodioxolilo)	1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
	2-naftilo	2-(1,4-naftoquinonilo)
	6-quinoleilo	4-indanilo
	3-(2-metil-4-pironilo)	5-quinoleilo
20	fenilo	8-quinoleilo
	orto-metilfenilo	3-(2-metil-4-pironilo)
	meta-metilfenilo	metilo
	para-metilfenilo	etilo
	orto-etilfenilo	n-propilo
25	orto-isopropilfenilo	isopropilo
	orto-formilfenilo	n-butilo
	orto-acetilfenilo	sec-butilo
	para-acetilfenilo	ter-butilo
30	orto-nitrofenilo	2-metilpropilo



	R ₂	R ₂
	2,3-dimetilfenilo	hexilo
	3,4-dimetilfenilo	octilo
5	2,3-dimetoxifenilo	decilo
	2-cloro-5-metilfenilo	tetradecilo
	4-cloro-3-metilfenilo	2-cianoetilo
	2-cloro-3,5-dimetilfenilo	2-metoxietilo
10	2-cloro-3,4-dimetilfenilo	2-acetoxietilo
	2-cloro-4,5-dimetilfenilo	1-(1-carboetoxi)etilo
	4-cloro-2,3-dimetilfenilo	2-(1,2,3-tricarboetoxi)propilo
	4-cloro-2,5-dimetilfenilo	2-cloroetilo
	4-cloro-2,6-dimetilfenilo	2,2,2-tricloroetilo
15	2,4-dicloro-6-metilfenilo	2,2,2-trifluoroetilo
	2,4-dicloro-3,5-dimetilfenilo	2-(2-trifluorometil)propilo
	4,5-dicloro-2,3-dimetilfenilo	1-etoxi-2,2,2-trifluoroetilo
	1-etoxi-2,2,2-tricloroetilo	2-(2,6-dimetilpiperidino)etilo
20	1-isopropoxi-2,2,2-tricloroetilo	
	1-butoxi-2,2,2-tricloroetilo	2-morfolino-1-propilo
	carboetoxi etoxi metilo	2-di(n-propilamino)-1-propilo
25	dicarboetoxi etoxi metilo	3-di(n-propilamino)propilo
	1-(2,3-dibutiriloxi)propilo	3-dimetilamino-2-propilo
	3-isobutilo	3-morfolino-2-propilo
	1,1-dimetilacetono	crotilo
30	2-nitrobutilo	2-imidazolo etilo



	R ₂	R ₂
	2-dimetilamino etilo	2,2-dimetil(1,3-dioxolon) -4-il/metilo
5	2-di etilamino etilo	
	2-di(n-propil) amino etilo	benzohid rilo
	2-di(isopropil) amino etilo	2-carboetoxi etilo
	2-di(n-butil) amino etilo	4-quinole ilo
	2-dimetilaminopropilo	2-(4-metilquinole ilo)
10	3-di(n-propil) amino-2-propilo	1-butin-4-ilo
	2-pirrolidino etilo	tritilo
	2-(2-imidazolino) etilo	ftalimidom etilo
	2-(2,5-dimetilpirrolidino) etilo	2-piridilmetilo
15	2-(4-metilpiperidino) etilo	4-piridilmetilo
	3-(pirrolidino)propilo	pirrolidonometilo
	3-piperidinopropilo	propargilo
	3-morfolinopropilo	4-imidazolilmetilo
	3-pirrolidino-2-propilo	1-naftilo
20	3-piperidino-2-propilo	para-metoxifenilo
	2-aziridino etilo	6-cloro-2-metilfenilo
	2-pirrolidino-1-propilo	4-cloro-2-metilfenilo
	2-azetidionetilo	4-cloro-3,5-dimetilfenilo
	2-piperidino-1-propilo	1,1-dimetil-2,2,2-trifluoro etilo
25	meta-fluorofenilo	2,4-dibromofenilo
	4-cloro-2,6-dinitrofenilo	para-ter-butilfenilo
	6-cloro-2,4-dinitrofenilo	2-(N-m etilanilino) etilo
	2,5-dimetilfenilo	1-metoxi-2,2,2-tricloro etilo
30	3,5-dimetilfenilo	4-cloro-2,3,5,-trimetilfenilo



