

| |
|-------------------------------|
| SECCION TECNICA |
| CLASIFICACION I.P.C. |
| CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u> |
| SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u> |

P. - 42.697

B 11068
P.C. 5096/5096A

37 1 13 6

- 9 OCT. 1959

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO. INC.

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PENICILINAS"

(Clase Internacional CO7d)

1.10.69.

- 9 OCT

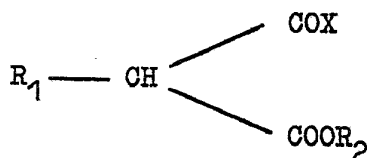


La presente invención se refiere a un procedimiento para producir agentes antibióticos, y más en particular a un procedimiento, mejorado económicamente, para producir arilmetilpenicilinas administrables oralmente, que tienen un grupo éster alfa-carboxi.

La acilación del ácido 6-aminopenicilánico por (1) cloruros de ácido, y (2) anhídridos de ácido simples o mixtos, está descrita en las patentes EE.UU. 3.270.009, 3.142.673 y 3.173.916, y por (3) derivados activos de un ácido malónico sustituido, para producir diversos ésteres de alfa-carboxiarilmetilpenicilinas, está descrita en la patente británica 1.004.670. Adicionalmente, la producción de tales penicilinas por acilación de ácido 6-aminopenicilánico mediante ésteres de arilcarboxiceteno está descrita en la solicitud de patente nº 362.137, presentada el 4 de enero de 1969.

Se ha hallado ahora que la acilación del ácido 6-aminopenicilánico con un derivado reactivo de un ácido malónico aril-sustituido transcurre fácilmente y permite preparar económicamente ésteres valiosos de alfa-carboxiarilmetilpenicilinas, que son valiosas como antibióticos administrables oralmente.

El procedimiento de la invención comprende condensar ácido 6-aminopenicilánico o un derivado del mismo, por ejemplo sal sódica, potásica o de tri-(alcohol inferior)-amina, con un éster de ácido arilmalónico, de fórmula:



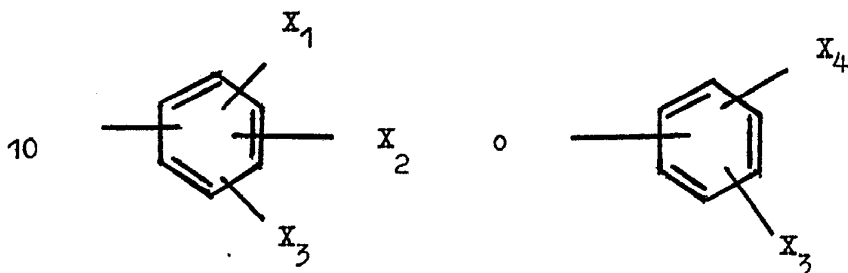
371136

30
1.10.69.



-900

donde X es cloro, bromo y $-\text{OCOR}_4$, donde R_4 es bencilo o alcoholo inferior; R_1 es tienilo, furilo, piridilo, fenilo, o fenilo sustituido en el que el sustituyente es alcoholo (inferior), cloro, bromo, alcoxi (inferior), dialcoholo (inferior)-amino o trifluorometilo; y R_2 es isopropilfenilo,



15 donde X_1 es cloro, bromo, flúor, alcoholo inferior, alcoxi inferior; X_2 es alcoholo inferior y cloro; X_3 es hidrógeno, metilo, fenilo, carboxivinilo, carboalcoxi (inferior)-vinilo, carboxialcoholo (inferior) o carboalcoxi (inferior)-alcoholo (inferior); X_4 es nitro y di-(alcoholo inferior)-amino; fenilo monosustituido en el que el sustituyente es fenilo, carboxivinilo, carboalcoxi (inferior)-vinilo, carboalcoxi (inferior)-alcoholo (inferior) o carboxialcoholo (inferior); ac indanilo y sus derivados sustituidos en los que el sustituyente es metilo, cloro o bromo; ac tetrahidronaftilo y sus derivados sustituidos en los que el sustituyente es metilo, cloro o bromo; 1-alcoxi (inferior)-2,2,2-tricloroetilo, 1-alcoxi (inferior)-2,2,2-trifluoroetilo, \lceil carboalcoxi (inferior) \rceil -alcoxi inferior-metilo, \lceil dicarboalcoxi (inferior) \rceil -alcoxi inferior-metilo, 3- \lceil 1-(R_5 -sustituido)-piperidilo \rceil -, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_6$ o -(alcoholeno inferior)- Y_1 , donde m es un entero de 2 a 3; R_5 es hidrógeno

20

25

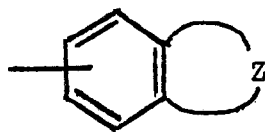
30

1.10.69.



no, alcoholo inferior o bencilo; y R_6 es alcoholo infe-
rior, alcanóilo inferior, bencilo, fenilo o carboalcoxi
(inferior); con la salvedad de que cuando R_5 es hidrógeno
 R_6 es alcanóilo inferior o carboalcoxi (inferior); e Y_1
5 es azetido, aziridino, pirrolidino, piperidino, morfoli-
no, tiomorfolino, N-(alcoholo inferior)-piperazino, pirro-
lo, imidazolo, 2-imidazolino, 2,5-dimetilpirrolidino, 1,
4,5,6-tetrahidropirimidino, 4-metilpiperidino y 2,6-dime-
tilpiperidino; donde cada uno de los alcoxi inferior, al-
10 canóilo inferior y alcoholo inferior tiene de 1 a 4 áto-
mos de carbono, y el (alcoholo inferior) contiene de 1
a 3 átomos de carbono;

15



y derivados sustituidos del mismo, donde Z es alcoholeno
20 y es $-(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_4-$, y donde el sustituyente es meti-
lo, cloro o bromo; gamma-fenilalilo, gamma-(fenilo susti-
tuído)-alilo en el que el sustituyente es al menos uno de
los radicales cloro, bromo, flúor, alcoxi inferior, alco-
hilo inferior, nitro o metilendioxi; gamma-fenilpropargi-
25 lo, gamma-(fenilo sustituido)-propargilo en el que el sus-
tituyente es cloro, bromo, alcoxi inferior, alcoholo infe-
rior o nitro; en un disolvente inerte de reacción, a tem-
peratura de aproximadamente 0 a 50°C, y a pH de aproxima-
damente 5 a 8.

30
1.10.69.

El grado de pureza del ácido 6-aminopenicilá-



- 900

5 nico no es crítico para el éxito del procedimiento. El ácido 6-aminopenicilánico se puede usar en forma pura, forma parcialmente pura o forma cruda, tal como la contenida en un caldo de fermentación. Desde luego, cuando se usa agua como disolvente, los caldos de fermentación que contienen ácido 6-aminopenicilánico son los favorecidos desde el punto de vista económico.

10 Por disolvente de reacción inerte se quiere decir un disolvente que, bajo las condiciones del procedimiento, no entra en reacción apreciable con los reaccionantes ni los productos. Se pueden usar disolventes acuosos y no acuosos. Desde luego, el uso de agua como disolvente produce algo de hidrólisis del reaccionante cloruro de ácido. Sin embargo, bajo las condiciones apropiadas de temperatura, pH y tiempo, la hidrólisis tiene lugar a velocidad relativamente lenta, en comparación con la deseada reacción de N-acilación. Entre los disolventes adecuados para el procedimiento de la invención se incluyen el cloruro de metileno, benceno, cloroformo, dioxano, agua, acetona, tetrahidrofurano, éter dietílico y éter dimetílico. También se pueden usar sistemas disolventes acuosos, incluyendo aquellos en que se forma una emulsión, por ejemplo agua-disolvente inmiscible con agua. Entre los disolventes que forman fácilmente emulsiones con agua se incluyen aquellos disolventes inmiscibles con agua tales como benceno, n-butanol, cloruro de metileno, cloroformo, metilisobutilcetona y acetatos de alcohol inferior (por ejemplo acetato de etilo). Los disolventes inmiscibles con agua favorecidos son la metilisobutilcetona y acetato de etilo.

30
1.10.69.

371136



La reacción se efectúa en el intervalo de pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, y preferiblemente en el intervalo de pH de 6 a 7. El pH se mantiene en aproximadamente el punto neutro por adición de un aceptor de ácido adecuado, tal como un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo. Alternativa y preferiblemente, el pH se mantiene por el recurso de emplear una sal de ácido 6-aminopenicilánico con una base orgánica. Se puede usar cualquier base orgánica que forme una sal con ácido 6-aminopenicilánico. Son bases orgánicas adecuadas las trialcohol(inferior)-aminas, dibencilamina, N,N'-dibenciletiléndiamina, N-alcoholo (inferior)-piperidinas, N-alcoholo (inferior)-morfolinas, N-bencil-beta-fenetilamina, N,N'-bis-deshidroabietilamina, deshidroabietilamina y 1-efenamina. Sin embargo, es ventajoso usar una tri-(alcoholo inferior)-amina, preferiblemente trietilamina, como base orgánica. Tales bases tienen la ventaja de formar con el ácido 6-aminopenicilánico una sal que es soluble en muchos de los disolventes antes citados. Son particularmente útiles cuando se usa un sistema disolvente no acuoso, tal como cloruro de metileno.

La reacción se puede efectuar en amplio intervalo de temperatura. Se puede trabajar a temperaturas de aproximadamente 0 a aproximadamente 50°C. Sin embargo, se prefiere emplear temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0 y aproximadamente 30°C, para evitar degradación de los productos.

La forma preferida de los ésteres de ácido arilmalónico como agentes de acilación es los cloruros de monoácido, debido a su relativa facilidad de preparación

30
1.10.69.

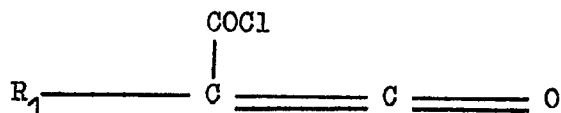
371136



en comparación con la preparación de los anhídridos.

Los reaccionantes monoéster de ácido arilmalónico se preparan convenientemente por reacción de la arilclorocarbonilcetena apropiada:

5



10

con el alcohol R₂OH apropiado, donde R₁ y R₂ son según se han definido antes. La reacción se efectúa en relación molar 1:1, a una temperatura de aproximadamente -70°C a aproximadamente 30°C, y deseablemente en un disolvente de reacción inerte, para permitir mejor mezcla y control de la reacción. Son disolventes adecuados el éter dietílico, éter dimetílico, dioxano, cloruro de metileno y cloroformo.

15

20

Luego se trata la mezcla de reacción con agua y se añade una base, por ejemplo bicarbonato sódico. La mezcla de reacción, si está por debajo del punto de congelación del agua, es calentada hasta al menos 0°C, antes o después de la adición del agua y la base. Se añade la base suficiente, generalmente 2 a 3 equivalentes, para neutralizar el producto secundario cloruro de hidrógeno, y para formar la sal del monoéster del ácido arilmalónico.

25

La mezcla es agitada durante aproximadamente media hora, y luego el disolvente orgánico es eliminado a presión reducida, por debajo de 35°C. La solución restante es extraída con éter, enfriada a de 10 a 15°C y ajustada a pH aproximadamente 2. La solución ácida es sometida a extracción con un disolvente adecuado, por ejemplo cloruro de

30
1.10.69.



metileno, el extracto es secado, y luego se elimina el di
solvente a presión reducida.

5 Los monoésteres de ácido arilmalónico así pro-
ducidos son convertidos en sus derivados de monocloruro
de ácido por tratamiento con exceso de cloruro de tionilo,
usualmente en presencia de un disolvente de reacción iner-
te tal como benceno, éter dietílico o cloruro de metileno,
a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente
80°C, según métodos bien conocidos por los expertos en la
10 técnica.

Las arilclorocarbonilcetonas requeridas se pre-
paran por reacción de un ácido arilmalónico con un agente
de halogenación, elegido del grupo que consta de PCl_5 ,
 PCl_3 , $POCl_3$ y $SOCl_2$, a temperaturas comprendidas entre
15 aproximadamente 0 y aproximadamente 50°C, durante perío-
dos comprendidos entre aproximadamente 1 y aproximadamente
10 horas. La reacción se efectúa en presencia de un siste-
ma disolvente, preferiblemente un sistema disolvente de
reacción inerte. Son disolventes adecuados los éteres dial-
cohílicos, por ejemplo éter dietílico, éter dipropílico,
20 éteres mono- y dimetílicos de etilenglicol y propilengli-
col, cloruro de metileno y cloroformo.

Desde luego, el período de reacción depende de
la temperatura de reacción y naturaleza de los reaccionan-
tes. Sin embargo, para una combinación dada de reaccionan-
tes, las temperaturas menores requieren períodos de reac-
ción más largos que las temperaturas mayores.
25

Las proporciones molares de reaccionantes, es
decir, ácido arilmalónico y agente de halogenación, pueden
variar ampliamente; por ejemplo hasta 1:10 o más, pero de
30
1.10.69.

371136

be ser al menos estequiométrica para obtener rendimientos satisfactorios. En la práctica real, se prefiere la relación estequiométrica de reaccionantes.

5 Los reaccionantes se pueden añadir todos a la vez, o por separado. Si es por separado, el orden de adición no es crítico. Sin embargo, parece que la reacción es más suave y está sujeta a menos reacciones secundarias, como lo pone en evidencia el color de la mezcla de reacción, particularmente tras destilación, cuando el ácido arilmalónico es añadido al agente de halogenación. Bajo 10 tales condiciones, la mezcla de reacción pasa generalmente desde un color amarillo a uno rojo. Por adición inversa, es decir, adición de agente de halogenación al ácido arilmalónico, la mezcla de reacción pasa de amarillo a negro. 15

Los productos de arilhalocarbonilcetena son aislados de la reacción por destilación bajo vacío. Debido a su gran reactividad, son almacenados generalmente bajo atmósfera de nitrógeno, a bajas temperaturas y en ausencia de luz. 20

Los derivados anhídrido de ácido de los semiésteres de ácido arilmalónico son preparados por reacción de los semiésteres con un carbonato de cloro-(alcohilo inferior), en presencia de un aceptor de ácido tal como piridina o una tri-(alcohilo inferior)-amina. Tales reacciones están descritas en J. Am. Chem. Soc., 75, 637-9 (1953) y J. Org. Chem., 22, 248 (1957). Como será evidente para los expertos en la técnica, en vez de los carbonatos de cloro-(alcohilo inferior) se pueden usar otros clorocarbonatos tales como carbonato de clorobencilo y carbonato de 30
1.10.69.

