



ESPAÑA

19 ES

11 NUMERO
458.427
22 FECHA DE PRESENTACION
2-Mayo-1.977

10 A 1

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION 30 JUL. 1978

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
2021/75	17-1-1.975	GRAN BRETAÑA
25669/75	17-6-1.975	GRAN BRETAÑA
34182/75	16-8-1.975	GRAN BRETAÑA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6-METOXI- α -CARBOXI-PENICILINAS.

(Como divisional de la solicitud de patente No 444,344 del 5-1-76)

71 SOLICITANTE (S)

BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Beecham House, Brentford, Middlesex TW8 9BD, Gran Bretaña

72 INVENTOR (ES)

John Peter Clayton y Peter Hubert Bentley, ambos de nacionalidad britanica.

73 TITULAR (ES)

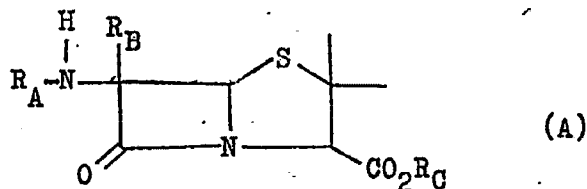
El mismo solicitante

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a una clase de penicilinas
que poseen actividad antibacteriana y son valiosas en el tra-
tamiento de las infecciones en animales, incluido el hombre
y el ganado aviar, causadas por una amplia gama de organis-
5 mos Gram-negativos. En especial, la invención se refiere a
una clase de 6-metoxi- α -carboxi-penicilinas. La invención
también se refiere a un procedimiento para la preparación de
estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que los con-
tienen.

10 En la memoria de la patente británica nº 1.339.007
se describe entre otras una clase de acilamino-penicilinas
6-sustituídas de fórmula general (A)



20 donde R_A representa un grupo acilo, R_B es un radical hidro-
xi o mercapto, un radical metoxi, etoxi, metilo, etilo, me-
tilitio o etilitio sustituido o no sustituido, un radical car-
bamoiloxi, carbamoiltio, alcanoiloxi C_{1-6} , alcanoiltio
 C_{1-6} , ciano o carboxi o un derivado de un radical carboxi
tal como carbamoilo y R_C es un átomo de hidrógeno o un ra-
dical esterificante o catión farmacéuticamente aceptable.

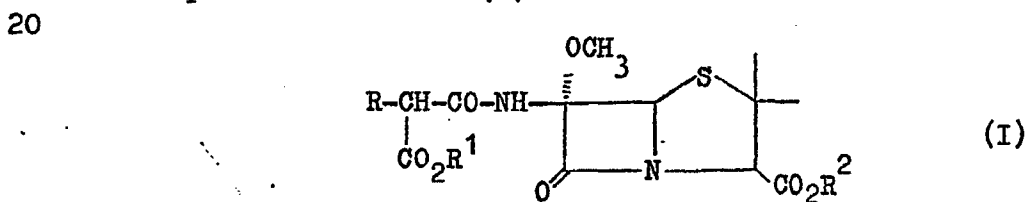
25 En esa memoria, el único grupo R_A α -carboxi-acilo

1 sustituido que está específicamente descrito es el 2-carbo-
xi-fenilacetamido y ejemplos específicos de esa cadena late-
ral están ilustrados con los siguientes grupos R_B : metilo,
ciano, aminometilo y 2-carboxi-2-aminoetoxi. No hay ninguna
5 descripción de una 6-metoxi-penicilina sustituida con una
cadena lateral α -carboxi-acilo sustituido.

En el resumen nº 368 del "Program and Abstracts of
the 14th Interscience conference on Antimicrobial Agents and
Chemotherapy", celebrada del 11 al 13 de Septiembre de 1974
10 en San Francisco, California, Estados Unidos, se habla de
una 6-metoxi-penicilina sencilla comprendida dentro de la
fórmula (A) anterior, a saber, el ácido 6 α -metoxi-6 β -(2-car-
boxifenilacetamido)penicilánico.

