

Int. Cl.^a: C07D//A61K

Nº 403.922

403922

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un.a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMAOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: No. 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome,

Chuo-ku, TOKYO, Japón.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE

DERIVADOS DE ESTERES OXIMETILICOS".

Prioridad	Patente	Japonesa	Nº	42195/1971	del	15.6.1971
parcial:	"	"	Nº	42196/1971	"	15.6.1971
	"	"	Nº	45391/1971	"	23.6.1971
	"	"	Nº	46509/1971	"	25.6.1971 y
	"	"	Nº	49459/1971	"	5.7.1971

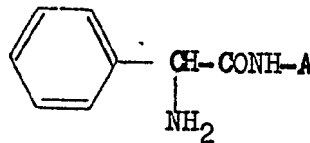
403922



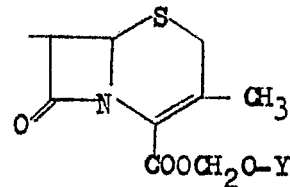
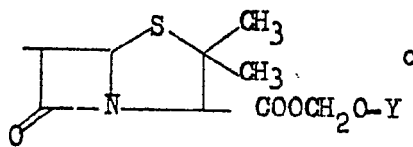
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención.

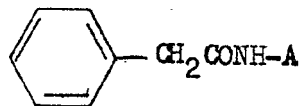
Esta invención se refiere a un procedimiento de producción de los derivados ésteres oximetílicos de ácido 6-(α -aminofenilacetamido)penicilánico o de ácido 7-(α -aminofenilacetamido)desacetoxicefalosporánico, representados por la fórmula general:



donde A representa:



donde Y representa R² o $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}^3$, donde R² representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo alcanoil(inferior)oxietilo y R³ representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo o un grupo bencilo; o las sales de adición con ácidos de los mismos; por reacción del éster oximetílico de ácido 6-fenilacetamidopenicilánico o de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico, representados por la fórmula general:



donde A es el definido anteriormente, y un haluro de fósforo para formar un compuesto iminohaluro, reacción del compuesto

3
403922



1 iminohaluro así obtenido y un alcohol inferior para formar
un compuesto iminoéter, reacción del compuesto iminoéter e
hidrocloruro de cloruro de fenilglicilo para formar un com-
5 puesto de adición y tratamiento del compuesto de adición
con agua o un alcohol.

Cuando estos compuestos son administrados por vía
oral, son fácilmente absorbidos y presentan actividad anti-
bacteriana en el organismo por rotura de las uniones éster.
Descripción de la técnica anterior.

10 Aunque el ácido 6-(α -aminofenilacetamido)penicilánico
(en adelante, el ácido es denominado "ampicilina" de acuer-
do con su nombre general) es conocido como penicilina semi-
sintética susceptible de ser administrada por vía oral, la
cantidad absorbida de la misma por administración oral no
15 es necesariamente satisfactoria y se desea aumentar su ab-
sorción por vía oral. Para conseguir este propósito, se ha
puesto a punto un éster aciloximetílico de ampicilina, en
especial el éster pivaloiloximetílico (en adelante, el és-
ter es denominado "pivampicilina" de acuerdo con el nombre
20 general) (patente belga nº 721.525 y J. Med. Chem., 13,
607-612 (1970)), pero este compuesto todavía no se encuen-
tra en el mercado como medicamento debido a los inconvenien-
tes que presenta, tales como efectos secundarios perjudicia-
les.

25 Asimismo, se han puesto a punto los ésteres aciloxi-
metílicos de ácido 7-(α -aminofenilacetamido)desacetoxice-
falosporánico (en adelante, este ácido es denominado "cefa-
lexina") como derivados fácilmente absorbibles del mismo
(publicaciones de patente alemana núms. 1.904.585 y
30 1.951.012).

403922

15



1 Los inventores han estudiado otros derivados de los
ácidos más adecuados que los compuestos conocidos y como re-
sultado de ello han descubierto que cuando el nuevo éster
oximetílico de ampicilina o de cefalexina, representado por
5 la fórmula general (V), es administrado por vía oral, el és-
ter es fácilmente absorbido y la unión éster es enzimática-
mente escindida en la sangre, convirtiéndolo en ampicilina
o cefalexina que presentan actividad antibacteriana. En la
memoria de la patente estadounidense nº 3.250.679 relativa a
10 derivados fácilmente absorbibles de bencilpenicilina, se
describe que el éster metoximetílico (uno de los ésteres al-
coximetílicos) de bencilpenicilina es muy inferior en concen-
tración en la sangre al éster acetoximetílico de la misma
(uno de los ésteres aciloximetílicos). Por lo tanto, es bas-
15 tante inesperado a este nivel técnico que los ésteres oxime-
tílicos de esta invención indicados en la fórmula general
(V) produzcan una excelente concentración en la sangre cuan-
do se administran por vía oral en comparación con el éster
pivaloiloximetílico (uno de los ésteres aciloximetílicos).

20 COMPENDIO DE LA INVENCION

El compuesto de esta invención representado por la
fórmula general (V) puede ser preparado utilizando el éster
oximetílico representado por la fórmula general (II) como
material de partida, que a su vez se prepara por un método
25 conocido haciendo reaccionar una sal de metal alcalino de
penicilina natural, como bencilpenicilina, fenoxipenicilina
o ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico, con el
haluro de oximetilo representado por la fórmula:



30 donde X representa un átomo de halógeno e Y es el defini-

403922



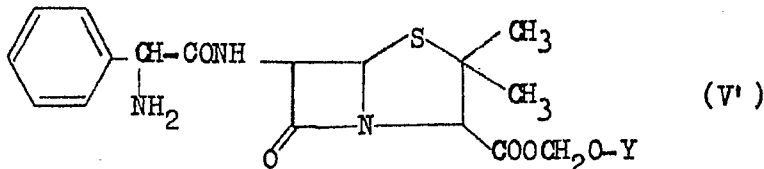
1 do anteriormente.

En el caso del compuesto de fórmula (I) en el que Y es R² y R² es un grupo alquilo inferior, por ejemplo cloruro de metoximetilo (CH₃OCH₂Cl), puede ser obtenido por reacción de formaldehído con metanol en presencia de cloruro de hidrógeno (Beilstein I, 580 y Bull. Soc. Chim. France, (3), 11, 1096). Asimismo, el compuesto de fórmula (I) donde Y es R² y R² es un grupo alcanol(inferior)oxietilo, por ejemplo cloruro de acetoxietoximetilo (ClCH₂OCH₂CH₂O-C(=O)-CH₃) puede ser preparado por reacción de 1,3-dioxalano con cloruro de acetilo (Chemical Abstracts, 54, 504a (1960) y Zhur. Obsheei Khim., 29, 503-507 (1957)).

Además, el compuesto de fórmula (I) donde Y es -C(=O)-O-R^3 y R³ es un grupo alquilo inferior, por ejemplo cloruro de metoxicarboniloximetilo (ClCH₂OC(=O)-OCH₃) puede ser preparado por reacción de carbonato de dimetilo y cloro bajo irradiación luminosa (Beilstein III, Erg. I, 4).

A continuación incluimos unos ejemplos generales de producción de los compuestos de esta invención.

20 (A) EL éster oximetílico de ampicilina de la siguiente fórmula general:



25 donde Y es el definido anteriormente, puede ser preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en la memoria de la publicación de la patente alemana nº 2.029.195, empleando el éster oximetílico de penicilina de fórmula (II) como material de partida.

30



1 Así, el éster oximetílico de penicilina de fórmula
(II) se hace reaccionar con un haluro de fósforo en un di-
solvente inerte, en presencia de una amina terciaria.

5 Como ejemplos de disolventes inertes utilizados en la
reacción anterior citaremos el tolueno, cloroformo, dicloro-
metano, dicloroetano, tricloroetileno, etc. Son ejemplos de
aminas terciarias la piridina, N,N-dimetilanilina, trietil-
amina, etc., pero es preferible emplear una amina aromática
como N,N-dimetilamina. Como haluro de fósforo citaremos el
10 pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, etc., pero
es especialmente preferible el uso de pentacloruro de fósfo-
ro. Por ejemplo, cuando se emplea pentacloruro de fósforo,
la reacción se lleva a cabo enfriando, preferiblemente a
temperaturas comprendidas entre 0 y -30°C.

15 La cantidad agregada de amina terciaria es preferi-
blemente de 3 a 5 moles por mol de pentacloruro de fósforo.
La cantidad de haluro de fósforo utilizada en la reacción
es preferiblemente un ligero exceso sobre la cantidad de ma-
terial de partida.

20 El compuesto iminohaluro de fórmula (III) indicado
más adelante así preparado mediante esta reacción, se hace
reaccionar con un alcohol inferior sin aislarlo de la mez-
cla de reacción, para obtener el compuesto iminoéster de
fórmula (IV) dado más adelante. Como alcohol inferior pode-
25 mos citar los alcoholes alifáticos inferiores, como metanol,
etanol, propanol, etc. Es preferible utilizar el alcohol
inferior en exceso sobre la cantidad de material de parti-
da. La reacción se lleva a cabo preferiblemente prácticamen-
te a las mismas temperaturas que las utilizadas en la reac-
ción de producción del compuesto iminohaluro.

30

403922



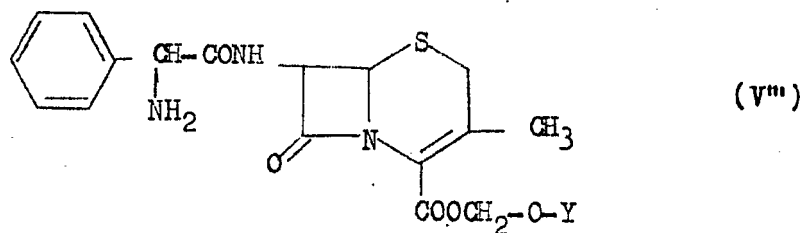
1 Después el compuesto iminoéster se hace reaccionar con
fenilglicina o con un derivado reactivo de la misma. Son
ejemplos de derivados reactivos de fenilglicina los halu-
ros de ácido, los anhídridos, los anhídridos mixtos, etc.
5 Entre ellos se prefiere el hidrocioruro de cloruro de fenil-
glicilo. Cuando se utiliza el hidrocioruro de cloruro de
fenilglicilo como derivado reactivo, es preferible agregar
el hidrocioruro a una solución que contiene el compuesto
iminoéster de fórmula (IV) en una cantidad en exceso respecto
10 a la del compuesto iminoéster y enfriar la mezcla de reacción
prácticamente a las mismas temperaturas empleadas en la eta-
pa anterior. Además, para que la reacción transcurra suave-
mente, es preferible añadir una amina terciaria como N,N-di-
metilanilina a la mezcla de reacción.

15 Finalmente, el compuesto de adición obtenido en la
reacción anterior es tratado con agua o un alcohol. En el
caso de que la mezcla de reacción se trate con agua, el ma-
terial deseado puede ser aislado de la mezcla de reacción
en el mismo tratamiento. Para efectuar el tratamiento con
20 agua, se añade primero a la mezcla de reacción obtenida en
la etapa de reacción anterior una solución acuosa saturada
de cloruro sódico y después la mezcla se deja en reposo pa-
ra formar una capa acuosa y una capa orgánica. La capa orgá-
nica se separa, se seca y se concentra a presión reducida
dando un residuo oleoso que después se disuelve en agua. La
25 solución acuosa así obtenida se lava con un éster alquíli-
co inferior de ácido acético, metil-isobutil-cetona, etc.
y se somete a un proceso de salificación con cloruro sódico.
La sustancia oleosa así formada se extrae con un disol-
vente adecuado como acetato de etilo, diclorometano y simi-
30



1 lares y después, sometiendo los extractos a procesos norma-
les tales como concentración y recristalización, se obtiene
el hidrocioruro del material deseado de fórmula (V') en for-
ma cristalina. Además, tratando los extractos anteriores con
5 una solución acuosa de una sustancia básica débil como el
bicarbonato sódico y después sometiendo a un tratamiento co-
mo concentración o recristalización, se obtiene en estado
libre la sustancia deseada, es decir el éster oximetílico
de ampicilina de fórmula (V'). La sustancia libre deseada
10 así obtenida puede ser convertida en una sal de otros ácidos
orgánicos o inorgánicos si es necesario.

