



18

414547

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un ^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: No. 5-1, Nihonbashi-Honcho 2--chome,
Chuo-ku, TOKYO, Japon.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
UN DERIVADO DE AMPICILINA".

Prioridad: Patente s. Japonesas n.º 45118/1972 del 8-5-72
 " 83424/1972 " 21-8-72
 " 85102/1972 " 25-8-72
 " 85103/1972 " 25-8-72
 " 125952/1972 " 15-12-72;
 " 19917/1973 " 18-2-73; y
 No se indicará más adelante
 del 31-3-73-

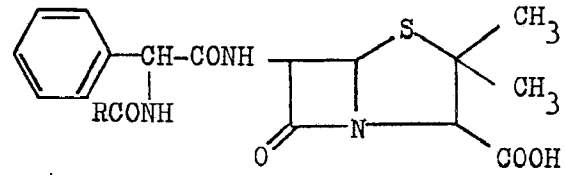
anr.



1

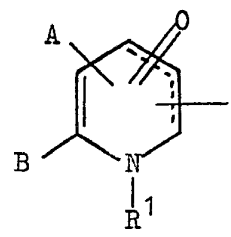
Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ampicilina. Más especialmente, esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos representados por la fórmula general:

5



10

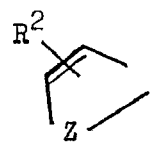
donde R representa



(1)

15

donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo y A y B representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo nitro o un átomo de halógeno y además dicho B puede combinarse con A sobre el átomo de carbono de la posición 3 para formar



25

(donde Z representa -CH=N- o un -CH=CH- y R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo metiltio, un grupo trifluorometilo, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo acetilo, un grupo acetamido, un grupo etoxicarbonilo o un grupo metilsulfonilo y además

30

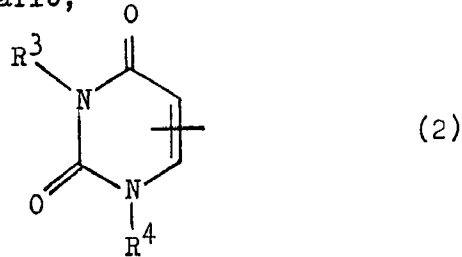


1 R² puede formar junto con



un anillo fusionado de tiazolo, isotiazolo, pirrolo, furo o benzo que puede estar sustituido con un grupo oxo, un grupo metilo o un grupo acetilo) y la línea de puntos significa un doble enlace arbitrario,

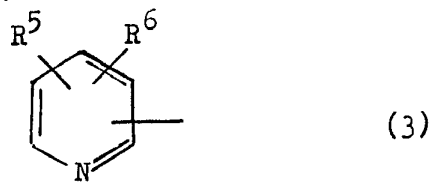
5



10

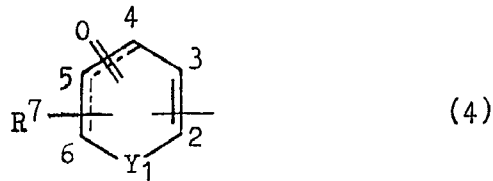
donde R³ y R⁴ representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

15



donde R⁵ representa un átomo de halógeno, un grupo metoxi, un grupo nitro o un grupo hidroxilo y R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi, un átomo de halógeno, un grupo nitro o un grupo hidroxilo, o

20



25

donde R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, Y representa oxígeno o azufre y la línea de puntos significa un doble enlace arbitrario, uniéndose dicho grupo sustituyente a la molécula de ampicilina a través de un grupo -CO- en la posición 2, 3, 5 o 6, cuando el grupo oxo (=O) se encuen-

30

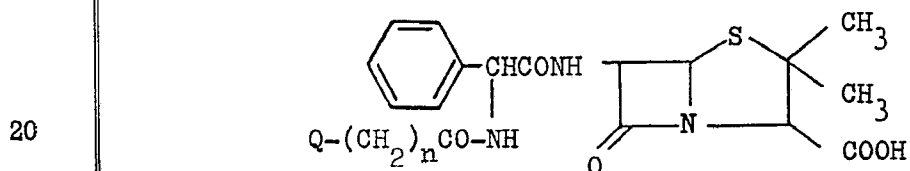


1 tra en la posición 4 y uniéndose a la molécula de ampicilina
a través de un grupo -CO- en la posición 2, 4 o 5 cuando el
grupo oxo (=O) se encuentra en la posición 6, y las sales de
los mismos que son inócuas y útiles como medicamentos.

5 Además, cuando R¹ del anillo de dihidropiridina in-
dicado por la anterior fórmula (1) es un átomo de hidrógeno
o por lo menos uno de los grupos R³ y R⁴ del anillo de tetra-
hidropirimidina indicado por la fórmula (2) es un átomo de
hidrógeno, es posible expresar el grupo oxo (=O) como un
10 grupo hidroxí.

Estos compuestos se utilizan como agentes antibac-
terianos para la profilaxis y tratamiento de enfermedades del
hombre y animales.

15 Ahora se ha descubierto en la memoria de la patente
estadounidense nº 3.433.784 que los compuestos representados
por la fórmula general



donde Q representa un grupo heterocíclico que puede estar
sustituído y n es 0 o 1; poseen actividad antibacteriana.

25 Entre los compuestos prácticamente descritos en la
memoria de esa patente, sin embargo, los grupos similares a
los indicados por las fórmulas (1) o (3) como grupo R en los
compuestos de esta invención son solamente un grupo piridin-
2-carbonilo, un grupo piridin-3-carbonilo, un grupo 2,6-dioxo-
4-piperidinilacetilo, un grupo 3-etoxiquinolein-4-carbonilo y un
30



1 grupo 8-metoxiquinolein-2-carbonilo; los grupos similares a
los indicados por la fórmula (2) son solamente un grupo 2-
metiltio-5-bromopirimidin-4-carbonilo; y los grupos simila-
res a los indicados por la fórmula (4) son un grupo 2H-2-oxo
5 piran-5-carbonilo. Otros ejemplos del grupo son un grupo iso-
xazolcarbonilo, un grupo furancarbonilo, un grupo tiofencar-
bonilo, etc. Los compuestos de esta invención son compuestos
nuevos que no han sido descritos en la patente antes mencio-
nada.

10 En la memoria de la patente estadounidense antes ci-
tada se indica que los compuestos descritos en esa patente
presentan actividad antibacteriana frente a las bacterias
Gram-positivas y Gram-negativas pero no se da ningún valor nu-
mérico práctico para ilustrar la actividad en la memoria de
15 esta patente. Además, aunque en la memoria de la publicación
de patente japonesa nº 20.986/1969, correspondiente a la pa-
tente estadounidense antes mencionada, se indican los valo-
res de las concentraciones mínimas de inhibición frente a las
dos variedades del grupo Pseudomonas que es una bacteria
20 Gram-negativa, el valor más excelente es solamente de 125 μ ml.

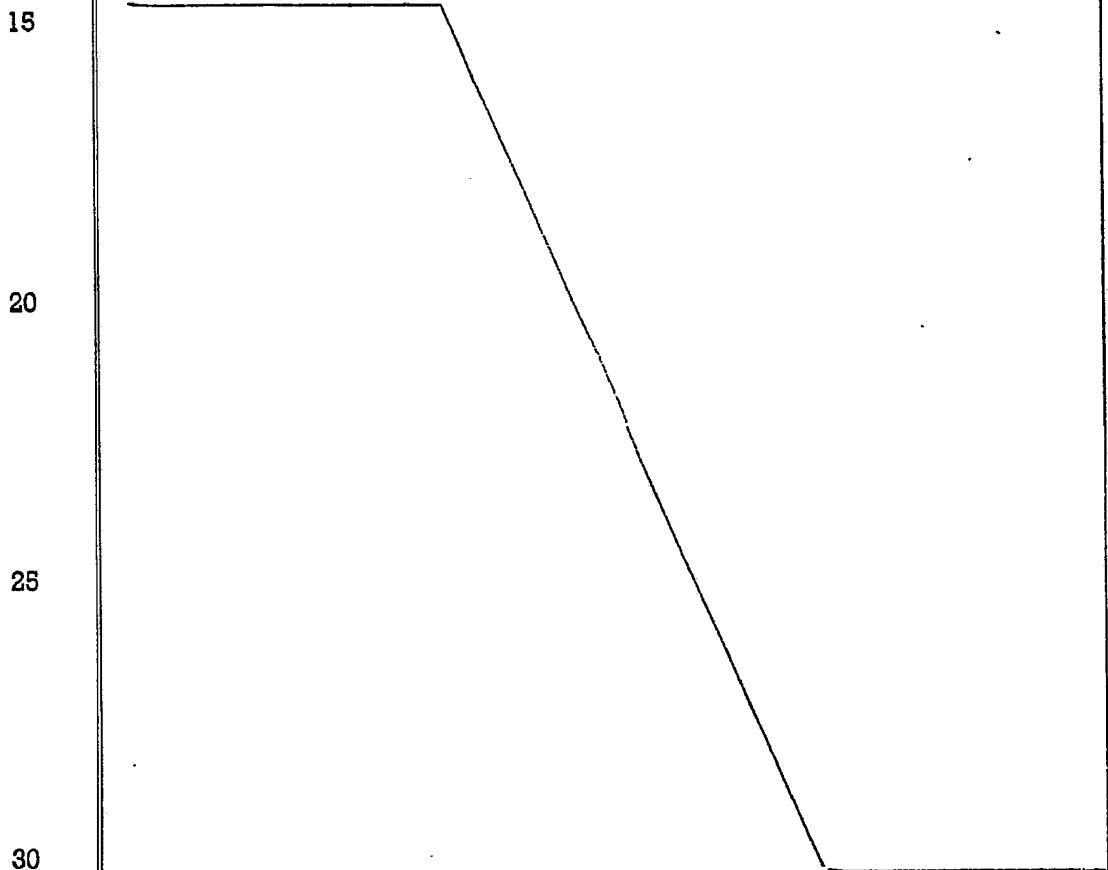
Como resultado de la investigación de compuestos con
una potencia antibacteriana mayor que los compuestos descri-
tos en la patente estadounidense y japonesa antes menciona-
da, los inventores han conseguido descubrir los compuestos
25 de esta invención.

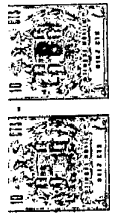
Los compuestos de esta invención presentan excelen-
te actividad antibacteriana frente a las bacterias Gram-po-
sitivas y Gram-negativas y en especial son eficaces frente
a las bacterias que pertenecen al grupo Pseudomonas, lo que
30 constituye un gran mérito de esta invención. Es sabido que



1 cuando los pacientes de graves enfermedades internas, en espe-
cial las personas mayores y los niños que presentan esta en-
fermedad, están infectados con la bacteria antes citada, el
tratamiento de la enfermedad es bastante difícil, produciendo
5 el descubrimiento de medicamentos eficaces contra estas bac-
terias ha sido una necesidad urgente.

El hecho de que los compuestos de esta invención
posean un efecto excelente sobre las bacterias antes citadas
10 en comparación con los compuestos descritos en la patente es-
tadounidense ya mencionada y con otros compuestos conocidos
será demostrado más adelante mediante los valores de las con-
centraciones mínimas de inhibición.



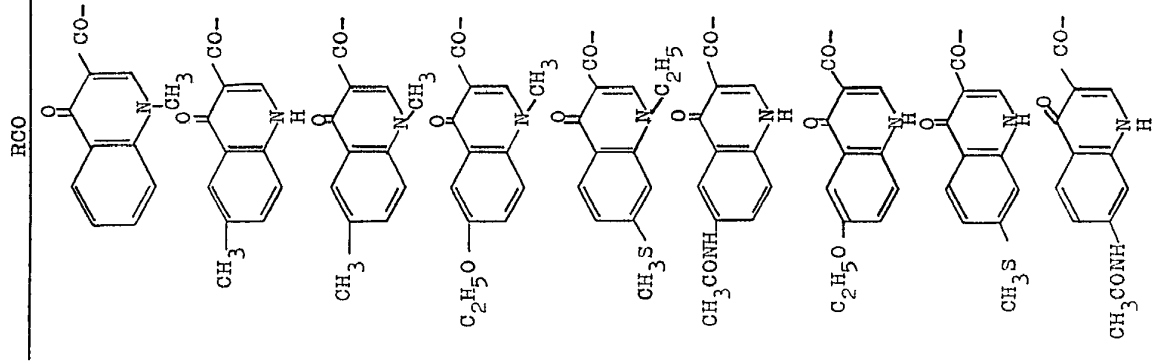


L B

173 - 7 -

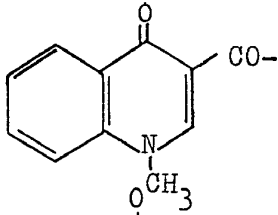
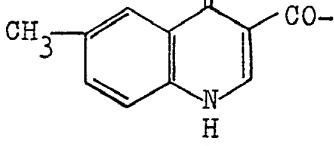
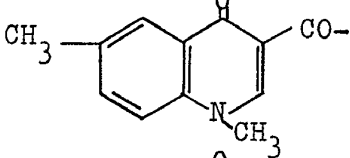
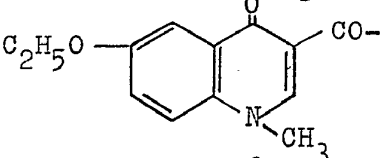
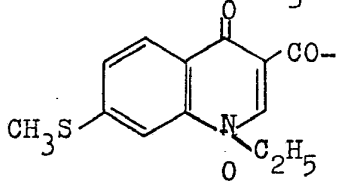
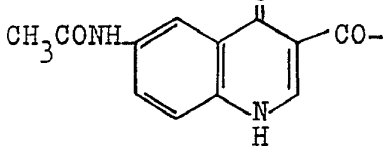
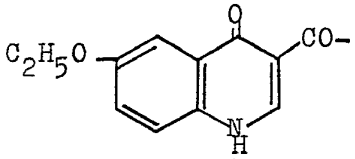
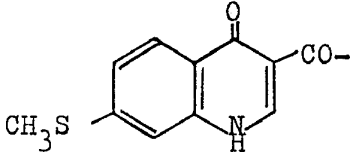
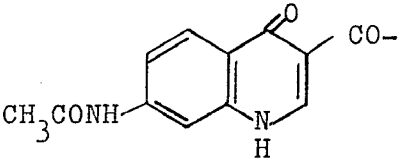
CONCENTRACIONES MINIMAS DE INHIBICION (Y/ml)

	E. Coli Kaufmann mann O-1	Kleb. pneu moniae ATCC 10031	Prot. vul garis ruginosa OXK US ATCC 8689	Staph. aureus tones DBN (machos)	Dosis letal minima (g/kg s.c.) ra
1	≥3	≥3	10	0,3	3
5	3	1	3	≥0,3	1
10	10	3	10	≥0,3	2
15	≥10	≥3	10	1	1
20	≥10	≥3	10	≥0,3	10
25	3	≥3	3	1	<1
30	≥0,3	≥0,3	0,1	≥0,1	7
50	≥1	≥10	≥3	0,3	3





CONCENTRACIONES MINIMAS DE INHIBICION

	RCO	E.Coli Kauff- mann 0-1	Kleb.pneu- moniae ATCC 100
1			
5		≥ 3	≥ 3
10		3	1
15		10	3
20		≥ 10	≥ 3
25		≥ 10	≥ 3
30		3	≥ 3
		3	1
		≥ 0,3	≥ 0,3
		≥ 1	≥ 10



ACIONES MINIMAS DE INHIBICION (γ/ml)

<u>E.Coli</u> <u>Kauff-</u> <u>mann.0-1</u>	<u>Kleb.pneu</u> <u>moniae</u> <u>ATCC 10031</u>	<u>Prot.vul</u> <u>garis</u> <u>OXK US</u>	<u>Pseud. ae</u> <u>ruginosa</u> <u>ATCC 8689</u>	<u>Staph.</u> <u>aureus</u>	<u>Dosis letal mini-</u> <u>ma (g/kg s.c.) ra</u> <u>tones DDN (machos)</u>
≥3	≥3	10	10	0,3	3
3	1	3	10	≥0,3	1
10	3	10	10	≥0,3	2
≥10	≥3	10	≥10	1	1
≥10	≥3	10	≥10	≥0,3	10
3	≥3	3	10	1	<1
3	1	≥3	10	1	2
≥0,3	≥0,3	0,1	10	≥0,1	7
≥1	≥10	≥3	10	0,3	3



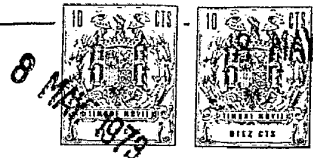
8

8

8-122

CONCENTRACIONES MINIMAS DE INHIBICION (Y/ml) (continuación)

	RCO	E. Coli Kauf- mann 0-1	Kleb. pneu- moniae ATCC 10031	Prot. vul- garis OXK US	Pseud. ae- ruginosa ATCC 8689	Staph. aureus DDN (machos)	Dosis letal míni- ma (g/kg s.c.) re- tones DDN (machos)
1		≥ 0,3	30	≥ 0,1	≥ 3	0,3	2
5		≥ 0,3	≥ 1	0,3	≥ 10	0,3	< 2
10		≥ 1	10	0,3	10	1	2 - 5
15		3	≥ 3	≥ 3	10	0,3	2
		≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 10	0,3	< 2
20		3	3	3	≥ 10	1	2
25		≥ 0,3	≥ 3	≥ 0,1	10	0,3	10
		≥ 3	100	≥ 0,1	10	0,3	10
30		≥ 3	10	≥ 3	10	≥ 0,1	7



CONCENTRACIONES MINIMAS DE INHIBI

	RCO	E.Coli Kauff- mann0-1	Kleb.pne moniae ATCC 100
1			
5		≥ 0,3	30
10		≥ 0,3	≥ 1
15		≥ 1	10
15		3	≥ 3
20		≥ 3	≥ 3
20		3	3
25		≥ 0,3	≥ 3
25		≥ 3	100
30		≥ 3	10



1970

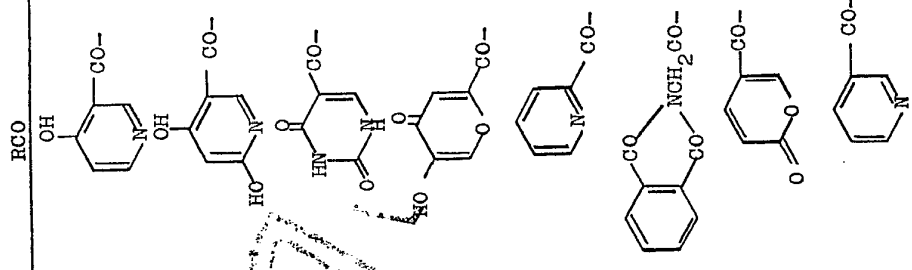
CONCENTRACIONES MINIMAS DE INHIBICION (γ/ml) (continuación)

<u>E.Coli</u> <u>Kauff-</u> <u>mann0-1</u>	<u>Kleb.pneu</u> <u>moniae</u> <u>ATCC 10031</u>	<u>Prot.vul</u> <u>garis</u> <u>OXK US</u>	<u>Pseud. ae</u> <u>ruginosa</u> <u>ATCC 8689</u>	<u>Staph. ma</u> <u>aureus</u>	<u>Dosis letal mini-</u> <u>ma (g/kg s.c.) ra</u> <u>tones DDN (machos)</u>
≥ 0,3	30	≥ 0,1	≥ 3	0,3	2
≥ 0,3	≥ 1	0,3	≥ 10	0,3	< 2
≥ 1	10	0,3	10	1	2 - 5
3	≥ 3	≥ 3	10	0,3	2
≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 10	0,3	< 2
3	3	3	≥ 10	1	2
≥ 0,3	≥ 3	≥ 0,1	10	0,3	10
≥ 3	100	≥ 0,1	10	0,3	10
≥ 3	10	≥ 3	10	≥ 0,1	7



CONCENTRACIONES MINIMAS DE INHIBICION (Y/ml) (continuación)

	E. Coli Kauff- mann O-1	Kleb. pneu- moniae ATCC 1031	Prot. vulg- aris OXX US	Pseud. ae- ruginosa ATCC 8689	Staph. aureus	Dosis letal míni- ma (g/kg s.c.) ra- tones DDN (machos)
1	≥ 3	≥ 30	≥ 3	3	0,3	10
5	6	> 100	≥ 0,3	10	3	7
10	≥ 3	100	≥ 0,03	10	0,3	10
15	≥ 10	≥ 100	≥ 1	≥ 10	1	9
20	≥ 10	30	1	30	0,3	
25	≥ 10	100	-	100	1	
30	≥ 10	100	-	> 100	0,3	
35	≥ 10	100	≥ 1	≥ 30	0,3	
40	3-10	≥ 30	3-10	> 100	≥ 0,03	
45	≥ 3	> 100	≥ 3	100	1	



Ampicilina
Carbenicilina



CONCENTRACIONES MINIMAS DE INHIBICION

1

5

10

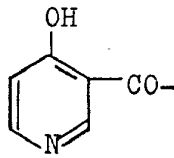
15

20

25

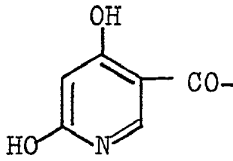
30

RCO



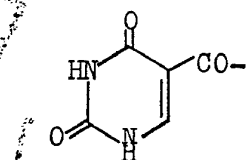
≥3

≥30



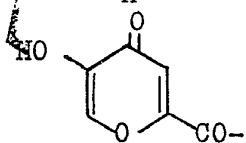
6

>100



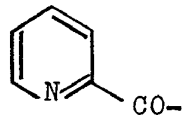
≥3

100



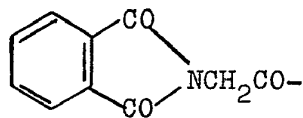
≥10

≥100



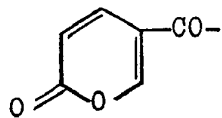
≥10

30



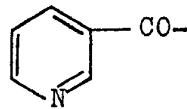
≥10

100



≥10

100



≥10

100

Ampicilina

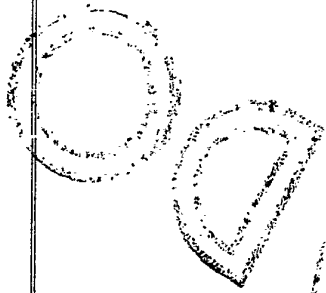
3-10

≥30

Carbenicilina

≥3

>100





FRACCIONES MINIMAS DE INHIBICION (γ/ml) (continuación)

<u>E.Coli</u> <u>Kauff-</u> <u>mann 0-1</u>	<u>Kleb.pneu</u> <u>moniae</u> <u>ATCC 10031</u>	<u>Prot.vul</u> <u>garis</u> <u>OXK US</u>	<u>Pseud.ae</u> <u>ruginosa</u> <u>ATCC 8689</u>	<u>Staph.</u> <u>aureus</u>	<u>Dosis letal míni-</u> <u>ma (g/kg s.c.) ra-</u> <u>tones DDN (machos)</u>
≥3	≥30	≥3	3	0,3	10
6	>100	≥0,3	10	3	7
≥3	100	≥0,03	10	0,3	10
≥10	≥100	≥1	≥10	1	9
≥10	30	1	30	0,3	
≥10	100	-	100	1	
≥10	100	-	>100	0,3	
≥10	100	≥1	≥30	0,3	
3-10	≥30	3-10	>100	≥0,03	
≥3	>100	≥3	100	1	



1

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados por diversos métodos. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden ser preparados por reacción de ampicilina y el ácido carboxílico representado por la fórmula

5



10

donde R tiene el significado dado anteriormente o un derivado reactivo del mismo. En el caso de utilizar el ácido carboxílico en la reacción, es preferible usar un agente de condensación como dicitclohexil-carbo-di-imida, carbonil-di-imidazol, etc. Son ejemplos de los derivados reactivos del ácido carboxílico los haluros de ácido como cloruro, bromuro, etc; los anhídridos; los carboxianhídridos preparados por reacción de RCOOH y un ácido, por ejemplo un ácido alcoxi-halocarbónico como clorocarbonato de etilo, bromocarbonato de etilo, etc; un ácido ariloxihalocarbónico o un ácido ariltiohalocarbónico como clorocarbonato de p-nitrofenilo, clorocarbonato de tiofenilo, etc; un anhídrido mixto preparado por reacción de RCOOH y un ácido como un ácido alquifosfórico, un ácido dialquifosforoso, ácido sulfúrico, etc; un éster activo preparado por reacción de RCOOH y un p-nitrofenol, etc; una azida de ácido y similares.