371136

- 900



clorofenilo.

Los ésteres de alfa-carboxiarilmetilpenicilina son aislados por métodos usuales conocidos por los expertos en la técnica. Un método típico, por ejemplo, cuando se usa agua como disolvente, comprende ajustar el pH de la mezcla de reacción a aproximadamente de 2 a 3, y someter el producto a extracción con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo es lavado con agua, el producto es extraído del mismo con bicarbonato potásico acuoso al 10%, luego es extraído de nuevo a acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo son sometidos una vez más a extracción con agua, el extracto acuoso se lleva a pH de 2 a 3, luego se vuelve a extraer con acetato de etilo. El producto es recuperado por eliminación de los volátiles. Alternativamente, el producto es aislado como sal de metal alcalino o de amina, por adición de la base apropiada, inorgánica u orgánica, al extracto seco en acetato de etilo.

Cuando se usa una emulsión acuosa como disolvente, es conveniente aislar el producto sometiendo la reacción, tras ajuste a pH 2, a extracción con un disolvente adecuado, inmiscible con agua. Es especialmente útil el acetato de etilo. Luego se seca y evapora el extracto a sequedad. El producto es convertido en sal de amina o de metal alcalino añadiendo la base apropiada, por ejemplo N-etilpiperidina o etilhexanoato potásico, a una solución del producto de éster en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo.

Otro método que tiene valor cuando la reacción de acilación se efectúa en un medio disolvente no acuoso, 1.10.69.

371136



por ejemplo en cloruro de metileno, comprende añadir agua a la mezcla de reacción y ajustar luego el pH de la fase acuosa a aproximadamente de 2 a 3. La fase acuosa es separada, sometida a extracción con el disolvente no acuoso, y las capas de disolvente no acuoso, combinadas, son secadas. Los productos son precipitados del disolvente no acuoso por adición de una base orgánica adecuada, tal como N-etilpiperidina, o en forma de sus sales correspondientes por adición de 2-etilhexanoato sódico o potásico. Alternativamente, el disolvente no acuoso, tras secar, es eliminado por destilación a una temperatura inferior, el residuo es recogido en un disolvente adecuado, y el producto es precipitado del mismo por adición de una base adecuada. Este método alternativo proporciona más flexibilidad en lo que respecta a la elección de la base. El disolvente apropiado está determinado por la solubilidad de la sal deseada.

Los ésteres se convierten, por métodos conocidos, en los ácidos correspondientes, por ejemplo tal como por hidrólisis suavemente ácida o suavemente alcalina, o enzimáticamente, con una esterasa tal como homogeneizado de hígado.

Los ésteres preferidos de este procedimiento son aquellos en los que R₂ es indanilo, 2-isopropilfenilo, fenilo sustituido con dimetilo, y tolilo sustituido con cloro. Tales ésteres, así como los ésteres restantes dentro del ámbito de la invención, son eficaces antibióticos, tanto in vivo como in vitro. Por ejemplo, son notablemente eficaces en el tratamiento de una variedad de infecciones susceptibles, gram-positivas y gram-negativas, en los

1.30.69.

371136



animales, incluyendo el hombre. Para este fin se pueden
emplear los materiales puros, o mezclas de ellos con otros
antibióticos. Se pueden administrar solos o en combinación
con un vehículo farmacéutico, elegido sobre la base de la
5 vía elegida para la administración y la práctica farmacéu-
tica normal. Por ejemplo, pueden ser administrados oral-
mente en forma de tabletas que contienen excipientes ta-
les como almidón, azúcar de leche, ciertos tipos de arcilla,
etc, o en cápsulas, solos o mezclados con los mismos
10 o equivalentes excipientes. También se pueden administrar
oralmente en forma de elixires o suspensiones orales, que
pueden contener agentes de sabor o color, o se pueden in-
yectar parenteralmente; es decir, por ejemplo, intramuscu-
lar o subcutáneamente. Para administración parenteral, lo
15 mejor es usarlos en forma de solución acuosa estéril, que
puede ser acuosa tal como agua, salina isotónica, de dex-
trosa isotónica, solución de Ringer, o no acuosa, tal co-
mo de aceites grasos de origen vegetal (semilla de algo-
dón, aceite de cacahuete, maíz, sésamo), o de otros vehícu-
20 los no acuosos que no interfieran con la eficacia terapéu-
tica de la preparación y que no sean tóxicos en el volumen
o proporción usado (glicerina, propilenglicol, sorbita).
Además, se pueden hacer ventajosamente composiciones ade-
cuadas para preparación extemporánea de soluciones, antes
25 de la administración. En tales composiciones se pueden in-
cluir diluyentes líquidos, por ejemplo propilenglicol, car-
bonato de dietilo, glicerina, sorbita, etc; agentes tampón,
así como anestésicos locales y sales inorgánicas, para pro-
porcionar propiedades farmacológicas deseables.

30

Los niveles de dosis oral y parenteral, para

1.10.69.



los compuestos aquí descritos, son, en general, del orden de hasta 200 mg/kg y 100 mg/kg de peso del cuerpo, por día, respectivamente.

5 Muchos de los compuestos de éster de penicilina de la presente invención presentan una absorción mejorada por administración oral, respecto a la producida por las formas correspondientes de ácido libre o sal de metal alcalino. Por tanto, representan formas convenientes y eficaces de dosificación de las alfa-carboxiarilmetilpenicilinas.
10

Adicionalmente, muchos de los ésteres aquí descritos, aunque inactivos o de actividad relativamente baja frente a los organismos gram-negativos, por sí mismos, son metabolizados al ácido precursor, es decir, alfa-carboxibencilpenicilina, cuando son inyectados parenteralmente en el cuerpo del animal, incluyendo el humano.
15

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar con más detalles la forma de practicar la presente invención. Sin embargo, no se han de considerar como limitadores de su ámbito, en forma alguna.
20

Ejemplo I

Sal de N-etilpiperidina de la alfa-carbo-(5-indaniloxi)-bencilpenicilina

Una mezcla de ácido 6-aminopenicilánico (17,3 g, 0,08 moles) en cloruro de metileno (125 ml) y trietilamina (16,2 g, 0,16 moles) es agitada bien a temperatura ambiente durante 2 horas, bajo atmósfera de nitrógeno, en un matraz acanalado. Luego se enfría la mezcla a 0°C (aún bajo una corriente lenta de nitrógeno) y se añade cloruro de 2-fenil-2-(5-indaniloxicarbonil)-acetilo (21,9 g, 0,07
25
30
1.10.69.



moles) en cloruro de metileno (30 ml), desde un embudo de gotas, lo más rápidamente posible, mientras se mantiene la temperatura de la reacción exotérmica por debajo de +15°C mediante baño de hielo. Se retira el baño de hielo y se agita enérgicamente la mezcla durante 1,5 horas. Luego se añade agua (135 ml) y se agita bien la mezcla durante 2 min adicionales. Se ajusta el pH (8,8) a 2, por adición de HCl 6N (15 ml). La mezcla se agita enérgicamente durante 10 min, y se separa la capa orgánica. La capa acuosa ácida se extrae con cloruro de metileno (2 x 67 ml), se combinan las capas de cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida, por debajo de 35°C. La espuma amarillenta clara obtenida es secada, dando la penicilina cruda, 34,4 g (99%). La penicilina cruda (17 g, 0,0344 moles) en acetona (40 ml) es enfriada a 10°C, y se añade N-etilpiperidina (3,96 g, 0,035 moles). Se agita la mezcla durante 1 min, y la sal cristalina blanca que se forma es recuperada por filtración, lavada con acetona y secada. La sal se obtiene con rendimiento del 86% (17,9 g); p.f. de 143 a 145°C (desc.).

Es purificada más por suspensión en acetona (10 g/100 ml) a 40°C, enfriando hasta temperatura ambiente, filtrando y secando. Se consigue una recuperación del 80% de la sal; p.f. de 149 a 151°C (desc.).

Se convierte en sal potásica como sigue. A una suspensión de la sal de N-etilpiperidina (5 g, 8,2 mmoles) en acetato de etilo (75 ml) se añade etilhexanoato potásico (1,93 g, 10,6 mmoles) a temperatura ambiente. Luego se calienta la mezcla a 45°C durante 2 min, se de-

30
1.10.69.



ja enfriar hasta temperatura ambiente, luego se enfría hasta 0°C en un baño de hielo. La sal potásica es recuperada por filtración, lavada con acetato de etilo, y secada; 4,2 g (96,1%); p.f. de 198 a 199°C (desc.). La sal sódica, preparada de manera similar a partir de etilhexanoato sódico, funde a de 182 a 184°C (desc.).

Ejemplo II

Sal de N-etilpiperidina de alfa- γ -carbo-(2-isopropilfenoxi)7-bencilpenicilina

Una mezcla de ácido 6-aminopenicilánico (3,74 g, 17,3 mmoles), cloruro de metileno (50 ml) y trietilamina (3,5 g, 35 mmoles) es agitada enérgicamente a temperatura ambiente bajo nitrógeno, durante 1,5 horas, y luego enfriada hasta 0°C. Se añade rápidamente una solución de cloruro de 2-fenil-2-(2-isopropilfenoxicarbonil)-acetilo (4,3 g, 14,4 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml), y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añade agua (20 ml), se agita la mezcla durante 2 min, se enfría hasta 10°C, se ajusta luego el pH a 2, por adición de ácido clorhídrico 6N. La mezcla es agitada durante 5 min, tras lo cual la capa de cloruro de metileno es separada, secada y evaporada a sequedad, dando la penicilina cruda, espuma de color crema (4,4 g).

La penicilina cruda (550 mg, 1,12 mmoles) en acetato de etilo (1 ml), a temperatura ambiente, es tratada con N-etilpiperidina (147 mg), agitada durante 2 min, enfriada luego hasta 0°C, filtrada y secada, dando la sal; 625 mg (92%); p.f. de 139 a 140°C. El rendimiento global de la sal de amina, basado en el cloruro de ácido reaccio

30
1.10.69.



nante, es 84,2%.

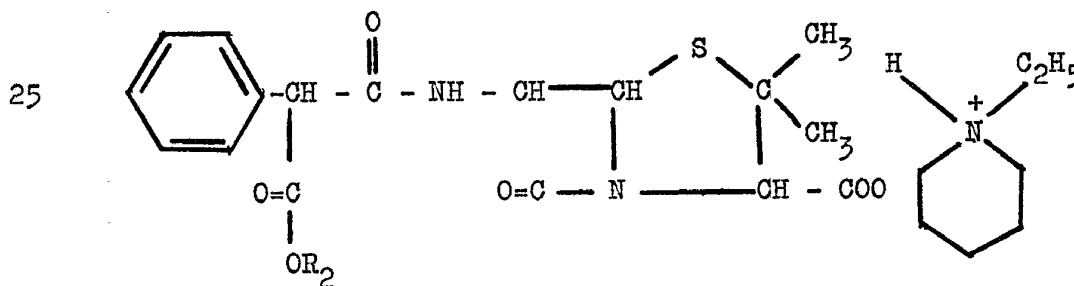
La sal de N-etilpiperidina se convierte como sigue en la sal potásica.

Se pone benceno (100 ml) en un matraz de 250 ml, de tres bocas, y se eliminan por destilación 50 ml de benceno. Se añade la sal de N-etilpiperidina (3 g, 5 mmoles) al benceno a reflujo, que luego es enfriado hasta temperatura ambiente. Se añade etilhexanoato potásico (3,2 ml de una solución al 26% en acetona), y la mezcla es calentada a 45°C durante 3 min. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente, luego se enfría hasta 0°C, se filtra y se seca. Rendimiento = 2,1 g (78%); p.f. de 180 a 182°C (desc.).

La sal sódica se produce de manera análoga, sustituyendo el etilhexanoato potásico por etilhexanoato sódico; p.f. de 170 a 172°C (desc.), a partir de isopropanol o acetato de etilo.

Ejemplo III

Los siguientes ésteres de alfa-carboxilbencilpenicilina son preparados en forma de sus sales de N-etilpiperidina, por el método del ejemplo I.



1.10.69.

371136



| | <u>R₂</u> | <u>p.f. (°C)</u> |
|----|-------------------------------|------------------|
| | 2,5-dimetilfenilo | 144-150 |
| | 2,4-dimetilfenilo | 142-144 |
| | 2,3-dimetilfenilo | 151-153 |
| 5 | 2,6-dimetilfenilo | 150-151 |
| | 3,4-dimetilfenilo | 145-147 |
| | 3,5-dimetilfenilo | 147-149 |
| | 2-cloro-4-metilfenilo | 144-145 |
| | 4-cloro-2-metilfenilo | 149-151 |
| 10 | 6-cloro-2-metilfenilo | 153-154 |
| | 4-cloro-3-metilfenilo | 141-142 |
| | 2-metoxi-4-metilfenilo | 150-152 |
| | 3-metoxi-2-metilfenilo | 150-152 |
| | 4-indanilo | 136-139 |
| 15 | 2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo) | 138-139 |
| | 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo) | 136-139 |
| | 4-cloro-3,5-dimetilfenilo | 140-142 |
| | 4-cloro-2,3-dimetilfenilo | 144-147 |
| | 3,4-metilendioxifenilo | 146-148 |

20

Ejemplo IV

Este ejemplo ilustra la preparación de alfa-
[carbo-(2-isopropilfenoxi)]-bencilpenicilina a partir de
un caldo de fermentación que contiene ácido 6-aminopenicil-
lánico.

25

Se prepara un caldo de fermentación que contiene
ácido 6-aminopenicilánico, según el método del ejemplo
1 de la patente EE.UU. 3.239.427, expedida el 8 de marzo
de 1966, que comprende la hidrólisis enzimática de bencil-
penicilina por *Proteus rettgeri*.

30
1.10.69.

371136



-9031

5 El caldo (1,5 litros) es tratado con cloruro cálcico (0,5 g) y tierra de diatomeas (3 g) a temperatura ambiente, durante 10 min, y luego es filtrado. El caldo clarificado (1 litro), que contiene 5,4 g (0,024 moles) de ácido 6-aminopenicilánico, es puesto luego en un ma-
10 traz de tres bocas, dentado, provisto de un agitador de alta velocidad. Luego se añade gota a gota, a temperatura ambiente, durante un período de 1 hora, cloruro de 2-(2-isopropilfenoxicarbonil)-acetilo (10 g, 0,0315 moles). Se mantiene el pH entre 6,3 y 6,5 por adición continua de hi-
15 dróxido potásico acuoso al 10%. La mezcla es agitada duran-
20 te 1 hora adicional, a temperatura ambiente y pH de 6,3 a 6,5, y luego es ajustada a pH 2,0 con ácido clorhídrico 6N.

