

403388



15 OCT 1971

Int. Cl.: C07D / A 61K

403388

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: N° 5-1- Nihonbashi-Honcho 2-chome

Chuo-ku, TOKYO (Japón)

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE

ESTERES OXOFURILICOS

Prioridad				
parcial: Patente	japonesa	n.º	39483/71	del 5-6-71
"	"	"	42197/71	15-6-71
"	"	"	46510/71	25-6-71
"	"	"	59969/71	10-8-71
"	"	"	25121/72	11-3-72

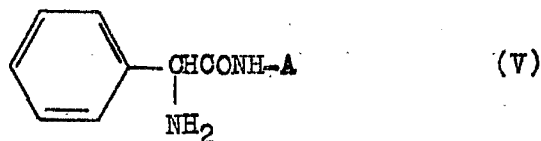
403388



1

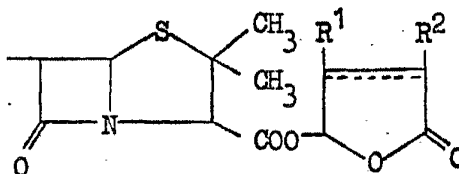
Esta invención se refiere a un procedimiento de producción del éster oxofurílico del ácido 6-( $\alpha$ -aminofenilacetamido)penicilánico o del ácido 7-( $\alpha$ -aminofenilacetamido)desacetoxicefalosporánico representados por la fórmula general:

5

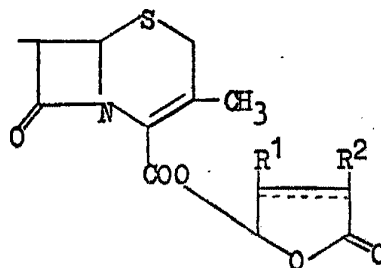


10

donde A representa



15



20

25

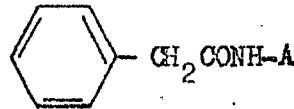
donde  $R^1$  y  $R^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, los citados  $R^1$  y  $R^2$  pueden formar unidos un grupo 1,3-butadienileno y -----significa un enlace sencillo o un doble enlace,

30

o una sal de adición con ácido del mismo, por reacción de éster oxofurílico de ácido 6-fenilacetamidopenicilánico o de éster oxofurílico de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico, representados por la fórmula general

403388

31



5 donde A es el definido anteriormente, y un haluro de fósforo para formar un compuesto iminohaluro, hacer reaccionar el compuesto iminohaluro así obtenido y un alcohol inferior para formar un compuesto iminoéter, hacer reaccionar el compuesto iminoéter así obtenido e hidrocloruro de cloruro de fenilglicilo para formar un compuesto de adición y después

10 tratar el compuesto de adición con agua o alcohol.

Cuando los compuestos de esta invención son administrados por vía oral, son rápidamente absorbidos por los intestinos y presentan actividad antibacteriana por escisión de las uniones éster en el organismo.

15 Aunque el ácido 6-( $\alpha$ -aminofenilacetamido)penicilínico (en adelante, este ácido es denominado "ampicilina") es muy conocido como penicilina semisintética que puede ser administrada por vía oral, el grado de absorción por administración oral no es necesariamente suficiente y, por lo tanto, es deseable aumentar la cantidad de ampicilina que es

20 absorbida por administración oral. Como derivados de ampicilina que cumplen la condición anterior, se han puesto a punto el éster aciloximetílico de ampicilina, especialmente el éster pivaloiloximetílico de ampicilina (en adelante, este éster es denominado "pivampicilina") (patente belga número

25 721.525 y Jour. Med. Chem., 13, 607-612 (1970)).

También se han puesto a punto los ésteres aciloximetílicos de ácido 7-( $\alpha$ -aminofenilacetamido)desacetoxicefalosporánico (en adelante este ácido es denominado "cefalexina") como derivados rápidamente absorbibles de los ácidos

30

403388



1 (Offenlegungsschriften alemanas núms. 1.904.585 y 1.951.012).

5 Se ha indicado que cada uno de los ésteres aciloxi  
metílicos antes mencionados es absorbido en el intestino e  
hidrolizado enzimáticamente aislando formaldehído y el áci-  
do y presentando actividad antibacteriana como ampicilina  
5 o cefalexina. Por lo tanto, el problema de aumentar la absor-  
ción de la ampicilina o de la cefalexina por administración  
oral puede ser resuelto por lo menos una vez mediante el  
descubrimiento de los ésteres aciloximetílicos de las mismas  
10 pero estos ésteres aciloximetílicos todavía no han sido  
utilizados en la práctica como medicamentos ya que desgra-  
ciadamente se ha encontrado hepatotoxicidad en la fase de eva-  
luación toxicológica (Antimicrobial Agents and Chemotherapy  
1970, págs. 442-454, en particular pág. 453). En la biblio-  
15 grafía citada no se encuentra ninguna descripción sobre la  
causa de la hepatotoxicidad pero se sabe que el formaldehi-  
do presenta una gran toxicidad (alrededor de 50 veces) en  
comparación con la de otros aldehidos de pesos moleculares  
mayores que el del formaldehido (Chemical Abstracts, 45,  
20 4824h (1951) e ibid., 55, 8653d (1961)) y también ejerce  
una influencia negativa sobre el hígado (Biochem. Pharmacol.,  
16, 1533-1537 (1967); Chemical Abstracts, 69, 58092x(1968);  
y Biochem. Jour., 111, 665-678 (1969)). Considerando estos  
25 hechos, los inventores han observado que la causa de la hepa-  
totoxicidad es debida al formaldehido liberado del éster  
aciloximetílico en el organismo y han descubierto como resul-  
tado de las investigaciones de los derivados rápidamente ab-  
sorbibles de cefalexina que no liberan formaldehido en el  
organismo que los nuevos ésteres oxofurílicos representados  
30 por la fórmula general V antes citada son rápidamente absor-

403388



1 bidos en el intestino cuando son administrados por vía oral  
y convertidos en ampicilina o cefalexina por escisión enzi-  
mática de sus uniones éster en la sangre, presentando activi-  
dad antibacteriana.

5 En la técnica anterior no se ha anticipado que los ésteres  
oxofurílicos presenten una buena capacidad de absorción en  
el intestino por administración oral y proporcionen una  
gran concentración de los mismos en la sangre a pesar de la  
gran diferencia de estructuras entre éstos y los ésteres  
10 aciloximetílicos conocidos.

Resulta evidente de la estructura química del com-  
puesto que el éster oxofurílico de esta invención no libera  
formaldehído ni aldehídos similares en el organismo, lo que  
constituye una de las características de esta invención.  
15 Además, los compuestos de la invención son estables frente  
a la  $\beta$ -lactamasa, lo que es otra característica de esta  
invención.

Por lo tanto, mediante esta invención se ha resuel-  
to el problema de obtener derivados de penicilina y cefalos-  
20 porina exentos de toxicidad y presentando una buena absor-  
ción en el intestino por administración oral.

COMPENDIO DE LA INVENCION

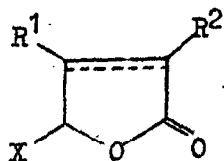
Los compuestos de esta invención pueden ser prepa-  
rados por diversos métodos pero es preferible utilizar, como  
25 material de partida, el nuevo compuesto éster oxofurílico pre-  
parado por reacción de una sal de metal alcalino de una peni-  
cilina natural, como bencilpenicilina, fenoxipenicilina o  
ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico, con el halu-  
ro de oxofurilo representado por la fórmula

30

403388



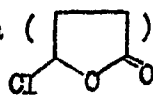
1



(I)

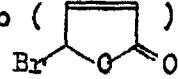
5

donde X representa un átomo de halógeno; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos anteriormente.

Además, los compuestos de fórmula I pueden ser preparados por los siguientes métodos. Por ejemplo, se prepara  $\gamma$ -cloro- $\gamma$ -butirolactona (  ) por reacción de diclo

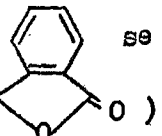
10

ruro de succinilo e hidruro de tri-n-butilestano (Bu<sub>3</sub>SnH), seguido de destilación (Jour. Org. Chem., 25, 284-285 (1960))

el 2-bromo-5-oxo-2,5-dihidrofurano (  ) se prepara por

15

reacción de 2-acetoxifurano y bromo (Chemical Abstracts, 47, 7481h (1953) y Acta Chem. Scand., 6, 565-568 (1952)) y el

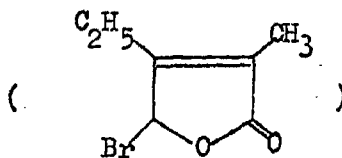
1-bromo-3-oxoisobenzofurano (  ) se prepara por reacción

20

de ftalida y bromo (Org. Syn., Coll., Vol. III, 737-738

(1955)). Además, el 2-bromo-3-etil-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofurano

25



30

se prepara por reacción de 3-etil-2-hidroxi-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofurano (Chemical Abstracts, 63, 11352h (1965) y Bull. Soc. Chim. France, 1965 (8), 2242-2249) y tribromuro de fósforo. El compuesto anterior que contiene como sustituyentes los grupos alquilo en las posiciones 3 y 4 del mismo



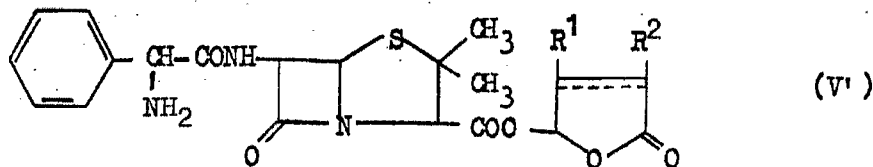
403388

1 es un compuesto nuevo y, por lo tanto, la producción del  
mismo es ilustrada prácticamente en los ejemplos de esta  
invención.