15

20

25

30

Además, los compuestos de esta invención pueden ser preparados por reacción del ácido carboxílico representado por la fórmula anterior RCOOH o un derivado reactivo del mismo y un éster de la ampicilina, es decir, una ampicilina donde el grupo carboxilo ha sido protegido por un grupo protector capaz de ser desprendido en condiciones suaves. Son ejemplos de los grupos protectores del grupo carboxilo capaces de ser liberados en condiciones suaves el grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo bis(p-metoxifenil)metilo, un grupo benzo

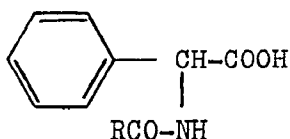


1 hidrilo, un grupo fenacilo, un grupo p-bromofenacilo, un gru-
po 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencilo, etc. Estos grupos pro-
tectores pueden ser separados del grupo carboxilo por méto-
dos conocidos, tal como tratamiento alcalino, tratamiento áci-
5 do y liberación reductora.

Por ejemplo, cuando el grupo carboxilo ha sido pro-
tegido por un grupo capaz de ser separado mediante un trata-
miento alcalino, tal como un grupo fenacilo, p-bromofenacilo,
3,5-di-terc-butil-4-hidrobencilo, p-metilsulfofenilo, dimetil-
10 amino-etilo, etc, el grupo protector puede ser separado tra-
tando el compuesto en un disolvente como agua, acetona, tetra-
hidrofurano, dimetilformamida, etc, o en una mezcla de los
mismos, con una base orgánica o inorgánica como bicarbonato
sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, hidruro sódico,
15 amida sódica, etilato sódico, tiofenolato sódico, ciclohexil-
amina, monoetilamina, dietilamina, 2-etilhexanoato potásico,
etc. Además, cuando el grupo carboxilo ha sido protegido por
un grupo capaz de ser liberado mediante un tratamiento ácido,
como un grupo bis(p-metoxifenil)metilo, fluorenilo, ftalimido-
20 metilo, trimetilsililo, tributilestaño, etc, el grupo protec-
tor puede ser separado por tratamiento con cloruro de hidró-
geno, ácido trifluoracético, ácido sulfúrico, ácido fosfóri-
co, etc. Además, cuando el grupo carboxilo ha sido protegido
por un grupo capaz de ser liberado por reducción, como un
25 grupo 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, p-nitrobencilo, etc, el
grupo protector puede ser separado por tratamiento por reduc-
ción catalítica o reducción química. Las condiciones para el
tratamiento citado para separar el grupo protector pueden ser
seleccionadas adecuadamente de acuerdo con las propiedades de
30 este grupo protector.



1 Los compuestos de esta invención pueden ser pre-
parados además por reacción de ácido 6-aminopenicilánico o
de un derivado de ácido 6-aminopenicilánico, es decir un áci
do 6-aminopenicilánico en el que el grupo carboxilo ha sido
5 protegido por un grupo protector capaz de ser liberado bajo
condiciones suaves, y fenilglicina N-acilada representada por
la fórmula:



10

15

o un derivado reactivo de la misma, preparado por reacción
de fenilglicina y el ácido carboxílico representado por la
fórmula RCOOH o un derivado reactivo del mismo y, si el pro-
ducto de reacción contiene el grupo protector, separar el gru
po protector por un método conocido.

La invención será ilustrada ahora mediante los si-
guientes ejemplos.

EJEMPLO 1

20

25

30

Se suspenden 2,0 g de trihidrato de ampicilina en
20 ml de diclorometano y, después de añadir a la suspensión
1 g de sulfato magnésico anhidro, se añaden a la mezcla, con
agitación, 1,05 ml de trietilamina. Después de agitar la mez
cla durante 20 minutos a la temperatura ambiente, se separa
el sulfato magnésico por filtración. El sulfato magnésico
así separado se lava con 5 ml de diclorometano. El diclorome
tano usado para lavar se combina con el filtrado empleado en
la etapa anterior para dar una solución de sal de trietilami
na de ampicilina.

Independientemente se disuelven 1,16 g de ácido 1-



1 etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftilidin-3-carboxílico
en 30 ml de diclorometano y después se añaden a la solución
0,73 ml de trietilamina. La solución se enfría a -20°C , se
añaden gota a gota y agitando a la solución 5 ml de diclorome
5 tano conteniendo 0,5 ml de clorocarbonato de etilo y la mez-
cla se agita durante una hora a la misma temperatura.

Después se añade a esta solución gota a gota la so-
lución de la sal de trietilamina de ampicilina preparada en
la etapa anterior a temperaturas comprendidas entre -20° y
10 -15°C y, después de retirar el baño refrigerante, la mezcla
resultante se agita durante dos horas y media a la temperatu-
ra ambiente. El producto de reacción se concentra a baja tem-
peratura bajo presión reducida y el residuo obtenido se di-
suelve en 50 ml de agua fría. La solución acosa se ajusta a
15 pH 2 con ácido clorhídrico al 10 % y el precipitado así forma-
do se extrae dos veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo.
Los extractos en acetato de etilo se combinan y se lavan
tres veces con 10 ml cada vez de solución acuosa saturada de
20 cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato magnésico anhi-
dro la fase de acetato de etilo recuperada, se añade gota a
gota sobre la misma una solución n-butanólica de 2-etilhexanoa-
to sódico al 30 % hasta que cesa la formación de cristales
blancos.

Los cristales formados se recuperan por filtración,
25 se lavan con acetato de etilo y después con éter y se secan
para dar 1,86 g de cristales blancos pulverulentos de D- α -(1-
etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftilidin-3-carbonilami-
no)encilpenicilina sódica.

Rendimiento: 63,6 %

30

10
8 MAY 1973
ESTADO UNIDO MEXICANO
DIEZ CIN

1

Punto de fusión: 224-226°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760 (β -lactama), 1680-1640 ancha (amida, cetona), 1600 (carboxilato, anillo aromático).

5

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO)

δ : 1,36 (3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{N}$), 1,49 (6H, $\text{C(CH}_3)_2\text{S}$), 3,90

(1H, $\text{N-CH}_2\text{-C(CH}_3)_2\text{S}$), 4,57 (2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$), 5,36 (2H,

10

$\text{N-CH}_2\text{-C(CH}_3)_2\text{S}$), 6,04 (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NH}$), aproximadamente 7,4

(6H, anillo aromático) 8,96 (1H, N-H).

EJEMPLO 2

15

En 40 ml de hexametilfosforamida se suspenden 1,02 g de ácido 1-metil-4-quinolein-3-carboxílico y, después de agregar a la suspensión 0,73 ml de trietilamina, la mezcla se agita durante unos 30 minutos. Después de enfriar la suspensión a 0-5°C, se añaden gota a gota a la misma 5 ml de diclorometano conteniendo 0,5 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante una hora a la misma temperatura. Después de agregar al producto de reacción la solución de sal de trietilamina de ampicilina preparada empleando 2,0 g de trihidrato de ampicilina por el método indicado en el Ejemplo 1 a 0-3°C, se retira el baño refrigerante y la mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se filtra la materia insoluble y se lava con 5 ml de diclorometano. El diclorometano usado para lavar se combina con el filtrado y, después de agregar 30 ml de diclorometano y luego 80 ml de agua de hielo, se añade gota a gota a la mezcla ácido clorhídrico al 10 %, con agitación. La fase acuosa así formada se

30



1 ajusta a pH 2. Después de sacudir suficientemente, se separa
la fase de diclorometano formada y se lava tres veces con
20 ml de agua fría cada vez. El producto se seca sobre sulfato
5 magnésico anhidro y se concentra a baja temperatura bajo
presión reducida.

El material oleoso residual así obtenido se disuelve
10 en 30 ml de acetato de etilo y, mientras se agita la solución,
se añade gota a gota una solución n-butanólica de
2-etilhexanoato sódico al 30 % hasta que cesa la formación
de cristales blancos.

Los cristales se recuperan por filtración, se lavan
15 con acetato de etilo y después con éter y se secan para
dar 1,93 g de D- α -(1-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)bencil
penicilina sódica en forma de cristales pulverulentos blancos.


Rendimiento: 70,0 %

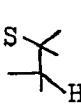
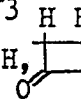
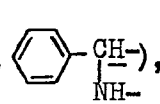
Punto de fusión: 230-233°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

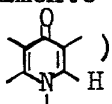
20 $\sqrt{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760 (β -lactama), 1660 ancha (amida,
max. cetona), 1600 (carboxilato, anillo aromático).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

25 δ : 1,50 (6H, ) , 3,54 (3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 3,98 (1H,

) , 5,40 (2H, ) , 6,06 (1H, ) ,

aproximadamente 7,4 (6H, anillo aromático),

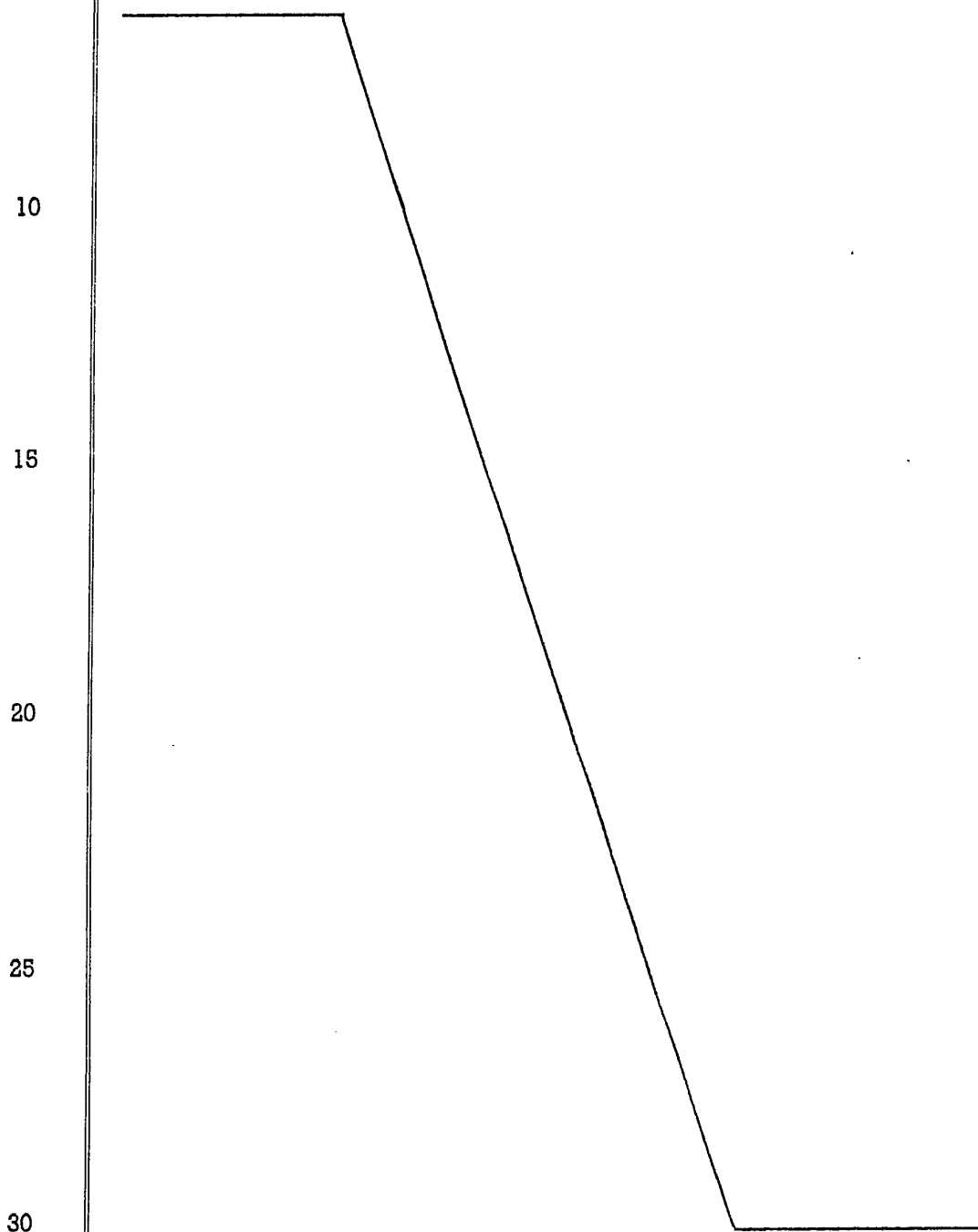
8,81 (1H, ) .

EJEMPLOS 3-20

30 Los compuestos de esta invención se prepararon haciendo reaccionar trihidrato de ampicilina y una cantidad



1 equimolecular de los derivados de ácido dihidropiridincarbo-
xílico según el método indicado en el Ejemplo 2. Los compues-
tos obtenidos, las sustancias reaccionantes, los rendimientos
5 (%) y los puntos de fusión de los productos deseados se en-
cuentran en la siguiente tabla.





-17-321

Ej. n.º	Producto deseado	Reactivo	Rendimiento(%)	Propiedades del producto	Punto de fusión (desc.) (°C)
3	α-(6-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6-metil-4-quinolon-3-carboxílico	60,0	crisales pulverulentos blancos	220-224
4	α-(1,6,7-trimetil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 1,6,7-trimetil-4-quinolon-3-carboxílico	36,4	crisales pulverulentos amarillos	182-188
5	α-(8-trifluormetil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 8-trifluormetil-4-quinolon-3-carboxílico	40,7	crisales pulverulentos blancos	206-210
6	α-(7-trifluormetil-1-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 7-trifluormetil-1-metil-4-quinolon-3-carboxílico	59,0	crisales pulverulentos blancos	220-223
7	α-(6-cloro-1-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6-cloro-1-metil-4-quinolon-3-carboxílico	62,0	crisales pulverulentos amarillo pálido	238-242
8	α-(8-cloro-1-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 8-cloro-1-metil-4-quinolon-3-carboxílico	57,3	crisales pulverulentos blancos	228-232
9	α-(6,7-dicloro-1-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6,7-dicloro-1-metil-4-quinolon-3-carboxílico	45,6	crisales pulverulentos blancos	247-254
10	α-(1-etil-6-nitro-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 1-etil-6-nitro-4-quinolon-3-carboxílico	91,0	crisales pulverulentos amarillos	236-240
11	α-(1-etil-7-nitro-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 1-etil-7-nitro-4-quinolon-3-carboxílico	91,3	crisales pulverulentos amarillos	260-268
12	α-(1,6-dimetil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 1,6-dimetil-4-quinolon-3-carboxílico	73,6	crisales pulverulentos blancos	224-226
13	α-(6-etoxi-1-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6-etoxi-1-metil-4-quinolon-3-carboxílico	65,0	crisales pulverulentos blancos	215-218
14	α-(1-etil-6-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 1-etil-6-metil-4-quinolon-3-carboxílico	83,3	crisales pulverulentos blancos	223-228
15	α-(1-etil-7-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 1-etil-7-metil-4-quinolon-3-carboxílico	80,0	crisales pulverulentos blancos	214-221
16	α-(6-acetil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6-acetil-4-quinolon-3-carboxílico	56,5	crisales pulverulentos amarillos	215-220

1

5

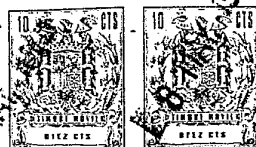
10

15

20

25

30



	Ej. nº	Producto deseado	Reactivo	Rendimiento(%)
1	3	α -(6-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina sódica	ácido 6-metil-4-quinolon-3-carboxílico	60,0
5	4	α -(1,6,7-trimetil-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina potásica	ácido 1,6,7-trimetil-4-quinolon-3-carboxílico	36,4
	5	α -(8-trifluormetil-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina sódica	ácido 8-trifluormetil-4-quinolon-3-carboxílico	40,7
10	6	α -(7-trifluormetil-1-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina sódica	ácido 7-trifluormetil-1-metil-4-quinolon-3-carboxílico	59,0
	7	α -(6-cloro-1-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina sódica	ácido 6-cloro-1-metil-4-quinolon-3-carboxílico	62,0
	8	α -(8-cloro-1-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina sódica	ácido 8-cloro-1-metil-4-quinolon-3-carboxílico	57,3
15	9	α -(6,7-dicloro-1-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina sódica	ácido 6,7-dicloro-1-metil-4-quinolon-3-carboxílico	45,6
	10	α -(1-etil-6-nitro-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina potásica	ácido 1-etil-6-nitro-4-quinolon-3-carboxílico	91,0
20	11	α -(1-etil-7-nitro-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina potásica	ácido 1-etil-7-nitro-4-quinolon-3-carboxílico	91,3
	12	α -(1,6-dimetil-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina sódica	ácido 1,6-dimetil-4-quinolon-3-carboxílico	73,6
	13	α -(6-etoxi-1-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina sódica	ácido 6-etoxi-1-metil-4-quinolon-3-carboxílico	65,0
25	14	α -(1-etil-6-metiltio-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina potásica	ácido 1-etil-6-metiltio-4-quinolon-3-carboxílico	83,3
	15	α -(1-etil-7-metiltio-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina potásica	ácido 1-etil-7-metiltio-4-quinolon-3-carboxílico	80,0
30	16	α -(6-acetil-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina sódica	ácido 6-acetil-4-quinolon-3-carboxílico	56,5



<u>Reactivo</u>	<u>Rendi- miento(%)</u>	<u>Propiedades del producto</u>	<u>Punto de fusión (desc.) (OC)</u>
o 6-metil-4-quinolon-3-oxílico	60,0	crisales pulverulentos blancos	220-224
o 1,6,7-trimetil-4-quin-3-carboxílico	36,4	crisales pulverulentos amarillos	182-188
o 8-trifluormetil-4-quin-3-carboxílico	40,7	crisales pulverulentos blancos	206-210
o 7-trifluormetil-1-metil-4-quinolon-3-carboxílico	59,0	crisales pulverulentos blancos	220-223
o 6-cloro-1-metil-4-quin-3-carboxílico	62,0	crisales pulverulentos amarillo pálido	238-242
o 8-cloro-1-metil-4-quin-3-carboxílico	57,3	crisales pulverulentos blancos	228-232
o 6,7-dicloro-1-metil-4-quinolon-3-carboxílico	45,6	crisales pulverulentos blancos	247-254
o 1-etil-6-nitro-4-quin-3-carboxílico	91,0	crisales pulverulentos amarillos	236-240
o 1-etil-7-nitro-4-quin-3-carboxílico	91,3	crisales pulverulentos amarillos	260-268
o 1,6-dimetil-4-quinolon-3-carboxílico	73,6	crisales pulverulentos blancos	224-226
o 6-etoxi-1-metil-4-quin-3-carboxílico	65,0	crisales pulverulentos blancos	215-218
o 1-etil-6-metiltio-4-quin-3-carboxílico	83,3	crisales pulverulentos blancos	223-228
o 1-etil-7-metiltio-4-quin-3-carboxílico	80,0	crisales pulverulentos blancos	214-221
o 6-acetil-4-quinolon-3-carboxílico	56,5	crisales pulverulentos amarillos	215-220



Ej. nº	Producto deseado	Reactivo	Rendimiento (%)	Propiedades del producto	Punto de fusión (desc.) (°C)
17	α-(6-acetilamino-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6-acetilamino-4-quinolon-3-carboxílico	32,3	crisales pulveru lentos amarillo pálido	240-245
18	α-(6-acetilamino-1-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6-acetilamino-1-metil-4-quinolon-3-carboxílico	87,5	crisales pulveru lentos blancos	220-224
19	α-(etil-7-metilsulfonil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 1-etil-7-metilsulfonil-4-quinolon-3-carboxílico	91,0	crisales pulveru lentos blancos	212-215
20	α-(4-oxo-4H-pirido [1,2-a]rimidin-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 4-oxo-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-3-carboxílico	62,4	crisales pulveru lentos blancos	215-218

1

5

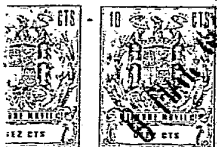
10

15

20

25

30



<u>Reactivo</u>	<u>Rendi- miento (%)</u>	<u>Propiedades del producto</u>	<u>Punto de fusión (desc.) (°C)</u>
to 6-acetilamino-4- olon-3-carboxílico	32,3	cris <u>tales pulveru</u> lentos amarillo pálido	240-245
to 6-acetilamino-1- l-4-quinolon-3-car ílico	87,5	cris <u>tales pulveru</u> lentos blancos	220-224
to 1-etil-7-metilsul l-4-quinolon-3-car- ílico	91,0	cris <u>tales pulveru</u> lentos blancos	212-215
to 4-oxo-4H-pirido 2-a]pirimidin-3-car ílico	62,4	cris <u>tales pulveru</u> lentos blancos	215-218



1

EJEMPLO 21

En 40 ml de hexametilfosforamida se suspenden 1,09g de ácido 1-etil-4-quinolon-3-carboxílico y después se añaden a la suspensión 0,73 ml de trietilamina. La solución así preparada se enfría a 0-5°C, se añaden a la solución gota a gota y agitando 5 ml de diclorometano conteniendo 0,5 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante una hora a la misma temperatura. Después de agregar al producto de reacción transparente así obtenido la solución de sal de trietilamina de ampicilina preparada empleando 2,0 g de trihidrato de ampicilina por el método del Ejemplo 1, a temperaturas inferiores a 5°C, se retira el baño refrigerante y la mezcla se agita durante dos horas a la temperatura ambiente.