15 La solución ácida es sometida a extracción con acetato de etilo (3 x 200 ml), los extractos combina-
20 dos son lavados con agua, filtrados, y el filtrado es so-
25 metido a extracción con bicarbonato potásico acuoso al 10% (500 ml). La capa acuosa es separada, saturada de cloruro potásico y sometida de nuevo a extracción con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos en acetato de etilo com-
binados son sometidos a extracción con agua (3 x 100 ml), los extractos en agua son combinados y acidificados a pH 2, con ácido clorhídrico 6N. El precipitado que se forma
30 es sometido a extracción con acetato de tienilo (2 x 75 ml), el extracto es secado con sulfato sódico anhidro, filtrado, evaporado luego a sequedad bajo presión reduci-
da a 35°C.

30 El residuo (5,4 g), espuma de aspecto aceito-
so, es disuelto en acetato de etilo (10 ml), y se añade

1.10.69.

371136

- 9 OCT. 19



N-etilpiperidina (1,13 g, 0,01 moles) a temperatura ambiente. Se separa inmediatamente un producto cristalino. La mezcla es enfriada, luego filtrada, y el producto lavado con acetato de etilo y secado. Rendimiento = 5,85 g (40%); p.f. de 146 a 148°C (desc.).

Ejemplo V

La repetición de este método, pero con valores de pH de 3,0 a 3,3, de 5 a 5,3, y de 8,5 a 8,8, durante la etapa de acilación, produce también el producto deseado. Sin embargo, los rendimientos son menores.

Ejemplo VI

Sal potásica de alfa-carbo-(2-isopropilfenoxi)-bencilpenicilina

El pH de una suspensión acuosa de ácido 6-aminopenicilánico (10,8 g, 0,05 moles) en agua (500 ml) es ajustado a 6,4 por adición de solución de hidróxido sódico 6N. Se añade a la solución resultante cloruro de 2-(2-isopropilfenoxicarbonil)-acetilo (19 g, 0,06 moles), gota a gota, durante un período de 1 hora, a temperatura ambiente. El pH es mantenido a de 6,3 a 6,5 por adición continua de solución de hidróxido sódico al 10%. La mezcla de reacción es agitada durante 1,25 horas a temperatura ambiente y pH de 6,3 a 6,5, y ajustada luego a pH 2 por adición de ácido clorhídrico 6N. Se añade acetato de etilo (500 ml), y la mezcla es agitada concienzudamente durante 5 min. La capa de acetato de etilo es separada, concentrada hasta aproximadamente 200 ml de volumen, y tratada con etilhexanoato potásico (0,07 moles). La mezcla es concentrada hasta pequeño volumen (aproximadamente 50 ml), se añade acetato de etilo nuevo (100 ml), y se repite la concentración.

1.10.69.



Esta operación es repetida de nuevo, y luego la sal cristalina es filtrada, lavada con acetato de etilo, y secada; rendimiento, 6,8 g (25,4%).

Ejemplo VII

5 Acilación de ácido 6-aminopenicilánico en emulsión acuosa

Una solución de cloruro de 2-fenil-2-(2-isopropilfenoxicarbonil)-acetilo (31,6 g, 0,1 moles) en metilisobutilcetona (250 ml) es añadida a 25°C, en una porción, a una solución de ácido 6-aminopenicilánico (10,8 g, 0,05 moles) en agua (1000 ml), a pH 6,4. Se emplea agitación enérgica, y el pH es mantenido en 6 por adición continua de hidróxido sódico acuoso al 10%.

Tras 6 min se añade metilisobutilcetona (250 ml), la emulsión es agitada y ajustada a pH 2 con ácido clorhídrico diluido. La solución es sometida a extracción con acetato de etilo (3 x 200 ml), y los extractos combinados son lavados con agua, y secados luego con sulfato sódico anhidro. El extracto seco es evaporado a sequedad, el residuo es recogido en acetato de etilo y tratado con N-etilpiperidina (6,0 g), formando la sal correspondiente, que es recuperada por filtración.

De manera análoga, los correspondientes ésteres de 5-indanilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 3,4-dimetilfenilo y 4-indanilo son preparados sustituyendo el anterior éster de isopropilfenilo por el cloruro de ácido de los semiésteres de ácido fenilmalónico apropiados.

La repetición del método anterior, usando cloruro de 2-fenil-2-(2-isopropilfenoxicarbonil)-acetilo, pero a valores del pH de 3,5 y 8,0, produce el producto de-

30
1.10.69.

371136

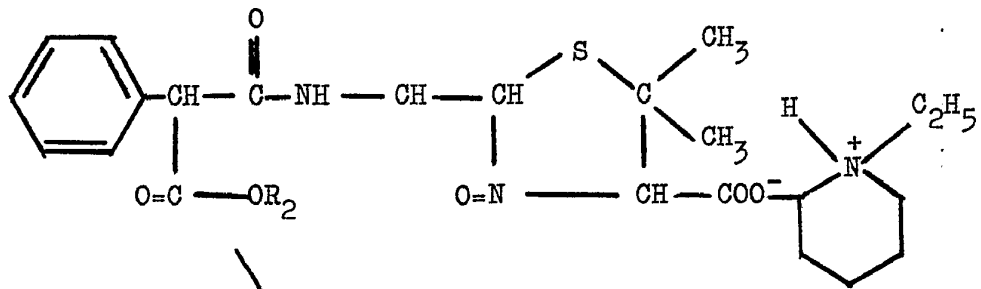


900

seado, pero con menor rendimiento.

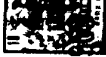
Ejemplo VIII

Los siguientes compuestos fueron preparados por el método del ejemplo II, a partir de los semiésteres apropiados de ácido arilmalónico, en forma de sus sales de N-etilpiperidina.



371136

1.10.69.



9 OCT 1951

R₂

R₂

o-dimetilaminofenilo
 o-di-n-butilaminofenilo
 m-dimetilaminofenilo
 m-di-n-propilaminofenilo
 p-metiletilaminofenilo
 p-metilisopropilaminofenilo
 2,3-dietilfenilo
 2,6-dietilfenilo
 2,4-di-n-propilfenilo
 5-etil-3-metilfenilo
 2-metil-4-sec-butilfenilo
 3-metil-4-terc-butilfenilo
 2,4,6-trimetilfenilo
 2,6-dimetil-4-etilfenilo
 4,5-dimetil-2-isopropilfenilo
 2,6-diclorofenilo
 4-isopropilfenilo
 3-cloro-2-fluorofenilo
 2-bromo-4-fluorofenilo
 2-metoxi-4-metilfenilo
 2-cloro-6-metoxifenilo
 3-metoxi-2-metilfenilo
 2-metoxi-6-propilfenilo
 6-cloro-2-metilfenilo
 2-flúor-4-metilfenilo
 2-bromo-6-metilfenilo
 2-bromo-4-terc-butilfenilo
 2-cloro-5-fluorofenilo
 4-cloro-2-isopropilfenilo

5-cloro-2,4-dimetilfenilo
 2-cloro-3,4-dimetilfenilo
 2-cloro-4-isopropilfenilo
 2-isobutil-4-fluorofenilo
 6-bromo-3,4-dimetilfenilo
 4-cloro-2,6-dimetilfenilo
 4-cloro-6-isopropil-3-metilfenilo
 4,6-dicloro-2-metilfenilo
 5-metil-4-indanilo
 1-metil-4-indanilo
 1-metil-5-indanilo
 7-metil-5-indanilo
 6-terc-butil-5-indanilo
 1,1-dimetil-4-indanilo
 1,1,2-trimetil-4-indanilo
 5-cloro-4-indanilo
 7-bromo-4-indanilo
 6-cloro-5-indanilo
 1,1,7-trimetil-4-indanilo
 1-indanilo
 2-indanilo
 6-metil-5-indanilo
 3-metil-1-indanilo
 2,2-dimetil-1-indanilo
 2,3-dietil-1-indanilo
 2-cloro-1-indanilo
 3-bromo-1-indanilo
 1-cloro-2-indanilo
 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)

1.10.69.

7 7 7 7 7

- 22 - Bu

371136

| | |
|-------------------------------|------|
| o-dimetilaminofenilo | 5-c. |
| o-di-n-butilaminofenilo | 2-c. |
| m-dimetilaminofenilo | 2-c. |
| m-di-n-propilaminofenilo | 2-i. |
| p-metiletilaminofenilo | 6-b. |
| p-metilisopropilaminofenilo | 4-c. |
| 2,3-dietilfenilo | 4-c. |
| 2,6-dietilfenilo | 4,6 |
| 2,4-di-n-propilfenilo | 5-m. |
| 5-etil-3-metilfenilo | 1-m. |
| 2-metil-4-sec-butilfenilo | 1-m. |
| 3-metil-4-terc-butilfenilo | 7-m. |
| 2,4,6-trimetilfenilo | 6-t. |
| 2,6-dimetil-4-etilfenilo | 1,1 |
| 4,5-dimetil-2-isopropilfenilo | 1,1 |
| 2,6-diclorofenilo | 5-c. |
| 4-isopropilfenilo | 7-b. |
| 3-cloro-2-fluorofenilo | 6-c. |
| 2-bromo-4-fluorofenilo | 1,1 |
| 2-metoxi-4-metilfenilo | 1-i. |
| 2-cloro-6-metoxifenilo | 2-i. |
| 3-metoxi-2-metilfenilo | 6-m. |
| 2-metoxi-6-propilfenilo | 3-m. |
| 6-cloro-2-metilfenilo | 2,2 |
| 2-flúor-4-metilfenilo | 2,3 |
| 2-bromo-6-metilfenilo | 2-c. |
| 2-bromo-4-terc-butilfenilo | 3-b. |
| 2-cloro-5-fluorofenilo | 1-c. |
| 4-cloro-2-isopropilfenilo | 1-(|

9 OCT.



R₂

5-cloro-2,4-dimetilfenilo
2-cloro-3,4-dimetilfenilo
2-cloro-4-isopropilfenilo
2-isobutil-4-fluorofenilo
6-bromo-3,4-dimetilfenilo
4-cloro-2,6-dimetilfenilo
4-cloro-6-isopropil-3-metilfenilo
4,6-dicloro-2-metilfenilo
5-metil-4-indanilo
1-metil-4-indanilo
1-metil-5-indanilo
7-metil-5-indanilo
6-terc-butil-5-indanilo
1,1-dimetil-4-indanilo
1,1,2-trimetil-4-indanilo
5-cloro-4-indanilo
7-bromo-4-indanilo
6-cloro-5-indanilo
1,1,7-trimetil-4-indanilo
1-indanilo
2-indanilo
6-metil-5-indanilo
3-metil-1-indanilo
2,2-dimetil-1-indanilo
2,3-dietil-1-indanilo
2-cloro-1-indanilo
3-bromo-1-indanilo
1-cloro-2-indanilo
1-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)

-22- B4

371136

R₂

| | |
|--|---------------------------------------|
| 2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo) | (2-imidazolino)-metilo |
| 1-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftilo) | (1,4,5,6-tetrahidropirimidino)-metilo |
| 2-(1-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftilo) | pirrolidinometilo |
| 1-(4,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftilo) | piperidinometilo |
| 2-(1,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftilo) | morfolinometilo |
| 1-(2,4,6-trimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftilo) | tiomorfolinometilo |
| 2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftilo) | 2-acetamidoetilo |
| 1-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo) | 2-butiramidoetilo |
| 1-(3,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo) | 2-(etilisopropilamino)-etilo |
| 2-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo) | 2-(2,6-dimetilpiperidino)-etilo |
| 2-(2,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo) | 2-(N-metilanelino)-etilo |
| 1-(2-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftilo) | 2-(N-isopropilanelino)-etilo |
| 2-(1-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftilo) | 2-(N-n-butilanelino)-etilo |
| 2-dimetilaminoetilo | 2-(metilbutilamino)-1-propilo |
| 2-dibutilaminoetilo | 3-aziridino-2-propilo |
| 2-(2-imidazolino)-etilo | 2-piperidino-1-propilo |
| 2-piperidinoetilo | 2-(N-etil)-piperazino-1-propilo |
| 2-pirrolidinoetilo | 2-di-(n-propil)-amino-1-propilo |
| 2-imidazoloetilo | 3-(N-etilanelino)-2-propilo |
| 2-morfolinoetilo | 2-(N-metilanelino)-1-propilo |
| 2-azetidinoetilo | 1-etoxi-2,2,2-tricloroetilo |
| 2-(2,5-dimetilpirrolidino)-etilo | 1-butoxi-2,2,2-tricloroetilo |
| 2-aziridinoetilo | 1-etoxi-2,2,2-trifluoroetilo |
| 2-tiomorfolinoetilo | 1-isopropoxi-2,2,2-tricloroetilo |
| 2-(4-metilpiperidino)-etilo | dicarbometoxietoximetilo |
| pirrolidinometilo | 4-dimetilamino-2-metilfenilo |
| aziridinometilo | 2-metil-6-nitrofenilo |

1.10.69.

371136

- 23 -

-23- Bu

371136

2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
1-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
2-(1-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
1-(4,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
2-(1,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
1-(2,4,6-trimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
1-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
1-(3,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
2-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
2-(2,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
1-(2-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
2-(1-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
2-dimetilaminoetilo
2-dibutilaminoetilo
2-(2-imidazolino)-etilo
2-piperidinoetilo
2-pirrolidinoetilo
2-imidazoloetilo
2-morfolinoetilo
2-azetidinoetilo
2-(2,5-dimetilpirrolidino)-etilo
2-aziridinoetilo
2-tiomorfolinoetilo
2-(4-metilpiperidino)-etilo
pirrolidinometilo
aziridinometilo

1.10.69.