(B) El éster oximetílico de cefalexina de la siguien-
te fórmula (V''')



20 donde Y es el definido anteriormente, se obtiene haciendo
reaccionar el éster oximetílico de penicilina natural de
fórmula (II) y ácido perbenzoico o ácido perfórmico por un
método habitual, por ejemplo el método descrito en la memo-
ria de la patente estadounidense nº 3.275.626, para formar
25 un compuesto S-óxido de fórmula (II') dada más adelante,
calentando el compuesto S-óxido en presencia de un ácido
orgánico o inorgánico, como ácido fosfórico, ácido sulfú-
rico, ácido fenildihidrógeno-fosfórico, ácido p-toluensul-
fónico, etc. y una base débil como piridina, quinoleína,
30 bencimidazol, etc., para expandir el anillo del compuesto

403922

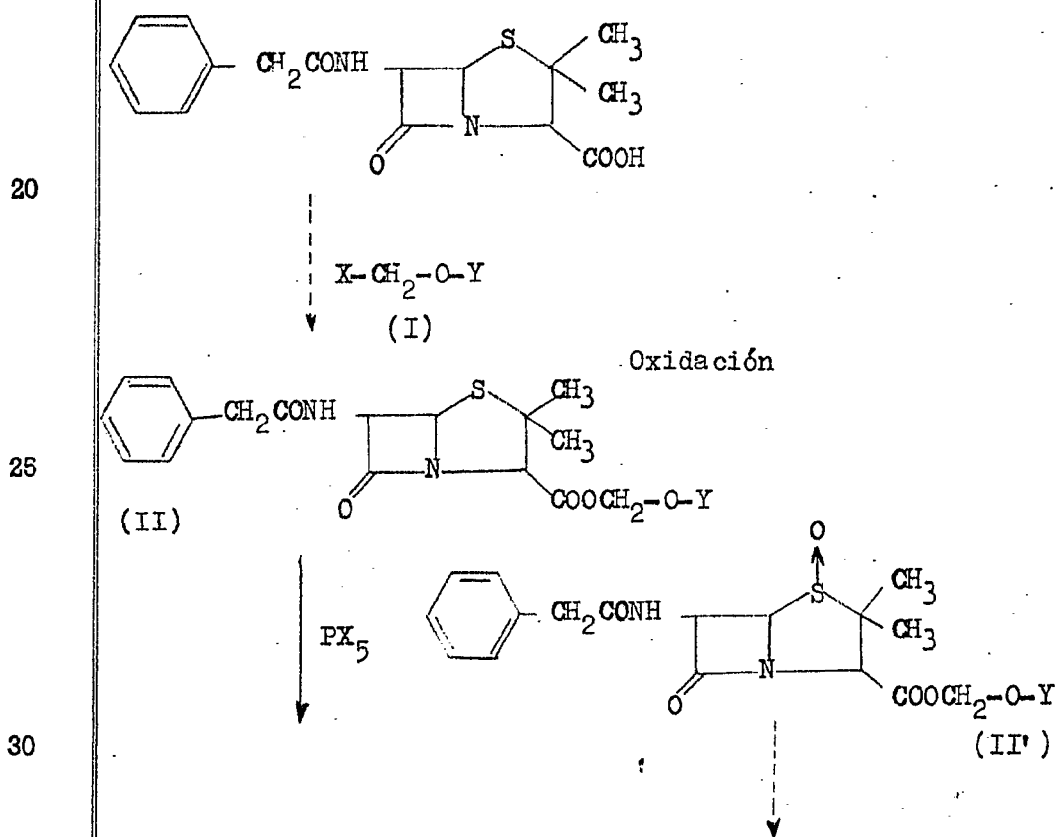


1 y después sometiendo el éster oximetílico de ácido 7-acil-
aminodesacetoxicefalosporánico así formado, de fórmula (II)
dada a continuación, a las mismas reacciones que en el pro-
cedimiento (A).

5 (C) El compuesto de esta invención de fórmula (V) tam-
bién puede ser obtenido haciendo reaccionar ácido 6-amino-
penicilánico o ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico, pre-
parados por métodos comunes, y el haluro de oximetilo de
fórmula (I) para formar un éster oximetílico del ácido y
10 acilando el éster oximetílico por un método corriente uti-
lizando un derivado reactivo de fenilglicina como el hidro-
cloruro de cloruro de fenilglicilo.

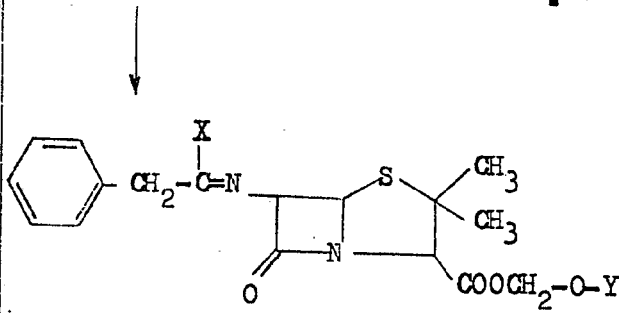
Un ejemplo del procedimiento de preparación de los
compuestos de esta invención es el ilustrado por el siguien-
te esquema de reacción:

15



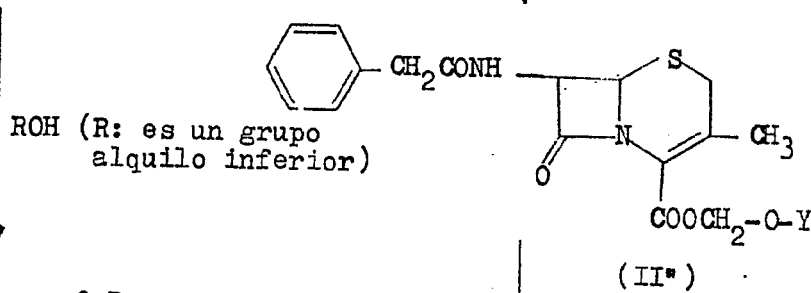


1

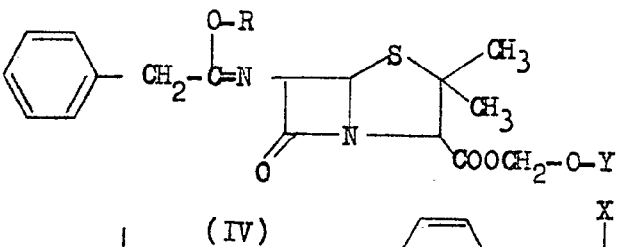


H⁺
Calor

5

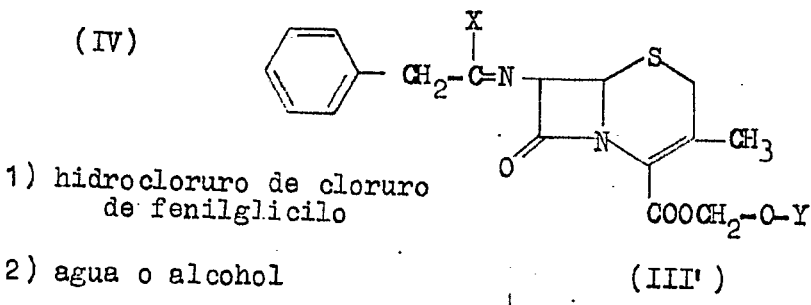


10

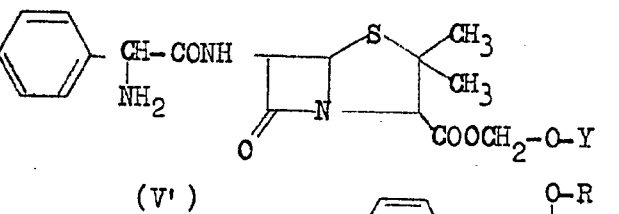


PX₅

15

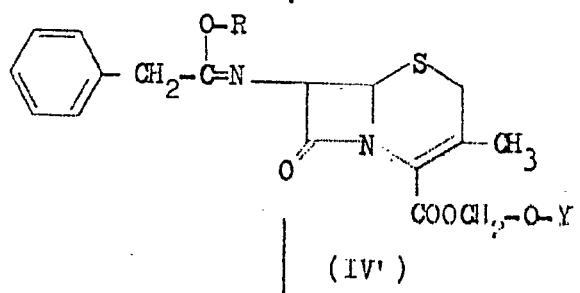


20



ROH (R: es un grupo alquilo inferior)

25



30

403922

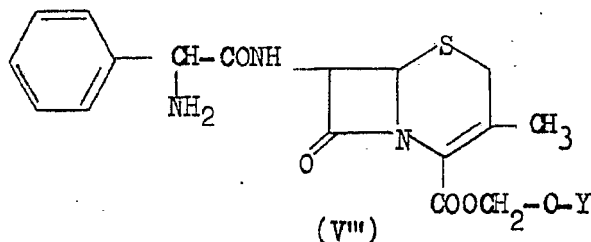


1

- 1) hidrocloreto de cloruro de fenilglicilo
- 2) agua o alcohol



5



10

El grupo Y de la fórmula general que representa el compuesto de esta invención es R² o R³O-C(=O)- y como ejemplos de R² citaremos un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo y un grupo alcanoil(inferior)oxietilo y el grupo R³O-C(=O)- comprende grupos alcoxi(inferior)carbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, fenoxycarbonilo y benciloxycarbonilo.

15

20

Como ejemplos de grupo alquilo inferior citaremos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terebutilo, hexilo, octilo y similares. Como ejemplos de grupo cicloalquilo citaremos ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo y similares. Además, como ejemplos de grupo alcanoil(inferior)oxietilo citaremos acetoxietilo, butiriloxietilo, heptanoiloxietilo y similares. Son ejemplos del grupo alcoxi(inferior)carbonilo el etoxycarbonilo, butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo, hexiloxycarbonilo y similares. Asimismo, son ejemplos del grupo cicloalquiloxycarbonilo el ciclo-pentiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, ciclooctiloxycarbonilo y similares.

25

30

Los compuestos de esta invención de fórmula (V) com-

403922



1 prenden prácticamente el éster oximetílico de ácido 6-(α -aminofenilacetamido)penicilánico (ampicilina) y el éster oximetílico de ácido 7-(α -aminofenilacetamido)desacetoxi-
cefalosporánico (cefalexina).

5 A continuación incluimos ejemplos de estos ésteres:

éster etoximetílico

éster isopropoximetílico

éster fenoximetílico

éster benciloximetílico

10 éster ciclohexiloximetílico

éster metoxicarboniloximetílico

éster isopropoxicarboniloximetílico

éster terc-butoxicarboniloximetílico

éster fenoxicarboniloximetílico

15 éster ciclohexiloxicarboniloximetílico

éster butoxicarboniloximetílico

éster benciloxicarboniloximetílico

éster isobutiriloxietoximetílico

éster acetoxietoximetílico

20 éster propioniloxietoximetílico

éster pivaloiloxietoximetílico

éster benzoiloxietoximetílico

éster terc-butoximetílico

éster ciclooctilcarboniloxietoximetílico.

25 Los compuestos de esta invención pueden ser obtenidos como sales de un ácido mineral, como ácido clorhídrico, o ácido bromhídrico, o como sales de un ácido orgánico como ácido tartárico o ácido succínico.

30 Para ilustrar las excelentes propiedades de los compuestos de esta invención, fue determinada la concentra-



1 ción sanguínea por administración oral y los resultados se
 compararon con los de la ampicilina y pivampicilina conoci-
 das. Los experimentos y sus resultados se encuentran a con-
 tinuación:

5 1. Procedimiento experimental

Se administraron por vía oral a unas ratas (machos,
 cada grupo de 5 ratas), en una proporción de 20 mg/kg como
 ampicilina, trihidrato de ampicilina, monohidrato de hidro-
 cloruro de pivampicilina y los productos de esta invención.
 10 Al cabo de 2,5 horas se extrajo la sangre y se midió en to-
 dos los casos la concentración de ampicilina en el plasma
 sanguíneo. Los resultados se encuentran en la siguiente Ta-
 bla I.

TABLA I

15	<u>Material administrado</u>	Concentración de ampicilina en el plasma sanguíneo (γ /ml)	<u>Ej. nº</u>
	Trijhidrato de ampicilina (con- trol)	1,00	-
	Monohidrato de hidrocloreuro de pivampicilina (control)	3,80	-
20	Hidrocloreuro de éster fenoxime- tílico de ampicilina	5,09	3
	Hidrocloreuro de éster isopro- píloxycarbonilmetílico de am- picilina	5,26	7
	Hidrocloreuro de éster terc-bu- tiloxycarboniloximetílico de ampicilina	9,42	8
25	Hidrocloreuro de éster fenoxi- carboniloximetílico de ampi- cilina	5,16	9
	Hidrocloreuro de éster (2-propio- niloxietoxi)metílico de ampi- cilina	6,67	18

30



403922

1

TABLA I (continuación)

	Concentración de ampicilina en el plasma sanguíneo (/ml)	Ej. nº
5 <u>Material administrado</u>		
Hidrocloruro de éster (2- pivaloiloxi)metílico de ampicilina	4,54	19
Hidrocloruro de éster (2- isobutiriloxietoxi)metílico de ampicilina	7,01	16

10 Además, se midió la velocidad de formación de cefalexina en el plasma sanguíneo cuando se utilizaban los compuestos de esta invención y los resultados se compararon con los de los casos de utilización del éster pivaloiloxi-metílico de cefalexina conocido. El procedimiento experimental y los resultados se encuentran a continuación.