5 A continuación describiremos los procedimientos  
generales de producción de los nuevos compuestos de esta  
invención.

(a) El éster oxofurílico de ampicilina, represen-  
tado por la fórmula:

10



15

donde  $R^1$  y  $R^2$  son los definidos anteriormente, puede ser  
preparado en la forma descrita en la memoria de la patente  
alemana nº 2.029.195 utilizando como material de partida  
el éster oxofurílico de fórmula II de penicilina, indicado  
más adelante.

20

Es decir, el éster de penicilina se hace reaccio-  
nar con un haluro de fósforo en un disolvente inerte en  
presencia de una amina terciaria. Son ejemplos del disolven-  
te inerte utilizado en la reacción anterior el tolueno, clo-  
roformo, diclorometano, dicloroetano, tricloroetileno, etc.  
Como aminas terciarias, podemos citar la piridina, N,N-dime-  
tilanilina, trietilamina, etc. pero es especialmente prefe-  
rible el uso de aminas aromáticas como N,N-dimetilanilina.  
Asimismo, como haluro de fósforo podemos citar el pentaclo-  
ruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, etc. pero es espe-  
cialmente preferible el uso de pentacloruro de fósforo.

25

30

Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo con en-

403388



1 friamiento, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 0°C y -30°C cuando se emplea pentacloruro de fósforo. La cantidad de amina terciaria es preferiblemente de 3 a 5 moles por mol de pentacloruro de fósforo. También es preferible utilizar el haluro de fósforo en una cantidad ligeramente en exceso sobre la del material de partida.

5 Después el compuesto iminohaluro obtenido en la reacción anterior, sin ser aislado del producto de reacción se hace reaccionar con un alcohol inferior para formar un iminoéter. Como alcohol inferior puede utilizarse un alcohol alifático inferior como metanol, etanol, propanol, etc. Es preferible utilizar un ligero exceso del alcohol inferior respecto al material de partida y también efectuar la reacción casi a la misma temperatura que en el caso de la formación del compuesto iminohaluro.

10 A continuación el producto así preparado se hace reaccionar con fenilglicina o con un derivado reactivo de la misma. Un derivado reactivo preferido de la fenilglicina es el hidrocioruro de cloruro de fenilglicilo pero pueden utilizarse en esta invención otros haluros de ácido, anhídridos, anhídridos mixtos, etc.

15 En el caso de utilizar hidrocioruro de cloruro de fenilglicilo, es preferible agregar a una solución que contiene el iminoéter el hidrocioruro en una cantidad equimolecular o en ligero exceso sobre el compuesto iminoéter y efectuar la reacción a una temperatura casi igual a la empleada en la etapa de reacción previa. Asimismo, para que la reacción transcurra suavemente, es preferible añadir una amina terciaria como piridina, N,N-dimetilanilina, etc, al sistema de reacción.

403388



1 Finalmente, el compuesto de adición obtenido en  
la reacción anterior es tratado con agua o alcohol. El tra-  
tamiento con agua puede ser realizado simultáneamente con  
el aislamiento del material deseado. Es decir, se añade  
5 agua o solución acuosa saturada de cloruro sódico al pro-  
ducto de reacción obtenido en la etapa anterior y después  
la capa acuosa formada se separa de la capa de disolvente  
orgánico. La capa de disolvente orgánico así separada es  
deshidratada y concentrada a presión reducida y el residuo  
10 oleoso así formado es disuelto en agua. Después la solución  
se lava con un éster alquílico inferior de ácido acético,  
metil-isobutil-cetona, etc, y, después de someter la solu-  
ción a un proceso de salificación, el precipitado oleoso  
o cristalino así formado es extraído con un disolvente or-  
15 gánico adecuado como acetato de etilo, dicloroetano, etc.  
A continuación, sometiendo el extracto a un tratamiento co-  
mo concentración y recristalización por métodos convencio-  
nales, se obtiene el hidrocloreuro del material deseado de  
fórmula V' en forma cristalina. Asimismo, tratando el ex-  
20 tracto obtenido anteriormente con una solución acuosa de  
una sustancia básica débil tal como bicarbonato sódico y  
después sometiendo el extracto a concentración o recrista-  
lización por métodos convencionales, puede aislarse el ma-  
terial deseado de fórmula V'.

25 El producto deseado así aislado puede ser conver-  
tido en una sal de otro ácido, si es necesario.

(b) El éster oxofurílico de fórmula II de la peni-  
cilina natural se hace reaccionar con ácido perbenzoico ó  
30 con ácido perfórmico de acuerdo con el método descrito en

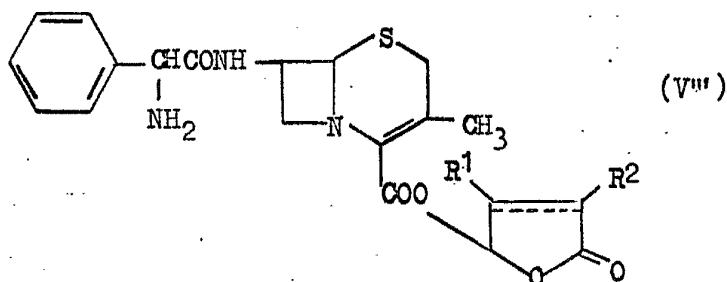
403388



1 la memoria de la patente estadounidense nº 3.275.626, etc,  
para formar un compuesto S-óxido de fórmula II' dada más  
adelante. Después, calentando el compuesto S-óxido en pre-  
sencia de un ácido orgánico o inorgánico, tal como ácido  
5 fosfórico, ácido sulfúrico, ácido fenildihidrógenofosforico,  
ácido p-toluensulfónico, etc y una base débil como piridina,  
quinoleína, bencimidazol, etc, es ampliado el anillo del com-  
puesto y de esta forma se obtiene el éster de ácido 7-acil-  
aminodesacetoxicefalosporánico de fórmula II".

10 Siguiendo el mismo procedimiento que en el método  
(a) antes mencionado, utilizando como material de partida  
el éster II", se obtiene el éster oxofurílico de cefalexina  
indicado por la fórmula:

15



20

donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos anteriormente.

25

(c) El compuesto V de esta invención puede ser ob-  
tenido además por reacción de ácido 6-aminopenicilánico o  
de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico y el haluro de  
oxofurilo de la fórmula I antes descrita, para formar el  
éster y acilar el éster con un derivado reactivo de fenil-  
glicina, como hidrocloreuro de cloruro de fenilglicilo, por  
el método convencional.

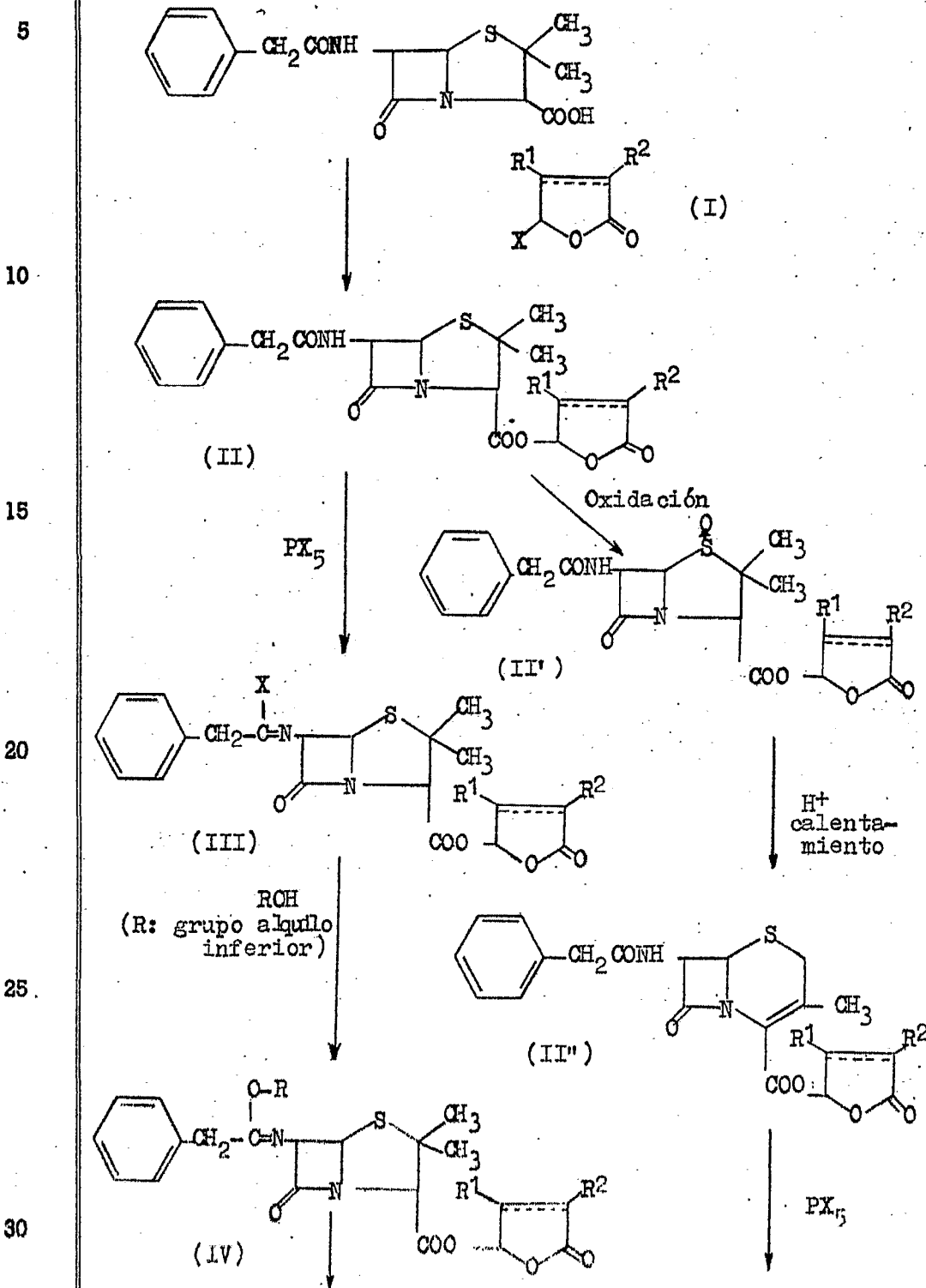
30

Un ejemplo de la etapa de producción de los compues



# 403388

1        tos de esta invención puede ser ilustrado mediante el si-  
         guiente esquema de reacción:

