

F.C. 4-VIII-75

414015



P.- 54.477
B 26548
Case P.C. (Ph)
5231/5231A
LH(SDG).- Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de PFIZER INC

entidad norteamericana

Int. Cl. ² : <u>C07D//A61K</u>

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR MONOESTERES DE
 α -CARBOXIBENCILPENICILINA" (Clase Internacional)

414805

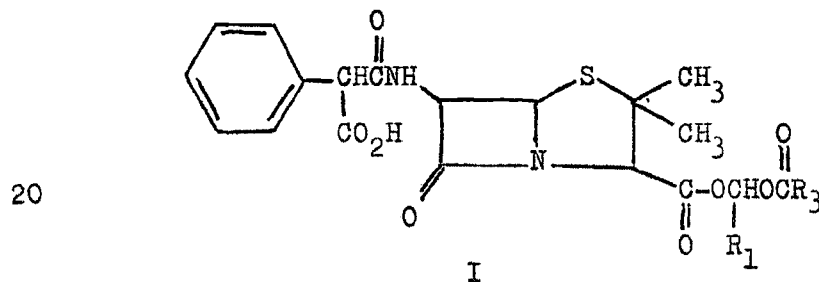
414805



Esta invención se refiere a una serie de nuevos mono- y diésteres de α -carboxibencilpenicilina que tienen, sorprendentemente, un alto poder antibacteriano por administración oral.

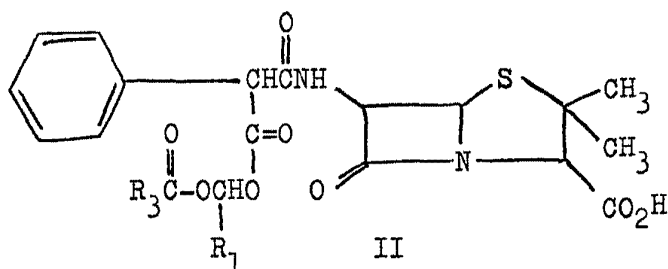
5 Los esfuerzos para mejorar la eficiencia oral de la α -carboxibencilpenicilina han dado por resultado la preparación de una diversidad de derivados de éster. La Memoria Descriptiva de la Patente de los Países Bajos 69,00135, publicada el 8 de junio de 1969, describe va-
 10 rios ésteres de monoaril α -carboxibencilpenicilina. La Patente Británica 1.138.745, concedida el 1 de enero de 1969, describe diésteres de α -carboxibencilpenicilina, con inclusión del bis(acetoximetil)éster.

15 Los nuevos mono- y diésteres de α -carboxibencilpenicilina antibacterianos de esta invención se representan por las fórmulas:



414805

414805



y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas,
en las que:

R_1 se selecciona del grupo constituido por:

- 10
- (1) hidrógeno,
 - (2) alcoholo, alcoxialcoholo y alcoholtilcoalcoholo, cada uno de los cuales contiene hasta 6 átomos de carbono,
 - (3) cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono, y
 - 15 (4) fenilalcoholo y fenilalcoholo mono- y disustituido en el que dicho sustituyente se selecciona del grupo constituido por alcoholo que contiene hasta 3 átomos de carbono, cloro, bromo, flúor y alcoxi y alcoholtilo, cada uno de los cuales contiene hasta 2 átomos
 - 20 de carbono y dicho alcoholo contiene de 1 a 3 átomos de carbono; y

R_3 se selecciona del grupo constituido por:

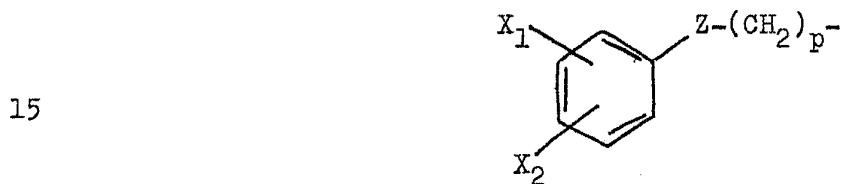
- 25
- (1) alcoholo de hasta 6 átomos de carbono,
 - (2) cicloalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono,

414805

414805



- 5 (3) fenilo, fenilalcohilo y fenilo y fenilalcohilo mono- y disustituidos en los que dicha porción alcohilo se compone de 1 a 3 átomos de carbono y dichos sustituyentes se seleccionan, cada uno, del grupo constituido por cloro, bromo, flúor, alcoxi y alcohiltio, teniendo cada uno hasta 2 átomos de carbono, alcanoilamino y alcohilo, conteniendo cada uno hasta 3 átomos de carbono, trifluorometilo y N,N-di-(n-propil)-sulfamilo,
- 10 (4) fenilheteroalcohilo y fenilheteroalcohilo sustituido de la fórmula:

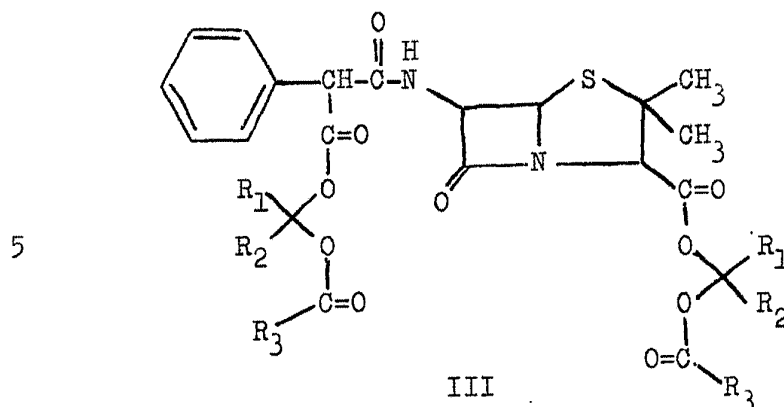


20 donde los sustituyentes X₁ y X₂ se seleccionan cada uno del grupo constituido por hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alcohilo que contiene hasta 3 átomos de carbono y alcoxi y alcohiltio cada uno de los cuales tiene hasta 2 átomos de carbono, Z se selecciona del grupo constituido por O y S, y p es un número entero comprendido entre 1 y 3;

25 y

414805

414802



10 donde R_1 y R_2 , cuando se consideran separadamente, se seleccionan, cada uno, del grupo constituido por:

- 15 (1) hidrógeno, con tal que, cuando uno de dichos sustituyentes R_1 y R_2 es hidrógeno, el otro es un miembro seleccionado del grupo constituido por alcohol, alcohalcohol y alcoholalcohol, conteniendo cada uno hasta 6 átomos de carbono, cicloalcohol de 3 a 6 átomos de carbono, fenilalcohol y fenilalcohol mono- y disustituido en el que dicho sustituyente se selecciona del grupo
- 20 constituido por alcohol que contiene hasta 3 átomos de carbono, cloro, bromo, flúor y alcoxi y alcoholitio cada uno de los cuales contiene hasta 2 átomos de carbono y dicho alcohol contiene de 1 a 3 átomos de carbono,
- 25

414805

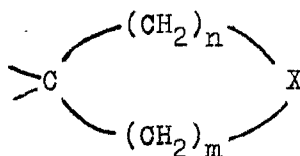
414805



- (2) alcoholo, alcoxialcoholo y alcoholtioalcoholo, cada uno de los cuales contiene hasta 6 átomos de carbono,
- (3) cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono,
- 5 (4) fenilalcoholo y fenilalcoholo mono- y disustituido donde dicho sustituyente se selecciona del grupo constituido por alcoholo que contiene hasta 3 átomos de carbono, cloro, bromo, flúor y alcoxi y alcoholtio, cada uno de los cuales contiene hasta 2 átomos de carbono y dicho alcoholo contiene de 1 a 3 átomos de carbono;
- 10

R_1 y R_2 , cuando se consideran junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un sistema de anillo de la fórmula:

15



donde X se selecciona del grupo constituido por CH_2 , O y S, y n y m son, cada uno de ellos, números enteros comprendidos entre 1 y 3; y

20

R_3 se selecciona del grupo constituido por:

- (1) alcoholo de hasta 6 átomos de carbono,
- (2) cicloalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono,
- 25 (3) fenilo, fenilalcoholo y fenilo y fenilalco-

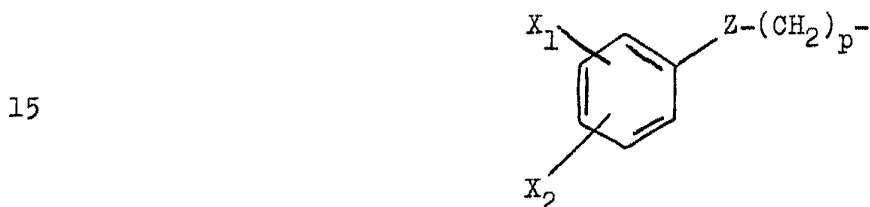
414805

4148005



5 hila mono- y disustituídos donde dicha por-
ción de alcohol se compone de 1 a 3 átomos
de carbono y dichos sustituyentes se selec-
cionan, cada uno, del grupo constituido por
cloro, bromo, flúor, alcoxi y alcoholtilio,
cada uno de los cuales tiene hasta 2 átomos
de carbono, alcanoilamino y alcohol, cada
uno de los cuales contiene hasta 3 átomos
de carbono, trifluorometilo y N,N-di(n-prop-
10 pil)-sulfamilo,

(4) fenilheteroalcohol y fenilheteroalcohol
sustituído de la fórmula:



20 donde los sustituyentes, X_1 y X_2 , se selec-
cionan, cada uno de ellos, del grupo consti-
tuido por hidrógeno, cloro, bromo, flúor,
alcohol que contiene hasta 3 átomos de car-
bono y alcoxi y alcoholtilio cada uno de los
cuales contiene hasta 2 átomos de carbono,
Z se selecciona del grupo constituido por
25 O y S, y p es un entero comprendido entre

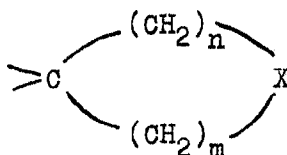
414805

441488025



1 y 3.

De interés particular, debido a su actividad anti-bacteriana, son monoésteres de las fórmulas I y II donde R_1 es hidrogeno o metilo y R_3 es alcoholo que contiene hasta 6 átomos de carbono y diésteres de la fórmula III donde R_1 es hidrógeno o metilo y R_2 se selecciona del grupo constituido por alcoholo de hasta 6 átomos de carbono; R_1 y R_2 , cuando se consideran junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de la fórmula:

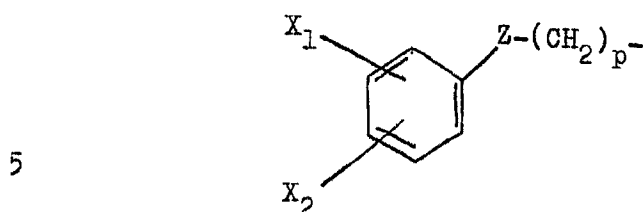


donde X es CH_2 , n es 1, y m es un entero comprendido entre 1 y 3; R_3 se selecciona del grupo constituido por alcoholo de hasta 6 átomos de carbono; cicloalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono; fenilo, fenilalcoholo y fenilo y fenilalcoholo mono-y disustituidos en los que dicha porción de alcoholo está constituida por 1 a 3 átomos de carbono y dichos sustituyentes se seleccionan, cada uno, del grupo constituido por cloro, flúor, bromo, alcoxi y alcoholitio cada uno de los cuales tiene hasta 2 átomos de carbono, alcancoilamino y alcoholo cada uno de los cuales contiene hasta 3 átomos de carbono, trifluorometilo y N,N-di-(n-propil)-sulfamilo; y fenilheteroalcoholo y

414805 414805

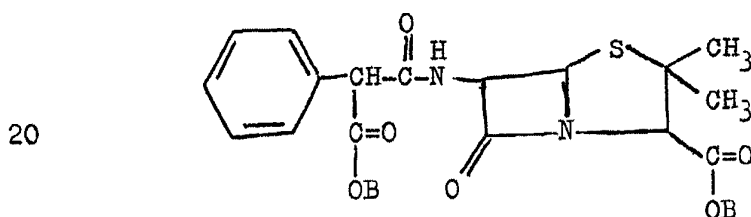


fenilheteroalcohilo sustituido de la fórmula:



10 donde los sustituyentes, X_1 y X_2 , se seleccionan, cada uno, del grupo constituido por hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alcoholo que contiene hasta 3 átomos de carbono y alcoxi y alcoholitio cada uno de los cuales contiene hasta 2 átomos de carbono, Z se selecciona del grupo constituido por O y S, y p es un entero comprendido entre 1 y 3.