R₂

R₂

	2,4-dimetilfenilo	dicarbon etoxi etoxim etilo
5	2,6-dimetilfenilo	orto-etoxifenilo
	meta-etilfenilo	2-n-butoxi etilo
	meta-etoxifenilo	2-isopropoxietilo
	para-etoxifenilo	meta-acetilfenilo
	4,6-dibromo-2-metilfenilo	2-etoxietilo
10	2-morfolinoetilo	2-isopropilmercaptoetilo
	2,6-dibromofenilo	7-adamantanilo
	2-metoxi-4-metilfenilo	2-(2-imidazolino) etilo
	4-cloro-2,3-diethylfenilo	2-piperidinoetilo
	2-metil-3-metoxifenilo	
15	4(alfa, alfa-dimetilbencil)fenilo	
	5-etil-3-metilfenilo	
	4-(1-indanil)fenilo	
	2,4-(diciopent-2-enil)fenilo	
20	para-fluorofenilo	
	para-carbon etoxifenilo	
	2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)	
	para-carbo-n-octiloxifenilo	
25	meta-dimetilaminofenilo	
	para-dimetilaminofenilo	
	orto-propilfenilo	
	para-propilfenilo	

30 También se preparan los siguientes compuestos -

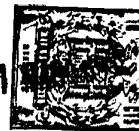


para $X^1 = SR_7$: R_7 - fenilo; para-clorofenilo; orto-isopropilfenilo, y el compuesto en que R_1 es para-clorofenilo y R_2 es 2-naftilo.

	<u>R_2</u>	<u>I.R.</u>
5	2-dimetilaminoetilo	1720,1740,2130,2960,3035
	2-dietilaminoetilo	1720,1740,2130,2960,3035
10	2-di-(n-propil)aminoetilo	1720,1740,2130,2960,3035
	2-di-(isopropil)aminoetilo	1720,1740,2130,2960,3035
	2-di-(n-butil)aminoetilo	1720,1740,2130,2960,3035
	3-dimetilaminopropilo	1474,1640,1730,1750,2130,2960,3035
15	3-di-(n-propil)amino-2-propilo	1720,1740,2130,2960,3035
	2-pirrolidinoetilo	1500,1600,1725,1750,2130,2960,3035
	2-(2-imidazolino)etilo	
	2-piperidino-etilo	1720,1740,2130,2960,3035
	2-morfolino-etilo	1720,1740,2130,2960,3035
20	2-(2,5-dimetilpirrolidino)etilo	1720,1740,2130,2960,3035
	2-(4-metilpiperidino)etilo	1720,1740,2130,2960,3035
	3-(pirrolidino)propilo	1720,1740,2130,2960,3035
	3-piperidino-propilo	1720,1740,2130,2960,3035
25	3-morfolino-propilo	1720,1740,2130,2960,3035
	3-pirrolidino-2-propilo	1720,1740,2130,2960,3035
	3-piperidino-2-propil	1720,1740,2130,2960,3035
	2-aziridino-etilo	3025, 2950, 2880, 2550, 2400, 2325, 2125, 1730
30	2-pirrolidino-1-propilo	3025, 2950, 2880, 2520, 2300 (Br.), 2125, 1725

R₂

I.R.



	2-azetidino-etilo	3012, 2941, 2703, 2315, 2119, 1748, 1639, 1587 1493, 1438
5	2-piperidino-1-propilo	3025, 2950, 2860, 2600, 2420, 2300(B), 2120, 1725, 1480, 1440
	2-(2,6-dimetil-piperidino) etilo	3020, 2940, 2860, 2525, 2300(B), 2120, 1725, 1480, 1440
10	2-morfolino-1-propilo	3020, 2970, 2870, 2440, 2220(B), 2130, 1735, 1480, 1440
	2-di(n-propilamino)-1-pro pilo	3020, 2970, 2940, 2870, 2550, 2300(B), 2120, 1725, 1480, 1450
	2-(N-metilanilino) etilo	
	3-di(n-propilamino)propilo	
15	3-dimetilamino-2-propilo	3020, 2950(B), 2300(B), 2130, 1735
	3-morfolino-2-propilo	3025, 2940(B), 2300(B), 2120, 1735, 1480, 1440

20 Ejemplo IX.- Métodos generales para la acila-
ción de ácido 6-aminopenicilánico.

25 A una solución de 0,1 moles de la apropiada aril
halocarbonil cetena, en que R₁ es tienilo, furilo, piridi
lo, fenilo o fenilo sustituido en que el sustituyente es
alcoholo inferior, cloro, bromo, alcoxi inferior, di(alco
30 hilo inferior)amino o trifluorometilo, en cloruro de meti
leno (suficiente para proporcionar una solución transpa-
rente y generalmente desde aproximadamente 5 a 10 ml por
g de cetena) se añade el alcohol apropiado R₂OH (0,1 mo-
les). La mezcla de reacción es mantenida bajo una atmós-



