

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

454.159

PATENTE DE INVENCION

454.159

(19) ES	(11) NUMERO (21) 454.159	(10) A1
	(22) FECHA DE PRESENTACION 10-12-76	

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 51136/75	(32) FECHA 13-12-75	(33) PAIS Inglaterra
--	------------------------	-------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO PENICILANICO

(71) SOLICITANTE (S)  
BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, Inglaterra

(72) INVENTOR (ES)  
Sidney Edward Callander, de nacionalidad británica

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE  
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1           Esta invención se refiere a un procedimiento para la  
preparación de ciertos ésteres de penicilina que pueden ser  
absorbidos por vía oral.

5           Más específicamente, esta invención se refiere a la  
preparación de ciertos ésteres de penicilina absorbibles por  
vía oral, por esterificación de la penicilina de origen en  
presencia de un catalizador de transferencia de fases.

10           Las reacciones entre las sales sencillas de ácidos or-  
gánicos y los haluros de alquilo en presencia de sales de  
amonio cuaternario o de aminas terciarias como catalizadores  
para obtener los correspondientes ésteres alquílicos del áci-  
do son conocidas; véase, por ejemplo Hennis y colaboradores:  
I y E.C. Product Research and Development 7 (2) 96-101 (1968).  
15           En este trabajo, por ejemplo, se hace reaccionar acetato só-  
dico con cloruro de bencilo en un disolvente orgánico, en  
presencia de diferentes aminas terciarias como catalizado-  
res, y en varios casos se obtienen rendimientos satisfacto-  
rios de acetato de bencilo. También se hace reaccionar ben-  
zoato sódico con cloruro de n-butilo en un disolvente orgáni-  
co, en presencia de trietilamina y un yoduro de alquilo o en  
20           presencia de la correspondiente sal cuaternaria preformada,  
como catalizador y de nuevo se obtienen rendimientos satis-  
factorios de benzoato de n-butilo en varios casos.

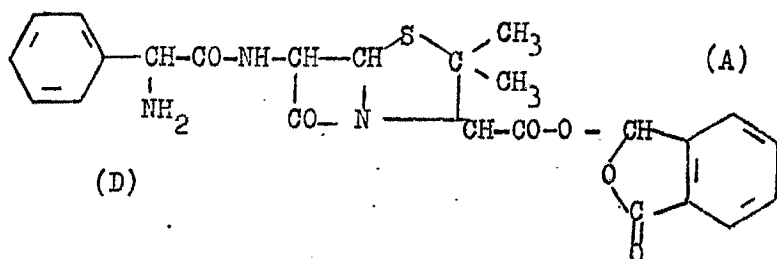
25           En la patente británica n<sup>o</sup> 1.364.672 se describe el  
éster ftalidílico del ácido 6-(D- $\alpha$ -aminofenilacetamido)peni-  
cilánico, denominado en lo que sigue éster ftalidílico de  
ampicilina, de fórmula (A):

---

30

1

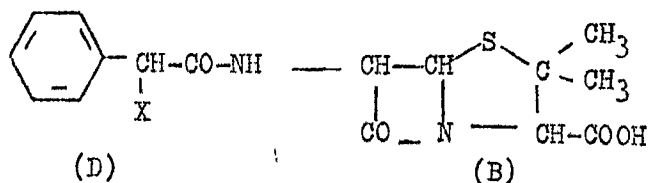
5



10

Este éster de penicilina produce altas concentraciones en suero de la penicilina original, a saber, ácido 6-(D,  $\alpha$ -aminofenilacetamido)penicilánico, denominado en lo que sigue ampicilina, cuando se administra por vía oral. Uno de los procedimientos para la preparación de este compuesto descrito en esa patente consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (B):

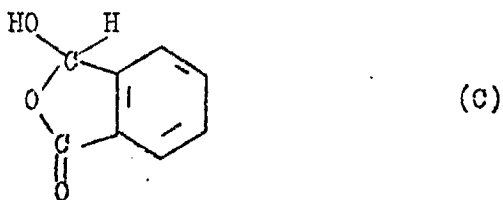
15



20

o un derivado esterificante reactivo del mismo, en cuya fórmula la X es un grupo amino, un grupo amino protegido o un grupo convertible en un grupo amino, con un compuesto de fórmula (C):