15 De acuerdo con el procedimiento empleado para la preparación de los nuevos monoésteres de esta invención, una disal de α -carboxibencilpenicilina de la fórmula:



25 se pone en contacto con un haluro de α -aciloxialcoholo de la fórmula $R_3CO_2CHR_1-Hal$, donde R_1 y R_3 son como se ha definido previamente, B es sodio, potasio, litio o

414805

414805



una alcohol(inferior)-amina terciaria, y Hal representa un halógeno, esto es, cloro o bromo.

La reacción antes citada se lleva a cabo normalmente en un disolvente inerte en las condiciones de reacción tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o hexametilfosforamida. En la práctica, el haluro de α -aciloxialcoholo se añade, preferiblemente gota a gota, a una solución o suspensión de las sales del diácido, α -carboxibencilpenicilina. Se añade un mol del haluro de α -aciloxialcoholo por mol de penicilina, pero en ciertos casos puede ser ventajoso emplear tanto como un exceso del 10-20%. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas de 0-50°C. El tiempo de reacción variará de acuerdo con la concentración, la temperatura empleada y la reactividad de los materiales de partida apropiados. Normalmente, el período de reacción estará comprendido en cualquier punto entre 1 y 20 horas.

Una vez terminada la reacción, el producto deseado se aísla por medios clásicos tales como diluir primero con un disolvente inmiscible en agua tal como acetato de etilo, seguido por tratamiento con agua o con una solución acuosa de bicarbonato. La fase acuosa se extrae varias veces con un disolvente inmiscible en agua seguido por la acidificación de la solución acuosa a pH 4 y extracción del producto con disolventes tales como aceta-

414805



to de etilo, benceno o cloruro de metileno.

En muchas de las preparaciones en las que se se-
para un material sólido, a menudo cristalino, del disol-
vente de extracción, el sólido resulta estar constituido
5 predominantemente por uno de los dos isómeros posicio-
nales posibles, esto es, éster del grupo 3- ó α -carboxi.
Dicho isómero puede purificarse por recristalización re-
petida en un disolvente adecuado hasta alcanzar un pun-
to de fusión constante. El otro isómero, el que está
10 presente en menor cantidad en el material sólido aisla-
do originalmente, es el producto predominante en las
aguas madres. Puede recuperarse de las mismas por méto-
dos conocidos por los expertos en la técnica, como por
ejemplo, la evaporación de las aguas madres y recrista-
15 lización repetida del residuo hasta alcanzar un produc-
to de punto de fusión constante.

Las mezclas de productos que son aceites excluyen
el empleo de la recristalización para separar los isóme-
ros deseados. En dichos casos, los isómeros pueden sepa-
20 rarse por cromatografía en columna utilizando Florisil
lavada con ácido.

Alternativamente, la diferencia en la acidez de
los dos monoésteres permite la separación de dicha mez-
cla por extracción del monoéster más ácido a partir de
25 un disolvente inmiscible en agua en un tampón básico

414805



acuoso. En la práctica, la mezcla de monoésteres en un disolvente tal como cloruro de metileno o benceno se pone en contacto inicialmente con un tampón acuoso de pH 7,5, se separa el tampón y se lleva a cabo una determinación por cromatografía en capa fina sobre la capa tampón separada. Se emplean sucesivamente tampones más básicos hasta que se determina un pH óptimo para tal monoéster particular. Experimentalmente, el tampón que contiene el monoéster más ácido se acidifica a pH 4 y se extrae con un disolvente inmiscible en agua tal como acetato de etilo. La capa orgánica se seca luego sobre un agente secador adecuado y se concentra a vacío o bien puede convertirse directamente el producto en una sal apropiada, utilizando una base tal como N-etilpiperidina.

Aunque dichas mezclas pueden separarse por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por razones prácticas es ventajoso utilizar dichas mezclas tales como se aíslan de la reacción, ya que ambos monoésteres de α -carboxibencilpenicilina exhiben el mismo tipo de actividad, esto es, actividad antibacteriana.

Como el aislamiento de monoésteres de fórmula I, preparados por el procedimiento arriba descrito, requiere la separación del isómero de fórmula II, dicho procedimiento, por razones de economía y conveniencia, no es la ruta preferida para la preparación de estos agentes.

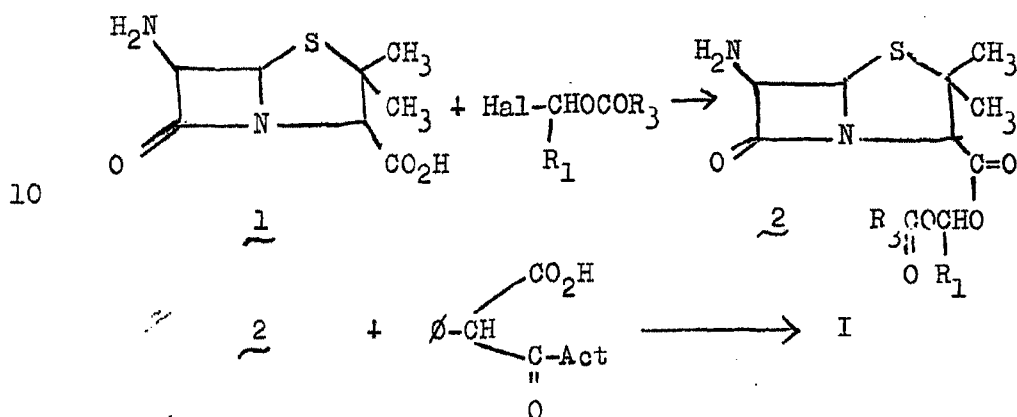
414805



Se emplean varios esquemas de síntesis alternativos e inequívocos. Los que se refieren a la preparación de monoésteres de fórmula I son como sigue:

Esquema A

5



La alcoholilación del ácido 6-aminopenicilánico comercialmente asequible (1) con un haluro de α -aciloxialcoholo, $\text{Hal}-\underset{\text{R}_1}{\text{CHOCOR}_3}$, donde R_1 , R_3 y Hal son como se ha

20 descrito previamente, se lleva a cabo en un disolvente aprótico inerte en las condiciones de reacción tal como dimetilformamida o acetona en presencia de una alcohol (inferior)amina terciaria tal como trietilamina.

25 En la práctica, una suspensión de 6-APA en el disolvente a la temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se pone en contacto con al menos una cantidad

414805



equimolecular de la amina terciaria y tanto como un ex-
ceso del 50%, y se agita la mezcla durante 30-60 minutos.
Se añade rápidamente el haluro de α -aciloxialcoholo y
se agita de nuevo la mezcla, también a la temperatura
5 ambiente, durante 4-12 horas. Se añade un disolvente in-
miscible con el agua tal como acetato de etilo hasta al-
canzar el punto de enturbiamiento y se filtra la amina
terciaria.H.Hal. La mezcla se trata luego con agua, se
separa y se seca la capa orgánica y, por último, se re-
duce en volumen. El éster de 6-APA (2) se almacena mejor
10 para su empleo ulterior en forma de sal, preferiblemente
la sal del ácido p-toluenosulfónico, preparada tratando
la capa orgánica de acetato de etilo concentrada con una
solución que contiene una cantidad equimolecular de áci-
do p-toluenosulfónico en el mismo disolvente.
15

El éster (2) se convierte en el producto deseado,
I, por acilación con una forma activada de ácido fenil-
malónico $\text{OCH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CO-Act}$, donde -Act representa un clo-
ruro, anhídrido, o éster de p-nitrofenilo. La forma ac-
20 tivada preferida, por razones de economía y facilidad
de preparación, es el mono-cloruro de ácido.

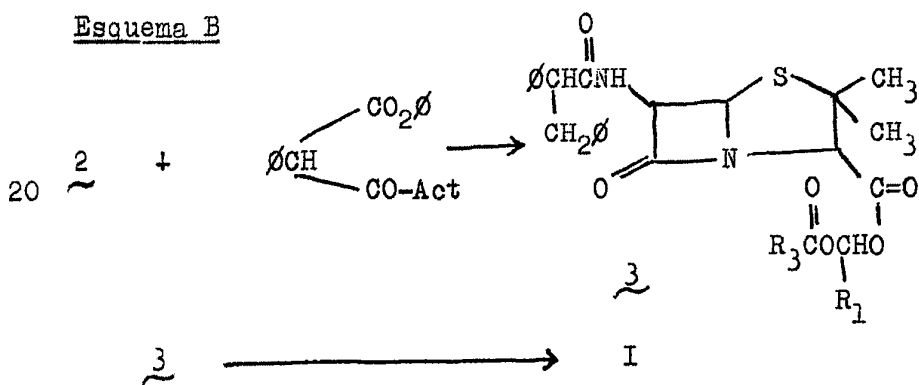
Dicha reacción se efectúa del mejor modo en un sis-
tema de disolvente heterogéneo que emplea agua y un di-
solvente inerte inmiscible con el agua tal como éter iso-
propílico o benceno. En la práctica, una suspensión de
25

414805



1 mol del éster de 6-APA (2) suspendida en la mezcla de disolvente, y enfriada en un baño de hielo, se trata con 1 mol del cloruro de ácido del ácido fenilmalónico, mientras que se añade simultáneamente una solución saturada de bicarbonato sódico a un ritmo tal que se mantiene un pH de 5,5-6,5. Después de la adición, que requiere 15-20 minutos, se deja en agitación la mezcla de reacción a las temperaturas del baño de hielo durante 15-20 minutos adicionales y luego a la temperatura ambiente durante 2-4 horas. Se ajusta el pH a 5,5 y la capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío hasta sequedad. El producto crudo se disuelve en éter dietílico y se trata con una cantidad equimolar de 2-etilhexanoato sódico disuelto en acetona, seguido por filtración de la sal sódica precipitada de I.

El segundo esquema, Esquema B, es como sigue:



El esquema arriba descrito es una modificación del esquema A y se sirve del empleo de un éster del áci-

414805



do fenilmalónico activado. La forma activada preferida de dicho éster es, también en este caso, el cloruro de ácido.

5 La condensación de 2 con el cloruro de ácido se efectúa de modo similar al utilizado en el esquema A con respecto a la relación de materias de partida, disolvente, temperatura y tiempos. Una vez terminada la reacción, sin embargo, se ajusta el pH a 7 y la capa orgánica se separa y se seca sobre sulfato sódico, seguido por separación del disolvente a presión reducida.

10 La separación del grupo fenilo protector del grupo α -carboxi de 3 se efectúa por hidrólisis alcalina a pH 9.

15 Experimentalmente, una solución o suspensión parcial de 3 en un disolvente inerte adecuado tal como tetrahidrofurano, acetona o dimetilformamida se trata con un tampón de borato que proporciona un pH de 9-9,5. Cuando se ha completado la hidrólisis, la mezcla de reacción se trata con un disolvente inmiscible en agua tal como éter dietílico y el pH de la capa acuosa se ajusta a 20 5-5,5. La capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida a sequedad o, alternativamente, puede tratarse con una solución en acetona o acetato de etilo de N-etilpiperidina o 2-etilhexanoato sódico, y filtrarse 25 la sal resultante correspondiente.

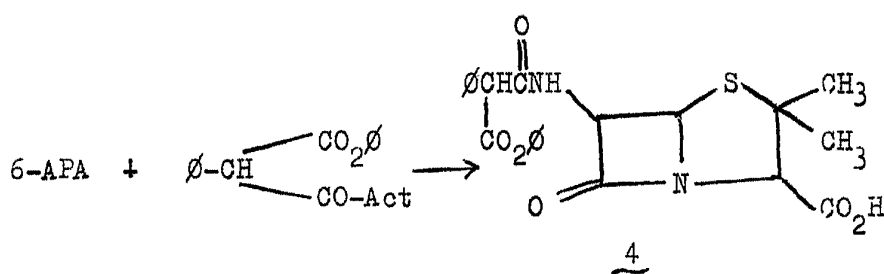
414805



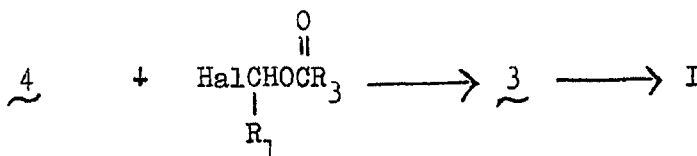
El tercer esquema, Esquema C, que conduce a los productos de la presente invención comprende la ruta siguiente para llevar a los compuestos de fórmula I:

Esquema C

5



10



La acilación de 6-APA (1) con el éster monofenílico de un ácido fenilmalónico activado tal como el cloruro de ácido da por resultado la formación del éster fenílico de α -carboxibencilpenicilina (4), y se describe en la Patente Británica 1.004.670 y en la Patente de Africa del Sur 67/6472. Aunque el éster fenílico del ácido fenilmalónico es la especie preferida para ambos esquemas B y C antes descritos, puede emplearse cualquier éster arílico con resultados comparables.