374450



R₂

- (2-imidazolino)-metilo
- (1,4,5,6-tetrahidropirimidino)-metilo
- pirrolidinometilo
- piperidinometilo
- morfolinometilo
- tiomorfolinometilo
- 2-acetamidoetilo
- 2-butiramidoetilo
- 2-(etilisopropilamino)-etilo
- 2-(2,6-dimetilpiperidino)-etilo
- 2-(N-metilanilino)-etilo
- 2-(N-isopropilanilino)-etilo
- 2-(N-n-butilanilino)-etilo
- 2-(metilbutilamino)-1-propilo
- 3-aziridino-2-propilo
- 2-piperidino-1-propilo
- 2-(N-etil)-piperazino-1-propilo
- 2-di-(n-propil)-amino-1-propilo
- 3-(N-etilanilino)-2-propilo
- 2-(N-metilanilino)-1-propilo
- 1-etoxi-2,2,2-tricloroetilo
- 1-butoxi-2,2,2-tricloroetilo
- 1-etoxi-2,2,2-trifluoroetilo
- 1-isopropoxi-2,2,2-tricloroetilo
- dicarbometoxietoximetilo
- 4-dimetilamino-2-metilfenilo
- 2-metil-6-nitrofenilo

-23 - Bri

371176

| R ₂ | R ₂ |
|--|--|
| 3-dietilaminopropilo | 3-(2-imidazolino)-2-propilo |
| 3-dibutilaminopropilo | 3-(N-metilanelino)-propilo |
| 3-(2-imidazolino)-propilo | 3-(N-metilanelino)-2-propilo |
| 3-piperidinopropilo | 2-(N-n-propilanelino)-1-propilo |
| 3-pirrolopropilo | 1-metoxi-2,2,2-tricloroetilo |
| 2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidino)-etilo | 1-butoxi-2,2,2-trifluoroetilo |
| 2-(N-metil)-piperazinoetilo | carbetoxietoximetilo |
| 3-N-butilpiperazinopropilo | 1-terc-butoxi-2,2,2-tricloroetilo |
| 3-dimetilaminopropilo | 2-nitrofenilo |
| 3-di-(n-propil)-aminopropilo | 2-metil-5-nitrofenilo |
| 3-di-(n-propil)-amino-2-propilo | 4-bifenilo |
| 2-dietilamino-1-propilo | 2-cloro-3-bifenilo |
| 3-pirrolidino-2-propilo | 2-bromo-4-bifenilo |
| 3-piperidino-2-propilo | 2-nitro-4-bifenilo |
| 3-morfolino-2-propilo | 2-dimetilamino-5-bifenilo |
| 3-di-(n-butil)-amino-2-propilo | 2-carbometoximetilfenilo |
| 3-dimetilamino-2-propilo | 4-(2-carboxietil)-fenilo |
| 2-pirrolidino-1-propilo | 4-(2-carbetoxietil)-fenilo |
| 2-tiomorfolino-1-propilo | 4-(2-carboxivinil)-fenilo |
| 2-(imidazolino)-1-propilo | 2-metoxi-4-(2-carboxivinil)-fenilo |
| 3-imidazolino-2-propilo | 2-metoxi-4-(2-carbometoxivinil)-fenilo |
| 3-(metilpropilamino)-propilo | 2,6-dimetoxi-4-(2-carboxivinil)-fenilo |
| 3-(etilisopropilamino)-propilo | 2-cloro-3-(2-carboxivinil)-fenilo |
| 3-(metiletilamino)-2-propilo | 2-(2-carboxivinil)-6-nitro-4-bifenilo |
| 3-imidazolo-2-propilo | 2,4-dimetil-6-(carboximetil)-fenilo |
| 3-pirrol-2-propilo | 4-terc-butil-2-bifenilo |
| 2-morfolino-1-propilo | 3-metoxi-2-bifenilo |

R₂

| | |
|--|----|
| 3-dietilaminopropilo | 3- |
| 3-dibutilaminopropilo | 3- |
| 3-(2-imidazolino)-propilo | 3- |
| 3-piperidinopropilo | 2- |
| 3-pirrolpropilo | 1- |
| 2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidino)-etilo | 1- |
| 2-(N-metil)-piperazinoetilo | ca |
| 3-N-butilpiperazinopropilo | 1- |
| 3-dimetilaminopropilo | 2- |
| 3-di-(n-propil)-aminopropilo | 2- |
| 3-di-(n-propil)-amino-2-propilo | 4- |
| 2-dietilamino-1-propilo | 2- |
| 3-pirrolidino-2-propilo | 2- |
| 3-piperidino-2-propilo | 2- |
| 3-morfolino-2-propilo | 2- |
| 3-di-(n-butil)-amino-2-propilo | 2- |
| 3-dimetilamino-2-propilo | 4- |
| 2-pirrolidino-1-propilo | 4- |
| 2-tiomorfolino-1-propilo | 4- |
| 2-(imidazolino)-1-propilo | 2- |
| 3-imidazolino-2-propilo | 2- |
| 3-(metilpropilamino)-propilo | 2, |
| 3-(etilisopropilamino)-propilo | 2- |
| 3-(metiletilamino)-2-propilo | 2- |
| 3-imidazolo-2-propilo | 2, |
| 3-pirrolo-2-propilo | 4- |
| 2-morfolino-1-propilo | 3- |

1.10.69.

371136
24

R₂

3-(2-imidazolino)-2-propilo
3-(N-metilanilino)-propilo
3-(N-metilanilino)-2-propilo
2-(N-n-propilanilino)-1-propilo
1-metoxi-2,2,2-tricloroetilo
1-butoxi-2,2,2-trifluoroetilo
carbetoxi-etoximetilo
1-terc-butoxi-2,2,2-tricloroetilo
2-nitrofenilo
2-metil-5-nitrofenilo
4-bifenilo
2-cloro-3-bifenilo
2-bromo-4-bifenilo
2-nitro-4-bifenilo
2-dimetilamino-5-bifenilo
2-carbometoximetilfenilo
4-(2-carboxietil)-fenilo
4-(2-carbetoxi-etil)-fenilo
4-(2-carboxivinil)-fenilo
2-metoxi-4-(2-carboxivinil)-fenilo
2-metoxi-4-(2-carbometoxivinil)-fenilo
2,6-dimetoxi-4-(2-carboxivinil)-fenilo
2-cloro-3-(2-carboxivinil)-fenilo
2-(2-carboxivinil)-6-nitro-4-bifenilo
2,4-dimetil-6-(carboximetil)-fenilo
4-terc-butil-2-bifenilo
3-metoxi-2-bifenilo

24- An 371136





R₂

- 2-isopropil-4-metoxifenilo
- 5-dimetilamino-2-isopropilfenilo
- 2-N-metil-N-formilaminoetilo
- 2-N-metil-N-acetilaminoetilo
- 2-N-(n-butil)-N-formilaminoetilo
- 2-N-(n-butil)-N-acetilaminoetilo
- 3-N-(isopropil)-N-acetilaminopropilo
- 2-N-metil-N-carbometoxiaminoetilo
- 2-N-metil-N-carbo-(isobutoxi)-aminoetilo
- 3-N-formilaminopropilo
- 3-N-acetilaminopropilo
- 3-N-carbo-(isobutoxi)-aminopropilo
- gamma-fenilpropargilo
- gamma-(3,4-dimetoxifenil)-propargilo
- gamma-(2-clorofenil)-propargilo
- gamma-(4-nitrofenil)-propargilo
- 2-N,N-dibencilaminoetilo
- 2-N-metil-N-bencilaminoetilo
- 3-N,N-dibencilamino-2-propilo
- 2-N-(n-butil)-N-bencilaminoetilo
- 2-N-(n-butil)-N-butirilaminoetilo
- 2-N-carbometoxiaminoetilo
- 2-N-bencil-N-carbometoxiaminoetilo
- 2-N-bencil-N-acetilaminoetilo
- 3-piperidilo
- 3-(1-metilpiperidilo)
- 3-(1-n-butilpiperidilo)

R₂

- 3-(1-bencilpiperidilo)
- gamma-fenilalilo
- gamma-(4-clorofenil)-alilo
- gamma-(4-metoxifenil)-alilo
- gamma-(3,4-metilenidioxifenil)-alilo
- gamma-(2-nitrofenil)-alilo
- gamma-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-alilo
- gamma-(3-fluorofenil)-alilo
- gamma-(2,4,5-triclorofenil)-alilo
- gamma-(3-bromofenil)-alilo
- gamma-(4-metilfenil)-alilo
- gamma-(2-cloro-4-metilfenil)-alilo
- gamma-(4-isopropilfenil)-alilo
- gamma-(2,5-dimetil-4-metoxifenil)-alilo
- gamma-(3-metoxi-4-etoxifenil)-alilo
- gamma-(3-cloro-4-metoxifenil)-alilo
- gamma-(3-metil-6-nitrofenil)-alilo
- gamma-(2,6-dinitrofenil)-alilo
- gamma-(4-n-butoxifenil)-alilo
- gamma-(m-tolil)-propargilo

371136

25- Au

371136

1.10.69.

R₂

| | |
|--|----|
| 2-isopropil-4-metoxifenilo | 3- |
| 5-dimetilamino-2-isopropilfenilo | 8- |
| 2-N-metil-N-formilaminoetilo | 8- |
| 2-N-metil-N-acetilaminoetilo | 8- |
| 2-N-(n-butil)-N-formilaminoetilo | 8- |
| 2-N-(n-butil)-N-acetilaminoetilo | 8- |
| 3-N-(isopropil)-N-acetilaminopropilo | 8- |
| 2-N-metil-N-carbometoxiaminoetilo | 8- |
| 2-N-metil-N-carbo-(isobutoxi)-aminoetilo | 8- |
| 3-N-formilaminopropilo | 8- |
| 3-N-acetilaminopropilo | 8- |
| 3-N-carbo-(isobutoxi)-aminopropilo | 8- |
| gamma-fenilpropargilo | 8- |
| gamma-(3,4-dimetoxifenil)-propargilo | 8- |
| gamma-(2-clorofenil)-propargilo | 8- |
| gamma-(4-nitrofenil)-propargilo | 8- |
| 2-N,N-dibencilaminoetilo | 8- |
| 2-N-metil-N-bencilaminoetilo | 8- |
| 3-N,N-dibencilamino-2-propilo | 8- |
| 2-N-(n-butil)-N-bencilaminoetilo | 8- |
| 2-N-(n-butil)-N-butirilaminoetilo | 8- |
| 2-N-carbometoxiaminoetilo | |
| 2-N-bencil-N-carbometoxiaminoetilo | |
| 2-N-bencil-N-acetilaminoetilo | |
| 3-piperidilo | |
| 3-(1-metilpiperidilo) | |
| 3-(1-n-butilpiperidilo) | |

1.10.69.

371136

R₂



3-(1-bencilpiperidilo)
gamma-fenilalilo
gamma-(4-clorofenil)-alilo
gamma-(4-metoxifenil)-alilo
gamma-(3,4-metilendioxifenil)-alilo
gamma-(2-nitrofenil)-alilo
gamma-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-alilo
gamma-(3-fluorofenil)-alilo
gamma-(2,4,5-triclorofenil)-alilo
gamma-(3-bromofenil)-alilo
gamma-(4-metilfenil)-alilo
gamma-(2-cloro-4-metilfenil)-alilo
gamma-(4-isopropilfenil)-alilo
gamma-(2,5-dimetil-4-metoxifenil)-alilo
gamma-(3-metoxi-4-etoxifenil)-alilo
gamma-(3-cloro-4-metoxifenil)-alilo
gamma-(3-metil-6-nitrofenil)-alilo
gamma-(2,6-dinitrofenil)-alilo
gamma-(4-n-butoxifenil)-alilo
gamma-(m-tolil)-propargilo

25- Mis

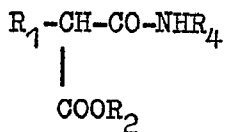
371136



Ejemplo IX

Las siguientes penicilinas son preparadas por el método del ejemplo I, a partir de los semiésteres de ácido arilmalónico apropiados, y ácido 6-aminopenicilánico.

5



10

Para cada uno de los valores de R_2 relacionados, $R_1 = 2$ -tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 2-furilo y o-tolilo; y $R_4 =$ resto de ácido penicilánico.

371136

1.10.69.

R₂ R₂

- 1-metoxi-2,2,2-tricloroetilo
- 1-butoxi-2,2,2-tricloroetilo
- 1-etoxi-2,2,2-trifluoroetilo
- 2-isopropilfenilo
- 2,6-dimetilfenilo
- 3-metil-4-terc-butilfenilo
- 4,5-dimetil-2-isopropilfenilo
- 2,4-dimetil-3-etilfenilo
- 2,6-diclorofenilo
- 2-dimetilaminoetilo
- 2-dibutilaminoetilo
- 2-piperidinoetilo
- 3-morfolinopropilo
- 3-tiomorfolinopropilo
- 2-pirrolidinoetilo
- 2-(2-imidazolino)etilo
- 2-pirroluoetilo
- 4-dimetilamino-2-metilfenilo
- 2-(etilbutilamino)etilo
- 2-arizidinoetilo
- 2-(N-etilanelilino)etilo
- 2-cloro-6-metoxifenilo
- 2-etoxi-3-metilfenilo
- 2-cloro-5-metilfenilo
- 2-cloro-4-isopropilfenilo
- 4-cloro-2,3-dimetilfenilo
- 2-isobutiril-4,6-dimetilfenilo

- 2-cloro-6-propilfenilo
- o-dimetilaminofenilo
- o-di-n-butilaminofenilo
- p-metiletilaminofenilo
- 2-(N-metilanelilino)etilo
- 2-(diisopropilamino)etilo
- 3-dietilaminopropilo
- 2-(N-metil)-piperazinoetilo
- 2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidino)etilo
- 3-imidazolopropilo
- 3-di-(n-propilamino)-2-propilo
- 3-pirrolidino-2-propilo
- 3-dietilamino-2-propilo
- 3-morfolino-2-propilo
- 3-dimetilamino-2-propilo
- 3-diiisopropilaminopropilo
- 3-piperidino-propilo
- 3-pirrolidino-propilo
- 3-(metiletilamino)-2-propilo
- 3-pirrol-2-propilo
- 3-(2-imidazolino)-2-propilo
- 3-imidazol-2-propilo
- 2-dimetilamino-1-propilo
- 2-pirrol-1-propilo
- 2-(2,5-dimetilpirrolidino)-1-propilo
- aziridinometilo
- piperidinometilo

3.1136

-27-Bu

371136

R₂

| | |
|--------------------------------|-----|
| 1-metoxi-2,2,2-tricloroetilo | 2-c |
| 1-butoxi-2,2,2-tricloroetilo | o-d |
| 1-etoxi-2,2,2-trifluoroetilo | o-d |
| 2-isopropilfenilo | p-m |
| 2,6-dimetilfenilo | 2-(|
| 3-metil-4-terc-butilfenilo | 2-(|
| 4,5-dimetil-2-isopropilfenilo | 3-d |
| 2,4-dimetil-3-etilfenilo | 2-(|
| 2,6-diclorofenilo | 2-(|
| 2-dimetilaminoetilo | 3-i |
| 2-dibutilaminoetilo | 3-d |
| 2-piperidinoetilo | 3-p |
| 3-morfolinopropilo | 3-d |
| 3-tiomorfolinopropilo | 3-m |
| 2-pirrolidinoetilo | 3-d |
| 2-(2-imidazolino)etilo | 3-d |
| 2-pirroloetilo | 3-p |
| 4-dimetilamino-2-metilfenilo | 3-p |
| 2-(etilbutilamino)etilo | 3-(|
| 2-arizidinoetilo | 3-p |
| 2-(N-etilanilino)etilo | 3-(|
| 2-cloro-6-metoxifenilo | 3-i |
| 2-etoxi-3-metilfenilo | 2-d |
| 2-cloro-5-metilfenilo | 2-p |
| 2-cloro-4-isopropilfenilo | 2-(|
| 4-cloro-2,3-dimetilfenilo | azi |
| 2-isobutiril-4,6-dimetilfenilo | pip |

19.1.70.