fera de nitrógeno y es agitada durante un periodo desde -20 minutos a 3 horas, teniéndose cuidado de excluir la humedad. La temperatura puede oscilar entre aproximadamente -70° C y aproximadamente -20° C. El espectro de infrarrojos de la mezcla es tomado a continuación para determinar y conformar la presencia del éster de cetena. Una solución de 0,1 moles de sal de trietilamina del ácido 6-aminopenicilánico en 50 ml de cloruro de metileno es añadida, y la mezcla es agitada de -70° a -20° C durante 10 minutos. A continuación, es retirado el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción es agitada continuamente y es dejada calentarse moderadamente hasta la temperatura ambiente. El producto es aislado por uno de los métodos siguientes:

15 Método A.- La mezcla de reacción es evaporada hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo es recogido en tampón de citrato (pH 5,5). El producto es extraído desde la solución tampón con cloroformo. El extracto clorofórmico es lavado con tampón de citrato (pH 20 5,5) y después es secado con sulfato de sodio anhidro y es evaporado hasta sequedad para dar la sal de sodio.

25 Método B.- Se sigue el procedimiento del método A pero utilizando n-butanol en calidad de disolvente extractor en lugar de cloroformo. El producto obtenido después de evaporar el disolvente n-butanol es triturado con éter para dar un sólido amorfo.

30 Método C.- Este procedimiento, una variante del método A, utiliza una solución acuosa saturada de bi-



carbonato de sodio (o de potasio) en lugar del tampón de citrato, para producir la sal de sodio (o de potasio) del producto de penicilina. Se utiliza generalmente para la recuperación de los productos de penicilina que son malamente solubles en cloruro de metileno o cloroformo.

5

Método D.- La mezcla de reacción es extraída dos veces con bicarbonato de sodio o de potasio acuoso saturado, es lavada con agua, secada y evaporada hasta sequedad para dar la sal de sodio (o de potasio). El producto, si no es sólido, es triturado con éter.

10

Método E.- Este método, una modificación del método D, es utilizado para las penicilinas que son difícilmente solubles en cloruro de metileno. La solución de bicarbonato de sodio (o de potasio) (método D) es extraída con n-butanol, el extracto butanólico es secado, y es evaporado hasta sequedad.

15

Método F.- Este método es utilizado para aislar la forma de ácido libre de las penicilinas.

20

El residuo que queda después de la evaporación hasta sequedad de la mezcla de reacción es recogido en ácido acuoso, por ejemplo HCl, a pH 2,7 y el producto es extraído desde esto por medio de n-butanol. El extracto butanólico es lavado con ácido acuoso (pH 2,7) y después es liofilizado.

25

Método F-1.- El extracto butanólico del método F es neutralizado con una solución n-butánolica de 2-etil hexanoato de potasio para precipitar la sal de potasio de la penicilina.

30



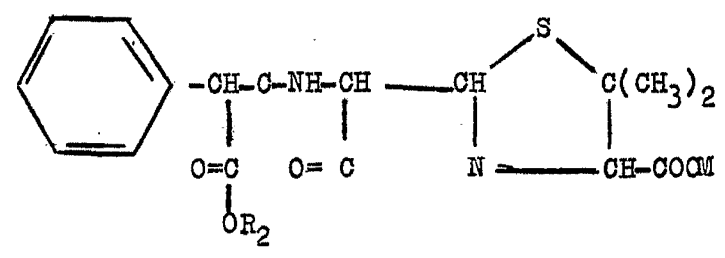
	R_2	M	P. de F. (°C)
5	4-cloro-3,5-dimetilfenilo	N-etilpiperidina	140-142
	4-cloro-2,3-dimetilfenilo	N-etilpiperidina	144-147
	2,5-dimetilfenilo	N-etilpiperidina	144-150 (con -descomposición)
	3,5-dimetilfenilo	N-etilpiperidina	147-149
10	2,4-dimetilfenilo	N-etilpiperidina	142-149 (con -descomposición)
	2,6-dimetilfenilo	N-etilpiperidina	150-151
	meta-etilfenilo	N-etilpiperidina	132-137
	2-metoxi-4-metilfenilo	N-etilpiperidina	150-152
15	2-metil-3-metoxifenilo	N-etilpiperidina	150-152
	2-(n-metilanilino)etilo	N-etilpiperidina	69-77
	3-(N-metilanilino)-2-propilo	N-etilpiperidina	86-92
20	3-(N-etilanilino)-2-propilo	N-etilpiperidina	86-97
	2-(N-etilanilino)etilo	N-etilpiperidina	69-77
	orto-etoxifenilo	N-etilpiperidina	138-142