La alcoholación de 4 con el haluro de α -aciloxialcoholo requerido que conduce a 3 se efectúa en un disolvente inerte en las condiciones de reacción tal como di-

414805



metilformamida, benceno o sulfóxido de dimetilo. La sal de 4 puede generarse in situ empleando una base, p.ej., hidruro de sodio, metóxido de sodio o una alcohol(inferior)amina terciaria tal como trietilamina. Alternativamente, la sal puede prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica y aislarse antes de su empleo en dicha reacción.

En general, un mol de sal se hace reaccionar con al menos un mol de haluro con tanto como un exceso del 50%. Se emplean temperaturas de reacción ambientes, con períodos de reacción de 2-24 horas. El aislamiento del producto deseado, 3, se lleva a cabo convenientemente por hidrólisis de la mezcla de reacción seguida por extracción con un disolvente inmiscible en agua tal como cloruro de metileno, benceno o acetato de etilo. El disolvente orgánico se separa, se seca y se expulsa a vacío para proporcionar el producto deseado.

La hidrólisis de los ésteres fenílicos o arílicos del compuesto 3 que conduce a los productos de la presente invención de fórmula I se lleva a cabo utilizando, preferiblemente, un tampón de borato de pH 9-9,5, como se ha indicado previamente para el esquema B.

Los reactivos de partida apropiados empleados para la síntesis de monoésteres de fórmula I en los esquemas A, B y C, o bien son productos químicos comerciales o

414805

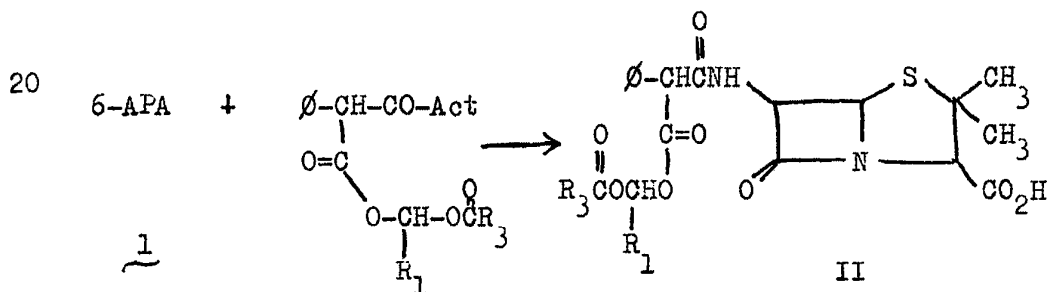


pueden ser preparados fácilmente por los expertos en la técnica. La α -carboxibencilpenicilina disódica es comercialmente asequible, mientras que los procedimientos para la preparación del diácido libre y de otras sales se describen en la Patente de EE.UU. 3.142.673.

Los haluros de α -aciloxialcoholo antes mencionados, $R_3CO_2CHR_1-Hal$, se sintetizan a partir del haluro de ácido correspondiente (R_3COHal) y del aldehído apropiado (R_1CHO) de acuerdo con los métodos que han sido publicados por Ulich y otros, *J. Am. Chem. Soc.*, 43 660 (1921) y Euranto y otros, *Acta. Chem. Scand.*, 20, 1273 (1966). El mono-cloruro de ácido del ácido y los ésteres del mismo se describen en la Patente de EE.UU. 3.282.926.

Un camino alternativo conducente a los compuestos monoéster buscados de fórmula II, esquema D, se ilustra como sigue:

Esquema D



25 La acilación del ácido 6-aminopenicilánico (1),

414805



utilizando una forma activada de un éster apropiado del ácido renilmalónico en el que R_1 y R_3 son como se ha indicado previamente y la activación (-Act) puede impartirse mediante un anhídrido mixto, un éster p-nitrofenílico o, preferi-
5 blemente, el cloruro de ácido, conduce directamente a los productos de la presente invención.

La reacción antes descrita se efectúa poniendo en contacto 1 y el éster activado forzosamente sustituido en cantidades equimolares en un disolvente constituido por
10 agua y un disolvente inerte inmisible en agua a las temperaturas del baño de hielo. En algunos casos, es ventajoso emplear tanto como un exceso de 20-40% de dicho éster. En la práctica, una suspensión de 1 en el sistema disolvente heterogéneo mixto que comprende agua y disolventes in-
15 miscibles tales como éter isopropílico o benceno se trata con una solución en éter isopropílico del cloruro de ácido requerido mientras que se añade simultáneamente solución saturada de bicarbonato sódico a un ritmo tal que el pH se
20 mantiene aproximadamente a 5,5-6,5.

Dicha adición, que requiere 10-20 minutos, va seguida de un período de agitación adicional de 20 minutos a las temperaturas del baño de hielo y 2-5 horas a la temperatura ambiente. Se ajusta el pH a 5,5 y la capa orgánica se separa y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente
25 puede concentrarse a vacío para proporcionar el ácido libre

414805



o bien, empleando la base apropiada, se pueden preparar sales.

El éster fenilmalónico activado requerido que se emplea en la reacción arriba descrita puede sintetizarse por alcoholación de la sal del ácido fenilmalónico con el haluro de α -aciloxialcoholo apropiado de acuerdo con los métodos indicados por Wagner y Zook, "Synthetic Organic Chemistry", ("Química Orgánica Sintética"), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1956, pág. 484, seguido por activación como se indica en la Patente de EE.UU. 3.282.926.

Como se ha indicado previamente, una propiedad característica de los compuestos acídicos de la presente invención de fórmulas I y II es su aptitud para formar sales metálicas básicas. Los congéneres ácidos de la presente invención se convierten en sales básicas por la interacción de dicho ácido con una base apropiada en un medio acuoso o no-acuoso. Tales reactivos básicos empleados adecuadamente en la preparación de dichas sales pueden variar en naturaleza, entendiéndose que se consideran bases tales como aminas orgánicas, amoníaco, hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, hidruros y alcóxidos de metales alcalinos, así como hidróxidos, hidruros, alcóxidos y carbonatos de metales alcalino-térreos. Representativos de tales bases son amoníaco, aminas primarias tales como n-propilamina, n-butilamina, anilina, ciclohexilamina, bencilamina, p-to-

414805



luidina, etilamina, octilamina, aminas terciarias tales como dietilanilina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y 1,5-diazabicyclo-(4,3,0)-5-noneno; hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico, etóxido de sodio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidruro de calcio e hidróxido de bario.

De una manera análoga el tratamiento de las sales básicas con una solución ácida acuosa, p.ej., un ácido mono-, di- o tribásico, da por resultado la regeneración de la forma de ácido libre. Tales conversiones se llevan a cabo de la mejor manera lo más rápidamente posible y en condiciones de temperatura y por un método dictados por la estabilidad de dichos productos ácidos. Los ácidos así generados pueden reconvertirse en la misma o en una sal básica diferente.

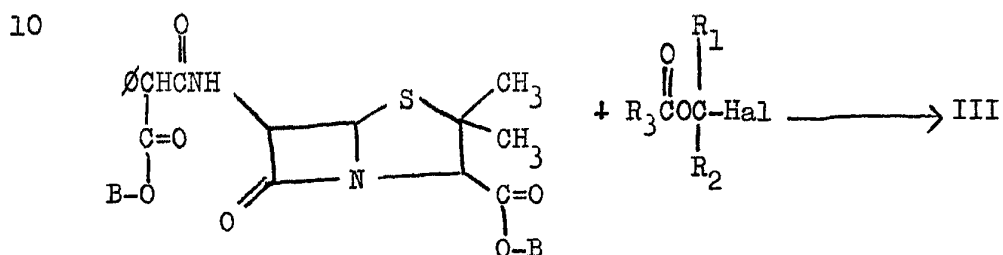
En la utilización de la actividad quimioterápica de los compuestos de la presente invención que forman sales básicas, se prefiere, por supuesto, emplear sales farmacéuticamente aceptables. Aun cuando la insolubilidad en agua, alta toxicidad, o carencia de naturaleza cristalina pueden hacer algunas especies de sal inadecuadas o menos deseables para uso como tales en una aplicación farmacéutica dada, las sales insolubles en agua o tóxicas se pueden convertir en los ácidos correspondientes por descomposición de las sales como se describe arriba, o alternativamente

414805



se pueden convertir en cualquier sal básica deseada farmacéuticamente aceptable. Las citadas sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas en las que el catión es amonio, sodio o potasio.

5 Los nuevos diésteres de α -carboxibencilpenicilina antibacterianos de fórmula III se preparan convenientemente por alcoholación de la disal de α -carboxibencilpenicilina como sigue:



15 donde R_1 , R_2 , R_3 , B y Hal son como se ha descrito previamente.

La reacción antes citada se lleva a cabo normalmente en un disolvente inerte en las condiciones de reacción tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o hexametilfosforamida. En la práctica, se añade el haluro de α -aciloxialcoholo, preferiblemente gota a gota, a una solución o suspensión de las sales del diácido, α -carboxibencilpenicilina. Se añaden al menos dos moles del haluro de α -aciloxialcoholo por mol de penicilina, pero en ciertos casos puede ser ventajoso emplear tanto co-

20

25



414805

mo un exceso del 50%. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas de 0 a 50°C, con un campo preferido de 20-30°C. El tiempo de reacción variará de acuerdo con la temperatura empleada y la reactividad de los materiales de partida apropiados. Normalmente, el período de reacción tendrá cualquier valor comprendido entre 1 y 20 horas.

Una vez terminada la reacción, el producto deseado se aísla por medios clásicos tales como diluir primero con un disolvente inmiscible en agua tal como benceno, éter o acetato de etilo seguido por varios lavados con agua. La separación del disolvente seco, preferiblemente a vacío, proporciona el producto, generalmente en un estado de pureza crudo. La purificación ulterior del producto deseado se consigue por técnicas de recristalización convencionales o por medio de separación cromatográfica sobre Florisil lavado con ácido o gel de sílice desactivado. En muchos casos, los productos purificados de esta invención son sólidos amorfos o aceites viscosos.

Las dos materias de partida principales para esta reacción, a saber, las sales de la α -carboxibencilpenicilina y los haluros de α -aciloxialcoholo, o bien son asequibles en el comercio o pueden ser sintetizados fácilmente por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la α -carboxibencilpenicilina disódica es comercialmente asequible, en tanto que los procedimientos para la preparación del diáci-

414805



do libre y otras sales son bien conocidos en la técnica química anterior, como se describe en la Patente de EE. UU. 3.142.673. Los haluros de α -aciloxialcoholo antes mencionados se preparan fácilmente a partir de reactivos orgánicos comunes empleando procedimientos clásicos, p. ej., los haluros de alcoholo deseados, $R_3CO_2CR_1R_2-Hal$, pueden sintetizarse a partir de los correspondientes cloruros de ácido (R_3COCl) y aldehidos o cetonas (R_1R_2CO) de acuerdo con los procedimientos generales de Ulich y otros, J. Am. Chem. Soc., 43, 660 (1921), y Euranto y otros, Acta. Chem. Scand., 20, 1273 (1966).

Los ésteres de la presente invención se convierten por métodos conocidos en el ácido correspondiente, como, por ejemplo, por tratamiento ácido suave o enzimáticamente con una esterasa tal como homogeneizado de hígado.

Los productos valiosos de esta invención son notablemente efectivos para tratar varias infecciones gram-positivas y gram-negativas susceptibles en animales, con inclusión del hombre. Para este fin, pueden emplearse los materiales puros o mezclas de los mismos con otros antibióticos. Dichos materiales pueden administrarse solos o en combinación con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración seleccionada y de la técnica farmacéutica clásica. Por ejemplo, pueden administrarse oralmente en forma de tabletas que contienen

414805



tales excipientes como almidón, lactosa, ciertos tipos de arcilla, etc., o en cápsulas solos o en mezcla con los mismos o equivalentes excipientes. Pueden administrarse también oralmente en forma de elixires o suspensiones orales que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, o inyectarse parenteralmente, esto es, por ejemplo, por vía intramuscular o subcutánea. Para administración parenteral se utilizan del mejor modo en forma de una solución no acuosa estéril tal como aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón, aceite de cacahuete, maíz, sésamo) y otros vehículos no acuosos que no interferirán con la eficiencia terapéutica de la preparación y son no-tóxicos en el volumen o proporción utilizada (glicerina, propilén glicol, sorbita). Adicionalmente, pueden producirse ventajosamente composiciones adecuadas para preparación repentina de soluciones antes de su administración. Tales composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo, propilén glicol, carbonato de dietilo, glicerina, sorbita, etc.; agentes tampón, así como anestésicos locales y sales inorgánicas que proporcionan propiedades farmacológicas deseables.