371136



R₂

- 3-cloro-6-propilfenilo
- 3-dimetilaminofenilo
- 3-di-n-butilaminofenilo
- 3-metiletilaminofenilo
- 3-(N-metilanilino)etilo
- 3-(diisopropilamino)etilo
- 3-dietilaminopropilo
- 3-(N-metil)-piperazinoetilo
- 3-(1,4,5,6-tetrahidropirimidino)etilo
- 3-imidazolopropilo
- 3-di-(n-propilamino)-2-propilo
- 3-pirrolidino-2-propilo
- 3-dietilamino-2-propilo
- 3-morfolino-2-propilo
- 3-dimetilamino-2-propilo
- 3-diisopropilaminopropilo
- 3-piperidinopropilo
- 3-pirrolidinopropilo
- 3-(metiletilamino)-2-propilo
- 3-pirrolo-2-propilo
- 3-(2-imidazolino)-2-propilo
- 3-imidazolo-2-propilo
- 3-dimetilamino-1-propilo
- 3-pirrolo-1-propilo
- 3-(2,5-dimetilpirrolidino)-1-propilo
- 3-aziridinometilo
- 3-piperidinometilo

37 1 136

-27-Bm



9

R₂

- (2-imidazolino)-metilo
- (4-metilpiperidino)-metilo
- pirrolometilo
- 2-(N-metilanilino)-1-propilo
- 2-nitrofenilo
- 4-metil-2-nitrofenilo
- dicarbetoletoximetilo
- carbetoletoximetilo
- 4-indanilo
- 5-indanilo
- 1-metil-4-indanilo
- 7-metil-4-indanilo
- 1-metil-5-indanilo
- 6-terc-butil-5-indanilo
- 6-cloro-4-indanilo
- 3-etil-1-indanilo
- 2-cloro-1-indanilo
- 1-cloro-2-indanilo
- 1-indanilo
- 2-indanilo
- 2-metil-1-indanilo
- 2-metil-2-indanilo
- 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
- 2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
- 1-(5,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
- 2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
- 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo)

R₂

- 1-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
- 2-bifenilo
- 4-bifenilo
- 2-cloro-3-bifenilo
- 2-bromo-4-bifenilo
- 2-nitro-4-bifenilo
- 2-dimetilamino-5-bifenilo
- 2-terc-butil-4-metoxifenilo
- 4-carbetoletoximetilfenilo
- 2-carbometoximetilfenilo
- 4-(carbo-n-butoxi)-metilfenilo
- 4-(2-carbometoxietil)-fenilo
- 4-carbometoximetilfenilo
- 4-(2-carboxivinil)-fenilo
- 2-cloro-3-(2-carboxivinil)-fenilo
- 2-(2-carboxivinil)-6-nitro-4-bifenilo
- 3-metil-4-(2-carboxietil)-fenilo
- 4-terc-butil-2-bifenilo
- 3-metoxi-2-bifenilo
- 2-metil-4-bifenilo
- 5-dimetilamino-2-isopropilfenilo
- 2-N-metil-N-formilaminoetilo
- 2-N-metil-N-acetilaminoetilo
- 2-N-(n-butil)-N-acetilaminoetilo
- 3-N-(isopropil)-N-acetilaminopropilo
- 2-N-metil-N-carbometoxiaminoetilo
- 2-N-metil-N-carbo-(isobutoxi)-aminoetilo

-28-Pr

371136

371136

R₂

(2-imidazolino)-metilo
(4-metilpiperidino)-metilo
pirrolometilo
2-(N-metilanilino)-1-propilo
2-nitrofenilo
4-metil-2-nitrofenilo
dicarbetoxietoximetilo
carbetoxietoximetilo
4-indanilo
5-indanilo
1-metil-4-indanilo
7-metil-4-indanilo
1-metil-5-indanilo
6-terc-butyl-5-indanilo
6-cloro-4-indanilo
3-etil-1-indanilo
2-cloro-1-indanilo
1-cloro-2-indanilo
1-indanilo
2-indanilo
2-metil-1-indanilo
2-metil-2-indanilo
1-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
1-(5,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
2-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo)

1.10.69.

371136



9

R₂

1-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
2-bifenilo
4-bifenilo
2-cloro-3-bifenilo
2-bromo-4-bifenilo
2-nitro-4-bifenilo
2-dimetilamino-5-bifenilo
2-terc-butil-4-metoxifenilo
4-carbometoximetilfenilo
2-carbometoximetilfenilo
4-(carbo-n-butoxi)-metilfenilo
4-(2-carbometoxietil)-fenilo
4-carbometoximetilfenilo
4-(2-carboxivinil)-fenilo
2-cloro-3-(2-carboxivinil)-fenilo
2-(2-carboxivinil)-6-nitro-4-bifenilo
3-metil-4-(2-carboxietil)-fenilo
4-terc-butil-2-bifenilo
3-metoxi-2-bifenilo
2-metil-4-bifenilo
5-dimetilamino-2-isopropilfenilo
2-N-metil-N-formilaminoetilo
2-N-metil-N-acetilaminoetilo
2-N-(n-butil)-N-acetilaminoetilo
3-N-(isopropil)-N-acetilaminopropilo
2-N-metil-N-carbometoxiaminoetilo
2-N-metil-N-carbo-(isobutoxi)-aminoetilo

-28-Bis

371136

9 OCT



0000

R₂

- 2-N-(n-butyl)-N-carbometoxi aminoetil
- 3-N-formilaminopropilo
- 3-N-acetilaminopropilo
- 2-N,N-dibencil aminoetil
- 3-N-metil-N-bencil aminopropilo
- 3-piperidilo
- 3-(1-butilpiperidilo)
- 3-(1-bencilpiperidilo)
- Gamma-fenilalilo
- Gamma-(4-clorofenil)-alilo
- Gamma-(2-metoxifenil)-alilo
- Gamma-(3,4-dimetoxifenil)-alilo
- Gamma-(4-nitrofenil)-alilo

R₂

- Gamma-(3-fluorofenil)-alilo
- Gamma-(4-metilfenil)-alilo
- Gamma-(2-cloro-4-metilfenil)-alilo
- Gamma-(3-metoxi-4-etoxifenil)-alilo
- Gamma-(3-cloro-4-metoxifenil)-alilo
- Gamma-(3-metil-6-nitrofenil)-alilo
- Gamma-(2-nitro-4-clorofenil)-alilo
- Gamma-fenilpropargilo
- Gamma-(4-clorofenil)-propargilo
- Gamma-(4-metoxifenil)-propargilo
- Gamma-(4-nitrofenil)-propargilo

371136

371136

-29-Br

R₂

2-N-(n-butil)-N-carbometoxiaminoetilo

3-N-formilaminopropilo

3-N-acetilaminopropilo

2-N,N-dibencilaminoetilo

3-N-metil-N-bencilaminopropilo

3-piperidilo

3-(1-butilpiperidilo)

3-(1-bencilpiperidilo)

gamma-fenilalilo

gamma-(4-clorofenil)-alilo

gamma-(2-metoxifenil)-alilo

gamma-(3,4-dimetoxifenil)-alilo

gamma-(4-nitrofenil)-alilo

371136

1.10.69.

9 OCT.



R₂

gamma-(3-fluorofenil)-alilo
gamma-(4-metilfenil)-alilo
gamma-(2-cloro-4-metilfenil)-alilo
gamma-(3-metoxi-4-etoxifenil)-alilo
gamma-(3-cloro-4-metoxifenil)-alilo
gamma-(3-metil-6-nitrofenil)-alilo
gamma-(2-nitro-4-clorofenil)-alilo
gamma-fenilpropargilo
gamma-(4-clorofenil)-propargilo
gamma-(4-metoxifenil)-propargilo
gamma-(4-nitrofenil)-propargilo

-29-Big

371136



Ejemplo X

5 Las siguientes penicilinas, en las que R_1 es 3-furilo, 3-piridilo, 4-piridilo, p-tolilo, o-metoxifenilo, p-metoxifenilo, p-trifluorometilfenilo, p-clorofenilo, o-dimetilaminofenilo y p-dimetilaminofenilo para cada uno de los valores de R_2 relacionados, se preparan por el método del ejemplo 4, a partir del semiéster apropiado de ácido arilmalónico y ácido 6-aminopenicilánico. Por conveniencia, solo se relacionan los valores de R_2 .

1.10.69.



0000000000

R₂

- 2-isopropilfenilo
- 1-metoxi-2,2,2-tricloroetilo
- 1-butoxi-2,2,2-trifluoroetilo
- dicarbetoxtioetimetilo
- carbetoxtioetimetilo
- 1-isopropoxi-2,2,2-tricloroetilo
- 1-tere-butoxi-2,2,2-tricloroetilo
- o-dimetilaminofenilo
- o-di-n-butilaminofenilo
- p-metiletilaminofenilo
- 2,3-dimetilfenilo
- 2,4-di-n-propilfenilo
- 4,5-dimetil-2-isopropilfenilo
- 2,6-diclorofenilo
- 4-dimetilamino-2-metilfenilo
- 4-nitrofenilo
- 2-cloro-6-metoxifenilo
- 3-metoxi-2-metilfenilo
- 5-flúor-2-metoxifenilo
- 2-isobutil-4-fluorofenilo
- 4-cloro-2,3-dimetilfenilo
- 4-cloro-2,3-dietilfenilo
- 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
- 2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
- 1-(2-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftilo)

R₂

- 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
- 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
- 1-indanilo
- 2-cloro-1-indanilo
- 4-indanilo
- 5-indanilo
- 1-metil-5-indanilo
- 2-indanilo
- 1-metil-1-indanilo
- 2-dimetilaminoetilo
- 2-piperidinoetilo
- 3-morfolinopropilo
- 2-pirrolidinoetilo
- 2-pirroluoetilo
- 2-di-(n-propil)-aminoetilo
- 3-diiisopropilaminopropilo
- 3-(2-imidazolinopropilo)
- 3-(2,5-dimetilpirrolidono)-propilo
- 3-pirrolopropilo
- aziridinometilo
- pirrolidinometilo
- morfolinometilo
- 2,6-dimetilfenilo
- 3-diiisopropilamino-2-propilo
- 2-dimetilamino-1-propilo

1.10.69.

371136

- 31 -

- 31 - Bis

371136

R₂

2-isopropilfenilo
1-metoxi-2,2,2-tricloroetilo
1-butoxi-2,2,2-trifluoroetilo
dicarbetoxietoximetilo
carbetoxietoximetilo
1-isopropoxi-2,2,2-tricloroetilo
1-terc-butoxi-2,2,2-tricloroetilo
o-dimetilaminofenilo
o-di-n-butylaminofenilo
p-metiletilaminofenilo
2,3-dimetilfenilo
2,4-di-n-propilfenilo
4,5-dimetil-2-isopropilfenilo
2,6-diclorofenilo
4-dimetilamino-2-metilfenilo
4-nitrofenilo
2-cloro-6-metoxifenilo
3-metoxi-2-metilfenilo
5-flúor-2-metoxifenilo
2-isobutil-4-fluorofenilo
4-cloro-2,3-dimetilfenilo
4-cloro-2,3-dietilfenilo
1-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
1-(2-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftilo)

1.10.69.

371136



R₂

- 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
- 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
- 1-indanilo
- 2-cloro-1-indanilo
- 4-indanilo
- 5-indanilo
- 1-metil-5-indanilo
- 2-indanilo
- 1-metil-1-indanilo
- 2-dimetilaminoetilo
- 2-piperidinoetilo
- 3-morfolinopropilo
- 2-pirrolidinoetilo
- 2-pirroloetilo
- 2-di-(n-propil)-aminoetilo
- 3-diisopropilaminopropilo
- 3-(2-imidazolinopropilo)
- 3-(2,5-dimetilpirrolidono)-propilo
- 3-pirrolpropilo
- aziridinometilo
- pirrolidinometilo
- morfolinometilo
- 2,6-dimetilfenilo
- 3-diisopropilamino-2-propilo
- 2-dimetilamino-1-propilo

-31- Bis

371136



9001

R₂

- 3-aziridino-2-propilo
- 2-(N-metilanelino)-etilo
- 3-(N-metilanelino)-propilo
- 2-(N-metilanelino)-1-propilo
- 3-(imidazolino)-2-propilo
- 3-(4-metilpiperidino)-2-propilo
- 2-morfolino-1-propilo
- 2-tiomorfolino-1-propilo
- 2-imidazolo-1-propilo
- 2-butiramidoetilo
- 3-dietilaminoetilo
- 3-piperidinopropilo
- 2-pirrolidinoetilo
- 2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidino)-etilo
- 2-dietilamino-1-propilo
- 3-pirrolidino-2-propilo
- 3-piperidino-2-propilo
- 3-di-(n-butil)-amino-2-propilo
- 3-dimetilamino-2-propilo
- 2-cloro-4-metilfenilo
- 2-metoxi-4-metilfenilo
- 4-bifenilo
- 2-cloro-3-bifenilo
- 2-nitro-4-bifenilo
- 2-dimetilamino-5-bifenilo
- 4-(carbo-n-butoxi)-metilfenilo
- 4-carbometoximetilfenilo

R₂

- 4-(2-carbetoxietyl)-fenilo
- 4-(2-carboxivinil)-fenilo
- 2-metoxi-4-(2-carbometoxivinil)-fenilo
- 2-cloro-3-(2-carboxivinil)-fenilo
- 3-metil-4-(2-carboxietil)-fenilo
- 3-metoxi-2-bifenilo
- 2-isopropil-4-metoxifenilo
- 4-dimetilamino-3-isopropoxifenilo
- 2-N-metil-N-formilaminoetilo
- 2-N-(n-butil)-N-acetilaminoetilo
- 2-N-metil-N-carbometoxiaminoetilo
- 2-N-metil-N-carbo-(isobutoxi)-aminoetilo
- 3-N-acetilaminopropilo
- 3-N-carbo-(isobutoxi)-aminopropilo
- 2-N,N-dibencilaminoetilo
- 2-N-metil-N-bencilaminoetilo
- 3-N,N-dibencilamino-2-propilo
- 2-N-bencil-N-acetilaminoetilo
- 3-piperidilo
- 3-(1-metilpiperidilo)
- 3-(1-bencilpiperidilo)
- gamma-fenilalilo
- gamma-(4-clorofenil)-alilo
- gamma-(2-metoxifenil)-alilo
- gamma-(3,4-metilendioxiifenil)-alilo
- gamma-(4-nitrofenil)-alilo
- gamma-(3-fluorofenil)-alilo

1.10.69.

