



Nº 392.227

392227

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia : RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos.

Enunciado : " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVAS PENICILINAS "

Prioridad : De la solicitud de patente británica
Nº 29157/70 presentada provisional-
mente el 16 de Junio de 1.970 y com-
pletada el 30 de Abril de 1.971.

p.p.

392227

20



1 Esta invención se refiere a nuevos antibióticos,
nuevos productos intermedios útiles en la preparación de
estos antibióticos y procedimientos para la preparación de
estos compuestos. Más especialmente, se refiere a nuevos
5 derivados de ácido 6-aminopenicilánico con un sustituyente
en la posición 6 y a nuevos intermediarios y procedimien-
tos para su producción.

10 El descubrimiento de la penicilina, que resultó ser
un antibiótico de tanta importancia y eficacia, estimuló
un gran interés en este campo. Posteriormente, se encontra-
ron otros diversos antibióticos como estreptomycin, las
tetraciclinas, novobiocina y similares que aumentaron con-
siderablemente el arsenal médico para el tratamiento de las
infecciones debidas a una variedad de agentes patógenos.
15 Desgraciadamente, el uso de estos antibióticos dio lugar a
variedades de agentes patógenos resistentes a estos antibió-
ticos conocidos. Además, los antibióticos conocidos adole-
cen del inconveniente de que solamente son efectivos contra
ciertos tipos de microorganismos y no son efectivos contra
una amplia gama de agentes patógenos. En consecuencia, ha
20 proseguido la búsqueda de otros antibióticos.

25 Un objeto de esta invención es proporcionar nuevas
penicilinas con actividad antibiótica. Otro objeto es pro-
porcionar procedimientos para la preparación de estos nue-
vos antibióticos. Otro objeto es proporcionar nuevos inter-

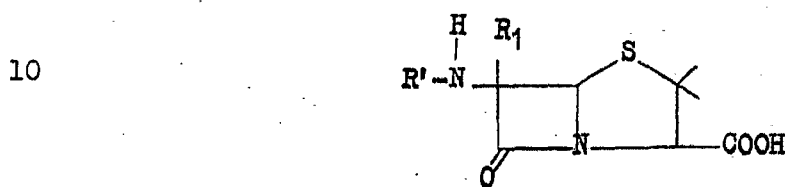
20 JUL



392227

1 mediarios útiles para la preparación de estas nuevas penicilinas. Otros objetos resultarán evidentes de la descripción detallada de esta invención dada a continuación.

5 Las nuevas penicilinas de esta invención son compuestos en los que el núcleo penam, a saber un anillo de tioazolidina con una β -lactama fusionada, contiene un sustituyente en la posición 6. Así, estas nuevas penicilinas que pueden ser representadas por la fórmula estructural:



I

15 donde R' representa un grupo acilo y R₁ representa un sustituyente y los derivados de las mismas, tales como ésteres, amidas y sales, son nuevas sustancias antibióticas de gran valor.

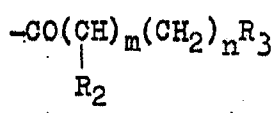
20 El radical acilo representado por R' puede ser un radical acilo alifático, acilo aromático, acilo heterocíclico, acilo aralifático o acilo heterocicloalifático, sustituido o sin sustituir, derivado de un ácido carboxílico o de un ácido carbotiico, tales como los radicales acilo de las cefalosporinas y penicilinas conocidas. Estos radicales acilo pueden ser representados por la fórmula general:

25



392227

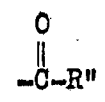
1



5

donde R₂ es un radical del grupo definido a continuación, m y n representan 0-4 y R₃ representa R" o ZR", que son definidos más adelante.

Un grupo de radicales acilo puede ser representado por la fórmula general del grupo acilo:



10

15

20

25

donde R" representa un radical alquilo, alqueniilo o alquinilo, de cadena lineal o ramificada y sustituido o sin sustituir; arilo; aralquilo; cicloalquilo; heteroarilo o heteroaralquilo. Estos grupos pueden carecer de sustituyentes o pueden estar sustituidos con radicales como alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, carboxi, sulfoamino, carbamoilo, sulfonilo, azido, amino, amino sustituido, haloalquilo, carboxialquilo, carbamoilalquilo, carbamoilalquilo N-sustituido, guanidino, guanidino N-sustituido, guanidinoalquilo y similares. Son ejemplos representativos de estos grupos acilo que pueden ser mencionados aquellos en los que R" es bencilo, p-hidroxibencilo, 4-amino-4-carboxibutilo, metilo, cianometilo, 2-pentenilo, n-amilo, n-heptilo, etilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, fenetilo, β,β-difeniletilo, metildifenilmetilo, trifenilmetilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo,

392227

20



1 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 3-butil-5-metil-4-isoxazolilo,
5-metil-3-fenil-4-isoxazolilo, 3-(2-clorofenil)-5-metil-
4-isoxazolilo, 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolilo,
D-4-amino-4-carboxibutilo, D-4-N-benzoilamino-4-carboxi-
5 n-butilo, p-aminobencilo, o-aminobencilo, m-aminobencilo,
(3-piridil)metilo, 2-etoxi-1-naftilo, 3-carboxi-2-quin-
oxalinilo, 3-(2,6-diclorofenil)-5-(2-furil)-4-isoxazolilo,
3-fenil-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(4-guanidinofenil)-4-
isoxazolilo, 4-guanidinometilfenilo, 4-guanidinometilben-
10 cilo, 4-guanidinobencilo, 4-guanidinofenilo, 2,6-dimeto-
xi-4-guanidinofenilo, o-sulfobencilo, p-carboximetilbenci-
lo, p-carbamoilmetilbencilo, m-fluorbencilo, m-bromobencilo,
p-clorobencilo, p-metoxibencilo, 1-naftilmetilo, 3-isotia-
zolilmetilo, 4-isotiazolilmetilo, 5-isotiazolilmetilo,
15 4-piridilmetilo, 5-isoxazolilmetilo, 4-metoxi-5-isoxazolil-
metilo, 4-metil-5-isoxazolilmetilo, 1-imidazolilmetilo,
2-benzofuranilmetilo, 2-indolilmetilo, 2-fenilvinilo,
2-feniletinilo, 2-(5-nitrofuranyl)-vinilo, fenilo, o-meto-
xifenilo, o-clorofenilo, o-fenilfenilo, p-aminometilbenci-
20 lo, 1-(5-cianotriazolil)metilo, difluormetilo, diclorome-
tilo, dibromometilo, 1-(3-metilimidazolil)metilo, 2- ó 3-
(5-carboximetiltienil)metilo, 2- ó 3-(5-carbamoiltienil)-
metilo, 2- ó 3-(5-metiltienil)metilo, 2- ó 3-(5-metoxi-
tienil)metilo, 2- ó 3-(5-clorotienil)metilo, 2- ó 3-(5-
25 sulfotienil)metilo, 2- ó 3-(5-carboxitienil)metilo, 3-(1,2,5-
tiadiazolil)metilo, 3-(4-metoxi-1,2,5-tiadiazolil)metilo,

392227

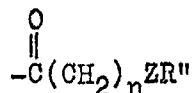
20



1 2-furilmetilo, 2-(5-nitrofuril)metilo, 3-furilmetilo,
2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, y 1-tetrazolilmetilo.

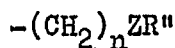
El grupo acilo también puede ser un radical de
fórmula:

5



donde n es un número entero de 0 a 4, Z es oxígeno o
azufre y R'' es el definido anteriormente. Como miembros
representativos del sustituyente

10



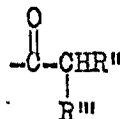
15

que pueden ser mencionados están los siguientes: alil-
tometilo, feniltiometilo, butilmercaptometilo, α -cloro-
crotilmercaptometilo, fenoximetilo, α -fenoxietilo, α -feno-
xibutilo, fenoxibencilo, difenoximetilo, dimetilmetoxime-
tilo, dimetilbutoximetilo, dimetilfenoximetilo, 4-guani-
dinofenoximetilo, 4-piridiltiometilo, p-(carboximetil)-
fenoximetilo, p-(carboximetil)feniltiometilo, 2-tiazolil-
tiometilo, p-(sulfo)fenoximetilo, p-(sulfo)feniltiometilo,
p-(carboxi)fenoximetilo, p-(carboxi)feniltiometilo, p-(car-
boximetil)fenoximetilo, p-(carboximetil)feniltiometilo,
2-pirimidiniltiometilo, fenetiltiometilo, 1-(5,6,7,8-te-
trahidronaftil)oxometilo, 6,8-bis(metiltio)octanoilo.

20

Alternativamente, el grupo acilo puede ser un ra-
dical de fórmula:

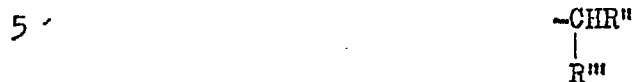
25



392227



1 donde Rⁿ es el definido anteriormente y R^m es amino, hidroxi, azido, carbamoilo, guanidino, aciloxi, halógeno, sulfamino, tetrazolilo, sulfo, carboxi o carboalcoxi. Son miembros representativos del sustituyente



que pueden ser mencionados los siguientes: α -aminobencilo, α -amino-2-tienilmetilo, α -metilaminobencilo, α -amino- γ -metilmercaptopropilo, α -amino-3 o 4-clorobencilo, α -amino-3 ó 4-hidroxibencilo, α -amino-2,4-diclorobencilo, α -amino-3,4-diclorobencilo, D(-)- α -hidroxibencilo, α -carboxibencilo, α -amino-3-tienilmetilo, D(-)- α -amino-3-cloro-4-hidroxibencilo, D(-)- α -amino-3-tienilmetilo, 1-aminociclohexilo, α -(5-tetrazolil)-bencilo, α -sulfaminobencilo, α -sulfamino-3-tienilmetilo, α -(N-metilsulfamino)bencilo, D(-)- α -guanidino-2-tienilmetilo, D(-)- α -guanidinobencilo, α -guanilureidobencilo, α -hidroxibencilo, α -azidobencilo, α -fluorobencilo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadiazol)aminometilo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadiazol)hidroximetilo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadiazol)carboximetilo, 4-(5-metoxi-1,3-sulfadiazol)aminometilo, 4-(5-metoxi-1,3-sulfadiazol)hidroximetilo, 4-(5-metoxi-1,3-sulfadiazol)carboximetilo, 2-(5-clorotienil)aminometilo, 2-(5-clorotienil)hidroximetilo, 2-(5-clorotienil)carboximetilo, 3-(1,2-tiazol)aminometilo, 3-(1,2-tiazol)hidroximetilo, 3-(1,2-tiazol)carboximetilo, 2-(1,4-tiazolil)-

10

15

20

25

392227



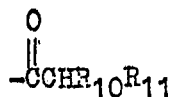
1 aminometilo, 2-(1,4-tiazolil)hidroximetilo, 2-(1,4-tiazolil)carboximetilo, 2-benzotienilaminometilo, 2-benzotienilhidroximetilo, 2-benzotienilcarboximetilo, 2-azidooc-
5 til-3-fenil-3-azidometilo, α -fosfonobencilo y α -sulfoben-
cilo.

H

Alternativamente, el grupo R'-N- puede ser un grupo sulfonamido tal como fenilsulfonamido, etilsulfonamido, bencilsulfonamido, 2,5-dimetilsulfonamido, 4-clorosulfonamido, 4-clorofenilsulfonamido, 4-metoxisulfonamido y similares.

10

Los sustituyentes acilo de fórmula general:



15 donde R₁₀ y R₁₁ son los definidos más adelante, representan un grupo preferido de sustituyentes debido a su actividad antibiótica en general aumentada. R₁₀ es hidrógeno, amino, guanidino, hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, sulfo o sulfamino. R₁₁ es fenilo, fenilo sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo
20 de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno o feniltio.

20

Como ejemplos de estos sustituyentes acilo preferidos podemos mencionar los siguientes: fenilacetilo, 4-carboximetilfenilacetilo, 2-carboxifenilacetilo, 2-metil-2-fenoxiacetilo, 3-furilacetilo, 2-tienilacetilo, fe-
25

25

392227



1 noxiacetilo, 3-tienilacetilo, 3-isotiazolilacetilo, 4-iso-
tiazolilacetilo, feniltioacetilo, 4-piridiltioacetilo,
tetrazolilacetilo, α -fluorfenilacetilo, D-fenilglicilo,
3-hidroxi-D-fenilglicilo, 2-tienilglicilo, 3-tienilgli-
5 cilo, fenilmalonilo, 3-tienilmalonilo, α -sulfaminofenil-
acetilo, α -hidroxifenilacetilo, α -tetrazolilfenilacetilo y
 α -sulfofenilacetilo.

El sustituyente R_1 en la fórmula I anterior puede
ser hidroxilo, carboxilo, mercapto o derivados de los mismos;
10 sulfinilo sustituido; hidrocarbilo; hidrocarbilo sustitui-
do; ciano; acilo, por ejemplo un carbonilo o tiocarbonilo
conteniendo un sustituyente unido por dicho radical car-
bonilo o tiocarbonilo; un grupo combinado con nitrógeno;
halógeno; fosfeno o fosfeno sustituido.

15 El sustituyente oxi o tio representado por R_1 en
la fórmula I puede ser hidroxilo o mercapto o un grupo hi-
droxilo o mercapto sustituido tal como $-XR'_1$, donde X es oxí-
geno o azufre y R'_1 es un radical hidrocarbilo, preferi-
blemente alquilo inferior lineal o ramificado de 1 a 6
20 átomos de carbono, alquenilo inferior o alquinilo infe-
rior de cadena lineal o ramificada de 3 a 6 átomos de car-
bono, arilo monocíclico como fenilo o aralquilo tal como
bencilo. Estos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, ari-
lo o aralquilo pueden estar sustituidos con grupos como
25 hidroxilo, halógeno, v.g. flúor, cloro y similares, nitro,



1 carboxi, carboxamido, carboxamido N-sustituído, sulfoni-
 lo, sulfamoilo, amino, sulfo y similares. Otros sustitu-
 yentes específicos representados por R_1 que pueden ser
 mencionados son los grupos de fórmula: CHF_2 , CF_3 , $-\text{OCF}_3$,
 5 $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{ONR}_3\text{R}_4$, $-\text{SNR}_3\text{R}_4$, $-\text{OAc}$, $-\text{SAc}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{R}_2$,
 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_2$, $-\text{OCOOR}_2$, $-\text{SOR}_2$, $-\text{OCOSR}_2$,
 $-\text{OCONR}_3\text{R}_4$ y similares, donde Ac representa un grupo acilo
 tal como alcanilo inferior, R_3 y R_4 representan hidrógeno,
 alquilo inferior o acilo y R_2 representa alquilo inferior,
 haloalquilo inferior, arilo, aralquilo y derivados susti-
 tuídos de estos grupos.

10 Cuando R_1 es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,
 puede ser alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo
 inferior, aralquilo, cicloalquilo o arilo monocíclico que
 también pueden estar sustituidos con uno o más grupos se-
 leccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, nitro,
 15 sulfonilo, sulfamoilo, aciloxi, carbamoiloxi, carboxi, car-
 boxamido, carboxamido N-sustituido o sulfo.

20 R_1 en la fórmula I anterior representa ciano o un
 grupo de fórmula general $-\text{CZ}^1\text{R}^{\text{a}}$, donde Z^1 es oxígeno o
 azufre y R^{a} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto,
 amino, amino sustituido, un radical alifático, aromático,
 alcoxi o ariloxi. Como ejemplos de estos sustituyentes po-
 demos mencionar los siguientes: $-\text{COOH}$, $-\text{CSSH}$, $-\text{COR}_{2\text{a}}$,
 25 $-\text{COOR}_{2\text{a}}$, $-\text{COSR}_{2\text{a}}$, $-\text{CSSR}_{2\text{a}}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{OSNH}_2$, $-\text{SCOR}_{2\text{a}}$,



392227

1 -CONHR_{2a}, -CSNH, -CONR₃R₄ y -CSNR₃R₄, donde R_{2a} representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono y R₃ y R₄ representan hidrógeno o R_{2a}.

5 R₁ en la fórmula I anterior representa un grupo combinado con nitrógeno tal como amino y grupos amino sustituidos, nitro, azido, nitroso, isocianato, isotiocianato e hidroxiamino. Son ejemplos específicos de grupos combinados a nitrógeno que pueden ser mencionados los siguientes: -NH_{2a}, -NHR_{2a}, -NHC(O)_nR_{2a}, -NHC(S)_nR_{2a},
 10 -NR_{2a}R₃, -NHNH_{2a}, -NHNHR_{2a}R₃, -NHSO_{2a}NH_{2a}, -NNR_{2a}, -NR₃OH, -NHCNHNH_{2a}, -NHCNHNHR_{2a}R₃, -NHSO₃R_{2a}, -NHSO_{2a}NH_{2a},
 15 -NHSO₃R_{2a}, donde R_{2a} representa un grupo alquilo inferior de cadena lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, R₃ representa R_{2a} o hidrógeno y n representa el número entero 1 ó 2 o R₁ representa fosfona o un éster o sal metálica o amínica del mismo.

 Los siguientes grupos R₁ son los preferidos debido a la actividad biológica especial de los compuestos que contienen estos sustituyentes. Alquilo inferior de
 20 1 a 6 átomos de carbono, alquilo inferior sustituido donde el sustituyente está seleccionado entre halógeno, amino y similares, alqueno inferior de 3 a 6 átomos de carbono, alquino inferior de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi inferior de 1 a 2 átomos de carbono, alcoxi inferior susti-
 25



392227

1 tuído de 1 a 2 átomos de carbono donde el sustituyente
 está seleccionado entre halógeno, amino, carboxi, car-
 bamoilo o metoxi, ciano, fenilo; bencilo; fenoxi; haló-
 geno; carboxi y sus ésteres y amidas, tio, alquil(inferior)-
 5 tio, alquil(inferior)tio sustituido; nitro, hidroxí, ami-
 no, guanidino, ureido, N-guanilureido; sulfoamino; alca-
 noil(inferior)amino, alcanoil(inferior)tio, N-alquil(in-
 ferior)amino; N,N-dialquil(inferior)amino; alquil(infe-
 10 rior)sulfinilo, alquil(inferior)sulfonilo o alcoxi(infe-
 rior)carbonilamino.

 Las nuevas penicilinas de esta invención pueden
 ser usadas como antibióticos en forma de derivados tales
 como sales metálicas, por ejemplo, sales de sodio, pota-
 sio o amonio, sales amínicas, por ejemplo sales de procaína
 15 o N,N'-dibenciletilendiamina, o amidas y amidas susti-
 tuídas, como es sabido en la técnica.

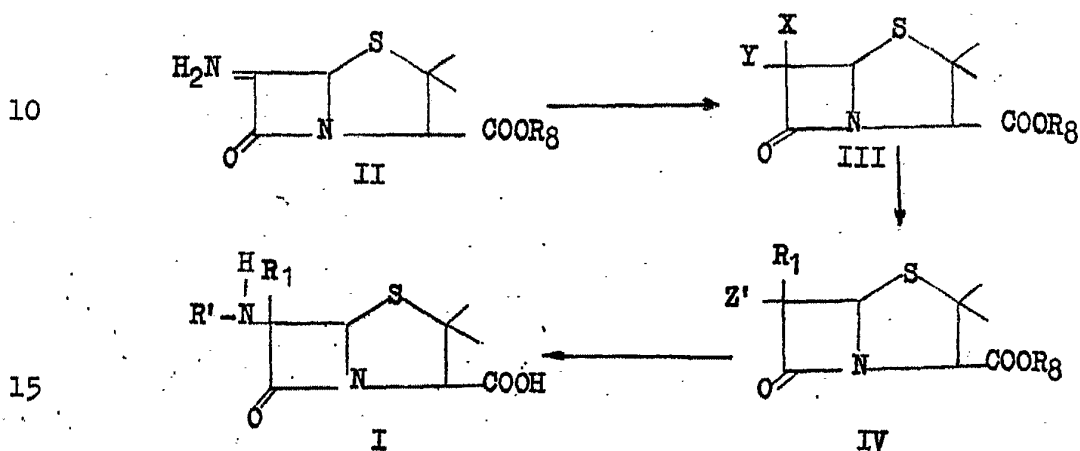
 Alternativamente, los ésteres lábiles que son me-
 tabolizados fácilmente, tales como los grupos de fórmula
 $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{-A}$, donde n es un número entero de 0 a 5 y
 20 A es un radical alifático, alicíclico, aromático o hetero-
 cíclico, con o sin sustituyentes, representan especies
 preferidas de derivados ésteres adecuados para uso en la
 terapia con antibióticos. Otros ésteres de las nuevas pe-
 nicilinas, como los ésteres alquílico inferior, aralquí-
 25 lico, arílico, silílico, haloalquílico inferior o estanni-

392227



1 lico, son adecuados para uso como intermediarios en la
preparación del ácido libre y de las sales del mismo,
por métodos conocidos en esta técnica.