2. Procedimiento experimental

15 Se prepararon unas soluciones de plasma de rata, conteniendo cada una de ellas cefalexina o el compuesto de esta invención en una proporción de 10 µg/ml o 2,5 µg/ml como cefalexina y, después de incubar durante 30 minutos a 37°C, la solución de plasma fue superpuesta sobre un medio de cultivo conteniendo Streptococcus hemolyticus Cook. Después de
20 realizar la pre-difusión durante 2 horas a 4°C, se llevó a cabo la incubación durante 6 horas a 37°C y se midió la longitud de las zonas de inhibición obtenidas.

25 A continuación se midió la relación de actividad antibacteriana (θ) por el método descrito en Jour. Penicillin, 1, 100(1947), indicando el valor θ el porcentaje hidrolizado. Los resultados se encuentran en la Tabla II.

30

403922



1

$$\log \theta = \frac{\log \frac{S_H - S_L}{U_H - U_L}}{\frac{S_L - U_L}{S_H - U_H}} \times \log A$$

5

10

15

En la fórmula anterior, S_H y S_L representan la longitud de la zona de inhibición cuando se utilizan las soluciones de plasma que contienen 10 $\mu\text{g/ml}$ y 2,5 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente de cefalexina; U_H y U_L representan la longitud de la zona de inhibición cuando se utilizan respectivamente las soluciones de plasma que contienen 10 $\mu\text{g/ml}$ y 2,5 $\mu\text{g/ml}$ (como cefalexina) de los compuestos de esta invención y A es la relación de concentraciones de las dos clases de soluciones de plasma que contienen cefalexina o el compuesto de esta invención, es decir $10/2,5 = 4$.

TABLA II

<u>Material administrado</u>	<u>Porcentaje hidrolizado (100 x θ)</u>	<u>Ej. nº</u>
Hidrocloruro de éster pivaloiloxi- metílico de cefalexina (control)	81,6	-
20 Hidrocloruro de éster metoxicarbo- niloximetílico de cefalexina	88,0	21
Hidrocloruro de éster etoxicarbo- niloximetílico de cefalexina	100,0	26
Hidrocloruro de éster isopropiloxi carboniloximetílico de cefalexina	91,6	22
25 Hidrocloruro de éster terc-butil- oxicarboniloximetílico de cefale- xina	89,5	23
Hidrocloruro de éster ciclohexil- oxicarboniloximetílico de cefale- xina	100,0	25
Hidrocloruro de éster fenoxicar- boniloximetílico de cefalexina	90,0	24

30

403922



1

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

EJEMPLO 1

5

a) Se suspenden 7,85 g de sal potásica de bencilpenicilina en 30 ml de dimetilformamida y, después de añadir 2,0 g de éter etilclorometílico a la suspensión, la mezcla se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se combina con 50 ml de acetato de etilo y, después de lavar la mezcla cinco veces con 50 ml cada vez de solución acuosa saturada de cloruro sódico, la capa de acetato de etilo formada se separa y seca sobre sulfato magnésico anhidro. Separando el disolvente por destilación a presión reducida y baja temperatura, se obtienen 6,05 g de éster etoximetílico de bencilpenicilina oleoso. El rendimiento del producto es del 73,1 %.

10

15

El producto se purifica por cromatografía (gel de sílice, desarrollada con una mezcla de acetato de etilo y benceno en una relación en volumen de 1:3) y el producto oleoso obtenido se cristaliza en éter dando 5,5 g de cristales blancos finos del producto, con un punto de fusión de 84°C.

20

25

b) Se disuelven 5,0 g de éster etoximetílico de bencilpenicilina en 50 ml de diclorometano y, después de añadir a la solución 5,35 ml de N,N-dimetilanilina, la mezcla se enfría a -25°C. Después se añaden a la mezcla 2,95 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla resultante se agita durante 1,5 horas a una temperatura de -25°C ± 5°C. A continuación se añaden gota a gota a la mezcla 50 ml de metanol, a la misma temperatura y la mezcla se agita de nuevo durante 2 horas, con lo que se obtiene una solución que contiene el iminoéter así formado.

30



1 La solución de iminoéter obtenida en el párrafo ante-
rior se mezcla con 8,9 ml de N,N-dimetilanilina y después
se añaden poco a poco a la mezcla 3,2 g de hidrocioruro de
cloruro de D(-)- α -fenilglicilo, durante un periodo de 1 hora
5 mientras se agita a $-25^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$. A continuación, después de
agitar la mezcla durante 2 horas a la misma temperatura, el
producto de reacción se mezcla con 50 ml de solución acuosa
saturada y fría de cloruro sódico y la mezcla resultante se
sacude suficientemente a temperaturas comprendidas entre
10 -5° y 0°C . La mezcla se deja en reposo y la capa de dicloro-
metano así formada se separa, se lava con 30 ml de solución
de ácido clorhídrico 0,5 N saturada con cloruro sódico y
después con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro só-
15 dico, se seca con sulfato magnésico anhidro y luego se con-
centra a presión reducida y baja temperatura para formar un
residuo oleoso. El residuo se lava con éter agitando la mez-
cla y la materia pegajosa insoluble se separa por decanta-
ción. El producto pegajoso se disuelve en 50 ml de agua agi-
tando y, después de lavar la solución con 30 ml de éter,
20 se añade a la misma una pequeña cantidad de carbón activo
seguido de filtración. Sobre el filtrado se superpone una
capa de 30 ml de acetato de etilo y, agitando la mezcla,
se añade cloruro sódico para saturar la solución con este
producto. Después la mezcla se deja en reposo para formar
25 una capa acuosa y una capa de acetato de etilo, se separa
esta última y la capa acuosa se extrae dos veces con 20 ml
cada vez de acetato de etilo. Los extractos se combinan con
la capa de acetato de etilo, la mezcla se lava con 31 ml de
solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico, se seca
30 sobre sulfato magnésico anhidro y después se concentra a



1 presión reducida y baja temperatura. Se añade éter al resi-
 duo para formar cristales, que se recuperan por filtración,
 se lavan con éter de petróleo y se secan para dar 3,4 g de
 5 hidrocioruro del éster etoximetílico de ampicilina blanco
 pulverulento.

El rendimiento del producto es de 60,1 % y los cris-
 tales se descomponen gradualmente a partir de 95°C.

Análisis elemental como $C_{19}H_{26}N_3O_5SCl$:

	C %	H %	N %	Cl %
10 Calculado:	51,40	5,90	9,46	7,99
Encontrado:	50,97	6,24	9,17	8,05

Se confirma que el espectro de absorción infrarrojo
 y el espectro de resonancia magnética nuclear del producto
 coinciden con los de la estructura.

15 $\nu_{C=O}$: 1780 - 1750 cm^{-1} (β -lactama, éster)
 1685 cm^{-1} (amida).

EJEMPLO 2

a) Se suspenden 11,2 g de sal potásica de bencilpeni-
 cilina en 50 ml de dimetilformamida y, después de añadir a
 20 la suspensión 3,7 g de éter clorometílisopropílico, la mez-
 cla se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente. La
 mezcla de reacción se combina con 80 ml de acetato de etilo
 y, después de lavar la mezcla cinco veces con 50 ml cada
 vez de solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico,
 25 se deja en reposo para formar una capa de acetato de etilo
 y una capa acuosa. Se separa la capa de acetato de etilo,
 se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente de
 la solución de acetato de etilo se separa por destilación
 a presión reducida y baja temperatura para dar 9,3 g de
 30 éster isoproximetílico de bencilpenicilina oleoso, con un

403922 18



1 rendimiento del 76,1 %.

El producto se purifica por cromatografía (gel de sílice, desarrollada con una mezcla de acetato de etilo y benceno en una relación en volumen de 1:3) y el producto oleoso obtenido se cristaliza en éter para dar unos cristales blancos finos.

ν_{C=O}: 1790 cm⁻¹ (β-lactama), 1740 cm⁻¹ (éster),
1690 cm⁻¹ (amida).

b) En 50 ml de diclorometano se disuelven 4,1 g de éster isopropoximetílico de bencilpenicilina y, después de añadir 4,12 ml de N,N-dimetilanilina, la mezcla se enfria a -25°C. Después se añaden 2,3 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla resultante se agita durante 1,5 horas a temperaturas de -25° ± 5°C. A continuación a la mezcla a la misma temperatura se añaden gota a gota 40 ml de metanol, seguido de agitación durante 2 horas, con lo que se obtiene una solución del iminoéter así formado.

Después de añadir a la solución de iminoéter 6,86 ml de N,N-dimetilanilina, se añaden a la mezcla poco a poco y agitando a -25° ± 5°C, durante un periodo de 1 hora, 2,5 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)-α-fenilglicilo. Después de agitar la mezcla durante 2 horas más a la misma temperatura, la mezcla de reacción se combina con 50 ml de solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico, seguido de agitación suficiente a temperaturas de -5° a 0°C. A continuación, tratando la mezcla de reacción como en el Ejemplo 1, b), se obtienen 3,1 g (rendimiento: 67,1 %) de hidrocloreuro de éster isopropoximetílico de ampicilina, blanco pulverulento. El producto se descompone gradualmente a partir de 103°C.

30

403922



1

Análisis elemental como $C_{20}H_{28}N_3O_5SCl$:

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado:	52,45	6,16	9,18	7,74
Encontrado:	52,19	6,36	9,01	7,51

5

Se confirma que el espectro de absorción infrarrojo y el espectro de resonancia magnética nuclear coinciden con los de la estructura.

$\nu_{C=O}$: 1780 - 1750 cm^{-1} (β -lactama, éster),
1682 cm^{-1} (amida).

10

EJEMPLO 3

a) En 50 ml de dimetilformamida se suspenden 11,2 g de sal potásica de bencilpenicilina y, después de añadir 4,3 g de cloruro de fenoximetilo a la suspensión agitada y enfriada con hielo, la mezcla se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente.

15

La mezcla de reacción se combina con 80 ml de acetato de etilo y, después de lavar la mezcla cinco veces con 50 ml cada vez de solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico, la mezcla se deja en reposo para formar una capa de acetato de etilo y una capa acuosa. La capa de acetato de etilo se separa y seca sobre sulfato magnésico anhidro. Separando el disolvente por destilación a presión reducida y baja temperatura, se obtiene un producto oleoso. Purificando el producto oleoso por cromatografía (gel de sílice, desarrollada con una mezcla de acetato de etilo y benceno en una relación en volumen de 1:9), se obtienen 8,5 g de éster fenoximetílico de bencilpenicilina oleoso, con un rendimiento del 64,2%.

20

25

Espectro de resonancia magnética nuclear (solución en $CDCl_3$):


30

δ : 1,31 (3H, singlete), 1,38 (3H, singlete), 3,51 (2H, singlete), 4,37 (1H, singlete), 5,3-5,75

403922



1

(4H, β -lactama, $-\text{COOCH}_2-\text{O}-$ ).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{C=O}}$: 1790 - 1760 cm^{-1} (β -lactama, éster), 1660 cm^{-1}
(amida).

5

10

b) En 50 ml de dicloroetano se disuelven 4,4 g de éster fenoximetílico de bencilpenicilina y, después de añadir a la solución 4,12 ml de N,N-dimetilanilina, la mezcla se enfría a -25°C . Después se añaden a la solución 2,3 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla se agita durante hora y media a $-25^\circ \pm 5^\circ\text{C}$. Después de añadir gota a gota 40 ml de metanol a la misma temperatura, la mezcla se agita durante 2 horas para dar una solución que contiene el iminoéter así formado.

