

402650

23



402650

P.- 50.851

3.102-926
"Penicillin
Derivatives 14"

Fe-14-2-75

Int. Cl. C07D, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA
PENICILINA"

(Clase Internacional C07d, A61k)

402650



Esta invención concierne a mejoras en ~~14~~ ~~SEP. 1974~~ referentes a antibióticos de la serie de la penicilina.

Los compuestos de penicilina citados en esta memoria descriptiva son denominados generalmente haciendo referencia al penam (J. Amer. Chem. Soc. 1953, 75, 3293).

Tal como es bien sabido, los antibióticos de la serie de la penicilina son ácidos 6 β -acilamidopenam-3 α -carboxílicos y sus diversos derivados no tóxicos, por ejemplo, sales, ésteres, amidas, hidratos o los correspondientes sulfóxidos. Una sustitución puede estar presente, por ejemplo, en al menos uno de los grupos gem-dimetilo.

Los nuevos compuestos de la presente invención están caracterizados porque dicho grupo acilamido del antibiótico de penicilina es un grupo (α -oximino ete-
rificado)-acilamido. Los compuestos pueden ser isómeros sin o anti o mezclas de éstos, especialmente mezclas en las que predomina una de las formas isómeras.

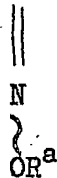
De acuerdo con una realización de la invención, por lo tanto, se proporcionan ácidos 6 β -acilamidopenam-3 α -carboxílicos (y derivados no tóxicos de éstos), caracterizados porque dicho grupo acilamido tiene la estructura:

402650

14 SET.

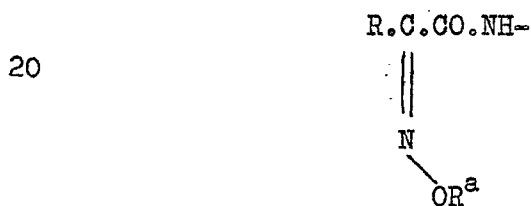


R.C.CONH-



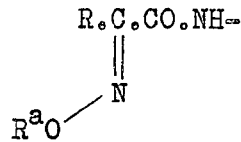
5 en que R es un átomo de hidrógeno o un grupo orgánico y R^a es un grupo orgánico monovalente eterificador unido al átomo de oxígeno a través de un átomo de carbono. Los compuestos de la invención pueden ser isómeros sin o anti o mezclas de éstos, especialmente mezclas tales que contengan al menos 75% de uno de dichos isómeros. Preferiblemente, las mezclas de isómeros contienen al menos 90% de uno de los isómeros y no más de 10% del otro.

10 Los compuestos de la invención se definen como poseyendo la forma sin (cis) o anti (trans) en lo que se refiere a la configuración del grupo OR^a con respecto al grupo carboxamido. En esta memoria descriptiva, la configuración sin es designada estructuralmente del siguiente modo:



y la configuración anti es designada estructuralmente del siguiente modo:

25

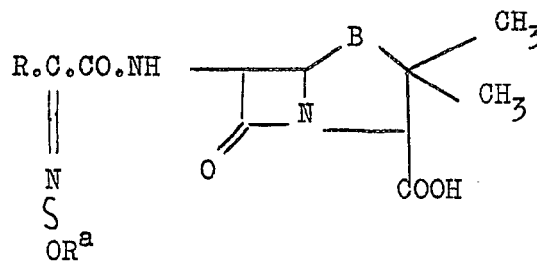


5

Estas configuraciones se asignan tomando como base el trabajo de Ahmad y Spencer (Can. J. Chem., 1961, 39, 1340).

Los ácidos 6 β -acilamidopenam-3 α -carboxílicos de la invención pueden ser definidos por la fórmula:

10



15

en que R y R^a tienen los significados arriba definidos y B es >S ó $\text{>S} \rightarrow \text{O}$, preferiblemente >S . La invención incluye también compuestos no abarcados específicamente por la fórmula (I), por ejemplo 2 β -acetoximetil-penicilinas.

20

El término "no tóxico" aplicado a los derivados de los compuestos de la invención significa aquellos derivados que son fisiológicamente aceptables en la dosis en la que son administrados.

25

Las sales que se pueden formar, cuando son

402650

23



aplicables, a partir de los compuestos de acuerdo con el invento incluyen: (a) sales de bases inorgánicas tales como sales de metal alcalino, por ejemplo sodio, y potasio, sales de metal alcalino-térreo, por ejemplo calcio, y sales de bases orgánicas, por ejemplo procaína, feniletilben-
5 cilamina y dibenciletildiamina; y (b) sales por adición de ácido, por ejemplo con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, toluen-p-sulfónico y metanosulfónico. Las sales pueden presentarse también en
10 la forma de resinatos, formados, por ejemplo, con una resina de poliestireno que contiene grupos amino, amino cuaternario, o ácido sulfónico, o una resina que contiene grupos carboxilo, por ejemplo una resina de poli(ácido acrílico). La resina, si se desea, puede estar reticulada, por ejemplo
15 puede ser un copolímero de estireno y divinil-benceno que contenga los grupos apropiados. Adicionalmente, los derivados pueden estar en la forma de un quelato con un metal pesado, tal como hierro o cobre.

Los compuestos de la invención, incluyendo sus derivados no tóxicos, que poseen la configuración
20 sin, están caracterizados por su elevada actividad antibacteriana contra una gama de organismos gram-positivos que incluyen estafilococos productores de penicilinas, unida con una elevada actividad contra cepas del organismo
25 gram-negativo Haemophilus influenzae.

402650



Los compuestos de la invención que tienen la configuración sin poseen generalmente una elevada estabilidad frente a β -lactamasas del tipo producido por el organismo gram-negativo Enterobacter cloacae P99 y en diversos casos, tal como se indicará seguidamente, poseen también elevada estabilidad frente a β -lactamasas producidas por organismos del tipo de estafilococos. Además, algunos de los compuestos sin, tal como también se indicará seguidamente, poseen la propiedad de ser absorbidos oralmente al ser administrados tal como resulta evidenciado por ensayos con animales. Las propiedades arriba descritas hacen a los compuestos sin de la invención particularmente útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades causadas por bacterias patógenas en seres humanos y en animales. Por ejemplo, por selección apropiada de las propiedades, diversos de los compuestos sin de la invención son útiles para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior. Asimismo, diversos de los compuestos sin de la invención son útiles en el tratamiento de infecciones de las ubres de bovinos por medio de preparados intramamarios.

De los compuestos de la invención, incluyendo sus derivados no tóxicos, que poseen la configuración anti, se ha encontrado por parte de los solicitantes que poseen actividad antibacteriana contra diversos orga-

402650

23 A



nismos gram-positivos unida con una actividad contra cepas de Haemophilus influenzae.

5 El grupo R^a en las fórmulas anteriores puede ser un grupo que tenga un átomo de carbono con una valencia libre de modo que forma el deseado grupo éter con el átomo de oxígeno adyacente. Deseablemente el grupo R^a no contiene más de 16 átomos de carbono.

10 Por lo tanto, R^a puede ser, por ejemplo, un grupo alcoholilo que contenga 1 a 16 átomos de carbono, particularmente un grupo alcoholilo inferior que contenga 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, octilo o dodecilo; un grupo alquenilo que contenga 2 a 16 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 8 átomos de carbono, por ejemplo un grupo vinilo, alilo, iso-propenilo, o dimetilalilo; un grupo alquinilo que contenga 2 a 16 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 8 átomos de carbono, por ejemplo un grupo propinilo tal como propargilo; un grupo cicloalcoholilo que contenga 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, un grupo cicloalquenilo que contenga 4 a 7 átomos de carbono, por ejemplo un grupo ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclopentadienilo o ciclohexadienilo; un grupo arilo carbocíclico, por ejemplo un grupo fenilo o nafti-
15 lo; un grupo heterocíclico que contenga al menos un heteroátomo

402650

23



mo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo un grupo piridilo, pirimidilo, furilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo o purinilo; o un grupo aril-alcohol inferior carbocíclico o heterocíclico en que la porción alcohólica inferior contenga 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo bencilo, fenetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, tienilmetilo tal como tien-2-ilmetilo, furilmetilo, tal como furfurilo, piridilmetilo, o pirrolilmetilo.

En general R^a puede estar no sustituido o puede llevar uno o más sustituyentes tales como, por ejemplo, hidroxilo, alcoxi, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi o iso-propoxi, tal como, por ejemplo, en metoximetilo o l-etoxietilo; ariloxi, por ejemplo fenoxi, aralcoxi, por ejemplo benciloxi; mercapto; alcoholtilio, por ejemplo metiltio o etiltio; ariltio, aralcoholtilio; amino tal como, por ejemplo, en 2-aminoetilo; amino sustituido, por ejemplo metilamino, etilamino o dimetilamino; halo, por ejemplo, cloro o bromo, tal como, por ejemplo, en 2-bromoetilo; nitro; azido; carboxi; carboxi esterificado, por ejemplo alcóxicarbonilo inferior tal como metóxicarbonilo o etóxicarbonilo, o bencilóxicarbonilo; formilo; acilo, por ejemplo acetilo, propionilo o benzoílo; aciloxi, por ejemplo

402650



5 plo acetoxi, propioniloxi o pivaloiloxi; ciano, ftalimido; acilamido, por ejemplo acetamido o benzamido; alcoxicarbonilamino, por ejemplo metoxicarbonilamino o etoxicarbonilamino; o aralcoxicarbonilamino, por ejemplo benciloxicarbonilamino.

El grupo R en las fórmulas generales anteriores se puede escoger de la siguiente lista, que no se pretende que sea exhaustiva:

- 10 (i) Hidrógeno,
(ii) R^u, en que R^u es arilo (carbocíclico o heterocíclico), cicloalcohilo, arilo sustituido, cicloalcohilo sustituido, cicloalcadienilo, o un grupo no aromático o mesoiónico. Ejemplos de este grupo incluyen fenilo; naftilo, por ejemplo naft-1-ilo; fenilo o naftilo sustituidos por halo, por ejemplo cloro o bromo, tal como por ejemplo en o-clorofenilo, hidroxilo, alcohol inferior por ejemplo metilo, nitro, amino, alcohol inferior-amino, por ejemplo metilamino, di(alcohol inferior)-amino, por ejemplo dimetilamino, alcanóilo inferior, por ejemplo acetilo, 15 alcanóilo inferior-amido, alcoxi inferior por ejemplo metoxi o etoxi, o alcohol inferior, por ejemplo metiltio; un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado de S, N y O, por ejemplo tien-2-ilo, tien-3-ilo, furilo, tal como fur-2-ilo, piridilo, tal como pirid-3-ilo, pirrolilo, pirrolilo sustituido 25



en N, por ejemplo N-metilpirrolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, 3- ó 4-isoxazolilo; 3- ó 4-isoxazolilo sustituido por ejemplo 3-aril-5-metilisoxazol-4-ilo, siendo el grupo arilo, por ejemplo, fenilo o halofenilo; grupos heterocíclicos condensados que contengan al menos un heteroátomo seleccionado de S, N y O, por ejemplo benzotienilo, tal como benzotien-3-ilo, benzofurilo, indolilo; ciclohexilo; ciclopentilo, sidnona; y ciclohexadienilo.

10 (iii) $R^u(CH_2)_m Q_n (CH_2)_p$ en que R^u tiene los significados arriba definidos y m es 0 ó un número entero de 1 a 4, n es 0 ó 1, p es un número entero de 1 a 4 y Q es S, O ó NR, en que R es hidrógeno o un grupo orgánico por ejemplo alcoholo tal como metilo, o arilo tal como fenilo. Ejemplos de este grupo incluyen metilo, etilo o butilo sustituidos por los diversos grupos R^u específicos enumerados en el apartado (ii), por ejemplo bencilo y los grupos bencilo sustituidos apropiados.

20 (iv) $C_n H_{2n+1}$ en que n es un número entero de 1 a 7. El grupo puede ser recto o ramificado y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre o el grupo NR en que R es hidrógeno o un grupo orgánico, por ejemplo alcoholo tal como metilo o arilo tal como fenilo; o puede estar sustituido por un grupo
25 ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxilo o carboxicarboni-

402650

23



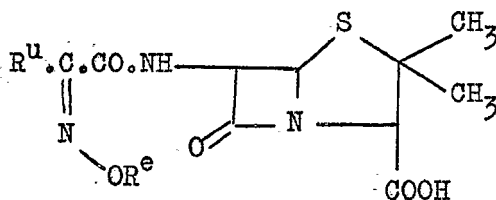
lo (HOOC.CO.) o por un átomo de halógeno. Ejemplos de dichos grupos incluyen hexilo, heptilo, butiltiométilo, cianometilo o trihalometilo.

5 (v) C_nH_{2n-1} en que n es un número entero de 2 a 7. El grupo puede ser recto o ramificado y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre o el grupo NR en que R es hidrógeno o un grupo orgánico, por ejemplo alcoholo tal como metilo, o arilo tal como fenilo. Un ejemplo de dicho grupo es vinilo o propenilo.

10 (vi) C_nH_{2n-3} en que n es un número entero de 2 a 7. Un ejemplo de dicho grupo es etinilo.

15 (vii) Diversos grupos orgánicos unidos con carbono que incluyen ciano, amido o alcoxicarbonilo inferior.

20 Compuestos antibióticos importantes de acuerdo con el invento en virtud de ser activos contra una amplia variedad de organismos gram-positivos (cepas de Staph. aureus resistentes a la penicilina y sensibles a la penicilina) y que poseen actividad contra Haemophilus influenzae, son los que tiene la fórmula general



(II)

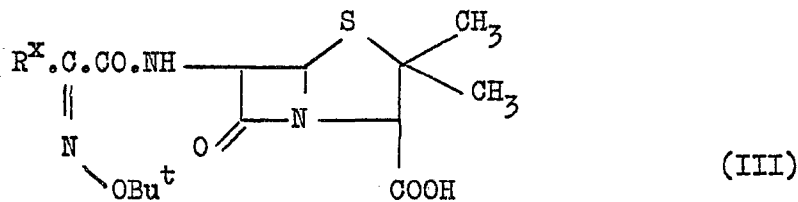
25



[en que R^u es fenilo; naftilo; tienilo; furilo; benzotieno-
nilo o benzofurilo o cualquiera de estos grupos sustitui-
dos por halo (cloro, bromo, yodo o fluoro), hidroxilo, alco-
hilo inferior, nitro, amino, alcohol inferior-amino,
5 di(alcohol inferior)-amino, alcanilo inferior, alcanilo
inferior amido, alcoxi inferior, alcoholitio inferior o
carbamoilo y R^o es alcohol C₁-C₈, bencilo, fenetilo, tie-
nilmetilo, furilmetilo o (alcoxi-alcohol) inferior] y sus
derivados no tóxicos.

10 Compuestos particularmente importantes de
la fórmula general (II) en virtud de su actividad uniforme-
mente elevada contra organismos gram-positivos unida con
una actividad contra Haemophilus influenzae son los que
tienen la fórmula

15



20

(en que R^x es fenilo; naftilo; tienilo; furilo; benzotieno-
nilo o benzofurilo y Bu^t es ter-butilo) y sus derivados
no tóxicos, especialmente en forma de sus sales sódicas
o potásicas. Estos compuestos exhiben también elevada ac-
25 tividad frente a β-lactamasas del tipo producido por E.

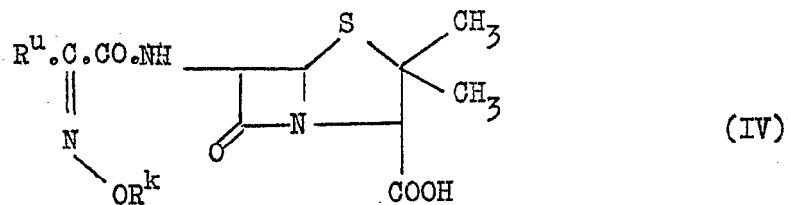
402650

23 AGO 1972



cloacae P99, E. Coli TEM y por organismos del tipo de estafilococos.

Un grupo importante de compuestos que caen dentro de la fórmula general II son los que tienen la fórmula general



10

(en que R^u es tal como se define arriba para la fórmula (II) y R^k es metilo o etilo) y sus derivados no tóxicos. Además de poseer las propiedades indicadas de los compuestos de fórmula (II), los compuestos de fórmula (IV) poseen también la importante propiedad de ser absorbidos significativamente al efectuar la administración oral, tal como se evidencia por medio de ensayos con animales.

15

Compuestos importantes que caen dentro de la fórmula general (IV) incluyen los siguientes compuestos en su forma isómera sin:

20

- Acido 6 β-(2-metoxiimino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpiperidina-3 α-carboxílico;
- Acido 6 β-[2-etoxiimino-2-fenilacetamido]-2,2-dimetilpiperidina-3 α-carboxílico;
- 25 - Acido 6 β-[2-metoxiimino-2-(tien-2-il)acetamido]-2,2-dime-

402650

14 SET



tilpenam-3 α -carboxílico;

- Acido 6 β - [2-etoxiimino-2-(tien-2-il)acetamido] -2,2-dimetilpenam-3 α -carboxílico;

5

- Acido 6 β - [2-metoxiimino-2-(naft-1-il)acetamido] -2,2-dimetilpenam-3 α -carboxílico;

- Acido 6 β - [2-metoxiimino-2-(2-clorofenil)acetamido] -2,2-dimetilpenam-3 α -carboxílico,

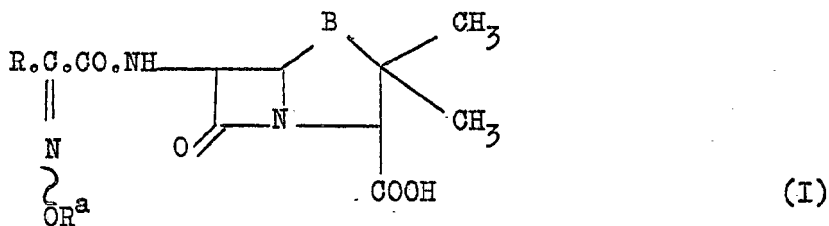
especialmente en forma de sus sales sódicas o potásicas.

10

Preparación

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser preparados por cualquier método conveniente. De acuerdo con una realización del invento, se crea un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula

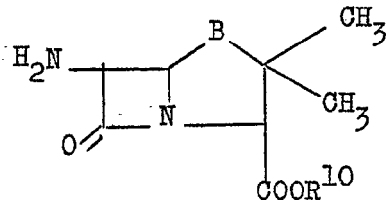
15



20 (en que R es un átomo de hidrógeno o un grupo orgánico, R^a es un grupo orgánico monovalente eterificador unido al átomo de oxígeno a través de un átomo de carbono y B es $\text{>S}<$ $\text{>S}<$ \longrightarrow O) y sus derivados, que comprende (A) condensar un compuesto de la fórmula

402650

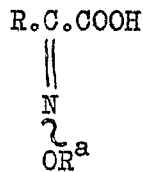
23



(V)

5 (en que B tiene los significados arriba definidos y R^{10} es hidrógeno o un grupo bloqueador de carboxilo, con un agente acilante, ventajosamente en forma del isómero sin o en forma del isómero anti, que corresponde al ácido

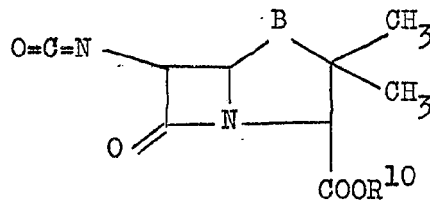
10



(VI)

(en que R y R^a tienen los significados arriba definidos) o con un agente acilante que corresponde a un ácido que es un precursor del ácido VI; o (B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

15



(VII)

20

(en que B y R^{10} tienen los significados arriba definidos excepto que R^{10} no es hidrógeno) con un ácido, o precursor, de fórmula VI; después de lo cual, si es necesario y se desea en cada caso, se llevan a cabo una cualquiera de

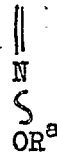
25

402650

14 JUL 1971



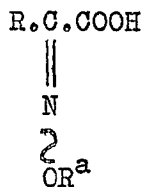
las siguientes reacciones (C) : (i) conversión de un precursor para el deseado grupo R.C.CO- en dicho grupo; (ii)



5 eliminación de cualesquiera grupos bloqueadores de carboxilo y (iii) reducción de un compuesto en que B es $\text{>S} \rightarrow \text{O}$ para formar el deseado compuesto B = >S ; y (D) recuperar el deseado compuesto de fórmula (I), después de separación de isómeros, si se desea.