5 De acuerdo con la presente invención, se ha en-
contrado ahora que las nuevas penicilinas de la misma
pueden ser preparadas por procedimientos que pueden ser
descritos mediante el siguiente esquema:



20 En el esquema de reacción anterior, el compuesto de
partida es un derivado de ácido 6-diazopenicilánico, don
de el grupo carboxi es preferiblemente bloqueado, por
ejemplo formando un éster adecuado. Estos ésteres de áci-
do 6-diazopenicilánico se preparan fácilmente por esteri-
ficación de ácido 6-aminopenicilánico y reacción del és-
ter con nitrito. Así, el ácido 6-aminopenicilánico puede
25 ser esterificado por métodos muy conocidos en esta técni-



392227

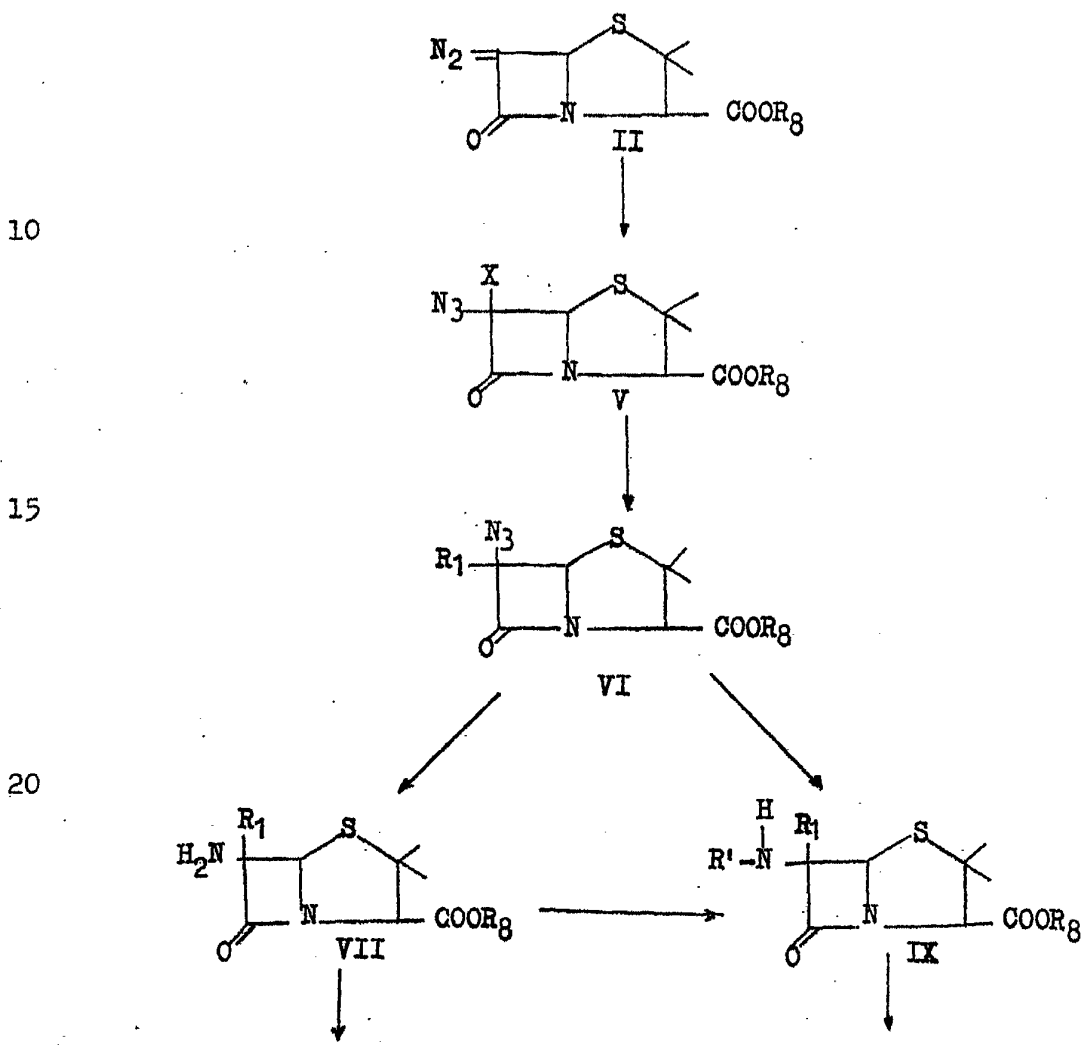
1 ca para obtener, por ejemplo, los ésteres en los que R_3
representa un grupo alquilo como metilo, terc-butilo y
similares, un grupo haloalquilo como tricloroetilo, un
grupo alquenilo como alilo, un grupo alquinilo como pro-
5 pargilo, un grupo aralquilo como bencilo, p-metoxibencilo
y o-nitrobencilo, un grupo organometálico, por ejemplo un
grupo sililo como trimetilsililo o un grupo estannilo co-
mo tributilestano o fenacilo. El éster de ácido 6-diazo-
penicilánico (II) es convertido por reacción con un com-
10 puesto de fórmula XY para formar el producto intermedio
(III) donde X representa halógeno e Y es un sustituyente
nitrogenado o R_1 . Análogamente, una mezcla de compuestos
uno de los cuales es la fuente de un halógeno positivo y
es una N-haloamida como N-bromosuccinimida, N-bromoftali-
15 mida o N-bromoacetamida o halógeno y el otro es una fuen-
te de Y. El compuesto intermedio (III) es convertido des-
pués en el compuesto (IV) donde R_1 representa un sustitu-
yente tal como uno de los definidos anteriormente y Z'
representa un grupo nitrogenado que es fácilmente conver-
20 tible en amino o acilamino. El compuesto (IV) es converti-
do después en el éster de penicilina deseado que puede ha-
cerse reaccionar para obtener el ácido de penicilina co-
rrespondiente o una sal del mismo. Los procedimientos pa-
ra poner en práctica diversas etapas del esquema de reac-
25 ción anterior serán comprendidos más fácilmente mediante las



392227

1 descripciones detalladas de los métodos que pueden ser
utilizados para efectuar estos procedimientos.

Así, de acuerdo con una realización específica de
esta invención, las nuevas penicilinas son obtenidas por
5 los siguientes procedimientos:

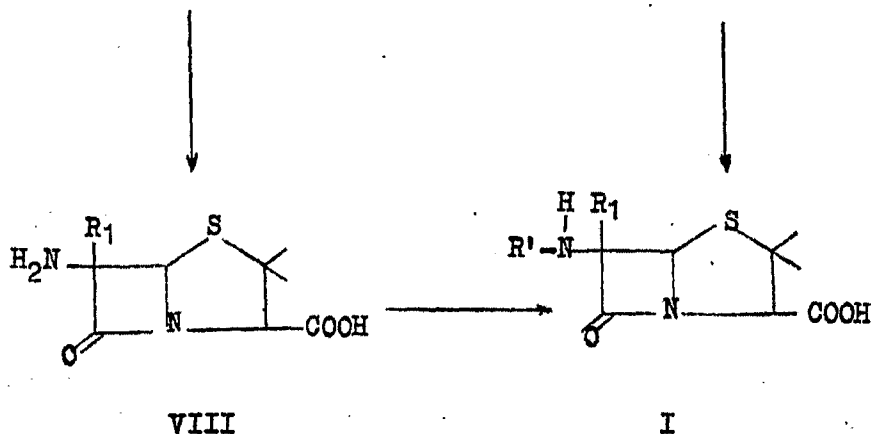




392227

1

5



10

15

20

25

En una variación del procedimiento anterior, el éster de ácido diazopenicilánico (II) se hace reaccionar con una haloazida del grupo formado por bromo, cloro o yodo-azida, preferiblemente en presencia de una azida de amina terciaria, para producir el éster de ácido 6-halo-6-azidopenicilánico intermedio (VII), que por reacción con un reactivo nucleofílico adecuado, por ejemplo un alcohol sustituido o un fosfito como se describe con detalle más adelante, se convierte en el éster deseado de ácido 6-R₁-6-azidopenicilánico (VI). Este producto intermedio es reducido y acilado en una etapa para formar el éster penicilánico sustituido (IX) que después puede ser escindido para separar el grupo bloqueante y obtener el ácido penicilánico o una sal del mismo (X). Alternativamente, como indica el esquema de reacción, el éster de



392227

1 ácido 6-R₁-6-azidopenicilánico (VI) es reducido al éster
 de ácido 6-R₁-6-aminopenicilánico (VII) que puede ser aci-
 lado para producir el éster de ácido 6-R₁-6-acilaminope-
 nicilánico (IX) o el grupo éster del compuesto (IX) o el
 5 grupo éster del compuesto (IX) puede ser escindido para
 obtener el ácido libre (VIII), que puede ser acilado para
 formar el ácido penicilánico sustituido deseado o una sal
 del mismo. La etapa de escisión del grupo bloqueante se
 lleva a cabo fácilmente por métodos conocidos en esta téc-
 10 nica. Por ejemplo, un grupo aralquilo como el éster bencí-
 lico es separado por reducción, un éster silílico puede
 ser separado por hidrólisis para formar el ácido libre o
 una sal del mismo. En este proceso, pueden utilizarse
 otros ésteres que son fácilmente escindidos para formar
 15 el ácido libre, como los ésteres tricloroetílico, p-meto-
 xibencílico, o-nitrobencílico, fenacílico, terc-butílico
 y similares.

La etapa de producción del intermediario haloazida
 se realiza haciendo reaccionar el compuesto diazo con una
 20 haloazida a una temperatura comprendida entre 0 y -50°C
 aproximadamente, durante un tiempo suficiente para comple-
 tar la formación del compuesto deseado. La reacción se lle-
 va a cabo preferiblemente en un medio disolvente orgánico
 adecuado que es inerte frente a las sustancias reaccionan-
 25 tes. Varios disolventes que no contienen un hidrógeno ac-

392227



1 tivo, como cloruro de metileno, cloroformo, benceno, to-
lueno, éter y similares o mezclas de los mismos, propor-
cionan medios adecuados para poner en práctica la reac-
ción. En general, se prefiere efectuar la reacción en pre-
5 sencia de una segunda azida, tal como azida de litio o una
azida de amonio terciario, por ejemplo azida de trietil-
amonio, ya que bajo estas condiciones se evita la forma-
ción del compuesto 6-dibromo indeseado. La haloazida es
utilizada en ligero exceso sobre la cantidad estequiométri-
ca. La cantidad de segunda azida no es crítica y general-
10 mente es conveniente utilizar un exceso con objeto de ob-
tener rendimientos máximos del compuesto haloazido desea-
do bajo condiciones óptimas. Una vez completada la forma-
ción de la haloazida, se recupera el producto y puede ser
purificado de nuevo, por ejemplo por cromatografía, por
15 procedimientos muy conocidos en esta técnica.

 La siguiente etapa del proceso, que comprende el
reemplazamiento del sustituyente halogenado, se efectúa
por reacción de la haloazida con una sustancia capaz de
20 proporcionar un grupo que reemplace al halógeno. Esta
reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de
un disolvente no reactivo adecuado, como cloruro de meti-
leno, cloroformo, benceno, tolueno, éter, éter de petró-
leo y similares; de nuevo es conveniente evitar el uso
de cualquier disolvente que contenga un hidrógeno activo.
25

392227



1 Así, de acuerdo con una realización específica de esta in-
vención, el reactivo de desplazamiento nucleofílico puede
ser un alcohol, por ejemplo un alcohol inferior como meta-
nol, etanol y similares, un alcohol arílico como fenol o
5 un alcohol aralquílico como alcohol bencílico y similares,
un alcohol sustituido, por ejemplo un alcohol inferior sus-
tituido como 2-metoxietanol y similares, una glicolamida
un éster de ácido glicólico y similares, que da lugar al
desplazamiento del grupo halógeno y la introducción de un
10 grupo alcoxi inferior, por ejemplo metoxi, etoxi y simila-
res, un grupo ariloxi como fenoxi y similares, un grupo
arilalcoxi como benciloxi y similares, un grupo alcoxi in-
ferior sustituido como 2-metoxietoxi, carbonilmetoxi,
15 2-bromoetoxi y similares o un sustituyente carbonilmetoxi
esterificado, respectivamente. La reacción se lleva a ca-
bo preferiblemente en presencia de un aceptor de ácido ade-
cuado, tal como un álcali o preferiblemente una amina ter-
ciaria como piridina. Cuando la reacción se lleva a cabo
20 haciendo reaccionar una sal de un ácido orgánico, prefe-
riblemente una sal de metal pesado como una sal de plata,
se obtiene el correspondiente compuesto aciloxi. Por ejem-
plo, por reacción de la haloazida con acetato de plata,
benzoato de plata, terc-butylacetato de plata, fenilace-
tato de plata, se obtiene el correspondiente compuesto in-
25 termedio 6-acetoxi, 6-benzoiloxi, 6-terc-butylacetoxi y

392227



1 6-fenilacetoxi. Los grupos acilo de estos diversos compues
tos aciloxi pueden ser escindidos después por esteratasas o
hidrólisis controlada para obtener el correspondiente com
5 puesto 6-hidroxi. Alternativamente, en este procedimiento
de preparación de los compuestos 6-aciloxi, la reacción
puede ser llevada a cabo utilizando una sal del ácido apro-
piado efectuando la reacción en presencia de una sal de me-
tal pesado, como óxido de plata o tetrafluorborato de pla-
ta.

10 En la siguiente etapa del procedimiento antes des-
crito, el compuesto 6-azido-6-R₁ es reducido después para
dar el correspondiente compuesto 6-amino-6-R₁. Pueden em-
pléarse varios métodos de realización de esta reducción,
pero generalmente se prefiere efectuar la reducción del
15 grupo azido a grupo amino por hidrogenación catalítica em-
pleando un catalizador de metal noble, tal como platino,
paladio u óxidos de los mismos. Estos procedimientos son
efectuados por procesos muy conocidos en esta técnica. Al-
ternativamente, la reducción puede ser efectuada en pre-
sencia de un agente acilante adecuado para producir el com
20 puesto 6-acilamido-6-R₁ deseado. El compuesto 6-amino pue
de hacerse reaccionar con agentes acilantes adecuados,
utilizando procedimientos conocidos en esta técnica, para
obtener los compuestos 6-acilamido deseados. Así, en el
25 procedimiento antes descrito en el que el sustituyente R

392227



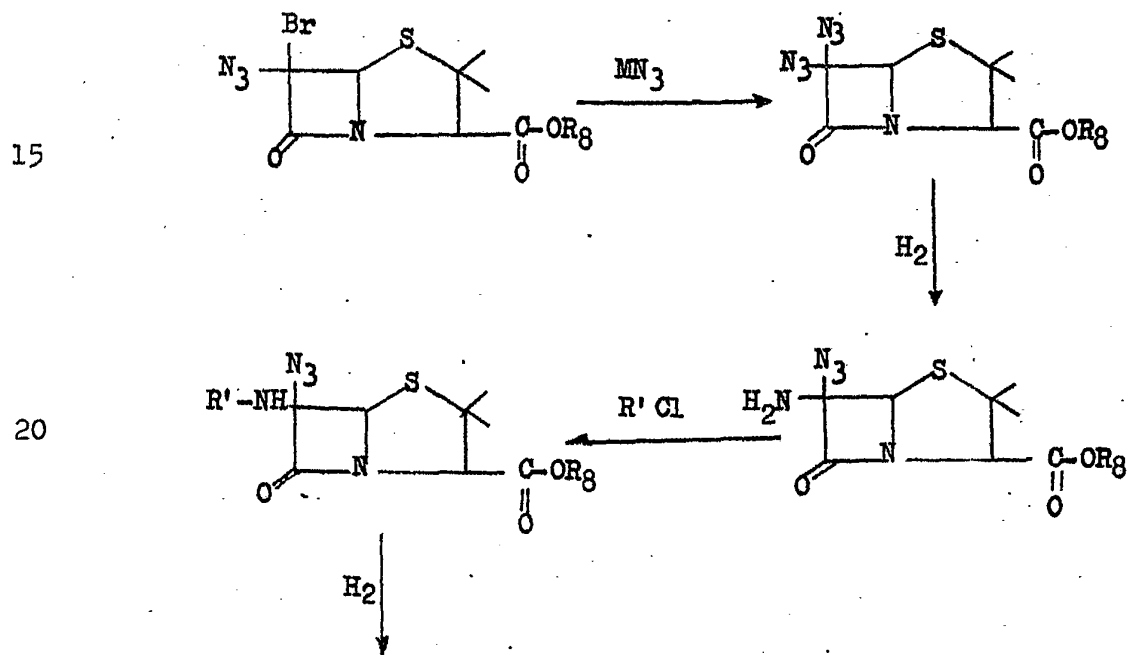
1 es un grupo halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, el
compuesto 6-azido-6-halógeno puede ser reducido al corres-
pondiente compuesto amínico y este último compuesto puede
ser acilado después para obtener el producto 6-acilamino-
5 6-halógeno. Alternativamente, como se ha discutido antes,
se pueden combinar las etapas de reducción y acilación pa-
ra producir el compuesto 6-acilamido sin separar y acilar
el intermediario 6-acilamido.

10 Estos productos de 6-amidopenicilinato en los que
el sustituyente en la posición 6 del núcleo cefem está
unido al carbono 6 a través de un átomo de nitrógeno son
sintetizados convenientemente a partir de sus correspon-
dientes precursores 6-halo-6-azido. De acuerdo con este
método de preparación, un 6-halo-6-azidopenicilinato, tal
15 como 6-bromo-6-azidopenicilinato de bencilo, es converti-
do en el correspondiente 6,6-diazidopenicilinato (II, in-
fra) como, por ejemplo, en 6,6-diazidopenicilinato de ben-
cilo, por tratamiento con una azida de metal alcalino y
este intermediario es sometido después a reducción por
20 hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado co-
mo, por ejemplo, un catalizador de paladio en carbón. El
6-amino-6-azidopenicilinato resultante, por ejemplo 6-ami-
no-6-azidopenicilinato de bencilo, es después acilado por
tratamiento con un haluro de acilo, como haluro de 2-tie-
25 nilacetilo o anhídrido de ácido carboxílico o haluro de

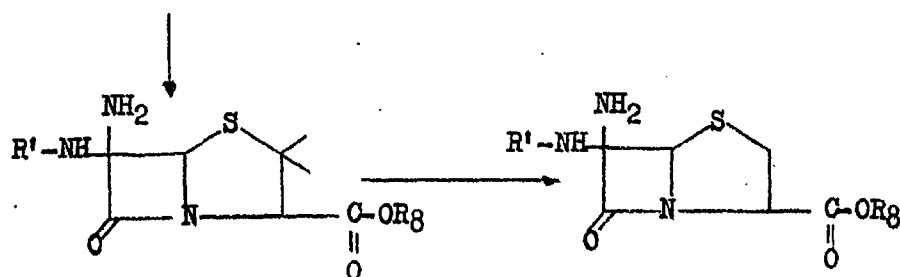
392227



1 sulfonilo y el 6-amido-6-aminopenicilanato así obtenido
 es sometido de nuevo a reducción y después convertido en
 el ácido libre por medios convencionales para dar el pro-
 ducto deseado. De esta forma se puede obtener el produc-
 5 to ácido 6-(2-tienil)-acetamido-6-aminopenicilánico. La
 siguiente ecuación, en la que el agente acilante emplea-
 do es un haluro de acilo, ilustra este método de prepara-
 ción; sin embargo, debe entenderse que se puede utilizar
 cualquier otro agente acilante en una reacción por lo de-
 más análoga, para dar el producto deseado ácido 6-amino-
 10 o 6-sulfonamidopenicilánico:



392227



Todavía otro método para la preparación de los productos ácido 6-amido-6-aminopenicilánico consiste en tratar un 6-azido-6-halopenicilanato, tal como 6-azido-6-bromopenicilanato de bencilo, con un nitrito de metal alcalino para dar el correspondiente 6-azido-6-nitropenicilanato y este intermediario es tratado después con un borohidruro de metal alcalino, acilado e hidrogenado para dar un 6-amido-6-aminopenicilanato. En este proceso se obtiene el producto 6-(2-tienil)acetamido-6-aminopenicilanato.

Cuando el 6-azido-6-amidopenicilanato intermedio en la ecuación anterior es un 6-azido-6-alcoxicarbonilaminopenicilanato, es posible convertir la porción azido del mismo en un grupo amido por hidrogenación y tratamiento con un agente acilante, como anhídrido 2-fenilacético. El producto esterificado resultante puede ser convertido después en su ácido correspondiente por medios convencionales. De esta forma se obtiene el siguiente producto: ácido 6-fenilacetamido-6-etoxycarbonilamino-penicilánico.

392227



1 Los ácidos 6-amido-6-aminopenicilánicos de esta in-
vención son intermediarios que reaccionan en el átomo de
nitrógeno amínico con una amplia variedad de reactivos pa-
ra dar los derivados N-sustituídos y N,N-disustituídos de
5 los mismos. Así, por ejemplo, un ácido 6-amido-6-aminope-
nicilánico reaccionará con uno o más equivalentes de un
aldehído, como formaldehído, acetaldehído o propionaldehi-
do y similares o un aralcaldehído como benzaldehído y si-
milares, para dar el correspondiente ácido 6-amido-6-N-
10 alquil(o aralquil)penicilánico. De esta forma se obtienen
los siguientes productos: ácido 6-(2-tienil)acetamido-6-
N-metilaminopenicilánico y ácido 6-(2-tienil)acetamido-6-
(N,N-dimetilamino)penicilánico.

