



-3-

Int. Cl. C07D // A61K

425945

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,

BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE UNA PENICILINA

Prioridad: Patente Británica n.º 21203/73 del 4-5-73



1

Esta invención se refiere a penicilinas que, en general, presentan un amplio espectro de actividad antibacteriana, siendo activas contra muchas especies de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Por lo tanto, son útiles como agentes terapéuticos (y en menor extensión profilácticos) en animales, incluido el hombre y ganado aviar. La invención se refiere además a los métodos para la preparación de estas penicilinas y a su uso en terapia.

5

10

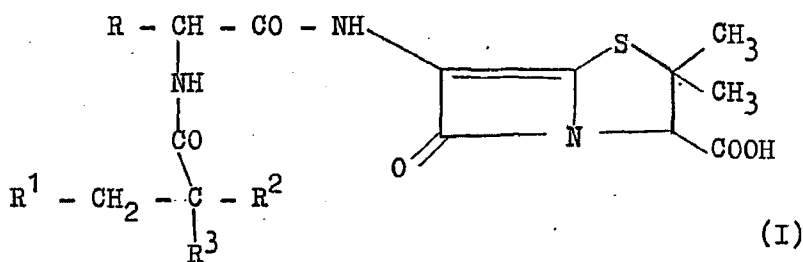
Aunque ahora existen varias penicilinas semisintéticas que presentan lo que es conocido como un amplio espectro de actividad, todavía no existe ninguna penicilina individual que tenga un nivel clínicamente útil de actividad antibacteriana contra todos los organismos patógenos encontrados en la práctica clínica. Por lo tanto, continúa la búsqueda de penicilinas de amplio espectro que presenten ventajas ya sea en una mayor eficacia antibacteriana o en un espectro más amplio de actividad, sobre las penicilinas existentes.

15

20

De acuerdo con esta invención, se proporciona una penicilina de fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma:

25



30

donde R es fenilo, fenilo sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados entre hidroxilo, halógeno, nitro, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y grupos amino, 2- ó 3-tienilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;



374

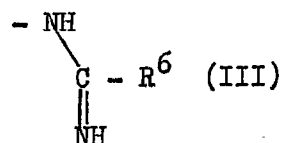
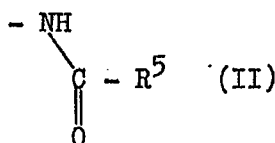
1

$R^3$  es hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

$R^1$  es hidrógeno o un radical orgánico conteniendo hasta 20 átomos de carbono;

5

$R^2$  es un grupo de fórmula (II) o (III):



10

donde  $R^5$  es amino, monoalquilamino o dialquilamino donde los grupos alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono, ciclohexilamino, hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo y  $R^6$  es amino, monoalquilamino o dialquilamino donde los grupos alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono o ciclohexilamino.

15

El grupo R puede ser, por ejemplo, fenilo, 4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 4-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorfenilo, 4-metoxifenilo, 4-aminofenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclohexa-1,4-dienilo, isopropilo o metilo.

20

El grupo  $R^1$  puede ser, por ejemplo, hidrógeno, fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorfenilo, 4-metoxifenilo, 4-aminofenilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, metileno, etileno, etiltio, n-propoximetilo, carbamilo, carbamilmetilo, acetoxi, fenoxi, benciloxi, 2-tienilo, 3-tienilo, indol-3-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, ciclohexa-1,4-dienilo, ciclopropilo o ciclohexilo.

25

30

El grupo  $R^5$  puede ser, por ejemplo, amino, metilamino, n-butilamino, terc-butilamino, ciclohexilamino, hidrógeno, metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, sec- o terc-butilo o fenilo.



1

El grupo  $R^6$  puede ser, por ejemplo, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, n-propilamino, isopropilamino, terc-butilamino, n-butilamino o ciclohexilamino.

5

Preferiblemente, R es fenilo, 4-hidroxifenilo o 3-tienilo.

Preferiblemente,  $R^1$  es fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorfenilo, 4-nitrofenilo, 3-indolilo o metiltiométilo.

10

Preferiblemente,  $R^3$  es hidrógeno.

Preferiblemente,  $R^5$  es amino o hidrógeno.

Preferiblemente,  $R^6$  es amino.

Preferiblemente, el átomo de carbono al que está unido el grupo R en la fórmula (I) se encuentra en la configuración D.

15

Preferiblemente, el átomo de carbono al que está unido el grupo  $R^2$  en la fórmula (I) se encuentra en la configuración D.

20

Los ejemplos de sales adecuadas de compuestos (I) son las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio y las sales de amonio o de amonio sustituido, por ejemplo las formadas con trialkuilaminas como trietilamina, procaína, dibencilamina, trietanolamina, 1-efenamina, etilpiperidina y otras aminas que han sido utilizadas para formar sales con las bencilpenicilinas. En el caso de los compuestos (I) que contienen un centro nitrogenado básico en la cadena lateral, también pueden formarse sales de adición de ácido. Estas sales comprenden, por ejemplo, las sales inorgánicas como el sulfato, nitrato, fosfato, borato, tiocianato y los hidrohales, v.g. hidrocloreuro, hidrobromuro e hidroyoduro y las sales orgánicas como el acetato, oxalato, tartrato, malato,

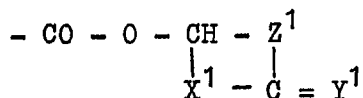
25

30



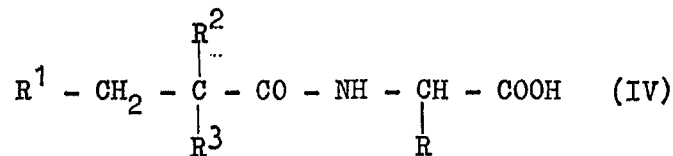
1 citrato, succinato, benzoato, ascorbato y metanosulfonato.

Como ejemplos de ésteres adecuados farmacéuticamente  
aceptables citaremos los que se descomponen fácilmente en el  
organismo humano para dejar libre el ácido inicial, v.g. los  
5 ésteres aciloxialquílicos como los acetoximetílico, pivaloil  
oximetílico,  $\alpha$ -acetoxietílico,  $\alpha$ -acetoxibencílico y  $\alpha$ -pivaloil  
oximetílico y los ésteres alcóxicarbonilalquílicos como los  
ésteres metoxycarboniloximetílicos. Otros ésteres adecuados  
de este tipo fácilmente hidrolizable son los de lactona, tio-  
10 lactona y ditiolactona (es decir, compuestos de fórmula (I)  
donde el grupo 3-carboxi está esterificado para producir un  
grupo de fórmula:



15 donde  $\text{X}^1$  e  $\text{Y}^1$  son oxígeno o azufre y  $\text{Z}^1$  es un grupo hidrocar-  
bonado divalente), especialmente los ésteres ftalidílico y  
ftalidílico sustituido, v.g. el éster 5,6-dimetoxiftalidílico.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse  
por reacción de ácido 6-aminopenicilánico o una sal, éster o  
20 derivado silílico del mismo, con un derivado N-acilante de un  
ácido de fórmula (IV)



25 en el que cualquier sustituyente reactivo puede estar bloquea-  
do, donde R,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son los definidos en la fórmula (I)  
y después, si es necesario, realizando una o más de las si-  
guientes etapas: (i) separar cualquier grupo sililo por hi-  
drólisis o alcoholisis, (ii) convertir un compuesto éster en  
30 un ácido libre o una sal, (iii) convertir una sal en un ácido



1 libre o un ácido libre en una sal, (iv) separar cualquier grupo  
bloqueante para liberar el sustituyente funcional deseado  
y (v) convertir un ácido libre en un éster.

5 Por el término "derivado silílico" utilizado en relación con el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) entendemos el producto de la reacción entre 6-APA y un agente sililante tal como un halotrialquilsilano, halodialquilsilano, halotri-  
alcoxisilano, dihalodialcoxisilano o un arilsilano o aral-  
quilsilano correspondiente y compuestos tales como el hexa-  
10 metildisilazano. En general, se prefieren los halotrialquilsilanos, especialmente el trimetilclorosilano.

15 En el procedimiento anterior se emplea un derivado N-acilante reactivo del ácido (IV). La elección del derivado reactivo estará influenciada naturalmente por la naturaleza química de los sustituyentes en el ácido. Así, cuando el ácido contiene solamente grupos estables a los ácidos, un haluro de ácido es un derivado N-acilante adecuado, preferiblemente el cloruro de ácido.

20 Sin embargo, estos reactivos deben ser evitados cuando en el ácido (IV) hay presente un grupo lábil frente a los ácidos. En estos casos, un derivado N-acilante adecuado es un anhídrido mixto. Para este fin, los anhídridos mixtos especialmente convenientes son los anhídridos alcoxifórmicos.

25 Sin embargo, tanto con el cloruro de ácido como con el anhídrido mixto como agentes N-acilantes hemos encontrado que puede tener lugar cierta racemización. Para reducir al mínimo esta racemización indeseable, preferimos utilizar un éster activado como agente N-acilante. Estos ésteres activados, por ejemplo el éster formado con 1-hidroxibenzotriazol  
30 o preferiblemente con N-hidroxisuccinimida, pueden ser prepa-



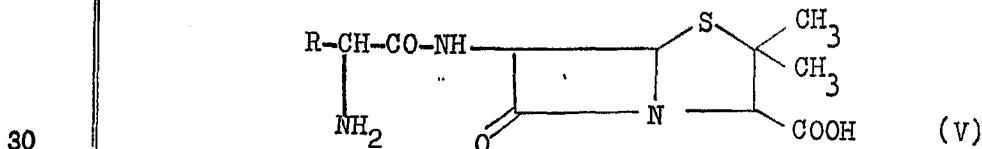
1 rados in situ por reacción del ácido con el compuesto hidro-  
xilado apropiado, en presencia de una carbo-di-imida, prefe-  
5 riblemente dicitclohexil-carbo-di-imida.

Otro derivados N-acilantes reactivos de ácido (II)  
5 son los intermediarios reactivos formados por reacción in si-  
tu con una carbo-di-imida o un carbonil-di-imidazol pero la  
bibliografía sobre la preparación de penicilinas semisintéti-  
cas contiene ejemplos de otros derivados N-acilantes reacti-  
vos de los ácidos, adecuados para la copulación con el 6-APA.

10 Naturalmente, se sobreentiende que cuando se desea  
un ácido libre del tipo (I) o una sal del mismo, puede ser  
conveniente efectuar la reacción de acilación empleando un  
éster del 6-APA y después separar el grupo éster. Viceversa,  
15 si se requiere un éster, puede ser conveniente efectuar la  
reacción de acilación utilizando 6-APA o una sal del mismo  
y después esterificando el ácido libre.

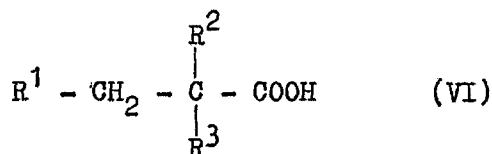
En el procedimiento anterior, si es necesario blo-  
quear cualquier sustituyente reactivo contenido en el ácido  
(IV), se conocen grupos bloqueantes químicos convencionales.  
20 Así, si se desea, cualquier grupo amino libre puede ser blo-  
queado por conversión en grupos benciloxicarbonilamino o el  
grupo amino puede ser bloqueado en forma de grupo nitro que  
más tarde se convierte en grupo amino.

25 Los compuestos de esta invención también pueden ser  
preparados por un procedimiento que consiste en hacer reac-  
cionar un compuesto de fórmula (V) o una sal, éster o deriva-  
do silfílico del mismo:





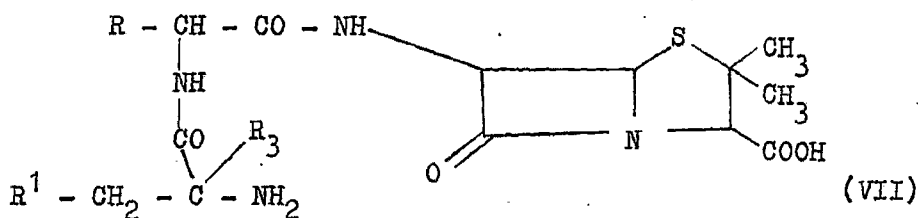
1 donde R es el definido en la fórmula (I) y en el que cual-  
 5 quier sustituyente reactivo puede estar bloqueado, con un  
 derivado N-acilante de un ácido de fórmula (VI)



10 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son los definidos en la fórmula (I) y, si  
 es necesario, efectuando una o más de las siguientes etapas:  
 (i) separar cualquier grupo sililo por hidrólisis o alcoholi-  
 15 sis, (ii) convertir un compuesto éster en un ácido libre o  
 en una sal del mismo, (iii) convertir una sal en un ácido  
 libre o un ácido libre en una sal, (iv) separar cualquier gru-  
 po bloqueante para liberar los sustituyentes funcionales de-  
 seados y (v) convertir un ácido libre en un éster.

15 Las observaciones realizadas anteriormente con res-  
 pecto a los derivados silílicos, derivados N-acilantes y gru-  
 pos de bloqueo, también son aplicables a este procedimiento.

20 Los compuestos de esta invención donde R<sup>1</sup> es un gru-  
 po de fórmula (II) también pueden ser preparados por reac-  
 ción de un compuesto de fórmula (VII) o una sal, éster o de-  
 rivado silílico del mismo:



30 donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los definidos en la fórmula (I) y  
 donde cualquier sustituyente reactivo puede estar bloqueado,  
 con un ión cianato, un isocianato de alquilo C<sub>1-4</sub>, isocianato  
 de ciclohexilo, un agente de formilación o un derivado N-aci-  
 lante de un ácido R<sup>6</sup>-COOH donde R<sup>6</sup> es fenilo o un grupo alqui



1 lo de 1 a 4 átomos de carbono, seguido, si es necesario, por  
una o más de las siguientes etapas: (i) separar cualquier  
grupo silílico por alcoholisis o hidrólisis, (ii) convertir  
5 un compuesto éster en un ácido libre o en una de sus sales  
(iii) convertir una sal en el ácido libre o un ácido libre en  
una sal, (iv) separar cualquier grupo de bloqueo para liberar  
el sustituyente funcional deseado y (v) convertir un ácido li-  
bre en un éster.