5

10

15

20

Después de añadir al producto de reacción 30 ml de triclorometano y luego 80 ml de agua de hielo, se añade a la mezcla con agitación ácido clorhídrico al 10 % y la fase acuosa así formada se ajusta a pH 2. Después de sacudir la mezcla suficientemente, se recupera la fase de diclorometano formada y se lava tres veces con 20 ml de agua fría cada vez. El producto se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a baja temperatura bajo presión reducida.

25

30

El residuo oleoso así formado se disuelve en 30 ml de acetato de etilo y después, agitando la solución, se añade gota a gota una solución n-butanólica de 2-hexanoato sódico al 30 % hasta que cesa la formación de cristales blancos. Después los cristales formados se recuperan por filtración, se lavan con acetato de etilo y luego con éter y se secan para dar 1,90 g de cristales pulverulentos blancos de D- α -(1-etil-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina sódica.

Rendimiento: 67,2 %



1

Punto de fusión: 220-222°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{KBr max}} \text{ cm}^{-1}$: 1760 (β -lactama), 1660 ancha (amida, cetona), 1600 (carboxilato, anillo aromático).

5

Espectro de resonancia magnética nuclear:

(D₆-DMSO)

δ : 1,36 (3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$), 1,52 (6H, S-CH_3), 3,98

10

(1H, S-CH_2), 4,51 (2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$), 5,40 (2H, H-N), 6,08 (1H, CH-NH), 7,35-7,65 (6H, anillo aromático H), 8,90 (1H, H-N).

EJEMPLO 22

15

A una suspensión de 1,19 g de ácido 7-cloro-1-metil-4-quinolon-3-carboxílico en 75 ml de hexametilfosforamida se añaden 0,73 ml de trietilamina y la mezcla se agita durante unos 30 minutos. La suspensión se enfría a 0-5°C, se añaden gota a gota y agitando 5 ml de diclorometano conteniendo 0,5 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita de nuevo durante una hora a la misma temperatura.

20

Después de añadir gota a gota al producto de reacción la solución de sal de trimetilamina de ampicilina preparada utilizando 2,0 g de trihidrato de ampicilina, por el método indicado en el Ejemplo 1, a 0-3°C, se retira el baño refrigerante y la mezcla se agita durante una hora a la temperatura ambiente.

25

La materia insoluble se separa por filtración y se lava con 5 ml de diclorometano. El diclorometano usado para el lavado se combina con el filtrado obtenido antes y,

30



1 después de añadir a la mezcla 50 ml de diclorometano y lue-
 go 150 ml de agua de hielo, se añaden gota a gota y agitan-
 do ácido clorhídrico al 10 % y la fase acuosa formada se
 5 ajusta a pH 2. Después de sacudir suficientemente, la fase
 de diclorometano formada se recupera y lava tres veces con
 30,0 ml de agua fría cada vez. El producto se seca sobre
 sulfato magnésico anhidro y se concentra a baja temperatura
 bajo presión reducida. El residuo oleoso se disuelve con 30ml
 10 de acetato de etilo y a la solución se añade gota a gota una
 solución n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 % has-
 ta que cesa la formación de cristales blancos.

Los cristales así formados se recuperan por fil-
 tración, se lavan con acetato de etilo y después con éter y
 se secan para dar 1,6 g de cristales pulverulentos blancos
 15 de D- α -(7-cloro-1-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpe-
 nicilina sódica.

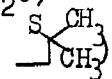


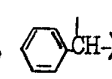

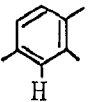
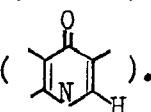
Rendimiento: 54,6 %

Punto de fusión: 240-243°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

20 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1760 (β -lactama), 1640 ancha (amida,
 cetona), 1595 (carboxilato, anillo aro-
 mático).

Espectro de resonancia magnética nuclear:

(D₆-DMSO + D₂O)
 25 δ : 1,43 (6H, )
 3,85 (3H, CH₃-N<), 4,00
 (1H, )
 5,39 (2H, )
 5,81 (1H, )
 7,42 (5H, )
 7,76 (1H, )
 8,65
 30 ().



1

EJEMPLO 23

5

En una mezcla de 25 ml de hexametilfosforamida y 25 ml de diclorometano se suspenden 1,26 g de ácido 1-etil-7-cloro-4-quinolon-3-carboxílico y, después de añadir a la suspensión 0,73 ml de trietilamina, la mezcla se agita durante unos 30 minutos. La suspensión se enfría a 0-5°C y, después de añadir gota a gota y agitando a la suspensión 5 ml de diclorometano conteniendo 0,5 ml de clorocarbonato de etilo, la mezcla se agita durante una hora más a la misma temperatura.

10

15

20

25

30

Después de agregar gota a gota al producto de reacción así obtenido la solución de sal de trietilamina de ampicilina preparada usando 2,0 g de trihidrato de ampicilina, por el método indicado en el Ejemplo 1, a 0-3°C, se retira el baño refrigerante y la mezcla se agita de nuevo durante tres horas a la temperatura ambiente. La materia insoluble se separa por filtración y se lava con 5 ml de diclorometano. El diclorometano usado para lavar se combina con el filtrado obtenido antes y, después de añadir 30 ml de diclorometano y luego 50 ml de agua de hielo, se añade gota a gota y agitando a la solución ácido clorhídrico al 10 %, ajustando la fase acuosa formada a pH 2. Después de sacudir suficientemente, la fase de diclorometano así formada se recupera y se lava tres veces con 20 ml de agua fría cada vez. El producto se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después se concentra a baja temperatura bajo presión reducida. El residuo oleoso se disuelve en 30 ml de acetato de etilo y después se añade gota a gota a la solución otra solución n-butanolica de 2-etilhexanoato sódico al 30 % hasta que cesa la formación de cristales blancos.



1
5
10
15
20
25
30

Los cristales así obtenidos se recuperan por fil-
tración, se lavan con acetato de etilo y después con éter
y se secan para dar 1,85 g de cristales pulverulentos blan-
cos de D- α -(1-etil-7-cloro-4-quinolon-3-carbonilamino)ben-
cilpenicilina sódica.

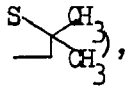




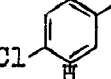

Rendimiento: 61,7 %

Punto de fusión: 235-242°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1} : 1765 (β -lactama), 1655 ancha (amida,
cetona), 1600 (carboxilato, anillo
aromático).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO)

δ : 1,38 (3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$), 1,45 (6H, )
3,90 (1H, )
4,44 (2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$), 5,35 (2H, )
5,98 (1H, )
7,35 (5H, )
8,00 (1H, )
8,84 (1H, )

EJEMPLO 24

A una suspensión de 1,28 g de ácido 7-trifluorme-
til-4-quinolon-3-carboxílico en 80 ml de diclorometano se
añaden 0,73 ml de trietilamina y, después de enfriar la so-
lución a temperaturas de -20° a -10°C, se añaden gota a go-
ta y agitando 5 ml de diclorometano conteniendo 0,5 ml de
clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante hora
y media a la misma temperatura. Después de añadir gota a gota
al producto de reacción la solución de sal de trietilamina
de amplicilina preparada usando 2,0 g de trihidrato de ampici-
lina, por el método indicado en el Ejemplo 1, entre -20° y
-15°C, se retira el baño refrigerante y la mezcla se agita



1 durante dos horas y media a la temperatura ambiente.

Tratando el producto de reacción de la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 1,32 g de cristales pulverulentos blancos de D- α -(7-trifluormetil-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina sódica.

Rendimiento: 43,6 %

Punto de fusión: 245-250°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

10 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1765 (β -lactama), 1740-1750 ancha (amida cetona), 1605 (carboxilato, anillo aromático).

EJEMPLO 25

15 A una suspensión de 1,16 g de ácido 6-etoxi-4-quinolon-3-carboxílico en 25 ml de hexametilfosforamida se añaden 0,73 ml de trietilamina y la mezcla se agita durante unos 30 minutos. Se enfría la suspensión a 0-5°C, se añaden gota a gota y agitando 5 ml de diclorometano conteniendo 0,5 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante una hora a la misma temperatura.

20 Después de agregar gota a gota a la mezcla de reacción la solución de sal de trietilamina de ampicilina preparada empleando 2,0 g de trihidrato de ampicilina, por el método indicado en el Ejemplo 1, a 0-3°C, se retira el baño refrigerante y la mezcla se agita durante una hora a la temperatura ambiente. Tratando el producto de reacción en la forma descrita en el Ejemplo 5, se obtienen 1,50 g de cristales pulverulentos blancos de D- α -(6-etoxi-4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina sódica.

30 Rendimiento: 51,6 %.

Punto de fusión: 205-211°C (desc.).



1

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1765 (β -lactama), 1670-1640 ancha (amida, cetona), 1605 (carboxilato, anillo aromático).

5

EJEMPLO 26

10

En 7 ml de diclorometano se suspenden 403 mg de trihidrato de ampicilina y 200 mg de sulfato magnésico anhidro y después se añaden a la suspensión 0,21 ml de trietilamina. Después de agitar la mezcla durante 20 minutos a la temperatura ambiente, se filtra el sulfato magnésico. El sulfato magnésico así filtrado se lava con una pequeña cantidad de diclorometano y el diclorometano usado para lavar se combina con el filtrado para dar una solución de sal de trietilamina de ampicilina.

15

En una mezcla de 6 ml de hexametilfosforamida, 4 ml de diclorometano y 10 ml de dioxano se suspenden 260 mg de ácido 6-metil-6,9-dihidro-9-oxoisotiazolo [4,3-f]quinolein-8-carboxílico y, después de agregar 0,14 ml de trietilamina, la mezcla se agita durante una hora aproximadamente.

20

25

30

La suspensión se enfría a 0-5°C y, después de añadir a la suspensión, gota a gota y agitando, 2 ml de diclorometano conteniendo 0,1 ml de clorocarbonato de etilo, la mezcla se agita durante una hora a la misma temperatura. Después de añadir gota a gota al producto de reacción la solución de sal de trietilamina de ampicilina preparada anteriormente, a 0-5°C, se retira el baño refrigerante y la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de agregar 30 ml de diclorometano, se separa por filtración la materia insoluble y se lava con una pequeña cantidad de diclorometano. El diclorometano usado para lavar se combina con



1 el filtrado y después de agregar 30 ml de agua de hielo, se
añade a la mezcla gota a gota y agitando ácido clorhídrico
al 10 % y la fase acuosa así formada se ajusta a pH 2.

5 Después de sacudir la mezcla suficientemente, la
fase de diclorometano así formada se recupera y lava tres
veces con 10 ml cada vez de agua fría. El producto se seca
sobre sulfato magnésico y se concentra a baja temperatura
bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 10 ml de
10 acetato de etilo y a la solución se añade otra solución n-bu-
tanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 % hasta que cesa la
formación de cristales blancos.

Los cristales se recuperan por filtración, se la-
van con acetato de etilo y después con éter y se secan para
15 dar 280 mg de cristales blancos pulverulentos de D- α -(6-me-
til-6,9-dihidro-9-oxoisotiazolo [4,3-f]quinolein-8-carbonil-
amino)bencilpenicilina sódica.

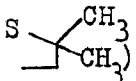

Rendimiento: 45,6 %


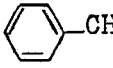
Punto de fusión: 235-242°C (desc.)

Espectro de absorción infrarrojo:

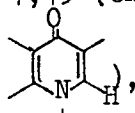
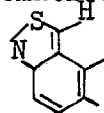
20)KBr cm^{-1} : 1770 (β -lactama), 1660 ancha (amida,
max cetona), 1600 ancha (carboxilato, anillo aromático).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO +
25 D_2O).

δ : 1,48 (6H, ) , 4,03 (1H, ) , 5,42 (2H,

) , 5,98 (1H, ) , aproximadamente

7,45 (6H, anillo aromático H), 8,60 (1H,

30 ) , 10,45 (1H, ) .



EJEMPLO 27

1 En 10 ml de hexametilfosforamida se suspenden
260 mg de ácido 6-metil-6,9 dihidro-9-oxotiazolo[5,4-f]quino-
leín-8-carboxílico y, después de añadir 0,14 ml de trietilami-
5 na, la mezcla se agita durante una hora aproximadamente.

La suspensión se enfría a 0-5°C, se añaden gota a
gota y agitando 2 ml de diclorometano conteniendo 0,1 ml de
clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante una ho-
ra a la misma temperatura. Después de agregar gota a gota al
10 producto de reacción la solución de sal de trietilamina de
ampicilina obtenida empleando 403 mg de trihidrato de ampi-
cilina, por el método indicado en el Ejemplo 26, a 0-5°C,
se retira el baño refrigerante y la mezcla se agita durante
15 2 horas a la temperatura ambiente. Después de añadir 30 ml
de diclorometano, la materia insoluble se separa por filtra-
ción y se lava con una pequeña cantidad de diclorometano. El
diclorometano usado para lavar se combina con el filtrado y,
después de añadir 30 ml de agua de hielo, se agrega a la mez-
cla gota a gota y agitando ácido clorhídrico al 10 % y la fa-
20 se acuosa así formada se ajusta a pH 2. Después de separar
por filtración una pequeña cantidad de precipitado, la fase
de diclorometano obtenida se recupera y lava tres veces con
10 ml de agua fría cada vez. El producto se seca sobre sulfa-
to magnésico anhidro y se concentra a baja temperatura bajo
25 presión reducida. El residuo se disuelve en 10 ml de acetato
de etilo y después se añade gota a gota una solución n-buta-
nólica de 2-metilhexanoato sódico al 30 % hasta que cesa la
formación de cristales blancos.

30 Los cristales así formados se recuperan por fil-
tración, se lavan con acetato de etilo y después con éter y



1 se secan dando 263 mg de cristales pulverulentos blancos de D- α -(6-metil-6,9-dihidro-9-oxotiazolo [5,4-f]quinolein-8-carbonilamino)bencilpenicilina sódica.

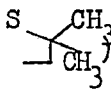




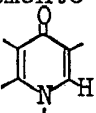
Rendimiento: 42,9 %

5 Punto de fusión: 258-260°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1765 (β -lactama), 1655 ancha (amida, cetona), 1610-1600 (carboxilato, anillo aromático).

10 Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

δ : 1,52 (6H, )^S, 4,02 (1H, )^S, 4,19 (3H, )^{CH₃-N<}), 5,42 (2H, )^N), 6,09 (1H, )^{CH-}), aproximadamente 7,40 (6H, anillo aromático H), 8,90 (1H, )^H).

15

EJEMPLO 28

En 20 ml de alcohol al 50 % se suspenden 300 mg de ácido 6-etil-3-metil-2,9-dioxo-2,3,6,9-tretahidrotiazolo [5,4-f]quinolein-8-carboxílico y después de añadir 0,6 ml de trietilamina a la suspensión, la mezcla se concentra a presión reducida para dar una sal de trietilamina pulverulenta blanca.

20

Después de suspender la sal de trietilamina así obtenida en 15 ml de hexametilfosforamida y añadir además gota a gota a la suspensión 0,2 ml de trietilamina, la mezcla se enfría a 0-5°C, se añaden gota a gota 2 ml de diclorometano conteniendo 0,1 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante 2 horas a la misma temperatura.

25

Después de agregar gota a gota al producto de reacción la solución de sal de trietilamina de ampicilina prepara-

30



1 da empleando 403 mg de trihidrato de ampicilina, por el método
 2 indicado en el Ejemplo 26, a 0-5°C, se retira el baño re-
 3 frigerante y la mezcla se agita durante 2 horas a la tempera-
 4 tura ambiente. Después de añadir 30 ml de diclorometano al
 5 producto, se separa la materia insoluble por filtración y el
 6 filtrado se trata por el mismo método del Ejemplo 26 para dar
 7 145 mg de cristales pulverulentos blancos de D-α-(6-etil-2,3,
 8 6,9-tetrahidro-3-metil-2,9-dioxotiazolo [5,4-f]quinolein-8-car-
 9 bonilamino)bencilpenicilina sódica.

10

Rendimiento: 22,0 %

Punto de fusión: 247-249°C (desc.).

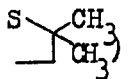
Espectro de absorción infrarrojo:

11)KBr
 12 max cm⁻¹: 1765 (β-lactama), 1650 ancha (amida,
 13 cetona), 1600 (carboxilato, anillo aro-
 14 mático).

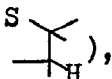
15

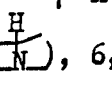
Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

δ: 1,23 (3H, CH₃-CH₂-N<), aproximadamente 7,4

(6H, anillo aromático H), 1,48 (6H, )

20

3,90 (1H, )

8,85 (1H, )

4,48 (2H, CH₃-CH₂-N<), 5,35 (2H, )

6,03 (1H, )

EJEMPLOS 29-47

25

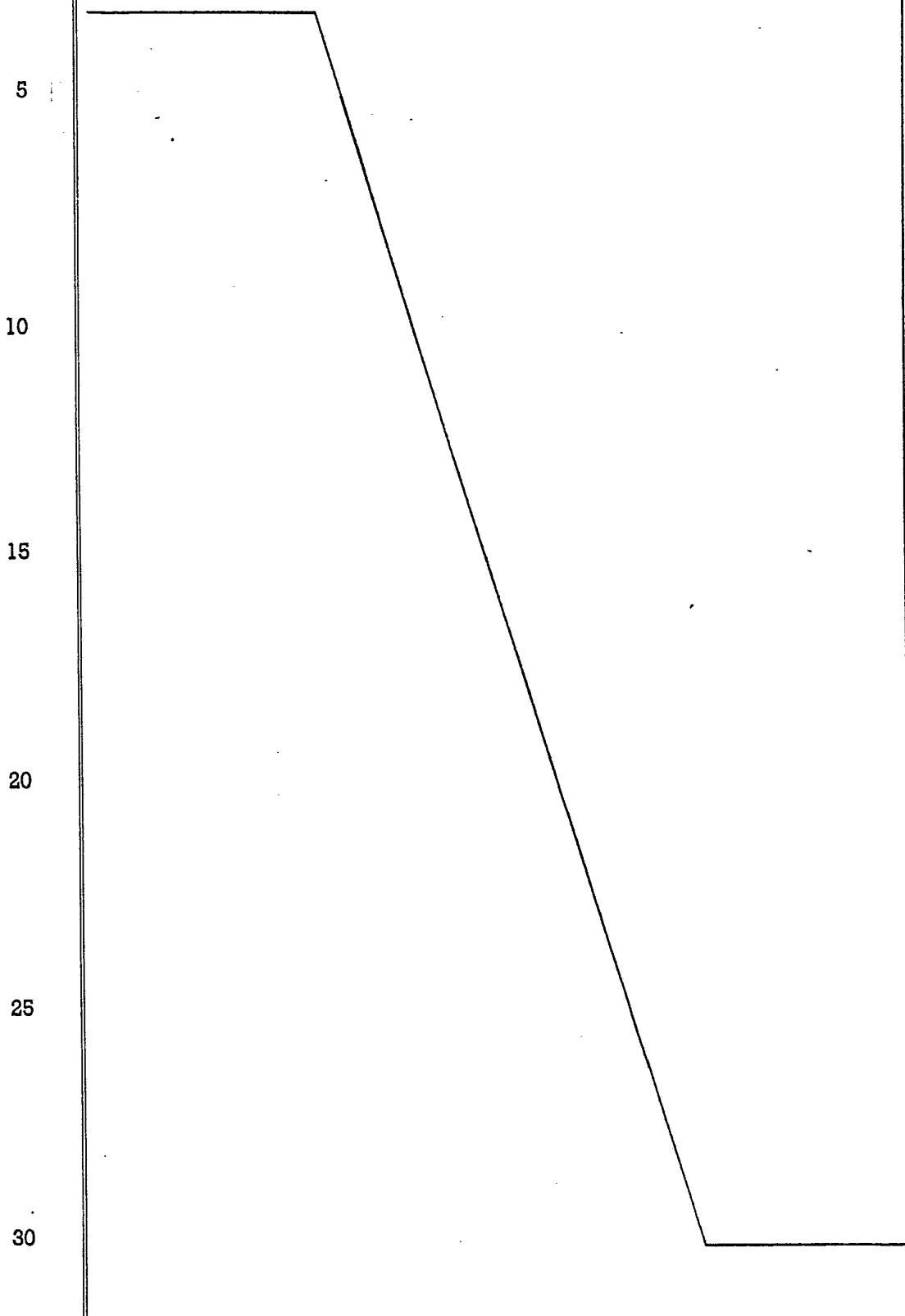
Los compuestos de esta invención se preparan ha-
 ciendo reaccionar trihidrato de ampicilina y una cantidad
 equimolecular de derivados de ácido dihidropiridincarboxílico
 por el mismo método del Ejemplo 2.