15 Además de la reacción con aldehídos, un ácido 6-amí-
do-6-aminopenicilánico puede ser tratado con un agente aci-
lante y sulfonante, tal como un haluro de acilo o un anhí-
drido de ácido carboxílico como anhídrido acético o un ha-
luro de alcanosulfonilo como cloruro de metanosulfonilo,
o un complejo de piridina-trióxido de azufre, para dar el
20 correspondiente producto ácido 6-amido-6-acilamido(o 6-sul-
fonamido)penicilánico. De esta forma se obtienen los pro-
ductos ácido 6-(2-tienil)acetamido-6-acetamidopenicilánico,
ácido 6-(2-tienil)acetamido-6-sulfonamidopenicilánico,
sal de piridinio y ácido 6-(2-tienil)acetamido-6-metano-
25 sulfonamidopenicilánico.

392227



1 Los ácidos 6-amido-6-aminopenicilánicos en los que
el radical 6-amino está sustituido por ureido o un N,N-
dialquilureido se obtienen convenientemente por tratamien
to del primero con haluro de carbamoilo o un haluro de
5 N,N-dialquilcarbamoilo apropiado. De esta forma se obtie-
nen el ácido 6-(2-tienil)acetamido-6-ureidopenicilánico y
el ácido 6-(2-tienil)acetamido-6-(N,N-dimetilureido)penici-
lánico. Análogamente, los derivados de ácido 6-amido-6-
guanidinopenicilánico, tal como ácido 6-(2-tienil)aceta-
10 do-6-guanidinopenicilánico, se obtienen tratando simplemen-
te el precursor ácido 6-amido-6-aminopenicilánico con
N-guanil-3,5-dimetilpirazol.

 Los derivados de ácido 6-amido-(6-amidinoureido)-
penicilánico se obtienen tratando primero el precursor
15 ácido 6-amido-6-aminopenicilánico con fosgeno para dar un
ácido 6-amido-6-(haloformamido)penicilánico intermedio que,
por tratamiento con guanidina, da el producto deseado. De
esta forma se obtiene el producto ácido 6-(2-tienil)aceta-
mido-6-(N-guanilureido)penicilánico.

20 Los compuestos 6-amido-6-fosfono de esta invención
y sus correspondientes sales y ésteres se obtienen por tra-
tamiento de un compuesto 6-azido-6-halopenicilánico con
un fosfito apropiado, en presencia de una sal metálica,
por ejemplo una sal de plata como óxido de plata, tetra-
25 fluorborato de plata y similares. El compuesto 6-azido-

392227



1 6-fosfono así obtenido es reducido después al correspon-
diente 6-amino-6-fosfonopenicilano y sometido a acila-
ción por tratamiento con un haluro de acilo, anhídrido de
5 ácido carboxílico o haluro de sulfinilo, para dar el co-
rrespondiente compuesto 6-amido-6-fosfono y este interme-
diario puede ser aislado y purificado después o, si se de-
sea, dicho éster puede ser convertido en el correspondien-
te ácido libre en la forma antes descrita. Asimismo, por
tratamiento con una base, el citado ácido puede ser con-
10 vertido en su correspondiente sal 6-amido-6-fosfono.

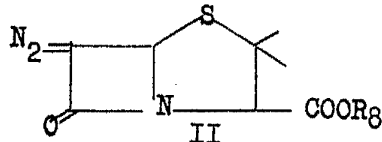
Quando el compuesto de haloazida se hace reaccionar
con dióxido de carbono en presencia de metil-litio, se ob-
tiene el correspondiente compuesto 6-azido-6-carboxi como,
por ejemplo, 6-azido-6-carboxipenicilano de bencilo. Es-
15 te compuesto carboxi puede ser convertido en el correspon-
diente compuesto haloformílico por reacción con agentes
halogenantes, siguiendo procedimientos muy conocidos en
esta técnica. Por ejemplo, el compuesto 6-carboxi-6-azido,
por reacción con cloruro de tienilo, es convertido en el
20 compuesto 6-cloroformil-6-azido que puede ser reducido al
compuesto 6-amino-6-cloroformilo y acilado para producir
el ácido penicilánico deseado.

Alternativamente, y de acuerdo con otra realización
específica de esta invención, las nuevas penicilinas pue-
den ser obtenidas mediante las siguientes etapas:
25

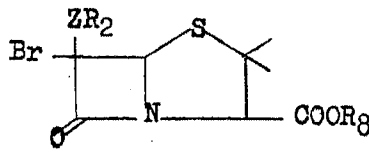
392227



1

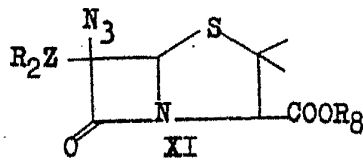


5

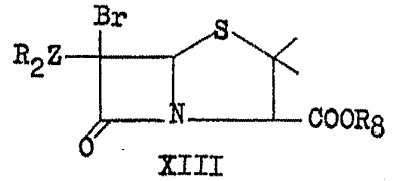


10

Epimerización
(Li Br)

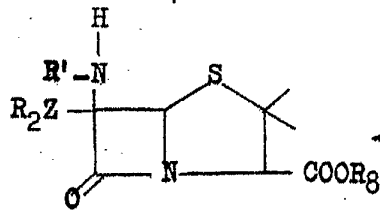


15

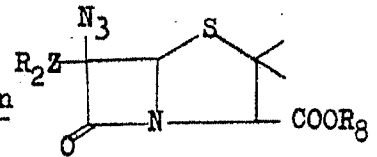


Reducción
y
acilación

20



Acilación



25

392227



1 donde R₂, R₃ y Z son los definidos anteriormente.

 De acuerdo con el esquema de reacción anterior, el
compuesto de partida, un éster de ácido 6-diazopenicilá-
nico (II) se hace reaccionar con N-bromosuccinimida en
5 presencia de metanol para producir el intermediario éster
de ácido 6-bromo-6-metoxipenicilánico (X). Este producto
puede reaccionar después con una azida, como azida de li-
tio, para formar el éster de ácido 6-metoxi-6-azidopenici-
lánico que puede ser reducido y acilado para formar el
10 éster de ácido 6-metoxi-6-acilaminopenicilánico epimérico
(XII). Alternativamente, el compuesto (X) puede reaccionar
con bromuro de litio en dimetilformamida para obtener la
forma epimérica deseada del éster de ácido 6-metoxi-6-
bromopenicilánico que, por reacción con una azida, se
15 convierte en el éster de ácido 6-metoxi-6-azidopeniciláni-
co (VIa). Este último compuesto puede ser acilado después
para producir el éster de penicilina sustituida de acuerdo
con los procedimientos antes descritos.

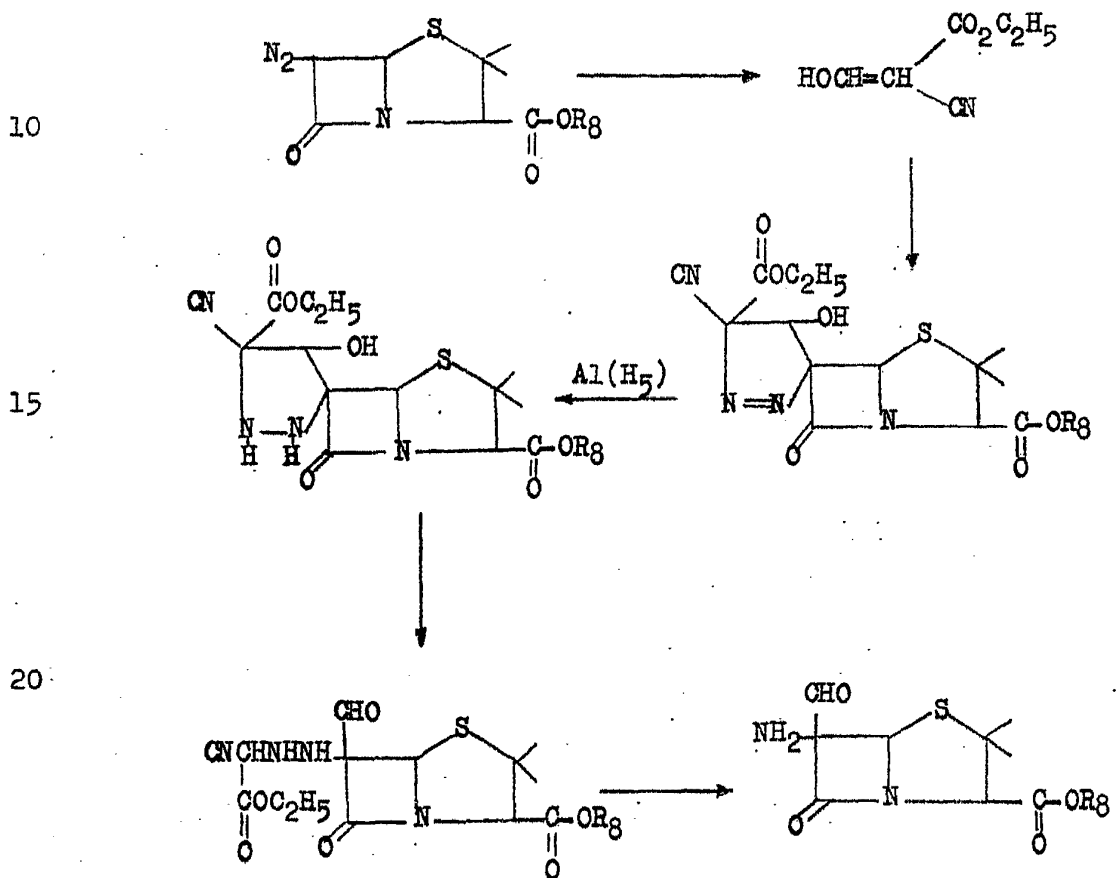
 Otro método para la preparación de los productos
20 6-alcoxi-6-amidopenicilanato consiste en tratar un 6-halo-
6-amidopenicilanato, como 6-bromo-6-fenilacetamidopenici-
lanato de bencilo, con una base como trietilamina para dar
el correspondiente 6-iminopenicilanato como, por ejemplo,
6-fenilacetiminopenicilanato de bencilo, que por tratamien-
25 to con un alcohol inferior da el 6-alcoxi-6-amidopenicila-

392227



1 nato deseado como, por ejemplo, 6-metoxi-6-fenilacetamido-
dopenicilinato de bencilo.

Otra realización ilustrativa para la producción de
nuevas penicilinas de esta invención es la mostrada en el
siguiente esquema de reacción, que indica el procedimiento
5 seguido para introducir un sustituyente 6-formilo:

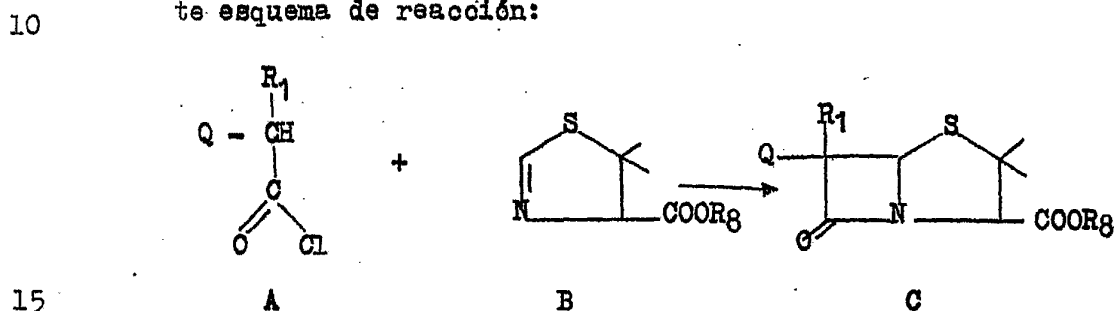


392227



1 Por acilación del intermediario obtenido por este
método, se obtiene el correspondiente producto 6-amido-
sustituído tal como 6 β -(2-tienilacetamido)-6 α -carboxaldehi-
dopenicilanato, por ejemplo, el correspondiente éster ben-
cílico. El éster resultante puede ser después escindido y
5 tratado con una base adecuada para dar la sal correspon-
diente.

Otro método de preparación de las nuevas penicili-
nas sustituidas por síntesis es el indicado en el siguien-
te esquema de reacción:

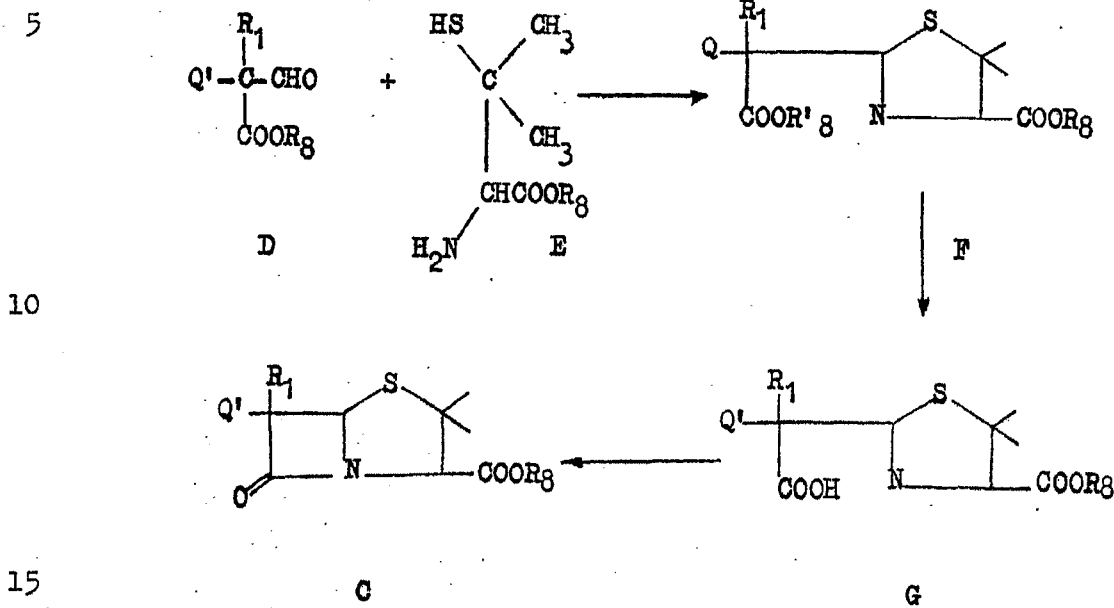


donde R₁ y R₈ son los definidos anteriormente y Q es imida,
azida, amida u otro radical nitrogenado. Así, un cloruro
de aceto adecuadamente sustituido (A), como cloruro de
bencil- α -azidomalonilo, es condensado con un compuesto de
20 2-tiazolina sustituida (B) como, por ejemplo, ácido 5,5-
dimetil-2-tiazolin-4-carboxílico, en presencia de una base
como trietilamina para obtener el penicilanato intermedio
(C), por ejemplo, 5,5-dimetil-2-tiazolin-4-carboxilato de
25 bencilo, que después puede ser convertido en la penicilina



1 sustituida deseada por los procedimientos aquí descritos.

Todavía otro procedimiento para obtener las nuevas penicilinas es el siguiente:



20 donde R_1 y R_8 son los definidos anteriormente, Q' representa una imida, azida u otro radical nitrogenado pero no un grupo amida y R'_8 representa un grupo bloqueante fácilmente separable sin separar simultáneamente el grupo bloqueante R_8 .

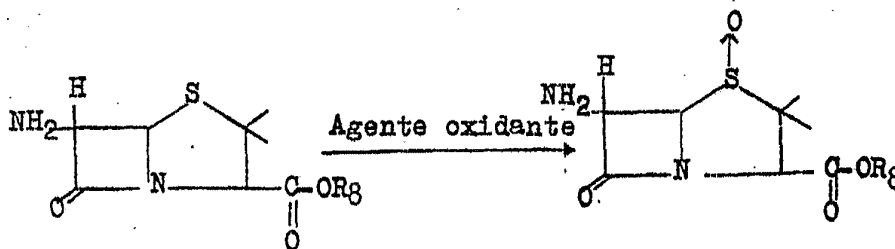
25 En este procedimiento, un aldehído éster (D), como α -azido- α -formilpropionato de etilo, se condensa con un éster de penicilamina (E) para obtener el correspondiente

392227



1 éster de ácido peniciloico (F) como, por ejemplo, α -azido-
 α -metil-4-benciloxicarbonil-5,5-dimetil-2-tiazolidenaceta-
to de etilo, cuyo intermediario es después desbloqueado al
monoéster (G) como, por ejemplo, el ácido α -metil- α -azido-
5 4-benciloxicarbonil-5,5-dimetil-2-tiazolidinacético. Este
compuesto, por reacción con una carbo-di-imida como dici-
clohexilcarbo-di-imida, es convertido después en el penici-
lanato sustituido (C), por ejemplo, 6-azido-6-metilpenici-
lanato de bencilo y este compuesto puede ser convertido en
10 una nueva penicilina por los procedimientos antes descri-
tos.

Los diversos procedimientos para producir las nue-
vas penicilinas pueden llevarse a cabo utilizando los sul-
fóxidos de los intermediarios de acuerdo con procedimien-
15 tos conocidos en esta técnica. Así, por tratamiento del
6-aminopenicilanato apropiado con un agente oxidante, por
ejemplo ácido *m*-cloroperbenzoico y similares, se prepara
el correspondiente 6-aminopenicilanato-5-óxido que puede
ser acilado y desesterificado por los métodos antes des-
critos. La siguiente ecuación ilustra este proceso:
20

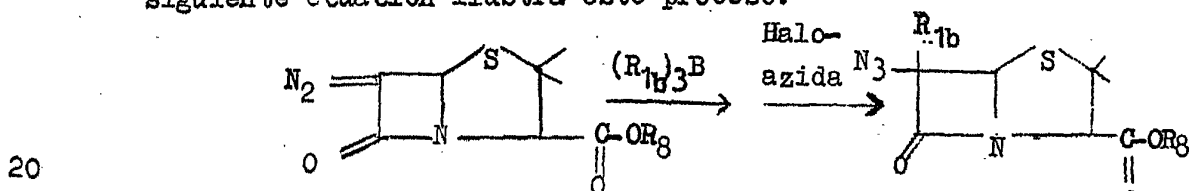


25



1 donde R_8 es el definido anteriormente. De esta forma se ob-
 tiene S-óxido de 6-aminopenicilanoato de bencilo tratando 6-amino-
 penicilanoato de bencilo con ácido m-clorobenzoico. El producto así obtenido
 puede ser convertido después en el correspondiente S-óxido de 6-diazopenicilano
 5 to de bencilo por diazotación.

Otro método de preparación de los intermediarios
 6- R_{1b} -6-azido es el tratamiento del ácido 6-diazopenicilánico
 con un trihidrocarbilo de fórmula $(R_{1b})_3B$, donde R_{1b} es
 alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno inferior de 3 a 6 átomos de carbono,
 10 arilo como fenilo o aralquilo como bencilo, como se ha definido anteriormente, seguido
 de tratamiento del intermediario formado con haloazida. Puede emplearse cualquier disolvente en el que sean inertes las
 sustancias reaccionantes, por ejemplo éteres como éter dieti-
 lico, tetrahidrofurano, dimetoxietano y similares, a una tem-
 15 peratura comprendida entre -80° y la temperatura ambiente. La
 siguiente ecuación ilustra este proceso:



25 donde R_{1b} y R_8 son los definidos anteriormente. Por reduc-
 ción, acilación y escisión del intermediario éster resul-
 tante, se pueden obtener los compuestos de Fórmula I, supra.
 En este proceso, el grupo éster preferido (R_8) es el tricloro-
 roetilo. Los medios de reducción típicos son la hidrogenación



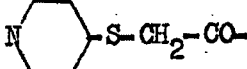
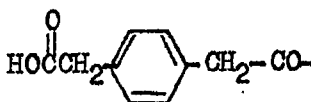
392227

20



1 catalítica y la reducción con borohidruros de metales alcalinos, como borohidruro sódico. La escisión del éster resultante puede ser efectuada con cinc en ácido acético para dar el correspondiente producto ácido carboxílico que, por tratamiento con una base adecuada, forma la sal correspondiente. En la siguiente Tabla I se da una lista de compuestos de fórmula I que pueden ser preparados por este procedimiento.