Hemos encontrado que ciertos ésteres nuevos de una
15 pequeña clase de 6-metoxi- α -carboxi-penicilinas, incluido el
compuesto anterior, son absorbidos por vía oral mejor que los
compuestos α -carboxi libres.

De acuerdo con esta invención, se proporciona un com-
puesto de fórmula (I):



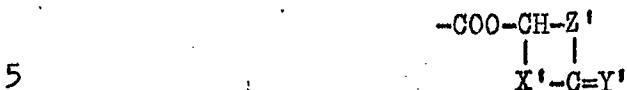
25 donde R es fenilo o 2- o 3-tienilo y R^2 es hidrógeno o un
ion salificante farmacéuticamente aceptable o un radical

1 éster hidrolizable in vivo y R¹ es un radical éster far-
macéuticamente aceptable e hidrolizable in vivo o un grupo
alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, aral-
quilo o heterocíclico, cualquiera de los cuales puede estar
5 sustituido.

Los iones salificantes adecuados del grupo R² son
los iones metálicos, v.g. aluminio, iones de metales alcali-
nos como sodio o potasio, iones de metales alcalino-térreos
como calcio o magnesio y iones amonio o amonio sustituido,
10 por ejemplo los derivados de alquilaminas inferiores, como
triethylamina, hidroxialquilaminas inferiores como 2-hidroxi-
etilamina, bis(2-hidroxiethyl)amina o tri(2-hidroxiethyl)amina,
cicloalquilaminas como biciclohexilamina o derivados de pro-
caína, dibencilamina, N,N-dibenciletildiamina, 1-efenamina,
15 N-ethylpiperidina, N-bencil-β-fenethylamina, deshidroabietilami-
na, N,N'-bis-deshidroabietiletildiamina o bases del tipo de
piridina como piridina, colidina o quinoleína u otras aminas
que han sido utilizadas para formar sales con la bencilpenici-
lina.

20 Los radicales éster farmacéuticamente aceptables e hi-
drolizables in vivo para los grupos R¹ y R² son los que se
hidrolizan en el organismo humano para producir el ácido ori-
ginal. Son ejemplos adecuados los grupos aciloxialquilo como
acetoximetilo, pivaloiloximetilo, α-acetoxietilo, α-acetoxi-
25 bencilo y α-pivaloiloxietilo; los grupos alcóxicarboniloxial-

1 quilo como etoxicarboniloximetilo y α -etoxicarboniloxietilo;
y los grupos lactona, tiolactona y ditiolactona, es decir,
los grupos éster de fórmula:



donde X' e Y' son oxígeno o azufre y Z' es un grupo etileno
o un grupo 1,2-fenileno opcionalmente sustituido con alcoxi
inferior, halógeno o nitro.

10 Los grupos éster preferidos son los ésteres de ftali-
da y 5,6-dimetoxiftalida.

Además, el grupo R¹ puede ser un grupo alquilo, ci-
cloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo o hetero-
cíclico, cualquiera de los cuales puede estar sustituido.

Los grupos de este tipo adecuados son:

- 15 (a) alquilo, especialmente alquilo inferior como metilo,
etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-
butilo, terc-butilo y pentilo;
- 20 (b) alquilo inferior sustituido, donde el sustituyente es
por lo menos uno de los radicales cloro, bromo, flúor,
nitro, carboalcoxi(inferior), alcanofilo inferior, alco-
xi inferior, ciano, alquilmercapto inferior, alquilsul-
finilo inferior, alquilsulfonilo inferior, 1-indanilo,
2-indanilo, furilo, piridilo, 4-imidazolilo, ftalimido,
25 azetidino, aziridino, pirrolidino, piperidino, morfoli-
no, tiomorfolino, N-alquil(inferior)piperazino, pirrolo,

1

imidazolo, 2-imidazolino, 2,5-dimetilpirrolidino, 1,4,5,6-tetrahidropirimidino, 4-metilpiperidino, 2,6-dimetilpiperidino, alquilamino, dialquilamino, alcancilamino, alquilanilino o alquilanilino sustituido donde el sustituyente es cloro, bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