10 Las sales de los compuestos de acuerdo con el invento se pueden formar de cualquier modo conveniente. Por ejemplo, se pueden formar sales de base por reacción del ácido penicilínico con 2-etilhexanoato sódico o potásico.

15 En la práctica, es conveniente condensar un agente acilante correspondiente al ácido



(VI)

20

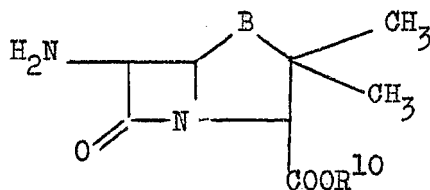
en que R y R^a tienen los significados arriba definidos, con un compuesto amínico

402650

23



72



(V)

5 [en que B tiene los significados arriba definidos y R^{10}
 es hidrógeno o un grupo bloqueador de carboxilo, por ejem-
 plo el resto de un alcohol formador de éster (alifático o
 aralifático), fenol, silanol, estannanol o ácido] efectúan-
 dose la condensación, si se desea, en presencia de un agen-
 10 te de condensación, y siendo seguida, si es necesario, por
 eliminación del grupo R^{10} . También se puede utilizar, si
 se desea, un derivado del compuesto de fórmula (V) tal co-
 mo una sal, por ejemplo un tosilato.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser
 15 preparados por lo tanto empleando como agente acilante un
 halogenuro de ácido, particularmente un cloruro o bromuro
 de ácido. La acilación se puede efectuar a temperaturas de
 desde -50 a $+50^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de desde -20 a $+30^{\circ}\text{C}$.
 El agente acilante puede ser preparado haciendo reaccionar
 20 el ácido (VI) o una sal del mismo con un agente halogenan-
 te, por ejemplo pentacloruro de fósforo, cloruro de tioni-
 lo o cloruro de oxalilo. Es preferida la utilización de
 cloruro de oxalilo con la sal sódica o potásica del ácido
 (VI), dado que en estas condiciones la isomerización es
 25 mínima. La acilación se puede efectuar en medios acuosos



o no acuosos, y medios apropiados incluyen una cetona acuosa tal como acetona acuosa, un éster por ejemplo acetato de etilo, o una amida por ejemplo dimetil-acetamida, o un nitrilo por ejemplo acetonitrilo, o mezclas de los mismos.

La acilación con un halogenuro de ácido se puede efectuar en la presencia de un agente fijador de ácidos, por ejemplo una amina terciaria (por ejemplo trietilamina o dimetilaniлина), una base inorgánica (por ejemplo carbonato de calcio o bicarbonato de sodio) o un oxirano, que fija halogenuro de hidrógeno liberado en la reacción de acilación. El oxirano es preferiblemente un 1,2-óxido de alcoholeno inferior, por ejemplo óxido de etileno u óxido de propileno.

Cuando se utiliza la forma de ácido libre de un compuesto de fórmula (VI), agentes de condensación apropiados para utilizarse en la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento incluyen carbodiimidas, por ejemplo N,N'-dietil-, -dipropil- ó -diisopropilcarbodiimida, N,N'-díciclohexilcarbodiimida ó N-etil-N'- γ -dimetil-aminopropilcarbodiimida; un compuesto carbonílico apropiado, por ejemplo carbonildiimidazol; o una sal de isoxazolinio, por ejemplo 3'-sulfonato de N-etil-5-fenilisoxazolinio y perclorato de N-t-butil-5-metilisoxazolinio. La reacción de condensación se efectúa deseablemente

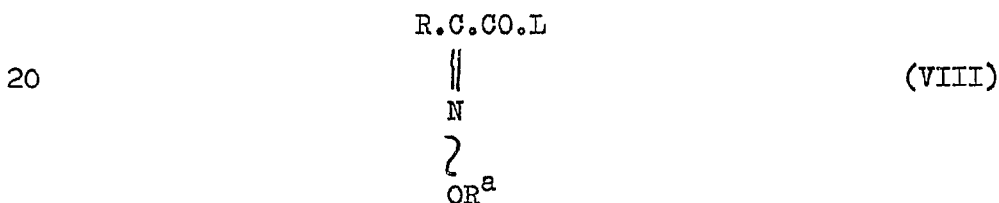
402650

23 A



te en un medio de reacción anhidro, por ejemplo cloruro de metileno, dimetilformamida o acetonitrilo, dado que entonces se pueden regular con mayor exactitud los parámetros de reacción tales como la temperatura.

5 Alternativamente, la acilación se puede efectuar con otros derivados formadores de amida del ácido libre tales como, por ejemplo, un anhídrido simétrico o un anhídrido mixto, por ejemplo con ácido pivalico o formado con un haloformiato, por ejemplo un haloformiato de
10 alcohol inferior. Los anhídridos mixtos o simétricos pueden ser generados "in situ". Por ejemplo, un anhídrido mixto puede ser generado utilizando N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína. Anhídridos mixtos se pueden formar también con ácidos de fósforo (por ejemplo ácidos fos-
15 fóricos o fosforosos), ácido sulfúrico o ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos, (por ejemplo ácido p-toluen-sulfónico). Otro agente acilante conveniente es un éster activado, por ejemplo un compuesto de la fórmula

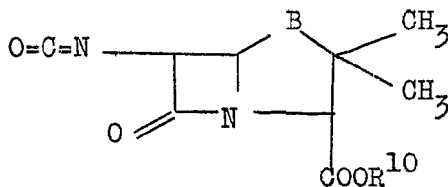


25 en que L es, por ejemplo, un grupo azida, oxisuccinimida, oxibenzotriazol, pentaclorofenoxi o p-nitrofenoxi.



Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) puede ser preparado a partir de un compuesto de fórmula

5

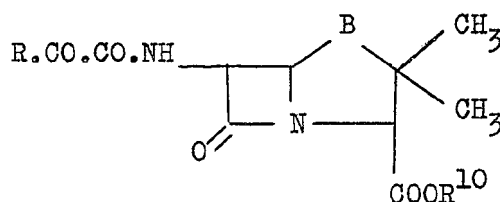


(VII)

(en que B y R¹⁰ tienen los significados arriba definidos excepto que R¹⁰ no es hidrógeno) por reacción con un ácido, o precursor, de fórmula (VI) y eliminando subsiguientemente el grupo R¹⁰ (véase por ejemplo la solicitud de patente holandesa número 6808622).

Si se desea, se puede preparar en primer lugar un compuesto de fórmula

15



(IX)

20

(en que R, R¹⁰ y B tienen los significados arriba definidos) y luego efectuar la reacción del compuesto de fórmula (IX) con R^aO.NH₂ (teniendo R^a los significados arriba definidos), seguido, si es necesario, por eliminación del grupo R¹⁰. El producto de reacción puede ser separado en

25

402650

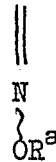
23



isómeros sin y anti antes o después de la eliminación de R^{10} .

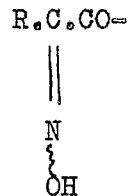
Un precursor útil del deseado grupo R.C.CO-

5



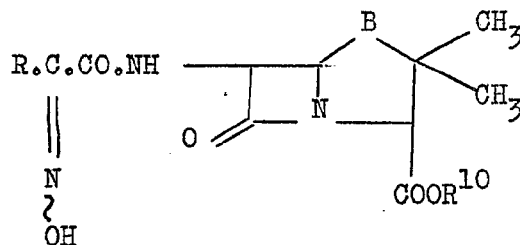
es el correspondiente grupo 2-hidroxiiminoacilo.

10



dado que éste puede ser convertido con facilidad en el grupo deseado por medio de eterificación. Así, compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

15



20

en que R, R^{10} y B son tal como se definen anteriormente, con un agente eterificador que sirve para introducir el grupo R^a , y subsiguientemente, si es necesario y se desea, llevando a cabo una cualquiera de las reacciones C(ii) o C(iii) descrito anteriormente, y recuperando el deseado compuesto de fórmula (I), después de separación

25

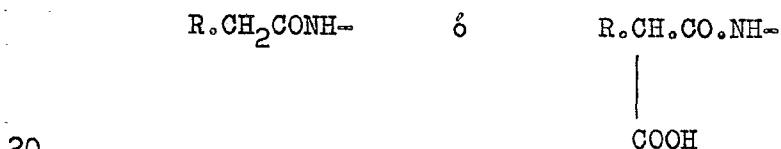
402650



de isómeros si es necesario.

5 El agente eterificador puede ser, por ejemplo, un halogenuro o sulfato orgánico, o un sulfonato tal como tosilato. Otros agentes eterificadores incluyen diazoalcanos, por ejemplo diazometano o diazoetano, fluorosulfonatos de alcohol, por ejemplo fluorosulfonato de metilo, tetrafluoroboratos de alcoholoxonio, por ejemplo un tetrafluoroborato de trialcoholoxonio tal como tetrafluoroborato de trietiloxonio y bromuro de difenilyodonio. La
10 eterificación utilizando un compuesto diazoico, fluorosulfonato o tetrafluoroborato puede requerir la ayuda, por ejemplo, con un ácido de Lewis tal como BF_3 .

Se pueden preparar compuestos de fórmula
(I) en que R es un grupo activador tal como un grupo ciano
15 ó 2- ó 4-piridilo por una técnica que implica nitrosación y eterificación de la oxima resultante. Así, un compuesto que posee el grupo acilamido



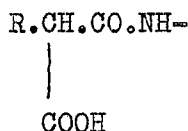
en que R es un grupo activador puede ser nitrosado utilizando, por ejemplo, ácido nitroso (que puede ser preparado "in situ" por reacción de un nitrito de metal alcalino con un ácido débil, por ejemplo ácido acético), cloruro
25 de nitrosilo, o un agente de nitrosación orgánico por

402650

23 AGO



ejemplo un nitrito de alcohol, cicloalcohol o aralcoholo. En el caso de la nitrosación de un compuesto que contenga el grupo



5

tendrá lugar descarboxilación. La separación de los isómeros sin y anti puede ser necesaria después de la reacción de nitrosación o esterificación.

10

Los compuestos de la fórmula (V) pueden ser empleados en forma de ésteres; los de fórmula (VII) son ésteres. Se pueden utilizar también el aminoácido libre, una sal por adición de ácido del aminoácido libre o un éster del mismo. Las sales que se pueden utilizar incluyen sales por adición de ácido, por ejemplo con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, toluen-p-sulfónico y metan-sulfónico.

15

20

Los ésteres se pueden formar con un alcohol, fenol, silanol o estannanol que tenga hasta 20 átomos de carbono, que puede ser separado con facilidad en una posterior etapa de la reacción global.

25

Cualquier grupo esterificador que sustituya en el grupo β -carboxilo de un compuesto de fórmula (V), (VII) o (IX) es formado preferiblemente con un alcohol (alifático o aralifático), fenol, silanol, estannanol o ácido que pueda ser separado con facilidad en una ulte-



rior etapa de la reacción.

Por lo tanto, ésteres apropiados incluyen compuestos que contienen como grupo éster un grupo seleccionado de la siguiente lista, que no se pretende que sea una lista exhaustiva de grupos éster posibles.

5

(i) - $\text{COOCR}^f\text{R}^g\text{R}^h$ en que al menos uno de R^f , R^g y R^h es un dador de electrones por ejemplo p-metoxifenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 9-antrilo, metoxi, acetoxi o fur-2-ilo. Los restantes grupos R^f , R^g y R^h pueden ser hidrógeno o grupos sustituyentes orgánicos. Grupos éster apropiados de este tipo incluyen p-metoxibenciloxycarbonilo y 2,4,6-trimetilbenciloxycarbonilo.

10

(ii) - $\text{COOCR}^f\text{R}^g\text{R}^h$ en que al menos uno de R^f , R^g y R^h es un grupo que atrae electrones, por ejemplo benzoílo, p-nitrofenilo, 4-piridilo, triclorometilo, tribromometilo, yodometilo, cianometilo, etoxycarbonilmetilo, aril-sulfonilmetilo, 2-dimetilsulfoniometilo, o-nitrofenilo o ciano. Los restantes grupos R^f , R^g y R^h pueden ser hidrógeno o grupos sustituyentes orgánicos. Esteres apropiados de este tipo incluyen benzoilmetoxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo, 4-piridilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo y 2,2,2-tribromoetoxycarbonilo.

15

20

25

(iii) - $\text{COOCR}^f\text{R}^g\text{R}^h$ en que al menos dos de R^f , R^g y R^h son hidrocarburos tales como alcohol por ejemplo metilo o etilo, o arilo por ejemplo fenilo, y el restante grupo

402650

23



R^f , R^g y R^h , si lo hay, es hidrógeno. Esteres apropiados de este tipo incluyen t-butiloxycarbonilo, t-amiloxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo y trifenilmetoxycarbonilo. (iv) - COORⁱ en que Rⁱ es adamantilo, 2-benciloxifenilo, 4-metiltiofenilo, tetrahidrofur-2-ilo o tetrahidropiran-2-ilo.

(v) Grupos sililoxycarbonilo obtenidos por reacción de un grupo carboxilo con un derivado de un silanol. El derivado de un silanol es convenientemente un halosilano o un silazano de las fórmulas

R^{11}_3SiD ; $R^{11}_2SiD_2$; $R^4_3Si.NR^4_2$; $R^{11}_3Si.NH.SiR^{11}_3$;
 $R^{11}_3Si.NH.CO.R^{11}$; $R^{11}_3Si.NH.CO.NH.SiR^{11}_3$; $R^{11}NH.CO.NR^{11}$.
 SiR^{11}_3 ; ó $R^{11}C(OSiR^{11}_3)$; $NSiR^{11}_3$ en que D es un halógeno, y los diversos grupos R^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alcoholo, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo; arilo, por ejemplo fenilo; o aralcoholo, por ejemplo grupos bencilo.

Derivados preferidos de silanoles son cloruros de sililo tales como por ejemplo trimetilclorosilano y dimetildiclorosilano.

El grupo carboxilo puede ser regenerado a partir de un éster por uno cualquiera de los métodos usuales, por ejemplo las hidrólisis catalizadas por ácido o las hidrólisis catalizadas por base son aplicables gene-

402650

23



5 ralmente, así como también las hidrólisis catalizadas por enzimas; sin embargo, las mezclas acuosas pueden constituir malos disolventes para estos compuestos y pueden causar isomerizaciones, transposiciones, reacciones secundarias, y destrucción general, de manera que los métodos especiales pueden ser deseables.

Cinco métodos apropiados de desesterificación son:

(1) Reacciones con ácidos de Lewis.

10 Acidos de Lewis apropiados para la reacción con los ésteres incluyen ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido clorhídrico en ácido acético, bromuro de zinc en benceno y soluciones o suspensiones acuosas de compuestos mercúricos. La reacción con el ácido de Lewis
15 puede ser facilitada por adición de un nucleófilo tal como anisol.

(2) Reducción.

20 Sistemas apropiados para efectuar la reducción son zinc/ácido acético, zinc/ácido fórmico, zinc/alcohol inferior, zinc/piridina, carbón vegetal paladizado e hidrógeno, y sodio y amoníaco líquido.

(3) Ataque por nucleófilos.

25 Nucleófilos apropiados son los que contienen un átomo de oxígeno o azufre nucleófilo por ejemplo alcoholes, mercaptanos y agua.

402650

23



(4) Métodos de oxidación, por ejemplo los que implican la utilización de peróxido de hidrógeno y ácido acético.

(5) Irradiación.

5 Cuando al final de una sucesión de preparación dada se obtienen compuestos en que B es $>S \rightarrow O$ y se desea un compuesto en el que B es $>S$, la conversión para formar un sulfuro se puede efectuar, por ejemplo, por reducción de la correspondiente sal de aciloxisulfonio o de alcohiloxisulfonio preparada "in situ" por reacción, por ejemplo, con cloruro de acetilo en el caso de
10 una sal de acetoxisulfonio, efectuándose la reducción, por ejemplo, por medio de ditionito de sodio o por un ión yoduro tal como en una solución de yoduro de potasio en un
15 disolvente miscible con agua por ejemplo ácido acético, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o dimetilacetamida. La reacción se puede efectuar a una temperatura de -20 a $+50^{\circ}C$.

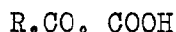
Alternativamente, la reducción del grupo
20 l-sulfinilo se puede efectuar mediante tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo en disolventes tales como cloruro de metileno, dimetilformamida o tetrahidrofurano, preferiblemente a una temperatura de $-20^{\circ}C$.

El ácido (VI) al que corresponde el agente
25 acilante se puede obtener haciendo reaccionar un ácido

402650



glioxílico de fórmula



5 (en que R tiene los significados arriba definidos) o un éster del mismo con $R^aO.NH_2$ (teniendo R^a los significados arriba definidos).

10 El ácido o éster resultante puede ser separado luego en sus isómeros sin y anti por ejemplo por cristalización, cromatografía o destilación, seguido cuando es necesario por hidrólisis del éster.

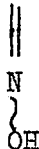
15 En el caso de ésteres 2-alcoxiiminoarilacéticos, por ejemplo ésteres de ácidos de fórmula (VI) en que R es un grupo arilo (carbocíclico o heterocíclico) y R^a es un grupo alcoholo, la separación de los isómeros sin y anti se puede efectuar por medio de hidrólisis selectiva del éster en cuestión, dado que el isómero anti menos impedido estéricamente tiende a saponificarse con mayor rapidez y por lo tanto puede ser eliminado en forma del ácido libre, dejando éster sin purificado. Cualquiera de los isómeros separados puede luego ser convertido en un correspondiente agente acilante, tal como se desee.

20 El ácido (VI) se puede preparar también efectuando una reacción del tipo de O-alcoholación o de
25 O-arilación con un compuesto de la fórmula

402650

23 A



$$\text{R.C.COOH}$$


5 es decir un 2-hidroxiimino-ácido, o con un éster de dicho 2-hidroxiimino-ácido. La deseada reacción se puede lograr con un halogenuro, sulfato o sulfonato orgánico, por ejemplo un compuesto de fórmula $\text{R}^a \text{J}$ en que R^a tiene los significados arriba definidos y J es halógeno, sulfato o

10 un sulfonato tal como tosilato. Alternativamente, el 2-hidroxiimino-ácido o un éster del mismo puede ser hecho reaccionar con un diazoalcano, por ejemplo diazometano, un fluorosulfonato de alcoholo, por ejemplo fluorosulfonato de metilo, o un tetrafluoroborato de alcoholoxonio,

15 por ejemplo un tetrafluoroborato de trialcoholoxonio tal como tetrafluoroborato de trietiloxonio, para proporcionar el requerido alcoxiimino-ácido (VI) o con bromuro de difenilyodonio para proporcionar el requerido fenoxiimino-ácido (VI) o un éster del mismo. Dichas reacciones con

20 un compuesto diazoico, fluorosulfonato o tetrafluoroborato pueden requerir ayuda, por ejemplo con un ácido de Lewis tal como BF_3 .

25 Cuando se convierte el ácido (VI) en un correspondiente agente acilante se apreciará que cualesquiera grupos amino presentes en R o R^a deberán ser desea-

402650

23



blemente protegidos para evitar reacciones secundarias indeseables; una protección similar de grupos amino es también deseable cuando se hace reaccionar el consiguiente agente acilante con un compuesto de fórmula (V) o (VII).

5

Los isómeros sin y anti pueden ser distinguidos por medio de técnicas apropiadas, por ejemplo por sus espectros de ultravioleta, por cromatografía en capa delgada o cromatografía en papel o por sus espectros de resonancia magnética nuclear. Por ejemplo para la solución en DMSO-d₆ los compuestos de la fórmula I exhiben el doblete para la amida NH en un campo inferior para los isómeros sin que para los isómeros anti. Estos factores pueden ser empleados en reacciones de vigilancia.

10

15

Los compuestos antibacterianos de acuerdo con la invención pueden ser formulados para su administración de cualquier manera conveniente, de modo análogo a otros antibióticos y, por lo tanto, el invento incluye dentro de su alcance una composición farmacéutica que comprende un compuesto antibacteriano de fórmula I o un derivado no tóxico, por ejemplo una sal del mismo (tal como se define aquí), adaptado para utilizarse en medicina humana o veterinaria. Dichas composiciones se pueden presentar para el uso de manera convencional con la ayuda de cualesquiera vehículos o excipientes farmacéuticos necesarios.