15

20

25

30

La solución de iminoéter se mezcla con 6,86 ml de N,N-dimetilanilina y después se añaden poco a poco a la mezcla, agitando a $-25^\circ \pm 5^\circ\text{C}$ durante un periodo de 1 hora, 2,5 g de hidrocloruro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo. Después de agitar de nuevo la mezcla durante 2 horas a la misma temperatura, se mezcla con 50 ml de solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico y la mezcla se agita suficientemente a temperaturas comprendidas entre -5°C y 0°C . Se deja en reposo la mezcla para formar una capa de dicloroetano y una capa acuosa. La capa de dicloroetano se separa, se lava con 30 ml de solución 0,5 N de ácido clorhídrico saturada con cloruro sódico y después con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida y baja temperatura para dar un residuo oleoso. El residuo se mezcla con éter seguido de agitación y los cristales blancos así formados se recuperan por filtración. Los cristales

403922



1 les se disuelven en 50 ml de agua y la solución acuosa se lava con 30 ml de éter. Después se añade a la solución una pequeña cantidad de carbón activo y se filtra.

5 Sobre el filtrado se superpone una capa de 30 ml de acetato de etilo y después se añade cloruro sódico a la misma agitando para saturarla. Se separa la capa de acetato de etilo así formada y la capa acuosa formada se extrae dos veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos se combinan con la capa de acetato de etilo separada anteriormente y la mezcla se lava con 30 ml de solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida y baja temperatura. El residuo se cristaliza en éter. Los cristales así formados se recuperan por filtración, se lavan con una pequeña cantidad de éter de petróleo y se secan para dar 3,25 g de hidrocloreuro de éster fenoximetílico de ampicilina, blanco pulverulento, con un punto de fusión de 134-137°C (desc.). El rendimiento del producto es del 66,1 %.

Análisis elemental como $C_{23}H_{26}N_3O_5SCl$:

	C %	H %	N %	Cl %
20 Calculado:	56,14	5,33	8,54	7,21
Encontrado:	55,82	5,78	8,33	7,05

Se confirma que el espectro de absorción infrarrojo y el espectro de resonancia magnética nuclear coinciden con los de la estructura.

25 $\nu_{C=O}$: 1790-1765 cm^{-1} (β -lactama, éster), 1690 cm^{-1} (amida).

EJEMPLO 4

30 a) Se suspenden 1,2 g de sal potásica de bencilpenicilina en 50 ml de dimetilformamida y, después de añadir a la



1 suspensión 4,75 g de éter clorometilbencílico, la mezcla se
agita durante 24 horas a la temperatura ambiente.

5 La mezcla de reacción se combina con 50 ml de acetato
de etilo y la mezcla se lava cinco veces con 50 ml cada vez
de solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico. La ca-
pa de acetato de etilo así formada se seca sobre sulfato
magnésico anhidro. Separando el disolvente por destilación
de la solución de acetato de etilo a presión reducida y ba-
ja temperatura, se obtienen 10,8 g de éster benciloximetí-
lico de bencilpenicilina oleoso, con un rendimiento del
10 79,0 %.

15 b) Se disuelven 4,54 g del éster benciloximetílico de
bencilpenicilina preparado anteriormente en 50 ml de diclo-
rometano y, después de añadir a la solución 4,12 ml de N,N-
dimetilanilina, la mezcla se enfría a -25°C . Después se aña-
den 2,3 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla resultante
se agita de nuevo durante 1,5 horas a $-25^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$. A conti-
nuación se añaden a la mezcla a la misma temperatura 40 ml
de metanol y la mezcla se agita de nuevo durante 2 horas pa-
ra dar una solución que contiene el iminoéter así formado.

20 La solución de iminoéter se mezcla con 8,9 ml de N,N-
dimetilanilina y, mientras se agita la mezcla a $-25^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$,
se añaden poco a poco a la misma 3,2 g de hidrocloreuro de
cloruro de D(-)- α -fenilglicilo, durante un periodo de 1 ho-
ra. Después de agitar la mezcla durante 2 horas más a la
25 misma temperatura, la mezcla de reacción así obtenida se
combina con 50 ml de solución acuosa saturada y fría de
cloruro sódico, seguido de agitación suficiente a tempera-
turas comprendidas entre -5°C y 0°C .

30 Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1,
b), utilizando el producto anterior, se obtienen 3,5 g de

403922



1 hidrocloruro de éster benciloximetílico de ampicilina, blanco pulverulento, con un punto de fusión de 125-130°C (desc.) y un rendimiento del 69,3 %.

5 Análisis elemental como C₂₄H₂₈N₃O₅SCl:

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado:	56,97	5,58	8,30	7,01
Encontrado:	56,63	5,92	8,12	7,13

10 Se confirma que el espectro de absorción infrarrojo y el espectro de resonancia magnética nuclear coinciden con los de la estructura.

) C=O : 1790-1735 cm⁻¹ (β-lactama, éster), 1680 cm⁻¹ (amida).

EJEMPLO 5

15 a) Se suspenden 11,2 g de sal potásica de bencilpenicilina en 50 ml de dimetilformamida y, después de añadir a la suspensión 4,5 g de éter clorometilciclohexílico, la mezcla se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente.

20 La mezcla de reacción así obtenida se combina con 50 ml de acetato de etilo y la mezcla se lava cinco veces con 50 ml cada vez de solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico y la capa de acetato de etilo se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Separando el disolvente de la solución de acetato de etilo por destilación a presión reducida y baja temperatura, se obtienen 10,2 g de éster ciclohexiloximetílico de bencilpenicilina céreo con un rendimiento del 76,0 %.

25 Espectro de resonancia magnética nuclear (solución en CDCl₃):

30 δ : 1,33 (3H, singlete), 1,39 (3H, singlete), 3,58 (2H, singlete), 4,38 (1H, singlete),



403922

1 4,55 (2H, singlete), 5,14 (2H, singlete),
5,37-5,7 (2H, β -lactama), 7,27-7,35 (10H, grupo fenilo).

5 b) Se disuelven 4,46 g del éster ciclohexiloximetílico de bencilpenicilina preparado anteriormente en 50 ml de diclorometano y, después de añadir a la mezcla 4,12 ml de N,N-dimetilanilina, se enfría a -25°C .

10 Después se añaden 2,3 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla resultante se agita durante hora y media a $-25^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$. A continuación se añaden a la mezcla a la misma temperatura 40 ml de metanol y la mezcla resultante se agita de nuevo durante 2 horas para dar una solución que contiene el iminoéter así formado.

15 La solución de iminoéter se mezcla con 8,9 ml de N,N-dimetilanilina y, mientras se agita la mezcla a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, se añaden poco a poco, a lo largo de un periodo de 1 hora, 3,2 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo. Después la mezcla se agita durante 2 horas más a la misma temperatura anterior. La mezcla de reacción se combina con 20 50 ml de solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico y se sacude suficientemente a temperaturas comprendidas entre -5° y 0°C .

25 Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, b), utilizando la mezcla anterior, se obtienen 3,1 g de hidrocloreuro de éster ciclohexiloximetílico de ampicilina, blanco pulverulento, con un punto de fusión de $126-135^{\circ}\text{C}$ (desc.) y un rendimiento del 62,3 %.

30 Análisis elemental como $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\text{Cl}$:

403922



1

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado:	55,47	6,48	8,44	7,12
Encontrado:	55,02	6,75	8,26	7,05.

5

Se confirma que el espectro de absorción infrarrojo y el espectro de resonancia magnética nuclear del producto coinciden con los de la estructura.

$\nu_{C=O}$: 1790-1750 cm^{-1} (β -lactama, éster), 1690 cm^{-1} (amida).

EJEMPLO 6

10

a) Se suspenden 2,7 g de sal potásica de bencilpenicilina y 226 mg de yoduro sódico en 20 ml de dimetilformamida y, después de añadir 900 mg de cloruro de metoxicarboniloximetilo agitando a la temperatura ambiente, la reacción se lleva a cabo durante 13 horas. Después la mezcla de reacción se combina con 50 ml de acetato de etilo y la mezcla se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Luego se añade carbón activo a la mezcla y se filtra la solución.

15

20

El filtrado así obtenido se concentra a presión reducida para dar 2,8 g de un material oleoso amarillento. Cristalizando el material oleoso en éter y recuperando los cristales por filtración, se obtienen 2,8 g de cristales prismáticos blancos de éster metoxicarboniloximetílico de bencilpenicilina, con un punto de fusión de 99-100°C.

25

Análisis elemental como $C_{19}H_{22}N_2O_7S$:

	C %	H %	N %	S %
Calculado:	54,02	5,25	6,63	7,59
Encontrado:	54,15	5,02	6,51	7,38.

30

b) En 10 ml de dicloroetano se disuelve 1 g de éster metoxicarboniloximetílico de bencilpenicilina preparado anteriormente y 945 mg de N,N-dimetilanilina y la solución.

403922



1 se enfría por debajo de -30°C . Después se añaden 545 mg de pentacloruro de fósforo a la solución agitada y la mezcla se agita de nuevo durante 3 horas a $-25^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

5 Después se añaden gota a gota a la solución a la misma temperatura 7,5 ml de metanol y la mezcla se agita durante 1 hora y 45 minutos más para dar una solución del iminoéter formado. La solución de iminoéter se mezcla con 1,72 g de N,N-dimetilanilina y, mientras se agita la mezcla a -20°C , se añaden poco a poco a la misma 585 mg de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo. Después la mezcla resultante se agita durante 2 horas a la misma temperatura y la mezcla de reacción así obtenida se lava con 20 ml de solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico y después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 50 ml de agua y la solución se lava con éter. 15 La capa acuosa así formada se separa y mezcla con cloruro sódico seguido de agitación para saturar la solución, con lo que se forma una sustancia oleosa. Esta última se extrae tres veces con 20 ml cada vez de dicloroetano y todos los extractos se combinan. La solución en dicloroetano se lava 20 varias veces con 30 ml cada vez de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo así obtenido se mezcla con 15 ml de éter anhidro para formar cristales, 25 que se recuperan por filtración dando 400 mg de hidrocloreuro de éster metoxicarboniloximetílico de ampicilina, blanco pulverulento, con un punto de fusión de 153°C (desc.).

$$[\alpha]_D^{20} = + 176,3 \quad (c = 1, \text{ metanol}).$$

30 Análisis elemental como $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_7\text{SO}_1$:



403922¹⁵

1

Calculado: N, 8,87 %

Encontrado: N, 8,65 %.

EJEMPLO 7

5

a) Se suspenden 11,7 g de sal potásica de bencilpenicilina y 1,1 g de yoduro sódico en 20 ml de dimetilformamida y, agitando la mezcla a la temperatura ambiente, se añaden a la misma 4,8 g de cloruro de isopropiloxicarboniloximetilo y la reacción se lleva a cabo durante 65 horas a la temperatura ambiente. Tratando la mezcla de reacción obtenida en la misma forma que en el Ejemplo 6, a), se obtienen 9,9 g de agujas blancas de éster isopropiloxicarboniloximético de bencilpenicilina. El punto de fusión del producto es de 97-98°C.

10

Análisis elemental como $C_{21}H_{26}N_2O_7S$:

15

	C %	H %	N %
Calculado:	55,99	5,82	6,22
Encontrado:	55,72	5,98	6,01

20

b) Se disuelve 1 g de éster isopropiloxicarboniloximético de bencilpenicilina y 885 mg de N,N-dimetilanilina en 10 ml de dicloroetano y la solución se enfría por debajo de -30°C. Después se añaden a la solución agitada 555 mg de pentacloruro de fósforo y la mezcla se agita durante 3 horas más a -25° ± 5°C. Añadiendo gota a gota 7,5 ml de metanol a la mezcla a la misma temperatura y agitando de nuevo la mezcla resultante durante 1 hora y 45 minutos, se obtiene una solución del iminoéter así formado. La solución de iminoéter se mezcla con 1,6 g de N,N-dimetilanilina y, agitando la mezcla a -20°C, se añaden poco a poco 545 mg de hidrocloreuro de cloruro de D(-)-α-fenilglicilo.

25

30

Después la mezcla se agita durante 2 horas y tratando

1 el producto de reacción como en el Ejemplo 6, b), se obtienen 720 mg de hidrocioruro de éster isopropiloxicarboniloximetílico de ampicilina, blanco pulverulento, con un punto de fusión de 140°C (desc.).

5 $[\alpha]_D^{20} = + 180,1$ (c = 1, metanol).

Análisis elemental como C₂₁H₂₈N₃O₇SCl:

Calculado: N, 8,37 %

Encontrado: N, 8,05 %.