TABLA I

10	R_1	R'	Agente reductor
	$-\text{C}\equiv\text{CH}$		NaBH_4
	CH_3CH_2-	$\beta\text{CH}-\text{CO}-$	PtO_2
15		N_3	
	$\text{CH}_2=\text{CH}-$	$\beta\text{CH}_2-\text{CO}-$	NaBH_4
	CH_3-		$\text{Pd}/\text{carbón}$
20	β		$\text{Pd}/\text{carbón}$
	βCH_2-		$\text{Pd}/\text{carbón}$
25	$n-\text{C}_3\text{H}_7-$	$\beta\text{CH}_2-\text{CO}-$	$\text{Pd}/\text{carbón}$

392227



1

TABLA I (continuación)

R_1	R'	agente reductor
$n-C_4H_9$	ϕCH_2-CO-	Pd/carbón
$CH_2=CHCH_2-$	$\phi CH-CO-$ NH_2	$NaBH_4$
$n-C_5H_{11}-$	$\phi CH-CO-$ CO_2H	Pd/carbón

5

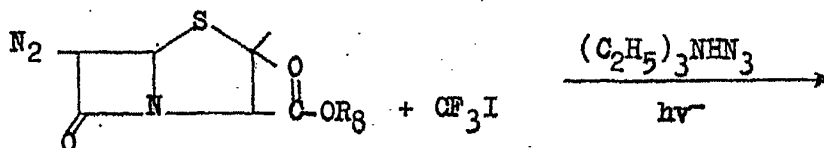
10

15

20

Otro método de preparación de los ésteres 6- R_1 -6-azidopenicilánicos, que está limitado a la preparación de los 6-trifluormetil-6-azidopenicilánatos, consiste en irradiar un éster 6-diazopenicilánico, como el éster bencílico, con yoduro de trifluormetilo en presencia de una azida de trialquilamonio, como azida de trietilamonio. Puede emplearse cualquier disolvente inerte, como benceno y similares. La temperatura a la cual se efectúa la reacción no es crítica; sin embargo, se ha encontrado conveniente efectuar la reacción a la temperatura ambiente. La siguiente ecuación ilustra este proceso:

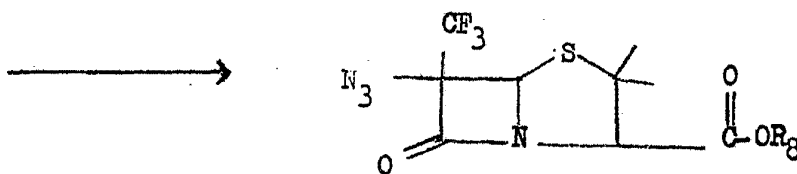
25



392227



1



5

Otro procedimiento para preparar los ésteres 6-R₁-6-aminopenicilánicos de partida consiste en tratar un éster 6-aminopenicilánico con un aldehído aromático que contenga como mínimo un sustituyente electronegativo orto o para, como nitro, metilsulfonilo, ciano y similares. El reactivo preferido es p-nitrobenzaldehído. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente como dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, benceno, tolueno y similares, a una temperatura que oscila entre la ambiente y la de reflujo del disolvente empleado.

10

El compuesto imino obtenido en esta reacción es tratado con una sustancia reaccionante apropiada para introducir el sustituyente R₁ deseado.

15

Lo que sigue tiene valor en la definición de las sustancias reaccionantes teniendo en cuenta el grupo final R₁. Es preferible utilizar bases orgánicas, como aminas terciarias o piridina. Una amina terciaria específica preferida es di-isopropiletilamina, aunque puede utilizarse cualquier alquil(inferior)amina terciaria. También pueden emplearse bases inorgánicas, como NaH, NaOH, KOH; carbonatos o bicarbonatos, etc. Por ejemplo la reacción puede efectuarse en "vidrio blando" que contiene base inorgánica soluble suficiente para catalizar la reacción.

25



392227

1 La sustancia reaccionante específica que es emplea
da en la reacción con el imino V para formar el grupo R₁ ele
gido depende evidentemente del grupo R₁ deseado.

Lo que sigue tiene valor en la definición de cada
5 sustancia reaccionante teniendo en cuenta el grupo final R₁.

TABLA II

	<u>Sustancia reaccionante</u>	<u>R₁</u>
	1. sulfato o haluro de alquilo inferior	alquilo inferior
	2. haluro de alcanolio inferior	alcanolio inferior
10	3. peróxido de alquilo inferior	alcoxi inferior
	4. peróxido de haloalquilo inferior	haloalcoxi inferior
	5. disulfuro de alquilo inferior	alquil(inferior)tio
	6. disulfuro de haloalquilo inferior	haloalquil(inferior)tb
	7. hipohalito de tero-butilo o hipohali to de perhalometilo	halógeno
15	8. haloalcano inferior	haloalquilo inferior
	9. peróxido de alcanolio inferior	alcanoil(inferior)oxi
	10. formaldehido o alquil(inferior)al- dehido	(α -hidroxi)alquilo inferior
	11. alquil(inferior)cetona reactiva	(α -hidroxi)alquilo inferior
20	12. derivados de etileno reactivo	etilo β -sustituído
	13. haluro de alilo	alilo
	14. haluro de bencilo	bencilo
	15. bromuro de cianógeno	ciano
	16. haluro de nitrosilo	nitroso
	17. haluro de carbamolio	carbamolio
25	18. haloformiato de alquilo inferior	carboalcoxi inferior

392227



1

TABLA II (continuación)

<u>Sustancia reaccionante</u>	<u>R₁</u>
19. cloruro de sulfurilo	sulfo
20. cloruro de sulfamoilo	sulfamoilo
5 21. haluro de alquil(inferior)sulfonilo	alquil(inferior)- sulfo
22. oxiclорuro de fósforo	fosfo
23. nitrato de acetona-cianhidrina	nitro
24. dióxido de carbono	carboxi
10 25. disulfuro de carbono	ditiocarboxi

10

15

20

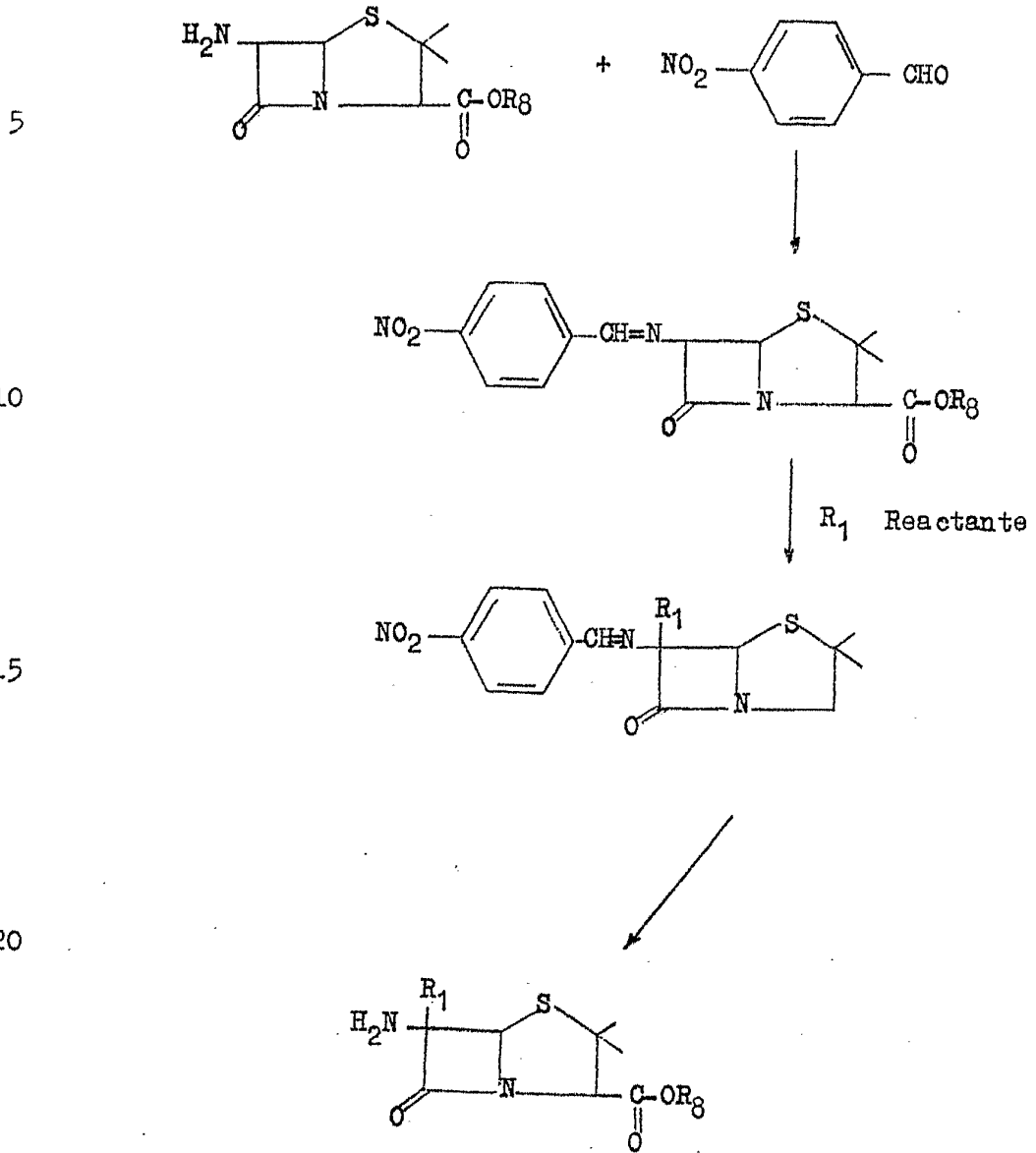
25

El 6-R₁-6-imino sustituido-penicilano es después convertido en el 6-R₁-6-aminopenicilano por aminólisis o hidrazinólisis, en presencia de una cantidad catalítica de ácido. Puede emplearse hidrocloreuro de anilina, que actúa como fuente de amina y ácido. Cuando se utiliza hidrazina o derivados de hidrazina, como fenilhidrazina, 2,4-dinitrofenilhidrazina y similares, se añade ácido. Se pueden emplear otras hidrazinas o aminas. Los medios preferidos son los alcoholes inferiores, como metanol, etanol y similares. Pueden emplearse los ácidos o bases habituales. Por ejemplo, se puede utilizar ácido p-toluensulfónico o hidrocloreuro de anilina. La única limitación es que no se produzca ninguna reacción secundaria indeseable. La siguiente ecuación ilustra este procedimiento empleando p-nitrobenzaldehído; sin embargo, también se pueden emplear

392227



1 otros aldehidos aromaticos:



392227



1 donde R_1 y R_2 son los definidos anteriormente. De esta
forma se obtiene 6-(4-nitrobencilidenamino)penicilana-
to de tricloroetilo que, por tratamiento con glioxalato
de tricloroetilo, da 6-[tricloroetoxicarbonil(hidroxi)me-
5 til]-6-(4-nitrobencilidenamino)penicilinato de tricloro-
etilo; este intermediario es tratado después con un agen-
te reductor para dar el correspondiente 6-aminopenicilana-
to.

10 Asimismo, cuando el reactante R_1 en la ecuación an-
terior es clorodifluorometano, se obtiene el 6-(4-nitro-
bencilidenamino)-6-difluorometilpenicilinato de tricloro-
etilo intermedio y este intermediario, cuando se trata con
una base y después de ser sometido a acilación con cloruro
de 2-tienilacetilo y después convertido por medios conven-
15 cionales en el correspondiente carboxilato, da el producto
6-(2-tienilacetamido)-6-difluorometilpenicilinato sódico.

20 Los productos de 6-carboximetil-penicilina de esta
invención se obtienen por tratamiento del 6-amino-6-peni-
cilinato intermedio antes descrito con un agente acilan-
te, tal como cloruro de 2-tienilacetilo, para dar 6 [triclo-
roetoxicarbonil(hidroxi)metil]-6-(2-tienilacetamido)penici-
lanato de tricloroetilo, cuyo intermediario, por tratamien-
to con un haluro de sulfonilo como cloruro de metanosul-
fonilo, da 6-[tricloroetoxicarbonil(metilsulfonilo)me-
25 til]-6-(2-tienilacetamido)penicilinato de tricloroetilo.

392227



1977

1 El intermediario así obtenido puede ser tratado después
con un yoduro de metal alcalino, como yoduro sódico, pa-
ra dar 6-(tricloroetoxicarbonilyodometil)-6-(2-tienilace
tamido)penicilanato de tricloroetilo, cuyo intermediario
5 es después hidrogenado para dar 6-(tricloroetoxicarbonil-
metil)-6-(2-tiofenacetamido)penicilanato de tricloroetilo
y sometido a escisión de éster y convertido en la corres-
pondiente sal de dimetal alcalino, por ejemplo, 6-carboxi-
metil-6-(2-tienilacetamido)penicilanato disódico, por me-
10 dios convencionales.

Alternativamente, el 6-(4-nitrobencilidenamino)-
penicilanato descrito como intermediario en la ecuación
anterior puede ser tratado con un agente halogenante, co-
mo hipoclorito de terc-butilo e hipofluorito de trifluor-
15 metilo, para dar los correspondientes 6 β -(p-nitrobenciliden-
amino)-6 α -cloropenicilanato de tricloroetilo y 6 β -(p-ni-
trobencilidenamino)-6 α -fluorpenicilanato de tricloroetilo
y, por tratamiento con una base adecuada como hidrocloru-
ro de anilina, dan, respectivamente, hidrocloruro de 6 β -
20 amino-6 α -cloropenicilanato de tricloroetilo y 6 β -amino-
6 α -fluorpenicilanato de tricloroetilo.

Un método para la preparación de los polihaloalcoxi-
penicilanatos consiste en tratar 6-(4-nitrobenciliden-
amino)penicilanato de tricloroetilo con peróxido de bis-
25 trifluormetilo para dar 6 β -(p-nitrobencilidenamino)-6 α -

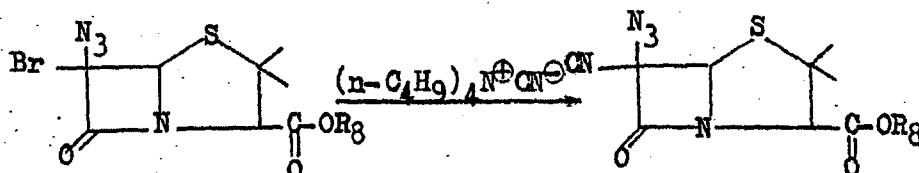
392227



1 trifluormetoxipenicilano de tricloroetilo que, por tra-
tamiento con una base adecuada como hidrocloreto de ani-
lina, da 6 β -amino-6 α -trifluormetoxipenicilano de tricloro-
roetilo.

5 El 6-ciano-6-azido de partida se prepara por trata-
miento del correspondiente 6-halo-6-azidopenicilano con
un cianuro de tetraalquilamonio, como cianuro de tetrabu-
tilamonio, en presencia de un disolvente inerte. La si-
guiente ecuación ilustra este proceso:

10

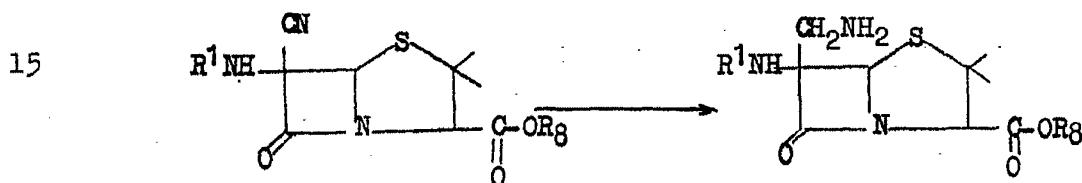


15 donde R_g es el definido anteriormente. Este compuesto es
después convertido en el ácido 6-acilamino-6-cianopenicili-
lánico deseado por el procedimiento antes descrito. De
acuerdo con este método de preparación, el 6-bromo-6-azi-
dopenicilano de bencilo en acetonitrilo es tratado con
20 cianuro de tetrabutilamonio y el 6 α -ciano-6-azidopenicila-
nato de bencilo así obtenido es reducido con hidrógeno en
presencia de un catalizador de paladio al 10 % en carbón
para dar 6 α -ciano-6-aminopenicilano de bencilo que, por
25 acilación con cloruro de 2-benciloxicarbonilfenilacetilo,
forma el correspondiente intermediario acilado y este in-



1 termediario es después hidrogenado en presencia de un ca-
 talizador de paladio al 10 % en carbón para dar ácido 6a-
 ciano-6-(2-carboxifenilacetamido)penicilánico. Este áci-
 do puede ser tratado después con una base adecuada como
 5 bicarbonato sódico para dar el correspondiente 6a-ciano-
 6-(2-carboxifenilacetamido)penicilanato disódico.

 Si se desea, el compuesto ácido 6-ciano-6-acilami-
 nopenicilánico obtenido por el método anterior puede ser
 convertido después en el ácido 6-acilamino-6-aminometilpe-
 nicilánico por tratamiento con borano, a una temperatura
 10 comprendida entre 0° y 40°C, en un disolvente inerte ade-
 cuado, preferiblemente tetrahidrofurano. La siguiente
 ecuación ilustra este proceso:

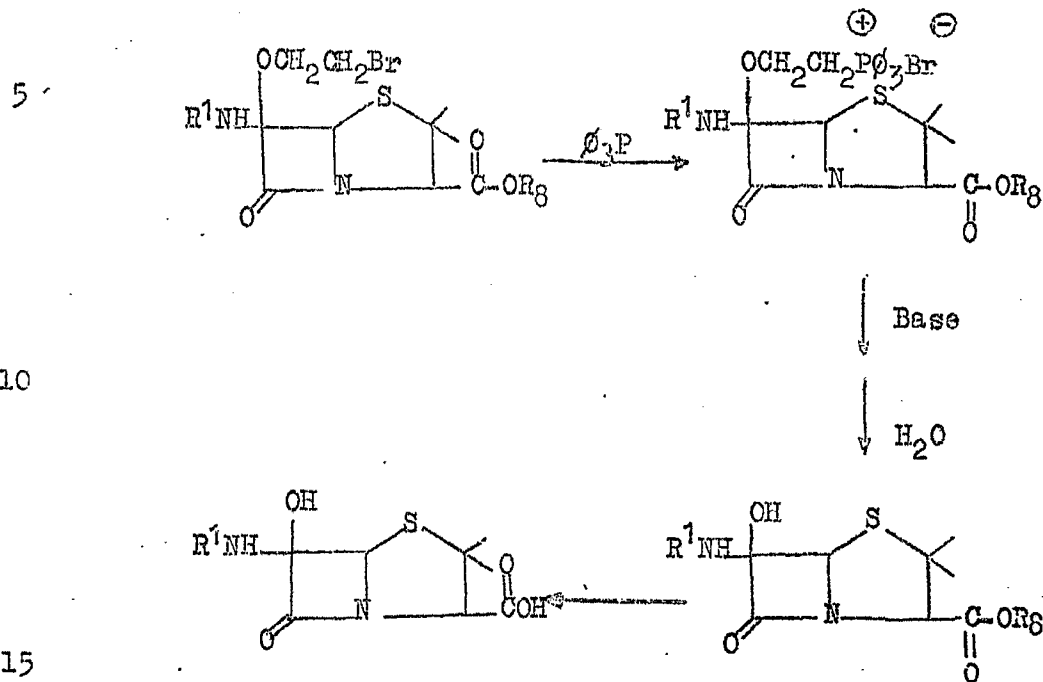


 Otro procedimiento para la preparación de los nue-
 vos productos de esta invención, que está limitado a la
 20 preparación de los compuestos 6-hidroxi, consiste en tra-
 tar el correspondiente compuesto 6-haloetoxi con una fos-
 fina, por ejemplo una triarilfosfina como trifenilfosfina,
 para dar el correspondiente derivado 6-(2-trifenilfosfono-
 etoxi) que, por tratamiento con una base, por ejemplo fe-
 25

392227



1 nil-litio y una solución acuosa da el ácido 6-hidroxi-
 6-acilamidopenicilánico deseado. La siguiente ecuación
 ilustra este procedimiento:



donde R¹ y R₈ son los definidos anteriormente. De esta
 forma, se obtiene 6-(2-tienilacetamido)-6-hidroxi-
 20 penicilinato sódico por tratamiento de 6-(2-tienilacetamido)-
 6-(2-bromoetoxi)penicilinato de bencilo con trifenilfos-
 fina para dar bromuro de 6-(2-tienilacetamido)-6-(2-tri-
 fenilfosfonoetoxi)penicilinato de bencilo que, por trata-
 miento con fenil-litio, da 6-(2-tienilacetamido)-6-hidro-
 25 xipenicilinato de bencilo. Este intermediario puede ser

392227



1 convertido después en la sal sódica deseada por hidrogenación y tratamiento con hidróxido sódico. El compuesto
6-hidroxipenicilano puede reaccionar con diversos agentes acilantes para introducir los sustituyentes deseados
5 en la posición 6-oxi. Por ejemplo, por tratamiento con un haluro de carbamoilo, un haluro de alcoxi(inferior)acilo o un haluro de sulfamoilo, se obtiene el correspondiente
6-carbamoiloxi- o alcocarboniloxi- o 6-sulfamoiloxi-6-acilamidopenicilano.