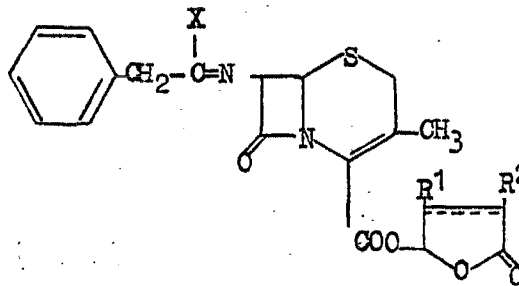


-403388



1

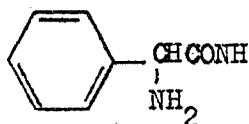
hidrocloruro de  
cloruro de fenil-  
glicilo



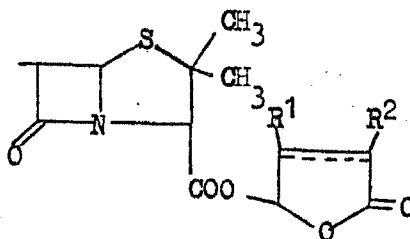
5

agua o alcohol

10

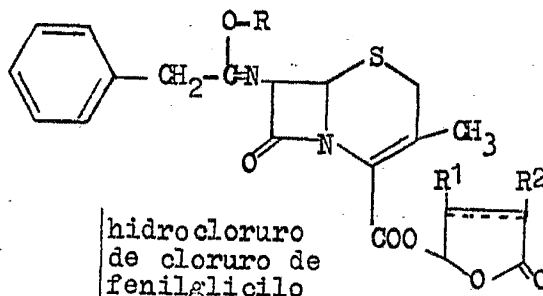


(V')



ROH (R: grupo  
alquilo inferior)

15

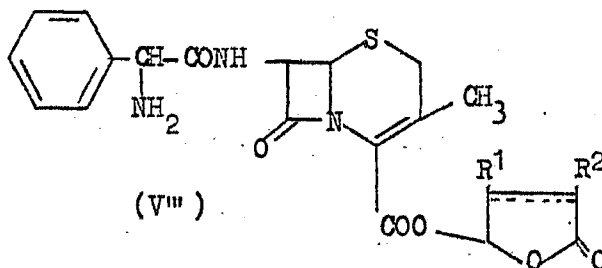


20

hidrocloruro  
de cloruro de  
fenilglicilo

agua o alcohol

25



(V''')

30

403388

3



1 En las fórmulas anteriores,  $R^1$  y  $R^2$  son los definidos anteriormente y X representa un átomo de halógeno.

5 Como ejemplos de grupo alquilo inferior representado por los sustituyentes  $R^1$  y  $R^2$  en el compuesto de esta invención citaremos los grupos metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, tero-butilo y similares. Cuando  $R^1$  y  $R^2$  forman  
unidos un grupo 1,3-butadienileno, el radical éster forma en conjunto un éster 1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-3-ílico.

10 Los compuestos V de esta invención comprenden prácticamente los ésteres oxofurílicos de ácido 6-( $\alpha$ -aminofenilacetamido)penicilánico (ampicilina) y de ácido 7-( $\alpha$ -aminofenilacetamido)desacetoxicefalosporánico (cefalexina). Por ejemplo, son ilustrativos los siguientes:

- 15 éster 5-oxo-tetrahydro-2-furílico  
éster 1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-3-ílico  
éster 5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico  
éster 3,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico  
éster 3-etil-4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico  
éster 3-metil-4-propil-5-oxo-tetrahydro-2-furílico  
20 éster 3-n-butil-4-etil-5-oxo-tetrahydro-2-furílico  
éster 3,4-dietil-5-oxo-tetrahydro-2-furílico  
éster 3-etil-4-propil-5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico  
éster 3-metil-4-tero-butil-5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico.

25 Los compuestos citados también pueden ser obtenidos como sales de ácidos minerales, tal como ácido clorhídrico.

30 Para mostrar las excelentes propiedades de los compuestos de esta invención indicamos en los siguientes ejemplos, junto con los resultados de los ensayos realizados con ampicilina y pivampicilina, los experimentos de



403388

1 determinación de la concentración del compuesto en la sangre cuando es administrado por vía oral y los resultados de la misma.

Experimento a)

5 Por vía oral se administra a unas ratas (machos, cada grupo de 5 ratas) trihidrato de ampicilina, monohidrato de hidrocloreuro de pivampicilina y el hidrocloreuro del compuesto de esta invención, a una dosis de 20 mg/kg como ampicilina y al cabo de 0,5 horas se extrae la sangre y se mide la concentración de ampicilina en el plasma sanguíneo. Los resultados se encuentran en la siguiente tabla.

TABLA I

	<u>Material administrado</u>	<u>Concentración de ampicilina en el plasma sanguíneo (γ/ml)</u>
15	Trihidrato de ampicilina (producto conocido)	1,00
	Monohidrato de hidrocloreuro de pivampicilina (producto conocido)	3,80
	Hidrocloreuro de éster 5-oxo-tetrahidro-2-furílico de ampicilina (producto del Ejemplo 1)	4,60
20	Hidrocloreuro del éster 1-oxo-1,3-isobenzofuran-3-ílico de ampicilina (producto del Ejemplo 2)	5,58

Experimento b)

25 Se administran por vía oral a unos perros sabuesos pequeños (machos, cada grupo de 6 perros) monohidrato de hidrocloreuro de pivampicilina y el hidrocloreuro del compuesto de esta invención, a una dosis de 20 mg/kg como ampicilina y al cabo de media hora se extrae la sangre y se mide la concentración de ampicilina en el plasma sanguíneo. Los resultados se encuentran en la siguiente tabla.

30

403388



TABLA II

1

<u>Material administrado</u>	<u>Concentración de ampicilina en el plasma sanguíneo (γ/ml)</u>
Monohidrato de hidrocloreuro de pivampicilina (producto conocido)	2,29 (1,00)*
Hidrocloreuro de éster 3,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico de ampicilina (producto del Ejemplo 6)	4,08 (1,78)
Hidrocloreuro de éster 3-etil-4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico de ampicilina (producto del Ejemplo 7)	4,44 (1,94)

5

10

\* Los valores entre paréntesis son relaciones.

EJEMPLO 1

15

20

25

30

a) Después de suspender 6,17 g de bencilpenicilina potásica y 0,4 g de bicarbonato potásico anhidro en 30 ml de dimetilformamida, se añaden a la suspensión 2,0 g de 5-cloro-γ-butirolactona, agitando a la temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 30 minutos y después la mezcla se agita durante 5 horas más a la temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, la mezcla se dispersa en agua de hielo a la que se ha agregado una capa de acetato de etilo. Se recupera la capa de acetato de etilo, se lava con solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y después con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Separando por destilación el disolvente de la solución de acetato de etilo, se obtienen 5 g del éster 5-oxo-tetrahidro-2-furílico de bencilpenicilina, oleoso amarillento.

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{NH}$ : 3350  $cm^{-1}$  (-NH-),  $\nu_{CO}$ : 1800-1770  $cm^{-1}$ , ancha (lactona, β-lactama, éster),  $\nu_{C=O}$ : 1665  $cm^{-1}$  (amida).

b) Después de disolver 4,9 g de éster 5-oxo-tetra-

403388



1 hidro-2-furílico de bencilpenicilina en 49 ml de dicloroeta  
no, se añaden 4,81 ml de N,N-dimetilanilina a la solución  
y la mezcla se enfría a  $-25^{\circ}\text{C}$ . A continuación se añaden a  
la solución 2,69 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla  
5 se agita durante una hora y cuarenta minutos a  $-25\pm 5^{\circ}\text{C}$ . A  
continuación agregando gota a gota 47 ml de metanol a la  
mezcla a la misma temperatura y agitando la mezcla durante  
3 horas más, se obtiene una solución que contiene el com-  
puesto iminoéster así formado. Después de añadir a la solu-  
10 ción 8,02 ml de N,N-dimetilanilina, se agregan poco a poco  
a la mezcla 2,82 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- $\alpha$ -fe-  
nilglicilo, agitando durante una hora a  $-25\pm 5^{\circ}\text{C}$ . A conti-  
nuación la mezcla se agita durante 2 horas a la misma tem-  
peratura. La mezcla de reacción se deja en reposo durante  
15 la noche a  $-25^{\circ}\text{C}$ .