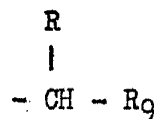
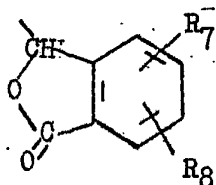
25



30

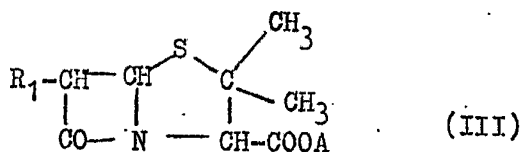


1 un grupo de fórmula (II) o (IIA):



10 donde  $R_7$  y  $R_8$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, metilo o metoxi;  $R_9$  es acetoxi, pivaloiloxi o etoxi-carboniloxi y R es hidrógeno o metilo; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una solución acuosa de un compuesto de fórmula (III):

15



20

donde  $R_1$  es el definido en la fórmula (I) y A es un ión formador de sal, con una solución en un disolvente orgánico no miscible con agua de un compuesto  $R_2OH$ , donde  $R_2$  es el definido en la fórmula (I) o un derivado esterificante reactivo del mismo, en presencia de un catalizador de transferencia de fases.

25

En el procedimiento antes citado, cuando  $R_1$  contiene un grupo amino protegido  $R_4$ , el proceso va normalmente seguido de la etapa opcional de desproteger ese grupo amino para obtener el correspondiente éster de  $\alpha$ -aminopenicilina. Se observará que cuando se realiza esta etapa de desprotección por hidrólisis ácida, se forma una sal de adición de ácido del éster de  $\alpha$ -aminopenicilina deseado.

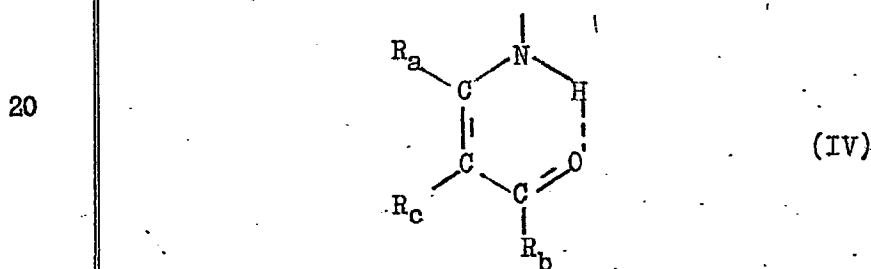
30

1 El átomo de carbono marcado con un asterisco en  $R_1$  se encuentra en la configuración D.

5 Por el término "catalizador de transferencia de fases" utilizado aquí se entiende un compuesto que aumenta la solubilidad de un compuesto de fórmula (III) en el disolvente no miscible con agua utilizado en el procedimiento de la invención.

10  $R_1$  puede contener un grupo amino protegido  $R_4$ . Son ejemplos de grupos amino protegidos  $R_4$  adecuados los grupos benciloxicarbonilamino ( $R_4 = \text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ) o benciloxicarbonilamino sustituido, que son convertibles en grupos amino por hidrogenación catalítica y diversos grupos que regeneran el grupo amino por hidrólisis suave.

15 Son ejemplos de grupos amino protegidos que posteriormente pueden ser convertidos en  $\text{NH}_2$  por hidrólisis ácida suave los grupos enamina de fórmula general (IV) o sus modificaciones tautoméricas:



25 donde  $R_a$  es un grupo alquilo, aralquilo o arilo,  $R_b$  es un grupo alquilo, aralquilo, arilo, alcoxi, aralcoxi o amino y  $R_c$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, aralquilo o arilo o  $R_c$  junto con  $R_a$  o  $R_b$  completa un anillo carbocíclico. Preferiblemente  $R_4$  es un grupo (1-metoxicarbonilpropen-2-il)amino, es decir, un grupo (IV) donde  $R_a$  es metilo,  $R_c$  es hidrógeno y  $R_b$  es metoxi.

30

1 Otro ejemplo de un grupo  $R_4$  que puede ser convertido en  
2  $NH_2$  después de la reacción de esterificación es el grupo  
3 azido. En este caso, la conversión final a  $NH_2$  puede ser rea-  
4 lizada por hidrogenación catalítica o por reducción electro-  
5 lítica.