EJEMPLO 8

10 a) Se suspenden 19,8 g de sal potásica de bencilpenicilina y 2 g de yoduro sódico en 40 ml de dimetilformamida y, después de añadir a la suspensión agitada a la temperatura ambiente 8,8 g de cloruro de terc-butiloxicarboniloximetilo, la reacción se lleva a cabo durante 47 horas a la temperatura ambiente. Tratando el producto de reacción
15 así preparado como en el Ejemplo 6, a), se obtienen 12,6 g de éster terc-butiloxicarboniloximetílico de bencilpenicilina oleoso.

20 Espectro de resonancia magnética nuclear (solución en CDCl₃):

δ : 1,25 y 1,47 (1,5H), 3,61 (2H, S), 4,39 (1H, S), 5,40-5,83 (4H, β -lactama y $-O-CH_2-O-\overset{\overset{O}{||}}{C}-$), 7,30 (5H).

25 b) Se disuelven 3 g de éster terc-butiloxicarboniloximetílico de bencilpenicilina y 2,58 g de N,N-dimetilani-
lina en 30 ml de dicloroetano y la solución se enfría por debajo de -30°C. Después se añaden a la solución agitada 1,62 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla se agita de nuevo durante 3 horas a -25° ± 5°C. Añadiendo gota a gota
30 20 ml de metanol a la mezcla a la misma temperatura y agi-

403922



1 tando de nuevo la mezcla resultante durante 1 hora y 45 minutos, se obtiene una solución del iminoéster así formado. La solución de iminoéster se mezcla con 4,7 g de N,N-dimetil-anilina y agitando la mezcla a -20°C , se añaden a la misma
5 poco a poco 1,6 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo.

Después la mezcla se agita durante 2 horas y la mezcla de reacción así obtenida se trata como en el Ejemplo 6, b), para formar 1,3 g de hidrocloreuro de éster terc-butil-oxicarboniloximetílico de ampicilina en forma de polvo blan-
10 co cristalino, con un punto de fusión de 149°C (desc.).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 181,5 \quad (c = 1, \text{ metanol}).$$

Análisis elemental como $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_7\text{SCl}$:

Calculado: N, 8,14 %

15 Encontrado: N, 7,87 %.

EJEMPLO 9

a) En 20 ml de dimetilformamida se suspenden 12,7 g de sal potásica de bencilpenicilina y 1,2 g de yoduro sódico y, después de añadir a la suspensión agitada a la temperatura ambiente 6,3 g de cloruro de fenoxicarboniloximetilo,
20 la reacción se lleva a cabo durante 45 horas a la temperatura ambiente. Tratando la mezcla de reacción así preparada como en el Ejemplo 6, a), se obtienen 12 g de éster fenoxicarboniloximetílico de bencilpenicilina oleoso.

25 Espectro de resonancia magnética nuclear (solución en CDCl_3):

δ : 1,47 (6H, S), 3,60 (2H, S), 4,43 (1H, S), 5,45-5,95 (4H, β -lactama y $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-$), 7,30 (10H).

b) En 30 ml de dicloroetano se disuelven 3,0 g del
30 éster fenoxicarboniloximetílico de bencilpenicilina antes

403922



1 preparado y 2,48 g de N,N-dimetilanilina y la solución se
enfria por debajo de -30°C . Después se añaden a la solución
agitada 1,55 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla re-
sultante se agita de nuevo durante 3 horas a $-25^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$.
5 Añadiendo gota a gota 20 ml de metanol a la misma temperatu-
ra y agitando de nuevo la mezcla durante 1 hora y 45 minu-
tos, se obtiene una solución del iminoéter así formado. La
solución de iminoéter se mezcla con 4,5 g de N,N-dimetil-
anilina y, mientras se agita la mezcla a -20°C , se añaden
10 poco a poco 1,54 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- α -
fenilglicilo. Tratando la mezcla como en el Ejemplo 6, b),
se obtienen 1,2 g de un polvo cristalino blanco de hidro-
cloruro de éster fenoxicarboniloximetílico de ampicilina,
con un punto de fusión de $143-145^{\circ}\text{C}$ (desc.).

15 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 158,0$ (c = 1, metanol).

Análisis elemental como $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7\text{SCL}$:

Calculado: N, 7,84 %

Encontrado: N, 7,62 %.

EJEMPLO 10

20 a) En 100 ml de dimetilformamida se suspenden 17,2 g
de sal sódica de bencilpenicilina y 2,3 g de carbonato potá-
sico anhidro y, después de enfriar la suspensión a 10°C , se
añaden gota a gota 11,2 g de bromuro de α -metoxicarboniloxi-
bencilo. Después la mezcla se agita durante 30 minutos a
10 $^{\circ}\text{C}$ y de nuevo durante 1 hora a la temperatura ambiente.
25 La mezcla de reacción obtenida se dispersa en 300 ml de
agua y se extrae tres veces con 100 ml cada vez de acetato
de etilo. La mezcla de los extractos de acetato de etilo
se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro
y después el acetato de etilo se separa por destilación a
30

403922



1 presión reducida para dar un residuo oleoso. El residuo se
 lava con éter y se purifica por cromatografía en columna
 de gel de sílice (desarrollada con una mezcla de benceno y
 acetato de etilo en una relación en volumen de 10:1) para
 5 dar 12,0 g de éster α -metoxicarboniloxibencílico de bencil-
 penicilina.

Análisis elemental como $C_{25}H_{26}N_2O_7S$:

	C %	H %	N %
Calculado:	60,23	5,26	5,62
10 Encontrado:	59,96	5,38	5,51

b) En 50 ml de diclorometano anhidro se disuelven
 5,0 g de éster α -metoxicarboniloxibencílico de bencilpeni-
 cilina y la solución se enfría a $-20^{\circ}C$. Después se añaden
 a la solución 3,6 ml de dimetilanilina y 2,3 g de pentaclo-
 15 ruro de fósforo y la mezcla se agita durante 2 horas a tem-
 peraturas comprendidas entre -10° y $-20^{\circ}C$. Después de en-
 friar la mezcla por debajo de $-20^{\circ}C$, se añaden gota a gota
 30 ml de metanol y la mezcla resultante se agita de nuevo
 durante 1 hora a temperaturas comprendidas entre $-10^{\circ}C$ y
 20 $-20^{\circ}C$ para dar una solución del iminoéter formado. La solu-
 ción de iminoéter se mezcla con 6,4 ml de dimetilanilina y
 2,5 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo y
 la mezcla se agita durante 1 hora a temperaturas de -10° a
 25 $-20^{\circ}C$. Tratando la mezcla de reacción así obtenida como
 en el Ejemplo 6, b), se obtienen 3,4 g de hidrocloreuro de
 éster α -metoxicarboniloxibencílico de ampicilina, blanco
 pulverulento.

$$[\alpha]_D^{20} = + 151,0 \text{ (c = 1, metanol).}$$

Análisis elemental como $C_{25}H_{28}N_3O_7SCl$:

30



		C %	H %	N %
1	Calculado:	54,59	5,13	7,64
	Encontrado:	54,42	5,06	7,79.

EJEMPLO 11

5 a) En 20 ml de dimetilformamida se suspenden 10 g de sal potásica de bencilpenicilina y 1 g de yoduro sódico y, después de añadir a la suspensión 5,2 g de cloruro de ciclohexiloxicarboniloximetilo, la mezcla se agita durante 10 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción amarillenta se combina con 70 ml de acetato de etilo, se lava la mezcla con solución acuosa de bicarbonato sódico y después con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después se añade a la mezcla de reacción carbón activo seguido de filtración y el filtrado se concentra a presión reducida para dar 12 g de una sustancia oleosa. Cristalizando 15 la sustancia oleosa en una mezcla de éter y éter de petróleo, se obtienen 11 g de cristales de éster ciclohexiloxicarboniloximetílico de bencilpenicilina con un punto de fusión de 94°C.

20 Se confirma que el espectro de absorción infrarrojo y el espectro de resonancia magnética nuclear coinciden con los de la estructura.

Análisis elemental como $C_{24}H_{30}N_2O_7S$:

		C %	H %	N %
25	Calculado:	58,76	6,16	5,71
	Encontrado:	58,53	6,33	5,65.

30 b) Se disuelven 2,7 g del éster ciclohexiloxicarboniloximetílico de bencilpenicilina antes preparado en 30 ml de dicloroetano y, después de añadir 2,2 g de dimetilanilina y después 1,27 g de pentacloruro de fósforo a la solu-



1 ción mantenida a una temperatura inferior a -20°C , la mez-
 5 cla se agita durante 2 horas a temperaturas comprendidas
 entre -20°C y -30°C . Añadiendo gota a gota 17,5 ml de me-
 tanol a la misma temperatura y agitando la mezcla durante
 2 horas más, se obtiene una solución del iminoéter formado.
 La solución de iminoéter se mezcla con 3,65 g de dimetil-
 anilina y 1,37 g de hidrocioruro de cloruro de D(-)- α -fenil-
 glicilo, a temperaturas inferiores a -20°C y la mezcla re-
 sultante se agita durante 2 horas a la misma temperatura.
 10 La mezcla de reacción así obtenida se combina con solución
 acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se agita bien.
 Después la mezcla se deja en réposo para formar una capa
 de disolvente orgánico y una capa acuosa. Se separa la ca-
 pa orgánica y el disolvente se separa por destilación a
 15 presión reducida. El residuo así obtenido se disuelve en
 agua, la solución se lava con acetato de etilo y éter y
 después se satura con cloruro sódico. La sustancia oleosa
 formada en este caso se extrae con diclorometano. El ex-
 tracto en diclorometano se lava con solución acuosa satu-
 rada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico
 20 anhidro y después el disolvente se separa por destilación
 a presión reducida. Se añade éter anhidro al residuo para
 formar un polvo blanco, que se recupera por filtración para
 dar 1,6 g de hidrocioruro de éster ciclohexiloxicarbonil-
 oximetílico de ampicilina.

25

$$[\alpha]_D^{20} = + 141,9^{\circ} \text{ (c = 1, metanol).}$$

Análisis elemental como $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_7\text{SCl}$:

Calculado: N, 7,75 %

Encontrado: N, 7,51 %

30



EJEMPLOS 12-15

Los siguientes compuestos de esta invención indicados en la Tabla III se preparan por los métodos antes descritos.

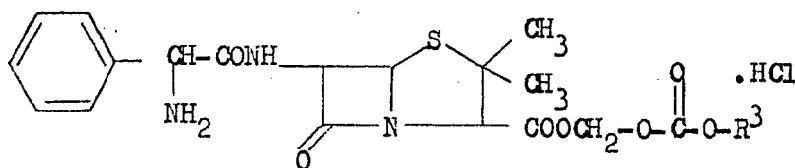


TABLA III

Ej. nº	R ³ en la fórmula anterior	[α] _D ²⁰ (c=1, metanol)	Rendimiento (%)	Análisis elemental	
				Calculado N %	Encontrado N %
12	-C ₂ H ₅	+ 142,2	75	8,6	8,38
13	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+ 142,4	69	8,37	8,25
14	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	+ 102,8	57	8,14	7,80
15	-CH ₂ -	+ 129	45	7,64	7,36

EJEMPLO 16

a) A 10 g de 1,3-dioxolano se añaden gota a gota 14,4 g de cloruro de isobutirilo a temperaturas inferiores a 70°C y agitando y después la mezcla se agita durante 1 hora a 70-80°C.

Después de enfriar se añaden 50 ml de éter a la mezcla de reacción y ésta se vierte sobre una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico que contiene alrededor de 50 g de hielo, seguido de agitación suficiente. Después la mezcla se deja en reposo para formar una capa etérea y una capa acuosa. Se separa la capa etérea, se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el di-

403922



1 solvente se separa por destilación a presión reducida y ba-
ja temperatura para dar 22,4 g de éster 2-(clorometoxi)etí-
lico de ácido isobutírico oleoso incoloro, con un rendi-
miento del 98,4 %.

5 b) En 50 ml de dimetilformamida se suspenden 11,2 g
de sal potásica de bencilpenicilina y, después de añadir
4 g de bicarbonato potásico y 7,2 g de éster 2-(clorometoxi)-
10 étílico de ácido isobutírico, la mezcla se agita durante
16 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción
así obtenida se dispersa en unos 100 ml de agua de hielo y
se extrae tres veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo.
Se combinan los extractos en acetato de etilo y la mezcla
se lava con 50 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico
al 5 % y después con 50 ml de agua sucesivamente, se seca
15 sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión
reducida y baja temperatura. Lavando el residuo con una pe-
queña cantidad de éter de petróleo y secando a presión re-
ducida, se obtienen 11,5 g de éster (2-isobutiriloxietoxi)-
metílico de bencilpenicilina, pegajoso y amarillo claro,
20 con un rendimiento del 79,9 %.