10 Se observará que el procedimiento anterior consiste  
esencialmente en generar el grupo  $R^2$  deseado a partir del gru-  
po amino libre del compuesto (VII). La reacción de los compues-  
tos amino con ión cianato e isocianatos para producir ureas  
y ureas sustituidas es muy conocida. Análogamente, también  
15 se conoce la formilación de los compuestos amínicos (v.g.  
empleando ácido fórmico y anhídrido acético). De forma simi-  
lar, es muy conocida la acilación de los compuestos amínicos  
y se han discutido anteriormente los derivados de los ácidos  
N-acilantes adecuados.

20 Los compuestos de esta invención son penicilinas de  
amplio espectro, es decir, penicilinas que no solamente pre-  
sentan actividad contra las bacterias Gram-positivas sino tam-  
bién contra un cierto número de organismos Gram-negativos cli-  
nicamente importantes. Los compuestos preferidos de esta in-  
vención son activos contra organismos tan importantes como  
25 Pseudomonas sp. contra los cuales la penicilina de espectro  
más amplio conocida (ácido 6-[(D)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]peni-  
cilánico... ampicilina) es normalmente inactiva. Además, los  
compuestos preferidos de esta invención son aproximadamente  
tan activos como el ácido 6-[(D)- $\alpha$ -carboxi-3-tienilacetamido]  
30 penicilánico contra Pseudomonas sp., siendo este último com-



31 MAR 1974

1 puesto el más activo de las penicilinas conocidas contra estos organismos.

5 Varios de los compuestos preferidos de esta invención presentan unas concentraciones mínimas de inhibición de 5 a 12,5 µg/ml contra algunas variedades de estafilococcus productoras de β-lactamasa, contra las cuales la mayoría de las conocidas penicilinas de amplio espectro solo son marginalmente eficaces. Los compuestos preferidos de esta invención no se combinan demasiado con el suero y no son marcadamente inactivados por el mismo.

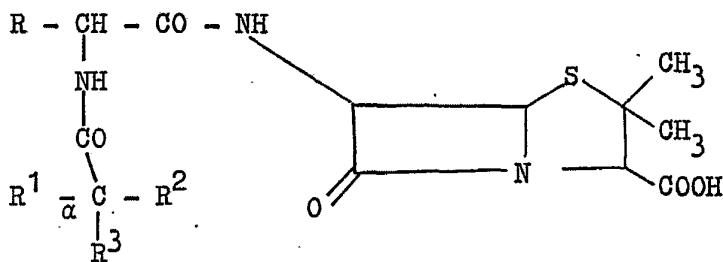
10

Las penicilinas de esta invención presentan la falta característica de toxicidad de las penicilinas en general. Pueden ser administradas por inyección parenteral. La dosis diaria dependerá de la identidad de la penicilina y de la gravedad de la infección. Con los compuestos preferidos de esta invención, una dosis diaria media adecuada para un adulto estará comprendida entre 100 mg y 5000 mg. Una dosis individual media para un adulto será de 20 mg a 500 mg.

15

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

20



25

En los siguientes ejemplos, amoxicilina es el nombre aprobado del ácido 6-[D-α-amino-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico y ampicilina es el nombre aprobado del ácido 6-[D-α-aminofenilacetamido] penicilánico. Epicilina es el nombre aprobado del ácido [D-α-aminociclohexa-1,4-dienilaceta-

30



1 mido] penicilánico. Todas las temperaturas se dan en °C. To-  
dos los biocromatogramas se realizan en butanol/etanol/agua.  
Todos los compuestos se preparan por uno de los siguientes  
métodos generalmente aplicables.

5 La mayoría de los materiales de partida utilizados  
en los siguientes ejemplos son conocidos. Sin embargo, en  
las siguientes referencias bibliográficas se describen los  
métodos generalmente aplicables que pueden ser utilizados  
para preparar los materiales de partida:

10 Ureido-Acidos

- Dakin : Amer.Chem.J. 44, 54  
Andreasch : Monats. 23, 805  
Neville, McGee : Can.J.Chem. 41, 2123-9 (1963)  
Wieland : Bio.Z. 38, 389, Ann. 3  
15 Davis, Blanchard : J.Amer.Chem.Soc. 51, 1797  
Leuthardt, Brunner : Helv.Chim.Acta. 30, 964-5 (1947)

Ureido-Acidos sustituidos

- Ball, Skinner, Shive : Texas Rept.Biol.Med. 21(2), 188-75  
(1963)  
20 Patentes inglesas : 1.301.961/2

Guanidino-Acidos

- Kapfhammer, Miller : Z.Physiol.Chem. 225, 1-12 (1934)  
Radka Pant : Ibid. 335, 272-4 (1964)  
Framm, Kapeller : Ann. (1925) 442, 144  
25 Habel : Can.J.Biochem.Physiol. 38, 493 (1960)  
Ramsay : Ber. 41, 4390

Formamido-Acidos

- Sheehan, Young : J.Amer.Chem.Soc. (1958), 80, 1154

Método A

30 Una solución de 5 milimoles de hidrocloreuro del gua



1 nidino-ácido en 5 ml de dimetilformamida seca se agrega a lo  
largo de 10 minutos a una solución agitada de 5 milimoles  
de D- $\alpha$ -aminofenil-acetamidopenicilano de ftalid-3-ilo y  
5,8 milimoles) de N,N<sup>1</sup>-díciclohexil-carbo-di-imida a 0°C en  
5 dicloruro de metileno seco.

Después de agitar a 0°C durante 30 minutos y durante  
hora y media a la temperatura ambiente, la mezcla se enfría  
a -10°C y la díciclohexilurea se separa por filtración.

10 La solución se lava con ácido clorhídrico diluido  
(pH 1,5), agua y salmuera y la solución seca se concentra has-  
ta pequeño volumen a vacío para inducir la cristalización.  
El sólido filtrado se seca a vacío sobre pentóxido de fós-  
foro.

Método B

15 Se tratan 0,01 moles de ureido (o ureido sustituido)-  
ácido en 60 ml de acetona seca a -10°C con unos 0,015 moles  
de trietilamina y 0,01 moles de cloroformiato de isobutilo y  
se agita a -10°C durante no más de 30 minutos. Se tratan  
20 0,01 moles de trihidrato del ácido D- $\alpha$ -aminofenilacetamidope-  
nicilánico en 60 ml de agua con trietilamina para dar una  
solución transparente (pH 8,4). Se añaden 60 ml de acetona y  
se enfría la solución a 0°C.

25 La solución de anhídrido mixto enfriada a -40°C se  
filtra a través de Celite sobre la solución de penicilina  
agitada y la mezcla se deja calentar lentamente hasta la tem-  
peratura ambiente durante 20 minutos.

La acetona se evapora a vacío y el residuo acuoso se  
lava bien con éter y después se acidula a pH 2 bajo una capa  
de acetato de etilo con ácido clorhídrico 5N.

30 El producto se obtiene en forma de ácido libre por



1 filtración de la mezcla de agua y acetato de etilo o por precipitación en la solución de acetato de etilo con 2-etilhexoato sódico o potásico para dar la correspondiente sal de metal alcalino.

5 Método Bi). Como el B, pero utilizando N-metilmorfolina en lugar de trietilamina en la preparación del anhídrido mixto.

10 Método Bii). Como el B, pero utilizando trihidrato de ácido D- $\alpha$ -amino(p-hidroxifenil)acetamido-penicilánico en lugar de trihidrato del ácido D- $\alpha$ -aminofenilacetamido-penicilánico.

Método Biii). Como el Bii) pero empleando N-metilmorfolina en lugar de trietilamina en la preparación del anhídrido mixto.

15 Método Biv). Como el Bi) pero utilizando ácido D- $\alpha$ -amino-(3-tienil)acetamido-penicilánico en lugar de trihidrato de ácido D- $\alpha$ -aminofenilacetamido-penicilánico.

20 Método Bv). Como el Bi), pero utilizando ácido D- $\alpha$ -amino-(1,4-ciclohexadienil)acetamidopenicilánico en lugar del trihidrato de ácido D- $\alpha$ -aminofenilacetamidopenicilánico.

Método Bvi). Como el Bi), pero utilizando cloroformiato de etilo en lugar de cloroformiato de isobutilo y trihidrato de ácido D- $\alpha$ -aminociclopropilacetamidopenicilánico.

25 Método Bvii). Como el Bi), pero utilizando ácido D- $\alpha$ -aminovaleramidopenicilánico en lugar del trihidrato de ácido D- $\alpha$ -aminofenilacetamidopenicilánico.

30 Método Bviii). Como el Bi), pero utilizando cloroformiato de etilo en lugar de cloroformiato de isobutilo y ácido D- $\alpha$ -amino-(2-tienil)acetamidopenicilánico en lugar de trihidrato de ácido D- $\alpha$ -aminofenilacetamidopenicilánico.



1

Método Bix). Como el Bi), pero utilizando ácido D- $\alpha$ -amino- $\beta$ -fenilpropionamidopenicilánico en lugar de ácido D- $\alpha$ -aminofenilacetamidopenicilánico.

Método D

5

Se tratan 5 milimoles de aminopenicilina en 100 ml de dimetilformamida seca con 12 milimoles de trietilamina y se agita para dar una solución transparente. Se añaden poco a poco, a lo largo de 5 minutos y a la temperatura ambiente, 6 milimoles del complejo de trióxido de azufre-trietilamina y se agita durante una hora. Se añade una solución de unos 15 milimoles de 2-etilhexoato potásico en 150 ml de acetona seca y se separa un sólido blanco.

10

15

Después de diluir de nuevo con 200 ml de acetona, se filtra el sólido, se lava con acetona y después se agita en éter seco durante 20 minutos para separar cualquier dimetilformamida residual. El sólido se filtra y se seca a vacío.

Método E

20

Se tratan 5 milimoles de ácido D- $\alpha$ -aminofenilacetamidopenicilánico anhidro en 50 ml de dicloruro de metileno seco con unos 10 milimoles de trietilamina para dar una solución transparente. Se añaden 10 milimoles de cloruro de trimetilsililo y la mezcla se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante una hora y después se enfría a 0°C.

25

30

Se disuelven 5 milimoles de  $\alpha$ -guanidino-ácido en 5 ml de dimetilformamida seca y se añaden 5 ml de dimetilformamida seca y 50 ml de dicloruro de metileno seco, se enfría a 0°C y se agita durante 5 minutos con 5,5 milimoles de dicitclohexilcarbo-di-imida. Se añade la penicilina bis-trimetilsililada y se agita a 0°C durante una hora. Después la mezcla se enfría a -20°C y la dicitclohexilurea se separa por



1 filtración. El filtrado se evapora a sequedad a vacío y el  
residuo se disuelve en una mezcla de 20 ml de acetona y 20 ml  
de agua, ajustando el pH a 2,5 con ácido clorhídrico 5N. Des-  
5 pués de agitar a pH 2,5 durante 25 minutos, la acetona se se-  
para a vacío y se filtra cualquier sólido presente. La solu-  
ción acuosa residual se liofiliza y el sólido resultante se  
trata con agua a pH 2. El producto se filtra y seca.

Método F

10 Se añaden 5,5 milimoles de dicitclohexilcarbo-di-imida  
da a una solución agitada de 5 milimoles de aminoácido N-sus-  
tituído en 20 ml de acetona seca a 0°C. La mezcla se agita  
durante 15 minutos a 0-5°C y después se deja en el frigorífi-  
co durante la noche.

15 Se disuelven 5 milimoles de trihidrato de ácido D- $\alpha$ -  
aminofenilacetamidopenicilánico en una mezcla de 10 ml de  
acetona y 10 ml de agua con 0,7 ml de trietilamina y el és-  
ter de hidroxisuccinimida se filtra sobre esta solución a  
través de Celite. Después de agitar durante 45 minutos, la  
20 acetona se separa a vacío dejando una masa gelatinosa. Por  
acidulación con ácido clorhídrico 5N en acetato de etilo acuo-  
so se obtiene el producto en forma de ácido libre (algunas ve-  
ces solo después de concentrar la capa de acetato de etilo y  
tratar con éter) o en forma de sal por tratamiento de la ca-  
pa de acetato de etilo lavada y seca con 2-etilhexoato sódi-  
25 co o potásico.

Método Fi): Como el F, pero el éster de hidrosuccini-  
mida es formado en dimetilformamida seca (o dimetilformamida  
diluída con acetona).

30 Método Fii). Como el F, pero el éster de hidroxisucci-  
nimida es formado en 1,2-dimetoxietano seco.



1 Método Fiii). Como el Fi), pero la penicilina se disuelve en acetona/cloroformo, separándose el producto de la solución en forma de sal amónica.

EJEMPLO 1

5 Acido D- $\alpha$ -[D- $\beta$ -(p-hidroxifenil)- $\alpha$ -ureidopropionamido] fenilace-

tamidopenicilánico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = p-HO-PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>; M = H;  $\alpha^1$  = D).

10 Preparado por el método Bi) a partir de ácido D- $\beta$ -(p-hidroxifenil)- $\alpha$ -ureidopropiónico.

Rendimiento: 68 %

$\nu_{max}$ (KBr): 3350, 1770, 1650, 1515, 1230 y 700 cm<sup>-1</sup>

15  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,44 (3H, s, gem-metilo); 1,57 (3H, s, gem-metilo); ~2,8 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<); 4,29 (1H, s, protón C-3); ~4,5 (1H, m, -CH<sub>2</sub>CH<); 5,35-5,87 (5H, m,  $\beta$ -lactama, Ph CH-; NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,27 (1H, d, NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>); 6,67 (2H, d, HO-CH<sub>2</sub>-); 6,99 (2H, d, HO-CH<sub>2</sub>-); 7,30 (5H, s ancho, Ph CH<); 8,47 (1H, m, -CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>); 9,12 (1H, m, -CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>-).