10 Los productos de la invención en los que R₁ en la fórmula I, supra, es una porción conteniendo azufre, son obtenidos convenientemente por tratamiento de un 6-diazopenicilano con un haluro de sulfenilo como cloruro de
tricloroetoxisulfenilo o bromuro de metilensulfenilo, para dar un penicilano sustituido con 6-halo-6-tio, como,
15 por ejemplo, 6-cloro-6-(tricloroetoxicarboniltio)penicilano de tricloroetilo y 6-bromo-6-metiltiopenicilano de bencilo. El intermediario así obtenido es tratado después con una azida de metal alcalino, como azida de litio, para
20 sustituir el halógeno por azido en la posición 6 del núcleo de ácido penicilánico y el penicilano sustituido con 6-azido-6-tio así obtenido es sometido a hidrogenación catalítica y reducido, acilado y convertido en el correspondiente carboxilato por los métodos descritos en
25 esta memoria. De esta forma se sintetizan 6-azido-6-(tri-

392227



1 cloroetoxicarboniltio)penicilanato de tricloroetilo y
6-azido-6-metiltiopenicilanato de bencilo a partir de
los precursores 6-halogenados antes mencionados y dichos
intermediarios azido son convertidos en los correspon-
5 dientes productos 6-amido-6-tiopenicilanato y ácido pe-
nicilánico. De esta forma, se obtienen los siguientes pro-
ductos: ácido 6-(2-tienil)acetamido-6-mercaptopeniciláni-
co y 6-(2-tienil)acetamido-6-metiltiopenicilanato sódico.

10 El 6-(2-tienil)acetamido-6-metiltiopenicilanato
o el ácido correspondiente obtenidos por el método anterior
pueden ser oxidados, si se desea, por tratamiento con áci-
do peracético para dar ácido 6-(2-tienil)acetamido-6-me-
tilsulfinilpenicilánico o el correspondiente penicilanato.

15 Además, los compuestos ácido 6-amido-6-mercaptope-
nicilánico como, por ejemplo, ácido 6-(2-tienil)acetamido-
6-mercaptopenicilánico, son capaces de experimentar reac-
ciones de acilación con haluros de acilo. Así, por trata-
miento de ácido 6-(2-tienil)acetamido-6-mercaptopenicilá-
nico con cloruro de acetilo, se obtiene el producto ácido
20 6-(2-tienil)acetamido-6-acetiltiopenicilánico.

EJEMPLO 1

Acido 6β-acetamido-6-metoxipenicilánico y sal sódica

Etapa A: 6-Diazopenicilanato de bencilo

25 Se agregan 0,5 g de sal de ácido p-toluensulfóni-
co de 6-aminopenicilanato de bencilo a una mezcla de 50 ml

392227



1 de cloruro de metileno, 50 cc de hielo y 1,5 g de nitri-
to sódico y la mezcla se combina íntimamente. A la mez-
cla resultante se añade un total de 0,2 g de ácido p-to-
luensulfónico en tres cantidades iguales a intervalos de
5 5 minutos y la mezcla fría (10°C) se combina de nuevo sa-
cudiendo durante 20 minutos. Después la solución amarilla
de 6-diazopenicilanoato de bencilo en cloruro de metileno
se separa, se seca sobre sulfato sódico a 0-10°C, se fil-
tra y la solución seca se evapora a la temperatura ambien-
te hasta unos 5 ml.

10

Etapa B: 6β-azido-6-bromopenicilanoato de bencilo

15

20

25

A una solución de 2,0 g de 6-diazopenicilanoato de bencilo en 20 ml de cloruro de metileno se añaden 20 ml de nitrometano seguido de 20 ml de solución de azida de trietilamonio. La mezcla de reacción resultante se enfría a 0°C y a esta solución enfriada se añaden 20 ml de solución de azida de bromo, a lo largo de un periodo de 15 segundos. A la mezcla de reacción enfriada resultante se añaden 50 ml de solución 0,1 N de tiosulfato sódico, con intensa agitación. Después de agitar durante 2 minutos más, la solución da un ensayo negativo con el papel de yoduro de almidón. Después se agrega bicarbonato sódico a la solución y la mezcla se agita hasta que cesa el desprendimiento de CO₂. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con 20 ml de cloruro de metileno. Las fases

392227

20



1 orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de bi
carbonato sódico hasta que ya no se desprende más CO₂.
Después la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico
y se evapora a sequedad dando 1,3 g de 6-azido-6-bromope-
5 nicilanato de bencilo crudo.

El producto crudo es purificado absorbiéndolo so-
bre 2,5 g de gel de sílice, colocando el absorbato en la
parte superior de una columna de 50 g de gel de sílice en
una mezola de partes iguales de hexano y benceno, desarro-
10 llando la columna con el mismo disolvente, recogiendo
fracciones de 200 ml de eluato y recuperando una solución
de 6β-azido-6-bromopenicilanato de bencilo (0,550 g) de
las fracciones 5-10. Este producto tiene un R_f de 0,60
(CHCl₃).

15 IR: 4,69 μ (azido), 5,53 μ (estructura de β-lactama) y a
5,71 μ (éster)

NMR: 2,62 tau (s), (fenilo); 4,7 tau (s), (5H); 4,79 tau
(s), (CH₂.C₆H₅); 5,47 tau (s), (3H); 8,41 tau (s);
8,63 tau (s), (gem CH₃). [(s) significa singlete]

20 La solución de azida de trietilamonio se prepara
disolviendo 3,0 g de azida sódica en 10 ml de agua, en-
friando esta solución a 0-10°C, añadiendo 20 ml de cloru-
ro de metileno y después gota a gota, con rápida agita-
ción, 3,0 ml de ácido sulfúrico concentrado, separando la
25 fase orgánica, extrayendo la fase acuosa con 5,0 ml de

392227



1 cloruro de metileno, secando las fases acuosas combinadas
sobre cloruro cálcico y añadiendo trietilamina a la solu-
ción seca hasta pH 7,0.

5 La solución de azida de bromo se prepara enfriando
una mezcla de 5,3 g de azida sódica en 16,0 ml de cloruro
de metileno a 5°C, agregando 1,28 g de bromo a la mezcla
enfriada seguido de 4,0 ml de ácido clorhídrico concentra-
do y agitando la mezcla tapada a 0-10°C durante 3 horas.
La fase orgánica se separa de la fase inorgánica pastosa.
10 La fase inorgánica se lava con 4,0 ml de cloruro de meti-
leno y las fases orgánicas se combinan dando 20 ml de so-
lución.

Etapa C: 6 β -Azido-6-metoxipenicilanoato de bencilo

15 A una solución de 0,55 g de 6 β -azido-6-bromopenicili-
nato de bencilo en 50 ml de metanol se añaden 0,334 g
de tetrafluorborato de plata y la mezcla tapada se agita
a la temperatura ambiente durante 2½ horas. Después el me-
tanol se separa a presión reducida y el residuo se recoge
en 30 ml de cloruro de metileno, se filtra por tierra de
20 diatomeas y se lava con una pequeña cantidad de cloruro de
metileno. El filtrado y las aguas de lavado se lavan una
vez con una solución al 5 % de bicarbonato sódico y des-
pués salmuera, se secan y se evaporan dando 0,464 g de
6-azido-6-metoxipenicilanoato de bencilo crudo. Este produc-
25 to es purificado por cromatografía sobre 15 g de gel de

392227



1 sílice y la columna es desarrollada con 70 % de hexano/ben-
ceno. El eluato se recoge en fracciones de 50 ml y las
fracciones 12-26 se evaporan para obtener 6,6-dibromopeni-
cilanato de bencilo. La columna es eluida después con ben-
5 ceno al 70 % en hexano y las fracciones 28-39 se evaporan
para dar 0,325 g del producto deseado, 6 β -azido-6-metoxi-
penicilanato de bencilo. Este producto tiene un R_f de
0,435 (CHCl_3);

IR: 4,70 μ (azido), 5,58 μ (β -lactama) y 5,71 μ (éster);
10 RMN en CDCl_3 : 2,62 tau (s), (fenilo); 4,60 tau (s), (5H);
4,78 tau (s), ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,47 tau (s), (3H); 6,35 tau
(s), (OCH_3); y 8,4 tau (s) y 8,58 tau (s), (gem CH_3).

Etapa D: 6 β -Acetamido-6-metoxipenicilanato de bencilo

15 A una solución de 0,065 g de 6-azido-6-metoxipeni-
cilanato de bencilo en 20 ml de anhídrido acético se agre-
gan 0,065 g de óxido de platino y la mezcla se hidrogena
a la presión atmosférica durante 18 horas. La solución re-
sultante es concentrada a presión reducida y a una tempe-
ratura inferior a 40°C para separar el anhídrido acético.
20 El residuo resultante se recoge en una mezcla de volúme-
nes iguales de cloruro de metileno y éter etílico y se
filtra a través de tierra de diatomeas para separar el ca-
talizador. El filtrado y las aguas de lavado se evaporan
a presión reducida para dar 0,066 g de 6 β -acetamido-6-me-
25 toxipenicilanato de bencilo. El producto crudo es purifi-

392227



1 cado por cromatografía en capa delgada dando 0,03 g de
producto puro. R_f , 0,52 (2 % de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$);

IR: 5,59 μ (β -lactama) y 5,71 μ (éster).

5 RMN: 2,63 tau (s), (fenilo); 4,4 tau (s), (5H); 4,80 tau
(s), ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,52 tau (s) (3H); 6,53 tau (s),
(OCH_3); 7,9 tau (s), ($\text{CH}_3\text{C}-$); 8,45 tau (s) y 8,60 tau
(s), (gem CH_3).

10 De esta forma se pueden preparar también los si-
guientes compuestos: 6-(2-tienil)acetamido-6-(triclora-
etoxicarboniltio)penicilanato de tricloroetilo y prepara-
ción de 6-tienilacetamido-6-metiltiopenicilanato de benci-
lo.

Etapa E: Acido 6 β -acetamido-6-metoxipenicilánico y sal
sódica

15 Una solución de 0,03 g de 6 β -acetamido-6-metoxi-
penicilanato de bencilo en una mezcla de 2 ml de dioxano,
4 ml de metanol y 2 ml de agua, es hidrogenada utilizando
paladio al 10 % en carbón (0,03 g) a 40 psi (2,8 kg/cm²)
durante 1 hora. Se separa el catalizador y los disolventes
20 se eliminan a vacío a la temperatura ambiente. Al residuo
de ácido 6 β -acetamido-6-metoxipenicilánico se agrega una
solución de 0,03 g de bicarbonato sódico en 10 ml de agua.
La solución en bicarbonato se lava con cloruro de metile-
no y la fase acuosa se liofiliza para dar 6 β -acetamido-6-
25 metoxipenicilanato sódico. Este compuesto presenta una zo-

392227



1 na de inhibición contra B. subtilis. De la misma forma se
preparan los siguientes compuestos: 6 β -(2-tienilacetamido)-
6 α -trifluormetilpenicilanato sódico, 6 β -(2-tienilacetami-
do)-6 α -cloropenicilanato sódico, 6 β -(2-tienilacetamido)-
5 6 α -fluorpenicilanato sódico, 6 β -(2-tienilacetamido)-6 α -
trifluormetoxipenicilanato sódico, 6 β -(2-tienilacetamido)-
6-bromopenicilanato sódico, 6 β -(2-tienilacetamido)-6-clo-
ropenicilanato sódico, 6 β -(2-tienilacetamido)-6-fluorpeni-
cilanato sódico, 6-fenil-acetamido-6-carboxipenicilanato
10 disódico, 6-(2-tienilacetamido)-6-metiltiopenicilanato só-
dico y 6-(2-tienilacetamido)-6-mercaptopenicilanato sódico.

Siguiendo sustancialmente el procedimiento descri-
to en el Ejemplo 1 y sustituyendo el metanol de la Eta-
pa C por una cantidad equimolecular de un compuesto conté-
15 niendo un hidrógeno reactivo y sustituyendo el anhídrido
acético de la Etapa D por una cantidad equimolecular de
otro agente acilante, se pueden preparar los productos de
la Tabla I. La siguiente ecuación, tomada en combinación
con la Tabla I, ilustra el material de partida, los inter-
20 mediaricos y los productos finales obtenidos.

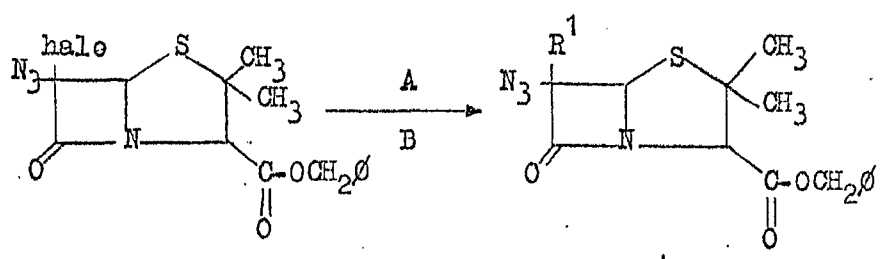
25

392227

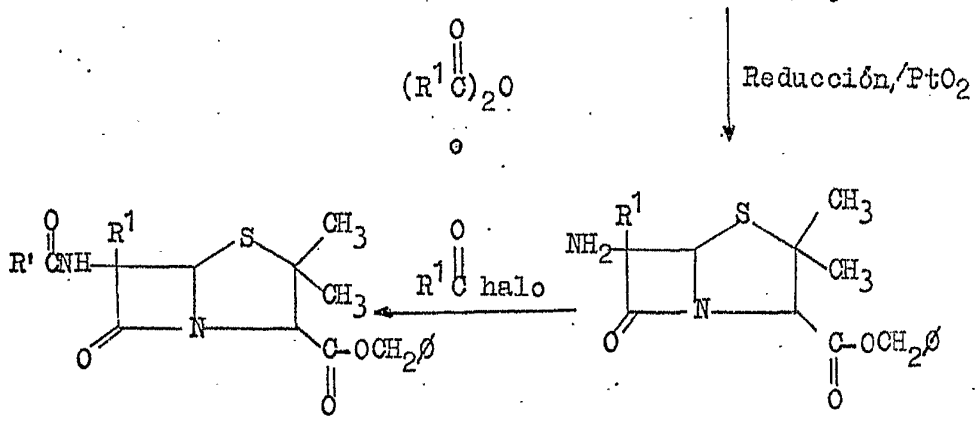


1

5



10

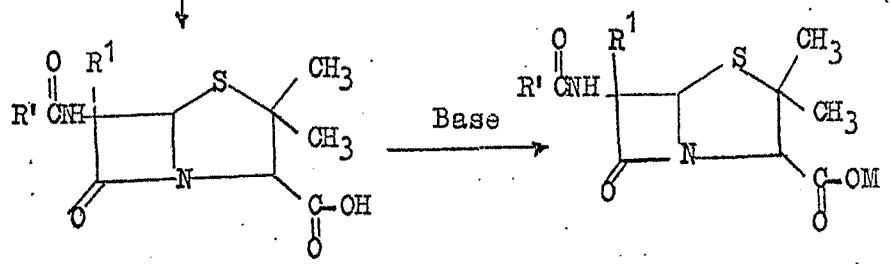


15

Desbloqueo del R¹ protegido, si es necesario

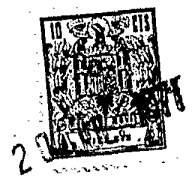
10% Pd./carbón

20



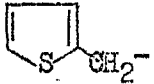
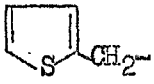
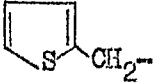
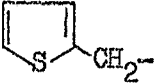
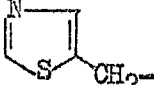
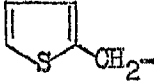
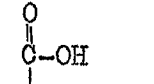
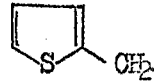
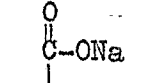
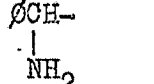
25

392227



1

TABLA I

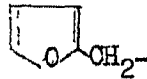
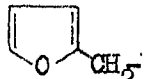
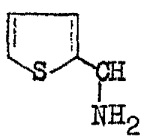
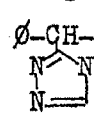
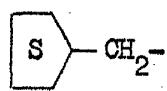
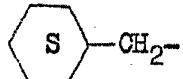
Ej.	A	B	R ¹	R'	M	haló geno
	1A AgBF ₄	BrCH ₂ CH ₂ OH	-OCH ₂ CH ₂ Br		Na	Br
5	2A AgBF ₄	NH ₂ C(=O)CH ₂ OH	-OCH ₂ C(=O)NH ₂		Na	Br
	3A AgBF ₄	∅CH ₂ -O-C(=O)CH ₂ OH	-OCH ₂ C(=O)OM		Na	Br
10	4A Ag/OC(=O)CH ₃	CH ₃ C(=O)OH	-C(=O)CH ₃		Na	Br
	5A AgBF ₄	∅OH	-∅		Na	Br
	6A AgBF ₄	∅CH ₂ OH	-OCH ₂ ∅		Na	Br
15	7A AgBF ₄	∅CH ₂ OOC(=O)CH(NHC(=O)CH ₂ ∅)CH ₂ OH	-OCH ₂ CH(NH ₂)C(=O)OH			Br
20	8A AgBF ₄	p-(O-CH ₂ ∅) ₂ OH	-P(=O)(O-Na) ₂		Na	Br
	9A AgBF ₄	∅CH ₂ -O-C(=O)NH ₂	-NH-C(=O)-OCH ₂ -∅		Na	Br
25	10A AgBF ₄	CH ₃ CH ₂ OH	-OCH ₂ CH ₃		Na	Br

392227



1

TABLA I (continuación)



Ej.	A	B	R ¹	R'	M	haló geno
11A	AgBF ₄	CH ₃ CH ₂ OH	-OCH ₂ CH ₃		Na	Br
12A	AgBF ₄	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	$-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$		-	Br
13A	AgBF ₄	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OH	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH_2NH_2	-	Br
14A	AgBF ₄	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$	CH_2	Na	Br
15A	AgBF ₄	CH ₃ OH	-OCH ₃	S-CH_2	Na	Br
16A	AgBF ₄	CH ₃ OH	-OCH ₃		-	Br
17A	AgBF ₄	CH ₃ OH	-OCH ₃	$\text{CH}_2\text{NHSO}_3\text{H}$	Na	Br
18A	AgBF ₄	CH ₃ OH	-OCH ₃		-	Br
19A	AgBF ₄	CH ₃ OH	-OCH ₃	CH_3CH_2	Na	Br
20A	AgBF ₄	CH ₃ OH	-OCH ₃		Na	Br
21A	AgBF ₄	CH ₃ OH	-OCH ₃		Na	Br

392227



1

TABLA I (continuación)

<u>Ej.</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>M</u>	<u>haló geno</u>
22A	AgBF ₄	CH ₃ OH	-OCH ₃		Na	Br
23A	AgBF ₄	CH ₃ OH	-OCH ₃		Na	Br

5

EJEMPLO 2

6β-Acetamido-6-metoxipenicilanoato de bencilo

Etapas A: 6-Metoxi-6-aminopenicilanoato de bencilo

10

A una solución de 0,045 g de 6-azido-6-metoxipenicilanoato de bencilo en 8,0 ml de acetato de etilo se añaden 0,045 g de paladio al 10 % en carbón. La mezcla se reduce con hidrógeno a la presión atmosférica durante 20 horas. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora a sequedad dando 6-metoxi-aminopenicilanoato de bencilo crudo. Por cromatografía en capa delgada se encuentra una mancha principal, R_f 0,52 (metanol 2 %, cloroformo, placas de gel de sílice). La mancha da un ensayo positivo con ninhidrina. Cuando este producto es purificado de nuevo por cromatografía en capa delgada, el producto obtenido presenta, en su espectro infrarrojo, una β-lactama y un carbonilo de éster a 5,59 y 5,71 μ, respectivamente, y N-H a 2,90 μ. No se observa ninguna función azida. De la misma forma se pueden preparar los siguientes compuestos: 6β-amino-6α-trifluormetilpenicilanoato de ben-

15

20

25

392227



20

1 cilo, 6 β -amino-6 α -bromopenicilano de bencilo, 6 β -amino-6 α -cloropenicilano de bencilo, 6 β -amino-6 α -fluoropenicilano de bencilo, 6-amino-6-carboxipenicilano de dibencilo y ácido 6-amino-6-metilpenicilánico.

5 Etapas B: 6 β -Acetamido-6-metoxipenicilano de bencilo

Se trata 6-metoxi-6-aminopenicilano de bencilo con 2,0 ml de anhídrido acético, durante 1 hora a la temperatura ambiente. El anhídrido acético es evaporado después a presión reducida y el residuo es purificado por cromatografía preparativa en capa delgada para dar un producto con β -lactama y carbonilo de éster y de amida en el infrarrojo y una R_f en cromatografía en capa delgada esencialmente idéntica a la del 6 β -acetamido-6-penicilano de bencilo obtenido en el Ejemplo 1, Etapa D. De la misma forma se preparan los siguientes compuestos: 6 β -(2-tienilacetamido)-6 α -trifluormetilpenicilano de bencilo, 6 β -(2-tienilacetamido)-6 α -cloropenicilano de tricloroetilo, 6 β -(2-tienilacetamido)-6 α -fluoropenicilano de tricloroetilo, 6 β -(2-tienilacetamido)-6 α -trifluorometoxipenicilano de tricloroetilo, 6 β -(2-tienilacetamido)-6-bromopenicilano de bencilo, 6 β -(2-tienilacetamido)-6-cloropenicilano de bencilo, 6 β -(2-tienilacetamido)-6-fluoropenicilano de bencilo y 6-fenilacetamido-6-carboxipenicilano de dibencilo.