A la mezcla de reacción se añaden 23 ml de agua y,  
después de agitar la mezcla durante 30 minutos a  $0^{\circ}\text{C}$ , se  
añade perlita (fabricada por Toko Perlite K.K.) a la mezcla  
y se filtra. El filtrado se deja en reposo para formar una  
20 capa acuosa y una capa orgánica. El producto de la capa or-  
gánica se extrae dos veces con 10 ml de agua cada vez y los  
extractos se combinan con la capa acuosa.

La solución acuosa así obtenida se lava con diclo-  
roetano, se ajusta el pH de la solución a 7 por adición de  
25 bicarbonato sódico y después el producto de la solución se  
extrae con dicloroetano. El extracto en dicloroetano se la-  
va con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y después  
se concentra a presión reducida y baja temperatura. Cuando  
se añaden 5 ml de acetato de etilo al residuo oleoso así  
30 obtenido, cristaliza. Después de añadir además a la mezcla

403388

31



1 20 ml de éter y enfriarla, se recuperan los cristales por filtración dando 2,7 g de cristales aciculares blancos de éster 5-oxo-tetrahidro-2-furílico de ampicilina, con un punto de fusión de 181-182°C (desc.).

5 Después de disolver 2,1 g del éster 5-oxo-tetrahidro-2-furílico de ampicilina antes preparado en cloruro de metileno, la solución se enfría a 0°C y se añaden gota a gota alrededor de 1,5 ml de alcohol isopropílico saturado de cloruro de hidrógeno, agitando para ajustar el pH de la solución a 3.

10 Agitando de nuevo la mezcla durante 10 minutos y después añadiendo 30 ml de éter a la mezcla, precipitan unos cristales. Estos cristales se recuperan por filtración dando 2,2 g de cristales pulverulentos blancos de hidrocloreuro de éster 5-oxo-tetrahidro-2-furílico de ampicilina, con un punto de fusión de 144-146°C (desc.).

15 Espectro de absorción infrarrojo:  
 20  $\nu_{NH_3^+}$ : 3200  $cm^{-1}$ ,  $\nu_{NH_2^+}$ : 2700-2600  $cm^{-1}$ ,  $\nu_{C=O}$ : 1800-1760  $cm^{-1}$ , ancha ( $\beta$ -lactama, lactona, éster),  $\nu_{C=O}$ : 1685  $cm^{-1}$  (amida).

Análisis elemental como  $C_{20}H_{23}O_6N_3S.HCl$ :

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	51,12	5,15	8,94	7,54
Encontrado:	50,87	5,62	8,40	7,29

25

EJEMPLO 2

a) Después de suspender 11,2 g de bencilpenicilina potásica en 50 ml de dimetilformamida, se añaden a la suspensión 1,5 g de bicarbonato sódico y 6,4 g de 1-bromo-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofurano y la mezcla se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reaco-

30

403388



1 ción se dispersa en 100 ml de agua de hielo y el producto  
 se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo cada  
 vez. Se combinan los extractos en acetato de etilo y la  
 5 mezcla se lava con solución acuosa al 5 % de bicarbonato  
 sódico y después con agua, se seca sobre sulfato magnésico  
 anhidro y después se concentra a presión reducida y baja  
 temperatura. Recristalizando el residuo así obtenido en una  
 10 mezcla de acetato de etilo y éter, se obtienen 13,3 g de  
 cristales blancos de éster 1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-  
 3-ílico de bencilpenicilina, con un punto de fusión de 178-  
 180°C. El rendimiento del producto es de 95,1 %.

Análisis elemental como  $C_{24}H_{22}O_6N_2S$ :

	C %	H %	N %	S %
15 Calculado :	61,79	4,75	6,00	6,87
Encontrado:	61,52	4,93	5,88	6,50

b) Después de disolver 4,7 g del éster 1-oxo-1,3-  
 20 dihidro-isobenzofuran-3-ílico de bencilpenicilina antes  
 preparado en 50 ml de diclorometano, se añaden a la solu-  
 ción 4,12 ml de N,N-dimetilanilina y la mezcla de reacción  
 se enfría a -25°C.

Después se añaden a la mezcla 2,3 g de pentacloru-  
 25 ro de fósforo y la mezcla resultante se agita durante 1½ ho-  
 ras a -25±5°C. Agregando gota a la mezcla 40 ml de metanol  
 a la misma temperatura y agitando la mezcla durante 2,5 ho-  
 ras más, se obtiene una solución que contiene el iminoéter  
 así formado. Después de añadir a la solución 6,86 ml de  
 N,N-dimetilanilina, se agregan en algunas fracciones, a lo  
 largo de un periodo de una hora, 2,5 g de hidrocloruro de  
 30 cloruro de D(-)-α-fenilglicilo. A continuación se agita la  
 mezcla durante 2 horas a la misma temperatura y después la



403388

1 mezcla de reacción se deja en reposo durante 16 horas a  
una temperatura comprendida entre  $-20^{\circ}$  y  $-25^{\circ}$ C. La mezcla  
de reacción se combina con 50 ml de solución acuosa satura-  
da y fría de cloruro sódico y, después de agitar la mezcla  
5 suficientemente a temperaturas inferiores a  $0^{\circ}$ C, se deja  
en reposo para formar una capa acuosa y una capa de diclo-  
rometano, separando la primera de la última. La capa de di-  
clorometano se lava con solución acuosa saturada y fría de  
cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y  
10 después se concentra a presión reducida y baja temperatura  
para dar un residuo oleoso. El residuo se lava con unos  
50 ml de éter y, después de recuperar la materia sólida  
insoluble por filtración, el sólido se disuelve en 50 ml  
de agua. La solución acuosa se lava con 30 ml de acetato de  
15 etilo y se satura con cloruro sódico y la materia oleosa  
así formada se extrae dos veces con 30 ml de diclorometano  
cada vez. Los extractos en diclorometano se combinan, se  
lavan dos veces con solución acuosa saturada de cloruro só-  
dico, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran  
20 a presión reducida y baja temperatura. Cuando se añade éter  
al residuo así formado y se agita la mezcla, precipitan  
unos cristales. Estos cristales se recuperan por filtración,  
se lavan con una pequeña cantidad de éter y se secan para  
25 dar 3,7 g de un polvo blanco de hidrocloreuro de éster 1-oxo-  
1,3-dihidro-isobenzofuran-3-ílico de ampicilina, con un pun-  
to de fusión de  $154-157^{\circ}$ C (desc.). El rendimiento del pro-  
ducto es del 71 %.

Análisis elemental como  $C_{24}H_{24}O_6N_3SCL$ :

403388 3



	C %	H %	N %	Cl %
1 Calculado :	55,65	4,67	8,11	6,84
Encontrado:	55,27	4,95	7,84	6,35

EJEMPLO 3

5 a) Después de suspender 8,63 g de ácido 6-aminopenicilánico en 50 ml de dimetilformamida, se añaden a la suspensión 8,3 ml de trietilamina, agitando a temperaturas inferiores a 10°C. A la solución así formada se añaden gota a gota 9,6 g de 5-cloro-γ-butirolactona a 10°C, con agi-  
10 tación y después la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente.

A la mezcla de reacción se añaden 100 ml de acetato de etilo y el hidrocloreuro de trietilamina así formado se separa por filtración. El filtrado se lava dos veces con  
15 30 ml cada vez de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se lava con 50 ml de solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y después con 50 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico, sucesivamente, se seca sobre sulfato sódico anhidro y después se separa el disolvente por desti-  
20 lación a presión reducida y baja temperatura. El residuo oleoso así formado se lava con éter de petróleo y se seca a presión reducida para dar 9,2 g de éster 5-oxo-tetrahidro-2-furílico de ácido 6-aminopenicilánico, producto viscoso, con un rendimiento del 76,7 %.

25 Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{NH}_2}$ : 3350  $\text{cm}^{-1}$  y  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1800-1760  $\text{cm}^{-1}$ , ancha ( $\beta$ -lactama, lactona y éster).

30 b) Después de disolver 3,0 g de éster 5-oxo-tetrahidro-2-furílico de ácido 6-aminopenicilánico en 30 ml de diclorometano, se añaden alternativamente a la solución



403388

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

2,5 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- $\alpha$ -fenilglicilo y 20 ml de diclorometano conteniendo 1,4 ml de trietilamina, con objeto de mantener la solución en un estado débilmente ácido (de forma que el ensayo con papel de pH humedecido con agua indica un pH alrededor de 3 cuando la mezcla de reacción se pone en contacto con el papel).

A continuación se agita la mezcla durante 2 horas a la misma temperatura, se añaden agitando 30 ml de agua a la mezcla de reacción y se agrega perlita (fabricada por Toko Perlite K.K.). Después se filtra la perlita y la capa acuosa así formada se separa del filtrado. La capa orgánica restante se extrae dos veces con 10 ml de agua cada vez y después se combinan los extractos acuosos con la capa acuosa antes separada. Después de lavar la solución acuosa así obtenida con dicloroetano, se ajusta el pH de la solución a 7 por adición de bicarbonato sódico y luego se extrae el producto con dicloroetano. El extracto en dicloroetano se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida y baja temperatura. Cuando se añaden 5 ml de acetato de etilo al residuo oleoso así formado, se forman unos cristales. Después de añadir 20 ml de éter a la mezcla y enfriarla, los cristales se recuperan por filtración para dar 2,3 g de cristales aciculares blancos de éster 5-oxo-tetrahidro-2-furílico de ampicilina, con un punto de fusión de 181-182°C (desc.). El rendimiento del producto es del 53,1 %.

c) Después de disolver 2,2 g del éster 5-oxo-tetrahidro-2-furílico de ampicilina antes preparado en cloruro de metileno, la solución se enfría a 0°C y a continuación se añade gota a gota a la solución alcohol isopropílico satu-

403388

31



1 rado de cloruro de hidrógeno, agitando para ajustar el pH  
de la misma a 3. Después de agitar la mezcla durante 10 mi-  
nutos a la misma temperatura, se añaden a la mezcla 30 ml  
de éter, con lo que precipitan unos cristales. Recuperando  
5 los cristales por filtración, se obtienen 2,3 g de cristales  
pulverulentos blancos de hidrocioruro de éster 5-oxo-tetra-  
hidro-2-furílico de ampicilina con un punto de fusión de  
144-146°C (desc.), cuyo rendimiento es del 96,4 %.