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{C=O}$: 1780 cm^{-1} (β -lactama), 1740 cm^{-1} (éster),
1670 cm^{-1} (amida).

25 c) En 50 ml de diclorometano se disuelven 4,8 g del
éster (2-isobutiriloxietoxi)metílico de bencilpenicilina
y, después de añadir 4,12 ml de N,N-dimetilanilina, la mez-
cla se enfría a $-25^{\circ}C$. Después se añaden 2,3 g de pentaclo-
ruro de fósforo y la mezcla resultante se agita durante
1,5 horas a $-25^{\circ} \pm 5^{\circ}C$. Añadiendo gota a gota a continua-
30 ción 40 ml de metanol a la mezcla a la misma temperatura y



1 agitando la mezcla durante 2,5 horas más, se obtiene una so-
lución del iminoéter formado.

5 La solución de iminoéter se mezcla con 6,86 ml de
N,N-dimetilanilina y agitando la mezcla a $-25^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$ se
añaden poco a poco, a lo largo de un periodo de 1 hora,
2,5 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo.
Después de agitar durante 2 horas más a la misma temperatu-
ra, el sistema se deja en reposo durante 16 horas a tempe-
raturas comprendidas entre -20° y -25°C . La mezcla de reac-
10 ción se combina con 50 ml de solución acuosa saturada y
fría de cloruro sódico y la mezcla se sacude suficientemen-
te a temperaturas inferiores a 0°C . La mezcla se deja en
reposo para formar una capa de dicloroetano y una capa acuo-
sa.

15 Se separa la capa de dicloroetano así formada, se la-
va dos veces con 30 ml cada vez de solución acuosa satura-
da de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro
y se concentra a presión reducida y baja temperatura para
dar un residuo oleoso. El residuo se lava con unos 50 ml
de éter agitando y la materia sólida insoluble se recupera.
20 La materia sólida así recuperada se disuelve en unos 50 ml
de agua. Una pequeña cantidad de materia insoluble que que-
da en la solución se filtra después de añadir perlita (fa-
bricada por Toko Perlite K.K.).

25 El filtrado se lava con 20 ml de acetato de etilo y
se satura con cloruro sódico, con lo que se forma una sus-
tancia oleosa blanca que después se extrae tres veces con
20 ml cada vez de diclorometano. Se combinan los extractos
en diclorometano y la mezcla se lava tres veces con 20 ml
cada vez de solución acuosa saturada y fría de cloruro

30

40392215



1 sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se con-
 centra a presión reducida y baja temperatura. Cuando el re-
 siduo así formado se mezcla con éter y se agita, se forman
 5 cristales. Estos se recuperan por filtración, se lavan con
 una pequeña cantidad de éter y después con una pequeña can-
 tidad de éter de petróleo y se secan dando 3,4 g de éster
 (2-isobutiriloxietoxi)metílico de ampicilina, blanco pul-
 verulento, con un punto de fusión de 107-112°C y un rendi-
 miento del 64,0 %.

10 Espectro de absorción infrarrojo:

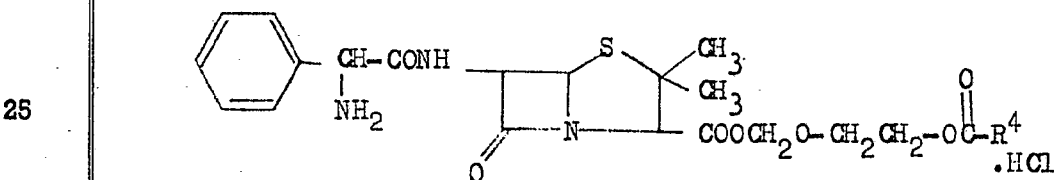
$\nu_{C=O}$: 1780-1730 cm^{-1} ancha (β -lactama, éster),
 1680 cm^{-1} (amida).

Análisis elemental como $C_{23}H_{32}N_3O_7SCl$:

	C %	H %	N %	Cl %
15 Calculado:	52,12	6,09	7,93	6,69
Encontrado:	51,75	6,44	7,67	6,51

EJEMPLOS 17-20

20 Los compuestos de esta invención indicados en la
 siguiente fórmula y en la Tabla IV se preparan también si-
 guiendo un procedimiento casi igual al del Ejemplo 16.



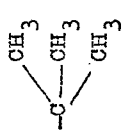
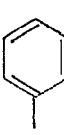
30

403922

403922

TABLA IX

Análisis elemental

Ej. nº	R ⁴ en la fórmula anterior	Punto de fusión (°C)	Calculado			Encontrado		
			C %	H %	N %	C %	H %	N %
17	-CH ₃	106-110	50,25	5,62	8,37	49,78	6,02	8,05
18	-CH ₂ CH ₃	105-110	51,21	5,86	8,14	50,91	6,16	8,11
19		104-108	52,98	6,30	7,72	52,66	6,59	7,43
20		102-108	55,36	5,36	7,45	54,80	5,84	7,37

Cl %

7,00

6,42

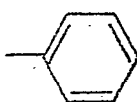
6,33

6,25

403922

TABLA IV

Análisis

Ej. nº	R ⁴ en la fórmula anterior	Punto de fusión (°C)	Calculado			
			C %	H %	N %	Cl %
17	-CH ₃	106--110	50,25	5,62	8,37	7,06
18	-CH ₂ CH ₃	105--110	51,21	5,86	8,14	6,87
19	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{---C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} $	104--108	52,98	6,30	7,72	6,52
20		102--108	55,36	5,36	7,45	6,29

1

5

10

15

20

25

30

403922

403922

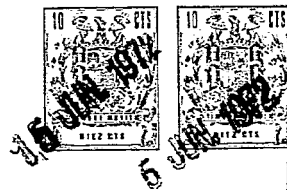


TABLA IV

Análisis elemental

No de ión (C)	Calculado				Encontrado			
	C %	H %	N %	Cl %	C %	H %	N %	Cl %
-110	50,25	5,62	8,37	7,06	49,78	6,02	8,05	7,00
-110	51,21	5,86	8,14	6,87	50,91	6,16	8,11	6,42
-108	52,98	6,30	7,72	6,52	52,66	6,59	7,43	6,33
-108	55,36	5,36	7,45	6,29	54,80	5,84	7,37	6,25

403922



EJEMPLO 21

1

a)-1. En 20 ml de dimetilformamida se suspenden 2,7 g de sal potásica de bencilpenicilina y 226 mg de yoduro sódico y, después de añadir 900 mg de cloruro de metoxicarboniloximetilo agitando a la temperatura ambiente, la reacción se lleva a cabo durante 13 horas a la temperatura ambiente.

5

10

La mezcla de reacción se combina con 50 ml de acetato de etilo y la mezcla se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se añade carbón activo a la mezcla de reacción y se filtra. Concentrando el filtrado así obtenido a presión reducida, se obtienen 2,8 g de una sustancia oleosa amarillenta. La sustancia oleosa se cristaliza en éter y los cristales se recuperan por filtración dando 2,5 g de cristales prismáticos blancos de éster metoxicarboniloximetílico de bencilpenicilina, con un punto de fusión de 99-100°C.

15

Análisis elemental como $C_{19}H_{22}N_2O_7S$:

20

	C %	H %	N %	S %
Calculado:	54,02	5,25	6,63	7,59
Encontrado:	54,15	5,02	6,51	7,38.

25

a)-2. En 30 ml de cloroformo se disuelven 4,5 g del éster metoxicarboniloximetílico de bencilpenicilina preparado anteriormente y después se añade gradualmente a la solución, agitando la mezcla y enfriando con hielo, una solución de cloroformo que contiene 1,47 g de ácido perbenzoico.

30

Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y después con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y a continuación el disolvente se separa por destilación a pre-

403922



1 sión reducida. Se añade éter al residuo así obtenido para
formar cristales que se recuperan por filtración dando
4,25 g de cristales blancos del éster metoxicarboniloximetil-
lico de bencilpenicilinsulfóxido, con un punto de fusión
5 de 105-107°C.

Se confirma que el espectro de absorción infrarrojo
y el espectro de resonancia magnética nuclear coinciden con
los de la estructura.

10 a)-3. A 5 ml de dioxano se añade 1 g del éster metoxi-
carbonilmetílico de bencilpenicilinsulfóxido preparado en
el párrafo anterior, 12,64 mg de piridina y 27,9 mg de áci-
do fenil-dihidrógeno-fosfórico y después la mezcla se ca-
lienta a reflujo durante 8 horas en un baño de aceite.

15 La mezcla de reacción rojiza se destila a presión re-
ducida para separar el disolvente y el residuo se disuelve
en acetato de etilo. La solución se lava bien con agua, se
seca sobre sulfato magnésico anhidro y después se destila a
presión reducida para separar el disolvente. Se añade éter
al residuo así formado para formar cristales, que se recu-
20 peran por filtración dando 600 mg de cristales aciculares
blancos de éster metoxicarboniloximetílico de ácido 7-fenil-
acetamidodesacetoxicefalosporánico, con un punto de fusión
de 152-153°C.

25 Se confirma que el espectro de absorción infrarrojo
y el espectro de resonancia magnética nuclear coinciden con
los de la estructura.

Espectro de resonancia magnética nuclear (solución
en CDCl_3):

30 δ : 2,14 (3H, singlete), 2,98, 3,27, 3,39, 3,68 dia-
grama AB (2H), 3,62 (2H, singlete), 3,83 (3H,

403922



1 singlete), 4,94 (1H, doblete, J = 4,5 Hz), 5,75
 (1H, cuarteto, J = 4,5 Hz, J = 9 Hz), 5,76, 5,85,
 5,87, 5,96 diagrama AB (2H), 6,38 (1H, doblete,
 J = 9 Hz), 7,31 (5H, singlete).

5 Análisis elemental como C₁₉H₂₀N₂O₇S:

	C %	H %	N %
Calculado:	54,28	4,79	6,66
Encontrado:	54,01	4,92	6,41.

[α]_D²⁵ = + 60,9 (c = 1, cloroformo).

10 b) En 33 ml de dicloroetano se disuelven 2,75 g del
 éster metoxicarboniloximetílico del ácido 7-fenilacetamido-
 desacetoxicefalosporánico preparado anteriormente y, después
 de añadir 2,62 g de dimetilanilina y 1,64g de pentacloruro
 de fósforo a la solución a temperaturas inferiores a -10°C,
 15 la mezcla se agita durante 3 horas a temperaturas compendi-
 das entre -10°C y -20°C. Después se añaden a la mezcla 21 ml
 de metanol absoluto a temperaturas inferiores a -15°C, segui-
 do de agitación durante 2 horas a la misma temperatura. Ade-
 más se añaden a la mezcla 4,75 g de dimetilanilina y 1,62 g
 20 de hidrocloruro de cloruro de D(-)-α-fenilglicilo y la mez-
 cla resultante se agita de nuevo durante 2 horas a la misma
 temperatura.

 La mezcla de reacción se combina con solución saturada
 de cloruro sódico, seguido de agitación suficiente y después
 25 la mezcla se deja en reposo para formar una capa de disol-
 vente orgánico y una capa acuosa. Se recupera la capa orgá-
 nica, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se destila a
 presión reducida para separar el disolvente orgánico. El re-
 siduo se disuelve en agua y la solución se lava bien con
 30 acetato de etilo. Después se añade a la solución cloruro só-



1
5
10
15
20
25
30

dico y el precipitado así formado se extrae con diclorometano. El extracto en diclorometano se lava bien con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se trata con carbón activo y se concentra a presión reducida. Añadiendo éter anhidro al concentrado y recuperando el precipitado así formado, se obtienen 2,2 g de un polvo blanco de hidrocloreto de éster metoxicarboniloximetílico de ácido 7-(α -aminofenilacetamido)desacetoxicefalosporánico, con un punto de fusión de 141°C (desc.).

Se confirma que el espectro de absorción infrarrojo y el espectro de resonancia magnética nuclear coinciden con los de la estructura.

Espectro de resonancia magnética nuclear (solución en $CDCl_3$):

δ : 1,12 (3H, singlete), 3,05, 3,36, 3,45, 3,76 diagrama AB (2H), 3,85 (3H, singlete), 5,04 (1H, doblete, $J = 4,8$ Hz), 5,25 (1H, singlete), 5,73 (1H, doblete, $J = 4,8$ Hz), 5,75, 5,85, 5,93, 6,03 diagrama AB (2H), 7,57 (5H, singlete).