5

(c) cicloalquilo y alquil(inferior)cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono en el radical cicloalquilo y [2,2-dialquil(inferior)-1,3-dioxolan-4-il]metilo;

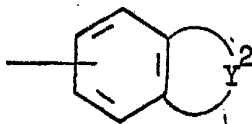
(d) alquenilo de hasta 8 átomos de carbono;

10

(e) alquinilo de hasta 8 átomos de carbono;

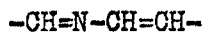
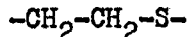
(f) grupos arilo como fenilo y fenilo sustituido donde el sustituyente es por lo menos un radical cloro, bromo, flúor, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanilo inferior, carboalcoxi inferior, nitro o dialquil(inferior)amino; y grupos de fórmula:

15



donde Y^2 es

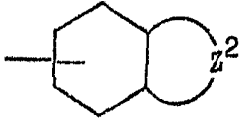
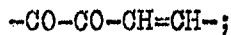
20



25



1



5

donde Z^2 es alquileno inferior como $(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_4-$ y derivados sustituidos de los mismos donde el sustituyente es metilo, cloro o bromo;

10

(g) grupos aralquilo como bencilo o bencilo sustituido donde el sustituyente es cloro, bromo, fluor, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanofilo inferior, carboalcoxi inferior, nitro o dialquil(inferior)amino;

15

(h) grupos heterociclicos como furilo, quinolefilo, metilquinolefilo, fenacinilo, 1,3-benzodioxolilo, 3-(2-metil-4-pironilo), 3-(4-pironilo) o N-(metilpiridilo);

20

(j) otros grupos hidrocarbilo como ac-indanilo y derivados sustituidos del mismo donde el sustituyente es metilo, cloro o bromo; ac-tetrahidronaftilo y derivados sustituidos del mismo donde el sustituyente es metilo, cloro o bromo; benzohidrofilo, tritilo, colessterilo y biciclo [4.4.0]decilo.

25

Los grupos preferidos para R^1 son alquilo inferior, bencilo, ftalidilo, indanilo, fenilo, mono-, di- y tri-alquil(inferior)-fenilo como o-, m- o p-metilfenilo, etilfenilo, n- o iso-propilfenilo, n-, sec-, iso- o terc-butylfe-

1

nilo.

Son compuestos específicos dentro de esta invención los siguientes:

5

ácido 6- α -metoxi-6- β -(D,L-2-fenoxicarbonil-tien-2'-il-acetamido)penicilánico

ácido 6- α -metoxi-6- β -(2'-fenoxicarboniltien-3-il-acetamido)penicilánico

ácido 6- β -[D,L-2-(iso-butiloxicarbonil)tien-3-il-acetamido]-6- α -metoxi-penicilánico

10

ácido 6- β -[D,L-2-(indan-5-il-oxicarbonil)tien-3-il-acetamido]-6- α -metoxipenicilánico

ácido 6- α -metoxi-6- β -[D,L-2-(4-metilfenoxicarbonil)-tien-3-il-acetamido]penicilánico

15

ácido 6- α -metoxi-6- β -[D,L-2-(ftalid-3-il-oxicarbonil)tien-3'-il-acetamido]penicilánico

ácido 6- β -[D,L-2-(2-sec-butilfenoxicarbonil)tien-3'-il-acetamido]-6- α -metoxi-penicilánico

ácido 6- β -[D,L-2-(2-etilfenoxicarbonil)tien-3'-il-acetamido]-6- α -metoxipenicilánico

20

ácido 6- α -metoxi-6- β -[D,L-2-(4-isopropilfenoxicarbonil)tien-3'-il-acetamido]penicilánico

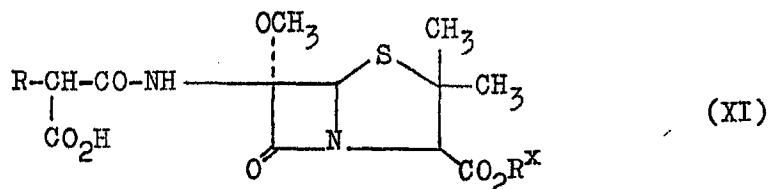
ácido 6- β -[D,L-2-(3,4-dimetilfenoxicarbonil)fenilacetamido]-6 α -metoxipenicilánico