20

25

402650

23 AGO



Los compuestos antibacterianos de acuerdo con la invención pueden ser formulados para inyección y pueden ser presentados en forma de dosificación unitaria en ampollas, o en recipientes de dosis múltiples con un agente de conservación agregado. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución antes del uso con un vehículo apropiado, por ejemplo agua estéril, exenta de pirógenos.

Las composiciones se pueden presentar en una forma apropiada para la absorción por el tracto gastro-intestinal. Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden presentarse en forma de presentación de dosificación unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma acacia, gelatina, sorbita, tragacanto, o polivinil-pirrolidona; materiales de carga, por ejemplo lactosa, azúcares, fécula de maíz, fosfato de calcio, sorbita o glicina; lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice; agentes de desintegración, por ejemplo fécula de patata o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

402650

23



5 Las tabletas pueden ser recubiertas de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Un preparado líquido oral puede estar en la forma de suspensiones, soluciones, emul-
siones, jarabes, elixires, etc., acuosos u oleosos, o se
10 puede presentar en forma de un producto seco, para la re-
constitución con agua u otro vehículo apropiado, antes
del uso. Dichos preparados líquidos pueden contener aditi-
vos convencionales tales como agentes de suspensión, por
ejemplo jarabe de sorbita, metilcelulosa, jarabe de glu-
15 cosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetil-
celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comesti-
bles hidrogenadas, agentes emulsificantes, por ejemplo le-
citina; monooleato de sorbitán o goma acacia; vehículos
no acuosos que pueden incluir aceites comestibles, por
15 ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado,
ésteres oleosos, propilenglicol, o alcohol etílico; agen-
tes de conservación, por ejemplo para-hidroxibenzoatos de
metilo o propilo o ácido sórbico. Los supositorios contien-
drán bases para supositorios convencionales, por ejemplo
20 manteca de cacao u otros glicéridos.

25 La composición puede ser preparada también en formas apropiadas para la absorción a través de las membranas mucosas de la nariz y de la garganta o de los tejidos bronquiales y puede adoptar convenientemente la forma de polvo o aerosoles o composiciones de inhalación

402650

23



5 líquidas, pastillas, tinturas de garganta, etc. Para la medicación de los ojos o de los oídos, los preparados pueden presentarse en forma de cápsulas individuales, en forma líquida o semilíquida, o pueden ser utilizados en forma de gotas, etc. Las formas de aplicación tópica pueden ser formuladas en bases hidrófobas o hidrófilas tales como unguentos, cremas, lociones, tinturas, polvos, etc.

10 Para la medicina veterinaria la composición puede ser formulada, por ejemplo, en forma de un preparado intramamario en bases de acción duradera o de liberación rápida.

15 Las composiciones pueden contener de 0,1% en adelante, preferiblemente de 10 a 60%, del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferiblemente 50 a 500 mg del ingrediente activo. La dosis empleada para el tratamiento de un ser humano adulto oscilará preferiblemente entre 100 y 3.000 mg, por ejemplo será de 1.500 mg por día, dependiendo de la vía y de la frecuencia de administración.

20 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser administrados en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antibióticos, por ejemplo cefalosporinas, otras penicilinas o tetraciclinas.

25 Los siguientes ejemplos ilustran el inven-

402650

23 AG



to. Todas las temperaturas se encuentran en °C.

Preparación 1

Acidos 2-metoxiiminofenil acéticos (isómeros sin y anti).

5 Una solución de sodio (5 g) en metanol
seco (100 ml) fue añadida a una solución de clorhidrato
de O-metilhidroxilamina (15 g) en metanol seco (100
ml) hasta quedar neutra frente a la fenolftaleína. El clo-
ruro de sodio precipitado fue eliminado por filtración,
y el filtrado fue añadido a una solución de ácido fenil-
10 glioxílico (25 g) en metanol seco (100 ml). La solución
fue calentada a reflujo durante 2 horas, enfriada y evapo-
rada para formar un aceite, que fue disuelto en éter (200
ml), filtrado de nuevo y evaporado para formar un aceite
(32,9 g). Este fue cristalizado en esencia de petróleo
15 (p. de eb. 60-80°) produciendo un sólido blanco (19,61 g)
y un aceite (3,9 g).

El sólido (17,8 g) y el aceite (3,9 g) fue-
ron combinados (en total 21,7 g) y fueron sometidos a me-
tilación con diazometano etéreo, produciendo un aceite
20 (24,2 g). Este fue purificado por cromatografía sobre gel
de sílice (600 g), produciendo sin-2-metoxiiminofenilace-
tato de metilo en forma de un aceite (13,6 g, 55%), λ máx
(EtOH) 259 nm (ϵ 10.400) y anti-2-metoxiiminofenilace-
tato de metilo el componente más lento, en forma de un só-
25 lido (8,7 g; 35%), p. de f. 54°, λ máx (EtOH) 251 nm

402650

23 AG



(ϵ 7.260).

2-metoxiiminofenilacetato de metilo (isó-
mero anti) (8,7 g) fue disuelto en metanol (100 ml) y se
añadió solución 2 N de hidróxido de sodio (22 ml). La so-
5 lución fue agitada a la temperatura ambiente durante 1 ho-
ra, y el pH fue ajustado a 7 con ácido clorhídrico 2 N.
El metanol fue eliminado por evaporación, se añadió agua
(150 ml), y la solución fue acidificada a pH 1,5 con áci-
do clorhídrico 2 N. La mezcla fue extraída con acetato de
10 etilo (3 x 100 ml), los extractos orgánicos fueron reu-
nidos, secados y evaporados para proporcionar un sólido
(6,74 g) que fue cristalizado en esencia de petróleo (p.
de eb. 60-80°): benceno, produciendo ácido anti-2-metoxi-
iminofenilacético (4,84 g), p. de f. 103-104°, $\lambda_{\text{máx}}$ (en
15 EtOH) 248 nm (ϵ 7.010). Los valores de τ (en CDCl₃) in-
cluyen 2,64 (Ph), 5,92 (CH₃).

El 2-metoxiiminofenilacetato de metilo
(isómero sin) (13,6 g) fue hidrolizado de una manera simi-
lar, pero la mezcla de hidrólisis fue agitada durante 40
20 horas a la temperatura ambiente. El sólido blanco (11,13
g) formado fue cristalizado en esencia de petróleo (p. de
eb. 60-80°): benceno, produciendo ácido sin-2-metoxiimino-
fenilacético en forma de un sólido blanco (10,02 g), p.
de f. 96-97° $\lambda_{\text{máx}}$ (en EtOH) 255 nm (ϵ 13.200), los va-
25 lores de τ (en CDCl₃) incluyen 2,2-2,8 (Ph), 5,92 (CH₃).

402650



Preparación 2.

Acidos 2-metoxiimino-(tien-2-il)-acéticos (isómeros sin y anti)

5 Una solución de clorhidrato de metoxiamina
(5,85 g) en metanol seco (60 ml) fue neutralizada (fren-
te a fenolftaleína) con una solución de metóxido de sodio
en metanol [obtenida a partir de sodio (2,5 g) y metanol
seco (50 ml)]. El cloruro de sodio precipitado fue eli-
10 minado por filtración, y el filtrado fue añadido a una so-
lución de ácido tien-2-ilglioxílico (10 g) en metanol se-
co (60 ml). La solución resultante fue calentada a reflu-
jo durante 1 hora, enfriada y evaporada para formar un
aceite. Se añadió éter (100 ml), la mezcla fue filtrada,
y el filtrado fue evaporado para formar un aceite (13,06
15 g).

El aceite (12,5 g) fue disuelto en éter (50
ml) y se añadió una solución etérea de diazometano hasta
que quedó un color amarillo permanente. El diazometano en
exceso fue destruido dejando la solución a la luz del sol
20 durante 1 hora. La evaporación de esta solución produjo
un aceite (13,2 g).

El aceite (10,33 g) fue purificado por cro-
matografía en placa preparativa (gel de sílice PF₂₅₄ + 366)
revelando tres veces con esencia de petróleo al 75% (p. de
25 eb. 60-80°) en benceno, produciendo a) 2-metoxiimino-2-

402650

23 AGO



(tien-2-il)-acetato de metilo (isómero sin) (3,44 g,
27%) $\lambda_{\text{máx}}$ EtOH 290 nm (ϵ 11.250), λ_{inf} 271 nm
(ϵ 5.400), $\nu_{\text{máx}}$ (en CHBr_3) 1738 y 1230 cm^{-1} (CO_2Me).
Los valores de τ en (en CDCl_3) incluyen 6,06 (s, CO_2Me),
5 5,78 (s, OCH_3).

b) 2-metoxiimino-2-(tien-2-il)-acetato de metilo (isómero anti)

(1,21 g, 9,5%), $\lambda_{\text{máx}}$ EtOH 221 y 288 nm
(ϵ 5.020 y 11.000) $\nu_{\text{máx}}$ (en CHBr_3) 1732 y 1212 cm^{-1}
10 (CO_2Me), los valores de τ (en CDCl_3) incluyen 6,06
(s, CO_2Me), 6,00 (s, OCH_3) y otras fracciones que eran
mezclas isómeras.

Hidróxido sódico 2 N (8,27 ml) fue añadido
a una solución de 2-metoxiimino-2-(tien-2-il)-acetato de
15 metilo (isómero sin) (3,28 g) en metanol (50 ml) y la so-
lución fue agitada a la temperatura ambiente durante 18
horas. Se añadió agua (20 ml) y la solución fue evaporada
para eliminar metanol, y luego fue lavada con acetato de
etilo. El pH de la solución bajo acetato de etilo (50 ml)
20 fue alterado a 2 por medio de ácido clorhídrico 2N. Las
capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con
acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron reuni-
dos, secados, y evaporados para formar un sólido blanco
(2,58 g). Este fue cristalizado en ciclohexano, produ-
25 ciendo el compuesto del título (isómero sin) (2,23 g,

402650

23 AGO



73%), p. de f. 105,5°, $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ 289 nm (ϵ 10.100),
 $\lambda_{\text{inf.}}$ 262 y 271 nm. (ϵ 7.750 y 8.150), los valores de
 τ (en CDCl_3) incluyen 0,32 (OH) y 5,92 (OCH_3).

5 Una hidrólisis similar del éster metílico
anti proporcionó ácido 2-metoxiimino-(tien-2-il)-acético
(isómero anti) (0,85 g), $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ 286-287 nm (ϵ 10.200),
los valores de τ (en CDCl_3) incluyen 1,31 (OH) y 5,73
(OCH_3).

Preparación 3.

10 Acido 2-t-butoxiiminotien-2-ilacético (isómero sin)

Una solución de ácido tien-2-ilglicoxílico
(6,2 g) y bicarbonato de sodio (3,36 g) en agua (100 ml)
fue añadida gota a gota a una solución agitada de clorhi-
drato de t-butoxiamina (5,65 g) y bicarbonato de sodio
15 (3,78 g) en agua (100 ml) a 0-5° y la mezcla fue agitada
a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla fue
acidificada con ácido clorhídrico 2 N a pH 2,0 y fue ex-
traída con acetato de etilo. Los extractos reunidos fue-
ron lavados con agua, secados y concentrados para dar un
20 sólido (9,75 g). La recristalización en esencia de petró-
leo (p. de eb. 60-80°) proporcionó el compuesto del título
(4,0 g, 44%), p. de f. 106-107°, $\lambda_{\text{máx.}}$ (en EtOH) 290 nm
(ϵ 11.600), los valores de τ (en CDCl_3) incluyen 2,46,
2,66, 2,98 (d dobles, protones tienilo), 8,60 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

25

Preparación 4.

402650

23 AGO.



Acidos 2-etoxiiminofenilacéticos (isómeros sin y anti)

5 Clorhidrato de etoxamina (4,0 g) y ácido
fenilgloxílico (6,0 g) fueron disueltos en agua (50 ml),
y la solución resultante fue alcalinizada a pH 4,5, y fue
agitada a este pH durante 15 horas. La acidificación y la
extracción de la mezcla proporcionaron, después de evapo-
ración del acetato de etilo, una mezcla de acidos sin-y
anti- etoxiiminofenilacéticos (7,4 g., 94%). Cuatro recrís-
talizaciones en ciclohexano no pudieron dar el ácido sin
10 puro. Sin embargo, la evaporación de las aguas madres pro-
cedentes de la primera cristalización, y la recrístaliza-
ción del residuo en ciclohexano proporcionó ácido anti-eto-
xiiminofenilacético (1,36 g, 17%), p. de f. 90,9 - 91,6°,
λ máx. (en etanol) 249 nm (ε 7.600), los valores de τ
15 (en DMSO-d₆) incluyen 2,52 (s, Ph), 5,74 (q, CH₂), 8,76
(t, -CH₃).

Una solución de los ácidos mixtos (4,0 g)
en éter (100 ml) fue tratada con una solución etérea de
diazometano hasta que persistía un color amarillo. Se añá-
dió ácido acético para destruir el diazometano en exceso
20 y la solución en éter fue lavada con solución de bicarbo-
nato de sodio, con agua y con salmuera, y luego fue seca-
da. La evaporación del éter proporcionó los ésteres metí-
licos (4,1 g) en forma de un aceite de color naranja. Es-
25 tos fueron separados sobre cinco placas preparativas de

402650

23 AGO



40 x 20 cm, eluyendo con esencia de petróleo (p. de eb. 40-60°)/ éter (3:1). La banda más lenta fue eluida con cloroformo, y la eliminación del disolvente proporcionó anti-2-etoxiiminofenilacetato de metilo (1,45 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido; los valores de τ (en CDCl_3) incluyen 2,58 (Ph), 5,66 (q, CH_2), 6,12 (s, OCH_3), 8,72 (t, CH_3). El tratamiento similar de la banda más rápida proporcionó sin-2-etoxiiminofenilacetato de metilo (2,45 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido, los valores de τ (en CDCl_3) incluyen 2,3-2,7 (m, Ph), 5,72 (q, CH_2), 6,06 (s, OCH_3), 8,67 (t, CH_3).

El anterior éster metílico sin (2,39 g) en metanol (60 ml) fue tratado con solución de hidróxido de sodio (2 N; 12 ml), y la solución fue agitada durante 18 horas. El metanol fue eliminado, y la mezcla acuosa, después de ser acidificada a pH 1,5, fue extraída con acetato de etilo. Los extractos lavados y secados fueron evaporados hasta sequedad, y el residuo fue recristalizado en ciclohexano para proporcionar ácido sin-2-etoxiiminofenilacético (836 mg)., p. de f. 77,9-79,0°C $\lambda_{\text{máx.}}$ (en etanol) 256,5 nm (ϵ 12.800); los valores de τ (en $\text{DMSO}-d_6$) incluyen 2,48 (m, Ph), 5,74 (q, CH_2), 8,71 (t, CH_3).

Preparaciones 5-29

Acido 2-alcoksiiminoarilacéticos

Métodos generales.

402650

23 AGO 1972



Una mezcla del ácido glioxílico sustituido y un exceso (de 10 a 15%) del clorhidrato de alcoxiamina fue suspendida en agua o etanol acuoso, se agitó, y el pH de la mezcla fue ajustado a un valor entre 4 y 5 (mé-
5 todo B) con solución de hidróxido de sodio (desde 1 N hasta 10 N). Una solución transparente a pH 4 a 5 fue mantenida durante la reacción mediante más adiciones de solución de hidróxido de sodio y de etanol, según se necesitase. La mezcla de reacción fue mantenida a la temperatura
10 ambiente hasta que se consumió todo el ceto-ácido (puede ser necesario añadir una porción adicional de las alcoxiaminas más volátiles). El avance de la reacción fue vigilado por acidificación de una porción alícuota, extracción con acetato de etilo y cromatografía en capa delgada del
15 extracto sobre placas de sílice (reveladas con una mezcla de cloroformo: metanol: ácido acético; 18:2:1). Los ácidos alcoximinocéticos eran menos polares que los ceto-ácidos de partida. Los tiempos de reacción fueron de desde 2 horas a 2 días. Las reacciones llevadas a cabo a pH
20 7-8 son designadas como método A. Cuando la reacción estuvo completa, el pH de la mezcla fue ajustado a un valor entre 7 y 8 y el etanol (si lo había) fue eliminado por evaporación. La mezcla acuosa fue extraída con éter, el extracto fue desechado y la fase acuosa fue acidificada a
25 pH < 2 con ácido clorhídrico diluido. La mezcla fue ex-

402650

14 SET.



traída con acetato de etilo, el extracto fue secado y evaporado para proporcionar el producto bruto, que fue purificado por uno de los siguientes métodos:

5 (a) Cristalización y recristalización (si se necesitaba) en un disolvente apropiado,

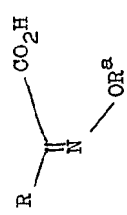
(b) el producto bruto disuelto en éter fue tratado con un pequeño exceso de una solución de diazometano en éter. El reactivo en exceso fue destruido con ácido acético y la solución fue lavada con solución de bicarbonato de sodio y fue evaporada para proporcionar los ésteres metílicos brutos. Los ésteres fueron separados por 10 cromatografía en capa gruesa preparativa o por cromatografía en columna sobre sílice, y luego fueron hidrolizados de modo convencional con álcali para proporcionar los ácidos 15 sin o anti puros;




(c) La mezcla de ésteres metílicos fue preparada igual que en (b) y los isómeros fueron separados por cristalización en un disolvente apropiado y fueron hidrolizados similarmente.

20 Estos métodos fueron empleados para preparar los compuestos intermedios enumerados en las tablas 1 (isómeros sin) y 2 (isómeros anti):

402650

TABLA I

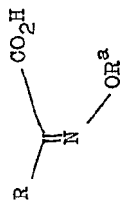


Preparación No.	R	R ^a	Método	Purificación	P. de F.	Valores τ		Améx. (EtOH)	ϵ
						R	R ^a		
5	Ph	C(CH ₃) ₃	A	(a)	127 - 129 ^a	2,2 - 2,7 (DMSO-d ₆)	8,62	257	13,060
6	Ph	CH ₂ Ph	A	(a)	105,3 ^a	2,2 - 2,7 (CDCl ₃)	4,67 (CH ₂)	257	15,150
7	Ph	CH ₂ 	B	(a)	110 - 111 ^a	2,44 (DMSO-d ₆)	4,58 (CH ₂) 2,92, 2,78, 2,44 (bien-2-11)	289	-
8		CH ₃	B	(a)	108 - 109 ^a	2,61 - 2,91 (CDCl ₃)	5,92	289	10,700
9		C ₂ H ₅	B	(a)	89,5 - 91,5 ^a	2,29, 2,76, 2,86 (DMSO-d ₆)	5,79 (CH ₂) 8,72 (CH ₃)	289,5	12,500



14 SET 1977

402650



Método Purificación	P. de F.	Valores °C		Disolvente	λ _{máx.} (EtOH)	ε	Rendimiento % (antes de la purificación)
		R	R ^a				
A (a)	127 - 129 ^a	2,2 - 2,7 (DMSO-d ₆)	8,62	257.	13,060	100	
A (a)	103,3 ^a	2,2-2,7 (CDCl ₃)	4,67 (CH ₂)	257.	15,150	100	
B (a)	110 - 111 ^a	2,44 (DMSO-d ₆)	4,58 (CH ₂) 2,92, 2,78, 2,44 (bien-2-11)	-	-	-	
B (a)	108 - 109 ^a	2,61-2,91 (CDCl ₃)	5,92	289.	10,700	91	
B (a)	89,5 - 91,5 ^a	2,29, 2,76, 2,86 (DMSO-d ₆)	5,79 (CH ₂) 8,72 (CH ₃)	289,5	12,500	87	

No.	Valores τ	Disolvente	$\lambda_{\text{máx.}}$ nm. (EtOH)	ϵ
	R	R ^a		
129 ^a	2,2 - 2,7 (DMSO-d ₆)	8,62	257	13,060
13 ^a	2,2-2,7 (CDCl ₃)	4,67 (CH ₂)	257	15.150
111 ^a	2,44 (DMSO-d ₆)	4,58 (CH ₂) 2,92, 2,78, 2,44 (tien-2-il)		-
109 ^a	2,61-2,91 (CDCl ₃)	5,92	289	10,700
91,5 ^a	2,29, 2,76, 2,86 (DMSO-d ₆)	5,79 (CH ₂) 8,72 (CH ₃)	289,5	12,500

P. de F.	Valores τ	Disolvente	$\lambda_{\text{máx.}}$ nm (EtOH)	ϵ
	R	R ^a		
127 - 129 ^o	2,2 - 2,7 (DMSO-d ₆)	8,62	257	13,060
103,3 ^o	2,2-2,7 (CDCl ₃)	4,67 (CH ₂)	257	15,150
110 - 111 ^o	2,44 (DMSO-d ₆)	4,58 (CH ₂) 2,92, 2,78, 2,44 (tien-2-il)		-
108 - 109 ^o	2,61-2,91 (CDCl ₃)	5,92	289	10,700
89,5 - 91,5 ^o	2,29, 2,76, 2,86 (DMSO-d ₆)	5,79 (CH ₂) 8,72 (CH ₃)	289,5	12,500



14 SET. 1974

402650

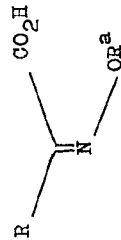
$\lambda_{\text{máx.}}$ nm (EtOH)	ϵ	Rendimiento % (antes de la purificación)
257.	13,060	100
257	15.150	100
	-	-
289.	10,700	91
289,5	12,500	87

TABLA I (Cont.)