\* Separable en D<sub>2</sub>O.

Ensayo en NH<sub>2</sub>OH: 101 %

25 Biocromatografía: una zona a R<sub>f</sub> 0,32

EJEMPLO 2

Acido D- $\alpha$ -[D- $\beta$ -(p-hidroxifenil)- $\alpha$ -ureidopropionamido]-(p-hi-

droxifenil)acetamidopenicilánico

30 (R = p-HO-Ph; R<sup>1</sup> = p-HO-PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>; M = H;  $\alpha^1$  = D).



Preparado por el método Bi) a partir de ácido D-β-(p-hidroxifenil)-β-ureidopropiónico y amoxicilina.

Rendimiento: 74 %

$\nu_{\max}(\text{KBr})$ : 3350 (ancho), 1770, 1650, 1515, 1230 y 840  $\text{cm}^{-1}$

$\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 1,42 (3H, s, gem-metilo); 1,57 (3H, s, gem-metilo); ~2,8 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}<$ ); 4,3 (1H, s, protón C-3); ~4,4 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}<$ ); 5,3-5,85 (5H, m, β-lactamas,  $\text{PhCH}_2$ -;  $\text{NHCONH}_2^*$ ); 6,25-7,30 (8H, m, protones aromáticos); 8,47 (1H, m,  $\text{CONH}^*$ -); 9,12 (1H, m,  $-\text{CONH}^*$ -).


\* Separable en  $\text{D}_2\text{O}$ .

Ensayo con  $\text{NH}_2\text{OH}$ : 94 %

Biocromatografía: una zona a  $R_f = 0,18$ .

### EJEMPLO 3

Acido D-α-[D-β-(p-hidroxifenil)-α-ureidopropionamido]-(3-tienil)acetamidopenicilánico

(R = ;  $R^1 = p\text{-HO-PhCH}_2$ ;  $R^3 = \text{H}$ ;  $R^2 = \text{NHCONH}_2$ ; M = H;

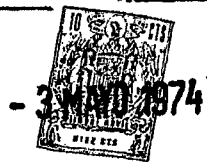
$\alpha^1 = \text{D}$ ).

Preparado por el método Bi) a partir de ácido D-β-(p-hidroxifenil)-α-ureidopropiónico y ácido α-amino-(3-tienil)acetamidopenicilánico.

Rendimiento: 72 %

$\nu_{\max}(\text{KBr})$ : 3350 (ancho); 1770, 1650, 1515, 1230, 845 y 780  $\text{cm}^{-1}$

$\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 1,45 (3H, s, gem-metilo); 1,58 (3H, s, gem-metilo); ~2,8 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}<$ ); 4,3 (1H, s, protón C-3); ~4,4 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}<$ ); 5,35-5,90 (5H, m, β-lactamas,  $\text{Ph-CH}_2$ -;  $\text{NHCONH}_2^*$ ); 6,25 (1H, m,  $\text{NH}$ -



1 CONH<sub>2</sub>); 6,5-7,6 (7H, m, aromáticos); 8,5 (1H, d, CONH<sup>\*</sup>); 9,1 (1H, d, CONH<sup>\*</sup>).

\* Separable en D<sub>2</sub>O.

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 96 %

5 Biocromatografía: una zona a R<sub>F</sub> = 0,31.

EJEMPLO 4

Acido D-α-[DL-β-(p-nitrofenil)-α-ureidopropionamido]-(p-hidroxifenil)acetamidopenicilánico

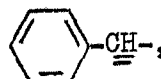
10 (R = p-HO-Ph; R<sup>1</sup> = p-NO<sub>2</sub>-PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>; M = H; α<sup>1</sup> = DL).

Preparado por el método Bii) a partir de ácido DL-β-(p-nitrofenil)-α-ureidopropiónico y amoxicilina.

Rendimiento: 60 %

15 ν<sub>max</sub>(KBr): 3350, 1770, 1650, 1514 y 1230 cm<sup>-1</sup>

δ [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,42 (3H, s, gem-metilo); 1,55 (3H, s, gem-metilo); 3,0 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<); 4,05 (1H, s, protón C-3); ~4,60 (1H, m, -CH<sub>2</sub>CH<); 5,25-5,80 (5H, m,

20 β-lactamas, ); 6,2 (1H, m,

\* NHCONH<sub>2</sub>); 6,5-8,2 (8H, m, aromáticos); 8,50, 9,00 (2 x 1H, m, CONH<sup>\*</sup>).

\* Separable en D<sub>2</sub>O.

25 Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 86,5 %

Biocromatografía: una zona a R<sub>F</sub> = 0,44.

EJEMPLO 5

D-α-[DL-γ-Metiltio-α-ureidobutiramido]fenilacetamidopenicilinato sódico

30 (R = Ph; R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>; M = Na;



1  $\alpha^1 = \text{DL}$ ).

Preparado por el método B, a partir de N-carbamoil-DL-metionina y ampicilina, aislado como sal sódica después de tratar con 2-etilhexoato sódico.

5 Rendimiento: 51 %

$\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3320 (ancho), 1775, 1650, 1530, 1310, 1230 y 702  $\text{cm}^{-1}$

10  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,48 (3H, s, gem-metilo); 1,58 (3H, s, gem-metilo); 1,4-2,2 (2H, m, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<); 2,05 (3H, d, MeS-); 2,3-2,7 (2H, m, SCH<sub>2</sub>-); 4,24 (1H, s, próton C-3); 4,1-4,6 (1H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<); 5,2-5,9 (5H, m,  $\beta$ -lactamas, PhCH< y -CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>); 6,4 (1H, m, CONH<sup>\*</sup>-); 7,40 (5H, m, aromáticos); 8,60 y 9,00 (2 x 1H, d, CONH<sup>\*</sup>-).

15 \* Separable en D<sub>2</sub>O.

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 93,8 %

Biocromatografía: una zona a R<sub>F</sub> = 0,36.

EJEMPLO 6

20 D- $\alpha$ -[DL- $\gamma$ -Metiltio- $\alpha$ -ureidobutiramido](p-hidroxifenil)acetamidopenicilanoato sódico

(R = p-HO-Ph; R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>; M = Na;  $\alpha^1 = \text{DL}$ ).

25 Preparado por el método Bii) a partir de N-carbamoil-DL-metionina y amoxicilina, aislado como sal sódica después de tratar con 2-etilhexoato sódico.

Rendimiento: 43 %

$\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3350 (ancho), 1770, 1650, 1510, 1235  $\text{cm}^{-1}$

30  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,45 (3H, s, gem-metilo); 1,57 (3H, s, gem-metilo); 1,4-2,2 (2H, m, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<); 2,05 (3H, d, MeS-); 2,3-2,7 (2H, m, SCH<sub>2</sub>-); 4,24 (1H, s, pro-



1

tón C-3); 4,1-4,6 (1H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<); 5,2-5,9 (5H, m, β-lactamas, PhCH< y CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>); 6,4 (1H, m, CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>-); 6,3-7,34 (4H, m, aromáticos); 8,60 y 8,90 (2 x 1H, d, CONH<sup>\*</sup>-).

5

\* Separable en D<sub>2</sub>O.

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 85,5 %

Biocromatografía: una zona a R<sub>F</sub> = 0,29.

EJEMPLO 7

10

D-α-[DL-α-Formamido-γ-metiltiobutiramido]fenilacetamidopeni-  
cilanato sódico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCHO; M = Na; α<sup>1</sup> = DL).

15

Preparado per el método B, utilizando N-formil-DL-metionina y ampicilina, aislado como sal sódica después de tratar con 2-etilhexoato sódico.

Rendimiento: 63 %

ν<sub>max</sub>(KBr): 3300 (ancho), 1780, 1732, 1645, 1525, 1302, 1225 y 700 cm<sup>-1</sup>

20

δ [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,46 (3H, s, gem-metilo); 1,55 (3H, s, gem-metilo); 1,7-2,2 (2H, m, CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<); 2,05 (3H, d, CH<sub>3</sub>S-); 2,3-2,7 (2H, m, CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4,23 (1H, s, protón C-3); 4,70 (1H, m, -CHNHCHO); 5,3-5,9 (3H, m, β-lactamas y PhCH<); 7,37 (5H, m, aromáticos); 8,08 (1H, s, NHCHO); 8,31, 8,60 y 9,00 (3 x 1H, d, -CONH<sup>\*</sup>-).

25

\* Separable en D<sub>2</sub>O.

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 100 %

Biocromatograma: zona única a R<sub>F</sub> = 0,40

30

-----



1

EJEMPLO 8

Acido D- $\alpha$ -[DL- $\beta$ -(p-clorofenil)- $\alpha$ -ureidopropionamido]-(p-hi-  
droxifenil)acetamidopenicilánico

5

(R = p-HO-Ph; R<sup>1</sup> = p-Cl-PhCH<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>; M = H;  
 $\alpha^1$  = DL).

Preparado por el método Bii) a partir de ácido  
DL- $\beta$ -(p-clorofenil)- $\alpha$ -ureidopropiónico y amoxicilina.

Rendimiento: 45 %

10

$\nu_{max}$  (KBr): 3360, 1770, 1650, 1514 y 1230 cm<sup>-1</sup>

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,42 (3H, s, gem-dimetilo); 1,58 (3H, s, gem-  
dimetilo); 2,86 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<); 4,26 (1H, s,  
protón C-3); 4,55 (1H, m, -CH<sub>2</sub>CH<); 5,58 (5H,

15

m,  $\beta$ -lactamas, HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<, NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>); 6,24

(1H, m, NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>); 6,78 y 7,27 (8H, m,

Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-, HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<); 8,53 (1H, m,

20

CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>); 9,04 (1H, m, CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>).

\* Separable en D<sub>2</sub>O

Biocromatografía: R<sub>f</sub> = 0,42

25

Análisis: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>SCl requiere: C, 52,93; H, 4,75; N, 11,87;  
S, 5,43; Cl, 6,02. Encontrado: C, 50,23; H, 4,79;  
N, 11,13; S, 5,32; Cl, 5,97.

EJEMPLO 9

Acido D- $\alpha$ -[DL- $\beta$ -(p-fluorfenil)- $\alpha$ -ureidopropionamido] fenilace-  
tamidopenicilánico

30

(R = Ph; R<sup>1</sup> = p-F-PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>; M = H;  $\alpha^1$  = DL).

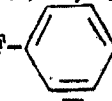


1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Preparado por el método B a partir de ácido DL-β-(p-fluorfenil)-α-ureidopropiónico y ampicilina.

Rendimiento: 42 %

ν<sub>max</sub>(KBr): 3360, 1773, 1651, 1510, 1226 y 720 cm<sup>-1</sup>.

δ [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,42 (3H, s, gem-metilo); 1,57 (3H, s, gem-metilo); 1,57 (3H, s, gem-metilo); 2,87 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<); 4,24 (1H, s, protón C-3); 4,56 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH<); 5,65 (5H, m, β-lactamas, protón α, -NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>); 6,27 (1H, d, NHCONH<sub>2</sub>); 7,24 (9H, m, PhCH<); F--CH<sub>2</sub>; 8,62 (1H, m, -CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>); 9,17 (1H, m, -CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>).

\* Separable en D<sub>2</sub>O.

Biocromatografía: una mancha a R<sub>F</sub> = 0,42

EJEMPLO 10

Acido D-α-[DL-β-(p-clorofenil)-α-ureidopropionamido]fenilacetamidopenicilánico

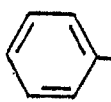
(R = Ph; R<sup>1</sup> = p-Cl-PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>; M = H; α<sup>1</sup>=DL).

Preparado por el método B a partir de ácido DL-β-(p-clorofenil)-α-ureidopropiónico

Rendimiento: 38 %

ν<sub>max</sub>(KBr): 3360, 1770, 1650, 1514 y 1230 cm<sup>-1</sup>

δ [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,40 (3H, s, gem-metilo); 1,56 (3H, s, gem-metilo); 2,85 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<); 4,25 (1H, s, protón C-3); 4,55 (1H, m, -CH<sub>2</sub>CH<); 5,58 (5H, m, β-lac-

tamas, -CH<sup>(α)</sup>; NHCONH<sub>2</sub>); 6,25 (1H, m, NHCONH<sub>2</sub>);

7,30 (9H, m, protones aromáticos); 8,53 (1H, m, CONH); 9,00 (1H, m, CONH).



1 Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 94 %  
Biocromatografía: una zona a R<sub>f</sub> = 0,59.

EJEMPLO 11

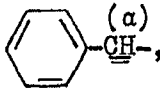
5 D-α-[DL-β-(p-Nitrofenil)-α-ureidopropionamido]fenilacetamido-  
penicilinato sódico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = p-NO<sub>2</sub>-PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>; M = Na;  
α<sup>1</sup> = DL).

10 Preparado por el método B a partir de ácido DL-β-(p-nitrofenil)-α-ureidopropiónico y ampicilina; aislado como sal sódica por tratamiento con 2-etilhexoato sódico.

Rendimiento: 55 %

ν<sub>max</sub>(KBr): 3350, 1770, 1650, 1514 y 1230 cm<sup>-1</sup>.

15 δ [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,42 (3H, s, gem-metilo); 1,60 (3H, s, gem-metilo); 3,0 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<); 4,20 (1H, s, protón C-3); 4,7 (1H, m, -CH<sub>2</sub>CH<); 5,3-5,85 (5H, m, β-lactamas,  (α) NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>); 6,2 (1H, m, NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>); 7,18-8,25 (9H, m, aromáticos); 8,50, 9,05 (2 x 1H, m, CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>).

20 \* Separable en D<sub>2</sub>O

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 93,9 %  
Biocromatografía: una zona a R<sub>f</sub> = 0,5

EJEMPLO 12

25 Acido D-α-(D-p-fenil-α-ureidopropionamido)-(p-hidroxifenil)-  
acetamidopenicilánico

(R = p-HO-Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>; M = H; α<sup>1</sup> = D)

Preparado por el método Biii), empleando ácido D-β-fenil-α-ureidopropiónico y amoxicilina.