Los niveles de dosificación oral y parenteral para los compuestos descritos en esta memoria son, en general, del orden de hasta 200 mg/kg y 100 mg/kg de peso corpóreo por día, respectivamente.

414805



Muchos de los compuestos de ésteres de penicilina de esta invención exhiben absorción mejorada en la administración oral, en comparación con la absorción encontrada en el caso de las formas de ácido libre o de sal de metal alcalino correspondientes. Por tanto, representan formas de dosificación convenientes y efectivas de α -carboxibencilpenicilina.

Adicionalmente, muchos de los ésteres descritos en esta memoria, si bien son inactivos o de actividad relativamente baja contra organismos gram-negativos per se, se metabolizan en el ácido fundamental, esto es, la α -carboxibencilpenicilina, cuando se inyectan parenteralmente en el cuerpo del animal, con inclusión de los seres humanos. El ritmo de conversión metabólica de tales ésteres en el ácido fundamental equivale a tal nivel que se produce una concentración efectiva y prolongada del ácido fundamental en el cuerpo del animal. De hecho, tales ésteres actúan como fuentes de depósito para el ácido fundamental. Especialmente útiles a este respecto son aquellos compuestos de fórmulas I y II en los que R_1 es hidrógeno o metilo y R_3 es metilo o *t*-butilo, y aquéllos de fórmula III en los que R_1 es hidrógeno y metilo, R_2 es alcoholilo que contiene hasta 6 átomos de carbono y R_3 es alcoholilo de hasta 6 átomos de carbono.

A continuación se presenta un ejemplo de los espec-



tros antimicrobianos de un tal éster de α -carboxibencilpenicilina de fórmula III contra Staphylococcus aureus y Escherichia coli. Los ensayos se realizaron en condiciones normalizadas en las que un caldo nutriente que contenía diversas concentraciones del material a ensayar se sembró con el organismo particular especificado, y se observó y registró la concentración mínima (MIC) a la cual dejó de producirse el cultivo de cada organismo. La benzilpenicilina (sal potásica), cuando se ensayó así, dió valores de 0,156 y mayor de 100 frente a S. aureus y E. coli, respectivamente.

(Tabla I)

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>S. aureus</u>	<u>E. coli</u>
H	CH ₃	CH ₃	0,49	100
α -carboxibencilpenicilina			1,25	25

La Tabla II presenta datos in vivo para el mismo éster en ratones (vías de administración, PO = oral, y SC = subcutánea). Los valores se obtienen en condiciones normalizadas. El procedimiento comprende la producción de una infección experimental aguda con E. coli 266 en ratones por inoculación intraperitoneal de los ratones con un cultivo normalizado (10^{-6}) de E. coli 266 suspendido en mucina gástrica de cerdo al 5%. El compuesto de ensayo se administra a los ratones infectados por un régimen de

414805



dosificación múltiple en el que la primera dosis se administra 0,5 horas después de la inoculación y se repite 4, 24 y 48 horas más tarde. Posteriormente se determina el porcentaje de ratones supervivientes.

5 (Tabla II. Datos in vivo frente a E. coli 266 en ratones)

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Dosis mg/kg</u>	<u>% Supervivientes</u>
H	CH ₃	CH ₃	PO	50	90
H	CH ₃	CH ₃	PO	200	100
10 H	CH ₃	CH ₃	SC	50	100
H	CH ₃	CH ₃	SC	200	80

Los ejemplos que siguen se dan únicamente a fines de ilustración, no debiendo interpretarse como limitaciones de esta invención, siendo posibles muchas modificaciones de la misma sin desviarse del espíritu o alcance de la invención.

EJEMPLO I

α -Carboxibencilpenicilina, bis(α -acetoxietil)éster

A 25 ml de dimetilformamida contenida en un matraz de 100 ml de tres bocas, se añaden, en atmósfera de nitrógeno, 5,0 g (0,0119 moles) de α -carboxibencilpenicilina disódica seguida después de 30 minutos por la adición gota a gota de 2,82 g (0,0238 moles) de acetato de α -cloroetilo. La mezcla de reacción resultante se mantiene en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Se



añaden 100 mililitros de acetato de etilo y se lava la fase orgánica con 6 porciones de 100 ml de agua. Se separa la capa de acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío para dar un aceite viscoso, en cantidad de 3,05 g.

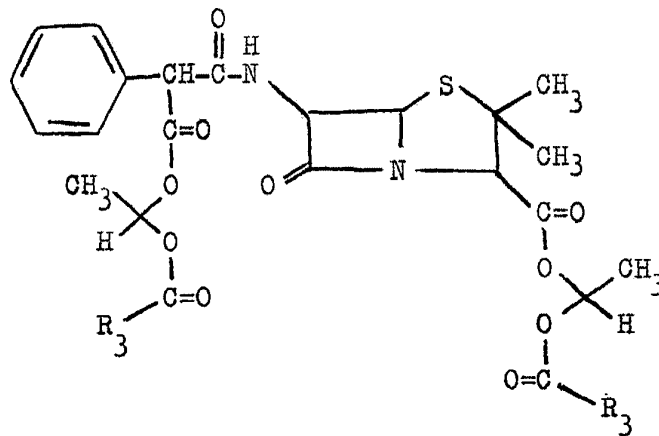
El producto crudo anterior se purifica por cromatografía sobre 300 ml de Florisil lavado con ácido. La primera fracción, constituida por 250 ml de eluato, se concentra a vacío para dar el producto en forma de un aceite viscoso.

EJEMPLO II

Se repite el procedimiento del Ejemplo I, utilizando los reactivos de partida apropiados, para proporcionar los siguientes productos:

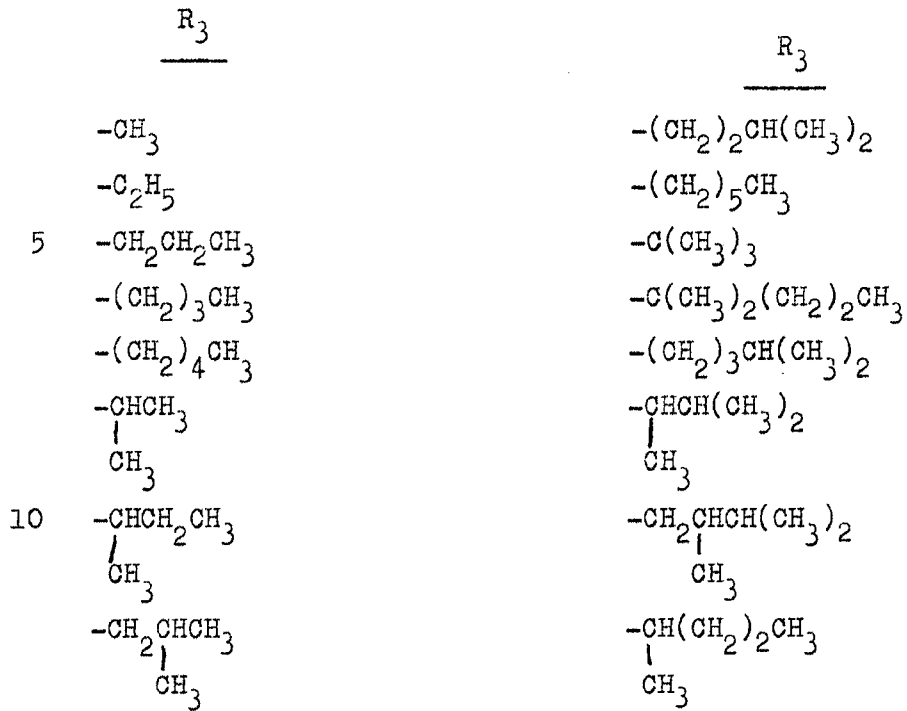
15

20



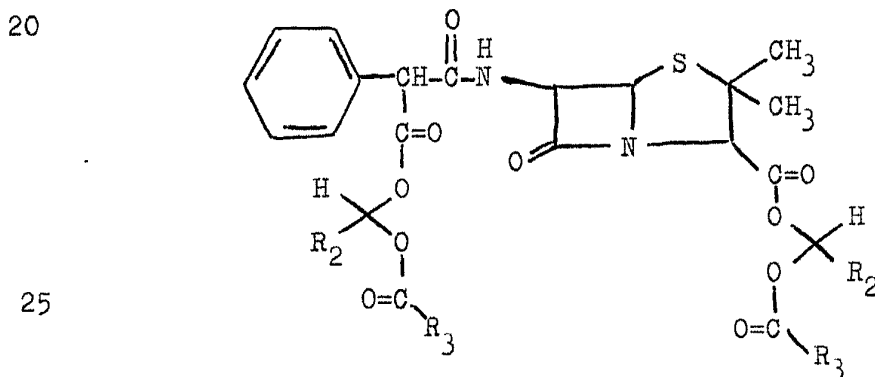
25

414805



EJEMPLO III

15 Se repite el procedimiento del Ejemplo I, utilizando los materiales de partida requeridos, para proporcionar los siguientes compuestos:



414805



	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅
5	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCHCH ₃ CH ₃
	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ O(CH ₂) ₃ CH ₃
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
10	-CHCH ₃ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅
	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ SCH ₃
	-CH(CH ₂) ₂ CH ₃	-CHCH ₂ SCHCH ₃ CH ₃ CH ₃
15	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ S(CH ₂) ₃ CH ₃
	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ SCH ₃
	-CH(CH ₂) ₃ CH ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ OCH ₃
20	-CHCH ₂ CH ₃ C ₂ H ₅ CH ₃	-CHCH ₂ OC ₂ H ₅ CH ₃

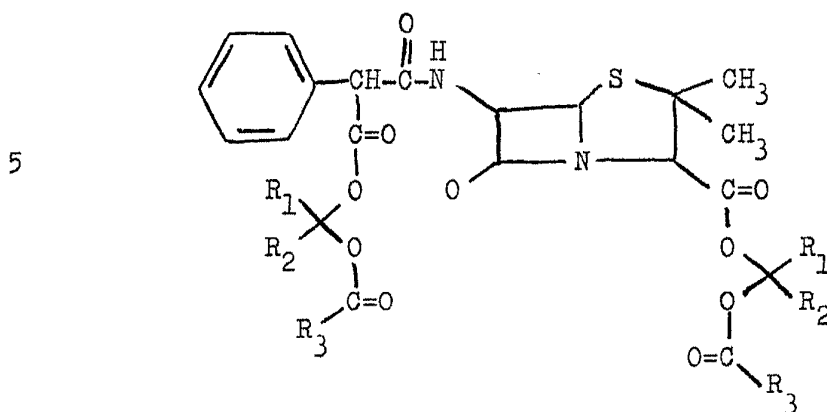
EJEMPLO IV

Se repite el procedimiento del Ejemplo I, utilizando los materiales de partida adecuadamente sustituidos, para proporcionar los siguientes ésteres de α-carboxiben-

414805



cilpenicilina:



10

	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -
	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	(CH ₃) ₂ CH-
15	CH ₃ -	(CH ₃) ₂ CH-	(CH ₃) ₂ CH-
	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -
	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
	C ₂ H ₅	CH ₃ -	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -
	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
20	CH ₃ CH ₂ CH-	CH ₃ -	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ -
	CH ₃ (CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -
	CH ₃ (CH ₂) ₅ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	(CH ₃) ₃ C-
	CH ₃ CHCH ₂ CH-	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -
25	CH ₃ CH ₃ CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₅ -

414805



EJEMPLO V

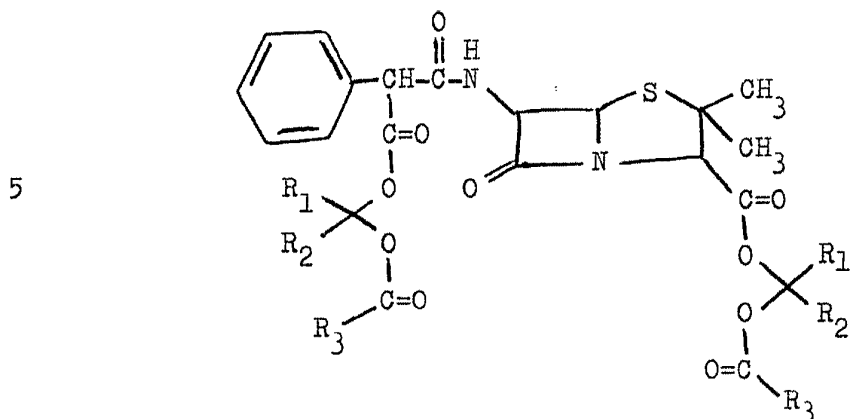
α -Carboxibencilpenicilina, bis(1-acetoxi-1-ciclohexiletil)éster

A una suspensión de 4,22 g (0,01 mol) de α -carboxi-
5 bencilpenicilina disódica en 30 ml de dimetilformamida
seca se añaden 4,09 g (0,02 moles) de acetato de 1-cloro-
1-ciclohexiletilo. La mezcla de reacción resultante se
mantiene en agitación a la temperatura ambiente durante
6 horas, después de lo cual se trata con 120 ml de aceta-
10 to de etilo, y la capa de acetato de etilo se lava repe-
tidamente con porciones de 150 ml de agua. La fase orgá-
nica se separa luego, se seca sobre sulfato sódico y se
concentra a vacío para dar un residuo aceitoso. El pro-
ducto deseado se purifica separando por cromatografía el
15 material crudo en una columna de Florisil lavado con áci-
do.