371136

371136

3-aziridino-2-propilo
2-(N-metilanilino)-etilo
3-(N-metilanilino)-propilo
2-(N-metilanilino)-1-propilo
3-(imidazolino)-2-propilo
3-(4-metilpiperidino)-2-propilo
2-morfolino-1-propilo
2-tiomorfolino-1-propilo
2-imidazolo-1-propilo
2-butiramidoetilo
3-dietilaminoetilo
3-piperidinopropilo
2-pirrolidinoetilo
2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidino)-etilo
2-dietilamino-1-propilo
3-pirrolidino-2-propilo
3-piperidino-2-propilo
3-di-(n-butil)-amino-2-propilo
3-dimetilamino-2-propilo
2-cloro-4-metilfenilo
2-metoxi-4-metilfenilo
4-bifenilo
2-cloro-3-bifenilo
2-nitro-4-bifenilo
2-dimetilamino-5-bifenilo
4-(carbo-n-butoxi)-metilfenilo
4-carbometoximetilfenilo

1.10.69.

371136

-9 OCT



R₂

4-(2-carbetoxietil)-fenilo
4-(2-carboxivinil)-fenilo
2-metoxi-4-(2-carbometoxivinil)-fenilo
2-cloro-3-(2-carboxivinil)-fenilo
3-metil-4-(2-carboxietil)-fenilo
3-metoxi-2-bifenilo
2-isopropil-4-metoxifenilo
4-dimetilamino-3-isopropoxifenilo
2-N-metil-N-formilaminoetilo
2-N-(n-butil)-N-acetilaminoetilo
2-N-metil-N-carbometoxiaminoetilo
2-N-metil-N-carbo-(isobutoxi)-aminoetilo
3-N-acetilaminopropilo
3-N-carbo-(isobutoxi)-aminopropilo
2-N,N-dibencilaminoetilo
2-N-metil-N-bencilaminoetilo
3-N,N-dibencilamino-2-propilo
2-N-bencil-N-acetilaminoetilo
3-piperidilo
3-(1-metilpiperidilo)
3-(1-bencilpiperidilo)
gamma-fenilalilo
gamma-(4-clorofenil)-alilo
gamma-(2-metoxifenil)-alilo
gamma-(3,4-metilendioxifenil)-alilo
gamma-(4-nitrofenil)-alilo
gamma-(3-fluorofenil)-alilo

371136

-32 - BH



9.00

371136

R₂

gamma-(2-cloro-4-metilfenil)-alilo
 gamma-(4-isopropilfenil)-alilo
 gamma-(2-nitro-4-clorofenil)-alilo
 gamma-fenilpropargilo

R₂

gamma-(4-clorofenil)-propargilo
 gamma-(4-metoxifenil)-propargilo
 gamma-(4-nitrofenil)-propargilo

371136

-33- But

371136

R₂

gamma-(2-cloro-4-metilfenil)-alilo

gam

gamma-(4-isopropilfenil)-alilo

gam

gamma-(2-nitro-4-clorofenil)-alilo

gam

gamma-fenilpropargilo

371136

1.10.69.

-900



R₂

amma-(4-clorofenil)-propargilo
amma-(4-metoxifenil)-propargilo
amma-(4-nitrofenil)-propargilo

-33- *Boi*

371136

9 DC



Ejemplo XI

5 Siguiendo el método del ejemplo II, se preparan a partir de los reaccionantes apropiados los ésteres de alfa-carboxiarilpenicilina en los que el grupo arilo
R₁, para cada uno de los valores de R₂ indicados, es m-to
lilo, m-metoxifenilo, m-trifluorometilfenilo, o-isopropil
fenilo, o-clorofenilo, o-bromofenilo, m-bromofenilo, m-clo
rofenilo, o-butoxifenilo, o-butilfenilo, o-dietilaminofe
nilo, p-di-(n-propil)-aminofenilo, o-dibutilaminofenilo y
10 m-dimetilaminofenilo.

371136

1.10.69.



52

52

1-metoxi-2,2,2-tricloroetilo
 1-etoxi-2,2,2-trifluoroetilo
 dicarbetoxtietoximetilo
 carbetoxtietoximetilo
 dicarbometoxtietoximetilo
 2-isopropilfenilo
 o-dimetilaminofenilo
 m-di-n-propilaminofenilo
 3,4-dimetilfenilo
 2,6-di-n-propilfenilo
 4,5-dimetil-2-isopropilfenilo
 2,6-diclorofenilo
 2-nitrofenilo
 4-dimetilamino-2-metilfenilo
 2-metoxi-4-metilfenilo
 4-cloro-2-metilfenilo
 4-fluoro-3-metilfenilo
 2-bromo-4-terc-butilfenilo
 4-cloro-2,3-dimetilfenilo
 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
 2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo)
 1-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo)
 1-indanilo
 2-indanilo
 4-indanilo

5-indanilo
 5-metil-4-indanilo
 1-metil-5-indanilo
 6-cloro-5-indanilo
 2-piperidinoetilo
 2-morfoinoetilo
 2-pirrolidinoetilo
 3-pirrolpropilo
 2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidino)-etilo
 3-pirrolidinopropilo
 2-dibutilaminoetilo
 2-pirroluoetilo
 2-imidazoloetilo
 2-azetidinoetilo
 3-dimetilaminopropilo
 3-aziridinopropilo
 3-(N-metilpiperazino)-propilo
 3-(2-imidazolino)-propilo
 (imidazolino)-metilo
 piperidinometilo
 2-pirrolidino-1-propilo
 2-morfolino-1-propilo
 2-pirrol-1-propilo
 3-imidazolo-2-propilo
 3-(2-imidazolino)-2-propilo
 2-(metiletilamino)-etilo

1.10.69.

371136

-35- B4

- 35 -

371136

| | |
|---------------------------------------|---|
| 1-metoxi-2,2,2-tricloroetilo | |
| 1-etoxi-2,2,2-trifluoroetilo | 5 |
| dicarbetoxi-etoximetilo | 1 |
| carbetoxi-etoximetilo | 6 |
| dicarbometoxi-etoximetilo | 2 |
| 2-isopropilfenilo | 2 |
| o-dimetilaminofenilo | 2 |
| m-di-n-propilaminofenilo | 3 |
| 3,4-dimetilfenilo | 2 |
| 2,6-di-n-propilfenilo | 3 |
| 4,5-dimetil-2-isopropilfenilo | 2 |
| 2,6-diclorofenilo | 2 |
| 2-nitrofenilo | 1 |
| 4-dimetilamino-2-metilfenilo | 1 |
| 2-metoxi-4-metilfenilo | 1 |
| 4-cloro-2-metilfenilo | 1 |
| 4-fluoro-3-metilfenilo | 1 |
| 2-bromo-4-terc-butilfenilo | 1 |
| 4-cloro-2,3-dimetilfenilo | 1 |
| 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo) | 1 |
| 2-(5,6,7,8-tetrahidronaftilo) | 1 |
| 1-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo) | 1 |
| 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo) | 1 |
| 1-indanilo | |
| 2-indanilo | |
| 4-indanilo | |

1.10.69.

371136

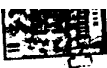


R₂

- 5-indanilo
- 5-metil-4-indanilo
- 1-metil-5-indanilo
- 6-cloro-5-indanilo
- 2-piperidinoetilo
- 2-morfolinoetilo
- 2-pirrolidinoetilo
- 3-pirrolpropilo
- 2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidino)-etilo
- 3-pirrolidinopropilo
- 2-dibutilaminoetilo
- 2-pirroluoetilo
- 2-imidazoloetilo
- 2-azetidinoetilo
- 3-dimetilaminopropilo
- 3-aziridinopropilo
- 3-(N-metilpiperazino)-propilo
- 3-(2-imidazolino)-propilo
- (imidazolino)-metilo
- piperidinometilo
- 2-pirrolidino-1-propilo
- 2-morfolino-1-propilo
- 2-pirrolo-1-propilo
- 3-imidazolo-2-propilo
- 3-(2-imidazolino)-2-propilo
- 2-(metiletilamino)-etilo

371136

-35- Bii



100

303072

R₂

- 3-(metiltilamino)-2-propilo
- 2-(dietilamino)-1-propilo
- 3-pirrolidino-2-propilo
- 3-dietilamino-2-propilo
- 3-morfolino-2-propilo
- 3-dimetilamino-2-propilo
- 3-piperidinopropilo
- 2-(n-metilamolino)-etilo
- 3-(N-metilamolino)-2-propilo
- 4-bifenilo
- 2-bromo-4-bifenilo
- 2-nitro-4-bifenilo
- 2-dimetilamino-5-bifenilo
- 4-(carbo-n-butoxi)-metilfenilo
- 4-(2-carbometoxietil)-fenilo
- 4-carbometoximetilfenilo
- 2-metoxi-4-(2-carbometoxivinil)-fenilo
- 2-cloro-3-(2-carboxivinil)-fenilo
- 3-metil-4-(2-carboxietil)-fenilo
- 3-metoxi-2-bifenilo
- 2-isopropil-4-metoxifenilo
- 5-dimetilamino-2-isopropilfenilo
- 2-N-etil-N-acetilaminoetilo
- 2-N-isopropil-N-formilaminoetilo
- 2-N-(n-butil)-N-acetilaminoetilo
- 2-N-metil-N-carbometoxiaminoetilo

R₂

- 2-N-(n-butil)-N-carbometoxiaminoetilo
- 3-N-acetilaminopropilo
- 2-N-metil-N-bencilaminoetilo
- 3-N,N-dibencilaminopropilo
- 3-piperidilo
- 3-(1-bencilpiperidilo)
- gamma-fenilalilo
- gamma-(4-clorofenil)-alilo
- gamma-(4-metoxifenil)-alilo
- gamma-(3,4-metilendioxiifenil)-alilo
- gamma-(3-fluorofenil)-alilo
- gamma-fenilpropargilo
- gamma-(2-clorofenil)-propargilo
- gamma-(3-metoxifenil)-propargilo

-86-12

371136

371136

1.10.69.

| | |
|--|---|
| 3-(metiletilamino)-2-propilo | 2 |
| 2-(dietilamino)-1-propilo | 3 |
| 3-pirrolidino-2-propilo | 2 |
| 3-dietilamino-2-propilo | 3 |
| 3-morfolino-2-propilo | 3 |
| 3-dimetilamino-2-propilo | 3 |
| 3-piperidinopropilo | 8 |
| 2-(n-metilanelino)-etilo | 8 |
| 3-(N-metilanelino)-2-propilo | 8 |
| 4-bifenilo | 8 |
| 2-bromo-4-bifenilo | 8 |
| 2-nitro-4-bifenilo | 8 |
| 2-dimetilamino-5-bifenilo | 8 |
| 4-(carbo-n-butoxi)-metilfenilo | 8 |
| 4-(2-carbometoxietil)-fenilo | |
| 4-carbometoximetilfenilo | |
| 2-metoxi-4-(2-carbometoxivinil)-fenilo | |
| 2-cloro-3-(2-carboxivinil)-fenilo | |
| 3-metil-4-(2-carboxietil)-fenilo | |
| 3-metoxi-2-bifenilo | |
| 2-isopropil-4-metoxifenilo | |
| 5-dimetilamino-2-isopropilfenilo | |
| 2-N-etil-N-acetilaminoetilo | |
| 2-N-isopropil-N-formilaminoetilo | |
| 2-N-(n-butil)-N-acetilaminoetilo | |
| 2-N-metil-N-carbometoxiaminoetilo | |

371136

1.10.69.



R₂

2-N-(n-butyl)-N-carbometoxiaminoetilo
3-N-acetilaminopropilo
2-N-metil-N-bencilaminoetilo
3-N,N-dibencilaminopropilo
3-piperidilo
3-(1-bencilpiperidilo)
gamma-fenilalilo
gamma-(4-clorofenil)-alilo
gamma-(4-metoxifenil)-alilo
gamma-(3,4-metilendioxifenil)-alilo
gamma-(3-fluorofenil)-alilo
gamma-fenilpropargilo
gamma-(2-clorofenil)-propargilo
gamma-(3-metoxifenil)-propargilo

371136

-86-B's

- 9 OCT.



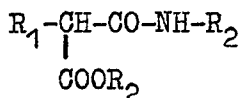
Ejemplo XII

Alfa-carbo-(2-isopropilfenoxi)-bencilpenicilina.- Método del anhídrido

Una solución agitada de malonato de mono-(2-isopropilfenil)-fenilo (2,5 g) en acetona seca (10 ml) es enfriada hasta 0°C en un baño de hielo. Se añade gota a gota trietilamina (1,27 g) en un período de 15 min, seguida por carbonato de cloroetilo seco (900 mg). Se forma inmediatamente un precipitado de clorhidrato de trietilamina. Se añade de una vez al anhídrido mixto una solución de ácido 6-aminopenicilánico (1,8 g) en solución de bicarbonato sódico (20 ml de solución al 5%) y acetona (5 ml). La mezcla es agitada a 0°C durante media hora, sometida luego a extracción con éter (3 x 50 ml), y acidificada hasta pH 1,0 con ácido clorhídrico concentrado. La solución ácida se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml), los extractos son reunidos, lavados de nuevo con agua, solución salina saturada, y secados sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del disolvente bajo presión reducida da el producto en forma de aceite amarillo; 940 mg (21,6%).

Es convertido en la sal cristalina de N-etilpiperidina por disolución en acetato de etilo (1 ml) y adición de un ligero exceso de N-etilpiperidina. La sal es recogida, lavada con acetato de etilo, y secada.

De manera similar se preparan las siguientes penicilinas, a partir de los reaccionantes apropiados.



(R₄ = resto de ácido penicilánico)

30
1.10.69.