30 Rendimiento: 63 %, p.f. 235-238°C

3 MAY 1974

1.  $\nu_{\max}$  (KBr): 3360 (ancho), 1740, 1650, 1520 y 1230  $\text{cm}^{-1}$   
 5  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,47 (3H, s, gem-metilo); 1,60 (3H, s, gem-metilo); 2,95 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<); 4,27 (1H, s, protón C-3); 4,60 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<); 5,30-5,80 (5H, m,  $\beta$ -lactamas, ureido-NH<sub>2</sub><sup>\*</sup>, HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<); 6,20 (1H, d, ureido-NH<sup>\*</sup>-); 6,70-7,35 (4H, q, HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-); 7,25 (5H, s, aromáticos bencílicos), 8,50 (1H, d, -CONH<sup>\*</sup>-); 9,00 (1H, d, -CONH<sup>\*</sup>-):

\* Separable en D<sub>2</sub>O

Ensayo con hidroxilamina: 107,7 %.

Biocromatografía: una zona a R<sub>f</sub> = 0,35

15 Análisis para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: requerido (%): C, 56,22; H, 5,23; N, 12,61; S, 5,77. Encontrado (%): C, 55,33; H, 5,44; N, 11,99; S, 5,44.

EJEMPLO 13

Acido D- $\alpha$ -(DL- $\alpha$ -acetamido- $\beta$ -fenilpropionamido)fenilacetamido penicilánico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCOCH<sub>3</sub>; M = H;  $\alpha^1$  = DL).

Preparado por el método Bi) a partir de ácido DL- $\alpha$ -acetamido- $\beta$ -fenilpropiónico y ampicilina.

Rendimiento: 94 %

25  $\nu_{\max}$  (KBr): 3360 (ancho), 1774, 1648, 1511, 1215 y 701  $\text{cm}^{-1}$   
 30  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,43 (3H, s, gem-metilo); 1,56 (3H, s, gem-metilo); 1,77 (3H, s, NHCOCH<sub>3</sub>); 2,7-3,2 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<); 4,24 (1H, s, protón C-3); 4,6-4,9 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<); 5,62 (3H, m,  $\beta$ -lactamas, PhCH<); 7,38 (10H, m, PhCH<; PhCH<sub>2</sub>CH<); 8,0-9,3



1 (3H, m, separable en D<sub>2</sub>O, -CONH-).

Ensayo con hidroxilamina: 62,1 %

Biocromatografía: una zona a R<sub>F</sub> = 0,26

5 Análisis: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S requiere: C, 60,22; H, 5,58; N, 10,41;  
S, 5,95. Encontrado: C, 57,45; H, 5,69; N, 9,98;  
S, 6,03.

EJEMPLO 14

10 Acido D-α-[DL-α-(3-metilureido)-β-fenilpropionamido]fenilace-  
tamidopenicilánico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = NHCONHCH<sub>3</sub>; M = H; α<sup>1</sup> = DL).

Preparado por el método Bi) a partir de ácido DL-α-(3-metilureido)-β-fenilpropiónico y ampicilina.

Rendimiento: 75 %

15 ν<sub>max</sub>(KBr): 1775, 1637, 1560, 1490, 1297, 1219 y 702 cm<sup>-1</sup>

18 δ[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,45 (3H, s, gem-metilo); 1,57 (3H, s, gem-metilo); 2,52 (3H, s, -NHCONHCH<sub>3</sub>); 2,90 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<); 4,27 (1H, s, protón C-3); 4,63 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<); 5,64 (3H, m, β-lactamas, PhCH<); 7,32 (10H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<; PhCH<); 8,63 (1H, m, separable en D<sub>2</sub>O, -CONH-); 9,18 (1H, m, separable en D<sub>2</sub>O, -CONH-); alrededor de 6,25 (señal ancha debida al -NHCONH-).

20 Biocromatografía: una zona a R<sub>F</sub> = 0,47

25 Análisis: C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S requiere: C, 58,48; H, 5,60; N, 12,64; S, 5,78. Encontrado: C, 56,78; H, 5,59; N, 12,73; S, 5,05.

EJEMPLO 15

30 Acido D-α-[DL-β-(p-fluorfenil)-α-ureidopropionamido]-(p-hidro-  
x.i fenil)acetamidopenicilánico

(R = p-HO-Ph; R<sup>1</sup> = p-F-PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>; M = H;



1  $\alpha^1 = DL$ ).

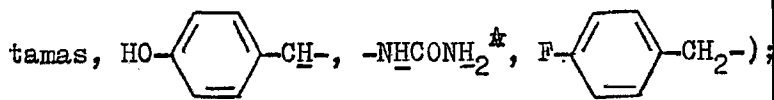
Preparado por el método Bii) a partir de ácido DL- $\beta$ -(p-fluorfenil)- $\alpha$ -ureidopropiónico y amoxicilina.

Rendimiento: 48 %

5  $\nu_{max}$ (KBr): 3360, 1764, 1650, 1510, 1224 y 838  $cm^{-1}$

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,43 (3H, s, gem-metilo); 1,54 (3H, s, gem-metilo); 2,88 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<); 4,14 (1H, s, protón C-3); 4,2-4,8 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH<); 5,3-7,5 (señales extraordinariamente intensas conteniendo  $\beta$ -lac-

10



$\delta = 8,3-9,2$  (2H, m, -CONH-<sup>\*</sup>).

\* Separable en D<sub>2</sub>O

15

Ensayo con hidroxilamina: 84,7 %

Biocromatografía: una zona a R<sub>F</sub> = 0,41

EJEMPLO 16

Acido D- $\alpha$ -[D- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -(n-valeramido)propionamido]fenilacetamidopenicilánico

20

(R = Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>; M = H;  $\alpha^1 = D$ ).

Preparado por el método Bi) a partir de N-valeroil-D- $\beta$ -fenilalanina

Rendimiento: 19 %

25

$\nu_{max}$ (KBr): 3290 (ancho), 1773, 1635, 1525, 1300, 1224, 733, 702  $cm^{-1}$

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 0,82 (3H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 1,0-1,7 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,45 (3H, s, gem-metilo), 1,58 (3H, s, gem-metilo), 2,09 (2H, m, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,00 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 4,28 (1H, s, protón C-3), 4,78 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<), 5,4-5,9 (3H, m,  $\beta$ -lactamas y

30



1 PhCH $\leq$ ), 7,2-7,5 (10H, m, protones aromáticos), 8,05 (1H, d, -CONH-), 8,47 (1H, m, CONH), 9,13 (1H, m, -CONH-).

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 90 %

5 Biocromatografía: una zona a R<sub>F</sub> = 0,70

Análisis: Encontrado: C, 60,96; H, 6,05; N, 9,46; S, 5,65 %

C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S requiere: C, 62,10; H, 6,21; N, 9,66; S, 5,52

EJEMPLO 17

10 Acido D- $\alpha$ -[D- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -pivaloilaminopropionamido] fenilacetamido-  
dopenicilánico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = -NHCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; M = H;  $\alpha^1$  = D).

Preparado por el método Bi) a partir de ácido  $\alpha$ -terc-butiramido-D- $\beta$ -fenilpropiónico.

15 Rendimiento: 6 %

$\nu_{\max}$ (KBr): 3350 (ancho), 1772, 1639, 1517, 1300, 1212, 702 cm<sup>-1</sup>

20  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 0,97 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,39 (3H, s, gem-metilo), 1,52 (3H, s, gem-metilo), 2,97 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 4,20 (1H, s, protón C-3), 5,35-5,85 (4H, m,  $\beta$ -lactamas y PhCH $\leq$ ), 4,65 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH $\leq$ ), 7,25 (5H, s, protones fenílicos), 7,39 (5H, m, protones fenílicos), 7,2-7,6 (1H, m, -NHCO-<sup>\*</sup>), 8,50 (1H, d, -NHCO-<sup>\*</sup>), 9,27 (1H, d, -NH-CO-).

25 <sup>\*</sup> Separado por D<sub>2</sub>O

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 102 %

Biocromatografía: 0,71

30



EJEMPLO 18

Acido D- $\alpha$ -[DL- $\alpha$ -benzamido- $\beta$ -fenilpropionamido]fenilacetamido-  
penicilánico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCOPh; M = H;  $\alpha^1$  = D, L)

Preparado por el método Bi) a partir de ácido  $\alpha$ -benzamido-D,L- $\beta$ -fenilpropiónico.

Rendimiento: 22 %

$\nu_{\max}$ (KBr): 3300, 1775, 1635, 1522, 1302, 122, 702 cm<sup>-1</sup>

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,42 (3H, s, gem-metilo), 1,57 (3H, s, gem-metilo), 3,11 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 4,24 (1H, s, protón C-3), 5,00 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH), 5,4-5,9 (3H, m,  $\beta$ -lactamas y PhCH), 7,2-8,0 (10H, m, protones aromáticos), 8,65, 8,80 y 9,20 (3 x 1H, d, -NHCO-<sup>\*</sup>).

<sup>\*</sup> Separado en D<sub>2</sub>O

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 88 %

Biocromatografía: una zona a R<sub>F</sub> = 0,70

EJEMPLO 19

Acido D- $\alpha$ -[D,L- $\gamma$ -fenil- $\alpha$ -ureidobutiramido]-p-hidroxifenilacetamidopenicilánico

(R = p-HO-Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = -NHCONH<sub>2</sub>; M = H;  $\alpha^1$  = D, L).

Preparado por el método Biii) a partir de ácido  $\alpha$ -ureido-D,L- $\alpha$ -fenilbutírico.

Rendimiento: 35 %

$\nu_{\max}$ (KBr): 3315 (ancho), 1770, 1650, 1510, 1454, 1227, 842, 703 cm<sup>-1</sup>

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,42 (3H, s, gem-metilo), 1,52 (3H, s, gem-metilo), 2,00 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,52 (2H, m,



1

PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,1-4,4 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,25 (1H, s, protón C-3), 5,3-5,8 (3H, m, β-lactamas y PhCH<sub>2</sub>), 7,25 (9H, m, protones aromáticos), 6,34, 6,73 (2 x 1H, d, NHCO<sup>\*</sup>), 8,32-9,10 (3H, m, -CONH-<sup>\*</sup> y -CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>)

5

\* Separado por D<sub>2</sub>O

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 80 %

Biocromatografía: R<sub>F</sub> = 0,5

EJEMPLO 20

10

Acido D-α-[D,L-α-formamido-β-fenilpropionamido]fenilacetamidopenicilánico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = -NHCHO; M = H; α<sup>1</sup> = D,L).

Preparado por el método Bi) a partir de N-formil-D,L-fenilalanina

15

Rendimiento: 55 %

ν<sub>max</sub>(KBr): 3242 (ancho), 1771, 1638, 1522, 1379, 1300, 1226, 731, 701 cm<sup>-1</sup>

20

δ[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,46 (3H, s, gem-metilo), 1,59 (3H, s, gem-metilo), 2,88 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,21 (1H, s, protón C-3), 4,83 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5,4-5,9 (3H, m, β-lactamas y PhCH<sub>2</sub>), 7,2-7,6 (10H, m, protones aromáticos), 7,97 (1H, s, CHO), 2,27, 2,70 y 9,11 (3 x 1H, d, -NHCO-<sup>\*</sup>).

25

\* Separado por D<sub>2</sub>O

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 79 %

Biocromatografía: una zona a R<sub>F</sub> = 0,52

30



EJEMPLO 21

Acido D- $\alpha$ -[D- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -propionamido propionamido]fenilaceta-  
midopenicilánico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; M = H;  $\alpha^1$  = D).

Preparado por el método Bi) a partir de ácido  $\alpha$ -pro-  
pionamido-D- $\beta$ -fenilpropiónico.

Rendimiento: 13 %

$\nu_{\max}$  (KBr): 3229 (ancho), 1770, 1637, 1524, 1226, 702 cm<sup>-1</sup>

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 0,89 (3H, t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,42 (3H, s, gem-meti-  
lo), 1,60 (3H, s, gem-metilo), 1,98 (2H, m,  
-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,90 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,21 (1H, s,  
protón C-3), 4,70 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5,4-5,9  
(3H, m,  $\beta$ -lactamas y PhCH<sub>2</sub>), 7,2-7,6 (10H, m,  
protones aromáticos), 8,01, 8,42 y 9,10 (3 x 1H,  
d, -CONH<sup>\*</sup>-).

\* Separado por D<sub>2</sub>O.

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 75 %

Biocromatografía: zona única a R<sub>F</sub> = 0,58

EJEMPLO 22

Acido D- $\alpha$ -[D- $\alpha$ -isobutiramido- $\beta$ -fenilpropionamido]fenilaceta-  
midopenicilánico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; M = H;  
 $\alpha^1$  = D).

Preparado por el método Bi) a partir de ácido  
 $\alpha$ -isobutiramido-D- $\beta$ -fenilpropiónico.

Rendimiento: 18 %

$\nu_{\max}$  (KBr): 3300, (ancho), 1771, 1638, 1526, 1300, 1222,  
702 cm<sup>-1</sup>

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 0,85 (6H, t, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,41 (3H, s, gem-metilo),



1 1,56 (3H, s, gem-metilo), 2,97 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<),  
4,25 (1H, s, protón C-3), 4,70 (2H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y  
PhCH<sub>2</sub>CH<), 5,4-5,9 (3H, m, β-lactamas y PhCH<),  
5 7,1-7,6 (10H, m, protones aromáticos), 7,97, 8,47  
y 9,13 (3 x 1H, d, -NHCO-<sup>\*</sup>).

<sup>\*</sup> Separado por D<sub>2</sub>O.

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 103 %

Biocromatografía: zona única a R<sub>F</sub> = 0,66

EJEMPLO 23

10 Acido D-α-[D-α-metiltio-α-ureidobutiramido] fenilacetamidope-  
nicilánico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = -NHCONH<sub>2</sub>; M = H; α<sup>1</sup> = D).