25

ácido 6- α -metoxi-6- β -[D,L-2-(4-metilfenoxicarbonil)fenilacetamido]penicilánico

- 1 ácido 6- α -metoxi-6- β -(D,L-2-fenoxicarbonil-fenilacetamido)-penicilánico
- ácido 6- α -metoxi-6- β -[D,L-2-(3-metilfenoxicarbonil)-2-fenilacetamido]penicilánico
- 5 ácido 6- β -[D,L-2-(5-indaniloxicarbonil)-2-fenilacetamido]-6- α -metoxipenicilánico
- ácido 6- β -(D,L-2-isobutoxicarbonil-2-fenilacetamido)-6- α -metoxipenicilánico.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados por esterificación de un compuesto de fórmula (XI) o un derivado esterificante reactivo del mismo:



15

donde R y R^x son los definidos al tratar de la fórmula (I), con un derivado esterificante de un ácido de fórmula R¹OH, donde R¹ es el definido en la fórmula (I) y después, si es necesario, efectuar una o más de las siguientes operaciones:

20

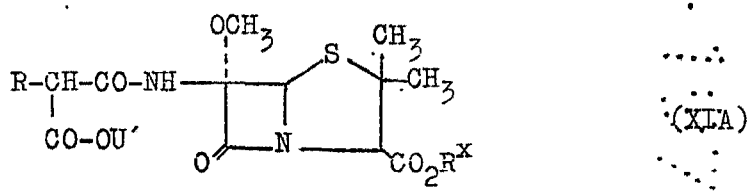
- (i) separación de cualquier grupo de bloqueo del carboxilo;
- (ii) conversión del producto en una sal o éster del mismo.

25

1

Se conocen en la bibliografía muchos métodos de esterificación empleando varias combinaciones diferentes de derivados esterificantes reactivos. Por ejemplo, la reacción de esterificación antes definida puede conseguirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIA):

5



10

donde R y R^x son los definidos anteriormente, con un compuesto de fórmula (XII):



15

donde R¹ es el definido en la fórmula (I), en condiciones que produzcan la eliminación de los elementos del compuesto U'V' con la consiguiente formación de un éster de fórmula (I); siendo los símbolos U' y V' en la fórmula (XIA) y (XII) tales que o bien U' representa hidrógeno o un ión formador de sal y V' representa un grupo hidroxilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo o un átomo de halógeno; o U' representa un grupo acilo orgánico y V' representa un grupo hidroxilo.

20

Habitualmente se ha encontrado que es satisfactorio hacer reaccionar el compuesto (XIA) donde U' es un ión sodio o potasio con el compuesto (XII) donde V' es

25

1 un átomo de halógeno, especialmente bromo o cloro.

5 Cuando el grupo U' en el reactivo (XIA) es un grupo acilo orgánico, es evidente que (XIA) es simplemente un anhídrido mixto. El grupo acilo puede ser uno cualquiera de entre una amplia variedad de grupos acilo alifáticos o aromáticos pero generalmente son satisfactorios los grupos alcocarbonilo (v.g. el grupo C_2H_5OCO-).

10 Otro derivado esterificante reactivo del compuesto (XI) anterior es el haluro de ácido, especialmente el cloruro de ácido. Este compuesto puede hacerse reaccionar con el compuesto hidroxilado R^1OH en presencia de un agente aceptor de ácidos para preparar el éster deseado de esta invención.

15 Los compuestos antibióticos de la invención pueden ser formulados para su administración por cualquier vía conveniente para uso en medicina humana o veterinaria por analogía con otros antibióticos y, por lo tanto, la invención incluye dentro de sus límites una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I junto con un vehículo o excipiente farmacéutico.