402650

402650

40



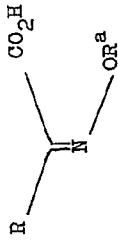
Prepara- ción Nº.	R	R ^a	Meto- do	Puri- fica- ción	P. de F. oc.	Valores τ		λ máx. nm (EtOH)	ϵ
						R	R ^a		
10		CH ₂ Ph	B	(a)	114 - 115 ^o	2,29, 2,73, 2,84 (DMSO-d ₆)	2,59 (Ph) 4,77 (CH ₂)	290	12,300
11		CH ₂ CH ₂ Br	B	(b)	92,8 ^o	2,23, 2,71, 2,83	5,54, 6,28	289	12,200
12		CH ₃	B	(b)	104 ^o	-	-	-	-
13		CH ₃	B	(b)	98 - 99 ^o	1,38 1,8-2,1 2,1-2,5	5,9	294,5	8,100
14		C(CH ₃) ₃	A	(b)	122 - 123 ^o	1,3 - 1,5 1,3 - 2,1 2,2 - 2,5	8,62	296,5	9,300



14 SET. 1970

402650

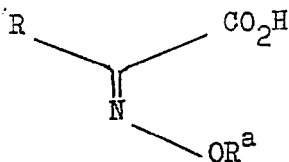
402650



Meto- do	Puri- fica- ción	P. de F. gO.	Valores °C		λ máx. nm (EtOH)		E	Rendimiento % (antes de la purificación)
			R	R ^a	R	R ^a		
B	(a)	114 - 115 ^o	2,29, 2,73, 2,84 (DMSO-d ₆)	2,59 (Et) 4,77 (OH ₂)	290	12,300	88	
B	(b)	92,6 ^o	2,23, 2,71, 2,83	5,54, 6,28	289	12,200	77	
B	(b)	104 ^o	-	-	-	-	93	
B	(b)	98 - 99 ^o	1,38 1,8-2,1 2,1-2,5	5,9	294,5	8,100	96	
A	(b)	122 - 123 ^o	1,3 - 1,5 1,3 - 2,1 2,2 - 2,5	8,62	296,5	9,300	96	

TABLA I (Cont.)

402650



Prepara- ción Nº.	R	R ^a	Metodo	Purifica- ción	P. de F. °C.	Valores τ R
10		CH ₂ Ph	B	(a)	114 - 115°	2,29, 2,7 (DMSO-d ₆)
11		CH ₂ CH ₂ Br	B	(b)	92,6°	2,23, 2,7
12		CH ₃	B	(b)	104°	-
13		CH ₃	B	(b)	98 - 99°	1,38 1,8-2,1 2,1-2,5
14		C(CH ₃) ₃	A	(b)	122 - 123°	1,3 - 1,5 1,3 - 2,1 2,2 - 2,5

402650

402

F.	Valores τ		λ máx. nm (EtOH)	ϵ
	R	(DMSO-d ₆) R ^a		
115 ^a	2,29, 2,73, 2,84 (DMSO-d ₆)	2,59 (Ph) 4,77 (CH ₂)	290	12.300
2 ^a	2,23, 2,71, 2,83	5,54, 6,28	289	12.200
	-	-	-	-
99 ^a	1,38 1,8-2,1 2,1-2,5	5,9	294,5	8.100
123 ^a	1,3 - 1,5 1,3 - 2,1 2,2 - 2,5	8,62	296,5	9.300

402650

P. de F. °C.	Valores τ		λ máx. nm (EtOH)	ϵ
	R	R ^a (DMSO-d ₆)		
114 - 115 ^o	2,29, 2,73, 2,84 (DMSO-d ₆)	2,59 (Ph) 4,77 (CH ₂)	290	12.300
92,6 ^o	2,23, 2,71, 2,83	5,54, 6,28	289	12.200
104 ^o	-	-	-	-
98 - 99 ^o	1,38 1,8-2,1 2,1-2,5	5,9	294,5	8.100
122 - 123 ^o	1,3 - 1,5 1,3 - 2,1 2,2 - 2,5	8,62	296,5	9.300

402650

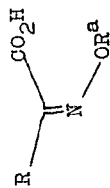
14 SET. 1974



$\lambda_{\text{máx.}}$ nm (EtOH)	ϵ	Rendimiento % (antes de la purificación)
290	12.300	88
289	12.200	77
-	-	93
294,5	8.100	96
296,5	9.300	96

TABLA I (Cont.)

402650

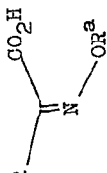


Preparación No.	R	R ^a	Método	Purificación	P. de F. °C.	Valores τ		λ máx nm (EtOH)	ε
						R	R ^a		
15		CH ₂ Ph	A	(a)	-	1,53, 1,92, 2,2-2,7	2,50 (Ph) 4,64 (OH ₂)	294	8,300
16		OH ₃	B	(a)	85 - 87 ^a	2,10, 3,18, 3,33	6,06	275	21,500
17		C(CH ₃) ₃	B	(a)	110,5 - 111,5 ^a	2,12, 3,24, 3,35	8,70	275,5	16,040
18		CH ₂ Ph	B	(a)	104 - 105,5 ^a	2,12, 3,19, 3,33	2,58 (Ph) 4,75 (CH ₂)	277	17,650
19		OH ₃	B	(c)	129 - 130 ^a	1,40, 1,83, 1,95, 2,44	5,92	233 284 296,5 306,5	22,900 10,900 10,500 9,270



14 SET. 1972

402650

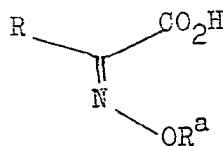






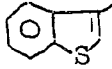
to- Puri- fica- ción	P. de F. °C.	Valores τ		λ máx nm (EtOH)	ϵ	Rendimiento % (antes de la purificación)
		(DMSO-d ₆)	R ^a			
A (a)	-	1,53, 1,92, 2,2-2,7	2,50 (Ph) 4,64 (CH ₂)	294	8,300	86
B (a)	85 - 87 ^a	2,10, 3,18, 3,33	6,06	275	21,500	81
B (a)	110,5 - 111,5 ^a	2,12, 3,24, 3,35	8,70	275,5	16,040	95
B (a)	104 - 105,5 ^a	2,12, 3,19, 3,33	2,58 (Ph) 4,75 (CH ₂)	277	17,650	81
B (c)	129 - 130 ^a	1,40, 1,83, 1,95, 2,44	5,92	233 284 296,5 306,5	22,900 10,900 10,500 9,270	99

P. No.	Valores τ		λ máx nm (EtOH)	ϵ
	R	(DMSO-d ₆) R ^a		
-	1,53, 1,92, 2,2-2,7	2,50 (Ph) 4,64 (CH ₂)	294	8,300
- 87°	2,10, 3,18, 3,33	6,06	275	21,500
- 111,5°	2,12, 3,24, 3,35	8,70	275,5	16,040
- 105,5°	2,12, 3,19, 3,33	2,58 (Ph) 4,75 (CH ₂)	277	17.650
- 130°	1,40, 1,83, 1,95, 2,44	5,92	233 284 296,5 306,5	22.900 10.900 10.500 9.270

402650

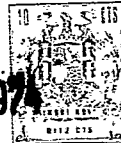
TABLA I (Cont.)



Preparación Nº.	R	R ^a	Meto- do	Puri- fica- ción	P. de F. °C.	Valores τ
						R
15		CH ₂ Ph	A	(a)	-	1,53, 1,92,
16		CH ₃	B	(a)	85 - 87°	2,10, 3,18,
17		C(CH ₃) ₃	B	(a)	110,5 - 111,5°	2,12, 3,24,
18		CH ₂ Ph	B	(a)	104 - 105,5°	2,12, 3,19,
19		CH ₃	B	(c)	129 - 130°	1,40, 1,83,

° de F. °C.	Valores τ		λ máx nm (EtOH)	ϵ
	R	R ^a (DMSO-d ₆)		
-	1,53, 1,92, 2,2-2,7	2,50 (Ph) 4,64 (CH ₂)	294	8,300
85 - 87°	2,10, 3,18, 3,33	6,06	275	21,500
100,5 - 111,5°	2,12, 3,24, 3,35	8,70	275,5	16,040
104 - 105,5°	2,12, 3,19, 3,33	2,58 (Ph) 4,75 (CH ₂)	277	17.650
129 - 130°	1,40, 1,83, 1,95, 2,44	5,92	233 284 296,5 306,5	22.900 10,900 10,500 9.270

14 SET. 1974

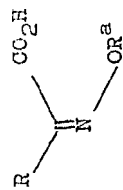









402650

λ máx nm (EtOH)	ϵ	Rendimiento % (antes de la purificación)
294	8.300	86
275	21.500	81
275,5	16.040	95
277	17.650	81
233	22.900	99
284	10.900	
296,5	10.500	
306,5	9.270	

402650

TABLA I (Cont.)



Preparación No.	R	R ^a	Método	Purificación	P. de F. °C.	ε	Rendimiento % (antes de la purificación)	Valores τ
20		C(CH ₃) ₃	B	(a)	175 - 176 ^o	21,900 11,200 10,800 9,400	93	1,88, 2,03, 2,3-2,
21		CH ₃	B	(a)	143 - 144 ^o (desc.)	5,400 7,300 23,600	98	2,00, 2,36, 2,55
22		CH ₂ 	B	(a)	104,8 - 105,4 ^o	16,300	97	2,17, 3,25, 3,40
23		CH ₂ 	B	(a)	110 - 111 ^o	11,200 17,500	90	2,12; 3,20; 3,36
24		C ₂ H ₅	B	(a)	91 - 92 ^o	15,800	92	2,10; 3,19; 3,33



14 SET. 1971

402650

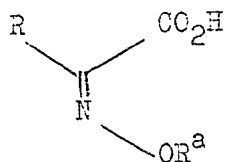
402650








CO₂H

OR^a

Meto- do	Puri- fica- ción	P. de F. °C.	ε	Rendimiento % (antes de la purificación)	Valores τ		λ máx. nm (EtOH)
					R	(DMSO-d ₆) R ^a	
B	(a)	175 - 176 ^o	21,900 11,200 10,800 9,400	93	1,88, 2,03, 2,3-2,7	8,6	234 284,5 297 307,5
B	(a)	143 - 144 ^o (desc.)	5,400 7,300 23,600	98	2,00, 2,36, 2,55	6,00	231 252,5 296,5
B	(a)	104,8 - 105,4 ^o	16,300	97	2,17, 3,25, 3,40	4,92 (CH ₂) 2,33; 3,5 protones fúrrilo	276
B	(a)	110 - 111 ^o	11,200 17,500	90	2,12; 3,20; 3,36	4,66 (CH ₂) 2,43; 2,83; 2,98 protones tienilo	234,5 277
B	(a)	91 - 92 ^o	15,800	92	2,10; 3,19; 3,33	5,79; 8,75	274,5

TABLA I (Cont.)



Preparación Nº.	R	R ^a	Metodo	Purificación	P. de F. °C.	ε
20		C(CH ₃) ₃	B	(a)	175 - 176°	21,900 11,200 10,800 9,400
21		CH ₃	B	(a)	143 - 144° (desc.)	5,400 7,300 23,600
22		CH ₂ - 	B	(a)	104,8 - 105,4°	16,300
23		CH ₂ - 	B	(a)	110 - 111°	11,200 17,500
24		C ₂ H ₅	B	(a)	91 - 92°	15,800

402650

F. No.	£	Rendimiento % (antes de la purificación)	Valores ¢
			R
176 ^o	21.900 11.200 10.800 9.400	93	1,88, 2,03, 2,3-2
144 ^o c.)	5.400 7.300 23.600	98	2,00, 2,36, 2,55
105,4 ^o	16.300	97	2,17, 3,25, 3,40
111 ^o	11.200 17.500	90	2,12; 3,20; 3,36
92 ^o	15.800	92	2,10; 3,19; 3,33

402650

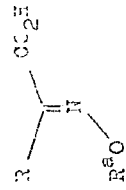
P. de F. oc.	£	Rendimiento % (antes de la purificación)	Valores R
175 - 176 ^o	21,900 11,200 10,800 9,400	93	1,88, 2,00
143 - 144 ^o (desc.)	5,400 7,300 23,600	98	2,00, 2,34
104,8 - 105,4 ^o	16,300	97	2,17, 3,21
110 - 111 ^o	11,200 17,500	90	2,12; 3,20
91 - 92 ^o	15,800	92	2,10; 3,19

14 SET. 1974



402650

Valores τ		(DMSO-d ₆)	λ máx. nm (EtOH)
R	R ^a		
1,88, 2,03, 2,3-2,7	8,6		234 284,5 297 307,5
2,00, 2,36, 2,55	6,00		231 252,5 296,5
2,17, 3,25, 3,40	4,92 (CH ₂) 2,33; 3,5 protones furilo		276
2,12; 3,20; 3,36	4,66 (CH ₂) 2,43; 2,83; 2,98 protones tienilo		234,5 277
2,10; 3,19; 3,33	5,79; 8,75		274,5



#402650

#402650

Preparación Nº.	R	R ^a	Método.	Purificación	P. de F. gC	Valores ζ		λ máx. nm (EtOH)	ϵ
						R	R ^a (DMSO-d ₆)		
25		CH ₃	B	(c)	110,5-111 ^a	2,35 - 2,65	6,02	225 (infl.)	8.370
26		c(CH ₃) ₃	B	(a)	125-126,5	2,35 - 2,90	8,72	228 (infl.)	9.080
27		CH ₂ Ph	B	(a)	116 ^a	2,30 - 2,80	2,63 (Ph) 4,70 (CH ₂)	228 (infl.)	9.900
28		CH ₃	B	(a),(c)	131 ^a	1,8 - 2,1 2,2 - 2,7	6,06	269 279,5	5.400 6.800
29		CH ₂ Ph	A	(a)	128 ^a	1,9 - 2,2 2,2 - 2,6	2,70 (Ph) 4,77 (CH ₂)	268,5 279,5	5.900 6.000



14 SET. 1971

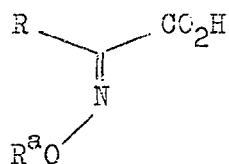
402650






402650

Purificación	P. de F. °C	Valores τ		λ máx. nm (EtOH)	ϵ	Rendimiento % (antes de la purificación).
		R	R ^a (DMSO-d ₆)			
(c)	110,5-111 ^a	2,35 - 2,65	6,02	225 (infl.)	8.370	93
(a)	125-126,5	2,35 - 2,90	8,72	228 (infl.)	9.080	93
(a)	116 ^a	2,30 - 2,80	2,63 (Ph) 4,70 (CH ₂)	228 (infl.)	9.900	98
(a),(c)	131 ^a	1,8 - 2,1 2,2 - 2,7	6,06	269 279,5	5.400 6.800	96
(a)	128 ^a	1,9 - 2,2 2,2 - 2,6	2,70 (Ph) 4,77 (CH ₂)	268,5 279,5	5.900 6.000	86

TABLA 2

402650



Preparación Nº.	R	R ^a	Método.	Purificación	P. de F. °C	Valores R
25		CH ₃	B	(c)	110,5-111°	2,35 - 2
26		C(CH ₃) ₃	B	(a)	125-126,5	2,35 - 2
27		CH ₂ Ph	B	(a)	116°	2,30 - 2
28		CH ₃	B	(a),(c)	131°	1,8 - 2 2,2 - 2
29		CH ₂ Ph	A	(a)	128°	1,9 - 2 2,2 - 2

#402650

Valores τ	(DMSO-d ₆)	λ máx. nm (EtOH)	ϵ
R	R ^a		
2,35 - 2,65	6,02	225 (infl.)	8.370
2,35 - 2,90	8,72	228 (infl.)	9,080
2,30 - 2,80	2,63 (Ph) 4,70 (CH ₂)	228 (infl.)	9.900
1,8 - 2,1	6,06	269	5.400
2,2 - 2,7		279,5	6.800
1,9 - 2,2	2,70 (Ph)	268,5	5.900
2,2 - 2,6	4,77 (CH ₂)	279,5	6.000

#402650

de F. 20	Valores $\tilde{\nu}$		λ máx. nm (EtOH)	ϵ
	R	(DMSO-d ₆) R ^a		
5-111 ^o	2,35 - 2,65	6,02	225 (infl.)	8.370
5-126,5	2,35 - 2,90	8,72	228 (infl.)	9.080
5 ^o	2,30 - 2,80	2,63 (Ph) 4,70 (CH ₂)	228 (infl.)	9.900
5 ^o	1,8 - 2,1 2,2 - 2,7	6,06	269 279,5	5.400 6.800
3 ^o	1,9 - 2,2 2,2 - 2,6	2,70 (Ph) 4,77 (CH ₂)	268,5 279,5	5.900 6.000

14 SET. 1974



402650

λ máx. nm (EtOH)	ϵ	Rendimiento % (antes de la pu- rificación).
225 (infl.)	8.370	93
228 (infl)	9,080	93
228 (infl.)	9.900	98
269 279,5	5.400 6.800	96
268,5 279,5	5.900 6.000	86

402650

23 A



Preparación 30.

Acido 2-benciloxiiminofenilacético (isómero anti)

5 Cloruro de oxalilo (3,75 ml) fue añadido a una suspensión agitada magnéticamente de ácido sin-2-benciloxiiminofenilacético (10,2 g) en benceno seco (100 ml). Se añadió dimetilformamida (2 gotas) y la mezcla fue agitada durante 2 1/2 horas, el sólido se disolvió en aproximadamente 1 1/2 horas. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo fue disuelto en benceno seco (100 ml).
10 Se añadió una mezcla de metanol anhidro (20 ml) y piridina seca (8,0 ml) y la mezcla fue agitada durante 1 1/2 horas. Los disolventes fueron evaporados y una solución del residuo en éter fue lavada con ácido clorhídrico diluido, con agua, con solución diluida de bicarbonato de sodio, y con agua. La evaporación de la solución en éter secada proporcionó una mezcla de 2-benciloxiiminofenilacetatos de metilo sin y anti (10,9 g, 100%) en la proporción de 45:55.

20 Una solución de la mezcla de ésteres metílicos (2,7 g) en metanol (aproximadamente 80 ml) fue tratada con hidróxido de tetrabutilamonio (6,5 ml, 40%) y luego fue completada hasta 100 ml con metanol. A intervalos se retiraron porciones alícuotas de 3 ml de la mezcla de reacción, y se valoraron frente a ácido clorhídrico 0,1 N.
25 Después de 4 horas la hidrólisis estaba completa en alre-

402650

23 AGO



dedor de 45% y se añadió ácido clorhídrico 1,0 N (4,7 ml; la cantidad calculada para neutralizar el 85% remanente de la mezcla de reacción). Se añadió agua y la mezcla de reacción fue evaporada bajo presión reducida para eliminar metanol. La mezcla fue extraída con acetato de etilo y el extracto orgánico fue lavado a fondo con ácido clorhídrico diluido y luego fue tratada de modo convencional para productos ácidos y neutros. La fracción neutra líquida de éster (1,15 g; 50%) se estimó que contenía aproximadamente 80% de isómero sin y 20% de isómero anti por medio de espectro de R. M. N. La fracción ácida era un sólido (0,91 g; 42%) p. de f. 93,0°, que fue cristalizado en ciclohexano que contenía un poco de benceno para proporcionar ácido anti-2-benciloxiiminofenilacético puro, p. de f. 96,0° [una mezcla con ácido-sin auténtico (p. de f. 103°) fundía a 77,8°], $\lambda_{\text{máx}}$ (en EtOH) 250,5 nm (ϵ 9.100), los valores de τ (en DMSO-d₆) incluyen 2,44 (m, Ph), 2,62 (s, CH₂Ph), 4,73 (s, CH₂).