Preparado por el método Fi) a partir de N-carba-  
moil-D-metionina

15 Rendimiento: 43 %

ν<sub>max</sub>(KBr): 3320 (ancho), 1775, 1650, 1530, 1310, 1230 y  
702 cm<sup>-1</sup>

20 δ [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,48 (3H, s, gem-metilo), 1,61 (3H, s, gem-me-  
tilo), 1,4-2,2 (2H, m, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<), 2,1 (3H, s,  
CH<sub>3</sub>S-), 2,3-2,7 (2H, m, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<), 5,2-5,9  
(5H, m, β-lactamas, PhCH y -CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,4 (1H,  
m, -CONH-<sup>\*</sup>).

<sup>\*</sup> Separado por D<sub>2</sub>O

25 Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 98 %

Biocromatografía: zona única a R<sub>F</sub> = 0,34

Análisis: Encontrado: C, 49,33; H, 5,64; N, 12,94; S, 11,59 %.

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> requiere: C, 50,48; H, 5,54; N, 13,38;  
S, 12,24 %.

30



EJEMPLO 24

Acido D- $\alpha$ -[D,L- $\alpha$ -metil- $\alpha$ -ureidovaleramido] fenilacetamidopeni-  
cilánico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = -NHCONH<sub>2</sub>; M = H;  
5  $\alpha$ <sup>1</sup> = D,L).

Preparado por el método B a partir de ácido  $\alpha$ -me-  
til-D,L- $\alpha$ -ureidovaleérico.

Rendimiento: 36 %

$\nu$   
max (KBr): 3325 (ancho), 1775, 1723, 1650, 1530, 1310, 1222,  
10 702 cm<sup>-1</sup>

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 0,84 y 0,95 (2 x 3H, s, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,45 (3H, s,  
gem-metilo), 1,61 (3H, s, gem-metilo), 0,78-2,0  
(3H, m, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4,25 (1H, s, protón C-3),  
4,0-4,6 (1H, m, -CHNHCONH<sub>2</sub>), 5,3-5,9 (5H, m,  $\beta$ -  
15 lactamas, PhCH<sub>2</sub> y CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,2 (1H, d, -CONH-),  
7,2-7,6 (5H, m, protones aromáticos), 8,48 y  
9,04 (2 x 1H, d, -CO-NH<sup>\*</sup>)

\* Separado por D<sub>2</sub>O.

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 79 %

20 Biocromatografía: zona única a R<sub>F</sub> = 0,44

EJEMPLO 25

Acido D- $\alpha$ -[D,L- $\alpha$ -formamido- $\beta$ -(p-hidroxifenil)propionamido] fe-  
nilacetamidopenicilánico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = p-HO-PhCH<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCHO; M = H;  $\alpha$ <sup>1</sup> = D,L).

Preparado por el método B a partir de N-formil-  
D,L-tirosina

Rendimiento: 23 %

$\nu$   
max (KBr): 3290 (ancho), 1773, 1735, 1650, 1518, 1378, 1230 y  
30 701 cm<sup>-1</sup>



1  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,45 (3H, s, gem-metilo), 1,62 (3H, s, gem-metilo), 2,7-3,2 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>-), 4,24 (1H, s, protón C-3), 4,8 (1H, m, -CHNHCHO), 5,35-5,96 (3H, m,  $\beta$ -lactamas y PhCH<sub>2</sub>), 6,7 y 7,0 (2 x 2H, m, p-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 7,36 (5H, m, protones aromáticos), 7,92 (1H, s, -NHCHO), 8,2 (1H, d, -CONH-<sup>\*</sup>), 8,7 y 9,12 (2 x 1H, m, -CONH-<sup>\*</sup>).

\* Separado por D<sub>2</sub>O

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 105 %

10 Biocromatograma: zona única a R<sub>F</sub> = 0,39

EJEMPLO 26

Acido D- $\alpha$ -[D- $\alpha$ -formamido- $\gamma$ -metiltiobutiramido]fenilacetamido-  
penicilánico

(R = Ph; R' = CH<sub>3</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = -NHCHO; M = H;  $\alpha'$  = D).

15 Preparado por el método Fii) a partir de N-formil-D-metionina

Rendimiento: 5,8 %

$\nu$ <sub>max</sub> (KBr): 3300 (ancho), 1780, 1732, 1645, 1525, 1302, 1225, 700 cm<sup>-1</sup>

20  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,46 (3H, s, gem-metilo), 1,55 (3H, s, gem-metilo), 1,7-2,2 (2H, m, CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<), 2,0 (s, 15-17 % de L-CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<<sup>\*</sup>), 2,1 (s, 83-5 % de D-CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<), 2,3-2,7 (2H, m, CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,23 (1H, s, protón C<sub>3</sub>), 4,70 (1H, m, -CHNHCHO), 5,3-5,9 (3H, m,  $\beta$ -lactamas y PhCH<), 7,37 )5H, m, protones aromáticos), 8,08 (1H, s, -NH-CHO), 8,31, 8,59 y 9,02 (3 x 1H, d, -CONH- separado por D<sub>2</sub>O)

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 102 %

30 Biocromatograma: zona única a R<sub>F</sub> = 0,41.



1

EJEMPLO 27

Acido D- $\alpha$ -[D- $\gamma$ -metil- $\alpha$ -ureidovaleramido]fenilacetamidopenicilánico

5

(R = Ph; R' = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>; M = H;  $\alpha'$  = D).

Preparado por el método Fi) a partir de ácido  $\gamma$ -metil-D- $\alpha$ -ureidovalérico

Rendimiento: 28 %, p.f. 168-170°C (desc.).

10

$\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3315 (ancho), 1775, 1730, 1650, 1530, 1310, 1220, 700 cm<sup>-1</sup>

15

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 0,85 y 0,92 (6H, d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,50 (3H, s, gem-metilo), 1,66 (3H, s, gem-metilo), 0,8-2,0 (3H, m, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4,28 (1H, s, protón C-3), 4,1-4,5 (1H, m, CH-NHCONH<sub>2</sub>), 5,3-5,9 (5H, m,  $\beta$ -lactamas y PhCH y CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,22 (1H, d, -CONH<sup>\*</sup>-), 7,35 (5H, m, protones aromáticos), 9,07 y 9,40 (2 x 1H, d, -CONH<sup>\*</sup>-).

\* Separado por D<sub>2</sub>O

20

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 95 %

Biocromatograma: zona única a R<sub>f</sub> = 0,45

Análisis: Encontrado: C, 54,71; H, 6,15; N, 13,78; S, 6,49 %

C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S requiere: C, 54,65; H, 6,14; N, 13,86;

S, 6,34 %.

25

EJEMPLO 28

Acido D- $\alpha$ -[L- $\gamma$ -metiltio- $\alpha$ -ureidobutiramido]fenilacetamidopeni-

cilánico

30

(R = Ph; R' = (CH<sub>3</sub>)S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>; M = H;  $\alpha'$  = L).

Preparado por el método Fi) a partir de N-carbamoil-L-metionina.



1 Rendimiento: 19 %, p.f. 163-6°C (desc.).  
 5  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3350 (ancho), 1775, 1650, 1522, 1305, 1220, 702  $\text{cm}^{-1}$   
 $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,46 (3H, s, gem-metilo), 1,60 (3H, s, gem-metilo), 1,5-2,2 (2H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<), 2,00 (3H, s, CH<sub>3</sub>S), 2,2-2,6 (2H, m, CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<), 4,27 (1H, s, protón C-3), 4,38 (1H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<), 5,60 (5H, m,  $\beta$ -lactamas, PhCH<y -CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 7,39 (5H, m, protones aromáticos), 6,34 (1H, m, -CHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 9,12 y 9,48 (2 x 1H, d, -CONH<sup>\*</sup>-)  
 10 \* Separado por D<sub>2</sub>O

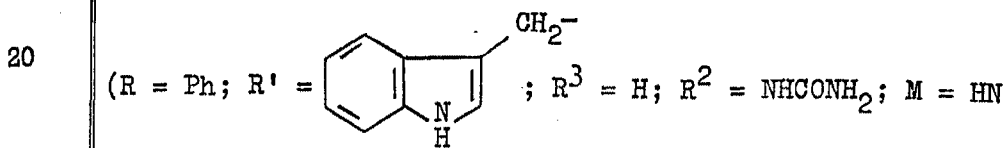
Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 100 %

Electromatograma: zona única a R<sub>f</sub> = 0,38

15 Análisis: Encontrado: C, 49,64; H, 5,98; N, 13,08; S, 11,72 %  
 C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> requiere: C, 50,48; H, 5,54; N, 13,38; S, 12,24 %

EJEMPLO 29

D- $\alpha$ -[D- $\beta$ -(3-indolil)- $\alpha$ -ureidopropionamido]fenilacetamidopenicilano de trietilamonio



(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;  $\alpha'$  = D.

25 Preparado por el método Fiii) a partir de N-carbamoil-D-triptófano.

Rendimiento: 52 %, p.f. 200-3°C (desc.).

$\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3350 (ancho), 1767, 1660, 1640, 1610, 1530, 1458, 1392, 749  $\text{cm}^{-1}$

30  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,11 (3H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,42 (3H, s, gem-metilo),



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

1,53 (3H, s, gem-metilo), 2,7-3,2 (4H, m, -CH<sub>2</sub>CH< y OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,00 (1H, s, protón -C<sub>3</sub>), 4,59 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH<), 5,3-5,9 (5H, m, β-lactamas, PhCH< y CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,9-7,7 (10H, m, protones aromáticos), 6,29, 8,53 y 8,97 (3 x 1H, d, -NHCO<sup>\*</sup>), 10,84 (1H, s, indolil-NH<sup>\*</sup>).

\* Separado por D<sub>2</sub>O

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 94 %

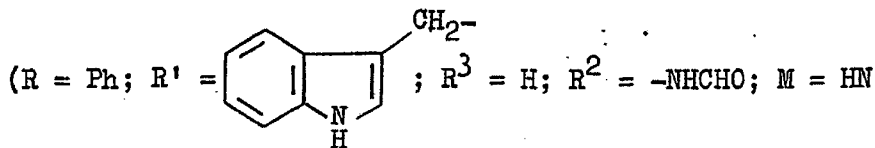
Bicromatograma: zona única a R<sub>F</sub> = 0,30

Análisis: Encontrado: C, 59,38; H, 6,65; N, 14,35; S, 4,60 %

C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S requiere: C, 60,07; H, 6,67; N, 14,42; S, 4,72 %

EJEMPLO 30

D-α-[D,L-α-Formamido-β-(3-indolil)propionamido]fenilacetamido-  
penicilanato de trietilamonio



(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; α' = D,L.

Preparado por el método Fi) a partir de N-formil-D,L-triptófano, cristalizando el producto al diluir con éter.

Rendimiento: 50 %

ν<sub>max</sub> (KBr): 3310 (ancho), 1772, 1770, 1665, 1530, 1458, 1388, 1218, 748 cm<sup>-1</sup>

δ [(CD<sub>3</sub>)SO]: 1,17 (3H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,44 (3H, s, gem-metilo), 1,58 (3H, s, gem-metilo), 2,8-3,3 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>CH<), 4,12 (1H, s, protón C-3), 4,90 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH<), 5,3-5,9 (3H, m, β-lactamas y PhCH<), 7,0-



1 7,8 (11H, m, 10 protones aromáticos y  $\text{NHCONH}_2$ ),  
8,00 (1H, s, CHO), 8,0-9,0 (4H, m, 2 x  $\text{-NHCO}^*$  y  
 $\text{-CONH}_2^*$ ), 10,80 (1H, s, indolil- $\text{NH}^*$ ).

\* Separado por  $\text{D}_2\text{O}$

5 Ensayo con  $\text{NH}_2\text{OH}$ : 183 %

Biocromatograma: zona única a  $R_f = 0,36$

EJEMPLO 31

$\alpha$ -[D- $\gamma$ -Carbamoil- $\alpha$ -ureidobutirilamido]fenilacetamidopenicilina-  
nato de trietilamonio

10 (R = Ph; R' =  $\text{H}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_2-$ ; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> =  $\text{-NHCONH}_2$ ; M = HN  
( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>; a' = D).

Preparado por el método Fi) a partir de N-carba-  
moil-D-glutamina, cristalizando el producto por dilución con  
éter.

15 Rendimiento: 77 %

$\nu_{\text{max}}$ (KBr): 3400 (ancho), 1773, 1698, 1660, 1603, 1532, 1458,  
1397, 1314, 1220, 703  $\text{cm}^{-1}$

20  $\delta$  [( $\text{CD}_3$ )<sub>2</sub>SO]: 1,16 (3H, t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,43 (3H, s, gem-metilo),  
1,54 (3H, s, gem-metilo), 1,5-2,2 (4H, m,  
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ), 4,1 (1H, s, protón C-3), 4,88 (1H, m,  
 $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 5,3-5,8 (3H, m,  $\beta$ -lactamas y  $\text{PhCH}$ ),  
6,3 (1H, m,  $\text{-NHCO}^*$ ), 7,3-7,7 (6H, m, protones  
aromáticos y  $\text{-NHCO}^*$ ), 8,2-9,0 (5H, m, 2 x  
25  $\text{-CONH}_2^*$ ) y  $\text{-CONH}^*$ .

\* Separado por  $\text{D}_2\text{O}$

Ensayo con  $\text{NH}_2\text{OH}$ : 100 %

Biocromatograma: zona única a  $R_f = 0,34$

30

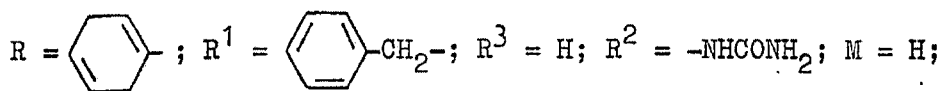


1

EJEMPLO 32

Acido D- $\alpha$ -[D,L- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropionamido]-1,4-ciclohexa-  
dienilacetamidopenicilánico

5



$\alpha^1$  = D,L).

Preparado por el método Bv) a partir de ácido D,L- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropiónico.