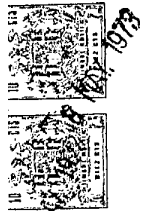
30

Los compuestos así obtenidos, las sustancias reac-
 cionantes empleadas en la reacción, los rendimientos (%) y



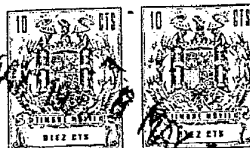
1 los puntos de fusión de los compuestos deseados están indica-
dos en la siguiente tabla.





- 31 -

Ej. n.º	Producto deseado	Reactivo	Rendimiento (%)	Propiedades del producto	Punto de fusión (desc.) (°C)
29	α -(7-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 7-metil-4-quinolon-3-carboxílico	59,7	crisales pulverulentos blancos	219-230
30	α -(7-acetil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 7-acetil-4-quinolon-3-carboxílico	68,0	crisales pulverulentos blancos	210-217
31	α -(7-nitro-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 7-nitro-4-quinolon-3-carboxílico	74,5	crisales pulverulentos pardos	270-277
32	α -(7-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 7-metil-4-quinolon-3-carboxílico	66,6	crisales pulverulentos blancos	245-248
33	α -(7-acetilamino-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 7-acetilamino-4-quinolon-3-carboxílico	41,0	crisales pulverulentos amarillos pálido	256-260
34	α -(6-etoxicarboniloxi-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6-etoxicarboniloxi-4-quinolon-3-carboxílico	76,3	crisales pulverulentos blancos	218-223
35	α -(6,7-dicloro-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6,7-dicloro-4-quinolon-3-carboxílico	73,5	crisales pulverulentos amarillos pálido	237-250
36	α -(1-oxo-2,4-dihidrobenzotriazol-2-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 1-oxo-1,4-dihidrobenzotriazol-2-carboxílico	67,4	crisales pulverulentos blancos	236-242
37	α -(4-oxo-1,4-dihidrobenzotriazol-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 4-oxo-1,4-dihidrobenzotriazol-3-carboxílico	63,5	crisales pulverulentos blancos	243-247
38	α -(1-acetil-8-oxo-2,3,5,8-tetrahidropirrol-2,3,5-quinolein-7-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 1-acetil-8-oxo-2,3,5,8-tetrahidropirrol-2,3,5-quinolein-7-carboxílico	62,4	crisales pulverulentos amarillos	258-263
39	α -(6-etil-9-oxo-6,9-dihidro-3,2-f-quinolein-8-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6-etil-9-oxo-6,9-dihidro-3,2-f-quinolein-8-carboxílico	43,6	crisales pulverulentos amarillos	235-238
40	α -(4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxílico	55,2	crisales pulverulentos pardos	237-243



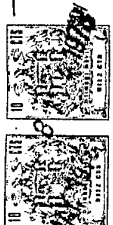
Ej. nº	Producto deseado	Reactivo	Remdimiento (%)	
1	29	α -(7-metil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 7-metil-4-quinolon-3-carboxílico	59,7
5	30	α -(7-acetil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 7-acetil-4-quinolon-3-carboxílico	68,0
	31	α -(7-nitro-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 7-nitro-4-quinolon-3-carboxílico	74,5
	32	α -(7-metiltio-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 7-metiltio-4-quinolon-3-carboxílico	66,6
10	33	α -(7-acetilamino-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 7-acetilamino-4-quinolon-3-carboxílico	41,0
	34	α -(6-etoxicarboniloxi-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6-etoxicarboniloxi-4-quinolon-3-carboxílico	76,3
15	35	α -(6,7-dicloro-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6,7-dicloro-4-quinolon-3-carboxílico	73,5
	36	α -(1-oxo-2,4-dihidrobenczo [f]quinolein-2-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 1-oxo-1,4-dihidrobenczo [f]quinolein-2-carboxílico	67,4
20	37	α -(4-oxo-1,4-dihidrobenczo [f]quinolein-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 4-oxo-1,4-dihidrobenczo [h]quinolein-3-carboxílico	63,5
	38	α -(1-acetil-8-oxo-2,3,5,8-tetrahidropirrólo [2,3-g]quinolein-7-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 1-acetil-8-oxo-2,3,5,8-tetrahidropirrólo [2,3 g]quinolein-7-carboxílico	62,4
25	39	α -(6-etil-9-oxo-6,9-dihidrofuro [3,2-f]quinolein-8-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6-etil-9-oxo-6,9-dihidrofuro [3,2-f]quinolein-8-carboxílico	43,6
	40	α -(4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxílico	55,2

30



-31- Pri

<u>Reactivo</u>	<u>Remdi- miento (%)</u>	<u>Propiedades del producto</u>	<u>Punto de fusión (desc.) (°C)</u>
7-metil-4-quinolon- oxílico	59,7	cristales pulve- rulentos blancos	219-230
7-acetil-4-quinolon- oxílico	68,0	cristales pulve- rulentos blancos	210-217
7-nitro-4-quinolon- oxílico	74,5	cristales pulveru lentos pardos	270-277
7-metiltio-4-quino- -carboxílico	66,6	cristales pulveru lentos blancos	245-248
7-acetilamino-4-qui- -3-carboxílico	41,0	cristales pulveru lentos amarillo pálido	256-260
6-etoxicarboniloxi- olon-3-carboxílico	76,3	cristales pulveru lentos blancos	218-223
6,7-dicloro-4-quino- -carboxílico	73,5	cristales pulveru lentos amarillo pálido	237-250
1-oxo-1,4-dihidrob ^e n- quinolein-2-carboxílico	67,4	cristales pulveru lentos blancos	236-242
4-oxo-1,4-dihidrob ^e n- quinolein-3-carboxílico	63,5	cristales pulveru lentos blancos	243-247
1-acetil-8-oxo-2,3,5,- rahidropirrolo [2,3 g]qui- n-7-carboxílico	62,4	cristales pulveru lentos amarillos	258-263
6-etil-9-oxo-6,9-dihi- ro [3,2-f]quinolein-8- xílico	43,6	cristales pulveru lentos amarillos	235-238
4-oxo-1,4-dihidro-1,5- ridin-3-carboxílico	55,2	cristales pulveru lentos pardos	237-243



Ej. nº	Producto deseado	Reactivo	Rendimiento (%)	Propiedades de producto	Punto de fusión (desc.) (°C)
41	α-(4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico	59,1	crisales pulverulentos blancos	211-218
42	α-(4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxílico	52,0	crisales pulverulentos pardo amarillos pálidos	219-225
43	α-(4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 4-quinolon-3-carboxílico	67,0	crisales pulverulentos blancos	221-226
44	α-(1,7-dimetil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 1,7-dimetil-4-quinolon-3-carboxílico	52,4	crisales pulverulentos blancos	236-242
45	α-(1-metil-6-metoxi-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 1-metil-6-metoxi-4-quinolon-3-carboxílico	54,3	crisales pulverulentos pardos	220-223
46	α-(6-metoxi-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6-metoxi-4-quinolon-3-carboxílico	58,2	crisales pulverulentos blancos	225-229
47	α-(7-metoxi-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 7-metoxi-4-quinolon-3-carboxílico	52,6	crisales pulverulentos blancos	210-217

1

5

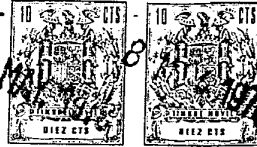
10

15

20

25

30



Ej. nº	Producto deseado	Reactivo	Rendimiento (%)
1			
41	α -(4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico	59,1
5			
42	α -(4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carbonilamino)encilpenicilina potásica	ácido 4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxílico	52,0
43	α -(4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 4-quinolon-3-carboxílico	67,0
10			
44	α -(1,7-dimetil-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 1,7-dimetil-4-quinolon-3-carboxílico	52,4
45	α -(1-metil-6-metoxi-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 1-metil-6-metoxi-4-quinolon-3-carboxílico	54,3
46	α -(6-metoxi-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 6-metoxi-4-quinolon-3-carboxílico	58,2
15			
47	α -(7-metoxi-4-quinolon-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica	ácido 7-metoxi-4-quinolon-3-carboxílico	52,6
20			
25			
30			



<u>Reactivo</u>	<u>Rendi- miento (%)</u>	<u>Propiedades de producto</u>	<u>Punto de fusión (desc.) (°C)</u>
do 4-oxo-1,4-dihidro- -naftiridin-3-carboxí o	59,1	cristales pulveru- lentos blancos	211-218
do 4-oxo-1,4-dihidro- -naftiridin-3-carboxí o	52,0	cristales pulveru- lentos pardo amari lentos pálidos	219-225
do 4-quinolon-3-car- ílico	67,0	cristales pulveru- lentos blancos	221-226
do 1,7-dimetil-4-quina- -3-carboxílico	52,4	cristales pulveru- lentos blancos	236-242
do 1-metil-6-metoxi-4- -nolon-3-carboxílico	54,3	cristales pulveru- lentos pardos	220-223
do 6-metoxi-4-quinolon- carboxílico	58,2	cristales pulveru- lentos blancos	225-229
do 7-metoxi-4-quinolon- carboxílico	52,6	cristales pulveru- lentos blancos	210-217



EJEMPLO 48

1 En 100 ml de diclorometano se suspenden 10 g de trihidrato de ampicilina y, después de añadir a la suspensión 3 g de sulfato magnésico anhidro, se agregan a la mezcla con agi
5 tación 8,75 ml de trietilamina. Una vez agitada la mezcla durante 5 minutos a la temperatura ambiente, el sulfato magnésico se separa por filtración y se lava con 5 ml de diclorometano. El diclorometano así utilizado se combina con el fil
10 trado antes obtenido para dar una solución de sal de trietilamina de ampicilina.

La solución se enfría a -20°C y después se añaden
alternativamente a la solución, entre -20 y -25°C , durante
un periodo de 30 minutos, 7,7 g de cloruro de ácido 7-dimetil-
15 amino-4-quinolon-3-carboxílico y 10 ml de solución en diclorometano de 3,5 ml de trietilamina. Después el producto de reac
ción se agita durante una hora a esa misma temperatura y se
concentra a baja temperatura bajo presión reducida.

El residuo se disuelve en 100 ml de agua de hie-
lo y después de añadir a la solución 100 ml de n-butanol y
20 100 ml de acetato de etilo y además añadir gota a gota y agitando ácido clorhídrico 6 N, la fase acuosa formada se ajusta a pH 3. La fase orgánica se recupera y lava dos veces con
50 ml de agua fría cada vez. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se añade a la misma
25 8 ml de una solución n-butanólica de 2-etilhexanoato potásico (conteniendo 25 milimoles de 2-etilhexanoato potásico por mililitro) y los cristales formados se recuperan por filtra
ción. Los cristales así obtenidos se lavan con acetato de etil
30 lo y después con éter y se secan para dar 10,5 g de cristales pulverulentos de color amarillo pálido de D- α -(7-dimetilamino-



1 4-quinolon-3-carbonilamino) bencilpenicilina potásica.

Rendimiento: 70,3 %

Punto de fusión: 244-249°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

5 $\nu_{\text{KBr max}} \text{ cm}^{-1}$: 1760 (β -lactama), 1660 ancha (amida, cetona), 1600 (carboxilato).

EJEMPLO 49

10 Después de agitar durante una hora a la temperatura ambiente una mezcla de 13,8 g de trihidrato de ampicilina, 10,2 g de sulfato magnésico anhidro, 7,15 ml de trietilamina y 240 ml de diclorometano, se separa el sulfato magnésico por filtración para dar una solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina.

15 En 100 ml de hexametapol se disuelven 5,2 g de ácido N-metil-2-piridon-3-carboxílico y después se añaden a la solución 4,76 ml de trietilamina. Después de haber agregado gota a gota a la solución 50 ml de solución en diclorometano de 3,06 ml de clorocarbonato de etilo a 0-5°C, la mezcla se agita durante 40 minutos a la misma temperatura.
20 Después la solución de diclorometano de sal de trietilamina de ampicilina preparada en la etapa anterior se agrega gota a gota a la solución a 0-5°C y la mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente.

25 Después de agregar al producto de reacción 200 ml de diclorometano y 200 ml de agua de hielo y acidular la mezcla con ácido clorhídrico diluido, se recupera la fase de diclorometano así formada. La fase de diclorometano así obtenida se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después se destila el disolvente bajo presión reducida.
30 El residuo se disuelve en 150 ml de acetato de etilo



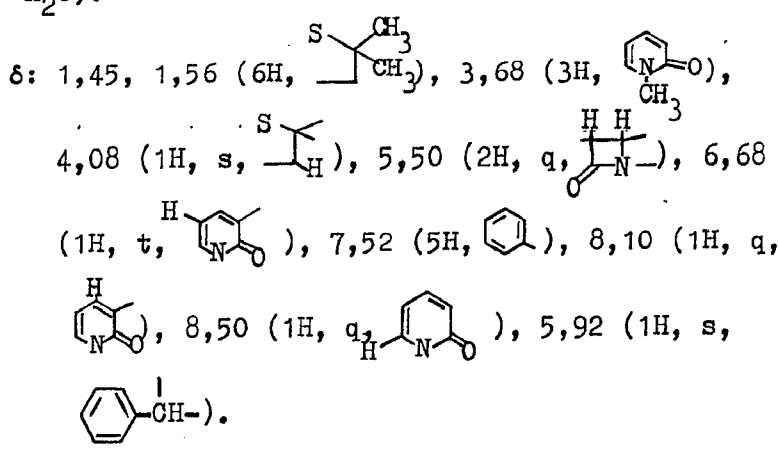
1 y después se añade a la solución otra solución n-butanólica
 de etilhexanoato sódico al 30 % con lo que se forma un preci-
 pitado. Este último se recupera por filtración y se repreci-
 5 pita de metanol-éter para dar 4,4 g de un polvo blanco de α-
 (N-metil-2-piridon-3-carbonilamino)bencilpenicilina sódica.

Punto de fusión: 201-208°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

1) KBr_{max} cm^{-1} : 3440 (NH,OH), 1765 (β -lactama), 1655
 (amida, cetona), 1600 (carboxilato).

10 Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO
 + H_2O):



20 EJEMPLO 50

Después de agitar una mezcla de 806 mg de trihi-
 drato de ampicilina, 600 mg de sulfato magnésico, 0,42 ml de
 trietilamina y 14 ml de diclorometano, durante una hora a la
 temperatura ambiente, se filtra el sulfato magnésico para dar
 25 la solución en diclorometano de sal de trietilamina de ampici-
 lina.

A una solución preparada agregando 0,28 ml de
 trietilamina a 5 ml de solución en hexametapol de 278 mg de
 ácido 2-hidroxinicotínico, se añaden gota a gota 5 ml de una
 30 solución en diclorometano de 0,18 ml de clorocarbonato de eti



1 lo a 0-5°C y la mezcla se agita durante una hora a la misma temperatura.

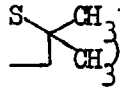
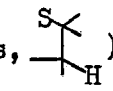

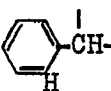




5 A la solución se añade gota a gota la solución en dicloroetano de la sal de trietilamina de ampicilina preparada en la etapa antes descrita, a 0-5°C y la mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. Tratando la mezcla como en el Ejemplo 49 y reprecipitando de metanol-éter, se obtienen 450 mg de un polvo blanco de α-(2-hidroxicotinoilamino)bencilpenicilina sódica.

10 Punto de fusión: 217-223°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

15 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3430 (OH, NH), 1765 (β-lactama), 1660 (amida, cetona), 1600 (carboxilato).

20 Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO + D₂O):

δ: 1,45, 1,56 (6H, ) , 4,08 (1H, s, ) ,
5,50 (2H, q, ) , 5,94 (1H, s, ) , 7,52
(6H,  + ) , 8,05 (1H, q, ) , 8,60
(1H, q, ) .

EJEMPLO 51

25 A 14 ml de diclorometano se añaden 806 mg de trihidrato de ampicilina, 600 mg de sulfato magnésico y 0,42 ml de trietilamina y, después de agitar la mezcla durante una hora aproximadamente, a la temperatura ambiente, se separa el sulfato magnésico por filtración para dar la solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina.

30 En 20 ml de hexametapol se suspenden 278 mg de ácido 4-hidroxicotínico y, después de añadir a la suspen-



1 sión 0,28 ml de trietilamina, la mezcla se agita durante 30
 minutos a la temperatura ambiente. La solución transparente
 así obtenida se enfría a 0-5°C con agua de hielo, se añaden
 5 gota a gota a la solución 5 ml de solución en diclorometano
 de 0,18 ml de clorocarbonato de etilo, y la mezcla se agita
 durante una hora a la misma temperatura.

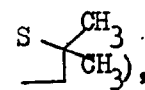
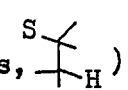
A la solución así preparada se añade gota a gota
 la solución en diclorometano de la sal de trietilamina de am
 picilina preparada en la etapa antes mencionada, a 0-5°C y
 10 la mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente.
 Tratando el producto de reacción como en el Ejemplo 49 y re-
 precipitando de metanol-éter, se obtienen 200 mg de un polvo
 amarillo pálido de α-(4-hidroxicoliniloilamino)encilpenici-
 lina sódica.



15 Punto de fusión: 227-230°C (desc.).



Espectro de absorción infrarrojo:

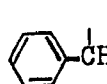

ν_{max} KBr cm⁻¹: 3430 (NH,OH), 1765 (β-lactama), 1660
 (amida, cetona), 1600 (carboxilato).

20 Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO
 + D₂O):

δ: 1,42, 1,52 (6H, , 4,00 (1H, s, ),

5,42 (2H, q, , 7,11 (1H, d, ), 7,40

25 (5H, , 8,06 (1H, d, , 5,80 (1H, s,

, 6,65 (1H, q, ).

EJEMPLO 52

30 Una mezcla de 806 mg de trihidrato de ampicili-
 na, 600 mg de sulfato magnésico, 0,42 ml de trietilamina y
 14 ml de diclorometano se agita durante una hora a la tempe-



1 ratura ambiente y después se separa por filtración el sulfa-
to magnésico para dar una solución en diclorometano de la sal
de trietilamina de ampicilina.

5 En 15 ml de hexametapol se disuelven 278 mg de
ácido 6-hidroxipicolínico y, después de añadir a la solución
0,28 ml de trietilamina, la mezcla se enfría a 0-5°C. Después
se añaden a la mezcla 5 ml de una solución en diclorometano
de 0,18 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla resultante
10 se agita durante una hora a la misma temperatura. A la solu-
ción se añade gota a gota la solución en diclorometano de
la sal de trietilamina de ampicilina preparada en la etapa
anterior, a 0-5°C y la mezcla se agita durante 3 horas a la
temperatura ambiente.

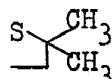
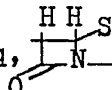
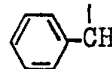
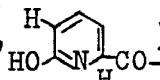
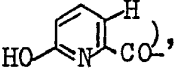


15 Tratando la mezcla de reacción como en el Ejemplo
49 y después reprecipitando de metanol-éter, se obtienen
600 mg de un polvo amarillo pálido de α-(6-hidroxipicolinoil-
amino)bencilpenicilina sódica.