6 La elección práctica del grupo amino protegido  $R_4$  para  
7 uso en el procedimiento estará influida naturalmente por la  
8 naturaleza del éster de penicilina que se está formando. Por  
9 ejemplo, cuando el grupo éster  $R_2$  es un grupo del tipo del  
10 ftalidilo de fórmula (II), entonces el grupo amino protegido  
11 no debe ser un grupo que requiere hidrólisis alcalina para  
12 convertirse en amina, ya que en estas condiciones se produce  
13 la hidrólisis de este grupo éster. De nuevo como el grupo  
14 éster ftalidilo, si es necesario hidrogenar para convertir  
15 un grupo amino protegido en amina, por ejemplo en el caso  
16 del grupo amino protegido benciloxicarbonilamino, entonces  
17 deben adoptarse precauciones para evitar la descomposición  
18 substancial del grupo éster durante esta hidrogenación. Se  
19 ha encontrado que para el grupo éster del tipo de ftalidilo,  
20 un grupo amino protegido  $R_4$  especialmente adecuado es el  
21 grupo (1-metoxicarbonilpropen-2-il)amino.

22 Cuando  $R_2$  es un grupo de fórmula (II) como el definido  
23 anteriormente, lo más adecuado es que sea un grupo ftalidilo  
24 o un grupo 5,6-dimetoxiftalidilo. Son ejemplos de grupos  
25  $R_2$  adecuados de fórmula  $R_9-CH(R)-$  como los definidos ante-  
26 riormente, los siguientes grupos: acetoximetilo,  $\alpha$ -acetoxi-  
27 etilo, pivaloiloximetilo,  $\alpha$ -pivaloiloxietilo, etoxicarbo-  
28 niloximetilo y  $\alpha$ -etoxicarboniloxietilo.

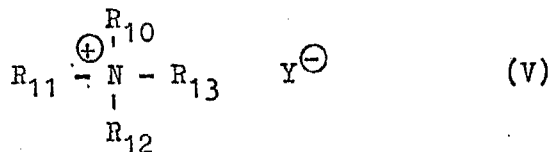
29 En el compuesto de fórmula (III), que se utiliza como  
30 material de partida en el procedimiento de la invención,

1 A es un ión formador de sal. Los iones A más adecuados son los iones metálicos alcalinos y alcalino-térreos tales como los iones de sodio y potasio y generalmente el ión A preferido es el ión sodio.

5 El compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un compuesto  $R_2OH$  o un derivado esterificante reactivo del mismo. Por el término "derivado esterificante reactivo" en el sentido utilizado aquí, se entiende un derivado que, cuando se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III), toma parte en una reacción de condensación con formación de un ligando éster. Son ejemplos de estos derivados  $R_2OH$  y los grupos  $R_2X$  donde X es un grupo fácilmente desplazable por un nucleófilo, tal como un grupo alquilsulfoniloxi, un grupo arilsulfoniloxi o un átomo de halógeno. Frecuentemente X será simplemente un átomo de halógeno como bromo o yodo.

10 Son ejemplos de catalizadores de transferencia de fases que han resultado especialmente útiles en el procedimiento de esta invención las sales de amonio cuaternario, las aminas terciarias y los éteres corona. Sin embargo, como resultará evidente, ciertas sales de amonio cuaternario y ciertas aminas terciarias de bajo peso molecular no pueden ser utilizados como catalizadores.

15 Cuando el catalizador de transferencia de fases es una sal de amonio cuaternario, entonces los catalizadores adecuados son los de fórmula (V):



20 donde  $Y^-$  es un anión,  $R_{10}$  y  $R_{11}$  son grupos orgánicos  $C_{1-18}$ ,

30

1  $R_{12}$  es un grupo alquilo  $C_{1-10}$ ,  $R_{13}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  y  $R_{13}$  y el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de piridina y  $R_{10}R_{11}R_{12}R_{13}N^{+}$  contiene como mínimo 9 átomos de carbono.

5 Como ejemplos adecuados de los grupos  $R_{10}$  y  $R_{11}$  que son grupos orgánicos  $C_{1-18}$  podemos citar los grupos alquilo  $C_{1-18}$  de cadena lineal y, más generalmente, los grupos hidrocarburo  $C_{1-18}$  que pueden contener uno o más heteroátomos y que están unidos al nitrógeno a través de átomos de carbono saturados. Frecuentemente  $R_{10}$  será un grupo orgánico  $C_{1-18}$  como se ha descrito y  $R_{11}$  será un grupo alquilo  $C_{1-10}$  de cadena lineal.