Ejemplo XII.- Los ésteres de bencilo y de bencilo sustituido del Ejemplo IX son convertidos en sus ácidos libres correspondientes por hidrogenación catalítica a la temperatura ambiente. El procedimiento general comprende hidrogenar el éster bencílico en agua en la presencia de una suspensión de 10 % de paladio sobre carbón orgánico previamente hidrogenado, hasta que está completa la hidrogenación. Por cada 0,05 moles de éster bencílico



TABLA III: PUNTOS DE FUSION DE SALES

5



10

R ₂	M	P. de F. (°C)
2-imidazoloetilo	H	110 (con descomposición)
5-indanilo	morfolina	116-117
5-indanilo	N-etilpiperidina	139-141
5-indanilo	trietilamina	141-143
orto-isopropilfenilo	potasio	193 (con descomposición)
4-indanilo	N-etilpiperidina	136-139
orto-etilfenilo	N-etilpiperidina	140 (con descomposición)
orto-tolilo	N-etilpiperidina	104-145 (con descomposición)
3,4-dimetilfenilo	N-etilpiperidina	145-147
2,3-dimetilfenilo	N-etilpiperidina	151-153
6-cloro-2-metilfenilo	N-etilpiperidina	150-151
4-cloro-2-metilfenilo	N-etilpiperidina	149-151
2-cloro-5-metilfenilo	N-etilpiperidina	144-145 (con descomposición)

30



utilizado, se usan 5,7 g de catalizador y 100 ml de --
agua.

5 Cuando está completa la hidrogenación, tal como
se determina por la absorción de hidrógeno, la mezcla de
reacción es filtrada, el filtrado es ajustado a pH 7,5 --
con bicarbonato de sodio o de potasio, y después es evapo-
rado hasta sequedad bajo presión reducida y por debajo de
40° C.

10 Los productos son purificados por cromatografía
en columna sobre celulosa y son eluidos con una mezcla de
butanol, etanol y agua y son recuperados del eluato por --
evaporación del disolvente.

15 Ejemplo XIII.-- Una solución de 0,5 g de la
sal de trietilamina de alfa-[carbo(5-indaniloxi)]-bencil-
penicilina en un pequeño volumen (5 ml) de bicarbonato de
sodio acuoso saturado, es agitada a la temperatura ambien-
te. Se toman muestras a los 10 minutos, a los 30 minutos
y después a intervalos de media hora, y son examinadas --
20 por cromatografía en papel en el sistema acetato de iso-
amil : tampón de citrato-fosfato (pH 4,5) y por bioauto-
grafías (Bacillus subtilis). Las muestras son también ex-
traídas con cloroformo (tres veces 3 ml), los extractos --
combinados son concentrados, y el concentrado y la mues-
25 tra acuosa agotada son examinados por cromatografía en pa-
pel y por bioautografías.

30 El éster, que inicialmente produce una única man-
cha (R_f 0,91) sobre un cromatograma en papel, resulta que
se equilibra rápidamente en los dos epímeros tal como se
evidencia por la aparición de dos manchas en el cromato--



grama en papel, R_f 0,81 y 0,91.

La hidrólisis del éster está esencialmente completa en el espacio de dos horas tal como se evidencia por la ausencia del éster en el cromatograma de papel y por la presencia de alfa-carboxibencil penicilina junto con una pequeña cantidad de bencil penicilina.

De manera similar, la sal de sodio de alfa- $\left[\text{carbo}(5\text{-indaniloxi}) \right]$ bencilpenicilina, la sal de sodio de alfa- $\left[\text{carbo}(1\text{-etoxi-2,2,2-tricloroetoxi}) \right]$ bencilpenicilina, la sal de sodio de alfa-(carboaliloxi)bencilpenicilina, la sal de sodio de alfa-(carbociclorhexiloxi)bencilpenicilina, y la alfa-(carbofeniltio)bencilpenicilina convertidas son en los ácidos correspondientes.

EJEMPLO XIV.— Una solución de 0,5 g de la sal de sodio de alfa- $\left[\text{carbo}(2\text{-di}(n\text{-propil)amino)etoxi} \right]$ bencilpenicilina en 5 ml de agua, es mantenida a la temperatura ambiente durante 24 horas. El pH es regulado automáticamente a 7,0-7,2 por la adición de bicarbonato de sodio. A continuación, la solución es secada por congelación y el subproducto fenol es eliminado por trituración del residuo con etanol para dar la sal disódica.

La repetición de este procedimiento, pero a 35°C durante dos horas, también produce la sal disódica.