20 Las composiciones pueden ser formuladas para su administración por cualquier vía, aunque se prefiere la administración oral. Las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, píldoras o preparados líquidos, tales como soluciones o suspensiones.

1 nes orales o parenterales estériles.

Las tabletas y cápsulas para administración oral -
pueden adoptar la forma de dosis unitaria y pueden conte
ner los excipientes convencionales tales como agentes li
5 gantes, por ejemplo jarabe, goma arábica, gelatina, sor-
bitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por -
ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico,
sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de
tabletas, por ejemplo estearato magnésico, talco, polie-
10 tilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almi-
dón de patata; o agentes humectantes aceptables como lau-
rilsulfato sódico. Las tabletas pueden ser revestidas
por métodos conocidos en la práctica farmacéutica normal.
Los preparados líquidos orales pueden adoptar la forma,
15 por ejemplo, de suspensiones, soluciones o emulsiones
acuosas u oleosas, jarabes o elixires o pueden presentar
se como producto seco para su reconstitución con agua u
otro vehículo adecuado antes de su uso. Estos preparados
líquidos pueden contener aditivos convencionales como -
20 agentes suspensores, por ejemplo sorbitol, jarabe, metil-
celulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulo-
sa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o
grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulgentes, por
ejemplo lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábica;
25 vehículos no acuosos (que pueden incluir los aceites co-

1 mestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de
 coco fraccionado, ésteres oleosos como glicerina, propi-
 lenglicol o alcohol etílico; preservativos, por ejemplo
5 p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico y,
 si se desea, agentes aromatizantes o colorantes conven-
 cionales.

 Los supositorios contendrán las bases convenciona-
 les para supositorios, v.g. manteca de cacao u otro gli-
 cérido.

10 Para administración parenteral, se preparan formas
 de dosis unitarias fluidas utilizando el compuesto y un
 vehículo estéril, siendo preperida el agua. El compuesto,
 de acuerdo con el vehículo y la concentración utilizados,
 puede estar suspendido o disuelto en el vehículo, En la
15 preparación de soluciones el compuesto puede ser disuel-
 to en agua para inyección y esterilizarse por filtración
 antes de introducirlo en un vial o ampolla adecuado y
 cerrar. Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo
 coadyuvantes tales como anestésicos locales, preservati-
20 vos y agentes reguladores del pH. Para aumentar la esta-
 bilidad, la composición puede ser congelada después de
 introducida en el vial, eliminando el agua a vacío. El
 pólvo liofilizado seco se cierra después herméticamente
 en el vial y se suministra un vial de agua para inyección
25 para reconstituir el líquido antes de su empleo. Las sus

1 pensiones parenterales se preparan esencialmente de la
misma forma a excepción de que el compuesto se suspende
en el vehículo en lugar de disolverlo y la esteriliza-
ción no puede ser realizada por filtración. El compuesto
5 puede ser esterilizado por exposición al óxido de etileno
antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosa-
mente se incluye un agente humectante o tensoactivo en
la composición para facilitar la distribución uniforme
del compuesto.

10 Las composiciones pueden contener de 0,1 a 99% en
peso, preferiblemente de 10 a 60% en peso, de material -
activo, según el método de administración. Cuando las
composiciones adoptan la forma de dosis unitarias, la
unidad debe contener preferiblemente de 50 a 500 mg del
15 ingrediente activo. La dosis empleada para el tratamien-
to de seres humanos adultos oscila preferiblemente entre
100 y 3000 mg al día, por ejemplo 1500 mg al día, de -
acuerdo con la vía y la frecuencia de administración.

20 Resultará evidente que la cadena lateral de las
penicilinas de fórmula (I) contiene un átomo de carbono
potencialmente asimétrico. Esta invención incluye todos
los posibles epímeros de los compuestos (I) así como sus
mezclas.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de
algunos de los compuestos de esta invención.