10 El anión Y será normalmente un haluro tal como cloruro o bromuro, preferiblemente un bromuro, ya que las sales de amonio cuaternario se preparan convencionalmente calentando una amina terciaria con un haluro orgánico. Sin embargo, si se desea pueden utilizarse otros aniones convencionales como los formados a partir de ácidos inorgánicos, siempre que sean inertes en las condiciones de reacción elegidas.

15 Los compuestos adecuados de fórmula (V) son los derivados de los cationes tetrabutilamonio, tetrapropilamonio, tributilamonio y trioctilmetilamonio.

20 Se ha encontrado que un catalizador de sal de amonio cuaternario especialmente adecuado es el bromuro de tetrabutilamonio. También puede utilizarse con ventaja en el procedimiento de esta invención el bromuro de acetilpiridinio.

25 Los catalizadores de transferencia de fases también pueden ser una amina terciaria, en cuyo caso los catalizadores adecuados comprenden aminas de fórmula  $R_{14}R_{15}R_{16}N$ , donde los grupos R son cada uno de ellos un grupo alquilo  $C_{1-12}$  y la

30

1 amina debe contener como mínimo 7 átomos de carbono. Preferiblemente por lo menos R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son grupos alquilo C<sub>2-10</sub> de cadena lineal.

5 Un catalizador de transferencia de fases del tipo de amina terciaria especialmente útil es la dioctilmetilamina.

También se ha encontrado que los éteres coronas son útiles catalizadores de transferencia de fases. Son ejemplos de éteres corona adecuados la dibenzo-18-corona-6 y la dicitclohexil-18-corona-6.

10 Los compuestos de fórmula (III) son fácilmente solubles en solución acuosa y en realidad con frecuencia se preparan en esta forma. Los compuestos R<sub>2</sub>OH, o sus derivados esterificantes reactivos, son fácilmente solubles en disolventes no miscibles con agua. Una ventaja del uso de un catalizador de transferencia de fases es que los dos reactivos del proceso pueden reaccionar juntos en estos diferentes sistemas disolventes. El catalizador actúa aumentando la solubilidad del compuesto de fórmula (III) en el disolvente no miscible con agua, donde puede reaccionar con el compuesto R<sub>2</sub>OH para formar el éster (amino protegido). Este éster es a su vez fácilmente soluble en el disolvente no miscible con agua, de manera que, una vez completado el proceso puede ser fácilmente separado de la fase acuosa.

25 En el procedimiento, la concentración de un compuesto de fórmula (III) en el disolvente acuoso está comprendida adecuadamente entre 5 y 25 % en peso/volumen, siendo especialmente adecuado el 20-25%. Una de las ventajas del procedimiento de la invención es que pueden utilizarse estas concentraciones acuosas relativamente diluídas.

30 Los disolventes orgánicos no miscibles con agua adecua-

1 dos son aquellos donde el agente esterificante  $R_2OH$  y el pro-  
ducto de reacción de fórmula (I) son razonablemente solubles  
y así comprenden los disolventes hidrocarburos clorados  
tales como dicloruro de metileno y cloroformo; los disolven-  
5 tes ésteres comunes como acetato de etilo y acetato de iso-  
propilo y la metilisobutilcetona.

La concentración del agente esterificante en el disol-  
vente orgánico está comprendida adecuadamente entre 5 y 25 %  
en peso/volumen y es preferiblemente alrededor del 10 %. En  
10 general, la concentración no debe ser tan alta que la solu-  
ción resultante sea demasiado viscosa para ser agitada fácil-  
mente.

El catalizador de transferencia de fases se encontrará  
en el medio de reacción frecuentemente en una relación molar  
15 de 0,05 a 0,5 con respecto al compuesto de fórmula (III),  
preferiblemente en una relación molar de 0,1 a 0,2. En gene-  
ral se ha encontrado que si la concentración de catalizador  
es esencialmente superior a una relación molar de 0,5, antes  
definida, entonces algo del catalizador puede ser arrastrado  
20 al producto. Análogamente, si la concentración de catalizador  
es considerablemente inferior a una relación molar de 0,05,  
como se ha definido, entonces con frecuencia la velocidad de  
reacción es inaceptablemente baja a las temperaturas adecua-  
das para la síntesis de la penicilina.