EJEMPLO VI

Partiendo de los reactivos apropiados y siguiendo
el procedimiento del Ejemplo V, se preparan los siguien-
20 tes compuestos del mismo género:

414805



10

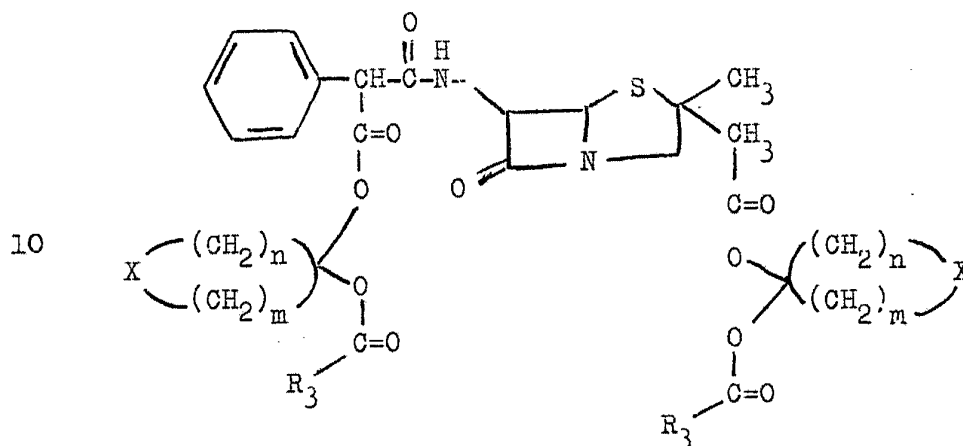
	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	ciclopropilo	metilo	ciclopropilo
	ciclopropilo	etilo	metilo
	ciclopropilo	metilo	ciclohexilo
15	ciclobutilo	n-butilo	iso-propilo
	ciclobutilo	n-propilo	ciclopropilo
	ciclopentilo	metilo	etilo
	ciclopentilo	n-hexilo	metilo
	ciclohexilo	tert-butilo	ciclopentilo
20	ciclohexilo	metilo	metilo
	cicloheptilo	etilo	ciclopentilo
	4-metilciclohexilo	metilo	sec-butilo
	ciclopropilo	iso-propilo	ciclopropilo
	ciclooctilo	metilo	metilo
25	ciclooctilo	metilo	ciclopropilo



EJEMPLO VII

De nuevo, utilizando el procedimiento del Ejemplo V y los materiales de partida apropiados, se sintetizan los productos siguientes:

5



	<u>X</u>	<u>n</u>	<u>m</u>	<u>R₃</u>
15	CH ₂	1	2	-CH ₃
	CH ₂	2	2	-CH(CH ₃) ₂
	CH ₂	2	3	-C ₂ H ₅
	CH ₂	3	3	-CHCH ₂ CH ₃
20				CH ₃
	O	1	3	-(CH ₂) ₄ CH ₃
	O	2	2	-(CH ₂) ₂ CH ₃
	S	2	2	-CH(C ₂ H ₅) ₂
	S	3	3	-C(CH ₃) ₃
25	S	2	3	-CH ₃

414805



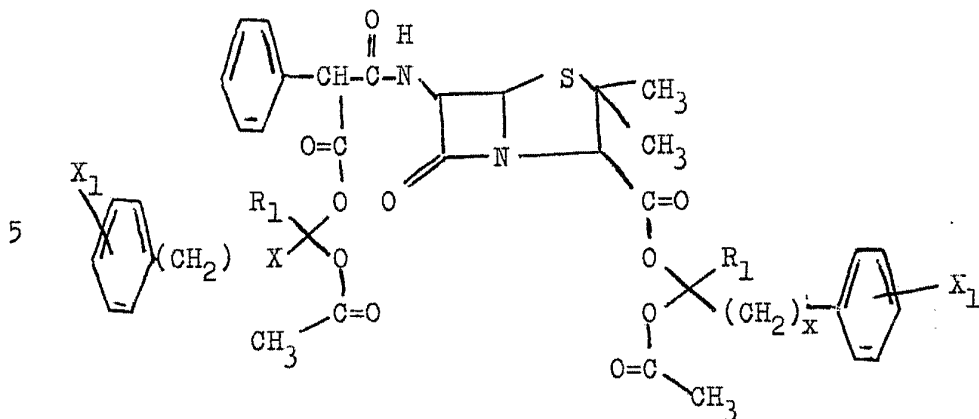
<u>X</u>	<u>n</u>	<u>m</u>	<u>R₃</u>
0	3	2	-CH ₃
CH ₂	1	2	-(CH ₂) ₂ CH ₃
CH ₂	1	2	C(CH ₃) ₃
CH ₂	1	1	(CH ₂) ₄ CH ₃
5 CH ₂	1	1	CH ₂ CH(C ₂ H ₅)CH ₃
CH ₂	1	3	CH ₃
CH ₂	1	2	C ₂ H ₅

EJEMPLO VIII

A 35 ml de dimetilformamida seca contenida en un
 10 matraz de tres bocas de 100 ml y mantenida en atmósfera
 de nitrógeno, se añaden 8,44 g (0,02 moles) de α -carboxi-
 bencilpenicilina disódica seguido, al cabo de 20 minutos,
 por la adición de 5,20 g (0,04 moles) de benzoato de 2-
 cloro-2-fenetilo. La mezcla de reacción se mantiene en
 15 agitación a la temperatura ambiente durante 6 horas, des-
 pués de lo cual se trata con 110 ml de acetato de etilo.
 La capa de acetato de etilo se lava varias veces con agua,
 se separa y se seca. La separación del disolvente, a va-
 cío, y el tratamiento cromatográfico del residuo sobre
 20 300 ml de Florisil lavado con ácido proporciona el produc-
 to deseado.

EJEMPLO IX

Se sigue el procedimiento del Ejemplo VIII,
 utilizando los materiales de partida apropiados, para pro-
 25 porcionar los compuestos siguientes:



	R_1	x	X_1
10	H	1	4-CH ₃
	H	1	3-C ₂ H ₅
	H	2	2,4-Cl ₂
	CH ₃	1	3,4-F ₂
	CH ₃	2	3-CH ₃ ,4-Cl
15	CH ₃	3	4-OCH ₃
	C ₂ H ₅	1	2,4-(OCH ₃) ₂
	C ₂ H ₅	3	4-SC ₂ H ₅
	n-C ₃ H ₇	3	4-Br
	n-C ₃ H ₇	1	3-F,4-Cl
20	n-C ₃ H ₇	2	4-CH ₂ CH ₂ CH ₃
	sec-C ₄ H ₉	1	2,4-F ₂
	n-C ₆ H ₁₁	2	3-OC ₂ H ₅

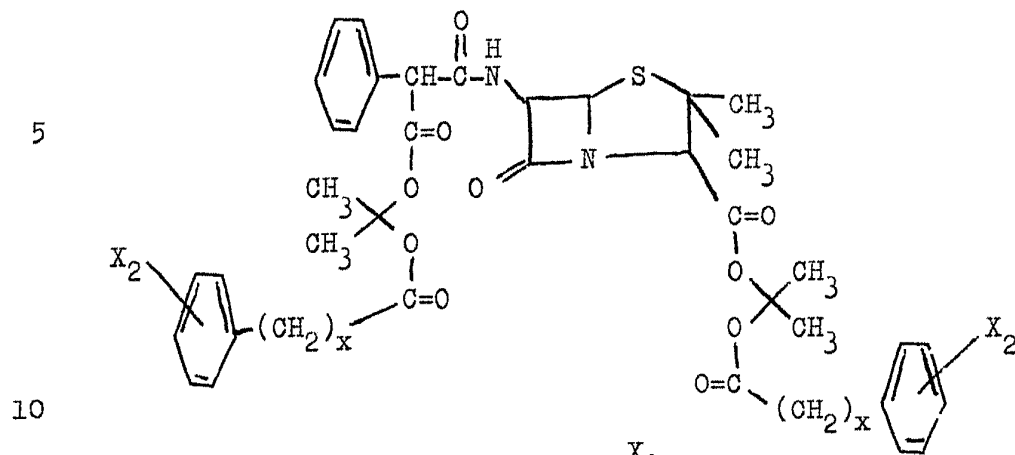
EJEMPLO X

De nuevo, empleando los procedimientos de Ejemplo VIII y utilizando los materiales de partida apropiados,

414805



se sintetizan los ésteres siguientes:



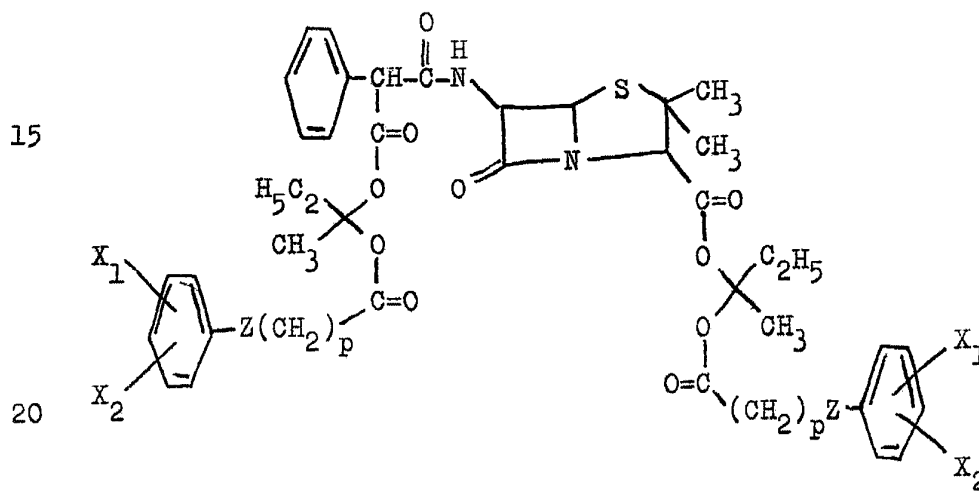
	<u>x</u>	<u>X₂</u>
	0	2-CH ₃
	0	2-C ₂ H ₅
	0	3-Cl, 4-CH ₃
15	1	4-Cl
	1	2, 4-Cl ₂
	1	2, 4-F ₂
	1	4-Br
	1	3-CF ₃
20	2	4-CF ₃
	2	4-Cl
	2	3, 5-(OCH ₃) ₂
	2	2, 4-(OCH ₃) ₂
	2	4-SC ₂ H ₅
25	2	3-NHCOCH ₃



	<u>X</u>	<u>X₂</u>
	0	4-NHCOCH ₃
	0	4-SO ₂ N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
	0	4-CF ₃
5	3	4-F
	3	4-SCH ₃

EJEMPLO XI

Se repite nuevamente el procedimiento del Ejemplo VIII, utilizando cantidades equivalentes de materiales de
 10 partida adecuadamente sustituidos, para producir los compuestos siguientes:



	<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>Z</u>	<u>P</u>
	H	4-CH ₃	0	1
	H	4-Cl	0	1
25	H	4-OCH ₃	0	2

414805



	<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>Z</u>	<u>P</u>
	2-Cl	4-Cl	O	1
	H	4-Br	S	1
	2-Cl	4-Cl	S	1
5	3-Cl	5-Cl	O	2
	2-OCH ₃	3-OCH ₃	O	1
	2-F	4-F	O	2
	H	4-SCH ₃	S	1
	H	4-C ₂ H ₅	O	2
10	H	4-Br	O	3
	2-Cl	4-Cl	O	3
	3-CH ₃	5-CH ₃	S	2
	3-CH ₃	4-C ₂ H ₅	O	1
	H	H	O	1
15	H	H	S	2

EJEMPLO XII

α -Carboxibencilpenicilina, mono(α -acetoxietil)éster
y sal de N-etilpiperidina

20 A 35 ml de dimetilformamida seca contenida en un
matraz de 125 ml de tres bocas, se añaden, en atmósfera
de nitrógeno, 5,0 g (0,0119 moles) de α -carboxibencilpeni-
cilina disódica seguido, al cabo de 10 minutos, por la
adición gota a gota de 1,41 g (0,0129 moles) de acetato
de α -cloroetilo. La mezcla de reacción se deja en reposo
25 a la temperatura ambiente durante una noche. Se añade ace-

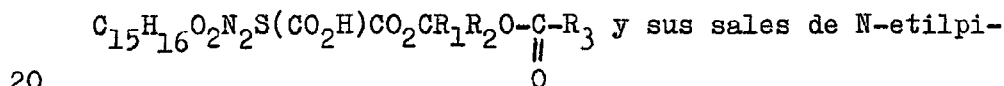


tato de etilo (110 ml) y la mezcla resultante se lava con solución de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separa y la fase de bicarbonato se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se extrae luego la capa ácida con acetato de etilo, se lava con agua, y la solución de acetato de etilo se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío para dar el producto crudo.