Espectro de absorción infrarrojo:

10  $\nu_{NH_3^+}$ : 3200  $cm^{-1}$ ,  $\nu_{NH_2^+}$ : 2700-2600  $cm^{-1}$ ,  $\nu_{C=O}$ : 1800-  
1760  $cm^{-1}$ , ancha ( $\beta$ -lactama, lactona y éster),  $\nu_{C=O}$ : 1685  $cm^{-1}$   
(amida).

Análisis elemental como  $C_{20}H_{23}N_3O_6 \cdot S \cdot HCl$ :

	C %	H %	N %	Cl %
15 Calculado :	51,12	5,15	8,94	7,54
Encontrado:	51,01	5,62	8,82	7,34

EJEMPLO 4

20 a) Después de suspender 8,63 g de ácido 6-aminope-  
nicilánico en 50 ml de dimetilformamida, se añaden a la sus-  
pensión 8,3 ml de trietilamina y la mezcla se agita a tempe-  
raturas inferiores a 10°C para formar una solución. A la so-  
lución se añaden 12,8 g de 1-bromo-3-oxo-1,3-dihidroisoben-  
zofurano y la mezcla se agita durante 16 horas a temperatu-  
ra ambiente. A la mezcla de reacción se añaden 100 ml de  
25 acetato de etilo y después el hidrobromuro de trietilamina  
así precipitado se separa por filtración. El filtrado se la-  
va dos veces con 30 ml cada vez de solución acuosa saturada  
de cloruro sódico, se lava con 50 ml de solución acuosa al  
5 % de bicarbonato sódico y después con 50 ml de solución  
30 acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato s<sub>2</sub>

403388



1        dico anhidro y luego se separa el disolvente por destila-  
ción a presión reducida y baja temperatura. El residuo se  
lava con una pequeña cantidad de éter para dar 11,5 g de  
éster 1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-3-ílico de ácido 6-  
5        aminopenicilánico, sustancia viscosa, con un rendimiento  
del 82,7 %.

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu$  NH<sub>2</sub>: 3350 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  C=O: 1800-1760 cm<sup>-1</sup>, ancha ( $\beta$ -  
lactama).

10        b) Después de disolver el éster 1-oxo-1,3-dihidro-  
isobenzofuran-3-ílico de ácido 6-aminopenicilánico antes  
preparado en 35 ml de diclorometano, se añaden alternativa-  
mente a la solución, agitando y enfriando a temperaturas  
comprendidas entre -5°C y -10°C, 2,5 g de hidrocloreuro de  
15        cloruro de D(-)- $\alpha$ -fenilglicilo y 20 ml de una solución de  
diclorometano conteniendo 1,4 ml de trietilamina, con obje-  
to de mantener la mezcla de reacción en un estado débilmen-  
te ácido (para que presente un pH alrededor de 3 cuando la  
mezcla de reacción se ensaya mediante un papel de pH humede-  
20        cido con agua).

      A continuación la mezcla de reacción se agita dura-  
te 2 horas más a la misma temperatura, se mezcla con 30 ml  
de solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico y se  
agita y después la mezcla se deja en reposo para formar una  
25        capa acuosa y una capa de diclorometano. Se separa la capa  
de diclorometano, se lava con solución acuosa saturada y  
fría de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico an-  
hidro y se concentra a presión reducida y baja temperatura  
para formar un residuo oleoso. El residuo se lava con unos  
30        50 ml de éter y, después de recuperar la materia sólida in-

403388 3



1 soluble por filtración, esta última se disuelve en 50 ml de  
 agua. La solución se lava con 30 ml de acetato de etilo, se  
 satura con cloruro sódico y después el producto oleoso así  
 5 formado se extrae dos veces con 30 ml cada vez de dicloro-  
 metano. Los extractos en diclorometano se combinan entre  
 sí y la mezcla se lava dos veces con solución acuosa satura-  
 da de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro  
 y se concentra a presión reducida y baja temperatura. Cuan-  
 do se añade éter al residuo así obtenido y se agita, preci-  
 10 pitan unos cristales. Los cristales se recuperan por filtra-  
 ción, se lavan con una pequeña cantidad de éter y se secan  
 para dar 3,1 g de hidrocioruro de éster 1-oxo-1,3-dihidro-  
 isobenzofuran-3-ílico de ampicilina, blanco pulverulento,  
 con un punto de fusión de 154-157°C (desc.), con un rendi-  
 15 miento del 52 %.

Análisis elemental como  $C_{24}H_{24}O_6N_3Cl$ :

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	55,65	4,67	8,11	6,84
Encontrado:	55,39	4,91	7,77	6,70

20

EJEMPLO 5

25

30

a) Después de suspender 37,2 g de bencilpenicilina  
 potásica y 5 g de bicarbonato potásico en 200 ml de dimetil  
 sulfóxido, se añaden gota a gota a la suspensión 16,3 g de  
 2-bromo-5-oxo-2,5-dihidrofurano, agitando a la temperatura  
 ambiente durante un periodo de 30 minutos y después la mez-  
 cla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente.  
 Cuando ha terminado la reacción, la mezcla de reacción se  
 dispersa en 1 litro aproximadamente de agua de hielo y los  
 cristales así formados se recuperan por filtración y se la-  
 van con agua. Los cristales se disuelven en 300 ml de diclo



403388

1 rometano y, después de lavar la solución con solución acuosa al 5 % de cloruro sódico, se añade a la solución carbón activo y se filtra.

5 El filtrado se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida. La materia sólida residual se lava con éter y después con éter de petróleo y se seca para dar 35 g de un polvo amarillo pálido de éster 5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico de bencilpenicilina, con un rendimiento del 84 %.

10  $[\alpha]_D^{20} = +158^\circ (c = 1, \text{CHCl}_3).$

El producto es una mezcla de dos diastereómeros y pueden ser separados uno de otro de la siguiente forma.

15 Recristalizando el producto en acetato de etilo se obtienen 15,4 g de cristales blancos de éster 5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico de bencilpenicilina con un punto de fusión de 166-168°C.

$[\alpha]_D^{20} = +118^\circ (c = 1, \text{CHCl}_3).$

Espectro de absorción infrarrojo:

20  $\nu_{\text{NH}}$ : 3320  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1800-1765  $\text{cm}^{-1}$ , ancha (lactona,  $\beta$ -lactama y éster),  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1680  $\text{cm}^{-1}$  (amida).

Espectro de absorción de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ):

25  $\delta$ : 1,49 (6H), 3,65(2H), 4,40(1H), 5,63(2H), 6,07 (1H), 6,37(1H), 7,05(1H), 7,34(5H), 7,39(1H).

30 Después las aguas madres de la recristalización anterior se concentran a presión reducida y el residuo oleoso así obtenido se purifica sometándolo a cromatografía en columna de gel de sílice, empleando una mezcla 1:1 de acetato de etilo y benceno como solución de desarrollo, para dar 11 g del polvo amarillento de éster 5-oxo-2,5-dihidro-2-fu-



403388

1 rílico de bencilpenicilina, con un punto de fusión de 85-90°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +185^\circ (c = 1, \text{CHCl}_3).$$

5 Espectro de absorción infrarrojo: concuerda con los del compuesto anterior presentando  $[\alpha]_D^{20} = +118^\circ (c = 1, \text{CHCl}_3)$ .

Espectro de absorción de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ):

10  $\delta$ : 1,49(6H), 3,65(2H), 4,43(1H), 5,59(2H), 6,11(1H), 6,49(1H), 6,99(1H), 7,35(5H), 7,39(1H).

b) Después de disolver en 80 ml de diclorometano 8,32 g del éster 5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico de bencilpenicilina con un valor  $[\alpha]_D^{20} = +118^\circ$ , se añaden a la solución 8,25 ml de N,N-dimetilanilina y la mezcla se enfría a  $-25^\circ\text{C}$ .  
15 Después se añaden 4,6 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a  $-25 \pm 5^\circ\text{C}$ . A continuación se añaden gota a gota 50 ml de metanol a la mezcla a la misma temperatura y se agita de nuevo durante 3 horas, con lo que se obtiene una solución que contiene el compuesto iminoéter así formado.  
20 A la solución se añaden 13,8 ml de N,N-dimetilanilina y después poco a poco se añaden a la mezcla agitada a  $-25 \pm 5^\circ\text{C}$ , a lo largo de una hora, 5,0 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- $\alpha$ -fenilglicilo. Después la mezcla se agita durante 2 horas a la misma temperatura y se  
25 deja en reposo durante la noche a una temperatura comprendida entre  $-20$  y  $-25^\circ\text{C}$ .