Preparación 31

(a) 2-(1-etoxi)etoxiimino-2-(tien-2-il)acetato de metilo (isómero sin-)

A una mezcla agitada de isómero sin- de 2-hidroxiimino-2-(tien-2-il)acetato de metilo (3,98 g.) y éter etil vinílico (2,5 ml.) en acetato de etilo (25 ml.) se añadió oxiclорuro de fósforo (2 gotas). Al cabo de 20

402650

23 AGO



minutos a 50°C, el acetato de etilo fue lavado con disolución saturada de bicarbonato de sodio, secado sobre sulfato de sodio y evaporado hasta formar un aceite, dando 2-(1-etoxi)etoxiimino-2-(tien-2-il)acetato de metilo (isómero sin-) (5,7 g; 100%). $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 289 nm (ϵ 11.700), τ (CDCl₃; 60 MHz) 2,61 (multiplete; H₅ de tienilo), 2,82 a 2,97 (multiplete; H₃ y H₄ de tienilo), 4,64 (cuartete, J 5 Hz; $-\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$), 6,06 (singulete, $-\text{COOCH}_3$), 6,24 (cuartete, J 7 Hz, OCH₂), 8,56 (doblete J 5 Hz; CH-CH₃), 8,79 (triplete J 7 Hz; O.CH₂CH₃).

(b) Sal de sodio del ácido 2-(1-etoxi)etoxiimino-2-(tien-2-il)acético (isómero sin-)

Se añadieron hidróxido de sodio LN (1 equivalente) y bastante metanol para formar un sistema homogéneo a 2-(1-etoxi)etoxiimino-2-(tien-2-il)acetato de metilo (isómero sin-) (5,7 g). Al cabo de 4 h a 50°C, el metanol, fue evaporado y el residuo se hizo un azeótropo con benceno/metanol, dando un sólido blanco, sal de sodio de ácido 2-(1-etoxi)etoxiimino-2-(tien-2-il)acético (isómero sin-) (4,6 g., 78,5%), $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón de pH 6) 287,5 nm (ϵ 10.650), los valores de τ (D₂O) incluyen 2,42 (multiplete; H₅ de tienilo), 2,68 a 2,84 (multiplete; H₃ y H₄ de tienilo), 4,63 (cuartete, J 5 Hz; $-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$),

2-6-72

402650

23



6,21 (cuartete, J 7 Hz; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 8,57 (doblete, J 5 Hz; $-\text{CH}-$), 8,82 (triplete, J 7 Hz; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).
|
 CH_3

Preparación 32

5 Acido sin-ten-2-iloxiimino(tien-2-il)acético

Clorhidrato de ten-2-iloxamina (7,37 g.) y ácido tien-2-ilglioxílico (6,24 g.) se disolvieron en etanol (110 ml.) y agua (20 ml.). el pH de la disolución se ajustó a 5,0 y esta disolución fue agitada durante 22 horas. El etanol fue separado por evaporación, y la mezcla acuosa fue neutralizada, lavada dos veces con éter, y después acidificada hasta pH 1,5. La mezcla ácida fue sometida a extracción con acetato de etilo. Los extractos reunidos fueron lavados, secados y evaporados hasta sequedad, para dar un aceite amarillo (9,2 g., 86%), que cristalizó por reposo. La CPD (cromatografía en capa delgada) indicó que el sólido era una mezcla de isómeros. La recristalización de este sólido varias veces a partir de ciclohexanona no causó ninguna separación de isómeros. La mezcla de ácidos(5,0 g.) fue esterificada con diazometano, dando la mezcla de ésteres metílicos, en forma de un aceite de color amarillo pálido.

15
20
25 A una disolución de la mezcla de ésteres metílicos (2,14 g.) en metanol (50 ml.) se añadió disolución 2N de hidróxido de sodio (7,6 ml.). Después de agi-



tar esta disolución durante 0,5 h, la disolución fue neutralizada. El metanol fue evaporado y el residuo acuoso fue sometido a extracción con acetato de etilo. Los extractos fueron lavados, secados y evaporados hasta sequedad, para dar un aceite amarillo (1,0 g). Este aceite fue disuelto en metanol (25 ml.) y agitado durante 18 horas con disolución 2N de hidróxido de sodio (5 ml.). El metanol se extrajo por evaporación, y el residuo acuoso, después de su lavado con acetato de etilo y posterior acidificación hasta pH 1,7, fue sometido a extracción con acetato de etilo. Los extractos fueron lavados, secados y evaporados hasta sequedad, dando un sólido (730 mg). La recristalización de este sólido dos veces a partir de ciclohexano dió ácido sin-2-(tien-2-ilmetil)oxiimino(tien-2-il)acético (369 mg.), p. de f. 101-102°C, $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 239, 289,5 nm (ϵ 11.700, 12.300), los valores de τ (DMSO- d_6) incluyen 4,67 (s, CH₂).

Preparación 33

Acido sin-2-benciloxiiminobenzo- $\left[\begin{smallmatrix} \text{b} \\ \text{b} \end{smallmatrix} \right]$ -tien-2'-ilacético

Se ajustó a 4,5 el pH de una mezcla de ácido benzo $\left[\begin{smallmatrix} \text{b} \\ \text{b} \end{smallmatrix} \right]$ -tien-2-ilglioxílico (3,092 g.) y clorhidrato de benciloxiamina (2,72 g.) en etanol (170 ml.) y agua (70 ml.), con hidróxido de sodio (40%). La disolución fue agitada a este pH y a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió clorhidrato de benciloxiamina (500 mg) y la di-

402650

23 AGO 1972



solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante toda la noche. Se ajustó a 8 el pH de la disolución, y ésta se lavó con éter. La fase acuosa fue acidificada bajo éter hasta pH 1,5. La capa de éter fue lavada con agua y
5 secada. La evaporación dió un sólido de color crema (4,28 g., 91%) en forma de una mezcla isómera.

La mezcla cruda isómera fue tratada en éter con diazometano en exceso en éter a 0-5°C. El reactivo en exceso fue destruído con ácido acético y la disolución en éter fue lavada con bicarbonato de sodio, con
10 agua, y secada. La evaporación dió un aceite (4,45 g., 91%). Este fue disuelto en metanol (140 ml.) y tratado a temperatura ambiente con disolución de hidróxido de sodio (1N; 14 ml) durante 2,25 horas. Se añadió ácido clorhídrico (2N, 7 ml.) y el alcohol fue eliminado por evaporación.
15 La fase acuosa fue repartida entre disolución de bicarbonato de sodio y éter. La capa de éter fue lavada con agua y secada, y la evaporación dió un aceite (2,16 g., 44%). Este fue hidrolizado directamente en metanol a reflujo (70 ml.) con hidróxido de sodio
20 (1 N; 7 ml.) durante 4 horas. El metanol fue eliminado por evaporación y el residuo fue repartido entre agua y un poco de éter. La capa acuosa fue acidificada bajo éter hasta pH 1,5, y la capa de éter fue lavada con agua, secada y
25 evaporada hasta dar un sólido de color crema pálido (1,97

402650



5 g., 42%). La cristalización a partir de una mezcla de benceno y ciclohexano dió el compuesto del título en forma de sólido cristalino blanco, (1,61 g., 35%), de p. de f. 141-143°C (con descomp.), n_{D}^{20} (EtOH) 230,5, 253, 297,5 nm (ϵ 16.400; 7.400; 24.100), los valores de τ (DMSO- d_6) incluyen 2,00, 2,36, 255 (protones aromáticos), 4,71 (singulete de CH_2).

Preparación 34

Acido 2-fenoxiimino(tien-2-il)acético (isómero anti-)

10 Se añadió bromuro de difenilyodonio (1,74 g.) a una disolución de sal de sodio de 2-hidroxiimino-tien-2'-ilacetato de metilo (isómero anti-) (preparada tratando anti-hidroxiimino-tien-2-ilacetato de metilo con 1 equivalente de metóxido de sodio) (1,04 g.) en benceno:dimetilformamida(2:1,30 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después
15 vertida en agua. La disolución acuosa fue sometida a extracción con acetato de etilo, lavada con agua, secada y evaporada para dar el éster metílico anti- (1,9 g.) en
20 forma de un aceite amarillo.

Se añadió hidróxido de sodio 2N (7,3 ml.) a una disolución del éster metílico anti- (1,9 g.) en metanol (20 ml.) y la mezcla se dejó a temperatura durante 30 minutos. El metanol fue eliminado por evaporación, el
25 residuo acuoso fue diluído con agua, lavado con acetato

402650

23



de etilo, y acidificado hasta pH 2,0 con ácido clorhídrico 2N, en presencia de acetato de etilo. La fracción orgánica fue separada y reunida con los extractos en acetato de etilo de la fracción acuosa, lavada con agua, secada y evaporada para dar cristales de color amarillo pálido. La 5 recristalización a partir de benceno-ciclohexano dió el compuesto del título (830 mg, 46%) en forma de agujas amarillas, de p. de f. 86°C, $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH), 297 nm (ϵ 12.100), $\lambda_{\text{infl.}}$ 275 nm (ϵ 9.750), los valores de τ (DMSO- d_6) incluyen 1,89, 2,02, 2,69 10 (protones de tien-2-ilo), 2,80 y 3,1-3,4 (fenilo).

Preparación 35

Acido benzo/ b 7-tien-2-ilglioxílico y ácido benzo/ b 7-tien-3-ilglioxílico

15 Una mezcla de 2- y 3-acetilbenzo/ b 7-tio-
feno (aprox. 1:1) (11,0 g.) en piridina (80 ml.) fue calentada a 60°C con agitación vigorosa, y se añadió dióxido de selenio (9,92 g.) en porciones. La mezcla fue calentada a 110°C, y tuvo lugar una reacción exotérmica, elevándose la temperatura hasta 120°C. La mezcla de reacción 20 fue agitada a 90°C durante 45 minutos, y después se dejó enfriar. Se añadió agua (80 ml.) y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de diatomeas. La piridina fue eliminada por evaporación y el residuo acuoso se filtró de nuevo. El filtrado se acidificó hasta pH 2 bajo éter, con 25



ácido ortofosfórico al 40%, (40 ml.).

La fase acuosa fue sometida a extracción con éter, y las fracciones en éter fueron reunidas, lavadas con agua y secadas. La evaporación dió un sólido cristalino anaranjado (11,0 g., 86%). La cristalización a partir de benceno (100 ml). dió cristales de color amarillo brillante de ácido benzo[*b*]7-tien-2-ilglixílico (2,3 g., 18%) p. de f. 175,9°C, $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH), 233, 247, $\lambda_{\text{infl.}}$ 308 nm (ϵ 11.400; 7.200; 14.600), los valores de τ (DMSO- d_6) incluyen 1,83 (protones de C-4 y C-7), 1,42 (protón de C-3), 2,40 (protones de C-5 y C-6).

Las aguas madres fueron concentradas hasta formar un aceite anaranjado que cristalizó por reposo (8 g.). La recristalización a partir de benceno (20 ml.) dió agujas de color amarillo pálido de ácido benzo[*b*]7-tien-3-ilglixílico (1,6 g., 12,5%), de p. de f. 92-93°C, los valores de τ (DMSO- d_6) incluyen 0,83 (protón de C-2), 1,32 (protón de C-4), 1,79 (protón de C-7), 2,40 (protones de C-5 y C-6), $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 235, 310,5) nm (ϵ 11.200 y 7.400).

Cloruros de 2-alcoxiiminoarilacetilo

Preparación 36

Cloruro de sin-2-metoxiiminofenilacetilo

Se añadió pentacloruro de fósforo en por-

402650

23



ciones (5,21 g.) a una suspensión agitada de ácido sin-2-
metoxiiminofenilacético (4,51 g.) en benceno seco (20 ml.).
A la disolución se añadió cloruro de tionilo (0,3 ml.), y
fue calentada a reflujo durante 30 minutos. El benceno se
5 eliminó por evaporación, y el residuo fue destilado, pro-
duciendo una mezcla de cloruros de ácidos sin- y anti-
(aproxim. 1:1) en forma de un aceite incoloro (3,08 g.,
62%), de p. de eb. 74°C (0,01 mm.). Una repetición de
esta reacción (sobre 5,04 moles) a temperatura ambiente
10 produjo también una mezcla de los cloruros de ácido isóme-
ros.

Los cloruros de ácido fueron separados y
purificados por cromatografía preparativa de placas, reve-
lando tres veces con esencia de petróleo (p. de eb.
15 60-80°C), produciendo el compuesto del título en forma de
aceite incoloro (1,43 g., 24%).

En un experimento posterior, una mezcla de
ácidos sin- y anti-2-metoxiiminofenilacéticos (10, g.,
aprox. 1:1) fue convertida en una mezcla de cloruros de
20 ácido como anteriormente, y cromatografiada sobre gel de
sílice (120 g., Hopkins y Williams, MFC) usando esencia
de petróleo (p. de eb. 60-80°C), para dar cloruro de
sin-2-metoxiiminofenilacetilo (4,32 g., 39%).

25 Método general para convertir un ácido 2-alcoxiiminoarila-
cético en su cloruro de ácido sin isomerización.

402650

23
23
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

Una disolución del ácido sin- ó anti-2-al-coxiiminoarilacético puro (1 equiv.) en metanol (aprox. 2-4 ml/mmol) fue tratada con metóxido de sodio (1 equiv.) en metanol, a 0°-25°C, y la mezcla fue evaporada, para dar
5 la sal de sodio, que puede secarse por formación de azeótropo con varias porciones de benceno y/o secando en vacío sobre pentóxido de fósforo.

La sal de sodio anhidra (1 equiv.) fue puesta en suspensión en benceno seco (aprox. 5 ml/mmol) que contenía unas gotas de dimetilformamida seca, y se trató con
10 cloruro de oxalilo recientemente destilado (1-2,5 equiv.). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h., y después evaporada para eliminar el benceno. Los cloruros de ácido resultantes no fueron caracterizados, pero fueron disueltos en acetona o cloruro de metileno, y empleados in-
15 mediatamente para acilar el núcleo de penicilina apropiado.

Los ácidos siguientes fueron convertidos en sus cloruros de ácido de este modo:

20 Acido sin-2-etoxiiminofenilacético,
ácido sin-2-t-butoxiiminofenilacético,
ácido sin-2-benciloxiiminofenilacético,
ácido sin-2-ten-2'-iloxiiminofenilacético,
ácido sin-2-metoxiimino-(tien-2-il)acético,
25 ácido sin-2-etoxiimino-(tien-2-il)acético,

402650

23 AG



- ácido sin-2-terc-butoxiimino-(tien-2-il)acético,
ácido sin-2-(2-bromoetoxi)imino-(tien-2-il)acético,
ácido sin 2-benciloxiimino-(tien-2-il)-acético,
ácido sin-2-ten-2'-iloxiimino-(tien-2-il)acético,
5 ácido sin-2-(1-etoxi)etoxiimino-(tien-2-il)-acético,
ácido sin-2-metoxiimino-o-clorofenilacético,
ácido sin-2-metoxiiminonaft-1'-ilacético,
ácido sin-2-terc-butoxiiminonaft-1'-ilacético,
ácido sin-2-benciloxiiminonaft-1'-ilacético,
10 ácido sin-2-metoxiiminobenzo- $\left[\begin{smallmatrix} \text{b} \\ \text{ } \end{smallmatrix} \right]$ -tien-3'-ilacético,
ácido sin-2-terc-butoxiiminobenzo- $\left[\begin{smallmatrix} \text{b} \\ \text{ } \end{smallmatrix} \right]$ -tien-3'-ilacético,
ácido sin-2-metoxiiminobenzo- $\left[\begin{smallmatrix} \text{b} \\ \text{ } \end{smallmatrix} \right]$ -tien-2'-ilacético,
ácido sin-2-benciloxiiminobenzo- $\left[\begin{smallmatrix} \text{b} \\ \text{ } \end{smallmatrix} \right]$ -tien-2'-ilacético,
ácido sin-2-metoxiimino(fur-2-il)acético,
15 ácido sin-2-terc-butoxiimino-(fur-2-il)acético,
ácido sin-2-furfuriloxiimino-(fur-2-il)acético,
ácido sin-2-ten-2'-iloxiimino-(fur-2-il)acético,
ácido sin-2-etoxiimino-(fur-2-il)acético,
ácido sin-2-benciloxiimino-(fur-2-il)acético; y
20 ácido anti-2-metoxiiminofenilacético,
ácido anti-2-etoxiiminofenilacético,
ácido anti-2-benciloxiiminofenilacético,
ácido anti-2-fenoxiimino-(tien-2-il)acético,
ácido anti-2-metoxiimino-o-clorofenilacético,
25 ácido anti-2-terc-butoxiimino-o-clorofenilacético,

402650

23



ácido anti-2-benciloxiimino-o-clorofenilacético,
ácido anti-2-metoxiiminonaft-1'-ilacético, y
ácido anti-2-benciloxiiminonaft-1'-ilacético.

Ejemplo 1

5 Acido 6 β --(2-metoxiimino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-
penam-3 α -carboxílico (isómero sin-)

10 A una disolución fría (0-5°C) de ácido 6 be-
ta-aminopenicilánico (0,91 g.) en acetona (10 ml.) y agua
(10 ml.) que contenía bicarbonato de sodio (0,735 g.), se
añadió una disolución de cloruro de sin-2-metoxiiminofeni-
laceto (0,91 g.) en acetona (10 ml.), durante un período
de 10 minutos. La mezcla fue agitada a 0-5°C durante 30
minutos, evaporada para eliminar la acetona, y la disolu-
ción fue lavada con acetato de etilo frío, y después ver-
15 tida en una mezcla fría agitada de ácido clorhídrico 2N y
acetato de etilo. Las capas fueron separadas, y la fase
acuosa fue lavada con acetato de etilo. Los extractos or-
gánicos fueron reunidos, secados y evaporados hasta for-
mar una espuma (1,63 g.) que fue triturada con petróleo
20 (p. de ebul. 60-80°C) produciendo un sólido de color ama-
rillo pálido (1,52 g.). Este fue purificado por cromato-
grafía en placa preparativa usando cloroformo:metanol
(4:1) como disolvente revelador, y produciendo un sólido
(0,77 g.). Este fue triturado con éter para extraer algo
25 de material insoluble, y después cristalizado por adición

402650

23 AG



de esencia de petróleo (p. de eb. 60-80°), produciendo el compuesto del título (0,49 g., 32%), $[\alpha]_D^{26} + 195^\circ$ (c, 0,72 dioxano), $\lambda_{\text{máx}}$ Tampón de fosfato de pH 6,0) 259 nm (ϵ 9.400), $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1765 (beta-lactama), 1730 (CO₂H), 1640, 1528 cm⁻¹ (CONH); τ (DMSO-d₆) 0,27 (doblete J 7,0 Hz; NH), 2,3-2,6 (multiplete, Ph), 6,06 (singulete OCH₃), 8,38 y 8,47 (singuletes, grupos de CH₃).