25

392227



EJEMPLO 3

Acido 6 β -fenilacetamido-6-metoxipenicilánico y sal sódica

Etapa A: 6 β -Fenilacetamido-6-metoxipenicilanato de bencilo

1
5
10
15
20
25

A una solución de 0,5 g de 6-azido-6-metoxipenicilanato de bencilo, 2,5 g de anhídrido fenilacético y 20 ml de dioxano se añaden 0,25 g de óxido de platino y la mezcla resultante se hidrogena a la presión atmosférica durante 20 horas. El dioxano se separa a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre 30 g de gel de sílice. La columna se desarrolla con benceno para separar el anhídrido fenilacético que no ha reaccionado y la azida que no haya reaccionado. La columna se eluye con cloroformo y cinco fracciones de 50 ml de eluato se evaporan para dar el producto crudo mezclado con ácido fenilacético. El producto crudo se disuelve en 30 ml de cloruro de metileno, se lava una vez con solución al 5 % de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora dando 0,175 g del éster bencilico de 6-metoxibencilpenicilina. Este producto es cromatografiado sobre gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno-acetato de etilo para obtener 0,06 g de 6 β -fenilacetamido-6-metoxipenicilanato de bencilo puro. Este producto tiene una R_f de 0,434 (2 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$);
IR: 5,59 μ (β -lactama), 5,71 μ (éster), 5,95 μ (amida I) y 6,58 μ (amida II);
RMN: 2,65 tau (s), (C_6H_5); 4,41 tau (s), (5H); 4,81 tau (s),

392227



1 (OCH₂C₆H₅); 5,59 tau (s), (3H); 6,35 tau (s),
(COCH₂C₆H₅); 6,60 tau (s), (OCOCH₃); y 8,64 tau
(s), (gem CH₃).

5 Etapa B: Acido 6β-fenilacetamido-6-metoxipenicilánico y
sal sódica

A una solución de 0,317 g de 6β-fenilacetamido-6-
metoxipenicilanoato de bencilo en una mezcla de 9,0 ml de
dioxano, 5,0 ml de metanol y 10 ml de agua, se añaden
0,317 g de paladio al 10 % en carbón y 0,063 g de bicar-
bonato sódico. La mezcla se hidrogena a 40 psi (2,8 kg/cm²)
durante 2 horas. El catalizador se separa por filtración,
el pH del filtrado se ajusta a 7,3 y la mayor parte del
dioxano y del metanol se separan a presión reducida, a una
temperatura inferior a la temperatura ambiente. La solu-
ción acuosa resultante se lava dos veces con cloruro de
metileno y la fase acuosa es liofilizada. La materia lio-
filizada se agita con 20 ml de metanol anhidro y la mate-
ria inorgánica insoluble se separa por filtración. El fil-
trado se evapora por debajo de la temperatura ambiente pa-
ra dar 0,208 g de 6β-fenilacetamido-6-metoxipenicilanoato
sódico.

15 IR: 5,65 μ (β-lactama), 5,95 μ (amida I) y 6,19 μ (COO-);
20 RMN: 2,58 tau (s), (C₆H₅); 4,45 tau (s), (5H); 5,72 tau (s),
(3H); 6,27 tau (s), (COCH₂C₆H₅); 6,48 tau (s), (OCH₃);
25 y 8,55 tau (s) y 8,58 tau (s), (gem CH₃).

392227



1

EJEMPLO 4

Acido 6 β -fenoxiacetamido-6-metoxipenicilánico y sal sódica

5

Etapa A: 6 β -Fenoxiacetamido-6-metoxipenicilanato de bencilo

10

15

20

A una solución de 0,075 g de 6 β -azido-6-metoxipenicilanato de bencilo en 4,0 ml de dioxano conteniendo 0,403 g de anhídrido fenoxiacético se añaden 0,075 g de óxido de platino y la mezcla se hidrogena durante 18 horas con agitación, bajo 34 psi (2,4 kg/cm²) de hidrógeno. La mezcla resultante se concentra a vacío a la temperatura ambiente y el residuo se absorbe en una columna que contiene 20 g de gel de sílice con benceno. El producto se eluye del absorbato con cloroformo junto con ácido fenoxiacético. Las fracciones combinadas constituidas por 0,377 g se disuelven en cloroformo y se lavan tres veces con una solución al 5% de bicarbonato sódico. Después se concentra la solución en cloroformo y el residuo se cromatografía de nuevo sobre 5 g de gel de sílice que es eluido con 2-3 % de acetato de etilo/cloruro de metileno y el eluato es evaporado para dar 6 β -fenoxiacetamido-6-metoxipenicilanato de bencilo.

IR: 3,00 μ , 5,63 μ , 5,74 μ , 5,91 μ .

25

Etapa B: Acido 6 β -fenoxiacetamido-6-metoxipenicilánico y sal sódica

Una solución de 0,028 g de 6 β -fenoxiacetamido-6-

392227



1 metoxipenicilanoato de bencilo en 8 ml de disolvente (dioxano/metanol/agua - 1:2:1) conteniendo 0,028 g de platino al 10 % en carbón, es hidrogenada a 40 psi (2,8 kg/cm²) durante 1 hora. El catalizador se separa por filtración y
5 los disolventes orgánicos se separan por evaporación a vacío a la temperatura ambiente para dar ácido 6-metoxi-6-fenoxiacetamidopenicilánico al que se agrega una solución de 0,06 g de bicarbonato sódico en 10,0 ml de agua. La solución acuosa resultante se extrae después con una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se liofiliza para dar
10 6β-fenoxiacetamido-6-metoxipenicilanoato sódico.

IR: 5,66 μ, 5,91 μ, 6,0 μ.

De forma similar se obtiene ácido 6-fenilacetamido-6-metilpenicilánico y su sal sódica utilizando ácido 6-amino-6-metilpenicilánico en lugar de ácido 6-metoxi-6β-fenoxiacetamido-penicilánico y siguiendo por lo demás el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa B.
15

EJEMPLO 5

6β-Metoxi-6-fenilacetamidopenicilanoato sódico

20 Etapa A: 6β-Bromo-6-metoxipenicilanoato de bencilo

A una solución de 2,0 g de 6-diazopenicilanoato de bencilo en 20 ml de cloruro de metileno se añade una solución fría de 56 g de N-bromoacetamida en 20 ml de metanol. La mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante 30 minutos y después los disolventes se separan rá-
25

392227



1 pidamente bajo presión reducida. La goma residual se di-
suelve en cloruro de metileno y se lava con una solución
acuosa de bicarbonato sódico. La solución en cloruro de
metileno se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y
5 evapora. El residuo se cromatografía en una columna de
gel de sílice (60 g) que es eluida con una mezcla 1:1 de
una solución de hexano y cloruro de metileno. Se obtiene
una fracción central de 860 mg de 6 β -bromo-6-metoxipeni-
cilanato de bencilo que solidifica al permanecer en repo-
10 so. Una muestra recristalizada en éter/éter de petróleo
funde a 90-91°C.

RMN en CDCl₃: 4,55 tau (s), (5H); 5,48 tau (s), (3H);
6,36 tau (s), (OCH₃); 8,4 tau (s), 8,62 tau (s),
(gem CH₃).

15 IR: 5,62 μ (β -lactama) y 5,78 μ (éster) (malla Nujol).

Análisis elemental:

Calculado: C, 48,01; H, 4,53; N, 3,50; Br, 19,96

Encontrado: C, 47,53; H, 4,30; N, 3,60; Br, 20,65

Etapa B: 6 α -Azido-6-metoxipenicilanato de bencilo

20 Una solución de 640 mg de 6 β -bromo-6-metoxipenici-
lanato de bencilo y 435 mg de azida de litio en 5 ml de
dimetilformamida se mantiene a 30-35°C durante 6 horas.
La dimetilformamida se evapora bajo alto vacío y el re-
siduo se recoge en una mezcla de 50 ml de tetracloruro
de carbono y 75 ml de agua. Se desprecia la capa acuosa
25

392227



1 y la capa orgánica se lava dos veces más con agua para
separar la dimetilformamida residual. La fase de tetra-
cloruro de carbono se seca y evapora y el aceite resi-
dual se cromatografía en una columna de 20 g de gel de
5 sílice. Por elución con 50 % de hexano/cloruro de metile-
no se obtienen 0,56 g de 6- α -azido-6-metoxipenicilanato
de bencilo.

RMN en $CDCl_3$: 4,73 tau (s), (5H); 5,5 tau (s), (3H);
6,43 tau (s), (OCH_3); 8,41 tau (s) y 8,62 tau (s),
10 (gem CH_3).

IR: 4,74 μ (azida), 5,60 μ (β -lactama) y 5,76 μ (éster)
(película).

Análisis elemental:

Calculado: C, 53,03; H, 5,0; N, 15,46

15 Encontrado: C, 52,92; H, 5,13; N, 15,69

Etapa C: 6 β -Metoxi-6-fenilacetamidopenicilanato de ben-
cilo

Una mezcla de 150 mg de 6- α -azido-6-metoxipenici-
lanato de bencilo, 0,1 ml de di-isopropiletilamina y 75 mg
de catalizador de paladio al 10 % en carbón en 1,5 ml de
20 acetato de etilo seco es hidrogenada a la presión atmos-
férica y a la temperatura ambiente durante 3 horas. A la
solución resultante de 6- α -amino-6-metoxipenicilanato de
bencilo se agrega una solución de 200 mg de anhídrido fe-
nilacético en 5 ml de cloruro de metileno. La mezcla se
25

392227



1 agita a la temperatura ambiente durante 20 minutos, después
se separa el catalizador por filtración y los disolventes
se evaporan. El residuo se cromatografía sobre 20 g de gel
de sílice. Se hace pasar cloruro de metileno a través de la
5 columna hasta que el eluato está exento de ácido fenilacético
y el producto es eluido con acetato de etilo al 2 % en
cloruro de metileno. Se obtienen 75 mg de 6β-metoxi-6-fenil-
acetamidopenicilánato de bencilo.

10 RMN: 2,63 tau (s) y 2,68 tau (s), (fenilo); 4,3 tau (s),
(5H); 4,8 tau (s), (OCH₂C₆H₅); 5,53 tau (s), (3H);
6,35 tau (s); (C-CH₂Ø); 6,51 tau (s), (OCH₃); 8,43 tau
(s) y 8,61 tau (s), (gem CH₃).

IR: 5,65 μ (β-lactama), 5,75 μ (éster) y banda ancha
5,92-6,02 μ (amida) (película).

15 Etapa D: 6β-Metoxi-6-fenilacetamidopenicilánato sódico

Una solución de 75 mg de 6β-metoxi-6-fenilacetami-
dopenicilánato de bencilo y 24 mg de bicarbonato sódico en
2,2 ml de dioxano, 2,5 ml de agua y 1,2 ml de metanol es hi-
drogenada en presencia de 75 mg de catalizador de paladio
20 al 10 % en carbón, a la temperatura ambiente y a 30 psig
(2,1 kg/cm² manométricos) durante 2 horas. El catalizador
se separa por filtración y el filtrado se evapora a vacío
hasta sequedad. El residuo se recoge en agua, se extrae una
vez con cloruro de metileno y la capa acuosa se liofiliza.
25 Se obtienen 51 mg de sólido conteniendo 6β-metoxi-6-fenil-

392227



1 acetamidopenicilاناتo sódico.

IR: 5,67 μ (lactama)

RMN: (disolvente - D₂O), 2,67 tau (s), (fenilo); 4,53 tau (s),
5 (5H); 5,72 tau (s), (3H); 6,38 tau (s), (ϕ -CH₂); 6,58 tau
(s), (OCH₃); 8,45 tau (s) y 8,49 tau (s), (gem CH₃).

EJEMPLO 6

Acido 6- α -azido-6-bromopenicilánico

Etapa A: 6-Aminopenicilاناتo de N,O-bis-trimetilsililo

10 Se calienta a reflujo durante 24 horas, protegida
de la humedad, una suspensión de 0,433 g (0,002 moles) de
ácido 6-aminopenicilánico en 8 ml de cloroformo y 2 ml de
hexametildisilazano. El cloroformo y el exceso de hexametil
disilazano se separan a presión reducida dejando 665 mg de
un residuo oleoso viscoso, de color ámbar, de 6-aminopenici-
15 lanato de N,O-bis-trimetilsililo. Los espectros IR y RMN
conducen con la estructura.

Etapa B: 6-Diazopenicilاناتo de trimetilsililo

Una solución de 0,53 g de 6-aminopenicilاناتo de
N,O-bis-trimetilsililo en 5 ml de cloroformo y 8 gotas de
20 ácido trifluoracético se agita en un baño de hielo y se
añaden 0,3 ml de nitrito de isoamilo. Al cabo de 1 hora, se
obtiene un espectro de absorción infrarroja, encontrándose
presente una banda intensa a 4,78 μ (representando la pre-
sencia del grupo diazo). La solución es utilizada directa-
25 mente en la siguiente etapa.

392227



1 Etapa C: Acido 6- α -azido-6-bromopenicilánico

La solución en cloroformo del 6-diazopenicilanato de trimetilsililo se diluye con 8 ml de nitrometano frío. Se añaden sucesivamente 5 ml de soluciones en cloruro de metileno de azida de trietilamonio y 5 ml de azida de bromo (ambas en exceso sobre las cantidades requeridas). Se desprende nitrógeno gaseoso. Al cabo de unos 5 minutos, se añaden 10 ml de solución 0,1 N de tiosulfato sódico. También se añaden algunas gotas de ácido clorhídrico 3 N para ajustar la solución a pH 3 y se separan las capas. La fase acuosa se extrae dos veces más con cloroformo. Los extractos en cloroformo combinados se lavan una vez con agua, se secan, se filtran y concentran dando 0,104 g de ácido 6- α -azido-6-bromopenicilánico. El espectro de absorción infrarrojo (solución en CHCl_3) muestra la presencia de bandas significativas a 4,7 μ (azido), a 5,6 μ (estructura de β -lactama) y a 5,77 μ (ácido carboxílico).

EJEMPLO 7

6 β -Azido-6-metoxipenicilanato de bencilo

20 Etapa A: Epimerización de 6 β -bromo-6-metoxipenicilanato de bencilo

Una solución de 200 mg de 6 β -bromo-6-metoxipenicilanato de bencilo y 0,2 g de bromuro de litio en 1,5 ml de dimetilformamida se agita a la temperatura ambiente durante la noche. La DMF se separa a vacío y el residuo se re-

392227



1 coge en cloroformo y se lava con agua. Se evapora la solu-
ción en cloroformo quedando una mezcla en equilibrio que
contiene 23 % del isómero β -bromo y 77 % del isómero α -bro-
mo, determinado por análisis RMN. Por cromatografía en gel
5 de sílice con elución con gradiente, aumentando la concen-
tración de cloruro de metileno en hexano, se obtienen 90 mg
de 6- α -bromo-6-metoxipenicilinato de bencilo cristalino,
p.f. 41-43°C.

10 RMN: 4,26 tau (s), (5H); 5,48 tau (s), (3H); 6,38 tau (s),
(OCH₃); 8,47 tau (s) y 8,60 tau (s), (gem CH₃).

IR: 5,59 μ (β -lactama) y 5,75 μ (éster) (malla Nujol).

Etapa B: 6 β -Azido-6-metoxipenicilinato de bencilo

15 Una solución de 90 mg de 6- α -bromo-6-metoxipenici-
lanato de bencilo (p.f. 41-43°C) en 1,5 ml de azida de li-
tio N en dimetilformamida se mantiene a la temperatura am-
biente durante 3 horas. La dimetilformamida se separa por
evaporación a vacío y el residuo se recoge en tetracloruro
de carbono y agua. Se centrifuga la mezcla y se separa la
capa acuosa superior. La capa orgánica se lava tres veces
20 con agua, después se seca y evapora, dando 50 mg del éster
bencílico de 6 β -azido-6-metoxipenicilina, idéntico al com-
puesto obtenido en el Ejemplo 1, Etapa C.

25

392227



1

EJEMPLO 6A

Acido 6 β -(D- α -aminofenilacetamido)-6-metoxipenicilánico

Etapa A: Cloruro de D(-)- α -azidofenilacetilo

5 Se disuelven 2,29 g de ácido D(-)- α -azidofenilacético en benceno y la solución se enfría a 10°C en un baño de hielo. Se añaden gota a gota 11,5 ml de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura ambiente y después se refluje durante media hora. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y el
10 disolvente se evapora en bomba de vacío para dar 2,5 g de cloruro de D(-)- α -azidofenilacetilo en forma de aceite amarillo.

IR: $\lambda_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$ (CH₂Cl₂) 2120 (azido), 1790 (C=O).

15

Etapa B: Acido 6 β -(D- α -aminofenilacetamido)-6-metoxipenicilánico

Se disuelven 1,0 g de 6 β -azido-6-metoxipenicilinato de bencilo en 80 ml de acetato de etilo seco, y se añaden 4 ml de N,N-di-isopropiletilamina y 1,0 g de paladio al 10 % en carbón. La mezcla de reacción se agita durante
20 la noche bajo hidrógeno a la presión atmosférica. Se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente. El residuo se disuelve en 100 ml de cloruro de metileno y se coloca en un baño de hielo a 10°C. Se añaden
25 20 ml de piridina y después se añaden de una sola vez 1,45 g de cloruro de D(-)- α -azidofenilacetilo. Después de

392227



1 agitar durante 45 minutos, la mezcla se vierte sobre
hielo conteniendo 1,0 g de bicarbonato sódico. Se separan
las dos capas y la capa acuosa se lava sucesivamente con
5 tres porciones de cloruro de metileno. Las capas de clo-
ruro de metileno combinadas se lavan con agua, se secan
sobre sulfato magnésico, filtran y evaporan para dar un
aceite rojo oscuro. Esta reacción se repite dos veces más
y los productos se combinan y se introducen en una colum-
na de 60 g de gel de sílice en benceno. La elución se rea-
10 liza con benceno, tomándose fracciones de 200 ml. Las
fracciones 11-23 contienen 0,981 g de producto que se di-
suelve en 100 ml de metanol y 100 ml de agua, se añaden
1,96 g de paladio al 10 % en carbón y la mezcla se intro-
duce en un agitador Parr durante 2 horas. El catalizador
15 se separa por filtración. Los disolventes orgánicos se
separan por destilación. La solución acuosa residual se
lava con dos porciones de cloruro de metileno, las solu-
ciones combinadas de cloruro de metileno se lavan una vez
con agua. Las capas acuosas combinadas se liofilizan para
20 dar 0,5 g de ácido 6 β -(D- α -aminofenilacetamido)-6-metoxi-
penicilánico.

CCD: R_f 0,65 en butanol, ácido acético y agua (3:1:1)

IR: $\lambda_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$ Nujol 1765 (β -lactama), 1700 (amida),
1600 (COO⁻)

25 RMN: (CD₃OD) 7,4 (m, fenilo), 5,55 (s, 6H), 4,1 (s, 3H),
3,5 (s, -OCH₃), 1,39 (s, 1,12), (s, 2 CH₃!s).

392227



1

EJEMPLO 7A

6-Metoximetil-6-(2-furilacetamido)-penicilinato sódico

Etapa A: 6-Hidroximetil-6-(2-furilacetamido)penicilana-
to de bencilo

5

10

15

20

25

A una solución enfriada con hielo y agitada de 0,35 g de 6-hidroximetil-6-aminopenicilinato de bencilo en 1,0 ml de cloruro de metileno seco se añaden gota a gota, a lo largo de un periodo de 30 segundos, 0,119 g de cloruro de 2-furilacetilo en 1,0 ml de cloruro de metileno seco, seguido de 0,065 g de piridina en 0,5 ml de cloruro de metileno seco. La mezcla de reacción se agita durante 60 minutos a 0°C, después se vierte sobre 10 ml de cloruro de metileno, se cubre con 10 ml de agua de hielo y se agita. Se separa la fase orgánica, se lava con solución acuosa diluída de fosfato dipotásico hidrógeno, agua y salmuera saturada y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por evaporación del cloruro de metileno a presión reducida se obtiene el producto crudo que se purifica por cromatografía preparativa en capa delgada. La banda deseada es visualizada por luz ultravioleta de corta longitud de onda, separada y eluída con acetato de etilo. Por evaporación del acetato de etilo bajo presión reducida se obtiene 6-hidroximetil-6-(2-furilacetamido)penicilinato de bencilo.

392227



1 (2,8 kg/cm²) durante 1 hora. El catalizador se separa por
filtración y los disolventes se separan a vacío dando áci-
do 6-metoximetil-6-(2-furilacetamido)penicilánico. El áci-
do se disuelve en una solución de 0,075 g de bicarbonato
5 sódico en 10 ml de agua y se liofiliza para dar 6-metoxi-
metil-6-(2-furilacetamido)penicilanato sódico.

EJEMPLO 8

6-Etoxi-6-fenilacetamidopenicilanato sódico

Etapas A: 6-Azido-6-etoxipenicilanato de bencilo

10 Una mezcla de 1,542 g de 6-azido-6-bromopenicilana-
to de bencilo y 0,743 g de fluorborato de plata en 150 ml
de etanol absoluto se agita a la temperatura ambiente con
exclusión de la humedad y de la luz, durante 3½ horas. El
etanol se separa a vacío y el residuo se recoge en cloru-
15 ro de metileno y se filtra. El filtrado se lava con solu-
ción de bicarbonato sódico y con solución de cloruro só-
dico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora.
El residuo se cromatografía sobre 10 g de gel de sílice.
Por elución con una mezcla de benceno-hexano se obtienen
20 657 mg de 6-azido-6-etoxipenicilanato de bencilo que soli-
difica al permanecer en reposo.