La muestra pesada de α -carboxibencilpenicilina, mono(α -acetoxietil)-éster se redisuelve en acetato de etilo y se añade lentamente 1 equivalente de N-etilpiperidina. Se concentra en volumen la mezcla a presión reducida, y se enfría lo suficiente para precipitar la sal de N-etilpiperidina del producto deseado.

EJEMPLO XIII

Empleando el procedimiento del Ejemplo XII y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida requeridos, se preparan los siguientes monoésteres de α -carboxibencilpenicilina de la fórmula



peridina:

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
ciclohexilo	hidrógeno	ciclopentilo
ciclohexilo	metilo	m-fluorobencilo
metiltioetilo	isopropilo	ciclooctilo

414805



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	2-metoxipropilo	hidrógeno	fenoximetilo
	-- pentametileno --		metilo
	-- pentametileno --		n-propilo
5	p-metoxibencilo	metilo	metilo
	p-metoxibencilo	hidrógeno	etilo

EJEMPLO XIV

Acido 6-(2-fenil-2-carboxiacetamido)penicilánico; 3-mono-
pivaloiloximetil éster, sal sódica (I, R₁ = H, R₃ = t-C₄H₉)

10 Esquema A

a) Acido 6-aminopenicilánico, pivaloiloximetil é-
ster (2; R₁ = H, R₃ = t-C₄H₉)

A una suspensión agitada de 10,8 g (0,05 moles) de
 ácido 6-aminopenicilánico en 50 ml de dimetilformamida se-
 15 ca a la temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno
 se añaden 9,8 ml (0,07 moles) de trietilamina, seguido,
 después de 30 minutos de agitación, por 14,8 ml (0,1 mol)
 de pivalato de clorometilo. Se continúa la agitación du-
 rante 4 horas más, seguido por la adición de 150 ml de
 20 acetato de etilo y filtración del clorhidrato de trietila-
 mina. Se lava la fase orgánica (4 x 50 ml) con agua, se
 seca sobre sulfato sódico y se trata con 90 ml de solu-
 ción 0,5 M de ácido p-toluenosulfónico en acetato de eti-
 lo. La sal resultante se filtra y se seca a 45°C bajo va-
 25 cío, obteniéndose 9,2 g, con p.f. de 150°C, y descomposi-

414805



ción.

Se produce la base libre, en caso necesario, por tratamiento de la sal anterior en una mezcla de acetato de etilo-agua 1:1 con cantidad suficiente de solución saturada de carbonato sódico para producir un pH de 8,0, seguido por separación de la capa orgánica, secado y concentración a presión reducida para dar un residuo aceitoso.

b) Acido 6-(2-fenil-2-carboxiacetamido)penicilánico; 3-monopivaloiloximetil éster, sal sódica

(I; $R_1 = H$, $R_3 = t-C_4H_9$)

Una suspensión de 33 g (0,1 mol) de ácido 6-amino-penicilánico, pivaloiloximetil éster, en una mezcla de 250 ml de éter isopropílico y 500 ml de agua, y enfriada en un baño de hielo, se trata con una solución de 19,8 g (0,1 mol) de ácido fenilmalónico, monocloruro de ácido, en éter isopropílico, a lo largo de un período de 15 minutos. El pH de la mezcla de reacción se mantiene en 5,5-6,5 por la adición simultánea de una solución saturada de bicarbonato sódico. A continuación de la adición, se continúa la reacción agitando durante 15 minutos a las temperaturas del baño de hielo y luego durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se separa la capa orgánica y se extrae varias veces la capa acuosa con éter dietílico. Las capas de éter se combinan con la capa de éter isopro-

414805

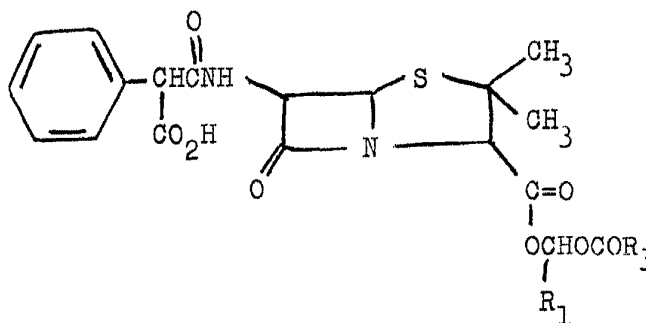


pílico, se secan y se concentran a vacío para dar una go-
 ma blanca, en cantidad de 13,5 g. El pH de la capa acuosa
 se ajusta a pH 5,3 y se extrae repetidas veces con éter
 dietílico seguido por secado y concentración a sequedad,
 5 dando 18,6 g. Los semi-sólidos combinados se disuelven
 en 30 ml de éter dietílico y se tratan con suficiente can-
 tidad de bicarbonato sódico saturado para proporcionar
 un pH de 6,4. La solución acuosa se liofiliza para propor-
 10 lución de la sal sódica en cloruro de metileno seguida
 por filtración de cualquier cantidad de bicarbonato sódico
 y evaporación del disolvente cloruro de metileno pro-
 porciona la sal sódica purificada del producto, en canti-
 dad de 14,89 g (rendimiento del 29%).

15 EJEMPLO XV

Se repiten los procedimientos generales del Ejemplo
 XIV, empleando el haluro de α -aciloxialcoholo requerido,
 para dar los siguientes compuestos análogos:

20



25

414805



	R_1	R_3	R_1	R_3
	-H	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃
	-H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
	-H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₄ CH ₃
5	-H	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃
	-H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
	-H	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
	-H	-CH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
	-H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ SCH ₃
10	-H	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	-CH ₃
	-H	-CH ₂ CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-CH ₃
	-H	-(CH ₂) ₃ SCH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-C ₂ H ₅
	-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-(CH ₂) ₃ OC ₂ H ₅
	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-H	ciclo-C ₃ H ₅
15	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-H	ciclo-C ₅ H ₉
	-CH ₃	-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-H	ciclo-C ₆ H ₁₁
	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	-H	ciclo-C ₃ H ₅
	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₃	ciclo-C ₆ H ₁₁
	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
20	-C ₂ H ₅	ciclo-C ₃ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₃
	-C ₂ H ₅	ciclo-C ₈ H ₁₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-C ₂ H ₅
	-(CH ₂) ₃ CH ₃	ciclo-C ₃ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ CH ₃
	-(CH ₂) ₅ CH ₃	ciclo-C ₃ H ₅	-(CH ₂) ₃ OC ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
	-(CH ₂) ₅ CH ₃	ciclo-C ₆ H ₁₁	-(CH ₂) ₃ OC ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂
25	ciclo-C ₃ H ₅	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ SCH ₃	-CH ₃

414805



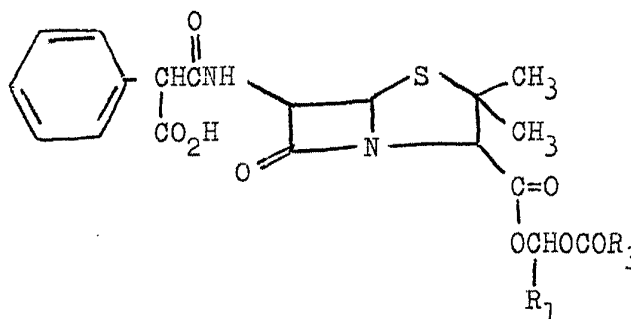
	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>
	ciclo-C ₃ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SCH(CH ₃) ₂	-CH ₃
	ciclo-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SCH(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅
	ciclo-C ₆ H ₁₁	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
5	ciclo-C ₆ H ₁₁	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃)OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
	ciclo-C ₆ H ₁₁	-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH(CH ₃)OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅
	ciclo-C ₃ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅
	ciclo-C ₃ H ₅	-(CH ₂) ₃ SC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
10	ciclo-C ₃ H ₅	ciclo-C ₃ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	ciclo-C ₃ H ₅
	ciclo-C ₅ H ₉	ciclo-C ₃ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	ciclo-C ₃ H ₅
	ciclo-C ₅ H ₉	ciclo-C ₆ H ₁₁	-CH ₂ CH(C ₂ H ₅)SCH ₃	ciclo-C ₈ H ₁₅
	ciclo-C ₆ H ₁₁	ciclo-C ₈ H ₁₅	-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	ciclo-C ₆ H ₁₁
			-(CH ₂) ₃ OC ₂ H ₅	ciclo-C ₇ H ₁₃

15

EJEMPLO XVI

Se repiten los procedimientos del Ejemplo XIV, empleando el haluro de α-aciloxialcoholo apropiado, para proporcionar los siguientes compuestos del mismo género:

20



25

414805



	R_1	R_3	R_1	R_3
	-H	$C_6H_5CH_2-$	$-CH_2CH_2SCH_3$	$C_6H_5(CH_2)_3-$
	-H	C_6H_5-	$-CH_2CH_2SCH_3$	$4-ClC_6H_4(CH_2)_2$
	-H	$C_6H_5(CH_2)_2-$	$-CH_2CH_2SCH_3$	$4-FC_6H_4$
5	-H	$4-CH_3OC_6H_4CH_2-$	$-CH_2CH_2SCH_3$	$C_6H_5O(CH_2)_2-$
	-H	$4-ClC_6H_4(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_3SC_2H_5$	$C_6H_5O(CH_2)_2-$
	-H	$C_6H_5OCH_2-$	$-(CH_2)_3SC_2H_5$	$3-C_2H_5OC_6H_4CH_2-$
	-H	$4-ClC_6H_4S(CH_2)_3-$	ciclo- C_3H_5	$C_6H_5(CH_2)_3-$
	-CH ₃	$C_6H_5CH_2-$	ciclo- C_3H_5	$C_6H_5O(CH_2)_2-$
10	-CH ₃	$3-CH_3SC_6H_4-$	ciclo- C_3H_5	$2,4-Cl_2C_6H_3CH_2-$
	-CH ₃	$2,4-Cl_2C_6H_3-$	-H	$3,4-F_2C_6H_3CH_2-$
	-CH ₃	$3-CF_3C_6H_4(CH_2)_2-$	-H	$3-Cl-4-CH_3OC_6H_3CH_2-$
	-C ₂ H ₅	$4-FC_6H_4CH(CH_3)-$	-H	$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3OCH_2-$
	-C ₂ H ₅	$4-BrC_6H_4OCH_2-$	-CH ₃	$2,4-Br_2C_6H_3S(CH_2)_2$
15	-C ₂ H ₅	$C_6H_5(CH_2)_2-$	-CH ₃	C_6H_5-
	$-(CH_2)_3CH_3$	$C_6H_5(CH_2)_2-$	-CH ₃	$2-Cl-4-BrC_6H_3(CH_2)_3-$
	$-(CH_2)_3CH_3$	$C_6H_5(CH_2)_3-$	-CH ₃	$4-C_2H_5OC_6H_4-$
	$-(CH_2)_3CH_3$	$C_6H_5SCH_2-$	-CH ₃	$2,4-(C_2H_5O)_2C_6H_3CH_2-$
	$-CH_2CH_2OCH_3$	$C_6H_5SCH_2-$	$-CH_2CH_2OCH_3$	$3,4-F_2C_6H_4CH_2-$
20	$-CH_2CH_2OCH_3$	$2-FC_6H_4CH_2-$	$-CH_2CH_2SC_2H_5$	$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3OCH_2$
	$-CH_2CH_2OCH_3$	$4-CH_3OC_6H_4CH_2-$	ciclo- C_6H_{11}	$4-n-C_3H_7C_6H_4CH_2-$
	$-(CH_2)_3OC_2H_5$	$4-(n-C_4H_9)_2-$ $NSO_2C_6H_4-$	ciclo- C_6H_{11}	$3-CF_3C_6H_4(CH_2)_2-$
	$C_6H_5CH_2$	-CH ₃	ciclo- C_6H_{11}	$2,4-Cl_2C_6H_4OCH_2-$
25	$C_6H_5CH_2$	-C ₂ H ₅	$4-CH_3SC_6H_4CH_2-$	ciclo- C_3H_5