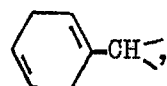
10

Rendimiento: 65 %

$\nu_{\max}$  (KBr): 3340, 1762, 1720, 1650, 1530, 1230 y 703 cm<sup>-1</sup>

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,5 (6H, d, gem-dimetilo), 2,6 (4H, s, ciclohexa-  
dienmetilenos), 2,6-3,2 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<), 4,3  
(1H, s, protón C-3), 4,3-4,8 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<);

15

4,9-5,9 (5H, m,  $\beta$ -lactamas, 

-NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 5,67 (3H, s, ciclohexadienmetinos),

6,3-6,7 (1H, m, -NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 7,25 (5H, s, PhCH<sub>2</sub>CH<),

20

8,0-8,3 (1H, m, -CONH<sup>\*</sup>), 8,6-9,0 (1H, m, -CONH<sup>\*</sup>)

\* Separable con D<sub>2</sub>O

Ensayo con hidroxilamina: 59 %

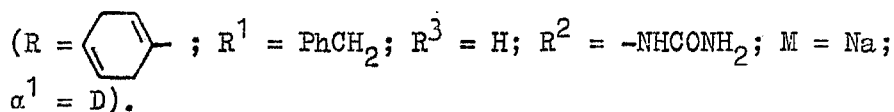
Esicromatografía: R<sub>f</sub> = 0,56

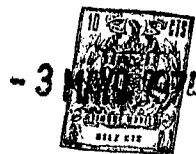
25

EJEMPLO 33

D- $\beta$ -[D- $\beta$ -Fenil- $\beta$ -ureidopropionamido]-1,4-ciclohexadienilaceta-  
midopenicilاناتo sódico

30





1 Preparado por el método Bvi) a partir de ácido  
D-β-fenil-α-ureidopropiónico y epicilina.

Rendimiento: 45 %

$\nu_{\max}$  (KBr): 3350, 1760, 1630, 1530, 1230 y 703  $\text{cm}^{-1}$

5  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,53 (6H, d, gem-dimetilos), 2,65 (4H, s, ciclo-  
hexadienilmetilenos), 2,8-3,0 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>-),  
4,0 (1H, s, protón C-3), 4,2-4,7 (1H, m,  
CH<sub>2</sub>CH-), 5,0-5,6 (5H, m, protones de β-lactama,  
HNCHCO y NHCONH<sub>2</sub>), 5,7 (3H, s, protones ciclohe-  
10 xadienilvinílicos), 6,4-6,7 (1H, m, -NHCONH<sub>2</sub>),  
7,25 (5H, s, Ph), 8,0-9,0 (2H, m, NH).

Ensayo con hidroxilamina: 76 %

Hicromatografía: Una zona a R<sub>F</sub> = 0,47

EJEMPLO 34

15 Acido D-α-[DL-β-benciloxi-α-ureidopropionamido]fenilacetami-  
dopenicilánico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>; M = H; α<sup>1</sup> = DL)

Preparado por el método Bi) a partir de ácido

β-benciloxi-α-ureido-DL-propiónico y ampicilina.

20 Rendimiento: 56 %

$\nu_{\max}$  (KBr): 3350, 1770, 1650, 1520, 1220 y 700  $\text{cm}^{-1}$

25  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,5 (6H, d, gem-dimetilos), 3,65 (2H, m, -OCH<sub>2</sub>CHC),  
4,25 (1H, s, protón C-3), 4,5 (3H, m, -OCH<sub>2</sub>CH- y  
PhCH<sub>2</sub>O-), 5,4-7,0 (6H, m, protones de β-lactama,  
HN-CHCO y NHCONH<sub>2</sub>), 7,2-7,5 (10H, m, 2 x aromáti-  
cos fenílicos), 8,5-9,2 (2H, m, NH de amida)

Análisis: C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S.H<sub>2</sub>O requiere: C, 55,3; H, 5,63; N, 11,9

Encontrado: C, 56,03; H, 5,72; N, 11,46

30 Ensayo con hidroxilamina: 95 %



1 Biocromatografía: una zona a  $R_f = 0,42$

EJEMPLO 35

Acido D- $\alpha$ -[DL- $\beta$ -benciloxi- $\alpha$ -ureidopropionamido]-p-hidroxifenilacetamidopenicilánico

5 (R = p-HO-Ph;  $R^1 = PhCH_2OCH_2$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^2 = -NHCONH_2$ ; M = H;  $\alpha^1 = DL$ ).

Preparado por el método Biii) a partir de ácido DL- $\beta$ -benciloxi- $\alpha$ -ureidopropiónico y amoxicilina.

Rendimiento: 59 %

10  $\nu_{max}$  (KBr): 3350, 1775, 1725, 1650, 1515, 1230 y 703  $cm^{-1}$

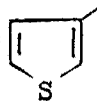
$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,5 (6H, d, gem-dimetilos), 3,5-3,9 (2H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<), 4,23 (1H, s, protón C-3), 4,3-4,7 (3H, m, PhCH<sub>2</sub>O y OCH<sub>2</sub>CH<), 5,2-5,9 (5H, m,  $\beta$ -lactamas, HNC $\underline{H}$ CO y CONH<sub>2</sub>), 6,2-6,5 (1H, m, -NHCONH<sub>2</sub>), 6,5-7,5 (9H, m, protones aromáticos), 8,3-9,0 (2H, m, NH de amida).

15 Ensayo con hidroxilamina: 84 %

Biocromatografía: una zona a  $R_f = 0,3$

EJEMPLO 36

20 Acido D- $\alpha$ -[D- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropionamido]-3-tienilacetamidopenicilánico

(R = ;  $R^1 = PhCH_2-$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^2 = -NHCONH_2$ ; M = H;  $\alpha^1 = D$ ).

25 Preparado por el método Biv) a partir de ácido D- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropiónico.

Rendimiento: 59 %, p.f. 175-177°C (desc.).

30  $\nu_{max}$  (KBr): 3360, 1750, 1650, 1525 y 704  $cm^{-1}$

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,53 (6H, m, gem-dimetilos), 2,92 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<), 4,28 (1H, s, protón C-3), 4,61 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<), 5,31-6,05 (5H, m,  $\beta$ -lactamas, CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>



1 y  $\text{ThCH}$ ), 6,26 (1H, d,  $\text{CONH}^*$ ), 7,37 (8H, m, Ph y Th), 8,58 y 9,07 (2 x 1H, d,  $-\text{CONH}^*$ ).

\* Separado por  $\text{D}_2\text{O}$

5 Ensayo con hidroxilamina: 100 %

Bicromatograma: una zona a  $R_f = 0,40$

EJEMPLO 37

Acido D- $\beta$ -[D- $\alpha$ -ureidopropionamido] fenilacetamidopenicilánico

(R = Ph;  $R^1 = \text{CH}_3$ ;  $R^3 = \text{H}$ ;  $R^2 = \text{NHCONH}_2$ ; M = H;  $\alpha^1 = \text{D}$ ).

10 Preparado por el método Bi) a partir de ácido D- $\alpha$ -ureidopropiónico.

Rendimiento: 28 %, p.f. 176-8°C (desc.).

$\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3350 (ancho), 1773, 1720, 1635, 1530, 1234 y 700  $\text{cm}^{-1}$

15  $\delta$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]: 1,21 (3H, d,  $\text{CH}_3\text{CHNH}$ -), 1,43 (3H, s, gem-dimetilos), 1,57 (3H, s, gem-dimetilos), 4,26 (1H, s, protón C-3); 4,33 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{CHNH}$ -), 5,33-5,91 (5H, m,  $\beta$ -lactamas,  $\text{PhCH}$  y  $\text{CONH}_2^*$ ), 5,91-6,54 (1H, m,  $-\text{NHCONH}_2$ ), 7,38 (5H, m, protones aromáticos), 8,47 y 9,05 (2 x 1H, d,  $-\text{CONH}^*$ ).

20

\* Separado por  $\text{D}_2\text{O}$

Ensayo con hidroxilamina: 106 %

Bicromatograma: una zona a  $R_f = 0,21$

EJEMPLO 38

25 Acido D- $\alpha$ -[D,L- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropionamido] fenilacetamidopenicilánico

(R = Ph;  $R^1 = \text{PhCH}_2$ ;  $R^3 = \text{H}$ ; M = H;  $\alpha^1 = \text{D,L}$ ).

Preparado por el método B a partir de ácido D,L- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropiónico.

30

Rendimiento: 37 %



1974

1  $\nu_{\max}$  (KBr): 3350 (ancho), 1775, 1650, 1525, 1225, 702  $\text{cm}^{-1}$ .  
 5  $\delta$   $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 1,45 (3H, s, gem-metilo), 1,57 (3H, s, gem-metilos), 2,88 (2H, m,  $\text{PhCH}_2-$ ), 4,26 (1H, s, protón C-3), 4,60 (1H, m,  $\text{PhCH}_2\text{CH}$ ), 5,33-5,94 (5H, m,  $\beta$ -lactamas,  $\text{PhCH}$ ,  $-\text{CONH}_2^*$ ), 6,24 (1H, d,  $-\text{CONH}^*$ ), 7,27 (10H, m, protones aromáticos), 8,54 (1H, d,  $-\text{CONH}^*$ ), 9,11 (1H, d,  $-\text{CONH}^*$ ).

\* Separado per  $\text{D}_2\text{O}$

Ensayo con  $\text{NH}_2\text{OH}$ : 87 %

10 Biocromatograma: una zona a  $R_f = 0,42$

EJEMPLO 39

Acido D- $\alpha$ -[ $\alpha$ -metil- $\alpha$ -ureidopropionamido]fenilacetamidopenicilínico

(R = Ph;  $R^1 = R^3 = \text{CH}_3-$ ;  $R^2 = \text{NH}_2\text{CONH}-$ ; M = H).

15 Preparado per el método B a partir de ácido  $\alpha$ -ureidoisobutírico.

Rendimiento: 6 %

20  $\nu_{\max}$  (KBr): 3400 (ancho), 1785, 1715, 1650, 1535, 1225 y 700  $\text{cm}^{-1}$

25  $\delta$   $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 1,38 (6H, s,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1,46 (3H, s, gem-metilos), 1,57 (3H, s, gem-metilo), 4,27 (1H, s, protón C-3), 5,37-5,88 (5H, m,  $\beta$ -lactamas,  $\text{CONH}_2^*$ ,  $\text{PhCH}$ ), 6,37 (1H, s,  $-\text{NHCO}^*$ ), 7,40 (5H, m, protones aromáticos), 8,13 y 9,08 (2 x 1H, d,  $-\text{CONH}^*$ )

\* Separado per  $\text{D}_2\text{O}$

Ensayo con  $\text{NH}_2\text{OH}$ :

30 Biocromatograma: una zona a  $R_f = 0,27$

Análisis: Encontrado: C, 52,60; H, 5,89; N, 14,34; S, 6,88 %.



1974

1  $C_{21}H_{27}N_5O_6S$  requiere: C, 52,82; H, 5,70; N, 14,67;  
S, 6,71 %

EJEMPLO 40

5 Acido D- $\alpha$  - [D,L- $\alpha$ -metil- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropionamido] fenilace-  
tamidopenicilánico

(R = Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>;  $\alpha^1$  = D,L).

Preparado por el método B a partir de ácido D,L- $\alpha$ -metil- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropiónico.

Rendimiento: 43 %

10  $\nu_{max}$  (KBr): 3370 (ancho), 1775, 1720, 1655, 1525, 1220 y  
704 cm<sup>-1</sup>

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,24 (3H, s,  $\begin{matrix} \text{PhCH}_2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ), 1,43 (3H, s, gem-meti-

15 lo), 1,57 (3H, s, gem-metilo), 2,80-3,70 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>-), 4,30 (1H, m, protón C-3), 5,38-6,12 (5H, m,  $\beta$ -lactamas, PhCH y CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,23 (1H, s, -CONH-), 7,39 (10H, m, protones aromáticos), 8,34 (1H, d, -CONH<sup>\*</sup>), 9,28 (1H, d, -CONH<sup>\*</sup>).

20 \* Separado por D<sub>2</sub>O

Biocromatograma: una zona a R<sub>f</sub> = 0,54

Análisis: Encontrado: C, 56,49; H, 5,66; N, 12,16 %

$C_{27}H_{31}N_5O_6S$  requiere: C, 58,58; H, 5,64; N, 12,65 %

EJEMPLO 41

25 Acido D- $\alpha$  - [D,L- $\alpha$ -acetamido- $\beta$ -fenilpropionamido] -p-hidroxife-  
nilacetamidopenicilánico

(R = p-HO-Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = -NHCOCH<sub>3</sub>; M = H;  $\alpha^1$ D,L).

Preparado por el método Bii) a partir de N-acetil-D,L- $\beta$ -fenilalanina.

30 Rendimiento: 40 %



1  $\nu_{\max}$  (Nujol): 3250 (ancho), 1760, 1630, 1515, 1380, 1220,  
710  $\text{cm}^{-1}$

5  $\delta$   $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 1,43 (3H, s, gem-metilo), 1,57 (3H, s, gem-meti-  
lo), 1,75 (3H, s,  $-\text{NHCOCH}_3$ ), 3,0 (2H, m,  $\text{PhCH}_2$ ),  
4,24 (1H, s, protón C-3), 6,72 (1H, m,  $\text{PhCH}_2\text{CH}$ ),  
5,4-5,9 (3H, m,  $\beta$ -lactamas y  $\text{PhCH}$ ), 6,58-7,50  
(9H, m, protones aromáticos), 8,10, 8,47 y 8,95  
(3 x 1H, m,  $-\text{CONH}$ -\*).

\* Separado por  $\text{D}_2\text{O}$

10 Ensayo con  $\text{NH}_2\text{OH}$ : 105 %

Bicromatograma: una zona a  $R_f = 0,51$

EJEMPLO 42

Acido D- $\alpha$ -[L- $\beta$ -(p-metoxifenil)- $\alpha$ -ureidopropionamido]fenilace-  
tamidopenicilánico

15 (R = Ph;  $R^1 = p\text{-MeO-PhCH}_2\text{-}$ ;  $R^3 = \text{H}$ ;  $R^2 = -\text{NHCONH}_2$ ; M = H;  
 $\alpha^1 = \text{L}$ ).