371136



R¹
(Cl-COOR')

R₂

R₁

| R ₁ | R ₂ | R ¹ (Cl-COOR') |
|------------------------|---|------------------------------|
| fenilo | 5-indanilo | etilo |
| fenilo | 4-indanilo | isobutilo |
| fenilo | 2-isopropilfenilo | bencilo |
| fenilo | 3,4-dimetilfenilo | etilo |
| fenilo | -CH ₂ -CH ₂ -N(n-C ₃ H ₇) ₂ | n-propilo |
| fenilo | -CH ₂ -CH ₂ -morfolino | n-propilo |
| 3-tienilo | 5-indanilo | etilo |
| 3-tienilo | 2-isopropilfenilo | etilo |
| 3-tienilo | 2-metoxi-4-metilfenilo | etilo |
| 3-tienilo | -CH ₂ -piperidino | etilo |
| 3-tienilo | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N-(CH ₃) ₂ | etilo |
| 3-tienilo | -CH ₂ -imidazolo | etilo |
| o-clorofenilo | 5-indanilo | etilo |
| p-metoxifenilo | 5-indanilo | etilo |
| p-trifluorometilfenilo | 5-indanilo | etilo |
| p-dimetilaminofenilo | 5-indanilo | etilo |
| p-clorofenilo | 2-isopropilfenilo | etilo |
| 2-tienilo | 5-indanilo | etilo |
| 2-tienilo | 4-cloro-2-metilfenilo | n-propilo |
| 2-piridilo | 5-indanilo | n-propilo |
| 4-piridilo | 5-indanilo | etilo |
| 2-furilo | 5-indanilo | etilo |
| 4-piridilo | -CH ₂ CH ₂ -N(n-C ₃ H ₇) ₂ | bencilo |
| 4-piridilo | 2-isopropilfenilo | etilo |
| fenilo | 2-bifenilo | etilo |
| fenilo | 3-metoxi-2-bifenilo | etilo |
| fenilo | 2-nitro-4-bifenilo | etilo |
| fenilo | 4-(2-carbometoxietil)-fenilo | etilo |
| fenilo | 2-metoxi-4-(2-carbometoxivinil)-fenilo | metilo |
| 3-tienilo | 2-bifenilo | metilo |
| p-clorofenilo | 2-bifenilo | metilo |
| 4-piridilo | 2-bifenilo | metilo |
| 3-tienilo | 2-bifenilo | metilo |
| p-metoxifenilo | 2-terc-butil-4-metoxifenilo | metilo |
| 4-piridilo | 2-terc-butil-4-metoxifenilo | metilo |
| fenilo | 2-N,N-dibencilaminoetilo | etilo |
| fenilo | 3-(1-bencilpiperidilo) | etilo |
| fenilo | 3-N-acetilaminopropilo | etilo |
| fenilo | Gamma-fenilalilo | metilo |
| fenilo | Gamma-fenilpropargilo | metilo |

374136

374136

38 Bii

| R_1 | R_2 |
|------------------------|--|
| fenilo | 5-indanilo |
| fenilo | 4-indanilo |
| fenilo | 2-isopropilfenilo |
| fenilo | 3,4-dimetilfenilo |
| fenilo | -CH ₂ -CH ₂ -N(n-C ₃ H ₇) |
| fenilo | -CH ₂ -CH ₂ -morfolinc |
| 3-tienilo | 5-indanilo |
| 3-tienilo | 2-isopropilfenilo |
| 3-tienilo | 2-metoxi-4-metilfe |
| 3-tienilo | -CH ₂ -piperidino |
| 3-tienilo | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N-(CH |
| 3-tienilo | -CH ₂ -imidazolo |
| o-clorofenilo | 5-indanilo |
| p-metoxifenilo | 5-indanilo |
| p-trifluorometilfenilo | 5-indanilo |
| p-dimetilaminofenilo | 5-indanilo |
| p-clorofenilo | 2-isopropilfenilo |
| 2-tienilo | 5-indanilo |
| 2-tienilo | 4-cloro-2-metilfen |
| 2-piridilo | 5-indanilo |
| 4-piridilo | 5-indanilo |
| 2-furilo | 5-indanilo |
| 4-piridilo | -CH ₂ CH ₂ -N(n-C ₃ H ₇) ₂ |
| 4-piridilo | 2-isopropilfenilo |
| fenilo | 2-bifenilo |
| fenilo | 3-metoxi-2-bifenil |
| fenilo | 2-nitro-4-bifenilo |
| fenilo | 4-(2-carbometoxiet |
| fenilo | 2-metoxi-4-(2-carb |
| 3-tienilo | 2-bifenilo |
| p-clorofenilo | 2-bifenilo |
| 4-piridilo | 2-bifenilo |
| 3-tienilo | 2-terc-butil-4-met |
| p-metoxifenilo | 2-terc-butil-4-met |
| 4-piridilo | 2-terc-butil-4-met |
| fenilo | 2-N,N-dibencilamin |
| fenilo | 3-(1-bencilpiperid |
| fenilo | 3-N-acetilaminopro |
| fenilo | gamma-fenilalilo |
| fenilo | gamma-fenilproparg |

371136



EJEMPLO XIII

Sal potásica de alfa-carbo-(2-bifeniloxi)-bencilpenicilina

Acido alfa-carbo-(2-bifeniloxi)-fenilacético

5 Acido fenilmalónico (90,0 g, 0,5 moles), sig-
 ma-fenilfenol (85 g, 0,5 moles), N,N-dimetilformamida
 (0,8 ml), éter isopropílico (725 ml) y cloruro de tionilo
 (59,5 g, 0,5 moles) son combinados, agitados y calentados
 a reflujo en un baño de vapor de agua, durante 2 horas.
 La mezcla es enfriada hasta temperatura ambiente, y luego
 10 lavada con agua (3 x 50 ml) y sometida a extracción con
 solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 100
 ml). Los extractos acuosos combinados son lavados con
 éter (2 x 25 ml), acidificados luego a pH 3,0 con ácido
 clorhídrico 6N, y sometidos de nuevo a extracción con
 15 éter (3 x 50 ml). Los extractos en éter son lavados con
 agua (2 x 15 ml), seguida por solución salina acuosa sa-
 turada (2 x 15 ml), y luego son secados sobre sulfato só-
 dico anhidro y evaporados a sequedad, dando 90,3 g de áci-
 do alfa-carbo-(2-bifeniloxi)-fenilacético.

20 Cloruro de ácido del ácido alfa-carbo-(2-bifeniloxi)-feni-
 lacético

 En un matraz seco provisto de condensador y
 tubo de secado se carga ácido alfa-carbo(2-bifeniloxi)-fe-
 nilacético (45,0 g, 0,135 moles), cloruro de metileno
 25 (450 ml), N,N-dimetilformamida anhidra (0,1 ml) y cloruro
 de tionilo (16,66 g, 0,140 moles), y la mezcla es tratada
 a reflujo durante 3 horas. El cloruro de metileno disol-
 vente es eliminado bajo presión reducida, luego se añaden
 200 ml adicionales de disolvente, y se repite la evapora-
 30 ción, dejando un aceite amarillo (48,0 g).

30
1.10.69.



-900

Alfa-carbo-(2-bifeniloxi)-bencilpenicilina

Una suspensión de ácido 6-aminopenicilánico (29,16 g, 0,135 moles) en cloruro de metileno (800 ml) es agitada rápidamente mientras se añade trietilamina (27,27 g, 0,27 moles) a temperatura ambiente. La mezcla es filtrada tras 2 horas de agitación, enfriada hasta 5°C, y el cloruro de ácido del ácido alfa-carbo-(2-bifeniloxi)-fenilacético (48,0 g, 0,135 moles) en cloruro de metileno (200 ml) es añadido a tal velocidad que la temperatura no se elevó por encima de 10°C. Luego se agitó la mezcla durante 1 hora, se diluyó con agua (400 ml), se ajustó a pH 2,0, y se agitó concienzudamente. La fase de cloruro de metileno es separada, secada sobre sulfato sódico y evaporada a sequedad. El residuo es recogido en acetato de etilo (300 ml), la solución es lavada con agua (3 x 150 ml) y sometida a extracción con bicarbonato sódico acuoso saturado (3 x 150 ml). El extracto acuoso es lavado con acetato de etilo, y acidificado luego hasta pH 2,0, en presencia de acetato de etilo nuevo (300 ml).

La suspensión es mezclada a fondo, la fase de acetato de etilo es separada y lavada sucesivamente con agua (3 x 150 ml) y salmuera saturada (3 x 150 ml). Luego es secada (sulfato sódico anhidro) y evaporada a sequedad bajo presión reducida.

El residuo es disuelto en acetato de etilo (400 ml), y se añade N-etilpiperidina (12,0 g). La mezcla es sembrada y dejada reposar durante la noche. El producto es filtrado, lavado con acetato de etilo y secado al aire; 37,5 g; p.f. de 131 a 133°C (desc.).

Se convierte en la sal potásica añadiendo

30
1.10.69.



- 9 0

2-etilhexanoato potásico (16 ml de una solución en acetato de etilo, que contiene 0,283 g/ml) a una suspensión de la sal de N-etilpiperidina (10 g) en benceno seco (100 ml). La mezcla se aclara, es calentada a 45°C en un baño de vapor de agua, sembrada y mantenida a temperatura ambiente. El producto es separado por filtración y lavado con éter (5,97 g).

5

Ejemplo XIV

Se repiten los métodos anteriores, pero usando los siguientes derivados de fenol, en vez de sigma-fenilfenol: hidroxianisol butilado, 4-carbometoxietilfenol, 4-carbetoximetilfenol y 4-carbometoximetilfenol (para preparar el semiéster de ácido malónico con este derivado de fenol se usa oxiclورو fosforoso en vez de cloruro de tionilo).

10

15

Así se producen los siguientes ésteres, en forma de sus sales de N-etilpiperidina (NEP):

| | <u>Penicilinas (en forma de sal de NEP)</u> | <u>p.f. (°C)</u> |
|----|---|------------------|
| 20 | alfa-carbo-(2-terc-butyl-4-metoxifenoxi)-bencilpenicilina | 148-152 (desc.) |
| | alfa-carbo-(4-carbometoxietilfenoxi)-bencilpenicilina | 94-96,6 (desc.) |
| | alfa-carbo-(4-carbetoximetilfenoxi)-bencilpenicilina | 104-106 (desc.) |
| 25 | alfa-carbo-(4-carbometoximetilfenoxi)-bencilpenicilina | 89-92 (desc.) |

Son convertidas en sus sales sódicas o potásicas según se ha descrito antes, usando 2-etilhexanoato sódico o potásico.

1.10.69.

371136



Ejemplo XV

Los productos de los ejemplos III y VIII a XII son convertidos en las sales sódicas y potásicas por el método del ejemplo II.

5

Ejemplo XVI

Siguiendo los métodos de los ejemplos I a III y VIII a XII, pero sustituyendo la N-etilpiperidina por la amina apropiada, se producen las siguientes sales de los compuestos descritos: de N-metilpiperidina, trietilamina, tributilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, procaína y dibencilamina.

10

Preparación A

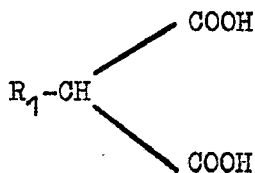
Acidos malónicos

Los siguientes ácidos arilmalónicos, no descritos previamente en la literatura, se preparan 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 del acetato de etilarilo deseado, en presencia de un exceso (de 4 a 8 veces) de etilato sódico, con eliminación continua del alcohol, producto secundario, de la mezcla de reacción. Los ésteres así producidos son hidrolizados al ácido por métodos conocidos.

15

20

25



371136



9001-100

| | R ₁ | R ₁ |
|---|-------------------------|----------------------|
| | o-metoxifenilo | 3-piridilo |
| | m-metoxifenilo | 4-piridilo |
| | p-metoxifenilo | o-butoxifenilo |
| 5 | o-trifluorometilfenilo* | o-dimetilaminofenilo |
| | m-trifluorometilfenilo | o-dietilaminofenilo |
| | p-trifluorometilfenilo | m-dimetilaminofenilo |
| | o-isopropilfenilo | p-dimetilaminofenilo |
| | 3-furilo | |

10 ♦ El ácido o-trifluorofenilacético necesario se prepara a partir de o-trifluorobenzonitrilo, por el método de Corse y otros, J. Am. Chem. Soc., 70, 2841 (1948), que comprende: (a) conversión del nitrilo a o-trifluorometilacetofenona, por reacción de Grignard con yoduro de metilmagnesio, seguida por hidrólisis; (b) reacción de la acetofenona con azufre y morfolina a 135°C durante 16 horas, seguida por tratamiento con ácido acético glacial y ácido clorhídrico.

Preparación B

Fenilclorocarbonilcetena

20 (1) Se añade pentacloruro de fósforo (46 g) a ácido fenilmalónico (20 g) en éter etílico (100 ml). Tiene lugar una reacción enérgica. La mezcla de reacción es tratada a reflujo durante 4 horas, y luego se elimina parcialmente el éter por calentamiento en baño de vapor de agua. La mezcla de reacción se hace negra cuando se ha eliminado aproximadamente la mitad del éter, y el éter restante se elimina bajo presión reducida (a 100 mm). El residuo es destilado bajo vacío, y se recoge la fracción que hierve a de 75 a 90°C, a de 1,5 a 4 mm. El producto,

30
1.10.69.

371136



un líquido amarillo, es destilado de nuevo a 74°C y 1,5 mm. Muestra un fuerte pico en la región infrarroja del espectro, a 4,69 μ .

5 La repetición de este método, pero usando 10 g de ácido fenilmalónico en vez de 20 g, produce una reacción menos enérgica al añadir el pentacloruro de fósforo. Se obtiene el mismo producto.

10 (2) Se añade pentacloruro de fósforo (23 g), durante un período de 5 min, a una solución agitada de ácido fenilmalónico (10 g) en éter etílico (50 ml), inicialmente a una temperatura de 0 a 5°C. La temperatura se elevó a 13°C durante la adición. Luego se trata la mezcla a reflujo durante 5 horas, y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La eliminación del éter a 15 20 mm produce un concentrado oscuro que es destilado bajo vacío, dando el producto deseado; p. eb. de 80 a 88°C a de 1,5 a 2,0 mm, y 74°C a 0,2 mm.