La mezcla de reacción así obtenida se diluye con 80 ml de diclorometano, se añaden a la solución 50 ml de solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico y después  
30 de agitar la mezcla suficientemente, se filtra. El filtrado

403388



1977

1 se deja en reposo para formar una capa acuosa y una capa de  
 5 diclorometano y esta última se separa. La capa de dicloro-  
 metano se lava dos veces con 20 ml cada vez de solución  
 acuosa saturada y fría de cloruro sódico, se seca sobre  
 10 sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida.  
 El residuo oleoso así formado se lava con éter y la materia  
 sólida insoluble se disuelve en 100 ml de agua. La solución  
 acuosa se lava tres veces con 50 ml cada vez de acetato de  
 etilo y se satura con cloruro sódico agitando, con lo que  
 se forma un precipitado.

15 El precipitado se recupera por filtración, se di-  
 suelve en diclorometano que contiene metanol y la solución  
 se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a  
 presión reducida y baja temperatura, obteniéndose unos cris-  
 20 tales. Estos se recristalizan en una mezcla de diclorometano  
 y alcohol isopropílico para dar 6,25 g de hidrocioruro  
 de éster 5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico de ampicilina con un  
 punto de fusión de 192-193°C (desc). Los cristales son como  
 finos prismas blancos. El rendimiento del producto es del 67%.

20  $[\alpha]_D^{20} = +175^\circ (c = 1, H_2O).$

Análisis elemental como  $C_{20}H_{21}N_3O_6S.HCl$ :

	C %	H %	N %	S %	Cl %
Calculado :	51,34	4,74	8,94	7,58	6,85
Encontrado:	50,58	4,93	8,61	7,45	6,75

25 Espectro de absorción infrarrojo (KBr):

$\nu_{NH_3^+}$ : 3200  $cm^{-1}$ ,  $\nu_{NH_2^+}$ : 2700-2600  $cm^{-1}$ ,  $\nu_{C=O}$ : 1685  
 $cm^{-1}$  (amida),  $\nu_{C=O}$ : 1780-1760  $cm^{-1}$ , ancha ( $\beta$ -lactama, lacto-  
 na y éster).

30 Espectro de resonancia magnética nuclear ( $CDCl_3$ -  
 $CD_3OD$ ):



403388<sup>3</sup>

1                     $\delta$ : 1,49(6H), 4,41(1H), 5,22(1H), 5,52(2H), 6,42  
(1H), 7,08(1H), 7,50(5H), 7,55(1H).

5                    Siguiendo el mismo procedimiento anterior, emplean  
do el éster 5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico de bencilpenicili-  
na que presenta un valor  $[\alpha]_D^{20} = +185^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), se  
obtiene el hidrocioruro de éster 5-oxo-2,5-dihidro-2-furíli-  
co de ampicilina, blanco pulverulento, presentando un valor  
 $[\alpha]_D^{20} = 184^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ), con un rendimiento del 56 %. El  
punto de fusión del producto es 154-160°C (desc.).

10                   El espectro de absorción infrarrojo, el espectro  
de absorción de resonancia magnética nuclear y los resulta-  
dos del análisis cromatográfico en capa delgada del produ-  
to concuerdan con los del compuesto que presenta un valor  
15                    $[\alpha]_D^{20} = +175^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

EJEMPLO 6

20                   a) Una mezcla de 6,6 g de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-  
oxo-2,5-dihidrofurano y 10 ml de cloruro de tionilo se agi-  
ta durante 2 horas a la temperatura ambiente. Concentrando  
la mezcla de reacción a presión reducida, se obtienen 7,5 g  
de 2-cloro-3,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofurano oleoso, ama-  
rillento claro.

25                   b) Después de suspender 19 g de bencilpenicilina  
potásica y 3 g de bicarbonato potásico en 100 ml de dimetil-  
sulfóxido, se añaden gota a gota a la suspensión, a lo lar-  
go de un periodo de 30 minutos, 7,5 g del 2-cloro-3,4-dime-  
til-5-oxo-2,5-dihidrofurano obtenido en la anterior etapa  
a), y la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura  
ambiente.

30                   La mezcla de reacción se dispersa en unos 500 ml  
de agua de hielo y los cristales así formados se recuperan

403388



1972

1 por filtración y se lavan con agua. Después los cristales  
se disuelven en 100 ml de diclorometano y la solución se  
lava tres veces con 50 ml de agua cada vez. La capa de di-  
clorometano se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se  
5 concentra a presión reducida. Recristalizando el residuo  
así obtenido en una mezcla de benceno y éter, se obtienen  
17,7 g de éster 3,4-dibencil-5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico  
de bencilpenicilina, cristalino blanco, con un punto de fu-  
sión de 115-120°C y un rendimiento del 78 %.

10

Espectro de absorción infrarrojo (KBr):

$\nu_{\text{NH}_3}^+$ : 3350  $\text{cm}^{-1}$ , ancha,  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1790-1750  $\text{cm}^{-1}$  (lactona,  $\beta$ -lactama y éster),  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1675  $\text{cm}^{-1}$  (amida).

Espectro de absorción de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ):

15

$\tau$ : 1,52(6H), 1,90(3H), 1,98(3H), 3,64(2H), 4,42  
(1H), 5,58(2H), 6,09(1H), 6,75(1H), 7,33(5H).

c) Después de disolver 4,44 g del éster 3,4-dime-  
til-5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico de bencilpenicilina, prepa-  
rado en la anterior etapa b), en 50 ml de diclorometano, se  
añaden a la solución 4,12 ml de N,N-dimetilanilina y la mez-  
cla se enfría a -25°C.

20

Después se añaden a la mezcla 2,3 g de pentacloruro  
de fósforo y la mezcla de reacción se agita durante 1,5 ho-  
ras a -25±5°C. A continuación se añaden gota a gota 40 ml  
de metanol a la mezcla a la misma temperatura y se agita du-  
rante 2,5 horas más, con lo que se obtiene una solución que  
contiene el compuesto iminoéster así formado.

25

La solución se mezcla con 6,86 ml de N,N-dimetil-  
anilina y después se añaden en pequeñas porciones 2,5 g de  
hidrocloruro de cloruro de D(-)- $\alpha$ -fenilglicilo, agitando la

30

403388



1 mezcla a  $-25 \pm 5^{\circ}\text{C}$  y a lo largo de un periodo de una hora.  
Después de agitar durante 2 horas a la misma temperatura,  
la mezcla se deja en reposo durante 16 horas a temperaturas  
comprendidas entre  $-20^{\circ}$  y  $-25^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se  
5 combina con 50 ml de solución acuosa saturada y fría de clo-  
ruro sódico y después de agitarla suficientemente a tempe-  
raturas inferiores a  $0^{\circ}\text{C}$ , la mezcla se deja en reposo para  
formar una capa acuosa y una capa de diclorometano.

Esta última se separa, se lava con solución acuosa  
10 saturada y fría de cloruro sódico, se seca sobre sulfato  
magnésico anhidro y se concentra a presión reducida y baja  
temperatura para formar un residuo oleoso. El residuo así  
obtenido se lava con éter de petróleo y el material aglutina-  
do insoluble se separa por decantación y se disuelve en 50 ml  
15 de agua. La solución acuosa se lava tres veces con 30 ml de  
acetato de etilo cada vez, se satura con cloruro sódico y  
la materia oleosa así formada se extrae dos veces con 30 ml  
de diclorometano cada vez. Los extractos en diclorometano  
se combinan entre sí y la mezcla se lava con solución acuo-  
20 sa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico  
anhidro y se concentra a presión reducida y baja temperatu-  
ra hasta que el volumen es alrededor de  $1/3$  del volumen ori-  
ginal. Después se añade isopropanol hasta que la solución  
se enturbia y ésta se concentra de nuevo hasta que se forman  
25 cristales. La mezcla se deja en reposo durante la noche a  
unos  $4^{\circ}\text{C}$ . Los cristales se recuperan por filtración, se la-  
van con una pequeña cantidad de isopropanol y después con  
éter y se secan para dar 4,6 g de hidrocloreuro de éster 3,4-  
30 dimetil-5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico de ampicilina, blanco  
polverulento.

403388



1 Recristalizando el producto en diclorometano e iso-  
propanol como en el caso anterior, se obtienen 3,2 g de  
cristales blancos pulverulentos del mismo. El punto de fu-  
sión y el rendimiento del producto son 150-157°C (desc.) y  
5 70 %, respectivamente.

Espectro de absorción infrarrojo (KBr):

$\nu_{\text{NH}_3}^+$ : 3180  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{NH}_2}^+$ : 2700-2600  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1770  
 $\text{cm}^{-1}$ , ancha ( $\beta$ -lactama, lactona y éster),  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1680  $\text{cm}^{-1}$   
(amida).

10 Espectro de absorción de resonancia magnética nu-  
clear ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta$ : 1,48(6H), 1,92(3H), 2,05(3H), 4,47(1H), 5,18  
(1H), 5,53(2H), 6,80(1H), 7,53(5H).

EJEMPLO 7

15 a) A 12,6 de 3-etil-2-hidroxi-4-metil-5-oxo-2,5-  
dihidrofurano se añaden 8,13 g de tribromuro de fósforo agi-  
tando y enfriando a temperaturas inferiores a 0°C. La mez-  
cla se agita durante una hora a 0°C y de nuevo se agita du-  
rante 30 minutos a la temperatura ambiente. Destilando la  
20 mezcla de reacción a presión reducida se obtienen 12,1 g de  
un líquido incoloro de 2-bromo-3-etil-4-metil-5-oxo-2,5-di-  
hidrofurano, con un punto de ebullición de 105-106°C/3 mm  
de Hg y un rendimiento del 67 %.