EJEMPLO 1

(a) 6,α-Metoxi-6,β-(D,L-2-pivaloiloximetoxicarbonil-2-tien-3'-il-acetamido)penicilinato de bencilo

Se agitan a la temperatura ambiente, durante 2,5 horas, 2,63 g (5 milimoles) de la sal sódica de 6,α-metoxi-6,β-(D,L-2-carboxi-2-tien-3'-il-acetamido)penicilinato de bencilo y 1,17 g (6 milimoles) de bromuro de pivaloiloximetilo en 25 ml de dimetilformamida, después se vierten sobre 60 ml de acetato de etilo, se lava tres veces con 30 ml de agua cada vez y con 30 ml de salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora hasta obtener una goma parda. Esta última se cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo 60-80° (pasando gradualmente del 20 % al 25 %) para dar 1,04 g (33,7 %) del compuesto del título.

Cromatografía en capa fina (SiO₂; acetato de etilo/éter de petróleo (60-80°) 3:7): R_f = 0,23..

δ (CDCl₃): 1,17 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1,2-1,5 (6H, m, 2 x 2-CH₃), 3,42 y 3,47 (3H, 2 x s, -OCH₃), 4,47 (1H, s, 3H), 4,90 (1H, s, >CHCO-), 5,23 (2H, s, -CH₂Ph), 5,62 (1H, s, 5H), 5,87 (2H, s, -OCH₂O-), 7,0-7,5 (8H, m, Ph- y protones tienílicos), 7,92 y 8,03 (1H, 2 x s, -CONH-).

(b) Acido 6,α-metoxi-6,β-(D,L-2-pivaloiloximetoxicarbonil-2-tien-3'-il-acetamido)penicilánico

se hidrogenan 1,04 g del éster bencílico en 25 ml de

1 etanol y 0,5 ml de agua, en presencia de 1,0 g de paladio
al 10 % en carbón, durante 3 horas. Se separa el catalizador
por filtración, se sustituye por 1,0 g de catalizador limpio
y se prosigue la hidrogenación durante la noche. Se filtra
5 el catalizador, el filtrado se evapora a sequedad y el resi-
duo se disuelve en 100 ml de éter, se lava dos veces con 50
ml de agua cada vez, se seca y se evapora a vacío para dar
0,53 g del compuesto del título en forma de espuma incolora.

10 Cromatografía en capa fina (SiO₂; cloroformo/acetona/
ácido acético 7:7:1): R_F = 0,53.

15 δ (CDCl₃): 1,05 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1,3-1,6 (6H, m, 2 x
2-CH₃), 3,48 y 3,52 (3H, 2 x s, -OCH₃), 4,51 (1H, s, 3H),
4,95 (1H, s, >CHCO-), 5,67 (1H, s, 5H), 5,93 (2H, s, OCH₂O-),
7,2-7,6 (3H, m, protones tienílicos), 7,97 y 8,08 (1H, 2 x
s, -CONH-), 9,17 (1H, s ancho, -CO₂H).

Este ácido libre se disuelve en 25 ml de éter y se tra-
ta con 0,5 ml de 2-etilhexoato sódico 2N en 4-metilpentan-
2-ona y la sal sódica precipitada (0,45 g, 48,6 %) se reco-
ge, se lava con éter y se seca a vacío.

20

EJEMPLO 2

(a) 6, α -Metoxi-6, β -(D,L-2-metoximetoxi-carbonil-2-tien-3'-
il-acetamido)penicilinato de bencilo

25

Se hacen reaccionar 2,63 g (5 milimoles) de la sal só-
dica de 6, α -metoxi-6, β -(D,L-2-carboxi-2-tien-3'-il-aceta-
mido)penicilinato de bencilo y 0,46 ml (6 milimoles) de

1 éter clorodimetílico para dar 1,70 g (61,0 %) del compues-
to del título después de cromatografiado.

Cromatografía en capa fina (SiO₂; acetato de etilo/
éter de petróleo (60-80°, 3:7): R_f = 0,14.

5 δ (CDCl₃): 1,27 (6H, s, 2 x 2-CH₃), 3,42 (6H, s, 2 x
-OCH₃), 4,47 (1H, s, 3H), 4,87 (1H, s, >CHCO-), 5,23 (2H,
s, -CH₂Ph), 5,35 (2H, s, -OCH₂O-), 5,62 (1H, s, 5H), 7,1-
7,5 (8H, m, Ph- y protones tienílicos), 7,83 y 7,97 (1H,
2 x s, -CONH-).