25 El procedimiento se llevará a cabo normalmente a una  
temperatura comprendida entre 10 y 35°C. Este intervalo per-  
mite una velocidad razonable de reacción mientras que limi-  
ta la descomposición térmica de la penicilina. Bajo estas  
condiciones, el tiempo de reacción es normalmente entre 2 y  
30 10 horas. Preferiblemente la temperatura es de 20 a 25°C.

1 A estas temperaturas, con frecuencia el tiempo de reacción es alrededor de 5 a 6 horas.

5 Una vez completada la reacción de transferencia de fases, la fase orgánica que contiene el éster (amino protegido) se separa normalmente de la fase acuosa y el grupo amino protegido, si está presente, se desprotege entonces de la forma convencional. Se observará naturalmente que si esta desprotección se realiza por hidrólisis ácida, entonces el grupo amino resultante se encontrará en forma de sal de adición de ácido y el producto éster de penicilina puede ser aislado como tal. La sal de adición de ácido más adecuada es el hidrocloreuro pero deben formarse sales con otros ácidos orgánicos e inorgánicos de la manera habitual.

15 El éster de penicilina deseado, o cuando sea apropiado una sal de adición de ácido del mismo, se aísla entonces de la fase orgánica en la forma habitual.

El éster de ftalidilo de la ampicilina es un éster especialmente preferido que puede ser preparado mediante el procedimiento de la invención.

20 Así, en una realización preferida, esta invención proporciona un procedimiento para la preparación del éster ftalidílico del ácido {D-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetamido }penicilánico, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una solución acuosa de una sal de ácido {D-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetamido }penicilánico con una solución de bromoftalida en un disolvente orgánico no miscible con agua, en presencia de un catalizador de transferencia de fases.

25  
30 El éster ftalidílico de ampicilina puede ser aislado del éster N-protegido formado en la fase orgánica del proce-

1 dimiento anterior por el método habitual, por ejemplo como  
sal de adición de ácido después de la hidrólisis ácida suave  
para separar el grupo protector del amino.

5 La sal del ácido penicilánico utilizado en el procedi-  
miento es adecuadamente la sal sódica.

Los compuestos de fórmula (III) y los compuestos  $R^2OH$   
y sus derivados esterificantes reactivos son muy conocidos  
en la técnica y pueden prepararse por cualquiera de los mé-  
todos conocidos.

10 Los catalizadores de transferencia de fases constituí-  
dos por sales de amonio cuaternario y aminas terciarias pue-  
den prepararse sencillamente por las técnicas convenciona-  
les empleadas para la síntesis de sales de amonio cuaterna-  
rio y de aminas terciarias.

15 Los catalizadores de transferencia de fases del tipo  
de éter corona pueden ser preparados, por ejemplo, por el mé-  
todo descrito por C.J. Pedersen, en J. Amer. Chem. Soc. 89,  
7017 (1967). Los dos éteres corona específicos mencionados  
en esta memoria son productos comerciales de la Aldrich  
20 Chemical Co. Inc.

En otra realización, la invención proporciona un com-  
puesto de fórmula (I) como el definido anteriormente, siem-  
pre que se haya preparado por el procedimiento aquí descrito.

25 Cuando  $R_1$  en un compuesto de fórmula (I) preparado de  
esta forma es  $R_3\overset{4}{CH}(R_4)CONH-$ , antes definido (donde  $R_4$  es ami-  
no protegido), el compuesto de fórmula (I) será normalmente  
convertido después en el correspondiente compuesto de fór-  
mula (I) donde  $R_4$  es amino. Por lo tanto, la invención tam-  
bién proporciona dichos compuestos " $R_4$  amino" de fórmula (I)  
30 siempre que se hayan preparado de esta manera.

1 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

(i) Preparación de {D-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetamido}penicilanato sódico

5 Una suspensión de 21,6 g (0,1 moles) de ácido 6-amino-penicilánico en 60 ml de agua, enfriada a  $5^{\circ}\text{C}$ , se trata con solución de hidróxido sódico al 10 % para dar una solución transparente a pH 7,8. Se añaden 85 ml de acetona y la solución se enfría a  $-18^{\circ}\text{C}$ .

10 Al mismo tiempo se prepara un anhídrido mixto por adición de 27,1 g de {D-N-(1-metoxicarbonil-propen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetato} sódico a una mezcla de 10,0 ml de cloroforniato de etilo y 0,2 ml de diaminopropanol en 170 ml de acetona, a  $-35^{\circ}\text{C}$ . Después de unos 15 minutos, esta mezcla se agrega a la solución de ácido 6-aminopenicilánico. Al cabo de unos 15 minutos, la solución, que contiene {D-N-(1-metoxicarbonil-propen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetamido} penicilanato sódico, se concentra parcialmente a presión reducida para eliminar la mayor parte de la acetona.