25 b) Después de suspender 30 g de bencilpenicilina  
potásica y 5 g de bicarbonato potásico en 60 ml de dimetil-  
sulfóxido, se añade gota a gota a la suspensión, agitando  
y a lo largo de un periodo de 30 minutos, la solución de  
10,6 g de 2-bromo-3-etil-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofurano  
preparado en la etapa a) en 20 ml de dimetilsulfóxido. Des-  
30 pués la mezcla se agita durante 5 horas a la temperatura

403388



1 ambiente y la mezcla de reacción se dispersa en 500 ml de  
agua de hielo, con lo que se forman unos cristales.

5 Estos últimos se extraen tres veces con 100 ml ca-  
da vez de acetato de etilo, se combinan los extractos y se  
lavan con solución acuosa al 5 % de cloruro sódico, añadien-  
do carbón activo al extracto y filtrando. El filtrado se se-  
ca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión  
reducida.

10 El residuo cristalino se mezcla con n-hexano y  
después de recuperar el producto por filtración, se seca pa-  
ra dar 34,7 g de éster 3-etil-4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-2-  
furílico de bencilpenicilina, blanco cristalino, con un pun-  
to de fusión de 45-50°C y un rendimiento del 94 %.

15 Espectro de absorción infrarrojo (KBr):

$\nu_{\text{NH}}$ : 3310  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1790-1750  $\text{cm}^{-1}$ , ancha (lao-  
tona,  $\beta$ -lactama y éster),  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1660  $\text{cm}^{-1}$  (amida).

Espectro de absorción de resonancia magnética nu-  
clear ( $\text{CDCl}_3$ ):

20  $\delta$ : 1,14(3H), 1,52(6H), 1,92(3H), 2,45(2H), 3,66  
(2H), 4,43(1H), 5,61(2H), 6,30(1H), 6,88(1H), 7,36(5H).

25 c) Después de disolver 9,2 g de éster 3-etil-4-me-  
til-5-oxo-2,5-dihidro-2-furílico de bencilpenicilina en  
50 ml de diclorometano, se añaden a la solución 8,25 ml de  
N,N-dimetilanilina y la mezcla se enfría a -25°C. A la mez-  
cla se añaden además 4,6 g de pentacloruro de fósforo y la  
mezcla de reacción se agita de nuevo durante 2 horas a  
-25±5°C. Después se añaden gota a gota 40 ml de metanol a  
30 la solución a la misma temperatura y la mezcla se agita de  
nuevo durante 3 horas, con lo que se obtiene una solución  
que contiene el compuesto iminoéster así formado. A la solu-



403388

1           ción se añaden 13,8 ml de N,N-dimetilanilina y después se  
añaden poco a poco a la mezcla 5,0 g de hidrocloreto de clo-  
5           ruro de D(-)- $\alpha$ -fenilglicilo, agitando a  $-25\pm 5^{\circ}\text{C}$ , a lo largo  
de un periodo de una hora. Después la mezcla de reacción se  
agita durante 2 horas a la misma temperatura y a continua-  
ción se deja en reposo durante la noche a temperaturas com-  
prendidas entre  $-20^{\circ}$  y  $-25^{\circ}\text{C}$ .

10           La mezcla de reacción se combina con 40 ml de so-  
lución acuosa fría de cloruro sódico al 15 %, se agita su-  
ficientemente y se deja en reposo para formar una capa acuo-  
sa y una capa de diclorometano. Se separa esta última, se  
lava dos veces con 20 ml cada vez de solución acuosa satura-  
15           da y fría de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnési-  
co anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo  
oleoso así formado se lava con éter y la materia sólida in-  
soluble se recupera y disuelve en 80 ml de agua.

20           La solución acuosa se lava tres veces con 40 ml ca-  
da vez de acetato de etilo y después se satura con cloruro  
sódico agitando y enfriando, con lo que se forma una mate-  
ria oleosa. Esta última se extrae dos veces con 40 ml cada  
vez de diclorometano y los extractos de diclorometano se com-  
binan entre sí. Después de añadir carbón activo a la solu-  
ción, seguido de filtración, el filtrado se lava con solu-  
25           ción acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sul-  
fato magnésico anhidro. A continuación el filtrado se con-  
centra a presión reducida hasta que el volumen del mismo es  
alrededor de la tercera parte del volumen original y, des-  
pués de añadir isopropanol hasta que la solución se enturbia  
30           ligeramente, la mezcla se concentra a presión reducida y ba



403388

1 ja temperatura hasta que precipitan unos cristales. La so-  
lución conteniendo los cristales se deja en reposo durante  
la noche a unos 4°C, se recuperan los cristales por filtra-  
ción, se lavan con pequeñas cantidades de isopropanol y des-  
5 pués con éter de petróleo y se secan para dar 6,6 g de hi-  
drocloruro de éster 3-etil-4-metil-5-oxo-2,5-dihidro-2-fu-  
rílico de ampicilina, blanco pulverulento, con un punto de  
fusión de 150-151°C (desc.). El rendimiento del producto es  
del 64 %.

10 Espectro de absorción infrarrojo (KBr):

$\nu_{\text{NH}_3}^+$ : 3180  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{NH}_2}^+$ : 2700-2600  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1790-  
1750  $\text{cm}^{-1}$ , ancha ( $\beta$ -lactama, lactona y éster),  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1680  $\text{cm}^{-1}$   
(amida). Espectro de absorción de resonancia magnética nu-  
clear ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ):

15  $\delta$ : 1,16(3H), 1,47(6H), 1,91(3H), 2,46(2H), 4,42  
(1H), 5,27(1H), 5,49(2H), 6,87(1H), 7,49(5H).

#### EJEMPLO 8

20 a) Después de disolver 9,3 g de éster 1-oxo-1,3-  
dihidro-isobenzofuran-3-ílico de bencilpenicilina en 30 ml  
de cloroformo, se añaden gota a gota a la solución, a tem-  
peraturas inferiores a 10°C, 35 ml de una solución en clo-  
roformo conteniendo 2,82 g de ácido perbenzoico y después  
la mezcla se agita durante 15 minutos a la temperatura am-  
biente. La mezcla de reacción se lava con solución acuosa  
25 de bicarbonato sódico al 3 % y después con agua, se seca so-  
bre sulfato magnésico anhidro y después el cloroformo se  
separa por destilación de la solución a presión reducida.

30 Cuando se añade éter al residuo, precipitan unos  
cristales. Recuperando los cristales por filtración, se ob-  
tienen 9,2 g de cristales blancos pulverulentos de éster 1-



1972

403388

1 oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-3-ílico de bencilpenicilinsul  
fóxido, con un punto de fusión de 103-108°C (desc.) y un  
rendimiento del 97 %.

5 b) A 50 ml de dioxano se añaden 9,6 g del éster  
1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-3-ílico de bencilpenicilin-  
sulfóxido obtenido en la anterior etapa a), 0,114 ml de pi-  
ridina y 244 mg de fosfato de fenilo dihidrógeno y la mez-  
cla se calienta durante 4 horas en un baño de aceite a  
105°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se destila  
10 a presión reducida para separar el cloroformo. El residuo  
así obtenido se disuelve en cloroformo y la solución se la-  
va con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y des-  
pués el cloroformo se separa por destilación a presión redu-  
cida. El residuo se somete a cromatografía en columna de  
15 gel de sílice, y el producto se aísla utilizando una mezcla  
de cloroformo y acetato de etilo (3:1 en volumen) como elu-  
yente. El disolvente se separa por destilación del efluyen-  
te a presión reducida, se añade éter al residuo y el polvo  
así formado se recupera por filtración dando 5,6 g de cris-  
20 tales blancos pulverulentos de éster 1-oxo-1,3-dihidro-iso-  
benzofuran-3-ílico de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefa-  
losporánico, con un rendimiento del 61 %.

$$[\alpha]_D^{18} = +35,8^\circ \text{ (c = 1, cloroformo).}$$

Análisis elemental como C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:

25		<u>N %</u>
	Calculado :	6,03
	Encontrado:	5,92

30 c) Después de suspender 4,6 g del éster 1-oxo-1,3-  
dihidro-isobenzofuran-3-ílico de ácido 7-fenilacetamidodesa-  
cetoxicefalosporánico preparado en la anterior etapa b) en



403388

1 50 ml de diclorometano, se añaden a la suspensión 4,12 ml  
de dimetilanilina. Después se añaden 2,3 g de pentacloruro  
de fósforo a  $-20^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se agita durante  
2 horas a temperaturas comprendidas entre  $-5^{\circ}$  y  $-10^{\circ}\text{C}$ . A la  
5 mezcla de reacción parda transparente se añaden gota a gota  
40 ml de metanol anhidro a  $-20^{\circ}\text{C}$  y después la mezcla se agi-  
ta durante una hora a  $-10^{\circ}\text{C}$ . A la mezcla de reacción se añ-  
den además 6,86 ml de dimetilanilina y 2,5 g de hidroclo-  
ro de cloruro de D(-)- $\alpha$ -fenilglicilo y después la mezcla se  
10 agita durante 30 minutos a  $-10^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se  
combina con 50 ml de solución acuosa saturada de cloruro  
sódico y se agita durante 10 minutos a  $0^{\circ}\text{C}$  y después se de-  
ja en reposo para formar una capa acuosa y una capa de di-  
solvente orgánico. Se separa la capa de disolvente orgáni-  
15 co, se lava dos veces con solución acuosa saturada de clo-  
ruro sódico y después el disolvente se separa por destila-  
ción a presión reducida. El residuo se disuelve en agua y  
la solución acuosa se lava dos veces con acetato de etilo.  
Se añade cloruro sódico a la solución y la sustancia oleo-  
20 sa así formada se extrae con diclorometano. Después de se-  
car el extracto sobre sulfato magnésico anhidro, el disol-  
vente se separa por destilación a presión reducida y des-  
pués se agrega éter al residuo así obtenido. Recuperando el  
polvo así formado por filtración, se obtienen 2,9 g de un  
25 polvo blanco de hidrocloruro de éster 1-oxo-1,3-dihidro-iso-  
benzofuran-3-ílico de ácido 7-( $\gamma$ -aminofenilacetamido)desa-  
cetoxicefalosporánico, con un rendimiento del 57 %.