414805



	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>
	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	3,4-(CH ₃ S) ₂ C ₆ H ₃ - CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	-C(CH ₃) ₃	3-Cl-4-FC ₆ H ₃ - (CH ₂) ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
5	4-CH ₃ C ₆ H ₄ - (CH ₂) ₂ -	-CH ₃	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ - CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
	2-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	-CH ₃	2-Cl-4-CH ₃ C ₆ H ₃ - CH ₂ - ₃	ciclo-C ₆ H ₁₁
	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ - (CH ₂) ₃ -	-C ₂ H ₅	4-n-C ₃ H ₇ C ₆ - H ₄ (CH ₂) ₂ -	ciclo-C ₅ H ₁₁
10	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ CH ₃	3-C ₆ H ₅ OC ₆ H ₄ - (CH ₂) ₂ -	ciclo-C ₆ H ₁₁
	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-CH(CH ₃)CH- (CH ₃) ₂	4-C ₆ H ₅ SC ₆ H ₄ - (CH ₂) ₃ -	ciclo-C ₇ H ₁₃
	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	2,6-F ₂ C ₆ H ₃ (CH ₂) ₂ -	ciclo-C ₇ H ₁₃
	3-CH ₃ SC ₆ H ₄ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-C ₆ H ₅
15	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ - H ₃ CH ₂ - ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅
	3-Cl-4-FC ₆ H ₃ CH ₂ -	-CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ OC ₆ H ₅
	3-Cl-4-FC ₆ H ₃ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SC ₆ H ₅
	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	-CH ₃ C ₆ H ₃ -2,4-Cl ₂
	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	3,4-F ₂ C ₆ H ₃ - (CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅
20	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅	3-Br-4-ClC ₆ - H ₃ CH ₂ -	-CH ₂ OC ₆ H ₅
	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ SC ₂ H ₅	3-Br-4-ClC ₆ - H ₃ CH ₂ -	-2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
	2,5-F ₂ C ₆ H ₃ CH(CH ₃)-	-(CH ₂) ₃ SC ₂ H ₅	4-i-C ₃ H ₇ C ₆ - H ₄ CH ₂ - ₆	-C ₆ H ₅
25				

414805



EJEMPLO XVII

Sal de N-etilpiperidina del 3-monoacetoximetil éster del ácido 6-(2-fenil-2-carboxiacetamido)penicilánico

(1; $R_1 = H$, $R_3 = CH_3$)

5 Esquema B.

a) Acido 6-aminopenicilánico, acetoximetil éster

(2; $R_1 = H$, $R_3 = CH_3$)

Partiendo de ácido 6-aminopenicilánico y acetato de clorometilo, y siguiendo el procedimiento del Esquema A-a del Ejemplo XIV, se prepara el éster arriba indicado.

b) Monoacetoximetil éster de α -carbo(fenoxi)benzilpenicilina (3; $R_1 = H$, $R_3 = CH_3$)

Una suspensión de 28,8 g (0,1 mol) de ácido 6-aminopenicilánico, acetoximetil éster, en 200 ml de éter isopropílico, en atmósfera de nitrógeno y enriada a 2°C, se trata con 150 ml de éter isopropílico que contiene 27,4 g (0,1 mol) de cloruro de fenil fenilmalonilo. El pH de la mezcla de reacción se mantiene aproximadamente a 5,5-6,5 por adición simultánea de una solución saturada de bicarbonato sódico. Una vez completada la adición, lo que requiere 15-20 minutos, se deja en agitación la mezcla de reacción a 2°C y a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se ajusta el pH a 7, se separa la capa orgánica y se extrae la capa acuosa varias veces con éter

414805



dietílico: Se combinan las capas etéreas, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a presión reducida a sequedad. El producto crudo se utiliza sin purificación ulterior.

- 5 c) Sal de N-etilpiperidina del 3-monoacetoximetil éster del ácido 6-(2-fenil-2-carboxiacetamido) penicilánico (I; $R_1 = H$, $R_3 = CH_3$)

A una solución de 5,26 g (0,01 moles) de un monoacetoximetil éster de α -[carbo(fenoxi)]bencilpenicilina en
10 100 ml de acetona se añaden 100 ml de un tampón de borato potásico proporcionando una solución de pH 9,5. La mezcla de reacción transparente se mantiene en agitación a la temperatura ambiente durante 4-6 horas seguido por separación de la acetona a presión reducida. La solución acuosa
15 turbia se extrae con éter dietílico, y la capa acuosa se separa y se ajusta a pH 5,5 utilizando solución de ácido clorhídrico 6 N. El producto crudo se extrae en metil isobutil cetona a la que se añade cantidad suficiente de N-etilpiperidina para precipitar la sal del producto deseado.

20 EJEMPLO XVIII

Sal sódica del 3-mono- α -acetoxietil éster del ácido 6-(2-fenil-2-carboxiacetamido)penicilánico ($R_1 = CH_3$, $R_3 = CH_3$)

Esquema C

- 25 a) Sal de N-etilpiperidina de α -[carbo(fenoxi)]ben-

414805



cilpenicilina (4)

Se carga un recipiente de 189,2 litros con 8,75 kg (40,5 moles) de ácido 6-aminopenicilánico y 18,3 litros de agua a 20°C, y se ajusta el pH de la mezcla desde 3,5 a 7,0 con 18,9 litros de hidróxido sódico acuoso al 10%. Se sumergen los electrodos de un medidor de pH en la mezcla agitada y se inicia la adición lenta de 12,92 kg (47,1 moles) de cloruro de 2-fenil-2-(fenoxicarbonil)acetilo. Durante toda la adición del cloruro de ácido, que requiere una hora, se añade una solución al 10% de hidróxido sodico, a medida que se requiere, para mantener un intervalo de pH de 6,2-6,5. La adición de álcali se continúa durante aproximadamente 15 minutos después de haberse completado la adición del cloruro de ácido, a fin de alcanzar un pH final de 6,5. La solución aceitosa resultante se diluye con 75,7 litros de acetato de etilo y se ajusta el pH a 2,0 con HCl 6N a 20°C. Se separan las capas y se extrae la capa acuosa con 18,9 litros adicionales de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. La solución de acetato de etilo se agita a 20°C y luego se añaden lentamente 5,04 kg (44,5 moles) de 1-etilpiperidina. La papilla resultante se agita durante una hora a aproximadamente 10°C y se filtra después. Se lava dos veces la torta con porciones de 9,5 litros de acetato de



414805

etilo y luego con hexano. El secado en la atmósfera da 18,6 kg del producto crudo (81% de la cantidad teórica), p.f. 140,0-142,5°C (desc.).

5 b) Acido 6-(2-fenil-2-carbofenoxiacetamido)penicilánico, α -acetoxietil éster (3: R₁ = CH₃, R₃ = CH₃)

A una solución de 5,0 g (8,8 milimoles) de sal de N-etilpiperidina de α -[carbo(fenoxi)]bencilpenicilina en 20 ml de dimetilformamida seca y en atmósfera de nitrógeno, se añaden 1,08 g (8,8 milimoles) de acetato de -clo-
10 roetilo y 0,15 g de yoduro potásico, y la mezcla de reacción resultante se mantiene en agitación durante 72 horas a la temperatura ambiente. Se separa una parte alícuota de 10 ml y se trata con 20 ml de cloroformo y 25 ml de
15 agua. Se extrae la capa orgánica varias veces más con cloroformo y se combinan los extractos orgánicos, se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico. El residuo que queda después de la separación del disolvente a vacío, se disuelve en 20 ml de acetato de etilo y la solución re-
20 sultante se agita con un volumen igual de agua a pH 8,0. La capa orgánica se seca a continuación y se concentra a vacío para dar una espuma de color canela claro, en cantidad de 883 mg. El producto crudo, que forma una sola mancha en la cromatografía en capa delgada, se utiliza direc-
25 tamente sin ulterior purificación.

414805



La segunda mitad de la mezcla de reacción se trata exactamente del mismo modo, proporcionando resultados análogos.

- 5 c) Sal sódica del mono- α -acetoxietil éster del ácido 6-(2-fenil-2-carboxiacetamido)penicilánico
(I; $R_1 = CH_3$, $R_3 = CH_3$)

Partiendo de 3,02 g (0,01 moles) de mono- α -acetoxietil éster de α -[carbo(fenoxi)]bencilpenicilina, y siguiendo el procedimiento de hidrólisis del Esquema B-c del Ejemplo XVII, se forma el éster arriba indicado. La
10 sustitución de N-etilpiperidina por 2-etilhexanoato sódico conduce a la preparación de la sal sódica del producto deseado.

EJEMPLO XIX

- 15 Sal sódica de α -[carbo(acetoximetiloxi)]bencilpenicilina
(II; $R_1 = H$, $R_3 = CH_3$)

Esquema D

- a) Acido fenilmalónico, monoacetoximetil éster

A una solución enfriada de 18,0 g (0,1 moles) de
20 ácido fenilmalónico en 100 ml de dimetilformamida seca y en una atmósfera de nitrógeno se añaden 10,8 g (0,2 moles) de metóxido de sodio seguidos inmediatamente por la adición de 10,8 g (0,1 moles) de acetato de clorometilo. La
mezcla de reacción se mantiene en agitación en frío durante
25 1-2 horas, después de lo cual se añade a hielo y

414805



agua, se ajusta el pH a 5,0 con solución de ácido clorhídrico 6N y el producto se extrae seguidamente en éter isopropílico. La capa orgánica se lava con agua y se seca, sobre sulfato sódico. El producto se utiliza directamente sin aislamiento o purificación ulterior.

b) Cloruro de acetoximetil fenilmalonilo

A 125 ml de éter isopropílico que contienen aproximadamente 27,7 g (0,11 moles) de ácido fenilmalónico, monoacetoximetil éster, arriba preparado, se añaden 14,5 ml (0,1 moles) de cloruro de tionilo y 2 gotas de dimetilformamida y la mezcla de reacción se calienta suavemente a reflujo durante 15-30 minutos. La mezcla de reacción se enfría y se utiliza directamente sin aislamiento o purificación del producto.

c) Sal sódica de α -carbo(acetoximetiloxi)benzilpenicilina (II; $R_1 = H$, $R_3 = CH_3$)

Una suspensión parcial de 21,6 g (0,1 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 100 ml de éter isopropílico y enfriada en un baño de hielo se trata con 27,0 g (0,1 moles) de cloruro de acetoximetil fenilmalonilo en 125 ml del mismo disolvente. El pH de la mezcla de reacción se mantiene aproximadamente a 5,5-6,5 por adición simultánea de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Una vez terminada la adición, lo cual requiere 20 minutos, se deja la mezcla en agitación a la temperatura



414805

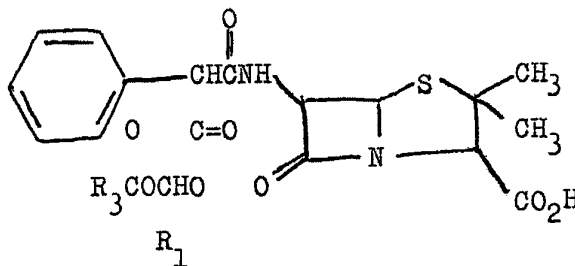
ambiente durante 3 horas. Se ajusta el pH a 5,0 con solución de ácido clorhídrico 6N y se extrae el producto con éter dietílico. Se seca la capa etérea, se concentra a sequedad y se disuelve el producto residual en 75 ml de acetona seca. El tratamiento de la solución del producto en acetona con una solución de 2-etilhexanoato sódico en el mismo disolvente da por resultado la formación de la sal sódica del producto deseado, la cual se filtra y se seca.