20 (ii) Esterificación del producto de (i)

25 A la solución de {D-N-(1-metoxicarbonil-propen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetamido} penicilanato sódico se añaden 200 ml de dicloruro de metileno, 20 g de bicarbonato sódico, 30 g de cloruro sódico, 6 g de bromuro de tetrabutilamonio y 34 g de bromoftalida en 100 ml de dicloruro de metileno.

30 La mezcla de reacción se agita durante unas 5 horas a  $20-25^{\circ}\text{C}$ , se añaden 100 ml de agua y se aísla la fase inferior de dicloruro de metileno. Esta se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico al 2 % y contiene el éster ftalidílico de ampicilina N-protegida.

1 (iii) Hidrólisis del producto (ii)

5 A la solución de dicloruro de metileno que contiene el éster ftalidílico de ampicilina N-prottegida se añaden 400 ml de agua, 300 ml de heptano y 30 ml de ácido clorhídrico al 18 %, a unos 10°C. Al cabo de hora y media, se aísla la fase acuosa inferior y se lava con 400 ml de una mezcla 1:1 de dicloruro de metileno y heptano.

(iv) Extracción del éster ftalidílico de ampicilina (como hidrocioruro)

10 A la solución acuosa se añaden 400 ml de dicloruro de metileno y 40 g de cloruro sódico, con agitación. La solución en dicloruro de metileno se aísla, se lava con solución diluída de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico.

15 El producto, hidrocioruro de éster ftalidílico de ampicilina se precipita por adición de 400 ml de heptano, se filtra, se lava con heptano y se seca a 50°C.

Rendimiento: 40,2 g

Análisis (CLAP): 94,9 %

Rendimiento a partir de 6-APA: 74 %

20 EJEMPLO 2

25 Se realizan diversas variaciones del procedimiento del Ejemplo 1 y en algunos casos no se aísla el producto pero se determina el rendimiento por medida de la rotación óptica de la solución de dicloruro de metileno. Se examinaron otras sales cuaternarias:

1

Rendimiento de hidroclo-  
ro de éster ftalidílico de  
ampicilina

Sal

Bromuro de cetiltrimetilamonio	~ 60 %
Bromuro de cetilpiridinio	60-70 %
5 Bromuro de ftalidiltriethylamonio	~ 25 %
Bromuro de ftalidiltripropilamonio	~ 38 %
Bromuro de ftalidiltributilamonio	~ 45 %

EJEMPLO 3

10

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 pero se utilizan las siguientes aminas terciarias o sus hidrocloruros en lugar de las sales de amonio cuaternario. También se utiliza trietilamina en lugar de hidróxido sódico para disolver el 6-APA. Se obtienen los siguientes resultados:

15

<u>Amina</u>	<u>Rendimiento</u>
Tripopilamina	35 %
Tributilamina	37 %
Dioctilmetilamina	60 %
Trioctilamina	45 %

20

Como en el Ejemplo 1, se utilizan alrededor de 0,02 moles (es decir, 0,2 equivalentes molares) del catalizador.

EJEMPLO 4

25

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 pero se sustituye el bromuro de tetrabutilamonio por 6 g (alrededor de 0,02 moles) de dicitclohexil-18-corona-6. El rendimiento de hidrocloruro de éster ftalidílico de ampicilina es del 60 %.

EJEMPLO 5

30

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 sustituyendo el bromuro de tetrabutilamonio por las siguientes sales de amonio cuaternario y los rendimientos de hidrocloruro de éster ftalidílico de ampicilina son los siguientes:

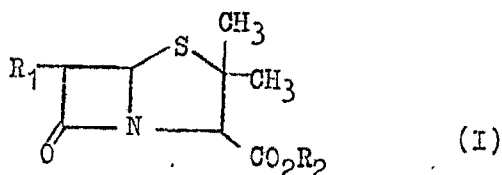
1	<u>Sal</u>	<u>Rendimiento de éster</u>
	Etosulfato de tributiletilamonio	75 %
	Bromuro de tetrapropilamonio	70 %
	Bromuro de triocetilmetilamonio	70 %