$$[\alpha]_D^{18} = + 21,8 \quad (c = 1, \text{ metanol}).$$

30

Análisis elemental como  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{SCL}$ :



403388

1		<u>N %</u>
	Calculado :	8,14
	Encontrado:	7,95

5 d) Después de suspender 3 g del éster 1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-3-ílico de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico en 45 ml de diclorometano, se añaden a la suspensión 2,58 g de dimetilanilina. Después se añaden 1,49 g de pentacloruro de fósforo a -20°C y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperaturas comprendidas entre -10°C y -20°C. A la mezcla de reacción se añaden 10 20 ml de metanol a la temperatura anterior y después la mezcla se agita durante 1½ horas.

A la mezcla de reacción se añaden 4,3 g de dimetil-15 anilina y 1,6 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)-α-fenilglicilo y después la mezcla se agita durante 2 horas a -15°C. La mezcla de reacción se combina con solución acuosa saturada de cloruro sódico y la capa orgánica se lava suficientemente. La capa orgánica se concentra a presión reducida y se añade éter al residuo con lo que se forma un precipitado 20 blanco. El precipitado así obtenido se disuelve en agua y la solución se lava suficientemente con acetato de etilo y después se añade cloruro sódico a la solución para formar un precipitado blanco.

25 El precipitado se recupera por filtración y se recristaliza en una mezcla de metanol y agua (1:3 en volumen) para dar 2 g de cristales blancos de hidrocloreuro de éster 1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-3-ílico de ácido 7-(α-aminofenilacetamido)desacetoxicefalosporánico, con un punto de fusión de 200-201°C (desc.) y un rendimiento del 60 %.

30 
$$[\alpha]_D^{18} = +25,8^{\circ} \text{ (c = 1, metanol).}$$



403388 31

1

Análisis elemental como  $C_{24}H_{22}N_3O_6Cl.H_2O$ :

	<u>N %</u>	<u>Cl %</u>
Calculado :	7,87	6,64
Encontrado:	7,98	7,06

5

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

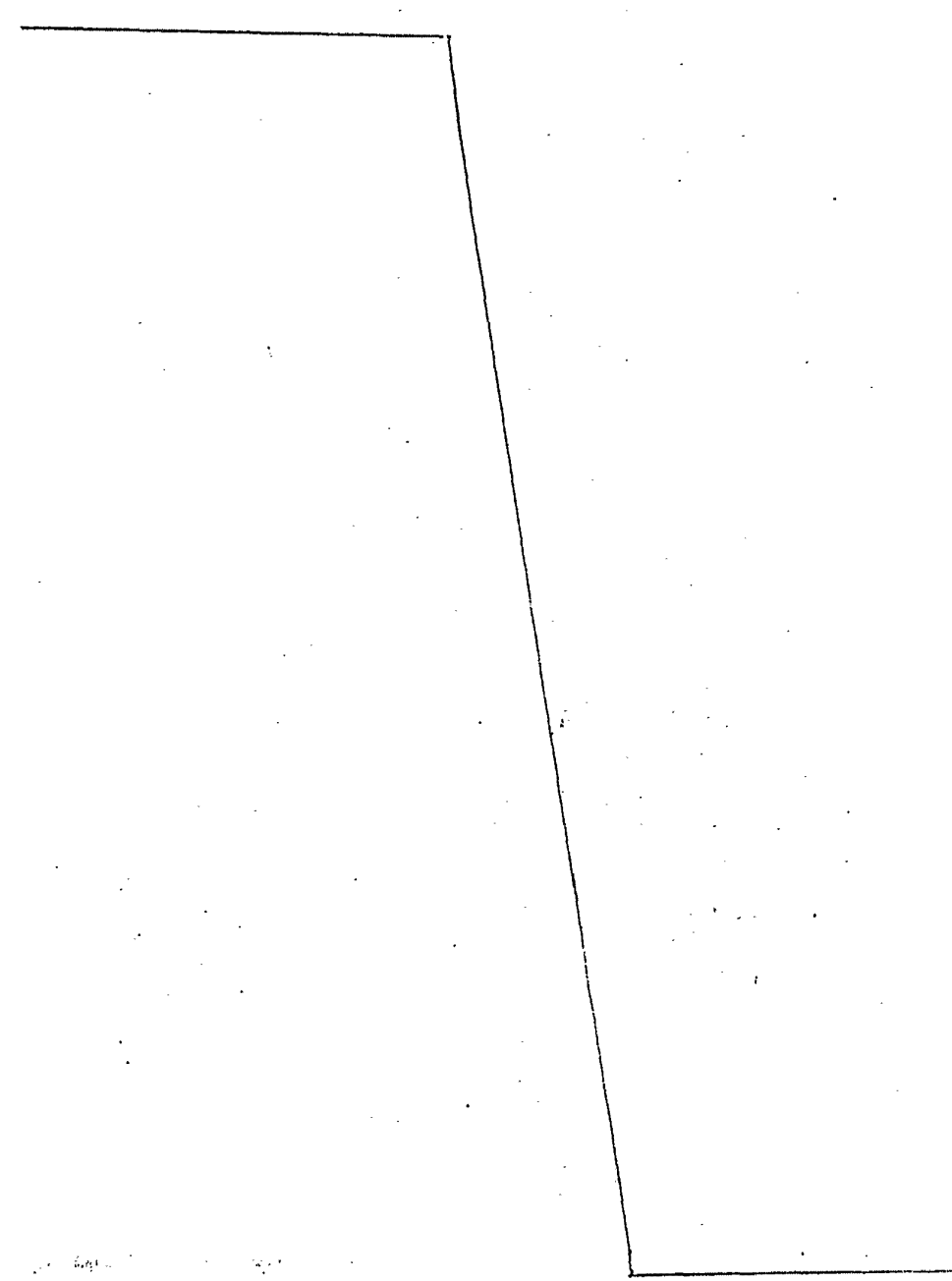
10

15

20

25

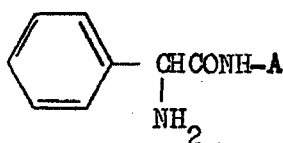
30



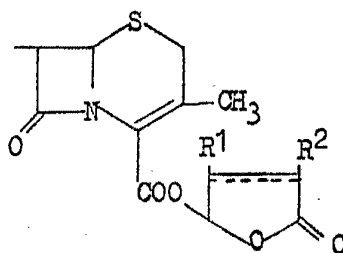
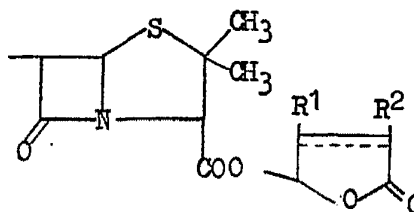


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de ésteres oxofurílicos de ácido 6-( $\alpha$ -aminofenilacetamido)penicilánico o de ácido 7-( $\alpha$ -aminofenilacetamido)desacetoxicefalosporánico, representados por la fórmula general:



donde A representa

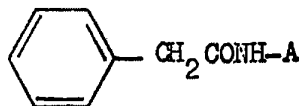


donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, pudiendo formar R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos un grupo 1,3-butadienileno y --- significa un enlace sencillo o un enlace doble, o las sales de adición con ácidos de los mismos, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar el éster oxofurílico de ácido 6-fenilacetamidopenicilánico o el éster oxofurílico de ácido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporáni-

403388

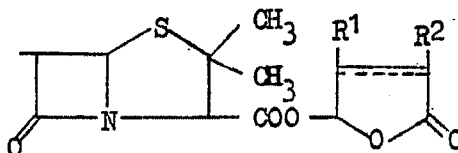


1 co representados por la fórmula general



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

10 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que dicho A de la fórmula general de la Reivindicación 1 es

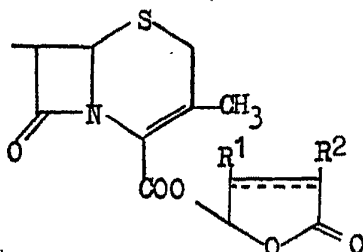


20 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o bien R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar unidos un grupo 1,3-butadienileno y --- significa un enlace sencillo o un enlace doble.

25 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que dicho A de la fórmula general de la Reivindicación 1, es

30

403388<sup>3</sup>



1  
5  
10 donde  $R^1$  y  $R^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o bien  $R^1$  y  $R^2$  pueden formar juntos un grupo 1,3-butadienileno y  $\text{---}$  significa un enlace sencillo o un enlace doble.

4. Se reivindica por último como objeto que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE ESTERES OXOFURILICOS.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y una página mecanografiada.

Madrid, 31 de mayo 1.972

20 BERNARDO UNGRIA  
P.P.

25

30