Por medio de este procedimiento las siguientes sales de sodio de éster de penicilina son convertidas en sus correspondientes sales disódicas: Alfa- $\left[\text{carbo}(5\text{-indaniloxi}) \right]$ bencil penicilina; alfa- $\left[\text{carbo}(\text{dicarboetoxietoxi metoxi}) \right]$ bencilpenicilina; alfa-(carbopropargiloxi)bencilpenicilina; alfa- $\left[\text{carbo}(2\text{-biciclo}[4.4.0]\text{-deci}$



loxi]bencilpenicilina; alfa-(carbofeniltio)bencilpenicilina.

5 Ejemplo XV.- A 0,1 g de sal de sodio de alfa-carbo[(2-N-metilanilino)etoxi]bencilpenicilina en 5 ml de cloroformo se añaden 5 ml de una solución de tampón de citrato (pH 5,5), y la mezcla resultante es agitada a fondo durante 75 minutos. La capa acuosa es investigada cada 15 minutos por cromatografía en papel utilizando el sistema de acetato de isoamilo: tampón de citrato-fosfato (pH 4,5) y bioautografías (*Bacillus subtilis*).

10
15 En el espacio de 15 minutos está presente alfa-carboxibencil penicilina en la fase acuosa juntamente con una alta proporción del éster de partida. Después de 60 minutos no está presente éster en la fase acuosa. El producto principal observado es alfa-carboxibencilpenicilina. También está presente una pequeña cantidad de bencilpenicilina, su producto de degradación.

20 La alfa-carboxibencilpenicilina es aislada por liofilización y el producto crudo es purificado adicionalmente por cromatografía sobre Sephadex LH 20 (una dextrosa reticulada disponible de HB Pharmacia, Uppsala, Suecia).

25 Ejemplo XVI.- Una base para tabletas es preparada mezclando los siguientes ingredientes en las proporciones en peso indicadas: Sacarosa, U.S.F. (Farmacopea de los Estados Unidos) 80,3; [almidón de tapioca 13,2; [estearato de magnesio 6,5.

30 Se mezcla suficiente cantidad de sal de sodio de alfa-[carbo(2-di-(n-propil)amino)-etoxi]bencilpenici-



lina con la base para proporcionar tabletas que contienen 25, 100 y 250 mg de ingrediente activo.

5 Ejemplo XVII.- Cápsulas que contienen 25, 100 y 250 mg de ingrediente activo son preparadas mezclando suficiente cantidad de sal de sodio de alfa-[carbo(5-indaniloxi)]benzilpenicilina en la siguiente mezcla (proporciones dadas en partes en peso).

10	Carbonato de calcio, U.S.F.	17,6
	Fosfato dicálcico	18,8
	Trisilicato de magnesio	5,2
	Lactosa, U. S. F.	5,2
	Fécula de patata	5,2
15	Estearato de magnesio A	0,8
	Estearato de magnesio B	0,35

20 Ejemplo XVIII.- Una suspensión de sal de sodio de alfa-[carbo(1-etoxi-2,2,2-tricloroetoxi)]benzilpenicilina es preparada con la siguiente composición:

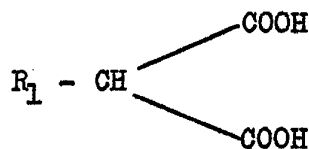
	Compuesto de penicilina	31,42 gramos
	Sorbitol acuoso al 70 %	714,29 "
	Glicerina, U. S. F.	185,35 "
25	Goma acacia (solución al 10%)	100 ml
	Polivinilpirrolidona	0,5 gramos
	Parahidroxibenzoato de butilo	0,172 "
	Parahidroxibenzoato de propilo	0,094 "
	Agua destilada para constituir un litro.	
30	Se puede añadir a esta suspensión diferentes --	



agentes edulcorantes y saporíferos, así como colores aceptables. La suspensión contiene aproximadamente 25 mg de compuesto de penicilina por ml.

5 EJEMPLO XIX.- 10 g de la sal de sodio de alfa- \square carbo-(3-di-(n-propil)-amino)propoxi/bencilpenicilina son mezclados y triturados íntimamente con citrato de sodio (al 4 % en peso). La mezcla seca y triturada es --
 10 y los viales son cerrados de forma estéril. Para administración parenteral, se añade suficiente cantidad de agua a los viales para formar soluciones que contienen 25 mg - de ingrediente activo por ml.