$[\alpha]_D^{25}$: + 157° (1 % en MeOH)

RMN : (z) 8,67 (z) OCH_2CH_3 ; 8,42 y 8,6 gem-dimetilo; 6,1
(cuartete) OCH_2CH_3 , 5,48 (s) C_3H ; 4,8 (s) $\text{CH}_2\phi$;
25 4,6 (s) C_5H ; 2,62, ϕ .

392227



1

Análisis elemental:

Calculado: C, 54,23; H, 5,36; N, 14,88

Encontrado: C, 54,15; H, 5,54; N, 15,03

Etapas B: 6-Etoxi-6-fenilacetamidopenicilinato de bencilo

5

Una mezcla de 3,6 g de 6-azido-6-etoxipenicilinato de bencilo, 2,8 ml de di-isopropiletilamina y 3,6 g de paladio al 10 % en carbón en 40 ml de acetato de etilo se agita bajo hidrógeno a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica durante 18 horas. Se añade una solución de 4 g de anhídrido fenilacético en 50 ml de cloruro de metileno y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante media hora. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se recoge en éter, se lava con solución reguladora de fosfato a pH 7, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se cromatografía sobre 500 g de gel de sílice. Por elución con acetato de etilo al 2 % en cloruro de metileno se obtienen 1,5 g de 6-etoxi-6-fenilacetamidopenicilinato de bencilo.

10

15

20

RMN: (z) 8,75 (z), CH_2CH_3 ; 8,7, gem-dimetilo; 6,4 (cuartete) CH_2CH_3 ; 6,4 (s) CH_2CONH ; 5,62 (s) C_3H ; 4,83 (s) CH_2O ; 4,43 (s) C_5H , 2,6-2,8 aromático.

Análisis elemental:

Calculado: C, 64,08; H, 6,02; N, 14,88

Encontrado: C, 63,43; H, 6,15; N, 15,03.

25

392227



1 Etapa C: 6-Etoxi-6-fenilacetamidopenicilano sódico

Una solución de 1 g de 6-etoxi-6-fenilacetamido-
penicilano de bencilo y 180 mg de bicarbonato sódico
en 34 ml de agua, 16 ml de metanol y 30 ml de dioxano es
5 hidrogenada a 40 psi (2,8 kg/cm²) de presión, en presen-
cia de 1 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón,
durante 3 horas. Se agrega 1 g de catalizador limpio y la
hidrogenación se prosigue durante 2 horas más. El catali-
zador se filtra y el filtrado se evapora hasta pequeño
10 volumen, se diluye con agua y se liofiliza dando 680 mg
de 6-etoxi-6-fenilacetamidopenicilano sódico.

CCD en butanol-etanol-agua 4:1:5: R_F - 0,66.

RMN: (z) 8,80 (z) CH₂-CH₃; 8,55 y 8,6, gem-dimetilo;

6,25 (o) CH₂CH₃; 6,3 (s) ϕ -CH₂-C; 5,71 (s), C₃H;

15 4,46 (s) C₅H; 2,6 aromático.

EJEMPLO 9

Acido 6-tienilacetamido-6-aminopenicilánico

Etapa A: 6-Azido-6-nitropenicilano de bencilo

Se calientan durante 4 minutos a 68°C, 10 milimo-
20 les del 6-bromo-6-azidopenicilano en 60 ml del DMF que
contiene 10 milimoles de nitrito de litio. La solución
se diluye con 300 ml de agua y se extrae dos veces con
50 ml de cloroformo cada vez. La capa de cloroformo se
lava tres veces con 100 ml de agua cada vez y se seca so-
25 bre sulfato sódico anhidro. Se filtra la solución y el

392227



1 disolvente se separa dando 6-azido-6-nitropenicilano de bencilo.

Etapa B: 6-Tienilacetamido-6-nitropenicilano de bencilo

5 Se disuelven 10 milimoles de 6-azido-6-nitropenicilano de bencilo en 25 ml de isopropanol a 0°C. A esta solución se añaden lentamente 5 milimoles de borohidruro sódico disuelto en 25 ml de isopropanol. La solución se envejece durante 1 hora a 0°C y después se apaga en agua de hielo. La solución se extrae con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico. A la solución seca de cloruro de metileno a 0°C se añaden 10 milimoles de anhídrido tienilacético y 10 milimoles de colidina. Después de 30 minutos a 0°C, la capa de cloruro de metileno se extrae con dos porciones de 50 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y dos porciones de 50 ml de bicarbonato sódico y finalmente dos porciones de 50 ml de agua. La solución en cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico y se evapora dando 6-tienilacetamido-6-nitropenicilano de bencilo.

15 Etapa C: Acido 6-tienilacetamido-6-aminopenicilánico

20 Se reducen 10 milimoles de 6-tienilacetamido-6-nitropenicilano de bencilo en 50 ml de metanol utilizando 1 g de catalizador de paladio en carbón a 40 psi (2,8 kg/cm²) y a la temperatura ambiente, durante 1 hora. El catalizador se separa por filtración. El disolvente se separa

25

392227



1 por evaporación dando ácido 6-tienilacetamido-6-amino-
penicilánico.

EJEMPLO 10

Acido 6-metoxi-6-fenilmalonamidopenicilánico y sal disódica

5 Etapas A: Acido bencilfenilmalónico

Se prepara una solución etérea de fenildiazometano
agregando poco a poco 87 g (0,31 moles) de N-nitroso-N-
bencil-p-toluensulfonamida, a lo largo de 1 hora, sobre una
mezcla bien agitada de 17 g (0,315 moles) de metóxido sódico
10 en 60 ml de metanol y 360 ml de éter. La suspensión es-
pesa de color rosa se calienta a reflujo durante 20 minu-
tos, después se enfría y se añade 300 ml de agua de hielo.
La fase orgánica se lava con tres porciones de 200 ml de
agua, se seca sobre sulfato sódico y se filtra dando 360 ml
15 de una solución etérea de fenildiazometano de color rojo
oscuro. A una solución de 18,2 g de ácido fenilmalónico en
200 ml de éter se añaden 350 ml de la solución etérea de
fenildiazometano a lo largo de 10 minutos, mientras se man-
tiene la temperatura a 0-5°C (desprendimiento de nitróge-
20 no). La solución amarilla se agita durante 10 minutos, se
añaden 500 ml de agua y el pH de la mezcla se ajusta a 10
con hidróxido potásico 2 N. Se separan las capas, la capa
externa se extrae con 500 ml de acetato de etilo y las
fases orgánicas combinadas se extraen con 250 ml de agua.
25 Se añaden 500 ml de acetato de etilo a los extractos acuo-

392227



1 sos combinados y se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico
2 N, agitando y enfriando con hielo. La fase acuosa se
extrae con 200 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas
combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran
5 a sequedad dando 25 g de aceite amarillo. Una cromatogra-
fía en capa delgada (gel de sílice/10 % de MeOH en CH₂Cl₂)
muestra dos manchas, R_f 0,1 y R_f 0,5. Por cromatografía
sobre 250 g de gel de sílice y elución con metanol al 2 %
en cloruro de metileno se obtienen 14 g (52 %) de ácido
10 bencilfenilmalónico puro p.f. 45-50°C, mancha única por
CCD, R_f 0,5. El IR en morfolina concuerda con la estruc-
tura atribuída, una banda de éster a 5,8 μ y una banda
ancha de carboxilato a 6,3 μ.

Etapa B: Cloruro de ácido bencilfenilmalónico

15 Se disuelven 80 g de ácido bencilfenilmalónico en
8 ml de cloruro de oxalilo y se deja en reposo a la tem-
peratura ambiente durante 1 hora. El cloruro de oxalilo
en exceso se separa a vacío (temperatura del baño, 25°C)
y el residuo se lava con 10 ml de benceno seco para dar
20 alrededor de 8 g de cloruro de ácido bencilfenilmalónico
en forma de aceite amarillo pálido, que es utilizado in-
mediatamente en la siguiente etapa. Un RMN en CDCl₃ indi-
ca un desplazamiento en el protón ØCH de 4,8 τ a 5,0 τ.
El IR concuerda con la estructura atribuída con una banda
25 del cloruro de ácido a 5,6 μ y una banda del éster benci-

392227



1 lico a 5,7 μ .

Etapa C: 6-Amino-6-metoxipenicilanoato de bencilo

5 Se hidrogenan durante 50 minutos sobre 16 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón, a la temperatura ambiente y 40 psi (2,8 kg/cm²), 8 g de 6-azido-6-metoxipenicilanoato de bencilo disueltos en una mezcla de 200 ml de acetato de etilo y 12 ml de N,N-di-isopropiletilamina. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra a vacío a la temperatura ambiente empleando una bomba, para dar 8,0 g de un aceite pardo. El IR (en diclorometano) muestra una intensa banda de lactama a 5,6 μ , una banda de éster de igual intensidad a 5,85 μ , mientras que la banda de ácido del material de partida está totalmente ausente. Una cromatografía en capa delgada (gel de sílice/2 % de MeOH en CH₂Cl₂) muestra varias manchas con la amina deseada, R_f 0,54, dando un color rosa cuando se rocía con ninhidrina. El aceite se utiliza sin más purificación en la siguiente etapa.

10

15

Etapa D: 6-Metoxi-6-fenilmalonamidopenicilanoato de dibencilo

20 Se disuelven 8 g de 6-amino-6-metoxipenicilanoato de bencilo en 160 ml de diclorometano y se enfría a -5°C. Se añaden 4,0 g de piridina seguido de la adición gota a gota de 8 g de cloruro de ácido bencilfenilmalónico en 160 ml de diclorometano, durante un periodo de 5 minutos. El pH de la solución amarillo pálido es neutro. Después

25

392227



1 de agitar durante 30 minutos a la temperatura ambiente,
la mezcla se lava con tres porciones de 200 ml de agua,
la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se con-
centra a sequedad dando 15 g de un aceite amarillo. La
5 cromatografía en capa delgada (gel de sílice/2 % de MeOH
en CH₂Cl₂) muestra varias manchas con componentes princi-
pales a valores de R_f de 0,5, 0,6 y 0,7, prevaleciendo
la amida deseada a R_f 0,6. La cromatografía sobre 300 g
de gel de sílice (Baker), eluyendo con porciones de
10 200 ml de diclorometano, conteniendo las fracciones 11-24
4,0 g de producto purificado, muestra la mancha principal
a R_f 0,6 y algunas pequeñas impurezas. Una segunda cromatografía
similar sobre 100 g de gel de sílice da 2,0 g
(15 % sobre dos etapas) de 6-metoxi-6-fenilmalonamidopenicilano-
15 nicilanato de dibencilo puro, mancha única, R_f 0,6. El
IR concuerda con la estructura atribuida, con una banda
de lactama a 5,65 μ, una banda de éster de igual intensi-
dad a 5,75 μ y una banda de amida de intensidad menor a
5,9 μ.

20 Etapa E: Acido 6-metoxi-6-fenilmalonamidopenicilánico y
sal disódica

Una solución de 2,0 g de 6-metoxi-6-fenilmalonami-
dopenicilanato de dibencilo en 200 ml de una mezcla de
dioxano, metanol y agua (1:2:1) se hidrogena sobre 4 g de
25 paladio al 10 % en carbón a la temperatura ambiente y a

392227



1 40 psi (2,8 kg/cm²), durante 1 hora. Después de filtrar
y concentrar a sequedad a la temperatura ambiente, el áci-
do 6-metoxi-6-fenilmalonamido-penicilánico se convierte en
su sal disódica disolviéndolo en 25 ml de agua que con-
5 tiene 0,5 g de bicarbonato sódico. La solución acuosa se
extrae con tres porciones de 25 ml de diclorometano y des-
pués se liofiliza dando 1,2 g de sal disódica de ácido
6-metoxi-6-fenilmalonamidopenicilánico pura (74 %), en
forma de polvo amarillo pálido. El IR concuerda con la es-
10 tructura propuesta, con una banda de β -lactama a 5,65 μ ,
una banda de amida a 5,95 μ y una banda ancha de carboxi-
lato a 6,3 μ . La cromatografía en capa delgada (gel de sí-
lice/n-BuOH-H₂O-HOAc, 4:1:1) muestra esencialmente una man-
cha única. Una valoración de Karl Fisher da 2,5 % de H₂O
15 (después de la corrección debida a la reacción
 $\text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 + \text{Na}_2\text{CO}_3$). Estimando que se encuen-
tran presentes 4 % de bicarbonato sódico y 2 % de agua,
el análisis elemental corregido es: Calculado (corregido):
C, 45,58; H, 4,02; N, 5,82; S, 6,65; Na, 10,65; Encontra-
do: C, 45,56; H, 4,24; N, 5,59; S, 6,60; Na, 11,10.

20 Los productos de esta invención pueden ser utiliza-
dos solos o en combinación como ingrediente activo en di-
versas preparaciones farmacéuticas. Estos antibióticos y
sus sales correspondientes pueden ser empleados en forma
de cápsulas o como tabletas, polvos o soluciones líquidas
25



392227

1 o como suspensiones o elixires. Pueden ser administrados
 por vía oral, intravenosa o intramuscular. Los vehículos
 adecuados que pueden ser utilizados en la composición son,
 por ejemplo, manitol, sacarosa, glucosa o líquidos esté-
 5 riles como agua, solución salina, glicoles y aceites de-
 rivados de petróleo o de origen animal, vegetal o sintéti-
 co como, por ejemplo, aceite de cacahuet, aceite mineral
 o aceite de sésamo. Asimismo, además de un vehículo, esta
 composición puede contener otros ingredientes como estabi-
 10 lizantes, aglutinantes, antioxidantes, preservativos, lu-
 bricantes, agentes de suspensión, agentes de viscosidad o
 agentes saborizantes. Además, también se puede incluir en
 la composición otros ingredientes activos para proporci-
 onar un espectro más amplio de actividad antibiótica.

15 La dosis a que han de ser administrados depende
 en gran parte del estado del sujeto en tratamiento y del
 peso del huésped, siendo preferida la vía parenteral para
 las infecciones generalizadas y la vía oral para las infec-
 ciones intestinales. En general, una dosis diaria consis-
 20 te en unos 15 a 600 mg de ingrediente activo por kg de
 cuerpo corporal del sujeto, en una o más aplicaciones al
 día. Una dosis diaria preferida está comprendida en el
 intervalo de 80 a 120 mg aproximadamente de ingrediente
 activo por kg de peso corporal.

25 Una forma típica de dosis unidad consiste en mez-

392227



1 clar 120 mg de la sal disódica de ácido 6-metoxi-6-fenil-
malonacetamidopenicilánico con 20 mg de lactosa y 5 mg de
estearato magnésico e introducir los 145 mg de mezcla en
una cápsula de gelatina del nº 3. Análogamente, empleando
5 más ingrediente activo y menos lactosa, se pueden introdu-
cir otras formas de dosificación en cápsulas de gelatina
del nº 3 y si fuera necesario mezclar más de 145 mg de in-
gredientes, también se pueden preparar cápsulas mayores,
tales como comprimidos y píldoras. El siguiente ejemplo
10 es ilustrativo:

Cápsula llenada en seco conteniendo 120 mg de sal disódica
de ácido 6-metoxi-6-fenilmalonacetamidopenicilánico

Por cápsula

Sal disódica de ácido 6-metoxi-6-fenil-	
15 malonacetamidopenicilánico	120 mg
Lactosa	20 mg
Estearato magnésico	<u>5 mg</u>
Cápsula tamaño nº 3	145 mg

20 La sal disódica de ácido 6-metoxi-6-fenilmalonace-
tamidopenicilánico es reducida a un polvo del nº 60 y des-
pués se hacen pasar lactosa y estearato magnésico a tra-
vés de un cedazo del nº 60 sobre el polvo y los ingredien-
tes combinados se mezclan durante 10 minutos y después se
introducen en cápsulas de gelatina seca del nº 3.

25

392227



1

EJEMPLO 11

6-(2-tienilacetamido)-6-hidroxipenicilanato sódico

Etapa A: Bromuro de 6-(2-tienilacetamido)-6-(2-trifenil-
fosfonoetoxi)penicilanato de bencilo

5

Se calientan a reflujo 0,55 mg de 6-(2-tienilaceta-
mido)-6-(2-bromoetoxi)penicilanato de bencilo en 15 ml de
benceno con 0,26 g de trifenilfosfina, durante toda la no-
che. Mediante evaporación del benceno se obtiene bromuro de
6-(2-tienilacetamido)-6-(2-trifenilfosfonoetoxi)penicila-
nato de bencilo crudo que se utiliza directamente en la
siguiente etapa.

10

Etapa B: 6-(2-Tienilacetamido)-6-hidroxipenicilanato de
bencilo

15

El bromuro de 6-(2-tienilacetamido)-6-(2-trifenil-
fosfonoetoxi)penicilanato de bencilo obtenido en la etapa
anterior se agita bajo nitrógeno a -30°C en 50 ml de éter.
Se añade lentamente, a lo largo de 30 minutos, una canti-
dad equivalente de fenil-litio en éter. Después la mezcla
de reacción se deja calentar, con agitación, durante media
hora aproximadamente, hasta alcanzar los 0°C . La sal de li-
tio se apaga con 50 ml de solución acuosa reguladora de
fosfato 0,1 M a pH 7, a 0°C . Se separa la capa etérea y la
fase acuosa se lava dos veces más con éter. Las porciones
orgánicas combinadas se secan con sulfato magnésico, fil-
tran, evaporan y cromatografían sobre gel de sílice, elu-

20

25

392227



1 yendo con metanol al 3 % en cloroformo para dar 6-(2-tienilacetamido)-6-hidroxi-
penicilanoato de bencilo.

Etapa C: 6-(2-Tienilacetamido)-6-hidroxi-
penicilanoato sódico

5 A una solución de 0,56 g de 6-(2-tienilacetamido)-
6-hidroxi-
penicilanoato de bencilo en 10 ml de una mezcla
95:5 de metanol y agua se añaden 0,500 g de paladio al
10 10 % en carbón. La mezcla de reacción se hidrogena a
40 psi (2,8 kg/cm²) durante 1 hora. El catalizador se se-
para por filtración y el disolvente se elimina para dar
ácido 6-(2-tienilacetamido)-6-hidroxi-
penicilánico que es
neutralizado cuidadosamente con una solución acuosa de hi-
droxido sódico. La solución es liofilizada para dar 6-(2-
tienilacetamido)-6-hidroxi-
penicilanoato sódico.

EJEMPLO 12

15 6-(2-Tienilacetamido)-6-(aminocarboniloxi)peni-
cila-
noato sódico

Etapa A: 6-(2-Tienilacetamido)-6-(aminocarboniloxi)peni-
cila-
noato de bencilo

20 Se disuelven 0,56 g de 6-(2-tienilacetamido)-6-
hidroxi-
penicilanoato de bencilo en 30 ml de éter y se tra-
ta a 0°C con 0,08 g de cloruro de aminocarbonilo y 0,3 mo-
les de piridina. Al cabo de 15 minutos, la solución se la-
va sucesivamente con agua, ácido fosfórico acuoso diluido
25 (regulado a pH 2), agua y bicarbonato acuoso. La solución

392227



1 etérea se seca con sulfato magnésico, se filtra y evapora
para dar 6-(2-tienilacetamido)-6-(aminocarboniloxi)penicil-
lanato de bencilo.

5 Etapa B: 6-(2-Tienilacetamido)-6-(aminocarboniloxi)peni-
cilanato sódico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, Etapa C,
y sustituyendo el 6-(2-tienilacetamido)-6-hidroxicilá-
nato de bencilo por 6-(2-tienilacetamido)-6-aminocarbonil-
oxi)penicilanato de bencilo, se obtiene 6-(2-tienilaceta-
10 mido)-6-(aminocarboniloxi)penicilanato sódico.

EJEMPLO 13

6β-(2-Tienilacetamido)-6α-cloropenicilanato sódico

Etapa A: 6β-(p-Nitrobencilidenamino)-6α-cloropenicilana-
to de tricloroetilo

15 Se agitan 0,5 g de 6-(4-nitrobencilidenamino)peni-
cilanato de tricloroetilo a 0°C, bajo nitrógeno, en 5 ml
de dimetilformamida. Se añade una cantidad catalítica de
terc-butóxido potásico, seguido de la adición de 0,1 g
(0,12 ml) de hipoclorito de terc-butilo. El disolvente se
20 evapora a vacío y el residuo oleoso se recoge en 25 ml
de benceno que se lava cuatro veces con 10 ml de agua y se
seca con sulfato magnésico, se filtra y evapora para dar
6β-(p-nitrobencilidenamino)-6α-cloropenicilanato de tricloro-
roetilo.