Análisis elemental como $C_{19}H_{22}N_3O_7SCl$:

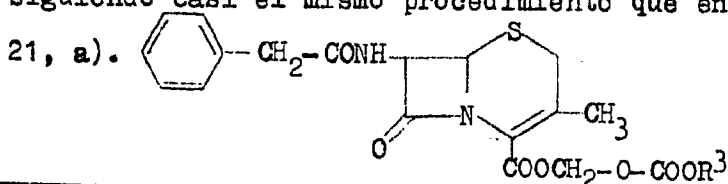
Calculado: N, 8,90 %

Encontrado: N, 8,77 %.

$[\alpha]_D^{25} = + 51,5^\circ$ (c = 1, metanol).

EJEMPLOS 22-24

Los ésteres alcóxicarboniloximetílicos de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico (III) indicados en la siguiente fórmula y en la Tabla V también se preparan siguiendo casi el mismo procedimiento que en el Ejemplo 21, a).



-44-β-ii

403922

403922

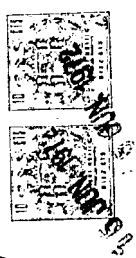


TABLA VI

Ej. nº	R ³ en la fórmula anterior	Punto de fusión °C	[α] _D ²⁰ (c = 1, cloroformo)	Rendimiento, %	Análisis elemental					
					Calculado	Encontrado	Encontrado			
				C %	H %	N %	K %			
22-a)		145	+ 52,5	77,5	56,24	5,40	6,25	56,01	5,62	6,02
23-a)		136	+ 55,5	73	57,13	5,67	6,06	56,95	5,70	5,93
24-a)		135	+ 64,8	72,5	59,74	4,60	5,81	59,57	4,88	5,50

Además, los hidrócloruros de los ésteres alcóxicarboniloximetilílicos de ácido 7-(α-aminofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico indicados en la siguiente fórmula y en la Tabla VI se preparan siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 21-b).

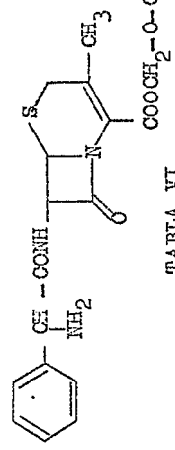
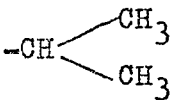
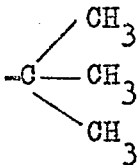
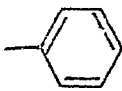


TABLA VI

Ej. nº	R ³	Punto de fusión, °C	[α] _D ²⁰ (c = 1, metanol)	Rendimiento, %	Análisis elemental	
					Calculado	Encontrado
					N %	N %
22-b)		143*	+ 73,5	66,5	8,40	8,09
23-b)		157*	+ 74,7	48	8,18	7,99
24-b)		139*	+ 80	41,5	7,87	7,63

* Se descompone.

TABLA V

Ej. nº	R ³ en la fórmula anterior	Punto de fusión °C	[α] _D ²⁰ (c = 1, cloroformo)	Rendimiento, %
5		145	+ 92,5	77,5
		136	+ 55,5	73
10		135	+ 64,8	72,5

Además, los hidroccloruros de los ésteres alcoxycarboniloxime desacetoxicefalosporánico indicados en la siguiente fórmula y en la T procedimiento que en el Ejemplo 21-b).

15

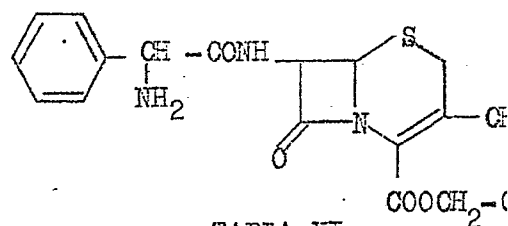
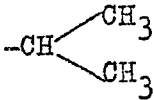
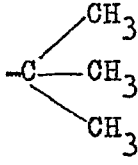
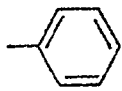


TABLA VI

Ej. nº	R ³	Punto de fusión, °C	[α] _D ²⁰ (c = 1, metanol)	Rendimiento, %
20		143*	+ 73,5	66,5
25		157*	+ 74,7	48
		139*	+ 80	41,5

30

* Se descompone.

13922

403922



TABLA V

Punto de fusión °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1, cloroformo)	Rendimien- to, %	Análisis elemental					
			Calculado			Encontrado		
			C %	H %	N %	C %	H %	N %
45	+ 92,5	77,5	56,24	5,40	6,25	56,01	5,62	6,02
36	+ 55,5	73	57,13	5,67	6,06	56,95	5,70	5,93
35	+ 64,8	72,5	59,74	4,60	5,81	59,57	4,88	5,50

de los ésteres alcóxicarboniloximetílicos de ácido 7-(α -aminofenilacetamido)-
 en la siguiente fórmula y en la Tabla VI se preparan siguiendo el mismo
 (-b).

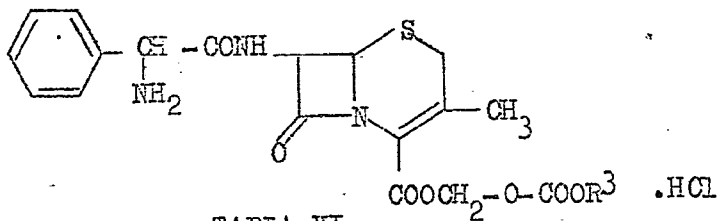


TABLA VI

Punto de fu- sión, °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1, metanol)	Rendimien- to, %	Análisis elemental	
			Calculado N %	Encontrado N %
43*	+ 73,5	66,5	8,40	8,09
57*	+ 74,7	48	8,18	7,99
139*	+ 80	41,5	7,87	7,63

403922

15



1

EJEMPLO 25

5

a)-1. En 20 ml de cloroformo se disuelven 5,8 g de éster ciclohexiloxicarboniloximetílico de bencilpenicilina y después se añade gradualmente una solución de cloroformo que contiene 1,63 g de ácido perbenzoico, agitando y enfriando con hielo. Una vez terminada la reacción, la mezcla se trata como en el Ejemplo 21, a)-2 para dar 5,8 g de cristales prismáticos blancos de éster ciclohexiloxicarboniloximetílico de bencilpenicilinsulfóxido.

10

Se confirma que el espectro de resonancia magnética nuclear y el espectro de absorción infrarrojo coinciden con los de la estructura.

El punto de fusión del producto es de 128°C.

Análisis elemental como C₂₄H₃₀N₂O₈S:

15

	C %	H %	N %
Calculado :	56,90	5,97	5,53
Encontrado:	56,77	6,20	5,31

20

a)-2. Se calienta a reflujo durante 8 horas en un baño de aceite una mezcla de 5,5 g del éster ciclohexiloxicarboniloximetílico de bencilpenicilinsulfóxido antes preparado, 60 mg de piridina y 132 mg de ácido fenil-dihidrógeno-fosfórico.

25

Una vez terminada la reacción, el disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo formado se disuelve en acetato de etilo. La solución se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y después con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y luego se concentra a presión reducida. Se añade éter al residuo así formado y los cristales formados se recuperan por filtración para dar 3,6 g de cristales blancos de éster ciclohexiloxi-

30

403922



1 oxicarboniloximetílico de ácido 7-fenilacetamidodesaceto-
xicefalosporánico.

5 Se confirma que el espectro de absorción infra-
roja y el espectro de resonancia magnética nuclear coinci-
den con los de la estructura.

El punto de fusión del producto es de 161°C.

$[\alpha]_D^{20} = +49,6$ (c = 1, cloroformo).

Análisis elemental como $C_{24}H_{28}N_2O_7S$:

	C %	H %	N %
10 Calculado :	59,00	5,78	5,73
Encontrado:	58,72	5,99	5,48

15 b) A 20 ml de dicloroetano se añaden 2 g de éster
ciclohexiloxicarboniloximetílico de ácido 7-fenilacetamido-
desacetoxicefalosporánico y después de añadir a la mezcla
1,64 g de dimetilanilina y luego 943 mg de pentacloruro de
fósforo, a temperaturas inferiores a -20°C, la mezcla resul-
tante se agita durante 2 horas y 40 minutos a temperaturas
de -10° a -20°C. Después se añaden a la mezcla 13 ml de me-
tanol a una temperatura inferior a -20°C, seguido de agita-
ción durante 2 horas a una temperatura comprendida entre
-10°C y -20°C. Después se añaden a la mezcla 1,015 g de
hidrocloruro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo y la mezcla
se agita de nuevo durante 2 horas a temperaturas comprendi-
das entre -10°C y -20°C.

25 La mezcla de reacción se combina con solución acuosa
saturada de cloruro sódico y después de sacudir bien la
mezcla, se deja en reposo. La capa de disolvente orgánico
así formada se separa y destila a presión reducida para eli-
minar el disolvente orgánico. El residuo se disuelve en agua
30 y la solución se lava bien con acetato de etilo y después

403922



1 con éter y se mezcla con cloruro sódico. El precipitado
así formado se extrae con diclorometano y el extracto en
diclorometano se lava con solución acuosa saturada de clo-
5 ruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se
concentra a presión reducida. Añadiendo éter anhidro al
concentrado y recuperando el precipitado así formado, se
obtienen 1,3 g de un polvo blanco de hidrocloreto de éster
ciclohexiloxicarboniloximetílico de ácido 7-(α -aminofenil-
10 acetamido)desacetoxicefalosporánico, con un punto de fusión
de 148°C (desc.).

$$[\alpha]_D^{20} = +78,0 \quad (c = 1, \text{ metanol})$$

Análisis elemental como $C_{24}H_{30}N_3O_7 \cdot SCl$:

Calculado : N, 7,78 %

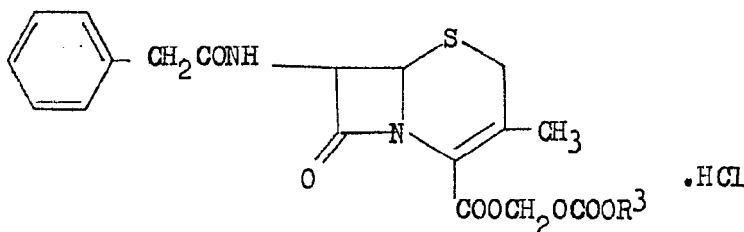
Encontrado: N, 7,50 %

15

EJEMPLOS 26-28

También los ésteres alcóxicarboniloximetílicos
de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico (III)
indicados en la Tabla VII se preparan siguiendo el proce-
20 dimiento del Ejemplo 25-a).

20



30



1

TABLA VII

Ej. nº	R ³	Punto de fusión, °C	[α] _D ²⁰ (C=1, cloroformo)	Rendimiento %	Análisis elemental					
					Calculado			Encontrado		
					C %	H %	N %	C %	H %	N %
26-a)	-C ₂ H ₅	159	+54,7	45	55,80	5,15	6,51	55,57	5,33	6,45
27-a)	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	133	+52,5	71	56,24	5,40	6,25	55,98	5,71	6,03
28-a)	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-	+41,5	40	57,13	5,67	6,06	56,85	5,91	5,88

Además, los hidroclozuros de los ésteres alcoxycarboniloximetilicos de ácido 7-(α-aminofenil)acetamido)desacetoxicefalosporánico (V) indicados en la Tabla VIII se preparan también siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 25-b).

10

TABLA VIII

Ej. nº	R ³	Punto de fusión, °C	[α] _D ²⁰ (C=1, metanol)	Rendimiento, %	Análisis elemental	
					Calculado	Encontrado
					N %	N %
26-b)	-C ₂ H ₅	138 st	+73,1	60,5	8,65	8,79
27-b)	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	134 st	+73,9	71,5	8,40	8,68
28-b)	-(CH ₂) ₃ CH ₃	145 st	+74,1	63	8,18	8,52

st Se descompone.

15

20

25

30

TABLA VII

Ej. nº	R ³	Punto de fusión, °C	$[\alpha]_D^{20}$ (C=1, cloroformo)	Rendimiento %	$\frac{C\%}{G\%}$
26-a)	-C ₂ H ₅	159	+54,7	45	55,80
27-a)	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	133	+52,5	71	56,24
28-a)	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-	+41,5	40	57,13

Además, los hidrocloruros de los ésteres alcoxycarboniloximado)desacetoxicefalosporánico (V) indicados en la Tabla VIII se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 25-b).

TABLA VIII

Ej. nº	R ³	Punto de fusión, °C	$[\alpha]_D^{20}$ (C=1, metanol)	Rendimiento, %
26-b)	-C ₂ H ₅	138 ^{xi}	+73,1	60,5
27-b)	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	134 ^{xi}	+73,9	71,5
28-b)	-(CH ₂) ₃ CH ₃	145 ^{xi}	+74,1	63

^{xi} Se descompone.