Preparado por el método B a partir de ácido  $\alpha$ -  
ureido-L- $\beta$ -(p-metoxifenil)propiónico.

20 Rendimiento: 19 %

$\nu_{\max}$  (KBr): 3300 (ancho), 1775, 1640, 1515, 1250 y 700  $\text{cm}^{-1}$

25  $\delta$   $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 1,45 (3H, s, gem-metilo), 1,58 (3H, s, gem-me-  
tilo), 2,83 (2H, m,  $\text{PhCH}_2$ ); 3,72 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ),  
4,28 (1H, s, protón C-3), 4,61 (1H, m,  $\text{PhCH}_2\text{CH}$ ),  
5,35-5,93 (5H, m,  $\beta$ -lactamas,  $\text{PhCH}$ ,  $-\text{NHCONH}_2$ \*),  
6,27 (1H, d,  $-\text{NHCO-}$ ), 6,67-7,50 (9H, m, proto-  
nes aromáticos), 8,70 y 9,32 (2 x 1H, d,  
 $-\text{NHCO-}$ \*).

\* Separado por  $\text{D}_2\text{O}$

30 Ensayo con  $\text{NH}_2\text{OH}$ : 81 %



1 Biocromatograma: una zona a  $R_f = 0,43$

EJEMPLO 43

Hidrocioruro de ácido D- $\alpha$ -[D- $\alpha$ -guanidino- $\beta$ -fenilpropionamido]  
fenilacetamidopenicilánico

5 (R = Ph;  $R^1 = PhCH_2-$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^2 = -NH-C \begin{matrix} =NH \\ \backslash \\ NH_2 \end{matrix} .HCl$ ; M = H;  
 $\alpha^1 = D$ ).

Preparado por el método E a partir de ácido D- $\alpha$ -guanidino- $\beta$ -fenilpropiónico.

10 Rendimiento: 21 %

$\nu_{max}$  (KBr): 3330 (ancho), 1768, 1663, 1602, 1525, 1458, 1394,  
1320, 703  $cm^{-1}$

15  $\delta$  [( $CD_3$ )<sub>2</sub>SO]: 1,44 (3H, s, gem-metilo), 1,57 (3H, s, gem-me-  
tilo), 2,96-3,23 (2H, m,  $PhCH_2-$ ), 4,17 (1H, m,  
protón C-3), 4,61 (1H, m,  $PhCH_2CH<$ ), 5,30-5,94  
(3H, m,  $\beta$ -lactamas y  $PhCH<$ ), 7,11-7,71 (14H, m,  
protones aromáticos y  $-NH-C \begin{matrix} =NH \\ \backslash \\ NH_2 \end{matrix} .HCl^*$ ), 8,14-

20 8,47 (1H, m,  $-NH-C \begin{matrix} =NH \\ \backslash \\ NH_2 \end{matrix} .HCl^*$ ), 8,82 y 9,12

(2 x 1H, m,  $-CONH-^*$ ).

\*Se parado por  $D_2O$

Ensayo con  $NH_2OH$ : 90 %

25 Biocromatograma: Una zona a  $R_f = 0,52$

EJEMPLO 44

Acido D- $\alpha$ -[D,L- $\beta$ -metoxi- $\alpha$ -ureidopropionamido] fenilacetamido-  
penicilánico

(R = Ph;  $R^1 = CH_3OCH_2$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^2 = -NHCONH_2$ ; M = H;  $\alpha = D,L$ )

30 Preparado por el método B a partir de ácido D- $\alpha$ -ureido- $\beta$ -metoxipropiónico.



1 Rendimiento: 23 %  
2  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3350 (ancho), 1775, 1650, 1520, 1310, 1225, 1115 y  
3 700  $\text{cm}^{-1}$

4  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,45 (3H, s, gem-metilo), 1,58 (3H, s, gem-me-  
5 tilo), 3,27 (3H, d, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>-), 3,57 (2H, m,  
6 CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>-), 4,18-4,75 (1H, m, -CH<sub>2</sub>CH<), 4,27 (1H,  
7 s, protón C-3), 5,23-5,98 (5H, m,  $\beta$ -lactamas,  
8 -NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>, PhCH<), 6,37 (1H, d, -NHCO-<sup>\*</sup>), 7,38  
9 (5H, m, protones aromáticos), 8,42 (1H, d,  
10 -CONH-<sup>\*</sup>), 9,14 (1H, m, -CONH-<sup>\*</sup>).

\* Separado por D<sub>2</sub>O

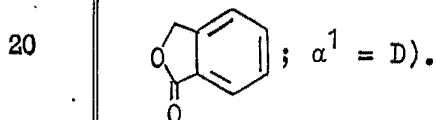
Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 98 %

Biocromatograma: una zona a R<sub>f</sub> = 0,24

15 EJEMPLO 45

Hidrocloreuro de D- $\alpha$ -[D- $\alpha$ -guanidino- $\beta$ -fenilpropionamido]fenil-  
acetamidopenicilاناتo de ftalid-3-flo

(R = Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = -NH-C $\begin{matrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ .HCl; M =



Preparado por el método A a partir de ácido D- $\alpha$ -guanidino- $\beta$ -fenilpropiónico.

Rendimiento: 23 %

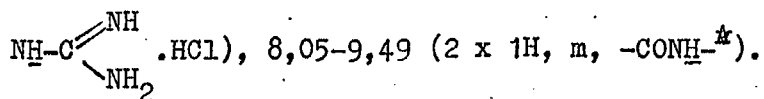
25  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3340 (ancho), 1785, 1660, 1510, 1285, 980, 755 y  
705  $\text{cm}^{-1}$

30  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,53 (6H, m, gem-dimetilos), 3,03 (2H, m,  
PhCH<sub>2</sub>CH<), 4,56 (1H, s, protón C-3), 4,37-5,08  
(1H, m, PhCH<sub>2</sub>CHC), 5,33-6,01 (3H, m,  $\beta$ -lactamas  
y PhCH), 7,52 (1H, s, 3-protón de ftalida),



1

6,95-8,05 (19H, m, protones aromáticos y



\* Separado por D<sub>2</sub>O

5

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 91 %

Biocromatograma: una zona a R<sub>f</sub> = 0,87

EJEMPLO 46

Acido D-α-[L-β-fenil-α-ureidopropionamido]fenilacetamidopeni-  
cilánico

10

(R = Ph; R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = -NHCONH<sub>2</sub>; M = H; α<sup>1</sup> = L).

Preparado por el método Bi)a partir de ácido D-α-ureido-β-fenilpropiónico.

Rendimiento: 15 %

15

ν<sub>max</sub>(KBr): 3360 (ancho), 1775, 1650, 1525, 1315, 1230 y  
705 cm<sup>-1</sup>

20

δ [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,44 (3H, s, gem-metilo), 1,59 (3H, s, gem-metilo), 2,89 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>-), 4,25 (1H, s, protón C-3), 4,68 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<), 5,64 (5H, m, β-lactamas, NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>, PhCH<), 6,27 (1H, d, -NHCO-), 7,28 (10H, m, protones aromáticos), 8,62 y 9,17 (2 x 1H, d, -CONH-<sup>\*</sup>).

\* Separado por D<sub>2</sub>O

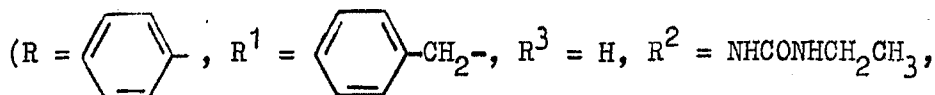
Biocromatograma: Una zona

25

EJEMPLO 47

Acido D-α-[D,L-α-(3-etilureido)-β-fenilpropionamido]fenilaceta-  
midopenicilánico

30





1 M = H,  $\alpha^1 = D, L$ ).

Preparado por el método Bi) a partir de ácido D,L-(3-etilureido)- $\beta$ -fenilpropiónico.

Rendimiento: 16 %, p.f. 174-6°C (desc.).

5  $\nu_{\max}$  (KBr): 3380 (ancho), 1774, 1637, 1540, 1299, 1218 y 701  $\text{cm}^{-1}$

10  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 0,96 (3H, t, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,44 (3H, s, gem-metilo), 1,58 (3H, s, gem-metilo), 2,96 (4H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,27 (1H, s, protón C-3), 4,59 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<), 5,38-6,17 (5H, m,  $\beta$ -lactamas, PhCH<, -NHCONH-<sup>\*</sup>), 7,32 (10H, m, PhCH<, PhCH<sub>2</sub>CH<), 8,58 (1H, m, -CONH-<sup>\*</sup>), 9,12 (1H, m, -CONH-<sup>\*</sup>).

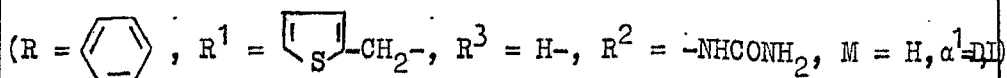
15 <sup>\*</sup> Separable con D<sub>2</sub>O

Ensayo con hidroxilamina: 92,9 %

Biocromatografía: R<sub>f</sub> = 0,71

EJEMPLO 48

20 Acido D- $\alpha$ -[D,L- $\beta$ -(2-tienil)- $\alpha$ -ureidopropionamido]fenilacetamidopenicilánico



25 Preparado por el método Bi) a partir de ácido D,L- $\beta$ -(2-tienil)- $\alpha$ -ureidopropiónico.

Rendimiento: 25,9 %

$\nu_{\max}$  (KBr): 3355 (ancho), 1773, 1648, 1537, 1307, 1226 y 701  $\text{cm}^{-1}$

30  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,42 (3H, s, gem-metilo), 1,56 (3H, s, gem-metilo), 3,10 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<), 4,21 (1H, s, protón C-3), 4,50 (1H, m, -CH<sub>2</sub>CH<), 5,58 (5H, m,  $\beta$ -lac-



1

tamas,  $-\text{NHCONH}_2^*$ ,  $\text{PhCH}_2$ , 6,28 (1H, m,  $-\text{NHCONH}_2^*$ ), 6,89 (2H, m, 3 y 4 protones tienflicos), 7,35 (6H, s, protones aromáticos fenilicos y 5 protones tienflicos), 8,67 (1H, m,  $-\text{CONH}-^*$ ), 9,15 (1H, m,  $-\text{CONH}-^*$ ).

5

\* Separable con  $\text{D}_2\text{O}$

Ensayo con hidroxilamina: 70,6 %

Biocromatografía:  $R_f = 0,41$

EJEMPLO 49

10

D- $\alpha$ -[D- $\alpha$ -(3-Etilureido)-p-fenilpropionamido]fenilacetamidopenicilano potásico

(R = Ph-,  $R^1 = \text{PhCH}_2$ -,  $R^3 = \text{H}$ -,  $R^2 = -\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_3$ , M = K,  $\alpha^1 = \text{D}$ ).

15

Preparado por el método Bi) a partir de ácido D- $\alpha$ -(3-etilureido)- $\beta$ -fenilpropiónico.

Rendimiento: 65,3 %

$\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3350 (ancho), 1774, 1630, 1540, 1225, 732 y 702  $\text{cm}^{-1}$

20

$\delta$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]: 0,95 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,45 (3H, s, gem-metilo), 1,58 (3H, s, gem-metilo), 2,75-3,35 (4H, m,  $\text{PhCH}_2\text{CH}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$  ( $J = 7\text{Hz}$ )), 4,28 (1H, s, protón C-3), 4,61 (1H, m,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 5,4-6,3 (5H, m,  $\beta$ -lactamas,  $\text{PhCH}$ ,  $-\text{NHCONH}-^*$ ), 7,37 (10H, m,  $\text{PhCH}_2$ ,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 8,53 (1H, d,  $-\text{CONH}-^*$ ), 9,12 (1H, m,  $-\text{CONH}-^*$ ).

25

\* Separable en  $\text{D}_2\text{O}$

Ensayo con hidroxilamina: 85,4 %

Biocromatografía:  $R_f = 0,65$

30

-----

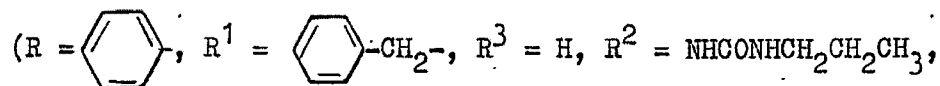


1

EJEMPLO 50

Acido D- $\alpha$ -[D- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -(3-n-propilureido)propionamido]fenil-  
acetamidopenicilánico

5



M = H,  $\alpha^1$  = D).

Preparado por el método Bi) a partir de ácido D- $\alpha$ -(3-n-propilureido)propiónico.

10

Rendimiento: 70,3 %

$\nu_{\max}$ (KBr): 3320 (ancho), 1772, 1633, 1540, 1222, 731 y  
701 cm<sup>-1</sup>

15

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 0,81 (3H, t, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,45 (3H, s, gem-metilo), 1,58 (3H, s, gem-metilo), 2,7-3,3 (6H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,27 (1H, s, protón C-3), 4,6 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5,4-6,3 (5H, m,  $\beta$ -lactamas, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NHCONH-<sup>\*</sup>), 7,31 (10H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 8,53 (1H, m, -CONH-<sup>\*</sup>), 9,10 (1H, m, -CONH-<sup>\*</sup>).

20

\* Separable con D<sub>2</sub>O

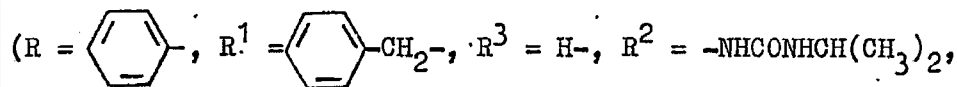
Ensayo con hidroxilamina: 94,7 %

Biocromatografía: R<sub>F</sub> = 0,73

EJEMPLO 51

25

Acido D- $\alpha$ -[D- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -(3-isopropilureido)propionamido]fenil-  
acetamidopenicilánico



30

M = H,  $\alpha^1$  = D).