10

EJEMPLO XX

Se repiten los procedimientos generales del Ejemplo XIV, empleando las materias de partida requeridas, para producir los compuestos análogos siguientes:

15



20

	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>
	-H	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃
	-H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
	-H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₄ CH ₃
	-H	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
25	-H	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃

414805



	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>
	-H	-CH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
	-H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ SCH ₃
	-H	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃
5	-H	-CH ₂ CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-CH ₃
	-H	-(CH ₂) ₃ SCH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-(CH ₂) ₃ OC ₂ H ₅
	-CH ₃	-CH ₃	-H	ciclo-C ₃ H ₅
	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-H	ciclo-C ₅ H ₉
	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-H	ciclo-C ₅ H ₁₁
10	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	-H	ciclo-C ₃ H ₅
	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₃	ciclo-C ₆ H ₁₁
	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
	-C ₂ H ₅	ciclo-C ₃ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₃
	-C ₂ H ₅	ciclo-C ₈ H ₁₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-C ₂ H ₅
15	-(CH ₂) ₃ CH ₃	ciclo-C ₃ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₄ CH ₃
	-(CH ₂) ₅ CH ₃	ciclo-C ₃ H ₅	-(CH ₂) ₃ OC ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
	-(CH ₂) ₅ CH ₃	ciclo-C ₆ H ₁₁	-(CH ₂) ₃ OC ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂
	ciclo-C ₃ H ₅	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ SCH ₃	-CH ₃
	ciclo-C ₃ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SCH(CH ₃) ₂	-CH ₃
20	ciclo-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SCH(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅
	ciclo-C ₆ H ₁₁	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
	ciclo-C ₆ H ₁₁	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃)OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
	ciclo-C ₆ H ₁₁	-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH(CH ₃)OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅
	ciclo-C ₃ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅
25	ciclo-C ₃ H ₅	-(CH ₂) ₃ SC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃



414805

	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>
	ciclo-C ₃ H ₅	ciclo-C ₃ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	ciclo-C ₃ H ₅
	ciclo-C ₅ H ₉	ciclo-C ₃ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	ciclo-C ₃ H ₅
	ciclo-C ₅ H ₉	ciclo-C ₆ H ₁₁	-CH ₂ CH(C ₂ H ₅)SCH ₃	ciclo-C ₈ H ₁₅
5	ciclo-C ₆ H ₁₁	ciclo-C ₈ H ₁₅	-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	ciclo-C ₆ H ₁₁
			-(CH ₂) ₃ OC ₂ H ₅	ciclo-C ₇ H ₁₃

EJEMPLO XXI

Se repiten los procedimientos del Ejemplo XIV, empleando el haluro de α-aciloxialcoholo apropiado, para producir los siguientes compuestos del mismo género:

	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>
15				
	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>
	-H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -
	-H	C ₆ H ₅ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	4-ClC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ -
	-H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	4-FC ₆ H ₄
20	-H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₂ -
	-H	4-ClC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ SC ₂ H ₅	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₂ -
	-H	C ₆ H ₅ OCH ₂	-(CH ₂) ₃ SC ₂ H ₅	3-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
	-H	4-ClC ₆ H ₄ S(CH ₂) ₃ -	ciclo-C ₃ H ₅	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -
	-CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₂ -
25	-CH ₃	3-CH ₃ SC ₆ H ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -



414805

	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>
	-CH ₃	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	-H	3,4-F ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -
	-CH ₃	3-CF ₃ C ₆ H ₄ (CH ₂) ₂	-H	3-Cl-4-CH ₃ OC ₆ H ₃ CH ₂ -
	-C ₂ H ₅	4-FC ₆ H ₄ CH(CH ₃)-	-H	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ -
5	-C ₂ H ₅	4-BrC ₆ H ₄ OCH ₂ -	-CH ₃	2,4-Br ₂ C ₆ H ₃ S(CH ₂) ₂ -
	-C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -	-CH ₃	C ₆ H ₅ -
	-(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -	-CH ₃	2-Cl-4-BrC ₆ H ₃ (CH ₂) ₃ -
	-(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₃ -	-CH ₃	4-C ₂ H ₅ CC ₅ H ₄ -
	-(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₆ H ₅ SCH ₂ -	-CH ₃	2,4-(C ₂ H ₅ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -
10	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₆ H ₅ SCH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	3,4-F ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	2-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ -
	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	ciclo-C ₆ H ₁₁	4-n-C ₃ H ₇ C ₆ H ₄ CH ₂ -
	-(CH ₂) ₃ OC ₂ H ₅	4-(n-C ₃ H ₇) ₂ - NSO ₂ C ₆ H ₄	ciclo-C ₆ H ₁₁	3-CF ₃ C ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ -
15	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-CH ₃	ciclo-C ₆ H ₁₁	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄ OCH ₂ -
	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	4-CH ₃ SC ₆ H ₄ CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	-CH(CH ₃) ₂	3,4-(CH ₃ S) ₂ - C ₆ H ₃ CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	-C(CH ₃) ₃	3-Cl-4-FC ₆ H ₃ - (CH ₂) ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
20	4-CH ₃ C ₆ H ₄ -	-CH ₃	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ - H ₃ CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
	2-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	-CH ₃	2-Cl-4-CH ₃ C ₆ - H ₃ CH ₂ -	ciclo-C ₆ H ₁₁
	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ - (CH ₂) ₃ -	-C ₂ H ₅	4-n-C ₃ H ₇ C ₆ H ₄ - (CH ₂) ₂ -	ciclo-C ₆ H ₁₁
25	C ₆ H ₅ CH ₂	-(CH ₂) ₄ CH ₃	3-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	ciclo-C ₆ H ₁₁



414805

	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>
	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-CH(CH ₃)CH-(CH ₃) ₂	4-C ₂ H ₅ SC ₆ H ₄ (CH ₂) ₃	ciclo-C ₇ H ₁₃
	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	2,6-F ₂ C ₆ H ₃ (CH ₂) ₂ -	ciclo-C ₇ H ₁₃
5	3-CH ₃ SC ₆ H ₄ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-C ₆ H ₅
	3,4-(CH ₂ O) ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅
	C ₆ H ₃ CH ₂ -			
	3-Cl-4-FC ₆ H ₃ CH ₂ -	-CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ OC ₆ H ₅
	3-Cl-4-FC ₆ H ₃ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SC ₆ H ₅
10	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	-CH ₂ C ₆ H ₃ -2,4-Cl ₂
	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ O-(CH ₂) ₂ CH ₃	3,4-F ₂ C ₆ H ₃ (CH ₂) ₃ -	-C ₆ H ₅
	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅ -	3-Br-4-ClC ₆ H ₃ CH ₂ -	-CH ₂ OC ₆ H ₅
	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ SC ₂ H ₅ -	3-Br-4-ClC ₆ H ₃ CH ₂ -	-2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
15	2,5-F ₂ C ₆ H ₃ CH(CH ₃)-	-(CH ₂) ₃ SC ₂ H ₅ -	4-i-C ₃ H ₇ C ₆ H ₄ CH ₂ -	-C ₆ H ₅

EJEMPLO XXII

Se prepara una base de tabletas mezclando los ingredientes siguientes en la proporción en peso indicada.

20	Sacarosa, Farmacopea de EE.UU.	80,0
	Almidón de tapioca	12,5
	Estearato magnésico	7,5

Se incorpora a la base cantidad suficiente de bis (α-acetoxi-i-propiléster de α-carboxibencilpenicilina para producir tabletas que contienen 25, 100 y 250 mg de

414805



ingrediente activo.

EJEMPLO XXIII

Se preparan cápsulas que contienen 25, 100, y 250 mg de ingrediente activo, mezclando cantidad suficiente de α -carboxibencilpenicilina, bis(α -acetoxietil)éster. con la mezcla siguiente (cuyas proporciones se dan en partes en peso):

	Carbonato cálcico, Farmacopea de EE.UU.	17,5
	Fosfato dicálcico	4,2
10	Lactosa, Farmacopea de EE.UU.	6,2
	Almidón de patata	5,2
	Estearato magnésico	1,0

EJEMPLO XXIV

Se prepara una suspensión de α -carboxibencilpenicilina, bis(α -acetoxietil)éster, con la composición siguiente:

	Compuesto de penicilina	31,42 g
	Sorbita acuosa al 70%	714,29 g
	Glicerina, Farmacopea de EE.UU.	185,35 g
20	Goma arábica (solución al 10%)	100,00 ml
	Polivinil pirrolidona	0,50 g
	Para hidroxibenzoato de propilo	0,172 g
	Agua destilada para obtener un litro	0,094 g

Pueden añadirse a esta suspensión diversos agentes edulcorantes y aromatizantes, así como colorantes acepta-

414805



bles. La suspensión contiene aproximadamente 25 mg de compuesto de penicilina por mililitro.

EJEMPLO XXV

Se prepara una forma parenteral de bis(α -acetoxietil)éster de α -carboxibencilpenicilina disolviendo una
5 mezcla íntima del compuesto de penicilina y citrato sódico (4% en peso) en suficiente polietilén glicol 200 de tal manera que la concentración final del compuesto de penicilina sea de 25 mg de ingrediente activo por mili-
10 litro. La solución resultante se esteriliza por filtración y se introduce en condiciones estériles en viales, cerrando éstos.

EJEMPLO XXVI

De un modo semejante al Ejemplo XXIII, se preparan
15 cápsulas que contienen 25, 100 y 250 mg de ácido 6-(2-fenil-2-carboxiacetamido)penicilánico, sal sódica del 3-mono- α -acetoxietil éster.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 26 de Noviembre de
20 1969, bajo el N^o 880.395, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

414805

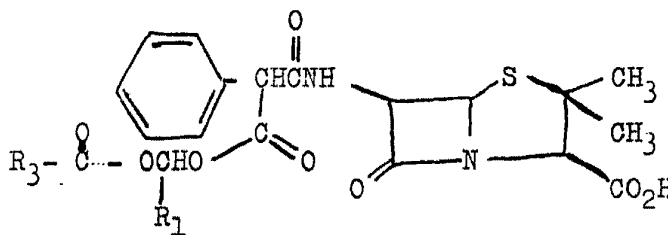


REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar monoésteres de α -carboxibencilpenicilina que tienen la fórmula:

10



15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

R₁ es

- (1) hidrógeno,
- (2) alcoholo, alcoxialcoholo y alcoholtioalcoholo, cada uno de los cuales contiene hasta 6 átomos de carbono,
- (3) cicloalcoholo de 3 a 6 átomos carbono, o
- (4) fenilalcoholo o fenilalcoholo mono- y disustituido en el que dicho sustituyente es alcoholo que contiene hasta 3 átomos de carbono, cloro,

25

25.6.73
H.M.C.

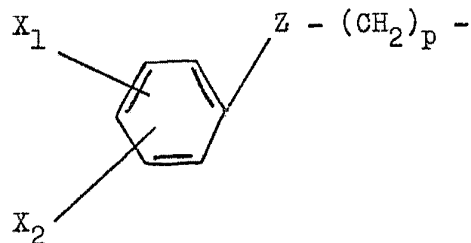
414805



bromo, flúor o alcoxi y alcoholitio cada uno de los cuales contiene hasta 2 átomos de carbono; y

R₃ es

- 5 (1) alcoholo de hasta 6 átomos de carbono,
(2) cicloalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono,
(3) fenilo, fenilalcoholo y fenilo y fenilalcoholo mono- y disustituídos donde dicha porción de alcoholo se compone de 1 a 3 átomos de carbono
10 y cada uno de dichos sustituyentes es cloro, bromo, flúor, alcoxi o alcoholitio cada uno de los cuales tiene hasta 2 átomos de carbono, trifluorometilo o N,N-di-(n-propil)-sulfamilo,
15 (4) fenilheteroalcoholo y fenilheteroalcoholo sustituido de la fórmula:



25

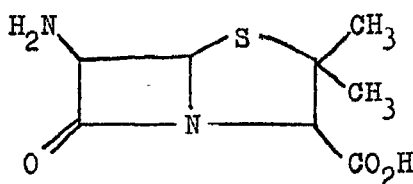
donde los sustituyentes X₁ y X₂ son, cada uno de ellos, hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alcoholo que contiene hasta 3 átomos de carbono y alcoxi o alcoholitio cada uno de los cuales tiene hasta 2 átomos de carbono, Z es O ó S y

414805



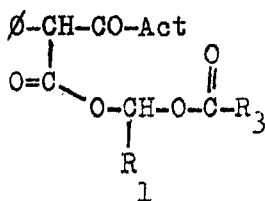
p es un entero comprendido entre 1 y 3, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar ácido 6-aminopenicilánico de la fórmula

5



con un éster fenilmalónico de la fórmula

10



15 en la que R_1 y R_3 son como se ha definido previamente y Act representa cloruro, anhídrido o éster p -nitrofenílico.

20 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la reacción es llevada a cabo en un disolvente inerte de reacción.

3ª.- Un procedimiento para preparar monoésteres de α -carboxibencilpenicilina.

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

25

Esta Memoria consta de sesenta y seis hojas escri-

414805



tas a máquina por una sola cara.

20
Madrid,

P.A.

Ante

K

25.6.73
H.M.C.

- 66 -