15 Preparación A. Ácidos malónicos.- Los siguientes ácidos aril malónicos no descritos en la bibliografía anteriormente, son preparados por el método de Wallingford y otros, J. Am. Chem. Soc. 63, 2056-2059 (1964), que comprende condensar un carbonato de alcohol, usualmente carbonato de dietilo, con una proporción equimolar
 20 del deseado acetato de etil arilo en la presencia de un exceso (4 a 8 veces) de etilato de sodio con eliminación continua del subproducto alcohol desde la mezcla de reacción. Los ésteres así producidos son hidrolizados para
 25 formar el ácido por métodos conocidos.



30



R₁

R₁

5	orto-metoxifenilo meta-metoxifenilo para-metoxifenilo	3-piridilo 4-piridilo orto-butoxifenilo
10	orto-trifluorometilfenilo* meta-trifluorometilfenilo para-trifluorometilfenilo orto-isopropilfenilo	orto-dimetilaminofenilo orto-dietilaminofenilo meta-dimetilaminofenilo para-dimetilaminofenilo

* El ácido orto-trifluorofenilacético necesario es preparado a partir de orto-trifluorobenzonitrilo por el procedimiento de Corse y otros, J. Am. Chem. Soc. 70, 2841 (1948) que comprende: (a) conversión del nitrilo en orto-trifluorometilacetofenona por una reacción de Grignard con yoduro de metilmagnesio seguido por hidrólisis; (b) reacción de la acetofenona con azufre y morfolina a 135° C durante 16 horas seguido por tratamiento con ácido acético glacial y ácido clorhídrico.

Preparación B.- Aminoisopropanoles. Los siguientes aminoisopropanoles son preparados por la reacción de óxido de propileno con la amina apropiada. El procedimiento en general comprende hacer reaccionar el óxido de propileno con una solución acuosa de la amina en una proporción molar 1,0 a 1,4 en un tubo cerrado herméticamente. El tubo cerrado herméticamente es agitada y es dejado reposar durante la noche, después es calentado hasta 80 ° C durante 6 horas, y después a 95° C durante 4 horas. A continuación el tubo es enfriado, el contenido es

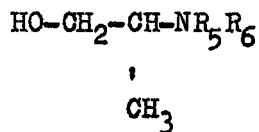


retirado y el aminoisopropanol es precipitado por acción de la sal, con carbonato de potasio.

5 El producto, si es líquido, es separado, secado con hidróxido de potasio sólido y después es destilado bajo presión reducida. El producto, si es sólido, es separado por filtración y es recristalizado a partir de un disolvente apropiado.

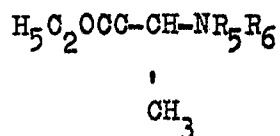
	NR_5R_6	NR_5R_6
10	dimetilamino	piperidino
	dietilamino	pirrolidino
	di-n-propilamino	pirrolo
15	diisopropilamino	morfolino
	di-n-butilamino	tiomorfolino
	1,4,5,6-tetrahidropirimidino	imidazolino
	N-etilpiperazino	imidazolidino

20 Preparación C.- 2-aminopropanoles. Los siguientes 2-aminopropanoles que tienen la fórmula



25 en que NR_5R_6 representa un grupo di(alcohilo inferior) amino o un grupo heterocíclico son preparados por el procedimiento de Moffett, Org. Syn, Coll, Vol. IV, página 834, que comprende la reducción con hidruro de litio y aluminio del éster precursor apropiado de la fórmula

30



5 siendo preparados dichos ésteres tal como se describe por Moffett, Org. Syn., Coll. Vol. IV, pag. 466 por reacción de la amina deseada con alfa-bromopropionato de etilo.

	<u>-NR₅R₆</u>	<u>NR₅R₆</u>
10	di-(n-propil)amino	piperidino
	di(n-butyl)amino	morfolino
	diisopropilamino	tiomorfolino
	1,4,5,6-tetrahidropirimidino	pirrolo
15	N-metilpiperazino	imidazolino
	N-n-butylpiperazino	imidazolidino

20 Preparación D : Preparación de (alcohol inferior)sulfinil alcanoles.- El apropiado (alcohol inferior)mercaptoalcohol es mezclado con una proporción equimolar de ácido meta-cloroperbenzoico en suficiente cantidad de cloroformo para permitir una fácil agitación. La mezcla es calentada a reflujo durante dos horas, y después es enfriada durante la noche y filtrada para eliminar el ácido meta-clorobenzoico. El filtrado es concentrado a continuación hasta aproximadamente un tercio del volumen, es dejado reposar durante la noche y nuevamente es filtrado para eliminar ácido meta-clorobenzoico. El filtrado fué añadido a agua (3 a 4 ml por ml de filtra-