25

392227



1 Etapa B: Hidrocloruro de 6 β -amino-6 α -cloropenicilanato
de tricloroetilo

5 Se agitan 0,481 g de 6 β -(4-nitrobencilidenamino)-
6 α -cloropenicilanato de tricloroetilo y 0,26 g de hidro-
cloruro de anilina, durante 1 hora a 25°C en 10 ml de me-
tanol. Se separa el metanol a 0,1 mm de presión y 30°C.
El residuo se tritura con éter, se filtra y se lava con
éter varias veces. Está formado por una mezcla de hidroclo-
ruro de 6 β -amino-6 α -cloropenicilanato de tricloroetilo e
10 hidroccloruro de anilina y se utiliza inmediatamente en la
siguiente etapa.

Etapa C: 6 β -(2-Tienilacetamido)-6 α -cloropenicilanato de
tricloroetilo

15 El producto de la Etapa B se agita fuertemente a
-10°C en 25 ml de cloruro de metileno. Se añaden 0,5 g
de cloruro de tienilacetilo y después se introducen lenta-
mente 0,5 g de trietilamina. La mezcla de reacción se de-
ja calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. El
cloruro de ácido en exceso se hidroliza agitando con agua
20 y la capa de cloruro de metileno se lava después sucesiva-
mente con ácido fosfórico diluído (regulado a pH 2), agua
y solución diluída de bicarbonato sódico. Después de se-
car con sulfato magnésico, la solución se filtra y se eva-
pora dando un producto crudo que se purifica por cromatogra-
25 fía en gel de sílice, eluyendo con cloroformo-acetato de

392227

20



1 etilo 4:1.

Etapa D: 6 β -(2-Tienilacetamido)-6 α -cloropenicilanoato sódico

5 Se disuelven 0,3 g de 6 β -(2-tienilacetamido)-6 α -
cloropenicilanoato de tricloroetilo en 15 ml de ácido acé-
tico al 95 %. Se añaden 0,3 g de cinc en polvo en cinco
cantidades iguales a lo largo de 20 minutos, mientras la
mezcla se agita fuertemente a la temperatura ambiente. La
mezcla de reacción se vierte cuidadosamente sobre solución
10 reguladora de fosfato a pH 2, enfriada con hielo, y se
extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de eti-
lo se lava una vez con agua, se seca y evapora. El resi-
duo se recoge en 10 ml de metil-isobutil-cetona y se ex-
trae con 0,12 g de bicarbonato sódico en 15 ml de agua. Se
15 separa la fase orgánica y se lava una vez con agua. Las
fases acuosas combinadas se lavan dos veces con cloruro
de metileno y después se liofilizan dando 6 β -(2-tienil-
acetamido)-6 α -cloropenicilanoato sódico.

EJEMPLO 14

20 6-Fenilacetamido-6-carboxipenicilanoato disódico
Etapa A: Cloruro de bencil- α -bromomalonilo

Se introducen en un matraz 33,4 g de malonato de
bencilo y 30 g de bromo. Se añaden 0,3 ml de tricloruro
de fósforo y la mezcla se calienta a 65° durante 5 horas.
25 El contenido del matraz se trata con 35 g de cloruro de

392227

20



1 tionilo a la temperatura ambiente durante media hora y
el cloruro de bencil- α -bromomalonilo se destila a vacío
después de haber separado a vacío el exceso de cloruro
de tionilo.

5 Etapa B: Acido bencil- α -azidomalonico

Se añaden gota a gota 20 g de cloruro de bencil- α -
bromomalonilo a un matraz enfriado que contiene 20 ml de
metanol. Se añade una solución acuosa de 15 g de azida só-
dica en 60 ml de agua y la mezcla se calienta a reflujo du-
10 rante la noche. La mezcla se destila a vapor y el destila-
do se extrae con acetato de etilo. El extracto se concen-
tra a vacío hasta formar un aceite. El éster oleoso se hi-
droliza agregando una solución de 15 g de hidróxido potá-
sico en 40 ml de etanol acuoso al 10 %. La solución se ca-
15 lienta a reflujo durante 40 minutos y se vierte sobre agua
de hielo. La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo
antes de acidular a pH 2 con ácido sulfúrico concentrado.
La capa acuosa se extrae con éter, se seca y se concentra
a vacío dando el producto crudo.

20 Etapa C: Cloruro de bencil- α -azidomalonilo

Se hacen reaccionar durante media hora, a la tem-
peratura ambiente, 10 g de α -azidomalonato de bencilo y
20 g de cloruro de tionilo. La solución se calienta a re-
flujo durante 2 horas y el exceso de cloruro de tionilo
25 se separa a vacío. El producto se destila a vacío.

392227



1 Etapa D: 5,5-Dimetil-2-tiazolin-4-carboxilato de bencilo

Se disuelven 10 g de ácido 5,5-dimetil-2-tiazolin-4-carboxílico en 50 ml de metanol y se añade una solución etérea de fenildiazometano hasta que persiste un color rojo en la mezcla. Los disolventes se separan a vacío dando 5,5-dimetil-2-tiazolin-4-carboxilato de bencilo crudo.

5 Etapa E: 6-Carboxi-6-azidopenicilanato de dibencilo

Una solución de 2,71 g de cloruro de bencil- α -azidomalonilo en 25 ml de cloruro de metileno se agrega gota a gota durante media hora a una solución de 2,49 g de 5,5-dimetil-2-tiazolin-4-carboxilato de bencilo en 25 ml de cloruro de metileno a 0-5°C. A lo largo de 1 hora se añade una solución de 1,0 g de trietilamina en 25 ml de cloruro de metileno. Se continúa agitando durante 1 hora a 0-5° y 1 hora a la temperatura ambiente. El cloruro de metileno se separa a vacío y se añade éter. Se filtra la mezcla y el filtrado se concentra a vacío. El producto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente benceno-acetato de etilo 20:1.

15 Etapa F: 6-Fenilacetamido-6-carboxipenicilanato de dibencilo

20 Se disuelven 454 mg de 6-carboxi-6-azidopenicilanato de dibencilo en 50 ml de acetato de etilo y se añaden 500 mg de paladio al 10 % en carbón. La mezcla agitada es hidrogenada a la presión atmosférica durante la noche. El

25

392227



1 catalizador se separa por filtración. La solución se en-
fría a 0-5° y se añaden 790 mg de piridina. Se añaden
620 mg de cloruro de fenilacetilo a lo largo de un perio-
do de media hora y la reacción se agita a 0-5° durante
5 1 hora más. La capa de acetato de etilo se sacude varias
veces con solución saturada de bicarbonato sódico y des-
pués con agua. Se seca la solución y se evapora a vacío.
La mezcla se cromatografía sobre gel de sílice utilizando
mezclas de benceno-acetato de etilo como eluyente para dar
10 6-fenilacetamido-6-carboxipenicilinato de dibencilo.

Etapa G: 6-Fenilacetamido-6-carboxipenicilinato disódico

Se hidrogenan a 40 psi (2,8 kg/cm²) 100 mg de
6-fenilacetamido-6-carboxipenicilinato de dibencilo y
100 mg de paladio al 10 % en carbón en 20 ml de una mez-
15 cla 2:1 de etanol-agua, durante 1 hora. El catalizador se
separa por filtración y se añaden 29,5 mg de bicarbonato
sódico. La solución es liofilizada para dar una mezcla
que contiene 6-fenilacetamido-6-carboxipenicilinato disó-
dico.

EJEMPLO 15

6-Fenilacetamido-6-metilpenicilinato sódico

Etapa A: α -Azido- α -formilpropionato de etilo

A una solución de 20 g de α -bromo- α -formilpropio-
nato de etilo en 200 ml de dimetoxietano se añade una so-
lución de 8 g de azida sódica en 40 ml de agua y la mez-
25

392227



1 cla se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas.
El dimetoxietano se separa a presión reducida y el resi-
duo se recoge en una mezcla de éter y agua. Se separa la
fase etérea, se lava con agua, se seca sobre sulfato só-
5 dico anhidro y se evapora dando α -azido- α -formilpropiona-
to de etilo que se purifica por destilación a vacío.

Etapa B: α -Azido- α -metil-4-benciloxycarbonil-5,5-dimetil-
2-tiazolidinacetato de etilo

10 A una solución de 25,6 g de α -azido- α -formilpropio-
nato de etilo en 200 ml de etanol al 95 % se añade una so-
lución de 27,9 g de hidrocloreuro de penicilina y 18,5 g
de acetato sódico en 200 ml de agua. La mezcla se mantie-
ne a la temperatura ambiente durante 24 horas, después se
enfria a 0° y el producto precipita mediante lenta adi-
15 ción de 400 ml de agua. La solución que sobrenada se de-
canta y el precipitado se recoge en cloruro de metileno,
se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro.
A la solución de cloruro de metileno que contiene α -metil-
 α -azido-4-carboxi-5,5-dimetil-2-tiazolidinacetato de eti-
20 lo se añade una solución etérea de fenildiazometano poco
a poco hasta que el color rosa del reactivo persiste du-
rante 30 minutos. Se agregan algunas gotas de ácido acéti-
co para decolorar el compuesto diazo y la solución se lava
con bicarbonato sódico acuoso, se seca sobre sulfato só-
25 dico anhidro y se evapora dando α -metil- α -azido-4-bencil-

392227



1 oxicarbonil-5,5-dimetil-2-tiazolidinacetato de etilo
en forma de aceite amarillo viscoso.

5 Etapa C: Acido α -metil- α -azido-4-benciloxicarbonil-
5,5-dimetil-2-tiazolidinacético

10 A una solución de 3,92 g de α -metil- α -azido-
4-benciloxicarbonil-5,5-dimetil-2-tiazolidinacetato de
etilo en 20 ml de etanol se añaden lentamente 20 ml de
solución de hidróxido sódico 0,5 N. Esta solución se
15 agita a la temperatura ambiente durante la noche y a
continuación se acidula con 20 ml de ácido clorhídrico
0,5 N. El producto se extrae con acetato de etilo y la so-
lución se seca sobre sulfato anhidro y después se evapora
dejando como residuo ácido α -metil- α -azido-4-benciloxicar-
bonil-5,5-dimetil-2-tiazolidinacético.

20 Etapa D: 6-Azido-6-metilpenicilinato de bencilo

25 A una solución fría de 1,82 g de ácido α -me-
til- α -azido-4-benciloxicarbonil-5,5-dimetil-2-tiazolidin-
acético en 20 ml de dioxano se añaden 1,1 g de dicitclohe-
xilcarbo-di-imida. La solución se agita durante 30 minu-

392227



1 tos en un baño de hielo y después durante 2 horas a
la temperatura ambiente. La dicitclohexilurea precipi-
tada se separa por filtración y el filtrado se evapora
a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre
5 40 g de gel de sílice. Por elución con mezclas de ben-
ceno-hexano se obtiene 6-azido-6-metilpenicilinato de
bencilo.

Etapa E: Acido 6-amino-6-metilpenicilánico

10

Una solución de 1,5 g de 6-azido-6-metil-
penicilinato de bencilo en 100 ml de dioxano y 50 ml
de agua se hidrogena en presencia de 1,5 g de cataliza-
dor de paladio al 10 % en carbón, a 40 psi (2,8 kg/
15 cm²), durante 3 horas y a la temperatura ambiente. El
catalizador se separa por filtración y el filtrado se
liofiliza dando ácido 6-amino-6-metil-penicilánico.

20 Etapa F: 6-Fenilacetamido-6-metilpenicilinato
sódico

25 A una solución de 0,46 g de ácido 6-amino-6-
metil-penicilánico en 14 ml de bicarbonato potásico al 4 % y

392227



1 8 ml de acetona se añade gota a gota, agitando y enfriando con hielo, una solución de 0,35 ml de cloruro de fenilacetilo en 6 ml de acetona, a lo largo de un periodo de 10 minutos. Después de 30 minutos adicionales; la acetona se separa a presión reducida y la fase acuosa se extrae con éter. La fase acuosa se cubre con acetato de etilo y se acidula con ácido fosfórico al 10 % hasta pH 2,5. Se separa la fase de acetato de etilo, se lava una vez con agua fría y se agita fuertemente con agua mientras se ajusta el pH a 6,5 con bicarbonato sódico. La fase acuosa se separa y liofiliza dejando 6-metil-6-fenilacetamidopenicilinato sódico en forma de polvo blanco.

EJEMPLO 16

Acido 6-(2-tienil)acetamido-6-mercaptopenicilánico

15 Etapas A: 6-Cloro-6-(tricloroetoxicarbonil)penicilinato de tricloroetilo

20 Se prepara cloruro de tricloroetoxicarbonilsulfonilo por adición de tricloroetanol a cloruro de clorocarbonilsulfenilo en una relación molar de 1:1, a 30°C. Se disuelven 10 milimoles de cloruro de tricloroetoxicarbonilsulfenilo en 50 ml de cloruro de metileno y se añaden gota a gota a una solución de 10 milimoles de 6-diazopenicilinato de tricloroetilo (preparado a partir de 6-aminopenicilinato de tricloroetilo por el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa A en 50 ml de cloruro de metileno y enfriado

25

392227



1 a -40°C en un baño de hielo seco). La adición se realiza
a lo largo de 15 minutos y al final se deja que la tem-
peratura ascienda gradualmente hasta un valor comprendido
entre -10°C y -5°C . Se añade bicarbonato sódico saturado
5 y la capa orgánica se separa y se lava con agua. Después
de secar sobre sulfato sódico, el disolvente se separa a
vacío para dar 6-cloro-6-(tricloroetoxicarboniltio)peni-
cilanato de tricloroetilo.

10 Etapa B: 6-Azido-6-(tricloroetoxicarboniltio)penicila-
nato de tricloroetilo

A una solución de 5 milimoles de azida de litio
en 5 ml de dimetilformamida (DMF) se añaden 5 milimoles
de 6-cloro-6-tricloroetoxicarboniltiopenicilanato de tri-
cloroetilo. La solución se calienta a $40-70^{\circ}\text{C}$ durante 3-6
15 minutos y después se apaga en agua de hielo. La solución
en DMF-agua se extrae dos veces con 25 ml de cloroformo,
se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y des-
pués con dos porciones de 50 ml de agua y la capa orgáni-
ca se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del di-
solvente se obtiene el producto crudo en forma de mezcla
20 isomérica.

20 Etapa C: 6-(2-Tienil)acetamido-6-(tricloroetoxicarbonil-
tio)penicilanato de tricloroetilo

La mezcla de isómeros de la Etapa B se disuelve
25 en 50 ml de acetato de etilo y se reduce con 3 g de paladio

392227



1 al 10 % en carbón, a 40 psi (2,8 kg/cm²) y a la tempera-
tura ambiente, en presencia de 5 milimoles de piridina y
5 milimoles de anhídrido 2-tienilacético. Transcurrida
1 hora, se filtra el catalizador y el acetato de etilo se
5 extrae con dos porciones de 20 ml de ácido clorhídrico
1 N y la solución en acetato de etilo se lava con dos por-
ciones de 50 ml de bicarbonato sódico al 10 % y dos por-
ciones de 50 ml de agua. El acetato de etilo se seca so-
bre sulfato sódico y el disolvente se separa a vacío dando
10 6-tienilacetamido-6-(tricloroetoxicarboniltio)penicilanato
de tricloroetilo.

Etapa D: 6-(2-Tienil)acetamido-6-mercaptopenicilanato
sódico

15 Se tratan 5 milimoles de 6-tienilacetamido-6-(tri-
cloroetoxicarboniltio)penicilanato de tricloroetilo por
el procedimiento del Ejemplo 13, Etapa D, para dar 6-tie-
nilacetamido-6-mercaptopenicilanato sódico. Sustituyen-
do el cloruro de tricloroetoxicarbonilsulfenilo de
la Etapa A por cloruro de carbamoilsulfenilo y siguiendo
20 sustancialmente el procedimiento descrito en las Etapas A-D
se obtiene 6-(2-tienil)acetamido-6-carbamoiiltiopencila-
nato sódico.

25

392227



1

EJEMPLO 17

Acido 6-tienilacetamido-6-aminopenicilánico

Etapa A: 6-Azido-6-nitropenicilanato de bencilo

5 Durante 4 minutos se calientan a 68°C, 10 milimo-
les del 6-bromo-6-azidopenicilanato en 60 ml de DMF que
contiene 10 milimoles de nitrito de litio. La solución
se diluye con 300 ml de agua y se extrae dos veces con
50 ml de cloroformo. La capa de cloroformo se lava con
tres porciones de 100 ml de agua y se seca sobre sulfato
10 sódico anhidro. Se filtra la solución y el disolvente se
separa para dar 6-azido-6-nitropenicilanato de bencilo.

Etapa B: 6-Tienilacetamido-6-nitropenicilanato de bencilo

15 Se disuelven 10 milimoles de 6-azido-6-nitropenici-
lanato de bencilo en 25 ml de isopropanol a 0°C. A esta
solución se añaden lentamente 5 milimoles de borohidruro
sódico disueltos en 25 ml de isopropanol. La solución se
envejece durante 1 hora a 0°C y después se apaga en agua
de hielo. La solución se extrae con tres porciones de 50 ml
de cloruro de metileno y la capa orgánica se seca sobre
20 sulfato sódico. A la solución seca en cloruro de metileno
a 0°C se añaden 10 milimoles de anhídrido fenilacético y
10 milimoles de colidina. Después de 30 minutos a 0°C, la
capa de cloruro de metileno se extrae con dos porciones
de 50 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y dos porciones de
25 50 ml de bicarbonato sódico y finalmente con dos porciones

392227



1 de 50 ml de agua. La solución en cloruro de metileno se
seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar 6-tienil-
acetamido-6-nitropenicilano de bencilo.

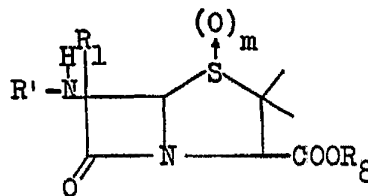
Etapa C: Acido 6-tienilacetamido-6-aminopenicilánico

5 Se reducen 10 milimoles de 6-tienilacetamido-6-
nitropenicilano de bencilo en 50 ml de metanol, utili-
zando 1 g. de catalizador de paladio en carbón a 40 psi
(2,8 kg/cm²) y a la temperatura ambiente, durante 1 hora.
El catalizador se separa por filtración. El disolvente se
10 separa por evaporación para dar ácido 6-tienilacetamido-6-
aminopenicilánico.

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

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de nuevas
penicilinas de fórmula:



20

donde R' es acilo, R₁ es hidroxilo, carboxi, mercapto, hi-
droxilo sustituido, mercapto sustituido, sulfinilo susti-
tuido; hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, ciano,
acilo, un grupo combinado a nitrógeno, halógeno, fosfona
25 o fosfona sustituido; R₈ es un grupo éster y m es 0-1,

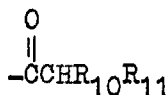
392227



1 cuyo procedimiento consiste en tratar un éster de un derivado éster de ácido 6-amino-6-R₁-penicilánico con un agente de acilación.

5 2. Un procedimiento de obtención del ácido libre de la Reivindicación 1 que consiste en tratar el éster de la Reivindicación 1 con un agente desbloqueante apropiado.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R' es un grupo acilo de fórmula:



10 donde R₁₀ es hidrógeno, amino, guanidino, hidroxilo, carboxilo, tetrazolilo, sulfo o sulfamilo y R₁₁ es fenilo, fenilo sustituido, un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo de 1 a 4 átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, o feniltio y R₁ es alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, aralquilo, cicloalquilo o arilo monocíclico que pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, nitro, sulfonilo, sulfamilo, aciloxi, carbamilo, carboxilo, carboxamido, carboxamido N-sustituido o sulfo o un radical de fórmula -CZR₁ⁿ donde Z es oxígeno o azufre y R₁ⁿ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, amino sustituido, un radical alifático, un radical aromático, alcoxi o ariloxi.

25 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el éster empleado es alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, aralquilo, un grupo sililo, estannilo o fenaci

392227



1

10.

5

5. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 y 2, para la preparación de ácido 6-fenilacetamido-6-metoxipenicilánico, que consiste en tratar 6-amino-6-metoxipenicilanoato de bencilo con anhídrido fenilacético, seguido de separación del grupo bencilo por hidrogenación.

10

6. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 y 2 para la preparación de ácido 6-fenoxiacetamido-6-metoxipenicilánico que consiste en tratar 6-amino-6-metoxipenicilanoato de bencilo con anhídrido fenoxiacético, seguido de separación del grupo bencilo por hidrogenación.

15

7. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 y 2 para la preparación de ácido 6-(D- α -aminofenilacetamido)-6-metoxipenicilánico, que consiste en tratar 6-amino-6-metoxipenicilanoato de bencilo con cloruro de D(-)- α -azidofenilacetilo seguido de hidrogenación.

20

8. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 y 2 para la preparación de ácido 6-metoxi-6-fenilmalonacetamido-penicilánico, que consiste en tratar 6-amino-6-metoxipenicilanoato de bencilo con cloruro de ácido bencilfenilmalónico, seguido de separación del grupo bencilo por hidrogenación.

25

9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

392227

5-



1 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
PENICILINAS"

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de cien-
to una páginas mecanografiadas.

Madrid, 14 de Junio de 1.971

BERNARDO UNGRIA.

P.P.

10

15

20

25