Punto de fusión: 225-228°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

20) KBr cm⁻¹: 3430 (NH,OH), 1765 (β-lactama), 1640
max (amida, cetona), 1595 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO +
D₂O):

25 δ: 1,44, 1,55 (6H, ) , 5,43 (2H, q, ) ,
5,90 (1H, s, ) , 6,65 (1H, q, ) ,
7,15 (1H, q, ) , 7,44 (6H, ) + 



1

EJEMPLO 53

5

Una mezcla de 1,45 g de trihidrato de ampicilina, 1,1 g de sulfato magnésico, 1,0 ml de trietilamina y 20 ml de diclorometano se agita durante una hora a la temperatura ambiente y después el sulfato magnésico se separa por filtración para dar una solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina.

10

En una mezcla de 5 ml de hexametapol y 5 ml de diclorometano se disuelven 500 mg de ácido 5-hidroxicicolínico y, después de añadir a la solución 0,52 ml de trietilamina, la mezcla se enfría a 0-5°C. A la solución se agregan 0,34 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante 30 minutos a la misma temperatura.

15

A la solución así preparada se añade gota a gota, a 0-5°C, la solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina preparada en la etapa anterior y, después de agitar la mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente, se deja en reposo durante la noche. Tratando la mezcla de reacción como en el Ejemplo 49 y reprecipitando de metanol-éter, se obtienen 320 mg de un polvo amarillo pálido de α -(5-hidroxicicolinoilamino)bencilpenicilina sódica.

20

Punto de fusión: 205-210°C (desc.).

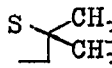



Espectro de absorción infrarrojo:

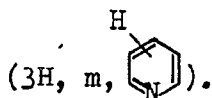
25

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400 (NH,OH), 1760 (β -lactama), 1650 (amida, cetona), 1600 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO + D₂O):

30

δ : 1,46, 1,55 (6H, )^S, 5,44 (2H, q, )^{H H}, 5,95 (1H, s, )^{CH-}), 7,41 (5H, )⁶), 7,80



EJEMPLO 54

5

Una mezcla de 2,0 g de trihidrato de ampicilina, 1,5 g de sulfato magnésico, 1,05 ml de trietilamina y 30 ml de diclorometano se agita a la temperatura ambiente durante una hora y después se filtra el sulfato magnésico para dar una solución en diclorometano de sal de trietilamina de ampicilina.

10

En una mezcla de 25 ml de diclorometano y 10 ml de hexametapol se disuelven 697 mg de ácido 6-hidroxinicotínico y, después de añadir a la solución 0,72 ml de trietilamina, la mezcla se enfría a -10°C . Después se añaden gota a gota a la solución 0,48 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante hora y media a -10°C .

15

A la solución así preparada se añade la solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina preparada en la etapa anterior y, después de agitar la mezcla durante una hora a -10°C , se deja en reposo durante la noche a 2°C . Una vez agregada a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de cloruro sódico, la mezcla se acidula con ácido clorhídrico. La fase de diclorometano así formada se recupera, se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se separa por destilación a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y a la solución se añade una solución butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 %, con lo que se forma un precipitado. Recuperando el precipitado por filtración, se obtienen 1,0 g de un polvo blanco de α -(6-hidroxinicotinoilamino)encilpenicilina sódica.

20

25

30

Punto de fusión: $229-235^{\circ}\text{C}$ (desc.).

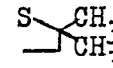
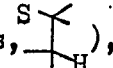
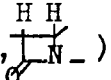
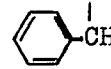
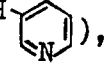
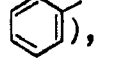
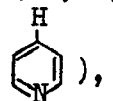
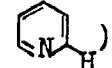


1
5
10
15
20
25
30

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (NH,OH), 1760 (β -lactama), 1650 (amida, cetona), 1600 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear ($\text{D}_6\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$):

δ : 1,42, 1,50 (6H, )₃, 4,00 (1H, s, )₃),
5,40 (2H, )₂), 5,80 (1H, s, )₁-), 6,48 (1H, d, )₁), 7,40 (5H, )₅), 8,00 (1H, q, )₁), 8,16 (1H, d, )₁).

EJEMPLO 55

Una mezcla de 930 mg de trihidrato de ampicilina, 0,5 ml de trietilamina, 700 mg de sulfato magnésico y 15 ml de diclorometano se agita durante una hora a la temperatura ambiente y después se filtra el sulfato magnésico para dar una solución en diclorometano de sal de trietilamina de ampicilina.

En una mezcla de 5 ml de hexametapol y 5 ml de diclorometano se disuelven 320 mg de ácido 2-hidroxi-isonicotínico y, después de añadir a la solución 0,32 ml de trietilamina, la mezcla se enfría a 0-5°C. Después de añadir también a la solución 0,22 ml de clorocarbonato de etilo, la mezcla se agita durante una hora.

A la solución así preparada se añade gota a gota la solución en clorometano de sal de trietilamina de ampicilina, a 0-5°C y la mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. Tratando la mezcla de reacción como en el Ejemplo 49 y reprecipitando de metanol-éter, se obtienen 210 mg de un polvo blanco de α -(2-hidroxi-isonicotinoilamino)bencil-



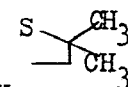
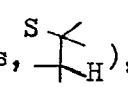
1 penicilina sódica.

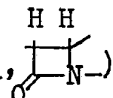
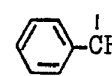
Punto de fusión: 205-210°C (desc.)

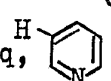
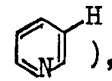
Espectro de absorción infrarrojo:



5)KBr cm⁻¹: 3350 (NH,OH), 1770 (β-lactama), 1650
max (amida, cetona), 1610 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO + D₂O):

10 δ: 1,47, 1,52 (6H, ) , 4,16 (1H, s, ) ,

5,56 (2H, q, ) , 5,89 (1H, s, ) , 6,88

(1H, q, ) , 7,08 (1H, d, ) , 7,61 (6H,

 + ).

EJEMPLO 56

15 En 60 ml de diclorometano se suspenden 4,03 g de trihidrato de ampicilina, se agregan a la solución 2,1 ml de trietilamina y 4,0 g de sulfato magnésico y la mezcla se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Separando por filtración el sulfato magnésico, se obtiene una solución
20 en diclorometano de sal de trietilamina de ampicilina,

25 En una mezcla de 30 ml de hexametapol y 30 ml de diclorometano se disuelven 2,15 g de ácido 2-hidroxi-5-fenilnicotínico, después se añaden a la solución 1,45 ml de trietilamina y la mezcla se enfría a -15°C. A continuación se añaden a la solución 0,95 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante hora y media entre -10 y -15°C.

30 A la solución así preparada se añade lentamente la solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina, a temperaturas inferiores a -10°C, la mezcla se agita durante una hora a la misma temperatura y después se deja en



1 reposo durante la noche a temperaturas inferiores a -10°C.

La mezcla de reacción se combina con agua y después se añade ácido fosfórico al 42 % para ajustar el pH a 2 y a continuación se recupera la fase de diclorometano formada. Tratando la mezcla como en el Ejemplo 49, se obtienen 3,5 g de un polvo blanco de α-(2-hidroxi-5-fenilnicotinoil-amino)bencilpenicilina sódica.

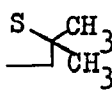
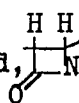






Punto de fusión: 234-237°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

10)KBr cm⁻¹: 3400 ancha (NH, OH), 1770 (β-lactama),
max 1670(amida), 1600 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear

(D₆-DMSO + D₂O):

15 δ: 1,5 (6H, d, )
(2H, d, )
)
, 3,96 (1H, s, )
, 5,40
(1H, s, )
, 7,45 (5H, )
, 8,15 (1H, d, )
, 8,65 (1H, d, )

EJEMPLO 57

20 Una mezcla de 4 g de trihidrato de ampicilina, 2 g de sulfato magnésico anhidro, 2,4 ml de trietilamina y 50 ml de diclorometano se agita durante una hora a la temperatura ambiente y después se filtra el sulfato magnésico para dar una solución en diclorometano de la sal de trietilamina de
25 ampicilina.

La solución así preparada se enfría a -20°C y, después de añadir a la misma 2,7 g de cloruro de 4-hidroxinicotinoilo y 2,4 ml de trietilamina, la mezcla se agita durante 2 horas a la misma temperatura y se deja en reposo durante
30 la noche a -20°C.



1973

1 El diclorometano se separa de la mezcla de reac-
ción por destilación a presión reducida y el residuo se di-
suelve en 50 ml de agua fría. Después se añade una capa de
40 ml de acetato de etilo y 10 ml de n-butanol a la solución
5 y el sistema se ajusta a pH 3,0 por adición de ácido clorhí-
drico diluído, con lo que se forma un precipitado. Después
de agitar bien el sistema, el precipitado se recupera por
filtración, se seca sobre pentóxido de fósforo y se disuel-
ve en 100 ml de metanol. Cuando se añade a la solución otra
10 solución n-butanólica de 2-etilhexanoato potásico al 30 % y
después 200 ml de éter, se forman unos cristales. Los cris-
tales se recuperan por filtración dando 3,5 g de cristales
blancos de α -(4-hidroxinicotinoilamino)bencilpenicilina po-
tásica.

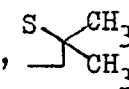
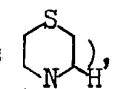


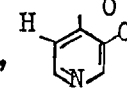



15 Punto de fusión: 243-247°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\sqrt{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3250, 3430 (OH, NH), 1780 (β -lactama),
max 1660 (amida), 1600 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear

20 (D_6 -DMSO + D_2O):

δ : 1,43, 1,54 (6H, ) , 4,00 (1H, s, ) ,
5,43 (2H, q, ) , 5,98 (1H, s, ) , 6,57
(1H, d, ) , 7,48 (5H, ) , 7,92 (1H,
25 d, ) , 8,57 (1H, s, ) .

EJEMPLO 58

30 Una mezcla de 8,0 g de trihidrato de ampicilina,
6 g de sulfato magnésico anhidro, 4,2 ml de trietilamina y



1 120 ml de diclorometano se agita durante una hora a la temperatura ambiente y después se filtra el sulfato magnésico para dar una solución en diclorometano de sal de trietilamina de ampicilina.

5 En una mezcla de 150 ml de hexametapol y 50 ml de diclorometano se suspenden 3,1 g de ácido 2,6-dihidroxi-isonicotínico y después se disuelven en la suspensión, calentando, 2,85 ml de trietilamina. A continuación se añaden gota a gota a la solución a -20°C , 1,9 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante una hora.

10 A la solución así preparada se añade gota a gota la solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina preparada en la etapa anterior, entre -20° y -10°C y, después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se deja en reposo durante la noche a 5°C .

15 La mezcla de reacción se ajusta a pH 2,0 por adición de ácido fosfórico diluído y después se recupera la fase de diclorometano formada. Esta última se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el diclorometano se separa por destilación a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se añade a la solución otra solución n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 %, con lo que se forma un precipitado. El precipitado se recupera por filtración dando 4,2 g de α -(2,6-dihidroxi-isonicotinoilamino)encilpenicilina disódica.

20 Punto de fusión: superior a 300°C

Espectro de absorción infrarrojo:

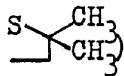

25 $\nu_{\text{KBr max}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (OH, NH), 1765 (β -lactama), 1660 (amida), 1610 (carboxilato).

30

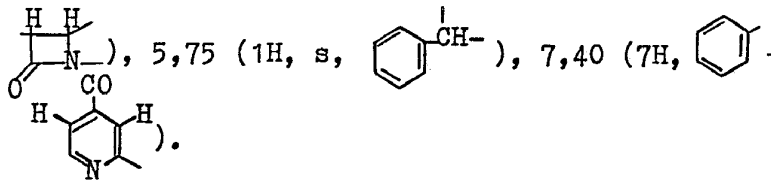


1

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₂O):

δ: 1,43 (6H, ) , 4,16 (1H, ) , 5,47 (2H,

5



EJEMPLO 59

10

Una mezcla de 4 g de trihidrato de ampicilina, 2 g de sulfato magnésico anhidro, 2,4 ml de trietilamina y 50 ml de diclorometano se agita a la temperatura ambiente durante una hora y después se filtra el sulfato magnésico para dar una solución en diclorometano de sal de trietilamina de ampicilina.

15

En 10 ml de diclorometano se suspenden 2,4 g de ácido 4-hidroxi-5-metoxipicolínico y después se disuelven en la suspensión 2 ml de trietilamina. Después se añaden gota a gota a la suspensión 5 ml de solución en diclorometano de 1,4 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se agita durante una hora a la temperatura ambiente.

20

25

La suspensión así preparada se agrega gota a gota junto con 2,4 ml de trietilamina a la solución en diclorometano de sal de trietilamina de ampicilina preparada en la etapa anterior, a -25°C y agitando y, después de agitar durante 2 horas a la misma temperatura, la mezcla se deja en reposo durante la noche a -20°C. El diclorometano se separa por destilación de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El residuo formado se disuelve en 70 ml de agua de hielo, a la solución se añaden 40 ml de acetato de etilo y 20 ml de n-butanol formando una capa y se agrega ácido clorhídrico para acidular seguido de agitación.

30



1 La fase disolvente orgánica formada se recupera,
 se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro
 y después se añade una solución n-butanólica de 2-etilhexa-
 noato sódico al 30 % con lo que se forma un precipitado. El
 5 precipitado se recupera por filtración para dar 2,3 g de α -
 (4-hidroxi-5-metoxipicolinoilamino)bencilpenicilina sódica.

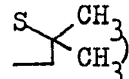
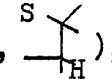


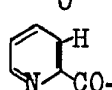

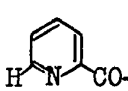

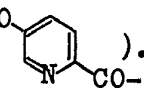
Punto de fusión: 237-240°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

10 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3380 (OH, NH), 1765 (β -lactama), 1650
 (amida), 1610 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear

(D₆-DMSO + D₂O):

15 δ : 1,43, 1,54 (6H, , 3,98 (1H, s, ,
 5,41 (2H, q, , 5,86 (1H, , 7,09
 (1H, s, , 7,40 (5H, , 7,79 (1H, s,
, 3,80 (3H,  ).

20 EJEMPLO 60

Una mezcla de 12 g de trihidrato de ampicilina,
 9 g de sulfato magnésico anhidro, 8,4 ml de trietilamina y
 190 ml de diclorometano se agita durante una hora a la tempe-
 ratura ambiente y después se filtra el sulfato magnésico pa-
 25 ra dar una solución en diclorometano de la sal de trietilami-
 na de ampicilina.

En 100 ml de diclorometano se suspenden 4,23 g de
 ácido 4,6-dihidroxinicotínico y después se disuelven en la
 suspensión 4,2 ml de trietilamina. Después se añaden gota a
 30 gota a la suspensión 2,19 ml de cloruro de tionilo, entre 0



1 y -5°C y la mezcla se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente.

5 La suspensión así preparada se agrega gota a gota junto con 6,3 ml de trietilamina a la solución en diclorometano de sal de trietilamina de ampicilina preparada en la etapa anterior agitando entre -20° y -30°C y después la mezcla se agita durante 2 horas a $-20^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Después la mezcla se deja en reposo durante la noche a -20°C . La mezcla de reacción se ajusta a la temperatura ambiente y el diclorometano se separa por destilación a presión reducida. El residuo formado se disuelve en 200 ml de agua de hielo, se añaden a la solución 100 ml de acetato de etilo y 70 ml de n-butanol formando una capa, se agrega ácido clorhídrico para acidular y se recupera la fase orgánica formada. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después se añade solución n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 % con lo que se forma un precipitado.

15 El precipitado se recupera por filtración y se disuelve en 150 ml de agua de hielo, añadiendo a la solución 20 150 ml de acetato de etilo y 30 ml de n-butanol y después ácido clorhídrico para acidularla. La fase orgánica formada se recupera, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.

25 Después se añade a la solución una solución n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 % con lo que se forma un precipitado.

30 El precipitado se recupera por filtración dando 4,8 g de un polvo amarillo pálido de α -(4,6-dihidroxinicotinilo amino)encilpenicilina disódica.



1

Punto de fusión: superior a 300°C

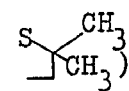
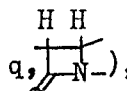

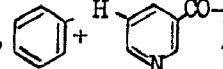
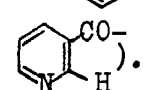
Espectro de absorción infrarrojo:

max KBr cm⁻¹: 3440 (NH, OH), 1765 (β-lactama), 1655 (amida), 1620 (carboxilato).

5

Espectro de resonancia magnética nuclear

(D₆-DMSO + D₂O):

δ: 1,43, 1,54 (6H, )⁺, 5,41 (2H, q, )⁻),
 5,87 (1H, s, )⁻), 7,42 (6H, )⁺,
 7,84 (1H, )⁻).

10

EJEMPLO 61

15

Una mezcla de 8,0 g de trihidrato de ampicilina, 6 g de sulfato magnésico anhidro, 150 ml de diclorometano y 4,2 ml de trietilamina se agita durante una hora a la temperatura ambiente y después el sulfato magnésico se separa por filtración para dar una solución en diclorometano de sal de trietilamina de ampicilina.

20

En una mezcla de 50 ml de hexametapol y 20 ml de diclorometano se suspenden 3,15 g de ácido 5,6-dimetil-2-hidroxinicotínico y se disuelven por adición de 2,8 ml de trietilamina. Después se añaden gota a gota a la suspensión a -10°C, 50 ml de solución en diclorometano de 1,8 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante una hora.

25

A la solución así obtenida se añade la solución en diclorometano de sal de trietilamina de ampicilina preparada en la etapa anterior, a -10°C y la mezcla se agita durante 2 horas a la misma temperatura.

30

La mezcla de reacción se combina con 200 ml de agua fría y, después de ajustar la mezcla a pH 2 por adición de áci



1 do clorhídrico, se recupera la fase de diclorometano formada.
La fase de diclorometano se lava con agua, se seca sobre sul-
fato magnésico anhidro y se destila el disolvente. El residuo
se disuelve en 200 ml de acetato de etilo y después se añade
5 una solución butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 % con
lo que se forma un precipitado. El precipitado se recupera
por filtración, se lava con éter, se seca y después se repre-
cipita de metanol-éter dando 4,5 g de α -(5,6-dimetil-2-hidro-
xinicotinoilamino)bencilpenicilina sódica.

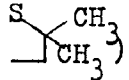
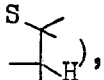
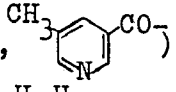
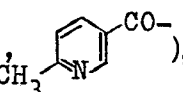



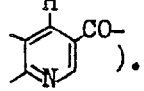
10 Punto de fusión: 231-233°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3430, 3250 (OH, NH), 1770 (β -lactama),
1660 (amida), 1600 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear

15 (D_6 -DMSO + D_2O):

δ : 1,47, 1,58 (6H, )
4,08 (1H, s, )
2,10 (3H, s, )
2,33 (3H, s, )
5,50 (2H, q, )
5,95 (1H, s, )
7,50
(5H, )
8,24 (1H, s, )

20

EJEMPLO 62

25 En una mezcla de 450 ml de agua de hielo y 50 ml
de hidróxido sódico se disuelven 20 g de trihidrato de ampi-
cilina (pH 9,0-9,5). Después se agregan a la solución, a 0-3°C,
9 g de azida de ácido 4,6-dihidroxicotínico y la mezcla se
agita a la misma temperatura mientras se agrega hidróxido só-
dico 1 N de forma que el pH de la mezcla de reacción se man-
30 tenga a 7,5-8,0. Cuando la azida de ácido se ha disuelto en



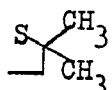

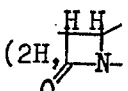


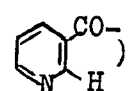
1 el sistema, este se agita de nuevo durante hora y media a la
 misma temperatura. Cuando la mezcla de reacción con un pH
 final de 7,0-7,5 se ajusta a pH 3,0 por adición de ácido clor
 5 hídrico diluido, se forma un precipitado. El precipitado se
 recupera por filtración, se disuelve en una mezcla de n-buta-
 nol y acetato de etilo (1:2) y, después de lavar la solución
 con agua y secar, se agrega a la misma una solución n-butanó-
 lica de 2-etilhexanoato sódico al 30 % con lo que se forma
 un precipitado. El precipitado se recupera por filtración dan
 10 do 21 g de α -(4,6-dihidroxinicotinoilamino)bencilpenicilina
 disódica. El producto se reprecipita de metanol-éter. La can-
 tidad de producto final es de 16 g .

Punto de fusión: superior a 300°C

Espectro de absorción infrarrojo:

15 $\nu_{\text{KBr max}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (NH, OH), 1765 (β -lactama), 1655
 amida), 1610 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₂O):

20 δ : 1,29, 1,33 (6H, ) , 4,09 (1H, ) , 5,35
 (2H, ) , 5,51 (1H, ) , 7,28 (5H, ) ,
 7,93 (1H, ) .

EJEMPLO 63

25 Una mezcla de 4,0 g de trihidrato de ampicilina,
 3,0 g de sulfato magnésico, 2,1 ml de trietilamina y 60 ml de
 dicloroetano se agita a la temperatura ambiente durante una
 hora y después se filtra el sulfato magnésico para dar una
 solución en diclorometano de sal de trietilamina de ampicilina.

30 A una mezcla de 40 ml de dioxano y 10 ml de hexameta
 pol se añaden 1,8 g de ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-te-



1 trahidropirimidin-5-carboxílico y después a la mezcla se añaden 1,4 ml de trietilamina con lo que se forma una solución
transparente. Después se añaden gota a gota a la solución,
5 mientras se enfría a 0-5°C, 10 ml de una solución en dioxano
de 0,9 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante una hora a 0-5°C.