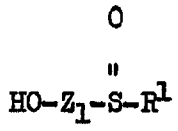
25

30



do), se agitó a fondo y se filtró de nuevo. El producto es recuperado a partir del filtrado por eliminación del disolvente. De esta manera se preparan los siguientes compuestos:

5



10

<u>Z₁</u>	<u>R₁</u>
-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃
-CH ₂ -CH ₂ -	C ₂ H ₅
-CH ₂ -CH ₂ -	C ₄ H ₉
15 -CH ₂ -CH ₂ -	i-C ₄ H ₉
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₃ H ₇
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₂ H ₅
-CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃

20

Se pueden utilizar otros perácidos, tales como ácido per-acético, ácido perfoómico, y ácido monoperftálico, y peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial, en lugar de ácido meta-cloro-perbenzoico. Este último perácido, sin embargo, es preferido ya que el subproducto ácido meta-clorobenzoico es eliminado con facilidad y se evita la oxidación excesiva del mercaptano al dióxido.

25

Preparación E. Preparación de (alcohol inferior) sulfonil alcoholes.

30



(1) El deseado (alcohol inferior) mercapto - alcohol es oxidado de acuerdo con el método de preparación B pero utilizando dos proporciones molares de ácido meta-clorobenzoico en lugar de una, en calidad de agente oxidante.

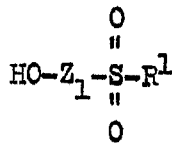
5

(2) Alternativamente, los (alcohol inferior) sulfinilalcoholes de la preparación B son oxidados adicionalmente con una proporción equimolar de ácido meta-clorobenzoico para formar los correspondientes compuestos de sulfonilo. Se prefiere el primer método a causa de la mayor disponibilidad de los mercaptanos iniciales con relación a los compuestos de sulfinilo.

10

Se preparan de esta manera los siguientes compuestos:

15



20

Z_1	R_1	Método
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	CH_3	1
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	C_2H_5	2
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	C_4H_9	1
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	C_3H_7	1
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	C_2H_5	1
$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$	CH_3	1

30



5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 5 de enero de 1.968, bajo los números 695.851, 695.889, 695.894, 695.869, - - 695.886, 695.885 y 695.884, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

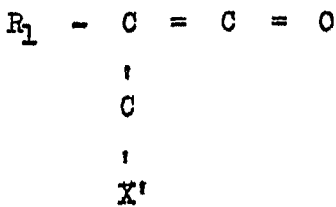
15

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

20

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de cetena de la fórmula

25



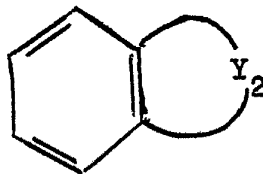
30

en que R_1 es tienilo, furilo, piridilo, fenilo, fenilo sug



tituido en que el sustituyente es alcoholo inferior, clo-
ro, bromo, alcoxi inferior, di(alcoholo inferior)-amino o
trifluorometilo; y X' es X, -OR₂ o -SR₇ en que X es haló
5 genó; en que R₂ es fenilo o fenilo sustituido en que el -
sustituyente es al menos uno de los grupos cloro, bromo,-
fluoro, alcoholo inferior, alcoxi inferior, alcancilo in-
ferior, carbo(alcoxi inferior), nitro o di(alcoholo infe-
rior)amino; furilo, quinoleilo, quinoleilo sustituido --
por metilo, fenazinilo, 9,10-antraquinonilo, fenantreno-
10 quinonilo, antraceniilo, fenantrilo, (1,3-benzodioxolilo),
3-(2-metil-4-pironilo), 3-(4-pironilo) o (N-metil)piridi-
lo;

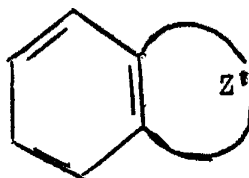
15



20

en que Y₂ es

25

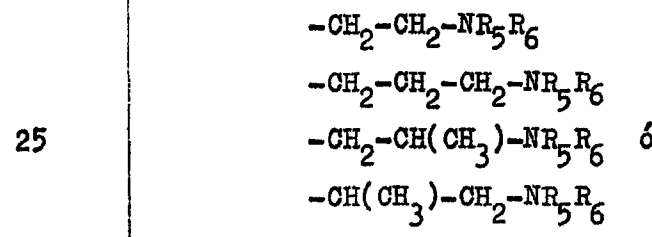


30

en que Z' es alcoholeno inferior ó -(CH₂)₃- ó -(CH₂)₄-,
ó sus derivados sustituidos en que el sustituyente es me-