Ejemplo 2

10 Ácido 6 β -(2-terc-butoxiimino-fur-2'-ilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3 α -carboxílico (isómero sin-)

Se trató ácido sin-terc-butoxiimino-fur-2-ilacético (2,11 g.) con disolución de metóxido de sodio (0,525 M: 19,1 ml) a temperatura ambiente. La evaporación del metanol dio una sal de sodio de color ante que
15 fue secada durante la noche sobre pentóxido de fósforo. La sal de sodio (933 mg.) en benceno seco (10 ml.) que contenía dimetilformamida (1 gota) fue tratada con cloruro de oxalilo (0,8 ml.) a temperatura ambiente, durante
20 el residuo en acetona (20 ml.) fue añadido gota a gota a una disolución de ácido 6 β -aminopenicilánico (864 mg.) y bicarbonato de sodio (672 mg) en agua (50 ml.) a 0-5°C. La disolución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La acetona fue eliminada
25 por evaporación, y el pH de la fase acuosa fue ajustado

402650

23 AGO



a 8,5 y lavado con éter. La capa acuosa fué acidificada después hasta pH 2,0 bajo éter, y la capa de éter fue lavada con agua, secada y evaporada, dando una espuma de color amarillo pálido. Esta fue secada, dando el compuesto del título
5 lo (1,42 g., 87%), $[\alpha]_D^{25} + 188^\circ$ (c 1, dioxano), $\lambda_{\text{máx}}$ (tam-
pón de fosfato de pH 6) 287,5 nm (ϵ 14.400), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃)
1774 (β -lactama), 1670 y 1510 cm⁻¹ (CONH), los valores de
 τ (DMSO-d₆) incluyen 0,48 (d, J 8 Hz, NH), 2,16 y 3,32 (pro-
tones de fur-2-ilo), 8,70 (C(CH₃)₃).

10 Ejemplo 3

Acido 6 β -(2-terc-butoxiiminobenzotien-3'-ilacetamido)-
2,2-dimetilpenam-3- α -carboxílico (isómero sin-).

Se trató ácido sin-terc-butoxiiminobenzotien-3'-ilacético (525 mg.) con disolución de metóxido de so-
15 dio (0,445 M: 4,5 ml.) a temperatura ambiente. El disolven-
te fue eliminado por evaporación, y el sólido resultante
fue secado sobre pentóxido de fósforo. La sal de sodio en
benceno seco (10 ml) que contenía dimetilformamida (1 go-
ta) fue tratada con cloruro de oxalilo (0,4 ml.) a tempera-
20 tura ambiente, durante 1 hora. El disolvente fue elimina-
do por evaporación, y el residuo en acetona (25 ml.) fue
añadido gota a gota a una disolución de ácido 6 β -amino-
penicilánico (432 mg.) y bicarbonato de sodio (420 mg)
en agua (25 ml.) a temperatura ambiente. La suspensión
25 de color amarillo pálido resultante fue agitada a tempe-

402650

23 AGO



ratura ambiente durante 3 horas. La mezcla fue diluida con agua y lavada con éter. La fase acuosa fue acidificada bajo éter hasta pH 2. La capa de éter fue lavada con agua y secada. La evaporación dio el compuesto del
5 título en forma de una espuma de color amarillo pálido (280 mg., 30%) [α]_D + 209° (c 1, dioxano), λ máx (tampón de fosfato de pH 6) 226, 297 nm (ϵ 22.400; 10.900), ν máx (CHBr₃) 1786 (β -lactama), 1680 y 1516 cm⁻¹ (CONH), los valores de τ (DMSO-d₆) incluyen 0,41
10 (d, J 8 Hz, NH), 4,21, (q, protón 7), 8,56 (C(CH₃)₃).

Ejemplos 4-35

Procedimientos generales para la preparación de ácidos
6 β -(2-oxiimino sustituido-2-arylacetamido)-2,2-dimetil-
penam-3 α -carboxílicos.

15 Método A

Una disolución del adecuado cloruro de 2-oxiimino sustituido-2-arylacetilo (preparado de 1 equiv. de la sal de sodio correspondiente con cloruro de oxalilo) fue disuelta en acetona, y la disolución se añadió
20 gota a gota a una disolución agitada y enfriada con hielo (0-5°C) de ácido 6 beta-aminopenicilánico (1 equiv.) en agua que contenía bicarbonato de sodio (2-2,5 equiv.). La mezcla fue agitada durante 30 minutos-3 horas, dejando que la temperatura aumentase hasta la temperatura ambiente.
25 Se eliminó la acetona por evaporación bajo presión



reducida, el pH fue ajustado a aprox. 1,5-2,0, y el producto se extrajo en éter. Los extractos fueron lavados con agua y salmuera saturada, secados y evaporados hasta formar una espuma a baja temperatura.

5 Método B

Como el anterior, pero el producto fue aislado por extracción con acetato de etilo en lugar de éter.

Método C

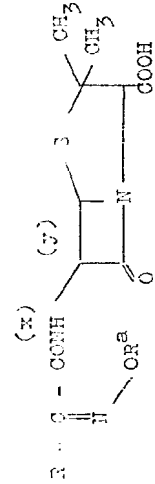
10 Como el método A, pero la sal de sodio fue extraída en acetato de etilo, y el extracto lavado sucesivamente con ácido clorhídrico 2N y con agua, secado y evaporado hasta formar una espuma.

Método D

15 Una disolución del cloruro de ácido apropiado (a partir de 1 equiv. de la sal de sodio) fue disuelta en cloruro de metileno seco (aprox. 5 ml/mmol) y la disolución fue añadida a una suspensión de ácido 6 β -amino-penicilánico (1 equiv.) y trietilamina (3 equiv.) en cloruro de metileno a 0-5°C, con agitación. Después de agitarla a temperatura ambiente durante aproximadamente 1,5 horas, la disolución fue evaporada hasta sequedad, disuelta en agua, lavada con acetato de etilo, y la capa acuosa acidificada hasta pH 1,5 bajo acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con agua y salmuera y evaporados hasta
20
25 formar una espuma.

23 AGO 1972

TABLA 2



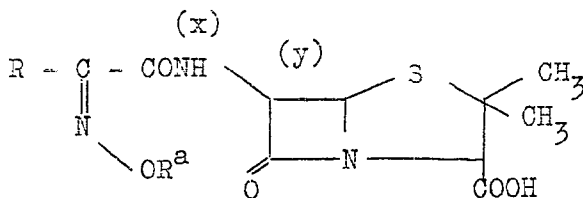
402650




402650

Ej. No.	R	R ^a	Meto- do	[α] _D (diox- ano)	pH 6 λ _{máx.} milimicras	ε	ν-lactama ν _{máx.} cm ⁻¹ disolvente	Valores de τ para DMSO-d ₆ a 100 MHz		Rendimiento %	
								x	y		
4	Fenilo	C ₂ H ₅	B	+ 168 ^o	257,5	9.900	1770 (Nujol)	0,32	5,78 (CH ₂) 8,70 (CH ₃)	4,26	90
5	Fenilo	C(CH ₃) ₃	D	+ 117 ^o	257,5	10.200	1780 (CHBr ₃)	0,59	8,66	4,25	84
6	Fenilo	CH ₂ Fenilo	D	+ 120 ^o	245	11.100	1780 (CHBr ₃)	0,23	4,77 (CH ₂)	4,27	88
7	Fenilo	CH ₂	B	+ 108 ^o	236,5	15.000	1770 (Nujol)	0,25	4,63 (CH ₂) 2,15, 2,76 2,97 ^y (tien- 2-ilo)	4,30	77
8		CH ₃	A	+ 140 ^o	294	3.600	1778 (CHBr ₃)	0,22	6,09	4,32	88
9		C ₂ H ₅	B	+ 170 ^o	294	9.800	1772 (Nujol)	0,20	5,86 (CH ₂) 8,75 (CH ₃)	4,33	62

TABLA 3

402650

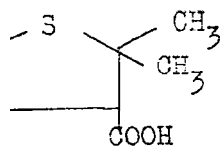


Ej. No.	R	R ^a	Metodo	[α] _D (dioxano)	pH 6 λ _{máx.} milimicras	ε	ν-lact ν _{máx} cm ⁻¹ disolv
4	Fenilo	C ₂ H ₅	B	+ 168°	257,5	9.900	1770 (N)
5	Fenilo	C(CH ₃) ₃	D	+ 117°	257,5	10.200	1780 (C)
6	Fenilo	CH ₂ Fenilo	D	+ 120°	245	11.100	1780 (C)
7	Fenilo	CH ₂ 	B	+ 108°	236,5	15.000	1770 (N)
8		CH ₃	A	+ 140°	294	3.600	1778 (C)
9		C ₂ H ₅	B	+ 170°	294	9.800	1772 (N)

23 A 00-1072



402650



pH 6 λ máx. milimicras	ϵ	ν -lactama ν máx. cm^{-1} disolvente	Valores de τ para DMSO- d_6 a 100 MHz			Rendi- miento %
			x	R ^a	y	
257,5	9.900	1770 (Nujol)	0,32	5,78 (CH ₂) 8,70 (CH ₃)	4,26	90
257,5	10.200	1780 (CHBr ₃)	0,59	8,66	4,25	84
245	11.100	1780 (CHBr ₃)	0,23	4,77 (CH ₂)	4,27	88
236,5	15.000	1770 (Nujol)	0,25	4,63 (CH ₂) 2,5, 2,76 2,97 ^y (tien- 2-ilo)	4,30	77
294	3.600	1778 (CHBr ₃)	0,22	6,09	4,32	88
294	9.800	1772 (Nujol)	0,20	5,86 (CH ₂) 8,75 (CH ₃)	4,33	62

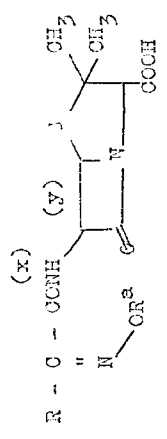


23

402650

TABLE 3 (Cont.)

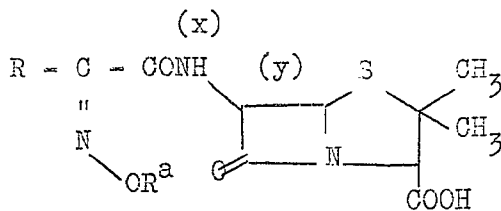
402650



Ej. No.	R	R ^a	Meto- do	[α] _D (dioxano)	pH 6 λ máx. milimicras	Valores de τ para DMSO-d ₆			Rendimiento %		
						x	R ^a	y			
10		C(CH ₃) ₃	B	+ 182 ^e	265 294	1780 (Nujol)	0,47	8,71	4,31	68	
						12,500					
11		CH ₂ -fenilo	B	+ 179 ^e	264 272 295	1786 (Nujol)	0,17	4,84 (CH ₂) 2,61 (fenilo)	4,33	44	
						5,500					
						8,800 11,500					
12		CH ₂	B	+ 195 ^e	231 295,5	1776 (Nujol)	0,20	4,67 (CH ₂)	4,35	96	
						11,900 11,500					
13		CHOCH ₂ CH ₃ CH ₃	B	+ 181 ^e	292	1772 (Nujol)	0,29	6,30 (CH ₂) 8,88 (CH ₂ CH ₃) 8,66 (CH ₃)	4,30	75	
						10,350					
14		CH ₃	A	+ 120 ^e	240 (inf.)	1784 (CHBr ₃)	0,60	6,01	4,29	90	
15		CH ₃	B	+ 189 ^e	291	1780 (Nujol)	0,22	6,00	4,32	65	

TABLE 3 (Cont.)

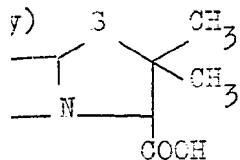
402650



Ej. No.	R	R ^a	Metodo	[α] _D (dioxano)	pH 6 λ máx. milimicras	ε	β-1ε cm. disc
10		C(CH ₃) ₃	B	+ 182°	265 294	11.300 12.500	1780
11		CH ₂ -fenilo	B	+ 179°	264 272 295	5.500 8.800 11.500	1786
12		CH ₂ -	B	+ 195°	231 295,5	11.900 11.500	1776
13		CHOCH ₂ CH ₃ CH ₃	B	+ 181°	292	10.350	1772
14		CH ₃	A	+ 120°	240 (inf.)	8.000	1784
15		CH ₃	B	+ 189°	291	6.300	1780



402650



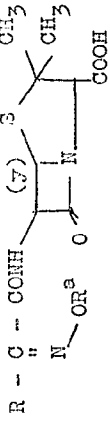
pH 6 λ máx. milimicras	ε	β-lactama λ máx. cm. ⁻¹ disolvente	Valores de τ para DMSO-d ₆ a 100 MHz			Rendimiento %
			x	R ^a	y	
265 294	11.300 12.500	1780 (Nujol)	0,47	8,71	4,31	68
264 272 295	5.500 8.800 11.500	1786 (Nujol)	0,17	4,84 (CH ₂) 2,61 (fenilo)	4,33	44
231 295,5	11.900 11.500	1776 (Nujol)	0,20	4,67 (CH ₂)	4,35	96
292	10.350	1772 (Nujol)	0,29	6,30 (CH ₂) 8,88 (CH ₂ CH ₃) 8,66 (CH ₃)	4,30	75
240 (inf.)	8.000	1784 (CHBr ₃)	0,60	6,01	4,29	90
291	6.300	1780 (Nujol)	0,22	6,00	4,32	65



23

Tabla 3 (Cont.)

402650

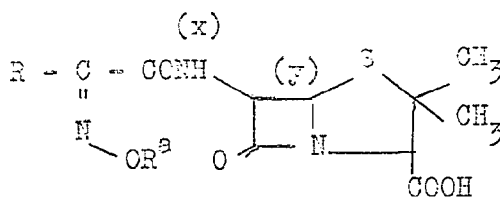


402650

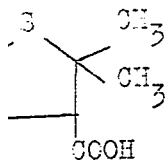
Ej. No.	R	R ^a	Método (dioxano)	λ máx. milimicras	pH 6	ε	p-lactama		Valores de τ para DMSO-d ₆ a 100 MHz		Rendimiento %
							λ máx. cm ⁻¹ disolvente	λ máx. cm ⁻¹ disolvente	x	y	
16		C(CH ₃) ₃	C + 197 ^o	297		8,000	1788 (Nujol)	0,42	8,59	4,24	89
17		CH ₂ -fenilo	C + 141 ^o	292,5		7,300	1776 (Nujol)	0,12	4,67 (CH ₂)	4,27	98
18		CH ₃	B + 151 ^o	223,5 298		22,500 9,400	1770 (CHBr ₃)	0,24	5,99	4,28	74
19		CH ₃	A + 211 ^o	284,5		13,600	1772 (CHBr ₃)	0,25	6,09	4,34	78
20		CH ₂ Ph	A + 171 ^o	286,5		16,000	1782 (CHBr ₃)	0,20	4,79 (CH ₂) 2,59 (Fenilo)	4,32	92
21		CH ₂ Ph	A + 195 ^o	306		22,600	1780 (CHBr ₃)	0,06	4,73 (CH ₂) 2,56 (Fenilo)	4,26	79
22		CH ₃	A + 201 ^o	229 305		15,700 21,200	1780 (CHBr ₃)	0,13	6,05	4,26	90

TABLE 3 (Cont.)

402650



Ej. No.	R	R ^a	Método	[α] _D (dioxano)	pH 6 λ máx. milimicras	ε	ν _{max} cm ⁻¹ dis.
16		C(CH ₃) ₃	C	+ 197°	297	8.000	1780
17		CH ₂ -fenilo	C	+ 141°	292,5	7.300	1770
18		CH ₃	B	+ 151°	223,5 298	22.500 9.400	1770
19		CH ₃	A	+ 211°	284,5	13.600	1770
20		CH ₂ Ph	A	+ 171°	286,5	16.000	1780
21		CH ₂ Ph	A	+ 195°	306	22.600	1780
22		CH ₃	A	+ 201°	229 305	15.700 21.200	1780



402650



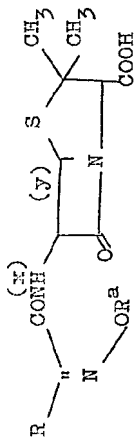
pH 6 $\lambda_{\text{máx.}}$ milimicras	ϵ	$\nu_{\text{máx.}}$ cm ⁻¹ disolvente	Valores de τ para DMSO-d ₆ a 100 MHz			Rendi- miento %
			x	R ^a	y	
297	8.000	1788 (Nujol)	0,42	8,59	4,24	89
292,5	7.300	1776 (Nujol)	0,12	4,67 (CH ₂)	4,27	98
223,5 298	22.500 9.400	1770 (CHBr ₃)	0,24	5,99	4,28	74
284,5	13.600	1772 (CHBr ₃)	0,25	6,09	4,34	78
286,5	16.000	1782 (CHBr ₃)	0,20	4,79 (CH ₂) 2,59 (Fenilo)	4,32	92
306	22.600	1780 (CHBr ₃)	0,06	4,73 (CH ₂) 2,56 (Fenilo)	4,26	79
229 305	15.700 21.200	1780 (CHBr ₃)	0,13	6,05	4,26	90

TABLA 3 (Cont.)



14 SET. 1964

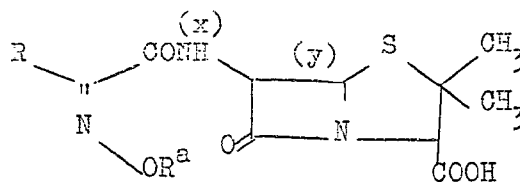
402650



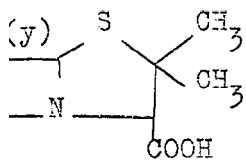
Ej. No.	R	R ^a	Método	[α] _D (dioxano)	pH 6 λ máx. milimicres	ε	ν-lactama		Valores de τ para DMSO-d ₆ a 100 MHz		Rendimiento %
							ν máx. cm ⁻¹ (disolvente)	λ máx.	x	R ^a	
23		CH ₂ CH ₂ Br	B	+ 189,5	294,5	10,800	1780 (Nujol)	0,27	5,60; 6,32	4,30	88
24		CH ₂	B	+ 108 ^o	285	14,700	1780 (Nujol)	0,26	4,90; 2,3; 3,4 - 3,6 (protones de furillo)	4,38	92
25		CH ₂	A	+ 198	227,5 285,5	12,700 16,100	1788 (CHBr ₃)	0,28	4,68; 2,14; 3,25; 3,36 (protones de tienilo)	4,38	80
26		C ₂ H ₅	A	+ 252	284	15,200	1788 (CHBr ₃)	0,28	5,77; 8,71	4,30	68

TABLE 3 (Cont.)