10 (b) Ácido 6, α -metoxi-6, β -(D,L-2-metoximetoxicarbonil-2-tien-
3'-il-acetamido)penicilánico

Se hidrogenan 1,70 g del éster bencilico en presencia
de paladio al 10 % en carbón para dar 0,82 g del compuesto
del título en forma de espuma incolora.

15 Cromatografía en capa fina (SiO₂; cloroformo/acetona/
ácido acético 7:7:1): R_f = 0,44.

20 δ (CDCl₃): 1,3-1,6 (6H, m, 2 x 2-CH₃), 3,47 (6H, s, 2 x
-OCH₃), 4,48 (1H, s, 3H), 4,93 (1H, s, >CHCO-), 5,40 (2H,
s, -OCH₂O-), 5,65 (1H, s, 5H), 7,2-7,6 (3H, m, protones
tienílicos), 7,95 y 8,12 (1H, 2 x s, -CONH-), 8,53 (1H,
s ancho, -CO₂H).

El ácido libre se convierte en su sal sódica (0,61 g,
40,1 %).

25

EJEMPLO 3

(a) 6,α-Metoxi-6,β-(D,L-2-p-clorofenoximetoxicarbonil-2-tien-3'-il-acetamido)penicilanato de bencilo

Se hacen reaccionar 2,63 g (5 milimoles) de la sal sódica de 6,α-metoxi-6,β-(D,L-2-carboxi-2-tien-3'-il-acetamido)penicilanato de bencilo y 0,69 g (6 milimoles) de cloruro de p-clorofenoximetilo para dar 1,03 g (32,1 %) del compuesto del título, después de cromatografía.

Cromatografía en capa fina (SiO₂; acetato de etilo/éter de petróleo (60-80°) 3:7): R_f = 0,22.

δ (CDCl₃): 1,32 (6H, s, 2 x 2-CH₃), 3,40 (3H, s, -OCH₃), 4,48 (1H, s, 3H), 4,92 (1H, s, >CHCO-), 5,25 (2H, s, -CH₂Ph), 5,64 (1H, s, 5H), 5,85 (2H, s, -OCH₂O-), 6,8-7,5 (12H, m, protones aromáticos y tienílicos), 7,78 y 7,92 (1H, 2 x s, -CONH-).

(b) Acido 6,α-metoxi-6β-(D,L-2-p-clorofenoximetoxicarbonil-2-tien-3'-il-acetamido)penicilánico

Se hidrogenan 1,03 g del éster bencílico en presencia de paladio al 10 % en carbón para dar 0,43 g del compuesto del título en forma de espuma incolora.

Cromatografía en capa fina (SiO₂; cloroformo/acetona/ácido acético 7:7:1): R_f = 0,61.

δ (CDCl₃): 1,40-y 1,50 (6H, 2 x s, 2 x 2-CH₃), 3,47 (3H, s, -OCH₃), 4,50 (1H, s, 3H), 4,92 (1H, s, >CHCO-), 5,65 (1H, s, 5H), 5,90 (2H, s, -OCH₂O-), 7,01 y 7,34 (4H,

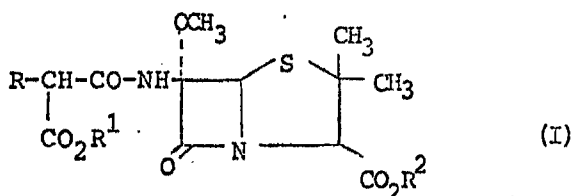
1 AB q, J 9 Hz, -O- -Cl), 7,1-7, 5 (3H, m, protones tiení-
licos), 7,73 Y 7,87 (1H, 2 x s, -CONH-), 8,00 (1H, s ancho,
-CO₂H).