A la solución se añade gota a gota la solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina preparada en la etapa anterior, a 0-5°C y, después de agitar la mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente, se deja en reposo durante la noche. Después de añadir al producto de reacción diclorometano y agua de hielo y ajustar a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico diluído, se recupera la fase de diclorometano formada. Esta última se lava tres veces con agua,
15 se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se separa por destilación a presión reducida. El residuo formado se disuelve en acetato de etilo y a la solución se añade gota a gota una solución n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 %, con lo que se forma un precipitado. El precipitado se recupera por filtración (se obtienen 4,5 g) y se recristaliza de metanol-éter para dar un polvo blanco de α -(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonilamino) bencilpenicilina sódica.

25 Punto de fusión: 223-228°C (desc.).

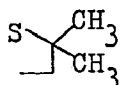
Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3430 (NH), 1765 (β -lactama), 1670 (amida, cetona), 1610 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear

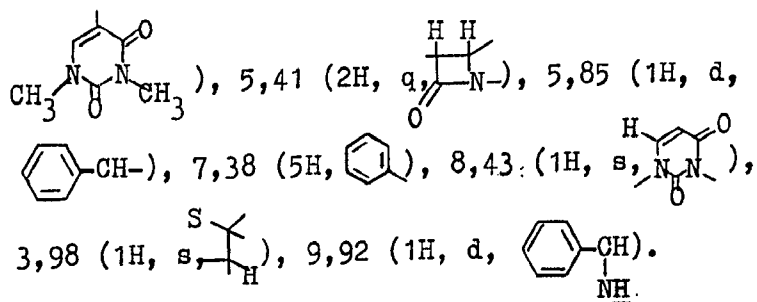
(D₆-DMSO + D₂O):

30

δ : 1,41, 1,53 (6H, ) , 3,26, 3,42 (6H,



1



5

EJEMPLO 64

10

Tratando una mezcla de 806 mg de trihidrato de ampicilina, 600 mg de sulfato magnésico, 0,42 ml de trietilamina y 15 ml de diclorometano como en el Ejemplo 63, se obtiene una solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina.

15

A una solución de 312 mg de ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico en 10 ml de hexametapol se añaden 0,28 mg de trietilamina y, después de enfriar la solución a 0-5°C, se añaden gota a gota 5 ml de solución en diclorometano de 0,18 ml de clorocarbonato de etilo. Después la mezcla se agita durante una hora a esa misma temperatura.

20

A la solución así obtenida se añade gota a gota la solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina, durante 3 horas a la temperatura ambiente.

25

Después de añadir a la mezcla de reacción diclorometano y agua de hielo y acidular mediante adición de ácido clorhídrico diluído, se recupera la fase de diclorometano formada. Esta última se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se separa por destilación a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y a la solución se añade gota a gota otra solución n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 % con lo que se forma un precipitado. Este último se recupera por fil-

30



1 tración y se reprecipita de metanol-éter dando 310 mg de un polvo blanco de α -(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonilamino)bencilpenicilina sódica.

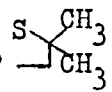

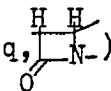


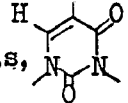
Punto de fusión: 273°C (desc.).

5 Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3430 (NH), 1765 (β -lactama), 1650 (amida, cetona), 1600 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear

(D₆-DMSO + D₂O):

10 δ : 1,44, 1,55 (6H, ) , 4,02 (1H, s, ) , 5,41 (2H, q, ) , 5,80 (1H, s, ) , 7,41 (5H, ) , 8,44 (1H, s, ) .

15

EJEMPLO 65

20

Tratando una mezcla de 8,0 g de trihidrato de ampicilina, 6,0 g de sulfato magnésico, 4,2 ml de trietilamina y 120 ml de diclorometano como en el Ejemplo 63, se obtiene una solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina.

25

En 60 ml de diclorometano se disuelven 3,4 g de ácido 3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico y después se añaden a la solución 2,8 ml de trietilamina. Después de enfriar la mezcla a -20°C, se añade gota a gota a la misma una solución de 1,8 ml de clorocarbonato de etilo en 50 ml de diclorometano y después la mezcla resultante se agita durante una hora a -20°C.

30

A la solución así preparada se añade gota a gota la solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina preparada en la etapa anterior, a -20°C y después la



1 mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente.

Después de añadir a la mezcla de reacción dicloro-
metano y agua de hielo y ajustar el pH a 1,5 por adición de
ácido clorhídrico diluído, se recupera la fase de diclorome-
tano formada, se lava tres veces con agua, se seca sobre sul-
fato magnésico anhidro y después se separa el disolvente por
evaporación a presión reducida. El residuo formado se disuel-
ve en acetato de etilo y a la solución se añade otra solu-
ción n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 %, con lo
que se forma un precipitado. El precipitado se recupera por
filtración y se reprecipita de metanol-éter para dar 4,5 g
de un polvo blanco de α -(3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahi-
dropirimidin-5-carbonilamino)bencilpenicilina sódica.

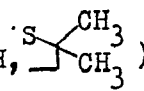
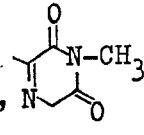




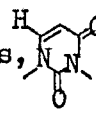
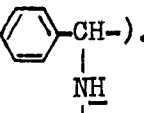
15 Punto de fusión: 252°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{KBr max}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (NH), 1765 (β -lactama), 1670 (ami-
da, cetona), 1610 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear

(D₆-DMSO + D₂O):

20 δ : 1,45, 1,57 (6H, ) , 3,25 (3H, s, ) ,
4,03 (1H, s, ) , 5,44 (2H, q, ) , 5,96 (1H,
d, ) , 7,48 (5H, ) , 8,42 (1H, s, ) ,
25 10,08 (1H, d, ) .

EJEMPLO 66

30 Una mezcla de 700 mg de ácido 4-oxo-2H-piran-6-car-
boxílico, 0,72 ml de trietilamina y 30 ml de diclorometano
se enfría a -20°C y; después de añadir gota a gota a la solu-



1 ción 0,48 ml de clorocarbonato de etilo, la mezcla se agita durante hora y media a -20°C .

5 A la solución así obtenida se añade gota a gota, entre -15° y -25°C , una solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina, preparada por adición de 2 g de trihidrato de ampicilina, 1,5 g de sulfato magnésico y 1,05 ml de trietilamina a 25 ml de diclorometano, agitación de la mezcla durante una hora a la temperatura ambiente y filtración del sulfato magnésico. Después de agitar la mezcla resultante durante una hora a -10°C , se deja en reposo durante la noche a 2°C . Después de añadir a la mezcla de reac-
10 ción una solución acuosa saturada de cloruro sódico y acidu- larla por adición de ácido clorhídrico, se recupera la fase de diclorometano formada. Esta última se lava con agua, se
15 seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se se- para por destilación a presión reducida. El residuo formado se disuelve en acetato de etilo y a la solución se añade otra solución n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 %, con lo que se forma un precipitado. Este último se recupera
20 por filtración dando 1,0 g de un polvo blanco de α -(2-oxo- 2H-piran-6-carbonilamino)bencilpenicilina sódica.

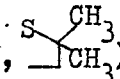
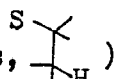
Punto de fusión: $214-220^{\circ}\text{C}$ (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

25 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3400 (NH), 1750 (β -lactama), 1665 (lac- tona, amida), 1600 (carboxilato).

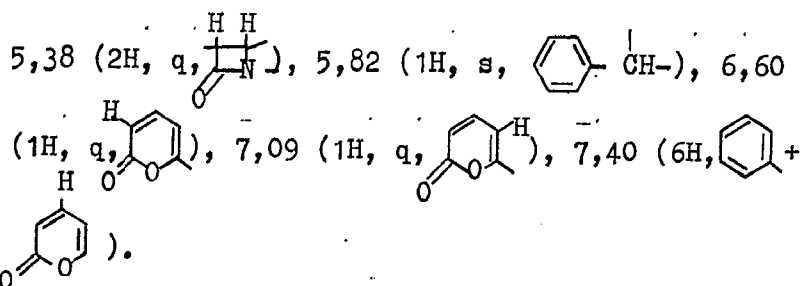
Espectro de resonancia magnética nuclear

(D_6 -DMSO + D_2O):

30 δ : 1,42, 1,50 (6H, , 3,94 (1H, s, ),



1



5

EJEMPLO 67

10

15

A una solución de 700 mg de ácido 4-oxo-4H-piran-2-carboxílico en 30 ml de diclorometano se añaden 0,72 ml de trietilamina y, después de enfriar la mezcla a -10°C y añadir gota a gota a la misma 0,48 ml de clorocarbonato de etilo, la mezcla resultante se agita durante hora y media a -20°C. A la solución así preparada se añade gota a gota, entre -10° y -15°C, la solución en diclorometano de sal de trietilamina de ampicilina preparada empleando 2 g de trihidrato de ampicilina como en el Ejemplo 66 y después la mezcla se agita durante una hora a -10°C y se deja en reposo durante la noche a 2°C.

20

25

Después de añadir a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de cloruro sódico y acidularla por adición de ácido clorhídrico, se agregan a la mezcla de reacción 30 ml de butanol y se recupera la fase orgánica formada. Esta última se lava tres veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se separa por destilación a presión reducida. Cuando se añade gota a gota al residuo formado una solución n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 % y a la mezcla se agrega éter, se forma un precipitado. Este se recupera por filtración dando 0,7 g de un polvo blanco de α-(4-oxo-4H-piran-2-carbonilamino)encilpenicilina sódica.

30

Punto de fusión: 229-234°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:



1

5

10

15

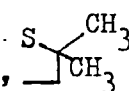

20

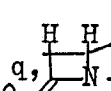
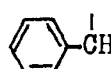
25

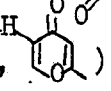
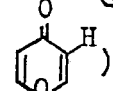

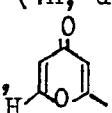
30

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (NH), 1760 (β -lactama), 1645 (amida, cetona), 1595 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear
(D_6 -DMSO + D_2O):

δ : 1,40, 1,48 (6H, ) , 3,99 (1H, s, ),

5,42 (2H, q, ) , 5,80 (1H, s, ) , 6,42

(1H, q, ) , 6,82 (1H, d, ) , 7,36 (5H, ) , 8,22 (1H, d, ) .

EJEMPLO 68

Una mezcla de 1,56 g de ácido 5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico, 1,45 ml de trietilamina, 25 ml de hexametapol y 10 ml de diclorometano se enfría a -10°C , después se añade gota a gota a la solución 0,95 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante una hora a la misma temperatura.

A la solución así obtenida se añaden gota a gota, a menos de 0°C , la solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina preparada empleando 4 g de trihidrato de ampicilina como en el Ejemplo 66 y después la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente.

Después de agregar a la mezcla de reacción agua de hielo y acidularla a pH 12 por adición de ácido clorhídrico, se recupera la fase orgánica formada. Esta última se lava dos veces con agua de hielo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se separa por destilación a presión reducida y se disuelve en acetato de etilo. Cuando se añade a la solución una solución n-butanólica de 2-etilhexa-



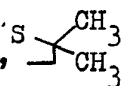






1 noato sódico al 30 %, se forma un precipitado. Este último se recupera por filtración dando 3,0 g de un polvo blanco de α -(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonilamino)bencilpenicilina sódica.

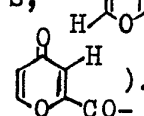
5 Punto de fusión: 225-231°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

) KBr cm^{-1} : 3430 ancha (NH,OH), 1765 (lactama), 1660 max (amida, cetona), 1615 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD_3OD):

10 δ : 1,52 (6H, d, ) , 4,16 (1H, s, ) , 5,50 (2H, q, ) , 5,80 (1H, s, ) , 7,04 (1H, s, ) , 7,40 (5H, s, ) , 7,80 (1H, s, ) .

15 

EJEMPLO 69

A 50 ml de diclorometano se añaden 4,0 g de trihidrato de ampicilina, 2 g de sulfato magnésico anhidro y 4,8 ml de trietilamina y, después de agitar la mezcla durante unos 20 minutos a la temperatura ambiente, se filtra el sulfato magnésico para dar una solución en diclorometano de sal de trietilamina de ampicilina. Después de enfriar la solución a -20°C, se añaden poco a poco a la solución 2,2 g de hidrocloreuro de cloruro de 4-cloropiridin-3-carbonilo, agitando entre -15° y -20°C. Después de agitar de nuevo la mezcla a la misma temperatura durante una hora, se concentra a baja temperatura bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 100 ml de agua fría y la solución se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico. Los cristales así precipitados se recupe-

20

25

30



1 ran por filtración, se lavan con agua, se disuelven en una
 mezcla de 30 ml de n-butanol y 60 ml de acetato de etilo y
 después la solución se lava cuatro veces con 30 ml cada vez
 de una solución acuosa de cloruro sódico al 5 %. Después de
 5 secar la fase orgánica así formada sobre sulfato magnésico
 anhidro, se añade a la solución otra solución n-butanólica
 de 2-etilhexanoato potásico al 30 % hasta que cesa la forma-
 ción de precipitado. Este último se recupera por filtración,
 se lava con acetato de etilo y después con éter, y se repre-
 10 cipita de metanol-éter para dar 3,5 g de cristales pulveru-
 lentos de color amarillo pálido de α -(4-cloropiridin-3-carbo-
 nilamino)bencilpenicilina potásica.

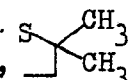
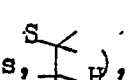
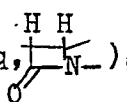
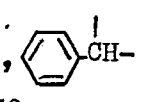
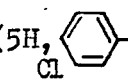
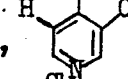
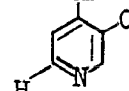
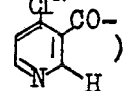
Punto de fusión: 220-225°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

15)KBr cm^{-1} : 3400, 3300 (NH), 1770 (β -lactama), 1650
 max (amida), 1605 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear

(D₆-DMSO + D₂O):

20 δ : 1,42, 1,54 (6H, ) , 3,99 (1H, s, ) ,
 5,42 (2H, q, ) , 5,86 (1H, s, ) , 7,40
 (5H, ) , 7,61 (1H, d, ) , 8,59 (1H, q,
 25 ) , 8,61 (1H, d, ) .

EJEMPLO 70

Haciendo reaccionar 4,0 g de trihidrato de ampici-
 30 lina y 2,2 g de hidrocloreto de cloruro de 4-cloropiridin-2-
 carbonilo por el método indicado en el Ejemplo 69, se obtie-
 nen 3,0 g de cristales pulverulentos de color amarillo pálido



1 de α -(4-cloropiridin-2-carbonilamino)bencilpenicilina sódica.

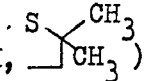







Punto de fusión: 222-228°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

5 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (NH), 1770 (β -lactama), 1660 (amida), 1602 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear

(D_6 -DMSO + D_2O):

10 δ : 1,46, 1,56 (6H, , 4,02 (1H, , 5,44 (2H, q, , 5,90 (1H, s, , 7,42-7,60 (5H, m, , 7,90 (1H, q, , 8,18 (1H, d, , 8,83 (1H, d, ).

15 EJEMPLO 71

Haciendo reaccionar 4,0 g de trihidrato de ampici-
lina y 2,5 g de hidrocloreto de cloruro de 4-cloro-5-metoxi-
piridin-2-carbonilo por el método indicado en el Ejemplo 69,
se obtienen 2,1 g de α -(4-cloro-5-metoxipiridin-2-carbonil-
amino)bencilpenicilina sódica.

20

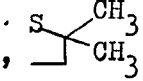





Punto de fusión: 250-270°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

25 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (NH), 1765 (β -lactama), 1660 (amida), 1600 (carboxilato).

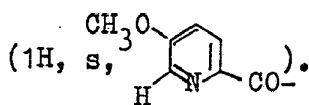
Espectro de resonancia magnética nuclear

(D_6 -DMSO + D_2O):

30 δ : 1,51 (6H, , 4,01 (4H, s, CH_3O y , 5,44 (2H, q, , 5,85 (1H, s, , 7,40 (5H, s, , 8,04 (1H, s, , 8,50



1



EJEMPLO 72

5

A 60 ml de diclorometano se añaden 4,0 g de trihidrato de ampicilina, 3,0 g de sulfato magnésico anhidro y 2,1 ml de trietilamina, se agita la mezcla durante una hora a la temperatura ambiente y después se filtra el sulfato magnésico para dar una solución en diclorometano de la sal de trietilamina de ampicilina.

10

Después de enfriar la solución preparada a -30°C , se añaden a la misma 1,75 g de cloruro de 4-oxo-4H-tiopiran-3-carbonilo y 2,1 ml de trietilamina y la mezcla se agita durante una hora. Después de agitar la mezcla a la temperatura ambiente, se destila el diclorometano bajo presión reducida.

15

El residuo obtenido se mezcla con agua y, después de ajustar el pH a 2 por adición gota a gota de ácido fosfórico al 40 %, el producto de reacción se extrae con 200 ml de una mezcla de butanol y acetato de etilo en una proporción volumétrica de 1:1. El extracto se lava dos veces con agua, otras dos veces

20

con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después se añade una solución n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 %, con lo que se forma un precipitado. Este último se recupera por filtración, se lava con acetato de etilo y después con éter y se reprecipita de metanol-éter dando 3,2 g de α -(4-oxo-4H-tiopiran-3-carbonilamino)encilpenicilina sódica.

25

Punto de fusión: $238-245^{\circ}\text{C}$ (desc.).

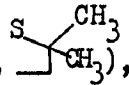


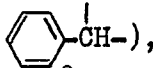



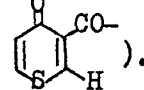
Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{KBr max}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (NH), 1770 (β -lactama), 1660 (amida), 1600 (carboxilato).

30



1 Espectro de resonancia magnética nuclear (CD_3OD):

δ : 1,50 (6H, d, ) , 4,15 (1H, s, ) , 5,45
 (2H, q, tipo AB, ) , 5,76 (1H, s, ) ,
 5 7,40 (6H,  + ) , 8,27 (1H, q, ) ,
 9,32 (1H, d, ) .

EJEMPLO 73

10 Después de enfriar a -10°C 100 ml de una solución
 en diclorometano que contiene 2,7 g de ácido D(-)- α -(4-hidro-
 xinicotinoilamino)fenilacético y 1,4 ml de trietilamina, se
 añaden poco a poco a la solución, agitando, 1,8 g de cloruro
 de tetrametilcloroformamidinio y la mezcla se agita durante
 15 una hora a $-10^\circ \pm 5^\circ\text{C}$. A la mezcla de reacción se añaden 50 ml
 de solución de clorometano conteniendo 2,16 g de ácido 6-
 aminopenicilánico y 2,1 ml de trietilamina y la mezcla resul-
 tante se agita durante 2 horas a una temperatura comprendida
 entre 0 y -5°C . Se filtra la mezcla de reacción, y el filtra-
 20 do se lava con 100 ml de agua de hielo y después se recupera
 la fase acuosa formada. A la fase acuosa se añade una capa
 de 50 ml de una mezcla de acetato de etilo y n-butanol 4:1
 en volumen y el pH se ajusta a 2 añadiendo ácido clorhídrico
 al 10 % y agitando, con lo que se forma un precipitado. Des-
 25 pués de agitar bien el sistema, el precipitado se recupera
 por filtración, se lava con agua y se seca sobre pentóxido
 de fósforo. La sustancia sólida blanca así obtenida se disuel-
 ve en 100 ml de metanol. Cuando se añade a la solución otra
 solución n-butanólica de 2-etilhexanoato potásico al 30 % y
 30 la solución resultante se diluye con 200 ml de éter, precipi-



1 tan unos cristales. Estos se recogen por filtración para dar
2,6 g de cristales blancos de D(-)- α -(4-hidroxinicotinoilamino)
bencilpenicilina potásica.



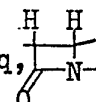



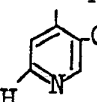

Rendimiento: 51 %

5 Punto de fusión: 243-247°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3250, 3430 (OH, NH), 1780 (β -lactama),
1660 (amida), 1600 (carboxilato).

10 Espectro de resonancia magnética nuclear
(D_6 -DMSO + D_2O):

15 δ : 1,43, 1,54 (6H, , 4,00 (1H, s, , 5,43
(2H, q, , 5,98 (1H, s, , 6,57 (1H,
d, , 7,48 (5H, m, , 7,92 (1H, d,
15 , 8,57 (1H, s, ).

Preparación del material de partida

20 A 80 ml de una solución de diclorometano que contiene 9,8 g de ácido 4-hidroxinicotínico y 10 ml de trietilamina se añaden gota a gota 7 ml de cloruro de tionilo, agitando y enfriando con hielo, a lo largo de un periodo de 20 minutos y la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Los cristales así formados se recuperan por filtración,
25 se lavan con una pequeña cantidad de diclorometano y después se secan para dar cloruro de 4-hidroxinicotinoilo.