402650



Ej. No.	R	R ^a	Método	[α] _D (dioxano)	pH 5 λ máx. milimicras	ε	(D-lac) ν máx. cm ⁻¹ (dis)
23		CH ₂ CH ₂ Br	B	+ 189,5	294,5	10.800	1780
24		CH ₂ -	B	+ 108 ^o	285	14.700	1780
25		CH ₂ -	A	+ 198	227,5 285,5	12.700 16.100	1788 (CHB)
26		C ₂ H ₅	A	+ 252	284	15.200	1788 (CHB)



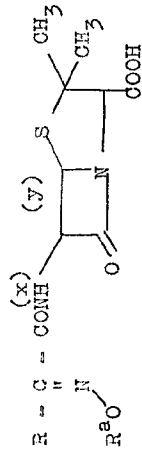
14 SET. 1977



402650

ano)	pH 5 λ máx. milimicras	$\bar{\nu}$	β -lactama ν máx. cm ⁻¹ (disolvente)	Valores de τ para DMSC-d ₆ a 100 MHz			Rendi- miento %
				x	R ^a	y	
,5	294,5	10.800	1780 (Nujol)	0,27	5,60; 6,32	4,30	88
2	285	14.700	1780 (Nujol)	0,26	4,90; 2,3; 3,4 - 3,6 (protones de furilo)	4,38	92
	227,5 285,5	12.700 16.100	1788 (CHBr ₃)	0,28	4,68; 2,14; 3,25; 3,36 (protones de tienilo)	4,38	80
	284	15.200	1788 (CHBr ₃)	0,28	5,77; 8,71	4,30	68

TABLA 4



23 AGO 1964

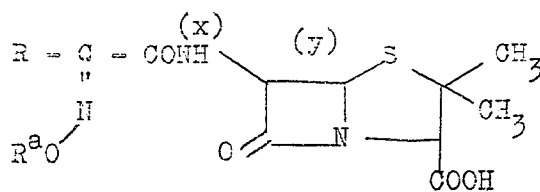
402650

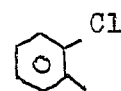
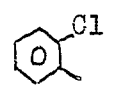
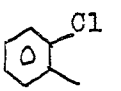
402650

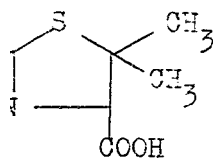
Ej. No.	R	R ^a	Método	[α] _D (dioxano)	pH 6 λ máx. milimicras	ε	β-lactama ↓ máx. cm ⁻¹ (disolvente)	Valores de τ para DMSO-d ₆ a 100 MHz		Rendimiento %
								x	γ	
27	Fenilo	CH ₃	B	+ 140 ^o	240 (inf.)	8.700	1780 (CHBr ₃)	1,32	6,01	4,2 - 91 4,5
28	Fenilo	C ₂ H ₅	B	+ 148 ^o	245 (inf.)	8.800	1778 (NuJol)	1,38	5,75 (CH ₂) 8,73 (CH ₃)	4,33 80
29	Fenilo	CH ₂ Fenilo	A	+ 115 ^o	240 (inf.)	10.200	1778 (CHBr ₃)	1,44	4,72 (CH ₂)	4,32 88
30		CH ₃	A	+ 156 ^o	235 (inf.)	9.100	1780 (CHBr ₃)	1,68	6,01	4,34 96
31		C(CH ₃) ₃	D	+ 121 ^o	250 (inf.)	8.880	1780 (CHBr ₃)	1,95	8,72	4,3 90
32		CH ₂ fenilo	D	+ 111 ^o	240 (inf.)	9.600	1778 (CHBr ₃)	1,80	4,7 (CH ₂) 2,6 (Fenilo)	4,3 68

TABLE 4

402650



Ej. No.	R	R ^a	Método	[α] _D (dioxano)	pH 6 λ máx. milimicras	ε	n _D ²⁰ ↓ mé cm ⁻¹ (dis
27	Fenilo	CH ₃	B	± 140°	240 (inf.)	8.700	1780
28	Fenilo	C ₂ H ₅	B	± 148°	245 (inf.)	8.800	1778
29	Fenilo	CH ₂ Fenilo	A	± 115°	240 (inf.)	10.200	1778
30		CH ₃	A	± 156°	235 (inf.)	9.100	1780
31		C(CH ₃) ₃	D	± 121°	250 (inf.)	8.880	1780
32		CH ₂ fenilo	D	± 111°	240 (inf.)	9.600	1778



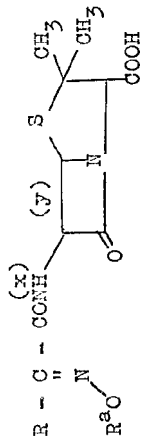
28 46

402650

D ano)	pH 6 λ máx. milimicras	ϵ	ν -lactama ν máx. cm ⁻¹ (disolvente)	Valores de τ para DMSO-d ₆ a 100 MHz		Rendi- miento %
				x	R ^a y	
2	240 (inf.)	8.700	1780 (CHBr ₃)	1,32	6,01	4,2 - 91 4,5
2	245 (inf.)	8.800	1778 (Nujol)	1,38	5,75 (CH ₂) 8,73 (CH ₃)	4,33 80
2	240 (inf.)	10.200	1778 (CHBr ₃)	1,44	4,72 (CH ₂)	4,32 88
2	235 (inf.)	9.100	1780 (CHBr ₃)	1,68	6,01	4,34 96
2	250 (inf.)	8.880	1780 (CHBr ₃)	1,95	8,72	4,3 90
2	240 (inf.)	9.600	1778 (CHBr ₃)	1,30	4,7 (CH ₂) 2,6 (Fenilo)	4,3 68

14 SET 1974

TABLA 4 (Cont.)



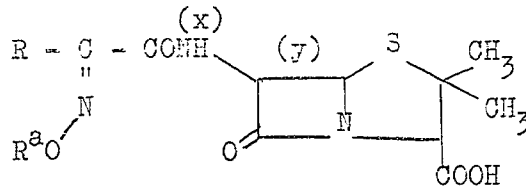
402650

402650

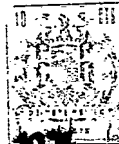
Ej. No.	R	R ^a	Método	[α] _D (dioxano)	pH 6 λ máx. milimicras	ε	ν-lactama ↓ máx. cm ⁻¹ (disolvente)	Valores de C para DMSO-d ₆ a 100 MHz			Rendimiento %
								x	R ^a	y	
33		CH ₃	B	+ 149 ^a	268,5 277,5 290	27.600 25.400 18.800	1780 (Nujol)	1,29	6,05	4,32	83
34		CH ₂ fenilo	B	+ 120 ^a	268 278,5	7.300 14.000	1782 (Nujol)	1,46	4,79 (OH ₂) 2,66 (Fenilo)	4,34	57
35		Fenilo	B	+ 149 ^a	300	11.700	1770 (Nujol)	0,28	2,6	4,2- 4,4	96

TABLA 4 (Cont.)

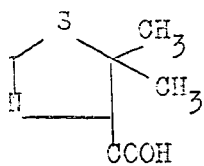
402650



Ej. No.	R	R ^a	Método	[α] _D (dioxano)	pH 6 λ máx. milimicras.	ε
33		CH ₃	B	+ 149°	268,5 277,5 290	27.600 25.400 18.800
34		CH ₂ fenilo	B	+ 120°	268 278,5	7.300 14.000
35		Fenilo	B	+ 149°	300	11.700



14 SET 1974



402650

pH 6 λ máx. milimicras.	ϵ	ν -lactama ↓ máx. cm ⁻¹ (disolvente)	Valores de τ para DMSO-d ₆ a 100 MHz			Rendimiento %
			x	R ^a	y	
268,5 277,5 290	27.600 25.400 18.800	1780 (Nujol)	1,29	6,05	4,32	83
268 278,5	7,300 14,000	1782 (Nujol)	1,46	4,79 (CH ₂) 2,56 (Fenilo)	4,34	57
300	11.700	1770 (Nujol)	0,28	2,6	4,2- 4,4	96

402650

23 A



Ejemplo 36

Acido 6 β -(2-metoxiimino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-
penam-3 α -carboxílico (isómero sin-).

Una disolución de ácido sin-2-metoxiimino
5 -2-fenilacético (1 g.) en cloruro de metileno seco (10
ml.) que contenía trietilamina (0,775 ml.) fue agitada y
enfriada a 0°C. A esta disolución se añadió otra disolu-
ción de cloruro de pivaloilo (0,686 ml.) en cloruro de
10 metileno seco (10 ml.) durante 10 minutos. La disolución
fue agitada a 0°C durante 1 hora, y enfriada a 0°C y tra-
tada con una suspensión enfriada de ácido 6 β -aminope-
nicilánico (1,81 g.) en cloruro de metileno seco (10 ml.)
que contenía trietilamina (1,68 g.). La mezcla fue agita-
da a 0°C durante 1,5 horas, y a temperatura ambiente du-
15 rante 2 horas. La disolución fue evaporada hasta seque-
dad, y el aceite fue disuelto en disolución saturada de
bicarbonato de sodio (50 ml.). La disolución fue lavada
con acetato de etilo. La disolución acuosa, bajo acetato
de etilo (30 ml.) fue acidificada hasta pH 3 con ácido
20 clorhídrico 2N. Las capas fueron separadas, y la fase
acuosa lavada con acetato de etilo. Los extractos orgáni-
cos fueron reunidos, secados y evaporados hasta formar
un aceite amarillo (3,1 g.). Este fue purificado por cro-
matografía de placa preparativa (sílice) usando cloroformo-
25 mo-metanol (4:1) como disolvente revelador. La elución de

402650

23 AG



la banda principal y la evaporación dieron una espuma que fue disuelta en éter, filtrada, y el filtrado diluído con esencia de petróleo (p. de ebul. 60-80°C) para precipitar una muestra solvatada del compuesto del título (0,48 g., 24%), $[\alpha]_D^{20} + 170^\circ$ (c 0,86 dioxano)
5 $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón de fosfato de pH 6) 257 nm (ϵ 9.450)
 $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1765 (β -lactama), ν (DMSO- d_6) 0,32 (doblete, NH), 6,1 (OCH_3).

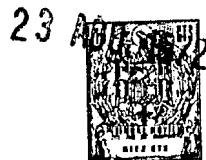
Ejemplo I.

10 Clorhidrato de ten-2-iloxamina (utilizado como un material de partida en la preparación 7)

(a) N-(ten-2-iloxi)-ftalimida.

Carbonato de potasio anhidro (11,04 g) fue añadido a una suspensión agitada de N-hidroxiftalimida (17,12 g) en dimetilsulfóxido seco (200 ml). Se desarrolló un color pardo, se añadió gota a gota 2-clorometiltiofeno (28,5 g) y la mezcla fue agitada durante 16 horas, tiempo durante el cual desapareció el color. La suspensión fue vertida en agua (800 ml) y enfriada a
15 5°C. El precipitado blanco fue separado por filtración,
20 y recristalizado en etanol para proporcionar agujas incoloras de N-(ten-2-iloxi)-ftalimida (23,4 g, 83%), p. de f. 129,7 - 130,9°C. Los valores de ν (DMSO- d_6) son 4,58, (CH_2), 2,28, 2,68, 2,90 (protones tienilo),
25 2,08 (protones ftalimida)

402650



(b) Clorhidrato de ten-2-ioxamina

Una mezcla de N-(ten-2-iloxi)ftalimida

(22,4 g), hidrato de hidrazina al 100% (5 g) y etanol (600 ml) fue calentada bajo reflujo durante dos horas.

5 Inicialmente se formó una solución amarilla, pero pronto comenzó a precipitar un sólido. La mezcla fue enfriada, luego acidificada con ácido clorhídrico concentrado (12 ml). La ftalhidrazida precipitada fue separada por
10 filtración y lavada con etanol (3 x 50 ml) y agua (100 ml). El filtrado y los líquidos de lavado reunidos fueron evaporados hasta sequedad, y el residuo, suspendido en agua, fue alcalinizado con solución 2 N de hidróxido de sodio. La mezcla básica fue extraída con éter, y los extractos reunidos fueron lavados (con agua, y salmuera saturada), secados, y saturados con cloruro de hidrógeno seco. El sólido precipitado fue recogido y
15 bien lavado con éter para proporcionar clorhidrato de ten-2-ioxamina. (12,45 g, 87%), p. de f. 157,1-157,5°C. Una muestra recristalizada en etanol/éter tenía un p. de
20 f. de 161,7-162,1°C. Los valores de τ (DMSO- d_6) incluyen 4,69 (CH₂), 2,30, 2,72, 2,90 (protones tienilo).

Ejemplo II

Clorhidrato de furfuriloxamina (utilizado como un material de partida en la preparación 22)

25 (a) N-furfuriloxiftalimida.

402650

23 AGO.



A una mezcla agitada de N-hidroxiftalimida (41 g), carbonato de potasio anhidro (26,4 g) y dimetilsulfóxido seco (400 ml) se añadió 2-clorometilfurano (recientemente preparado, pero no destilado, obtenido a partir de 46,2 g de alcohol furfúrico de acuerdo con el método de W. R. Kirner JACS, 1928, 50, 1955). La mezcla fue agitada durante 18 horas, luego vertida en agua (1,5 litros). El sólido precipitado fue separado por filtración, bien lavado con agua, y recristalizado en etanol para proporcionar N-furfuriloxiftalimida (42,8 g, 70%), p. de f. 145,3-146,2°C. Los valores de τ (DMSO- d_6) son 4,80 (CH_2), 2,22, 3,30, 3,50 (protones furilo), 2,08 (protones ftalimida).

(b) Clorhidrato de furfuriloxamina

Hidrato de hidrazina al 100% (20 ml) fue añadido a una solución agitada de N-furfuriloxiftalimida (42,0 g) en cloruro de metileno (600 ml). Se formó inmediatamente un copioso precipitado, y la mezcla fue agitada durante 45 minutos. Se añadió solución 5 N de hidróxido de amonio (500 ml) para disolver el precipitado, las dos capas fueron separadas, y la capa acuosa fue lavada dos veces con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno reunidos fueron lavados (con salmuera saturada) y secados. El cloruro de metileno fue separado por evaporación, y el líquido residual fue disuel-

402650

14 SET, 1972



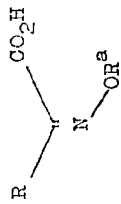
5 to en éter (250 ml). Se hizo pasar cloruro de hidrógeno anhidro por esta solución durante una hora. El sólido precipitado fue separado por filtración, lavado con éter, secado, y recristalizado en isopropanol para proporcionar clorhidrato de furfuriloxamina, (12,89 g, 50%), p. de f. 135-136°C (con descomposición). Los valores de τ (DMSO- d_6) incluyen 4,87 (CH₂), 2,20, 3,27, 3,44 (protones furilo).

Ejemplo III

10 Los métodos generales descritos en las preparaciones 5 a 29 para la preparación de ácidos 2-alcoximinooarilacéticos fueron empleados para preparar los compuestos intermedios enumerados en forma tabular seguidamente (la tabla puede ser considerada como una continuación de la Tabla 1).



15

402650

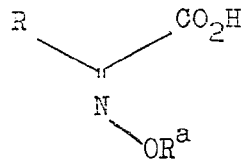




M4 SET

402650

Preparación No.	R	R ^a	Método	Purificación	P. de F. °C	Valores de τ en (DMSO-d ₆)		λ máx. nm (en EtOH)	ε	Rendimiento %
						R	R ^a			
37	Ph	n-C ₄ H ₉	B	(b)	aceite	2,4 - 2,6	5,82, 2,3-2,8, 9,08	257	11,500	100
38		-C ₂ H ₅	B	(a)	74,00	2,2-2,4, 2,65	5,81, 8,75	258,5	13,800	96
39		-C ₂ H ₅	B	(a)	125,5 1260	2,1-2,8, 2,75	5,69, 8,71	228 inf 290 297 307	7,200 22,940 24,600 22,500	84

402650



Preparación No.	R	R ^a	Meto- do	Puri- fica- ción	P. de F. °C	Valores de α_e	
						R	
37	Ph	n-C ₄ H ₉	B	(b)	aceite	2,4 - 2,6	5
38		-C ₂ H ₅	B	(a)	74,0°	2,2-2,4, 2,65	5
39		-C ₂ H ₅	B	(a)	125,5 - 126°	2,1-2,8, 2,75	5



14 SET 1974

402650

P. de F. OC	Valores de ζ en (DMSC-d ₆)		λ máx. nm (en EtOH)	ϵ	Rendi- miento %
	R	R ^a			
o) aceite	2,4 - 2,6	5,82, 2,3-2,8, 9,08	257	11,500	100
a) 74,0 ^o	2,2-2,4, 2,65	5,81, 8,75	258,5	13,800	96
a) 125,5 - 126 ^o	2,1-2,8, 2,75	5,69, 8,71	228 inf 290 297 307	7,200 22,940 24,600 22,500	84

402650



Ejemplo IV

Cloruros de 2-alcoxiiminoarilacetilo (continuación)

Los siguientes ácidos fueron convertidos en sus cloruros de ácido utilizando el método general para convertir un ácido 2-alcoxiiminoarilacético en su cloruro de ácido sin isomerización, que se describe inmediatamente después de la preparación 36:

- ácido-sin-2-butoxiiminofenilacético;
- ácido-sin-2-isopropoxiiminofenilacético;
- 10 ácido-sin-2-etoxiimino-(benzo[b]furan-2-il)-acético.
- ácido-sin-2-etoxiimino-(tien-3-il)-acético.

Ejemplo V

Acido-sin-isopropoxiiminofenilacético.

Una mezcla de ácido fenilglioxílico (3,0 g), clorhidrato de isopropoxiamina (2,5 g), etanol (100 ml) y agua (50 ml) fue agitada y ajustada a pH 4,5 hasta 5 con solución de hidróxido de sodio (2 N). La solución fue agitada durante 5 horas manteniendo el pH en 4,5-5 con más adiciones de solución de hidróxido de sodio. El etanol fue eliminado por evaporación, el residuo acuoso fue acidificado y el producto fue recogido por extracción con acetato de etilo. La evaporación del acetato de etilo proporcionó un aceite pardo (4,2 g) que fue esterificado convencionalmente con diazometano para proporcionar una mezcla de los ésteres métilicos



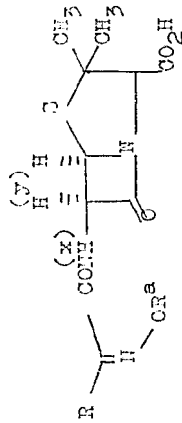
sin y anti del compuesto del título en forma de un aceite (4,04 g).

5 La mezcla de ésteres (4,0 g) en metanol (60 ml) fue tratada con solución de hidróxido de sodio (2 N; 19,0 ml) y fue mantenida durante 2 horas a la temperatura ambiente. El metanol fue evaporado y el residuo, diluido con agua, fue extraído con acetato de etilo. La evaporación de la solución en acetato de etilo secada (con $MgSO_4$) proporcionó el éster metílico sin 10 bruto (0,82 g). El éster (0,82 g) en metanol (20 ml) fue tratado con solución de hidróxido de sodio (2 N; 3,6 ml) y mantenido a la temperatura ambiente durante 31 horas. El aislamiento convencional de material ácido proporcionó el isómero sin bruto (0,706 g) que fue re- 15 cristalizado en ciclohexano para proporcionar el compuesto del título (0,358 g); p. de f. $59,5^\circ$ $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 258 nm (ϵ 12.700), los valores de ν (DMSO- d_6) incluyen 2,47 (fenilo), 5,53 (O-CH \leftarrow), 8,71 (CH_2).

Ejemplo VI

20 Los métodos generales para la preparación de ácidos 6 β -(2-oxiimino sustituido-2-amilacetamido)- -2,2-dimetilpenam-3 α -carboxílicos descritos en los Ejemplos 4 a 35 se emplearon para preparar los compuestos 25 enumerados en forma tabular seguidamente (la tabla puede ser considerada como una continuación de la Tabla 3).

402650



Ej. No.	R	R ^a	Método	[α] _D ²⁰ (dioxano)	pH 6 λ máx. nm
37	Ph	n-C ₄ H ₉	B	+ 194	259
38	Ph	CH(OH) ₂	B	+ 202	259
39		C ₂ H ₅	B	+ 160 ^o	253 264,5
40		C ₂ H ₅	B	+ 200 ^o	232,5 inf. 303

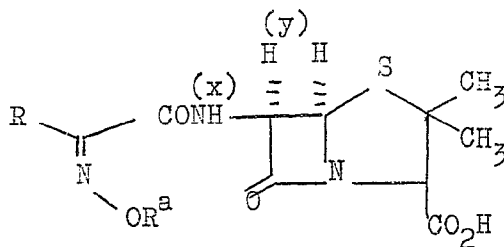



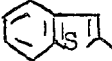
20 AG

402650

ξ	β-lactama (disolvente)	Valores de τ para DMSO-d ₆ a 100 MHz		Rendimiento %
		x	R ^a y	
10.200	1770 (Nujol)	0,37	5,83, 8,2- 8,9, 9,01	4,26 83
10.200	1780 (Nujol)	0,41	5,57, 8,20	4,26 51
2.000 11.750	1780 (Nujol)	0,40	5,82, 8,73	4,36 95
7.950 23.600	1775 (CHBr ₃)	0,28	5,73, 8,71	4,15 77

402650



Ej. No.	R	R ^a	Método	$[\alpha]_{en}$ (dioxano)	pH 6 $\lambda_{m\acute{a}x.}$ nm	ϵ
37	Ph	<u>n</u> -C ₄ H ₉	B	+ 194	259	10.200
38	Ph	CH(CH ₃) ₂	B	+ 202	259	10.200
39		C ₂ H ₅	B	+ 160°	253 264,5	2.000 11.750
40		C ₂ H ₅	B	+ 200°	232,5 inf. 303	7.950 23.600

23 AG



402650

pH 6 $\lambda_{\text{máx.}}$ nm	ϵ	β -lactama $\lambda_{\text{máx.}}$ (disolvente)	Valores de τ para DMSO- d_6 a 100 MHz			Rendi- miento %
			x	R ^a	y	
259	10.200	1770 (Nujol)	0,37	5,83, 8,2- 8,9, 9,01	4,26	83
259	10.200	1780 (Nujol)	0,41	5,57, 8,20	4,26	51
253 264,5	2.000 11,750	1780 (Nujol)	0,40	5,82, 8,73	4,36	95
232,5 inf. 303	7.950 23.600	1775 (CHBr ₃)	0,28	5,73, 8,71	4,15	77



402650

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la formulación de preparaciones farmacéuticas.