5 El ácido libre se convierte en su sal sódica (0,35
g, 38,0 %).

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

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la preparación de 6-metoxi- α -
carboxi-penicilinas de fórmula (I):

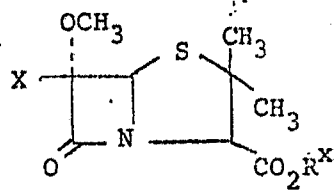


15 donde R es fenilo o 2- o 3-tienilo y R² es hidrógeno, o un
ion salificante farmacéuticamente aceptable o un radical hi-
drolizable in vivo y R¹ es un radical éster hidrolizable
in vivo, farmacéuticamente aceptable, o un grupo alquilo,
20 cicloalquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, aralquilo o hete-
rocíclico, pudiendo estar sustituido cualquiera de ellos;
cuyo procedimiento consiste en:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III'):

25

1



(III')

5

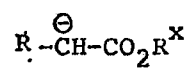
donde X representa un grupo $-NH_2$ o un grupo $-N=C=O$ y R^X es un grupo de bloqueo del grupo carboxilo, o un derivado N-silílico o N-fosforilado del mismo, con un ácido de fórmula:

10



donde R y R^1 son los definidos anteriormente, o un derivado N-acilante del mismo o un carbanión derivado del mismo de fórmula:

15



donde R y R^X son los definidos anteriormente y

(b) posteriormente, separar cualquier grupo sililo o fosforilo por hidrólisis o alcoholisis.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es 3-tienilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde se prepara uno de los siguientes compuestos:

ácido 6- α -metoxi-6- β -(2-fenoxicarbonil-tien-2'-il-acetamido)penicilánico

25

- 1 ácido 6- α -metoxi-6- β - (2'-fenoxicarbonil) tien-3-il-acetamido)-
penicilánico
- ácido 6- β - (2- (isobutiloxicarbonil) tien-3-il-acetamido) -6-d-
metoxi-penicilánico
- 5 ácido 6- β - (2- (indan-5-il-oxicarbonil) tien-3-il-acetamido) -6-
 α -metoxi-penicilánico
- ácido 6- α -metoxi-6- β - (2- (4-metilfenoxicarbonil) tien-3-il-ace-
tamido) penicilánico
- 10 ácido 6- α -metoxi-6- β - (2- (ftalid-3-il-oxicarbonil) tien-3'-il-
acetamido) penicilánico
- ácido 6- β - (2- (2-sec-butilfenoxicarbonil) tien-3'-il-acetami-
do) -6- α -metoxi-penicilánico
- ácido 6- β - (2- (2-etilfenoxicarbonil) tien-3'-il-acetamido) -
6- α -metoxi-penicilánico
- 15 ácido 6- α -metoxi-6- β - (2- (4-isopropilfenoxicarbonil) tien-3'-
il-acetamido) penicilánico
- ácido 6- β - (2- (3,4-dimetilfenoxicarbonil) fenilacetamido) -6-
 α -metoxi-penicilánico
- 20 ácido 6- α -metoxi-6- β - (2- (4-metóilfenoxicarbonil) fenilaceta-
mido) penicilánico
- ácido 6- α -metoxi-6- β - (2-fenoxicarbonil-fenilacetamido) peni-
cilánico
- 25 ácido 6- α -metoxi-6- β - (2- (3-metilfenoxicarbonil) -2-fenilace-
tamido) penicilánico

1

ácido 6-β- (2-(5-indaniloxicarbonil)-2-fenilacetamido)-6-α-me-
toxipenicilánico

ácido 6-β-(2-isobutoxicarbonil-2-fenilacetamido)-6-α-metoxi-
penicilánico.

5

4. 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 6-METOXI-α-CARBOXI-PE-
NICILINAS".

10

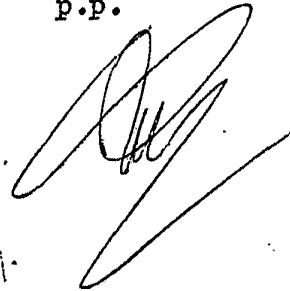
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva, que consta de veintidos pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 2 de mayo de 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15



20

25