5 tilo, cloro o bromo; bencilo, bencilo sustituido, en --
 que el sustituyente es cloro, bromo, fluoro, alcoholo in-
 ferior, alcoxi inferior, alcanilo inferior, carbo(alcoxi
 inferior), nitro o di(alcoholo inferior)amino; ftalimido
 metilo, tritilo, benzohidrilo, colestero, alqueno que
 tiene hasta 8 átomos de carbono, alquino que tiene has-
 ta 8 átomos de carbono, cicloalcoholo y cicloalcoholo sus-
 tituido por (alcoholo inferior) que tiene de 3 a 7 átomos
 de carbono en el resto cicloalcoholo, \sphericalangle 2,2-di(alcoholo -
 10 inferior)-1,3-dioxolon-4-il/metilo, biciclo \sphericalangle 4.4.0 \sphericalangle deci-
 lo, tujilo, fenchilo, isofenchilo, 7-adamantano, (2-pi-
 rrolidono)metilo, (4-imidazolil)metilo, 1-indanilmetilo, -
 2-indanilmetilo, furilmetilo, piridilmetilo; ac-indanilo
 y sus derivados sustituidos en que el sustituyente es me-
 15 tilo, cloro o bromo; ac-tetrahidronaftilo y sus deriva-
 dos sustituidos en que el sustituyente es metilo, cloro o
 bromo; alcoholo o alcoholo inferior sustituido en que el
 sustituyente es al menos uno de los grupos cloro, bromo, -
 fluoro, nitro, carbo(alcoxi inferior), alcanilo inferior,
 20 alcoxi inferior, ciano, (alcoholo inferior)mercapto, (al-
 coholo inferior)sulfinilo o (alcoholo inferior)sulfonylo;

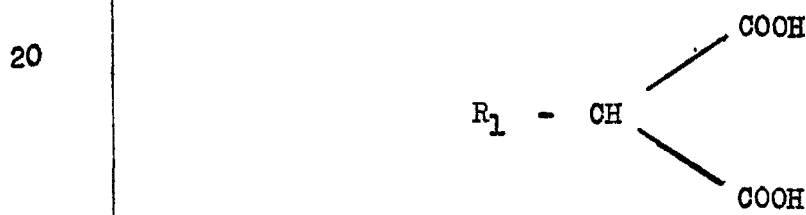


30 o -(alcoholeno inferior)- Y₁ en que -NR₅R₆ es -NH(alcanilo inferior)

$$\begin{array}{l}
 \text{(alcoholo inferior)} \\
 \diagup \text{-N} \\
 \diagdown \text{(alcoholo inferior)}
 \end{array}$$
 en que los gru--



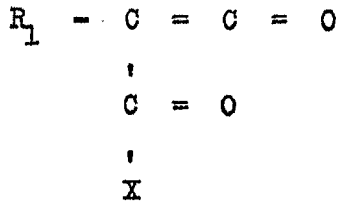
5 pos (alcohilo inferior) pueden ser iguales o diferentes;
y -N(alcohilo inferior)anilino; e Y_1 es azetidino, aziri-
dino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, -
N-(alcohilo inferior)piperazino, pirrolo, imidazolo, 2-
imidazolino, 2,5-dimetilpirrolidino, 1,4,5,6-tetrahidropi-
rimidino, 4-metilpiperidino ó 2,6-dimetil-piperidino; en
que cada uno de los grupos alcoxi inferior, alcohilo infe-
rior y alcanoilto inferior tiene de 1 a 4 átomos de carbo-
no, y (alcohilo inferior) contiene de 1 a 3 átomos de car-
10 bono; y R_7 es fenilo, fenilo mono- di- y tri-sustituído -
en que el sustituyente es al menos uno de los grupos clo-
ro, bromo, fluoro, alcohilo inferior, alcoxi inferior o -
trifluorometilo, con la condición de que solamente esté -
sustituída una de las posiciones orto con relación al gru-
15 po tio del resto fenilo; en que cada uno de los grupos -
alcohilo inferior y alcoxi inferior contiene de 1 a 4 áto-
mos de carbono; haciendo reaccionar ácidos malónicos de -
la fórmula



25 o sus derivados, con un agente halogenante para proporcio-
nar compuestos de la fórmula

30

362.138



5

en que X es halógeno, y cuando se requiere, hacer reaccionar dichos compuestos con compuestos de la fórmula X'-H para dar compuestos de la fórmula I en que X' es -OR₂, ó -SR₇ y R₁ es tal como se define anteriormente.

10

2^a.-- Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de ceteno.

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

15

Esta Memoria consta de setenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

1 MAR. 1969

Madrid,

P.A.
 Alberto de Elcano
 y Cia

20

25

30