Ejemplo A

Polvo seco para inyección

5 Se llenaron ampollas de vidrio con polvo estéril de 6 β -(2-metoxiimino-2-fenil-acetamido)-2,2-dimetilpenam-3 α -carboxilato de sodio (isómero sin siendo los pesos de llenado pretendidos de 500 mg y 1,0 g de antibiótico. El llenado fue efectuado asépticamente
10 bajo una manta de nitrógeno. Las ampollas se cerraron usando discos de caucho mantenidos en su posición por anillos herméticos de aluminio, impidiendo así el intercambio gaseoso o la entrada de microorganismos. El producto estaba destinado a su reconstitución con agua para
15 inyecciones u otro vehículo estéril adecuado, poco antes de su administración.

Ejemplo B

Infusión intramamaria para ganado

20 Composición en tanto por ciento (peso/peso):

Acido 6 β -(2-terc-butoxiimino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3 α -carboxílico (isómero sin):

25 10,00 en forma de sal de sodio

402650

23 AG



Vehículo hasta:	100,00
Vehículo: Tween 60	3,00
Cera blanca de abejas	6,00
Aceite de ca- cahuete	91,00

5 Los tres ingredientes del vehículo fueron calentados conjuntamente a 150°C durante una hora, y después enfriada hasta la temperatura ambiente, con agitación. El polvo antibiótico estéril fue añadido asépticamente a este vehículo, y el producto refinado con un agitador de alta velocidad. La preparación fue cargada asépticamente en tubos de aluminio aplastables, con un peso de llenado de 3,0 g cada uno, conteniendo cada tubo 300 mg de derivado de penicilina.

Ejemplo C

15. Mezcla seca para un jarabe por vía oral

Acido β -(2-metoxiimino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3 α -carboxílico (isómero <u>sin</u>)	5,00 g en forma de sal de sodio
Sacarina de sodio	0,10 g
20 Citrato de sodio (anhidro)	1,00 g
Acido cítrico (anhidro)	0,10 g
Amaranto	0,01 g
Aroma de frambuesa secado por pulverización	1,00 g
25 Sacarosa	hasta 75,00 g

402650

23 AGO



El producto estaba destinado a su reconstitución con suficiente agua purificada para dar un volumen final de 100 ml, que sería administrado en su totalidad en pocos días, conteniendo cada dosis de 5 ml del jarabe 250 mg de derivado de penicilina.

Para preparar la mezcla, el amaranto fue mezclado íntimamente con algo del citrato de sodio, y triturado. La sacarina de sodio y el ácido cítrico fueron mezclados juntos. Fueron mezclados en toda su masa con el triturado del color, y después con el resto del citrato de sodio, del aroma y el polvo antibiótico, por este orden. Esta mezcla fue molida, mezclada con sacarosa, y después se pusieron 75 g en cada frasco de un grupo de ellos de 150 ml de capacidad, que fueron mezclados con tapas roscadas impermeables a la humedad.

Ejemplo D

(a) Cápsulas orales.

El antibiótico fue mezclado con un porcentaje de estearato de magnesio, y fue introducido en cápsulas de gelatina dura del tamaño 0, conteniendo cada cápsula un peso nominal de 250 mg de 6 β -(2-metoxiimino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3 α -carboxilato de sodio (isómero sin). Las cápsulas fueron envasadas en ampollas de vidrio con tapas de plástico que daban un cierre hermético impermeable a la humedad.

402650

14 SET. 1971



5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 14 de Mayo de 1.971, bajo el Nº 15082/71 (provisional), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10 REIVINDICACIONES

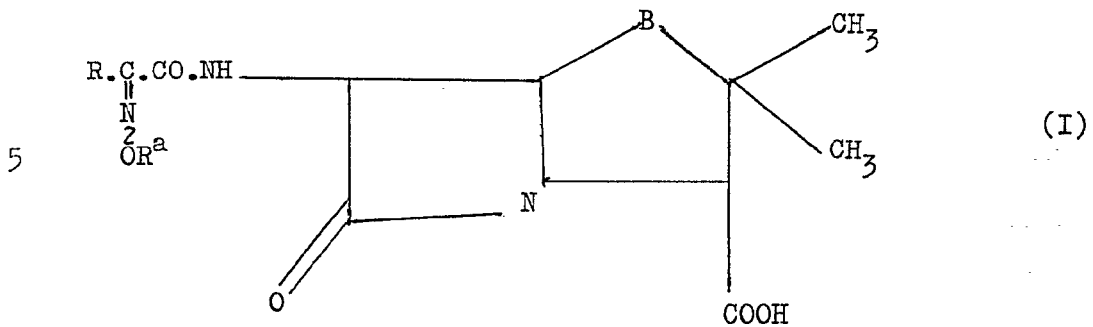
15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de la penicilina de la fórmula

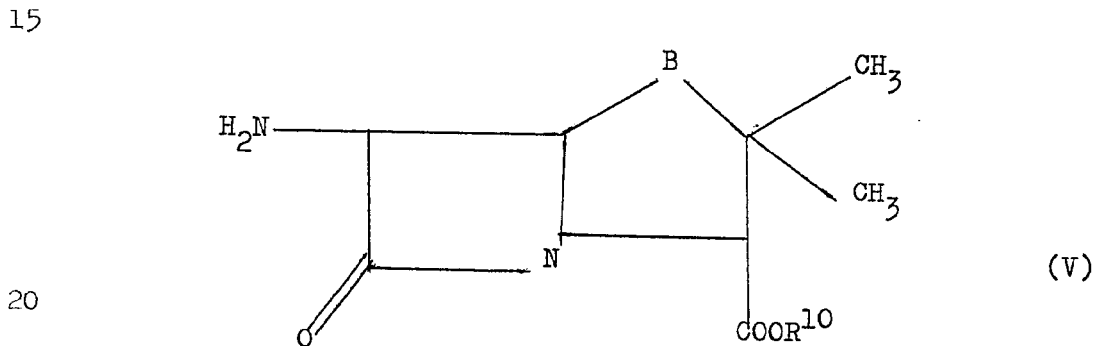
amc

16 SEP 1952

402650



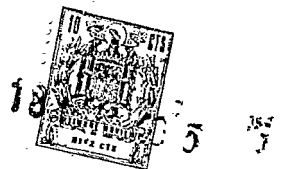
10 (en que R es un átomo de hidrógeno o un grupo orgánico,
R^a es un grupo orgánico monovalente eterificante unido
al átomo de oxígeno a través de un átomo de carbono, y
B es > S ó > S → O) y sus derivados, que compren
de condensar un compuesto de la fórmula



25

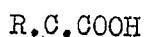
m/c

402650



(en que B tiene los significados arriba definidos y R¹⁰ es hidrógeno o un grupo bloqueador de carboxi) con un agente acilante correspondiente al ácido

5



(VI)

10

15 (en que R y R^a tienen los significados arriba definidos) o con un agente acilante correspondiente a un ácido que es un precursor del ácido (VI), después de lo cual, si es necesario o se desea en cada caso, se llevan a cabo cualquiera de las siguientes reacciones: (i) conversión de un precursor del
20 deseado grupo R.C.CO- en dicho grupo; (ii) eliminación de



25

11-2-75

402650



cualesquiera grupos bloqueantes de carboxi; y (iii) reducción de un compuesto en que B es $>S \rightarrow O$ para formar el compuesto deseado en que B = $>S$; y recuperar el compuesto deseado de fórmula (I).

5

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en que B es $>S$.

3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, para la preparación de una mezcla que contiene al menos 75% del isómero sin o del isómero anti.

10

4ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en que se obtiene el compuesto que tiene la fórmula isómera sin.

15

5ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, en que R es un grupo seleccionado de (i) R^u , en que R^u es un grupo arilo (carbocíclico o heterocíclico), cicloalcohilo, arilo sustituido, cicloalcohilo sustituido, cicloalcadienilo, o un grupo no aromático o mesoiónico; (ii) $R^u(CH_2)_m Q_n(CH_2)_p$ en que R^u tiene los significados arriba definidos, y m es 0 ó un número entero de 1 a 4, n es 0 ó 1, p es un número entero de 1 a 4 y Q es S, O ó NR en que R es hidrógeno o un grupo orgánico, (iii) C_nH_{2n+1} en que n es un número entero de 1 a 7, el cual grupo puede ser recto o ramificado y puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre o el grupo NR en que R es hidrógeno o un grupo

20

25

CKE



402650

orgánico, o puede estar sustituido por un grupo ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxilo, o carboxicarbonilo (HOOC.CO.) o por un átomo de halógeno; (iv) C_nH_{2n-1} en que n es un número entero de 2 a 7 el cual grupo puede ser recto o ramificado y puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre o el grupo NR en que R es hidrógeno o un grupo orgánico; (v) C_nH_{2n-3} en que n es un número entero de 2 a 7; y (vi) ciano, amido o alcoxicarbonilo inferior.

10

6.- Un procedimiento según la reivindicación 5, en que R^u es fenilo; naftilo; fenilo o naftilo sustituidos por halo, hidroxilo, alcohol inferior, nitro, amino, alcohol inferior-amino, di-(alcohol inferior)-amino, alcanóilo inferior, alcanoil inferior-amido, alcoxi inferior, o alcoholitio inferior; un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de S, N y O; un grupo heterocíclico condensado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de S, N y O; ciclopentilo; ciclohexilo o ciclohexadienilo.

15

20

25

7.- Un procedimiento según la reivindicación 6, en que el grupo heterocíclico o grupo heterocíclico condensado es tien-2-ilo, tien-3-ilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirrolilo sustituido en N, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, 3- ó 4-isoxazolilo; 3- ó 4-isoxazolilo sustituido, benzotienilo, benzofurilo, indo-

2-8-72



402650

lilo o sidnona.

8.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que R^a es un grupo alcoholilo que contiene 1 a 16 átomos de carbono; un grupo alqueniilo que contiene 2 a 16 átomos de carbono; un grupo alquinilo que contiene 2 a 16 átomos de carbono; un grupo cicloalcoholilo que contiene 3 a 7 átomos de carbono; un grupo cicloalqueniilo que contiene 4 a 7 átomos de carbono; un grupo arilo carbocíclico; un grupo heterocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre; un grupo aril-alcoholil inferior carbocíclico o heterocíclico en que la porción alcoholílica inferior contiene 1 a 4 átomos de carbono; o uno cualquiera de estos grupos sustituidos por hidroxilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, mercapto, alcoholiltio, ariltio, aralcoholiltio, amino, amino sustituido, halo, nitro, azido, carboxi, carboxi esterificado, formilo, acilo, aciloxi, ciano, ftalimido, acilamido, alcoxicarbonilamido o aralcoxicarbonilamino.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 8, en que R^a es un grupo alcoholilo que contiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueniilo que contiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquinilo que contiene 2 a 8 átomos de carbono o cualesquiera de estos grupos sustituidos por hidroxilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, mercapto,

ME

402650



alcohilitio, ariltio, aralcohilitio, amino, amino sustituido, halo, nitro, azido, carboxi, carboxi esterificado, formilo, acilo, ciano, ftalimido, acilamido, alcoxicarbonilamino o aralcoxycarbonilamino.

5

10.- Un procedimiento según la reivindicación 8, en que R^3 es un grupo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, octilo, dodecilo, vinilo, alilo, isopropenilo, dimetilalilo, propargilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, furilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, purinilo, bencilo, feniletilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, tienilmetilo, furfurilo, piridilmetilo o pirrolilmetilo o cualesquiera de estos grupos sustituidos por hidroxilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, mercapto, alcohilitio, ariltio, aralcohilitio, amino, amino sustituido, halo, nitro, azido, carboxi, carboxi esterificado, formilo, acilo, aciloxi, ciano, ftalimido, acilamido, alcoxicarbonilamino o aralcoxycarbonilamino.

10

15

20

25

11.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en que R^2 es un grupo alcoholilo que contiene 1 a 8 átomos de carbono o dicho grupo sustituido por hidroxilo, carboxi, carboxi esterificado,

2-8-72

ME

402650



amido, ciano, alcanóilo, amino o amino sustituido; un grupo aril-alcoholo inferior o aril-alcoholo inferior sustituido en que la porción alcohólica contiene 1 a 8 átomos de carbono; un grupo arilo o arilo sustituido; o un grupo heterocíclico.

12.- Un procedimiento según la reivindicación 11, en que R^2 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo o cualesquiera de estos grupos sustituidos por hidroxilo, carboxilo, carboxilo esterificado, amido, ciano, alcanóilo, amino o amino sustituido; o es bencilo, fenetilo, fenilo o naftilo o una versión sustituida de dicho grupo.

13.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en que R^2 está sustituido por metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, iso-propoxilo, fenoxilo, benciloxilo, metiltio, etiltio, metilamino, etilamino, dimetilamino, cloro, bromo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, acetilo, propionilo, benzoílo, acetamido, benzamido, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino o benciloxicarbonilamino.

14.- Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de la fórmula general

25

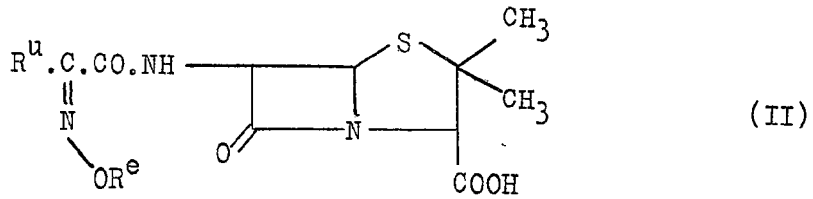
2-8-72

ME

402650



5



10

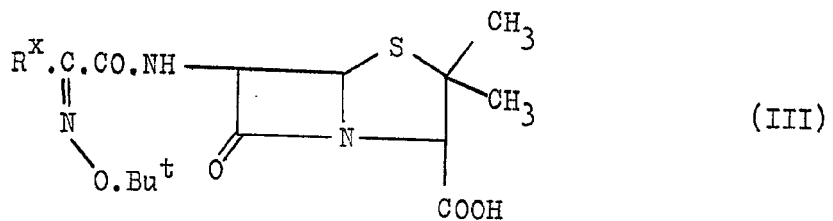
15

En que R^u es fenilo; naftilo; tienilo; furilo; benzotienilo; benzofurilo o cualesquiera de estos grupos sustituidos por halo, hidroxilo, alcoholo inferior, nitro, amino, alcohol inferior-amino, di(alcohol inferior)amino, alcanolo inferior, alcanoil inferior-amino, alcoxi inferior, alcoholitio inferior o carbamoilo, y R^e es un grupo alcoholo que contiene 1 a 8 átomos de carbono o un grupo bencilo, fenetilo, tienilmetilo, furilmetilo o (alcoxi alcoholo) inferior y sus derivados no tóxicos.

20

15.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la fórmula general

25



8-2-72

MLC

23 AGO, 1972



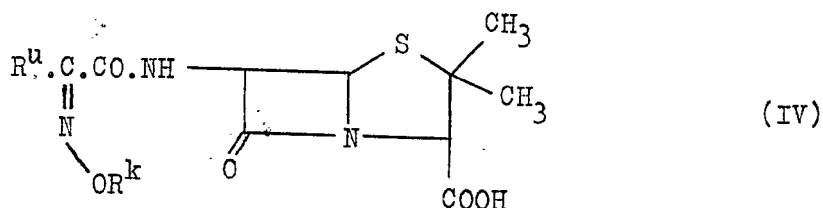
402650

(en que R^x es fenilo; naftilo; tienilo; furilo; benzotienilo o benzofurilo y Bu^t es ter-butilo) y sus derivados no tóxicos.

5

16.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la fórmula general

10



15

(en que R^u es tal como se define en la reivindicación 14 y R^k es metilo o etilo) y sus derivados no tóxicos.

17.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que el agente acilante es un cloruro de ácido o un bromuro de ácido.

20

18.- Un procedimiento según la reivindicación 17, que se lleva a cabo a una temperatura de desde -50 hasta $+50^{\circ}\text{C}$.

25

19.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se lleva a cabo en una cetona acuosa, un éster, una amida, un nitrilo o una mezcla de éstos.

2-8-72

mE

402650

23



20.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos.

5 21.- Un procedimiento según la reivindicación 20, en que el agente fijador de ácidos es una amina terciaria, una base inorgánica o un oxirano.

10 22.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que el agente acilante se prepara haciendo reaccionar un ácido de fórmula general VI tal como se define en la reivindicación 1, o una de sus sales, con un reactivo clorante o bromante.

15 23.- Un procedimiento según la reivindicación 22, en que en calidad de agente clorante se utiliza pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

20 24.- Un procedimiento según la reivindicación 23, en que la sal sódica o potásica de un ácido de fórmula general VI es hecha reaccionar con cloruro de oxalilo.

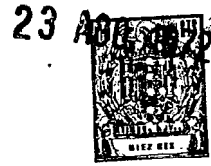
25 25.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que la acilación se efectúa condensando un compuesto de fórmula general V con un ácido de fórmula general VI en presencia de un agente de condensación.

25 26.- Un procedimiento según la reivindicación 25, en que el agente de condensación es una carbo-

8-2-72

MCE

402650



diimida, un compuesto carbonílico o una sal de isoxazolinio.

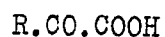
5 27.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que la acilación se efectúa con un derivado formador de amida del ácido libre.

10 28.- Un procedimiento según la reivindicación 27, en que el derivado formador de amida es un anhídrido simétrico o mixto o un éster activado de la fórmula



15 en que R y R^a son tal como se definen en la reivindicación 1 y L es azida, oxisuccinimida, oxibenzotriazol, pentaclorofenoxi o p-nitrofenoxi.

20 29.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que se utiliza un ácido precursor que tiene la fórmula



25 (en que R es tal como se define en la reivindicación 1)

2-8-72

ME

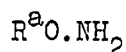
402650

23



o un correspondiente agente acilante, y el compuesto acilado resultante es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula

5



(en que R^a es tal como se define en la reivindicación 1).

30.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en que se utiliza un ácido precursor que tiene la fórmula

10



(en que R es un grupo activador y E es $-CH-$ ó $-CH-$) o

15



un correspondiente agente acilante, el compuesto acilado resultante es hecho reaccionar con un agente nitrosante y la oxima resultante es eterificada para introducir el grupo R^a .

20

31.- Un procedimiento según la reivindicación 30, en que R es ciano, pirid-2-ilo o pirid-4-ilo.

32.- Un procedimiento según las reivindicaciones 30 o 31, en que el agente nitrosante es ácido nitroso, cloruro de nitrosilo o un agente nitrosante orgánico.

25

2-8-72

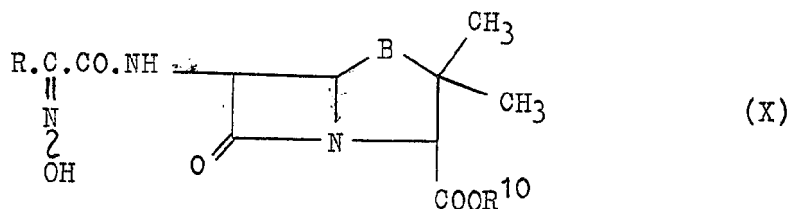
402650

23



33.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

5



10

(en que R, R¹⁰ y B son tal como se definen en la reivindicación 1) con un agente eterificador que sirve para introducir el grupo R^a y subsiguientemente, si es necesario y se desea, llevar a cabo una cualquiera de las siguientes reacciones: (i) eliminación de cualesquiera grupos bloqueadores de carboxilo y (ii) reducción de un compuesto en que B es $>S \longrightarrow O$ para formar el deseado compuesto en que B= $>S$, y recuperar el deseado compuesto de fórmula (I).

20

34.- Un procedimiento según la reivindicación 33, en que el agente eterificador es un halogenuro, sulfato o sulfonato orgánico, un diazoalcano, fluorosulfonato de alcoholo, tetrafluoroborato de trialcoholoxonio o bromuro de difenil-yodonio.

25

2-8-72

MLC

23 AGO 1972

402650

35.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que el compuesto de fórmula general I resultante es convertido en una sal no tóxica.

5 36.- Un procedimiento según la reivindicación 35, en que dicha sal es la sal sódica o potásica.

37.- Procedimiento para la preparación de derivados de la penicilina.

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

Esta Memoria consta de noventa y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 23 AGO. 1972

P.A.

Alberto de L...
Por Poder...

20

mle

25

RMM
2-8-72