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

REIVINDICACIONES

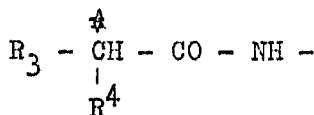
1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido penicilánico de fórmula (I):

10



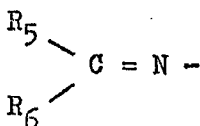
15

donde R<sub>1</sub> es un grupo



o

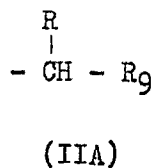
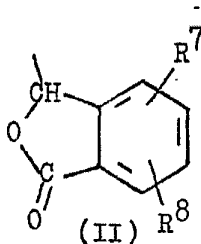
20



25

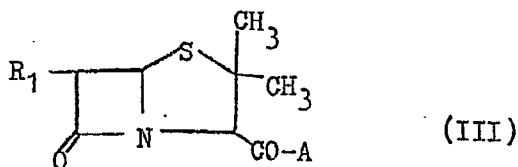
donde R<sub>3</sub> es fenilo, p-hidroxifenilo, ciclohexadienilo, 2-tienilo ó 3-tienilo; R<sub>4</sub> es un grupo amino o amino protegido; R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son ambos metilo o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un anillo de cicloheptilo y R<sub>2</sub> es un grupo de fórmula (II) o (IIA):

30



donde  $R^7$  y  $R^8$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, metilo o metoxi;  $R_9$  es acetoxi, pivaloiloxi o etoxicarboniloxi y R es hidrógeno o metilo;

10 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una solución acuosa de un compuesto de fórmula (III):



donde A es un ión formador de sal, con una solución en un disolvente orgánico no miscible con agua de un compuesto  $R_2$  OR o un derivado esterificante reactivo del mismo, en presencia de un catalizador de transferencia de fases y opcionalmente hidrolizar el éster obtenido en la etapa anterior.

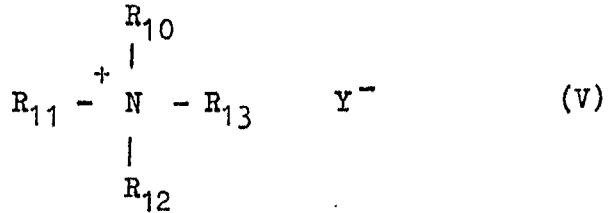
20 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  $R_3$  es fénilo.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, donde  $R_2$  es un grupo de fórmula (II), donde  $R^7$  y  $R^8$  son ambos hidrógeno.

25 4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde el catalizador de transferencia de fases es una sal de amonio cuaternario, una amina terciaria o un éter corona.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde el catalizador de transferencia de fases es un compuesto de

1 fórmula (V):



5

donde Y<sup>-</sup> es un anión, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son grupos orgánicos C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, R<sub>12</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, R<sub>13</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o bien R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> y el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de piridina, conteniendo el radical R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>N<sup>+</sup> por lo menos 9 átomos de carbono.

10

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son grupos alquilo de cadena lineal C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

15

7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde el catalizador de transferencia de fases es un compuesto donde el catión está seleccionado entre:

- tetrabutilamonio
- tetrapropilamonio
- tributiletilamonio
- trioctilmetilamonio.

20

8. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación del éster ftalidílico del ácido {D-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)-α-aminofenilacetamido} penicilánico, que consiste en hacer reaccionar una solución acuosa de una sal del ácido {D-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)-α-aminofenilacetamido} penicilánico con una solución de bromoftalida en un disolvente orgánico no miscible con agua, en presencia de un catalizador de transferencia de fases.

25

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, que comprende además la hidrólisis del éster ftalidílico resul-

30  

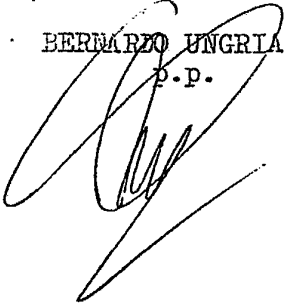

1 tante del ácido (D-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- $\alpha$ -amino-  
fenilacetamido) penicilánico para dar ftalidilampicilina o  
una sal de adición de ácido de la misma.

5 10. Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN  
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL  
ACIDO PENICILANICO.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-  
sente Memoria descriptiva que consta de veinte páginas me-  
canografiadas.

Madrid, 10 de diciembre 1.976

BERNARDO UNGRIA  
p.p.



15

20

25

30