30 En 132 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico se disuelven 10 g de D(-)- α -fenilglicina y mientras se agita la solución y se enfría con hielo, se añaden alternativamente el cloruro de ácido antes preparado y solución acuosa

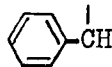
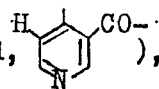

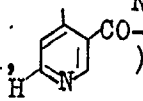
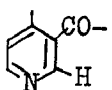


1 sa 1 N de hidróxido sódico con objeto de mantener un pH de
 9. Después la mezcla se agita durante 30 minutos y se ajusta
 a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 %, con lo que se forma un
 precipitado. Este último se recoge por filtración, se lava
 5 con agua, se seca y se disuelve en 50 ml de dimetilformamida.
 Después se filtra la materia insoluble. El filtrado se concen-
 tra a presión reducida y entonces se añaden 50 ml de acetona
 al residuo formado, formándose de esta forma unos cristales.
 Estos últimos se recogen por filtración, se lavan con una pe-
 10 queña cantidad de acetona y se secan para dar 12,5 g de cris-
 tales amarillentos de ácido D(-)- α -(4-hidroxinicotinoilamino)
 fenilacético, con un rendimiento del 69,4 %.

Espectro de absorción infrarrojo:

15 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3100 (NH), 1735 (carboxilato), 1665-1630
 (amida).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

20 δ : 5,57 (1H, d, , CH-), 6,44 (1H, d, , CO-),
 7,40 (5H, s, , C_6H_5), 7,82 (1H, d, , CO-), 8,47
 (1H, d, , CO-), 11,24 (1H, d, -NH-).

EJEMPLO 74

25 (a) En 18 ml de dimetilformamida se disuelven 2,88 g
 de ácido D- α -(4,6-dihidroxinicotinoilamino)fenilacético y
 3,7 g de hidrocloreuro del éster fenacílico del ácido 6-amino-
 penicilánico y, después de añadir a la solución 1,4 ml de tri-
 etilamina y 2,06 g de dicitclohexil-carbo-di-imida mientras se
 enfría con hielo, la mezcla se agita durante dos horas y me-
 30 dia a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se com-



1 bina con 50 ml de acetato de etilo, esta mezcla se agrega so-
 bre 100 ml de agua de hielo y la mezcla resultante se ajusta
 a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 %. Se filtra la mezcla de
 reacción y el filtrado se separa por decantación para dar
 5 una capa de acetato de etilo. Esta última se lava con agua,
 se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después el disolven-
 te se separa por estilación a baja temperatura y presión re-
 ducida. El residuo sólido se disuelve en una pequeña cantidad
 de diclorometano y se añade éter a la solución para formar
 10 cristales.

Los cristales se recuperan por filtración, se lavan
 con éter y se secan dando 3,95 g de cristales amarillentos de
 éster fenacílico de D(-)- α -(4,6-dihidroxicotinoilamino)ben-
 cilpenicilina.

15

Rendimiento: 65,4 %

Punto de fusión: 159-161°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3300 ancha (OH, NH), 1785 (β -lactama),
 1760 (éster), 1700, 1680, 1630 (cetona,
 20 amida).

20

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

25

δ : 1,54, 1,65 (6H,), 4,47 (1H, s,), 5,53
 (2H, q,), 5,67 (2H, s, -O-CH₂-CO-), 5,90
 (1H, d,), 7,30-7,75 (8H, m, -CO--H +
), 8,02 (2H, d, -CO-), 8,12 (1H, s,
), 9,27, 9,33 (1H, d, -NH-).

30

(b) En 30 ml de dimetilformamida se disuelven 3,02g



1 de éster fenacílico de D(-)- α -(4,6-dihidroxicinotinoilamino)
bencilpenicilina y después se añaden a la solución enfriada
con hielo 1,65 g de tiofenolato sódico. Cuando la mezcla se
5 agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente se forma
un precipitado. Después de añadir al sistema 50 ml de isopro-
panol seguido de agitación, el precipitado se recupera por
filtración y se lava con isopropanol y éter. El precipitado
se disuelve en 10 ml de agua de hielo y se ajusta a pH 2 con
10 ácido clorhídrico al 10 %, con lo que se forma un precipita-
do. Este último se recupera por filtración, se lava con agua,
se seca y se disuelve en 25 ml de metanol. Cuando se añaden
a la solución 5,7 ml de solución n-butanólica de 2-etilhexa-
noato sódico al 30 % y la mezcla se diluye con éter, se for-
ma un precipitado. Este último se recupera por filtración,
15 se lava con acetato de etilo y éter y se seca para dar 1,97 g
de un polvo blanco de D(-)- α -(4,6-dihidroxicinotinoilamino)
bencilpenicilina disódica.

Rendimiento: 74,4 %

Punto de fusión: superior a 300°C

20

Preparación del material de partida

25

30

En 60 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido
sódico se disuelven 6,0 g de D- α -fenilglicina y 40 g de hie-
lo y después se añaden a la solución 7,2 g de amida de áci-
do 4,6-dihidroxicinotínico. Mientras se agita la mezcla a
0-5°C, se añaden gota a gota 50 ml de solución acuosa 1 N
de hidróxido sódico, durante un periodo de unos 30 minutos,
hasta pH 9. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos
a la misma temperatura, se filtra el producto de reacción
y se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 6 N. Los cristales
formados se recuperan por filtración, se lavan con agua y se




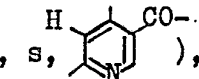

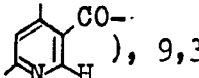
1 secan para dar 7,7 g de cristales blancos de ácido D- α -(4,6-dihidroxinicotinoilamino)fenilacético.

 Rendimiento: 67,3 %

 Espectro de absorción infrarrojo:

5 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3370 ancha (OH, NH), 1670, 1630 (carboxilato, amida).

 Espectro de resonancia magnética nuclear:

10 δ : 5,52 (1H, d, , CH-), 5,66 (1H, s, , H),
 7,22 (5H, m, , H), 8,14 (1H, s, , H), 9,31
 (1H, d, -NH-).

EJEMPLO 75

15 (a) En 20 ml de dimetilformamida se disuelven 1,54 g de ácido 4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxílico y 5,04 g de hidroclo-
 ruro de éster fenacílico de D(-)- α -aminobencilpenicilina y después se añaden a la solución, enfriando a 0°C, 10 ml de
 solución de dimetilformamida conteniendo 3,0 g de difenilfor-
20 mamida. Mientras se agita la mezcla entre 0 y -5°C, se añade una solución de 3,1 ml de trietilamina en 10 ml de dimetilfor-
 mamida, gota a gota. Después de agitar la mezcla durante una hora a la misma temperatura, la mezcla resultante se deja en
 reposo durante 24 horas a 0-5°C.

25 El producto de reacción se dispersa en unos 300 ml de agua de hielo y, después de ajustar el pH de la dispersión a 2 con ácido clorhídrico al 10 %, los cristales formados se recuperan por filtración y se lavan con agua. Los cristales se disuelven en 100 ml de acetato de etilo y, después de lavar la solución con agua, solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y agua, la solución se seca sobre sulfato magné-
30



1 sico anhidro. La solución en acetato de etilo así obtenida
 se concentra a baja temperatura bajo presión reducida y cuan-
 do se añade isopropanol al residuo sólido seguido de agita-
 5 tración, se forman cristales. Los cristales se recuperan por fil-
 tración, se lavan con una pequeña cantidad de isopropanol y
 después con éter y se secan para dar 5,5 g de cristales pul-
 verulentos amarillentos de éster fenacílico de D(-)- α -(4-oxo-
 4H-tiopiran-3-carbonilamino)bencilpenicilina.

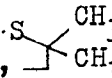
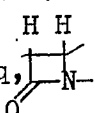
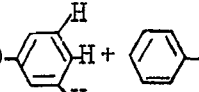
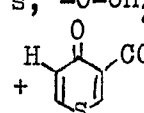
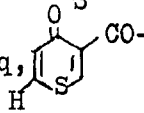

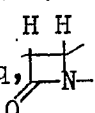

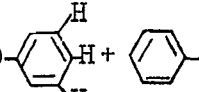
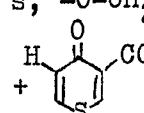

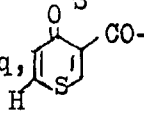
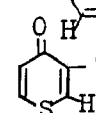
Rendimiento: 91,2 %

10 Punto de fusión: 115-120°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300 (NH), 1785 (β -lactama), 1750 (és-
 ter), 1700 (cetona), 1660-50 (amida).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

15 δ : 1,59 (6H, d, )
 (2H, q, )
 s, -O-CH₂-CO-, 7,4-7,7 (9H, m, )
 20 + )
 q, )
 d, -NH-), 4,44 (1H, s, )
 5,56 (2H, q, )
 5,93 (1H, d, )
 5,64 (2H, s, -O-CH₂-CO-), 7,4-7,7 (9H, m, )
 + )
 7,98 (2H, d, )
 8,38 (1H, q, )
 9,33 (1H, d, )
 10,79 (1H, d, -NH-).

25 (b) En 10 ml de de dimetilformamida se disuelven
 3,02 g de éster fenacílico de D(-)- α -(4-oxo-4H-tiopiran-3-
 carbonilamino)bencilpenicilina y, mientras se agita la solu-
 ción y se enfría con hielo, se añaden a la misma 1,3 g de
 tiofenolato sódico. Después de agitar la mezcla durante 30
 minutos a la temperatura ambiente, el producto de reacción
 30 pardo se agrega sobre 100 ml de agua de hielo y se ajusta a



1 pH 2 con ácido clorhídrico al 10 %. El precipitado así forma-
do se recoge por filtración, se lava con agua y después se la
va con éter. Después el producto de reacción viscoso formado
se disuelve en 50 ml de acetato de etilo y, una vez lavada
5 la solución con agua, se seca y después se añade a la misma
una solución n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 %
hasta que cesa la formación de precipitado. Este último se
recoge, se lava con acetato de etilo y éter y se reprecipita
de metanol-éter para dar 1,31 g de un polvo parduzco de D(-)-
10 α -(4-oxo-4H-tiopiran-3-carbonilamino)bencilpenicilina sódica.

Rendimiento: 52 %

Punto de fusión: 238-245°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

15 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3430 (NH), 1770 (β -lactama), 1660 (amida),
1600 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear. (CD₃OD):

20 δ : 1,50 (6H, d,), 4,15 (1H, s,), 5,45
(2H, q,), 5,76 (1H, s,), 7,40 (6H,
 +), 8,27 (1H, q,), 9,32
(1H, d,).

Preparación del material de partida

25 En 200 ml de diclorometano se disuelven 18,1 g de
éster fenacílico de bencilpenicilina y, después de añadir a
la solución 20 ml de N,N-dimetilanilina, la mezcla se enfría
a -25°C. Después se añaden a la mezcla 10 g de pentacloruro
de fósforo y la mezcla resultante se agita durante hora y me-
30 dia a -25° + 5°C. Después se añaden gota a gota a la mezcla



1 160 ml de metanol, a la misma temperatura y la mezcla resul-
 tante se agita de nuevo durante 3 horas para dar la solución
 de iminoéter. A esta solución se añaden 28 ml de N,N-dimetil-
 anilina y, después de enfriar la mezcla entre -40° y -45°C ,
 5 se añaden 10 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- α -fenilgli-
 cilo. Una vez agitada la mezcla durante 3 horas a la misma
 temperatura, se deja en reposo durante la noche entre -20° y
 -25°C .

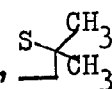
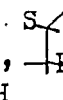
10 Después de añadir al producto de reacción 200 ml de
 solución saturada y fría de cloruro sódico y agitar bien la
 mezcla a temperaturas inferiores a 0°C , se separa la fase
 acuosa formada de la fase de diclorometano. Esta última se
 lava con solución acuosa saturada y fría de cloruro sódico,
 se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a baja
 15 temperatura bajo presión reducida. El residuo oleoso formado
 se lava tres veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo y
 después se añade éter al producto, formándose así unos cris-
 tales. Estos últimos se recogen por filtración y se secan pa-
 ra dar 18,1 g de un polvo amarillento de hidrocloreuro de és-
 20 ter fenacílico de D(-)- α -aminobencilpenicilina.



Rendimiento: 89,7 %

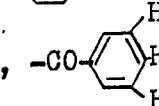
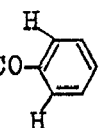
Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350 (NH), 3180 (-NH-), 1785 (β -lactama),
 1760 (éster), 1700, 1690 (cetona, amida).

25 Espectro de resonancia magnética nuclear (CD_3OD):

δ : 1,59 (6H, s, )
 4,53 (1H, s, )
 5,18

(1H, s, )
 5,56 (2H, q, )
 7,35-7,7

30 (8H, m, )
 8,02 (2H, d, )



1 Siguiendo el mismo procedimiento anterior, se pre-
paran el hidrocioruro de éster p-bromofenacílico de D(-)- α -
aminobencilpenicilina y el hidrocioruro de éster bis-p-meto-
xifenílico-metílico de D(-)- α -aminobencilpenicilina a partir
5 de los correspondientes ésteres deencilpenicilina.

EJEMPLO 76

(a) En una mezcla de 60 ml de dimetilformamida y
20 ml de agua se disuelven 5,83 g del hidrocioruro de éster
p-bromofenacílico de D(-)- α -aminobencilpenicilina y después
10 se añaden a la solución enfriada con hielo 2,8 ml de trietil-
amina. A esta solución se añade 1,8 g de azida de ácido 4,6-
dihidronicotínico y, mientras se agita a 0-5°C, se añaden
poco a poco a la mezcla 1,4 ml de trietilamina para mantener
el pH a 8-8,5. Después de agitar de nuevo la mezcla durante
15 2 horas a la misma temperatura, el producto de reacción se
dispersa en 300 ml de agua de hielo y la dispersión se ajusta
a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 %. Los cristales preci-
pitados se recogen y disuelven en 100 ml de acetato de etilo.
Después se separa la materia insoluble por filtración. El
20 filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico
anhidro y después el disolvente se separa por destilación a
baja temperatura y presión reducida. El residuo sólido obteni-
do se disuelve en una pequeña cantidad de diclorometano y se
añade éter a la solución, con lo que se forman cristales. Es-
25 tos últimos se recuperan por filtración, se lavan con éter
y se secan para dar 5,5 g de cristales blancos del éster p-
bromofenacílico de D(-)- α -(4,6-dihidroxinicotinoilamino)ben-
cilpenicilina.

Rendimiento: 80,4 %

30

Punto de fusión: 163-165°C (desc.).



1

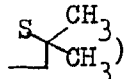
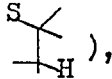


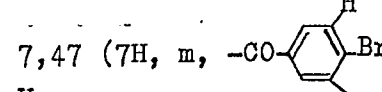

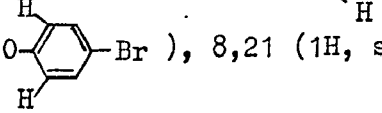
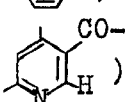
Espectro de absorción infrarrojo:

ν_{max} KBr cm^{-1} : 3300 ancha (OH, NH), 1780 (β -lactama),
1760 (éster), 1700 (cetona), 1660-1630
(cetona, amida).

5

Espectro de resonancia magnética nuclear

($\text{D}_6\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$):

δ : 1,53, 1,60 (6H, ) , 4,59 (1H, s, ) ,
5,54 (2H, q, ) , 5,60 (2H, s, -O-CH₂-CO-),
10 5,88 (1H, s, ) , 7,47 (7H, m, -CO--Br
+ ) , 7,86 (2H, q, -CO--Br) , 8,21 (1H, s, ).

15

(b) En 20 ml de dimetilformamida se disuelven 3,42 g de éster p-bromofenacílico de D(-)- α -(4,6-dihidroxinocotinoil) bencilpenicilina y después se añaden a la solución, agitada y enfriada con hielo, 2,0 g de tiofenolato sódico. Cuando la mezcla se agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se forma un precipitado. Después de agregar a la mezcla 50 ml de isopropanol, seguido de agitación, se recoge el precipitado por filtración y se lava con isopropanol y éter. El precipitado se disuelve en 50 ml de agua de hielo y la solución se satura con cloruro sódico. La solución se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 % y el precipitado formado se extrae con 60 ml de una mezcla de n-butanol y acetato de etilo 2:1 en volumen. El extracto se lava con solución acuosa de cloruro sódico al 20 %, se seca sobre sulfato sódico anhidro y después se añade una solución n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 % hasta que cesa la formación de precipitado. Es

20

25

30



1 te último se recoge por filtración, se lava con acetato de etilo y éter y se seca dando 1,95 g de un polvo blanco de D(-)- α -(4,6-dihidroxinicotinoilamido)bencilpenicilina disódica.

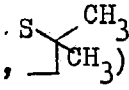

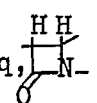
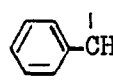

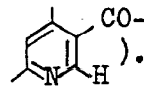
5 Rendimiento: 73,5 %

Punto de fusión: superior a 300°C.

Espectro de absorción infrarrojo:

$\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (NH, OH), 1765 (β -lactama), 1655 (amida), 1610 (carboxilato).

10 Espectro de resonancia magnética nuclear (D₂O):

δ : 1,29, 1,33 (6H, )^S, 4,09 (1H, s, )^S, 5,35 (2H, q, )^H), 5,51 (1H, s, )¹-CH-), 7,28 (5H, )^o), 7,93 (1H, s, )^{CO-}).

15

EJEMPLO 77

(a) A una solución de 1,56 g de ácido 2,4-dioxo-1-, 2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico en 40 ml de hexametil fosforamida se añaden 1,4 ml de trietilaminay después de enfríar la mezcla a 0-5°C, se añaden gota a gota y agitando 10 ml de solución en diclorometano de 1,0 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla resultante se agita durante una hora a la misma temperatura.

25 A esta mezcla se añaden 40 ml de una solución de diclorometano conteniendo 5,04 g de hidrocioruro de éster fenacílico de D(-)- α -aminobencilpenicilina y 1,55 ml de trietilamina, entre 0 y -5°C y después la mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. El producto de reacción se concentra a baja temperatura y a presión reducida y después 30 el concentrado se vierte sobre unos 100 ml de agua de hielo



1 con lo que se forma un material viscoso amarillo. Este mate-
 rial se separa por decantación y se disuelve en 100 ml de
 acetato de etilo. La solución se lava con ácido clorhídrico
 al 1 %, solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y des-
 5 pués agua y luego se seca sobre sulfato sódico anhidro. La
 solución en acetato de etilo se concentra a baja temperatura
 y presión reducida y después se añade isopropanol al concen-
 trado con lo que se forman cristales. Los cristales se recu-
 peran por filtración, se lavan con isopropanol y éter y se
 10 secan dando 2,4 g de cristales de color amarillo pálido de
 éster fenacílico de D(-)- α -(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropiri-
 midin-5-carbonilamino)bencilpenicilina.

Rendimiento: 39,7 %

Punto de fusión: 146-148°C (desc.).

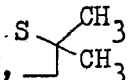

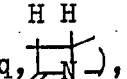
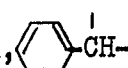
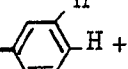
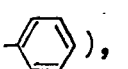
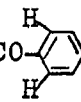
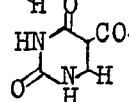
15

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3300 (NH), 1780 (β -lactama), 1760 (éster),
 1705, 1690, 1650 (cetona, amida).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

20

δ : 1,52, 1,60 (6H, ) , 4,43 (1H, s, ) , 5,51
 (2H, q, ) , 5,87 (1H, d, ) , 7,20-7,70
 (8H, m, -CO- + ) , 7,95 (2H, d, -CO-)
 8,11 (1H, s, ) , 9,34, 9,73 (1H, d, NH).

25

30

(b) En 5 ml de dimetilformamida se disuelven 1,52 g
 de éster fenacílico de D(-)- α -(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-
 pirimidin-5-carbonilamino)bencilpenicilina y, después de aña-
 dir a la solución 0,66 g de tiofenolato sódico mientras se
 enfría con hielo, la mezcla se agita durante 20 minutos a la



1 temperatura ambiente. El producto de reacción solidificado se
disuelve en 50 ml de agua de hielo y la solución acuosa se la
va con éter y se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 %.
El precipitado así formado se recoge por filtración, se lava
5 con agua y después con éter y el producto de reacción viscoso
así obtenido se disuelve en 20 ml de acetato de etilo. La so-
lución se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro
y después se añade a la solución otra solución n-butanólica
de 2-hexanoato sódico al 30 % hasta que cesa la formación de
10 precipitado.

El precipitado así formado se recoge por filtración,
se lava con acetato de etilo y éter y se seca para dar 0,85 g
de un polvo blanco de D(-)- α -(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropi-
rimidin-5-carbonilamino)bencilpenicilina sódica.

15

Rendimiento: 66,5 %

Punto de fusión: 273°C (desc.).

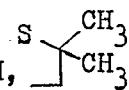

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3430 (NH), 1765 (β -lactama), 1650 (ami-
da, cetona), 1600 (carboxilato).



20


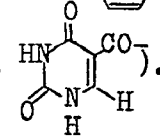
Espectro de resonancia magnética nuclear

(D₆-DMSO + D₂O):

δ : 1,44, 1,55 (6H, ) , 4,02 (1H, s, ) , 5,41

25

(2H, q, ) , 5,80 (1H, s, ) , 7,41 (5H,

m, ) , 8,44 (1H, s, ) .

EJEMPLO 78

30

(a) En 40 ml de hexametilfosforamida se suspenden
1,89 g de ácido 4-quinolon-3-carboxílico y después se disuel-
ven en la suspensión 1,4 ml de trietilamina. Después de en-



1 fríar la suspensión a 0-5°C, se añaden gota a gota y agitan-
do 10 ml de solución de diclorometano conteniendo 1,0 ml de
clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante una ho-
ra a la misma temperatura.