403922

- 48 -

- 48 - Bii

403922

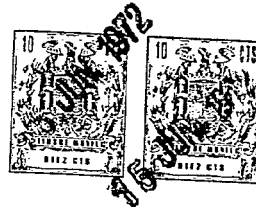


TABLA VII

$\frac{20}{D}$ ($C=1$, cloroformo)	Rendimiento %	Análisis elemental					
		Calculado			Encontrado		
		C %	H %	N %	C %	H %	N %
-54,7	45	55,80	5,15	6,51	55,57	5,33	6,45
-52,5	71	56,24	5,40	6,25	55,98	5,71	6,03
-41,5	40	57,13	5,67	6,06	56,85	5,91	5,88

de los ésteres alcóxicarboniloximetílicos de ácido 7-(α -aminofenilacetamido) indicados en la Tabla VIII se preparan también siguiendo el mismo procedi-

TABLA VIII

$[\alpha]_D^{20}$ ($C=1$, metanol)	Rendimiento, %	Análisis elemental	
		Calculado	Encontrado
		N %	N %
+73,1	60,5	8,65	8,79
+73,9	71,5	8,40	8,68
+74,1	63	8,18	8,52

403922



1

EJEMPLO 29

5

a) En 100 ml de dimetilformamida se suspenden 19,5 g de sal potásica de bencilpenicilina y, después de añadir 8,0 g de cloruro de acetoxietoximetilo y después 5,25 g de bicarbonato potásico, la mezcla se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente.

10

La mezcla de reacción se combina con 200 ml de acetato de etilo y la solución se lava dos veces con 200 ml de agua cada vez y después dos veces con 100 ml cada vez de solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico. La capa de acetato de etilo se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se destila a presión reducida y baja temperatura para separar el disolvente y dar 11,0 g de éster (2-acetoxietoxi)metílico de bencilpenicilina.

15

b) En 50 ml de cloroformo se disuelven 9,0 g del éster (2-acetoxietoxi)metílico de bencilpenicilina preparado en el párrafo anterior y, después de añadir gradualmente una solución clorofórmica que contiene 2,76 g de ácido perbenzoico a la solución agitada y enfriada con hielo, la mezcla se agita de nuevo durante 10 minutos a la temperatura ambiente.

20

25

La mezcla de reacción se lava dos veces con solución acuosa de bicarbonato sódico y después dos veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después el disolvente se separa por destilación para dar 9,15 g de cristales de éster (2-acetoxietoxi)metílico de bencilpenicilinsulfóxido, con un punto de fusión de 97-99°C. El rendimiento del producto es del 98 %.

30

c) En 25 ml de dioxano anhidro se disuelven 4,66 g del éster (2-acetoxietoxi)metílico de bencilpenicilinsulfó-



1 xido preparado anteriormente y, después de añadir 122 mg
 de monohidrato de ácido fenil-dihidrógeno-fosfórico y 0,057
 ml de piridina, la mezcla se calienta a reflujo durante 5 ho-
 5 ras. El disolvente se separa de la mezcla de reacción por
 destilación a presión reducida, el residuo se disuelve en
 benceno y la solución se aplica a una columna cromatográfi-
 ca de gel de sílice y se desarrolla empleando una mezcla 5:1
 en volumen de benceno y acetato de etilo como eluyente.

10 Separando por destilación el disolvente del eflu-
 yente a presión reducida, se obtienen 2,6 g de cristales
 blancos de éster (2-acetoxietoxi)metílico de ácido 7-fenil-
 acetamidodesacetoxicefalosporánico, con un punto de fusión
 de 123-125°C y un rendimiento del 58 %.

15 Se confirma que el espectro de absorción infrarro-
 jo y el espectro de resonancia magnética nuclear coinciden
 con los de la estructura.

$$[\alpha]_D^{20} = +44,5 \quad (c = 1, \text{cloroformo}).$$

Análisis elemental como $C_{21}H_{24}N_2O_7S$:

	C %	H %	N %
20 Calculado :	56,24	5,39	6,25
Encontrado:	56,33	5,16	6,37

25 d) En 12 ml de diclorometano se disuelven 1,12 g
 del éster (2-acetoxietoxi)metílico de ácido 7-fenilacetami-
 dodesacetoxicefalosporánico, y después de añadir a la solu-
 ción 0,9 ml de N,N-dimetilanilina y después 575 mg de pen-
 tacloruro de fósforo mientras se enfría a temperaturas infe-
 riores a -20°C, la mezcla resultante se agita durante 2 ho-
 ras a temperaturas comprendidas entre -15°C y -5°C. Des-
 30 pués de añadir 7,5 ml de metanol a la mezcla de reacción



1972

1 a una temperatura inferior a -20°C , la mezcla se agita du-
 rante $1\frac{1}{2}$ horas a temperaturas de -15° a -20°C . Además se
 añaden a la mezcla 1,6 ml de dimetilnilina y 625 mg de
 5 hidrocioruro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo y la mezcla
 resultante se deja en reposo durante la noche a -20°C .

La mezcla de reacción se combina con solución acu-
 sa saturada de cloruro sódico seguido de agitación suficien-
 te y después se deja en reposo. La capa de disolvente orgá-
 nico así formada se separa, se lava dos veces con solución
 10 acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato
 magnésico anhidro y se destila a presión reducida para eli-
 minar el disolvente. El residuo así formado se disuelve en
 agua y la solución se lava dos veces con acetato de etilo.
 Después se añade cloruro sódico a la solución y el material
 15 oleoso así formado se extrae con diclorometano. El extrao-
 to se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente
 se separa por destilación a presión reducida. Se añade
 éter al residuo y el polvo blanco así precipitado se recu-
 20 pera por filtración dando 0,90 g de hidrocioruro de éster
 (2-acetoxietoxi)metílico de ácido 7-(α -aminofenilacetami-
 do)desacetoxicefalosporánico, con un rendimiento del 72 %.

$[\alpha]_D^{20} = +42,2$ (c = 1, metanol).

Análisis elemental como $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7\text{SCL}$:

	C %	H %	N %
25 Calculado :	50,45	5,24	8,40
Encontrado:	50,69	5,29	8,25

EJEMPLO 30

a) En 20 ml de dimetilformamida se suspenden 3,72 g
 30 de sal potásica de bencilpenicilina y, después de añadir

403922 15



1

1,23 g de cloruro de tero-butoximetilo y luego 0,5 g de bicarbonato potásico a la suspensión, la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente.

5

La mezcla de reacción se combina con 50 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 50 ml de agua cada vez y después dos veces con 25 ml cada vez de solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico. La solución en acetato de etilo se seca sobre sulfato magnésico anhidro.

10

Después el disolvente se destila a presión reducida y baja temperatura y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 2,5 g de éster tero-butoximetílico de bencilpenicilina.

15

b) En 50 ml de cloroformo se disuelven 8,4 g del éster tero-butoximetílico de bencilpenicilina así preparado y, después de añadir gradualmente a la solución otra solución conteniendo 2,76 g de ácido perbenzoico, la mezcla se agita de nuevo durante 10 minutos a la temperatura ambiente.

20

Tratando entonces la mezcla de reacción como en el Ejemplo 29-b), se obtienen 8,44 g de cristales de éster tero-butoximetílico de bencilpenicilinsulfóxido, con un punto de fusión de 106-108°C y un rendimiento del 97 %.

25

c) En 25 ml de dioxano anhidro se disuelven 4,36 g del éster tero-butoximetílico de bencilpenicilinsulfóxido preparado anteriormente y, después de añadir a la solución 122 mg de monohidrato de ácido fenil-dihidrógeno-fosfórico y 0,057 ml de piridina, la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas. Tratando la mezcla de reacción como en el Ejemplo 29-c), se obtienen 1,25 g de cristales blancos de éster tero-butoximetílico de ácido 7-fenilacetamidodesaceto

30



1 xicefalosporánico con un punto de fusión de 137-138°C y un
rendimiento del 30 %.

$$[\alpha]_D^{20} = +43,0 \quad (c = 1, \text{ cloroformo}).$$

Análisis elemental como C₂₁H₂₆N₂O₅S:

5		C %	H %	N %
	Calculado :	60,27	6,26	6,69
	Encontrado:	60,18	6,31	6,76

d) En 12 ml de dicloroetano se disuelven 1,04 g del
 10 éster terc-butoximetílico de ácido 7-fenilacetamidodesaceto
 xicefalosporánico preparado anteriormente y, después de aña
 dir a la solución 0,9 ml de N,N-dimetilanilina y luego
 575 mg de pentacloruro de fósforo, enfriando a temperaturas
 inferiores a -20°C, la mezcla se agita durante 2 horas a
 temperaturas de -15° a -5°C. La mezcla de reacción se combi-
 15 na con 7,5 ml de metanol y se agita de nuevo durante 1½ ho-
 ras a temperaturas comprendidas entre -15°C y -20°C. Des-
 pués de añadir 1,6 ml de N,N-dimetilanilina y 625 mg de hi
 drocloruro de cloruro de D(-)-α-fenilglicilo, la mezcla re-
 sultante se deja en reposo durante la noche a -20°C.

20 A continuación, tratando la mezcla de reacción co-
 mo en el Ejemplo 29-d), se obtienen 0,81 g de un polvo blan
 co de hidrocioruro de éster terc-butoximetílico de ácido
 7-(α-aminofenilacetamido)desacetoxicefalosporánico, con un
 25 rendimiento del 69 %.

$$[\alpha]_D^{20} = +56,8 \quad (c = 1, \text{ metanol}).$$

Análisis elemental como C₂₁H₂₈N₃O₅SCl:

30		C %	H %	N %
	Calculado :	53,67	6,01	8,94
	Encontrado:	53,83	6,10	9,11

403922 15



1

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

5

10

15

20

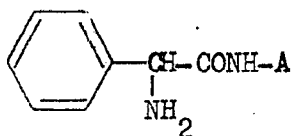
25

30

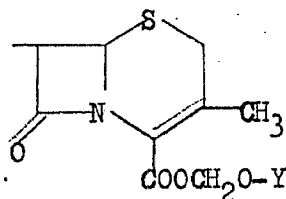
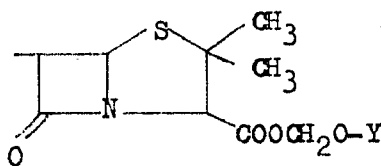


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de derivados de ésteres oximéticos de ácido 6-(α-aminofenilacetamido)penicilánico o de ácido 7-(α-aminofenilacetamido)-desacetoxicefalosporánico, representados por la fórmula general:



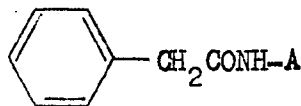
donde A representa:



donde Y representa R² o -C(=O)-O-R^3 donde, además, R² representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo alcanoil(inferior) oxietilo y R³ representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo o un grupo bencilo; o sales de adición con ácidos de los mismos, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar el éster oximético del ácido 6-fenilacetamidopenicilánico o del ácido 7-fenilace-

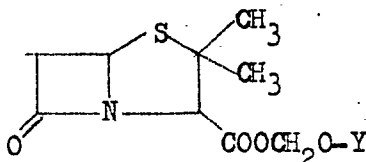


1 tamidodesacetoxicefalosporánico representados por la fórmula general



10 donde A es el definido anteriormente, con un haluro de fósforo para formar un compuesto iminohaluro, hacer reaccionar el compuesto iminohaluro así obtenido y un alcohol inferior para formar un compuesto iminoéter, hacer reaccionar el compuesto iminoéter e hidrocloreuro de cloruro de fenilglicilo para formar un compuesto de adición y tratar el compuesto de adición con agua o un alcohol.

15 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que A en la fórmula general indicada en dicha reivindicación es



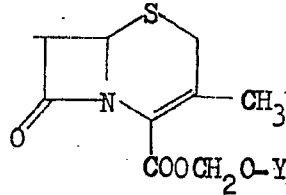
25 donde Y representa R² o $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-O-R}^3$, donde R² representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo alcanoil(inferior) oxietilo y R³ representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo o un grupo bencilo.

30 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que A es

Handwritten signature or initials.



1



5

donde Y representa R² o $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-O-R}^3$, donde R² representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo alcanoil(inferior)oxi- etilo y R³ representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo o un grupo bencilo.

10

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE ESTERES OXIMETILICOS.

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de cincuenta y - siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 junio 1.972

BERNARDO UNGRIA

20

25

30