20 (3) Se añade ácido fenilmalónico (10 g), durante un período de 2 min, a una solución agitada de pentacloruro de fósforo (46 g) en éter etílico (100 ml). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 4 horas, tratada luego a reflujo durante 4 horas, y dejada reposar durante la noche a temperatura ambiente. El exceso de pentacloruro de fósforo es separado por filtración, y el éter 25 es eliminado por ebullición, a presión atmosférica. El color de la mezcla de reacción pasa gradualmente de amarillo oscuro a rojo. El residuo es destilado bajo vacío, dando el producto, p. eb. de 83 a 86°C a 1,5 mm, en forma de líquido amarillo.

1.10.69.

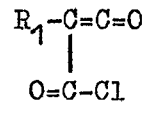
371136



Preparación B

Se repite el método de la preparación B-3, pero usando el derivado apropiado de ácido malónico en vez de ácido fenilmalónico, produciendo los siguientes compuestos.

5



| | <u>R₁</u> | <u>R₁</u> |
|----|------------------------|----------------------|
| 10 | 2-tienilo | 3-furilo |
| | 3-tienilo | 2-piridilo |
| | 2-furilo | 3-piridilo |
| | o-tolilo | 4-piridilo |
| | m-tolilo | o-bromofenilo |
| 15 | p-tolilo | o-clorofenilo |
| | o-metoxifenilo | p-clorofenilo |
| | m-metoxifenilo | m-clorofenilo |
| | p-metoxifenilo | o-butoxifenilo |
| | o-trifluorometilfenilo | o-dimetilaminofenilo |
| 20 | p-trifluorometilfenilo | o-dietilaminofenilo |
| | m-trifluorometilfenilo | m-dimetilaminofenilo |
| | o-isopropilfenilo | p-dimetilaminofenilo |

Preparación C

Esteres de arilcarboxicetas.- Método general de preparación

25

A una solución del arilhalocarbonilcetena apropiada (0,1 moles) en cloruro de metileno (suficiente para proporcionar una solución transparente, y en general de aproximadamente 5 a 10 ml por gramo de cetena) se añade el alcohol R₂OH apropiado (0,1 moles). La mezcla de reac-

30
1.10.69.



ción es mantenida bajo atmósfera de nitrógeno, y agitada durante un período de 20 min a 3 horas, teniendo cuidado de excluir la humedad. La temperatura puede estar comprendida entre aproximadamente -70°C y aproximadamente -20°C .

5 Luego se añade agua (200 ml) a la mezcla de reacción, seguida por 3 equivalentes de bicarbonato sódico. La mezcla es calentada a 0°C y agitada durante media hora, para formar una emulsión pesada. El cloruro de metileno es eliminado bajo presión reducida, a menos de 35°C ,
10 y la solución acuosa restante se extrae con éter. El extracto en éter es lavado de nuevo con agua (hecha alcalina a pH 8 con bicarbonato sódico), secado con sulfuro sódico anhidro y evaporado para que dé el alcohol que no ha reaccionado.

15 La solución acuosa básica es enfriada hasta 10°C , ajustada a pH 2,0 con ácido clorhídrico diluido, y sometida luego a extracción con cloruro de metileno. El extracto es secado con sulfato sódico anhidro, y evaporado a sequedad, dejando el semiéster de ácido malónico.

20 Los ésteres se usan sin más purificación en la preparación de los ésteres de alfa-carboxiarilpenicilina aquí descritos.

Preparación D

Cloruros de ácido de semiésteres de ácido arilmalónico.-

25 Método general de preparación

Se trata suavemente a reflujo durante 3 horas una solución del semiéster de ácido malónico en cloruro de metileno (aproximadamente 10 ml por gramo de éster) y cloruro de tionilo (1 equivalente). El disolvente cloruro de metileno, y otros volátiles, son eliminados luego por eva-

30
1.10.69.

371136



poración a presión reducida, dejando el producto cloruro de ácido. Los cloruros de ácido se usan sin más purificación.

Preparación E

5

Aminoisopropanoles

Los siguientes aminoisopropanoles se preparan por reacción de óxido de propileno con la amina apropiada. El método, en general, comprende hacer reaccionar el óxido de propileno con una solución acuosa de la amina, en relación molar de 1,0 a 1,4, en un tubo herméticamente cerrado. El tubo herméticamente cerrado es agitado, y dejado reposar durante la noche, calentado luego a 80°C durante 6 horas, y luego a 95°C durante 4 horas. Luego se enfría el tubo, se retira el contenido, y el aminoisopropanol es separado por efecto salino, con carbonato potásico.

15

El producto, si es líquido, es separado, secado con hidróxido potásico sólido, y destilado luego bajo presión reducida. El producto, si es sólido, es separado por filtración y recristalizado con un disolvente adecuado.

20

1.10.69.



5
10
15

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

Preparación F

2-aminopropanoles

20
25
30

Los siguientes 2-aminopropanoles, que tienen la fórmula $HO-CH_2-\underset{\substack{| \\ CH_3}}{CH-NR_5R_6}$, donde NR_5R_6 representa un grupo di-(alcoholo inferior)-amino o uno heterocíclico, se preparan por el procedimiento de Moffett, Org. Syn., Coll. Vol. IV, pág. 834, que comprende la reducción, con hidruro de aluminio y litio del éster precursor apropiado, de fórmula $H_5C_2OOC-\underset{\substack{| \\ CH_3}}{CH-NR_5R_6}$, preparándose dichos ésteres como lo describe Moffett, Org. Syn, Coll. Vol. IV, pág. 466, por reacción de la amina deseada con alfa-bromopropionato de etilo.

1.10.69.

371136



-NR₅R₆

- 5 di-(n-propil)-amino
- di-(n-butil)-amino
- diisopropilamino
- 1,4,5,6-tetrahidropirimidino
- N-metilpiperazino
- N-n-butilpiperazino
- piperidino
- morfolino
- 10 tiomorfolino
- pirrolo
- imidazolino
- imidazolidino

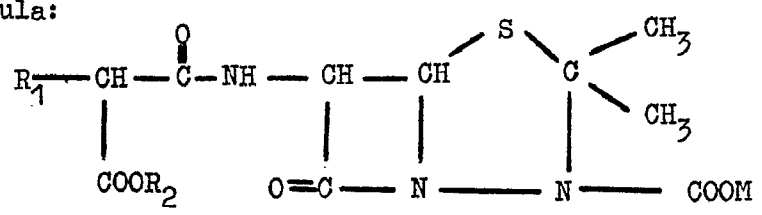
15 La presente solicitud que corresponde a las presentadas en los Estados Unidos de América, el 3 de Septiembre de 1.968, bajo el número 757.087, y 4 de Junio de 1.969, número 830.481, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

371136

20 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:

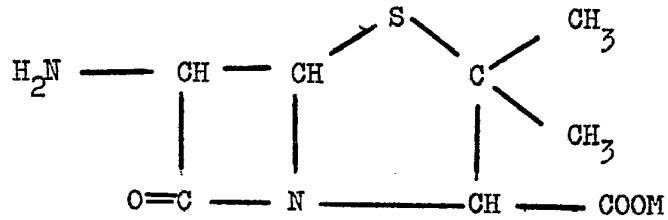
1.- Un procedimiento para preparar penicilinas de fórmula:



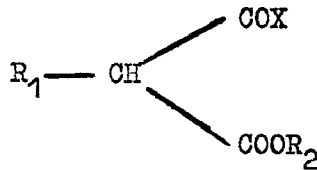
1.10.69.



donde M es hidrógeno, sodio, potasio o tri-(alcohilo inferior)-amina, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

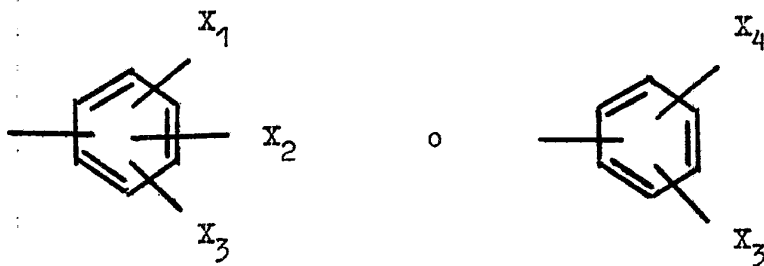


con un agente de acilación de fórmula:



5 donde X es cloro, bromo o $-\text{OCOR}_4$, donde R_4 es bencilo y alcoholo inferior; R_1 es tionilo, furilo, piridilo, fenilo, o fenilo sustituido en el que el sustituyente es alcoholo (inferior), cloro, bromo, alcoxi (inferior), dialcoholo (inferior)-amino, o trifluorometilo; y R_2 es isopropilfenilo,

10



11 donde X_1 es cloro, bromo, fluoro, alcoholo inferior o al-

1.10.69.



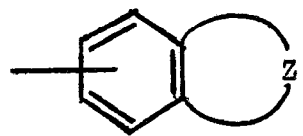
coxi inferior; X_2 es alcoholo inferior o cloro; X_3 es hidrógeno o metilo, fenilo, carboxivinilo, carboalcoxi (inferior)-vinilo, carboxialcoholo (inferior) o carboalcoxi (inferior)-alcoholo (inferior); X_4 es nitro o di-(alcoholo inferior)-amino; fenilo mono-sustituído en el que el sustituyente es fenilo, carboxivinilo, carboalcoxi (inferior)-vinilo, carboalcoxi (inferior)-alcoholo (inferior, o carboxialcoholo (inferior); ac indanilo y sus derivados sustituidos en los que el sustituyente es metilo, cloro y bromo; ac tetrahidronaftilo y sus derivados sustituidos en los que el sustituyente es metilo, cloro y bromo; 1-alcoxi (inferior)-2,2,2-tricloroetilo, 1-alcoxi (inferior)-2,2,2-trifluoroetilo, \lceil carboalcoxi (inferior) \rceil -alcoxi inferior-metilo, \lceil dicarboalcoxi (inferior) \rceil -alcoxi inferior-metilo, 3- \lceil 1-(R_5 -sustituído)-piperidilo \rceil , $-(CH_2)_m-NR_5R_6$, $-CH_2CH(CH_3)-NR_5R_6$, $-CH(CH_3)-CH_2-NR_5R_6$ y $-(alcoholeno inferior)-Y_1$, donde m es un entero de 2 a 3; R_5 es hidrógeno, alcoholo inferior o bencilo; y R_6 es alcoholo inferior, alcanóilo inferior, bencilo, fenilo o carboalcoxi (inferior; con la salvedad de que cuando R_5 es hidrógeno R_6 es alcanóilo inferior o carboalcoxi (inferior); e Y_1 es azetidino, aziridino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, N-alcoholo inferior)-piperazino, pirrolo, imidazolo, 2-imidazolino, 2,5-dimetilpirrolidino, 1,4,5,6-tetrahidropirimidino, 4-metilpiperidino o 2,6-dimetilpiperidino; donde cada uno de los alcoholo inferior, alcanóilo inferior y alcoholo inferior tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y el (alcoholeno inferior) contiene de 1 a 3 átomos de carbono;

1.10.69.

371136

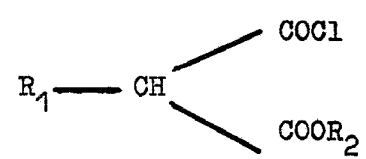


- 90



5 y derivados sustituidos del mismo, donde Z es alcoholeno y es $-(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_4-$, y donde el sustituyente es metilo, cloro o bromo; gamma-fenilalilo, gamma-(fenilo sustituido)-alilo en el que el sustituyente es al menos uno de: cloro, bromo, fluoro, alcoxi inferior, alcoholo inferior, nitro o metilendioxi; gamma-fenilpropargilo, gamma-(fenilo sustituido)-propargilo en el que el sustituyente es cloro, bromo, alcoxi inferior, alcoholo inferior o nitro; en un sistema disolvente de reaccion inerte, a una temperatura de aproximadamente 0 a 50°C, y a un pH de aproximadamente 5 a 8.

2.- Un procedimiento segun la reivindicacion 1, caracterizado porque el agente de acilacion tiene la formula:



15 3.- Un procedimiento segun la reivindicacion 2, caracterizado porque la reaccion se efectua en un sistema disolvente de reaccion inerte, no acuoso, en presencia de una tri-(alcoholo inferior)-amina.

4.- Un procedimiento segun la reivindicacion 1 o 2, caracterizado porque el sistema disolvente de reac

1.10.69.

371136

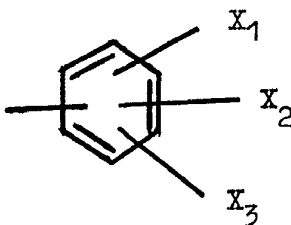


ción inerte es un sistema disolvente acuoso.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el disolvente es cloruro de metileno, y la tri-alcohilo (inferior)-amina es trietilamina.

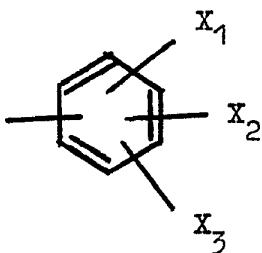
5 6.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 4, caracterizado porque R_1 es fenilo y R_2 es 2-isopropilfenilo.

7.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 4, caracterizado porque R_1 es fenilo y R_2 es:



10 donde cada una de las X_1 y X_2 es alcoholo inferior, y X_3 es hidrógeno.

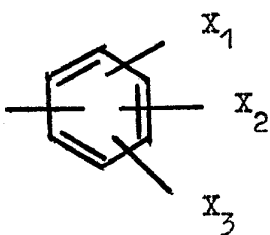
8.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 4, caracterizado porque R_1 es fenilo y R_2 es:



15 donde X_1 es cloro, X_2 es alcoholo inferior y X_3 es hidrógeno.

17 9.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 4, caracterizado porque R_1 es fenilo y R_2 es:

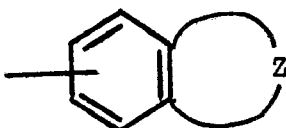
1.10.69.



donde X₁ es alcoholo inferior, X₂ es alcoholo inferior y X₃ es hidrógeno.

10.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 4, caracterizado porque R₁ es fenilo y R₂ es:

5



donde Z es alcoholeno.

11.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 4, caracterizado porque R₁ es fenilo y R₂ es bifenilo.

10

12.- Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque X₁ es 2-metilo y X₂ es 4-metilo.

13.- Un procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque X₁ es 4-cloro y X₂ es 2-metilo.

15

14.- Un procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque X₁ es 2-metoxi y X₂ es 4-metilo.

15.- Un procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque Z es -(CH₂)₃-.

16.- Un procedimiento para preparar penicilinas.

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

16
1.10.69.

- 9 OCT



Esta Memoria consta de cincuenta y cinco ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 9 OCT. 1969

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder.

G.D.S.
1.10.69.

371136