5 Después de añadir gota a gota a la mezcla de reac-
ción 40 ml de solución de diclorometano conteniendo 5,04 g
de hidrocloreuro de éster fenacílico de D(-)- α -aminobencilpeni-
cilina y 1,55 ml de trietilamina, entre 0 y -5°C, la mezcla
se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente.

10 El producto de reacción se concentra a baja tempe-
ratura bajo presión reducida, el concentrado se dispersa en
unos 100 ml de agua de hielo, el material viscoso formado se
separa por decantación y después se disuelve en 100 ml de ace-
tato de etilo. La solución en acetato de etilo se lava con
15 ácido clorhídrico al 1 %, solución acuosa de bicarbonato só-
dico al 5 % y después con agua y se seca sobre sulfato magné-
sico anhidro. La solución se concentra a baja temperatura y
presión reducida y después se añade éter al concentrado con
lo que se forman cristales. Estos últimos se recuperan por
20 filtración, se lavan con éter y se secan para dar 2,8 g de
cristales de color amarillo pálido de éster fenacílico de
D(-)- α -(4-quinolon-3-carbonilamino)bencilpenicilina.

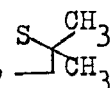

Rendimiento: 44 %

Punto de fusión: 126-129°C (desc.).

25 Espectro de absorción infrarrojo:

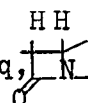

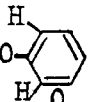
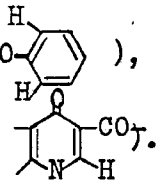
) KBr cm^{-1} : 3250 ancha (NH), 1780 (β -lactama), 1760
max (éster), 1700, 1660-1640 (cetona, amida).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

30 δ : 1,58, 1,68 (6H, ) , 4,52 (1H, s, ) , 5,60



1
5
5

(2H, q, ) , 5,67 (2H, s, -O-CH₂-CO-), 6,06 (1H, d, ) , 7,3-7,7 (12H, m, anillo aromático), 8,02 (2H, d, -CO-) , 8,36, 9,40 (1H, d, NH), 8,80 (1H, s, ) .

10
15
20
25

(b) En 10 ml de dimetilformamida se disuelven 1,6 g de éster fenacílico de D(-)-α-(4-quinolon-3-carbonilamino)benzilpenicilina y, mientras se agita y se enfría con hielo, se añaden a la solución 0,66 g de tiofenolato sódico. Después de agitar la mezcla durante 10 minutos a la temperatura ambiente, se agregan a la misma 50 ml de acetato de etilo. El precipitado formado se recoge por filtración, se lava con acetato de etilo y se disuelve en 20 ml de agua de hielo. La solución acuosa se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 % y el precipitado formado se separa por decantación y se lava con éter. El producto viscoso así obtenido se disuelve en 20 ml de una mezcla de n-butanol y acetato de etilo 2:1 en volumen y la solución se lava con solución acuosa de cloruro sódico al 20 % y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después se añade a la solución otra solución n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 % hasta que cesa la formación de precipitado. Este último se recoge por filtración, se lava con acetato de etilo y éter y se seca para dar 0,87 g de cristales pulverulentos blancos de D(-)-α-(4-quinolon-3-carbonilamino)benzilpenicilina sódica.

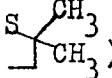
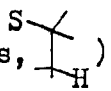
30

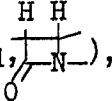
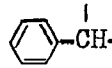
Rendimiento: 64,2 %
Punto de fusión: 221-226°C (desc.).
Espectro de absorción infrarrojo:
KBr max cm⁻¹: 3400 ancha (NH), 1765 (β-lactama), 1660-

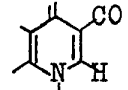


1 1630 (amida, cetona), 1600 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD₃OD):

5 δ : 1,54, 1,58 (6H, ) , 4,24 (1H, s, ) , 5,57

5 (2H, q, ) , 5,92 (1H, s, ) , 7,3-7,7

(9H, m, anillo aromático), 8,82 (1H, s, ) .

EJEMPLO 79

10 (a) En una mezcla de 25 ml de hexametilfosforamida y 10 ml de diclorometano se suspenden 1,56 g de ácido 5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico y después se disuelven en la suspensión 1,4 ml de trietilamina. Después de enfriar la solución a 0-5°C, se añaden gota a gota a la misma 10 ml de una solución de diclorometano conteniendo 1,0 ml de clorocarbonato de etilo y luego la mezcla se agita durante una hora a la misma temperatura.

15 Después de añadir gota a gota a la mezcla de reacción 40 ml de solución de diclorometano conteniendo 5,04 g de hidrocloreuro de éster fenacílico de D(-)- α -aminobencilpenicilina y 1,55 ml de trietilamina, entre 0 y -5°C, la mezcla resultante se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. El producto de reacción se concentra a baja temperatura a presión reducida y el concentrado se agrega sobre unos 100 ml de agua de hielo, con lo que se forma una sustancia viscosa de color pardo claro. El producto se separa por decantación y se disuelve en 100 ml de acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se lava con ácido clorhídrico al 1 %, solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y después agua y luego se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La solución en acetato de etilo se concentra a baja temperatura y presión reducida y



1 el residuo sólido formado se disuelve en una pequeña cantidad
de diclorometano. Después de añadir isopropanol a la solución
hasta turbidez, se concentra a baja temperatura y presión re-
ducida con lo que se forman unos cristales amarillos. Los cris-
5 tales se recuperan por filtración, se lavan con una pequeña
cantidad de isopropanol y después éter y se secan para dar
4,17 g de cristales de color amarillo pálido de éster fena-
cílico de D(-)- α -(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonilamino)
bencilpenicilina.

10

Rendimiento: 69 %

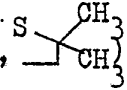

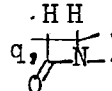
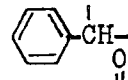
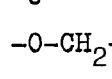
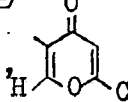

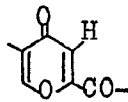
Punto de fusión: 128-130°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3330-3400 (NH, OH), 1780 (β -lactama),
1755 (éster). 1700, 1690, 1670, 1640
15 (cetona, amida).

15

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

δ : 1,60 (6H, d, )
4,50 (1H, s, )
5,57 (2H, )
5,90 (1H, d, )
5,69 (2H, s, )
7,00 (1H, s, )
7,3-7,7 (8H, m, anillo aromático), 8,04 (2H, d, )
8,20 (1H, s, )
9,07, 9,32 (1H, d, -NH-).

20

25

(b) En 10 ml de dimetilformamida se disuelven 3,03 g
de éster fenacílico de D(-)- α -(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-car-
bonilamino)bencilpenicilina y, agitando la solución y enfriand-
do con hielo, se añaden a la misma 2,0 g de tiofenolato sódico.
Cuando la mezcla se agita durante 20 minutos a la tempe-
30 ratura ambiente, se forma una sustancia oleosa. Al producto



1 producto de reacción se añaden 50 ml de acetona seguido de
 5 agitación y el precipitado formado se recoge por filtración
 y se lava con una pequeña cantidad de éter. El precipitado
 se disuelve en 20 ml de agua de hielo y la solución se ajusta
 5 a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 %. Después el precipi-
 tado formado se recoge por filtración, se lava con agua y
 una pequeña cantidad de éter y se disuelve en acetato de
 etilo. La solución en acetato de etilo se lava con agua,
 se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se añade a la mis-
 10 ma una solución n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al
 30 % hasta que cesa la formación del precipitado. El preci-
 pitado formado se recoge por filtración, se lava con ace-
 tato de etilo y éter y se seca para dar 1,3 g de un polvo
 amarillento de D(-)- α -(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil-
 15 amino)bencilpenicilina disódica.

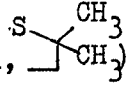



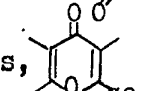

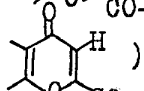
Rendimiento: 49 %

Punto de fusión: 225-231°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

20) KBr cm^{-1} : 3430 ancha (NH,OH), 1765 (β -lactama),
 max 1660 (amida, cetona), 1610 (carboxi-
 lato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD_3OD):

25 δ : 1,52 (6H, d, ) , 4,16 (1H, s, ) , 5,50
 (2H, q, ) , 5,80 (1H, s, ) , 7,04 (1H,
 s, ) , 7,40 (5H, s, ) , 7,80 (1H, s,
) .

EJEMPLO 80

30 (a) En una mezcla de 40 ml de dimetilformamida y



1 10 ml de agua se disuelven 3,05 g de hidrocloreuro de éster
bi-(p-metoxifenil)metílico de D(-)- α -aminobencilpenicilina
y después se añaden a la solución, enfriada con hielo, 1,4ml
de trietilamina. Se añaden a la solución 0,9 g de amida de
5 ácido 4,6-dihidroxicotínico y, mientras se agita la mez-
cla a 0-5°C, se agregan poco a poco a la misma 0,7 ml de
trietilamina para mantener su pH entre 8 y 8,5. Después de
agitar la mezcla durante 2 horas más a la misma temperatura,
el producto de reacción se dispersa en unos 150 ml de agua
10 de hielo, la dispersión se ajusta a pH 2 con ácido clorhídri-
co al 10 % y el precipitado formado se extrae con 50 ml de
acetato de etilo. Se filtra la materia insoluble y el filtra-
do se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhi-
dro. El filtrado se concentra a baja temperatura y presión
15 reducida y se añade éter al concentrado para formar unos cris-
tales. Estos últimos se recogen por filtración, se lavan con
éter y se secan para dar 2,25 g de cristales de color amari-
llo pálido de éster bi-(p-metoxifenil)metílico de D(-)- α -(4,6-
dihidroxicotinoilamino)bencilpenicilina.

20

Rendimiento: 63,2 %

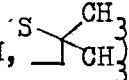

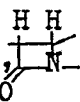

Punto de fusión: 156-159°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{KBr max}} \text{ cm}^{-1}$: 3340 ancha (OH,NH), 1785 (β -lactama),
1740 (éster), 1660, 1635 (amida).

25

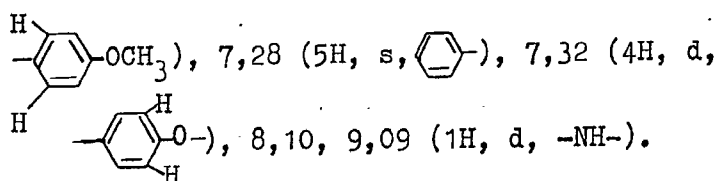
Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

δ : 1,18, 1,52 (6H, , 3,73 (3H, s, -O-CH₃),
4,48 (1H, s, , 5,57 (2H, d, , 5,86 (1H,
d, , 6,88 (1H, s, -CH<), 6,90 (4H, d,

30



1



5

10

15

20

25

30

(b) En 8 ml de acetona se disuelven 1,0 g de éster bi-(p-metoxifenil)metílico de D(-)- α -(4,6-dihidroxinicotinoil amino)bencilpenicilina y, después de añadir a la solución 2 ml de ácido clorhídrico 1 N, la mezcla se agita durante 5 horas mientras se enfría con hielo. El producto de reacción se agrega sobre 20 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 2 % y se lava con 20 ml de acetato de etilo. Se separa la fase acuosa así formada y, después de saturarla con cloruro sódico, la solución acuosa se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 %. Después el producto se extrae con 10 ml de una mezcla de acetato de etilo y n-butanol 2:1 en volumen. La fase orgánica formada se separa, se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después se agrega a la solución otra solución n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 % hasta que cesa la formación de precipitado. El precipitado así formado se recoge por filtración, se lava con una pequeña cantidad de acetato de etilo y éter y se seca para dar 0,16 g de D(-)- α -(4,6-dihidroxinicotinoilamino)bencilpenicilina disódica.

Rendimiento: 21,4 %

EJEMPLO 81

(a) En 60 ml de diclorometano se disuelven 5,83 g de hidroccloruro de éster p-bromofenacílico de D(-)- α -aminobencilpenicilina y, después de enfriar la solución a -20°C , se añaden a la misma 3,1 ml de trietilamina. A la solución se agregan poco a poco 2,6 g de hidroccloruro de cloruro de 4-cloro-5-metilpiridin-2-carbonilo y después la mezcla se agita du



1 rante 2 horas a una temperatura comprendida entre 0 y -5°C .
La mezcla de reacción se concentra a baja temperatura y pre-
sión reducida y el residuo formado se disuelve en 100 ml de
acetato de etilo. La solución se lava con agua de hielo, des-
5 pués con ácido clorhídrico frío al 2 % y de nuevo con agua
y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se concentra la
solución bajo presión reducida y el residuo formado se cris-
taliza de diclorometano-éter. Los cristales se recogen por
filtración y se lavan con una pequeña cantidad de éter para
10 dar 3,8 g de un polvo fino amarillo pálido de éster p-bromo-
fenacílico de D(-)- α -(4-cloro-5-metoxipiridin-2-carbonilami-
no)bencilpenicilina.

Rendimiento: 53,2 %

Punto de fusión: $115-118^{\circ}\text{C}$ (desc.).

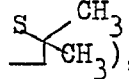

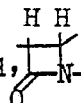

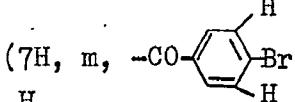

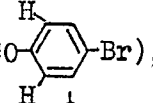
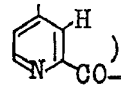
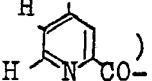
15

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3370 (NH), 1785 (β -lactama), 1760 (éster),
1700 (cetona), 1670-1660 (amida).

Espectro de resonancia magnética nuclear(D_6 -DMSO):

20

δ : 1,59 (6H, d, )
(1H, s, )
5,57 (2H, q, )
5,64 (2H, s,
-O-CH₂-CO-), 5,92 (1H, d, )
7,30-7,60
(7H, m,  + )
7,87 (2H, q,
-CO-)
8,04 (1H, s, )
8,60 (1H, s,
-CO-)
8,92, 9,44 (1H, d, -NH-).

25

30

(b) En 16 ml de dimetilformamida se disuelven 3,58g
de éster p-bromofenacílico de D(-)- α -(4-cloro-5-metoxipiri-



1 din-2-carbonilamino)bencilpenicilina y, después de añadir a
 la solución 1,3 g de sal sódica de tiofenol y enfriando con
 hielo, la mezcla se agita durante 20 minutos a la temperatu-
 ra ambiente.

5 El producto de reacción se dispersa en 50 ml de
 agua de hielo y la dispersión se ajusta a pH 2 con ácido
 clorhídrico al 10 %. El precipitado formado se recoge por
 filtración, se lava con agua y éter y se disuelve en 50 ml
 de una mezcla de acetato de etilo y n-butanol 2:1 en volumen.
 10 La solución se lava con solución acuosa de cloruro sódico,
 se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se añade una solu-
 ción n-butanólica de 2-etilhexanoato sódico al 30 % hasta
 que cesa la formación de precipitado. Este último se recupe-
 ra por filtración, se lava con acetato de etilo y éter y se
 15 seca para dar 1,35 g de cristales pulverulentos de color ama-
 rillo pálido de D(-)- α -(4-cloro-5-metoxipiridin-2-carbonil-
 amino)bencilpenicilina sódica.

Rendimiento: 50,0 %

Punto de fusión: 250-270°C (desc.).

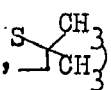
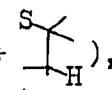
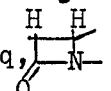
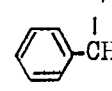
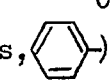
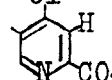
20 Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (NH), 1765 (β -lactama), 1660 (ami-
 da), 1600 (carboxilato).

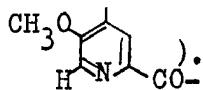
Espectro de resonancia magnética nuclear

(D₆-DMSO + D₂O):

25

δ : 1,51 (6H, , 4,01 (4H, s, CH₃O- + ,
 5,44 (2H, q, , 5,85 (1H, s, , 7,40
 (5H, s, , 8,04 (1H, s, , 8,50 (1H, s,

30

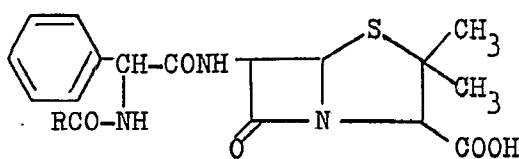




1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

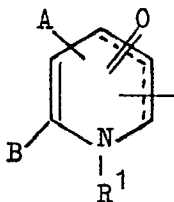
REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de un deri
vado de ampicilina representado por la fórmula general



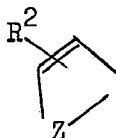
10

donde R representa



15

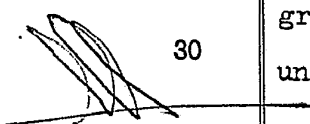
donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o
un grupo etilo y A y B representan cada uno de ellos un átomo
de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo
20 metoxi, un grupo nitro o un átomo de halógeno, pudiendo com-
binarse B con A sobre el átomo de carbono de la posición 3 pa-
ra formar un grupo



25

(donde Z representa -CH=N- o -CH=CH- y R² representa un átomo
de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo me-
tilo, un grupo bencilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un
grupo metiltio, un grupo trifluormetilo, un átomo de halógeno,
30 un grupo nitro, un grupo acetilo, un grupo acetamido, un gru-

30

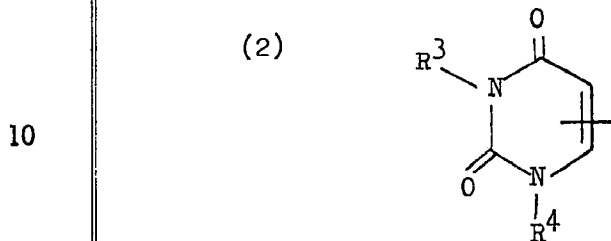




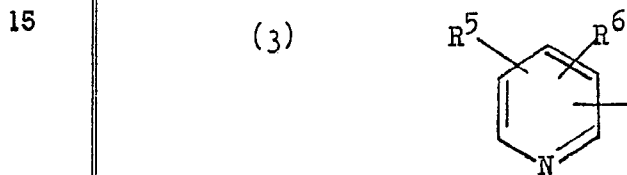
1 po etoxicarboniloxi o un grupo metilsulfonilo, R² además pue-
de formar junto con el grupo



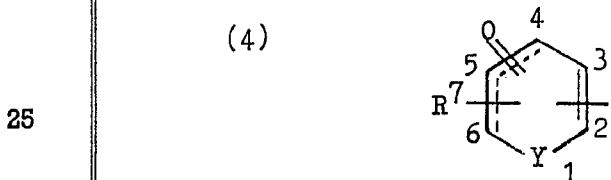
5 un anillo tiazolo, isotiazolo, pirrolo, furo o benzo fusiona-
do, que puede estar sustituido con un grupo oxo, un grupo me-
tilo o un grupo acetilo) y las líneas de puntos significan un
doble enlace arbitrario,



donde R³ y R⁴ representan cada uno de ellos un átomo de hidró-
geno o un grupo metilo,



20 R⁵ representa un átomo de halógeno, un grupo metoxi, un gru-
po nitro o un grupo hidroxil y R⁶ representa un átomo de hidró-
geno, un grupo metoxi, un átomo de halógeno, un grupo nitro
o un grupo hidroxil, o

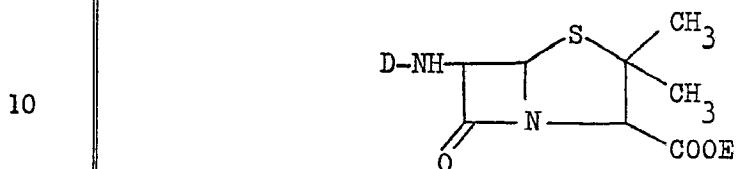


donde R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil,
Y representa oxígeno o azufre y la línea de puntos significa
un doble enlace arbitrario, estando unido el citado grupo
sustituyente a la molécula de ampicilina a través de un gru-

30



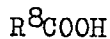
1 po -CO- en las posiciones 2, 3, 5 o 6 cuando el grupo =O se
 encuentra en la posición 4 y estando unido a la molécula de
 ampicilina a través de un grupo -CO- en las posiciones 2, 4
 o 5 cuando el grupo =O se encuentra en la posición 6; y sa-
 5 les de los mismos; cuyo procedimiento consiste en hacer reac-
 cionar los derivados de ácido 6-aminopenicilánico representa-
 dos por la fórmula



donde D representa un átomo de hidrógeno o



E representa un átomo de hidrógeno o un grupo capaz de ser
 liberado en condiciones suaves, con un ácido carboxílico
 20 representado por la fórmula



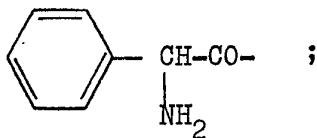
donde R^8 representa



cuando D es un átomo de hidrógeno o bien R^8 representa R
 cuando D es



1

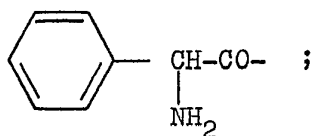


5

o derivados reactivos de los mismos y liberar el grupo E cuando dicho grupo es capaz de ser liberado en condiciones suaves.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde D es

10

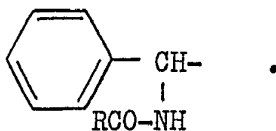


E es un átomo de hidrógeno y R⁸ es R.

15

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde D es un átomo de hidrógeno y R⁸ es

20



4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE AMPICILINA".

25

[Handwritten signature]
30



R

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de noventa páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 8 de Mayo de 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30