1 Preparado por el método Bi) a partir de ácido D-  
α-fenil-α-(3-isopropilureido)propiónico.

Rendimiento: 60 %

5  $\nu_{\text{max}}(\text{KBr})$ : 3363 (ancho), 1772, 1626, 1533, 1230, 1128, 729 y  
701  $\text{cm}^{-1}$

10  $\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 0,99 (6H, d,  $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,45 (3H, s, gem-me-  
tilo), 1,58 (3H, s, gem-metilo), 2,92 (2H, m,  
PhCH<sub>2</sub>CH<), 3,3 (1H, m,  $\text{-NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4,28 (1H,  
s, protón C-3), 4,6 (1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<), 5,4-6,3  
s, PhCH<sub>2</sub>CH<), 7,39 (5H, m, PhCH<), 8,4-9,5 (2H,  
m, 2 x  $\text{-CONH-}^*$ ).

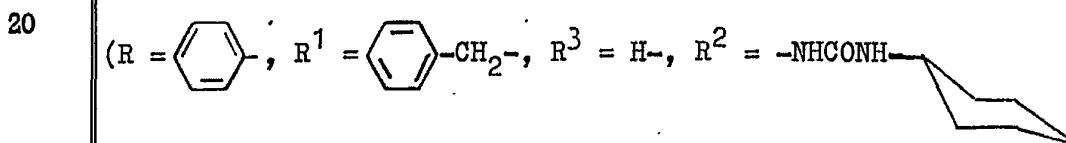
\* Separable con D<sub>2</sub>O

15 Ensayo con hidroxilamina: 89,7 %

Biocromatografía: R<sub>f</sub> = 0,72

EJEMPLO 52

D-α-[D-α-(3-Ciclohexilureido)-β-fenilpropionamido]fenilaceta-  
midopenicilano potásico



M = K, α<sup>1</sup> = D)

25 Preparado por el método Bi) a partir de ácido  
D-α-(3-ciclohexilureido)-β-fenilpropiónico.

Rendimiento: 57 %

30  $\nu_{\text{max}}(\text{KBr})$ : 3330 (ancho), 1762, 1628, 1546, 1392, 1320 y  
701  $\text{cm}^{-1}$

$\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 0,6-1,7 (10H, m, ciclohexilmetilenes), 1,44 (3H,  
m, gem-metilo), 1,54 (3H, s, gem-metilo), 2,75-  
3,4 (3H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<, -NH-CH<), 3,92 (1H, d,





1

EJEMPLO 54

Acido D-β-[DL-β-(p-hidroxifenil)-α-ureidopropionamido]fenil-  
acetamidopenicilánico

5

(R = Ph; R<sup>1</sup> = p-HO-PhCH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = -NHCONH<sub>2</sub>; M = H;  
α<sup>1</sup> = D,L)

Preparado por el método B a partir de ácido  
D,L-β-(p-hidroxifenil)-α-ureidopropiónico.

Rendimiento: 80 %

10

√  
max(KBr): 3350 (ancho), 1772, 1650, 1517, 1230 y 703 cm<sup>-1</sup>  
δ [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,44 (3H, s, gem-metilo), 1,57 (3H, s, gem-me-  
tilo), ~2,8 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<), 4,29 (1H, s, pro-  
tón C-3), ~4,5 (1H, m, -CH<sub>2</sub>CH<), 5,35-5,87 (5H,  
m, β-lactamas, PhCH< y -NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,27 (1H, d,  
-NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,67 (2H, d, o-protones en el ani-  
llo p-HO-Ph), 6,99 (2H, d, m-protones en el ani-  
llo de p-HO-Ph), 7,30 (5H, s ancho, PhCH<),  
8,47 (1H, m, -CONH<sup>\*</sup>), 9,12 (1H, m, -CONH<sup>\*</sup>)

15

\* Separable con D<sub>2</sub>O

20

Ensayo con hidroxilamina: 79,4 %

Biocromatografía: una zona a R<sub>F</sub> = 0,27

EJEMPLO 55

Acido D-α-[D,L-β-(m-hidroxifenil)-α-ureidopropionamido]fenil-  
acetamidopenicilánico

25

(R = Ph, R<sup>1</sup> = m-HO-PhCH<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = -NHCONH<sub>2</sub>, M = H,  
α<sup>1</sup> = D,L).

Preparado por el método B a partir de ácido  
D,L-β-(m-hidroxifenil)-α-ureidopropiónico.

Rendimiento: 46 %

30

√  
max(KBr): 3360 (ancho), 1775, 1625, 1531, 1236, 1164 y  
703 cm<sup>-1</sup>



1  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,45 (3H, s, gem-metilo), 1,58 (3H, s, gem-metilo), ~2,8 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<), 4,32 (1H, s, protón C-3), 4,55 (1H, m, -CH<sub>2</sub>CH<), 5,40-5,90 (5H, m,  $\beta$ -lactamas, PhCH< y -NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,35 (1H, d, -NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,55-7,15 (4H, m, aromáticos de m-HO-Ph-), 7,32 (5H, s ancho, PhCH<), 8,52 (1H, d, -CONH-<sup>\*</sup>), 9,16 (1H, m, -CONH-<sup>\*</sup>)


\* Separable con D<sub>2</sub>O

Ensayo con hidroxilamina: 93,7 %

10 Biocromatografía: una zona a R<sub>F</sub> = 0,39

EJEMPLO 56

Acido D- $\alpha$ -[D- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropionamido]-(2-tienil)acetamidopenicilánico

15 (R = , R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = -NHCONH<sub>2</sub>, M = H,  $\alpha^1$  = D)

Preparado por el método Bviii) con ácido D- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropiónico.

Rendimiento: 44,8 %

20  $\nu_{max}$  (Nujol): 3310 (ancho), 1785, 1668, 1539, 1233 y 701 cm<sup>-1</sup>

25  $\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,47 (3H, s, gem-metilo), 1,60 (3H, s, gem-metilo), ~3 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<), 3,9-4,4 (1H, s, PhCH<sub>2</sub>CH<), 4,26 (1H, s, protón C-3), 5,3-6,6 (6H, m,  $\beta$ -lactamas, ThCH< y -NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 7,28 (8H, m, PhCH<sub>2</sub>CH< y ThCH<), 7,7-9,5 (2H, m, 2 x -CONH-<sup>\*</sup>)

\* Separable con D<sub>2</sub>O

Ensayo con hidroxilamina: 78,2 %

30 Biocromatografía: una zona a R<sub>F</sub> = 0,62 (más una zona débil a R<sub>F</sub> 0,27 debida a la aminopenicilina de partida).

- 3 MAYO



1

EJEMPLO 57

Acido D- $\alpha$ -[D- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropionamido]valeramidopenicilá-  
nico

5

(R = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = NHCONH<sub>2</sub>, M = H,  $\alpha^1$  = D).

Preparado por el método Bvii) a partir de ácido D- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropiónico.

Rendimiento: 30 %

10

$\nu_{\max}$  (KBr): 3340 (ancho), 1774, 1650, 1530, 1231 y 703 cm<sup>-1</sup>

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 0,92 (3H, m, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 1,1-1,7 (10H, m, gem-dimetilos, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 2,85-3,0 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH<), 4,3-4,7 (2H, m, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<, PhCH<sub>2</sub>CH<), 4,34 (1H, s, protón C-3), 5,47-5,8 (4H, m,  $\beta$ -lactamas, -NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,30 (1H, d, -NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 7,27 (5H, s, aromáticos), 8,12 (1H, d, -CONH-<sup>\*</sup>), 8,81 (1H, m, -CONH-<sup>\*</sup>)

15

\* Separable con D<sub>2</sub>O

Ensayo con hidroxilamina: 78 %


20

Biocromatografía: Una zona a R<sub>f</sub> = 0,59

EJEMPLO 58

Acido D- $\alpha$ -[D- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropionamido]ciclopropilacetami-  
dopenicilánico

25

(R = , R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = -NHCONH<sub>2</sub>, M = H,  $\alpha^1$  = D).

Preparado por el método Bvi) a partir de ácido D- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropiónico.

Rendimiento: 50 %

30

$\nu_{\max}$  (KBr): 3345 (ancho), 1772, 1645 (ancho), 1527, 1230 y 703 cm<sup>-1</sup>

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 0,25-1,25 (H, m, protones del anillo ciclopropílico), 1,51 (3H, s, gem-metilo), 1,63 (3H, s,



1  
 5  
 gem-metilo), 2,92 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>-), 4,05 (1H, m,  $\triangleleft$ -CH $\leq$ ), 4,3 (1H, s, PhCH<sub>2</sub>CH $\leq$ ), 5,5-5,8 (4H, m,  $\beta$ -lactamas y -CONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,18 (1H, d, -CONH $\leq$ <sup>\*</sup>), 7,2-7,4 (5H, m, protones aromáticos), 8,18 y 8,93 (2 x 1H, d, -CONH $\leq$ <sup>\*</sup>)

\* Separado por D<sub>2</sub>O

Ensayo con hidroxilamina: 95,6 %

Biocromatografía: una zona a R<sub>f</sub> = 0,37

EJEMPLO 59

10  
 Acido D- $\alpha$ -[D- $\beta$ -fenil- $\alpha$ -ureidopropionamido]- $\beta$ -fenilpropionamido-dopenicilánico

(R = R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = -NHCONH<sub>2</sub>, M = H,  $\alpha^1$  = D).

Preparado por el método Bix) a partir de ácido

D-p-fenil- $\alpha$ -ureidopropiónico.

15  
 Rendimiento: 40 %

$\nu_{\max}$  (KBr): 3322 (ancho), 1725, 1638, 1534, 1302, 1231, 702 cm<sup>-1</sup>

20  
 $\delta$  [(CD)<sub>3</sub>SO]: 1,51 (3H, s, gem-metilo), 1,65 (3H, s, gem-metilo), 3,0 (4H, m, PhCH<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>), 4,32 (1H, s, protón C-3), 4,4 y 4,8 (2 x 1H, m, PhCH<sub>2</sub>CH $\leq$ ), 5,52 (2H, m,  $\beta$ -lactamas), 6,1 (1H, m, -CONH-), 7,1-7,4 (10H, m, protones aromáticos), 8,20 y 8,78 (2 x 1H, m, -CONH $\leq$ <sup>\*</sup>)

25  
 \* Separado por D<sub>2</sub>O

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 87 %

Biocromatografía: una zona a R<sub>f</sub> = 0,40

EJEMPLO 60

30  
 Acido D- $\alpha$ -[D- $\alpha$ -ureido-n-heptanamido]fenilacetamidopenicilánico  
 (R = Ph; R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = -NHCONH<sub>2</sub>; M = H;  $\alpha^1$  = D)



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Preparado por el método Bi) a partir de ácido D-ureidoheptanoico.

Rendimiento: 45 %

$\nu_{\max}$  (KBr): 3380 (ancho), 1763, 1650, 1600, 1538, 1401, 1323, 1234, 699  $\text{cm}^{-1}$

$\delta$   $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 0,87 (3H, m,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$ ), 1,0-2,0 (10H, m,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$ ), 1,47 (3H, s, gem-metilo), 1,56 (3H, s, gem-metilo), 3,97 (1H, s, protón C-3), 3,4-3,8 (1H, m,  $(\text{CH}_2)_5\text{CH}$ ), 5,3-5,9 (5H, m,  $\beta$ -lactamas,  $\text{PhCH}$ ,  $-\text{CONH}_2^*$ ), 7,2-7,6 (5H, m, protones aromáticos), 6,6, 8,7 y 8,9 (3 x 1H, m,  $-\text{CONH}-^*$ )

\* Separado por  $\text{D}_2\text{O}$

Ensayo con  $\text{NH}_2\text{OH}$ : 37 %

Biocromatografía: Una zona a  $R_f = 0,67$

EJEMPLO 61

Acido D- $\alpha$ -[D- $\alpha$ -ureido-n-hexanamido]fenilacetamidopenicilánico  
(R = Ph,  $R^1 = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$ ,  $R^3 = \text{H}$ ;  $R^2 = -\text{NHCONH}_2$ , M = H,  $\alpha^1 = \text{D}$ )

Preparado por el método Bi) empleando ácido D- $\alpha$ -ureidohexanoico.

Rendimiento: 60 %

$\nu_{\max}$  (KBr): 3340, 1772, 1640, 1312, 1234, 700  $\text{cm}^{-1}$

$\delta$   $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ : 0,84 (3H, m,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$ ), 1,0-1,8 (6H, m,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$ ), 1,42 (3H, s, gem-metilo), 1,54 (3H, s, gem-metilo), 4,23 (1H, s, protón C-3), 4,23 (1H, m,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}$ ), 5,4-5,9 (5H, m,  $\beta$ -lactamas,  $\text{PhCH}$  y  $\text{CONH}_2^*$ ), 6,25 (1H, m,  $-\text{CONH}-^*$ ), 7,40 (5H, m, protones aromáticos), 8,49 y 9,08 (2 x 1H, d,  $-\text{CONH}-^*$ ).



1

\* Separado por D<sub>2</sub>O

Ensayo con hidroxilamina: 73 %

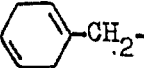
Biocromatografía: R<sub>f</sub> = 0,59

5

EJEMPLO 62

Acido D-α [D-β-(1,4-ciclohexadienil)-α-ureidopropionamido]-

(p-hidroxifenil)acetamidopenicilánico

(R = p-HO-Ph, R<sup>1</sup> = -CH<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = -NHCONH<sub>2</sub>, M = H, α<sup>1</sup> = D).

10

Preparado por el método Bii) utilizando ácido

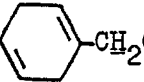
D-β-(1,4-ciclohexadienil)-α-ureidopropiónico.

Rendimiento: 50 %

ν<sub>max</sub> (KBr): 3330 (ancho), 1770, 1640, 1510, 1223, 961 y 840 cm<sup>-1</sup>

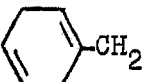
15

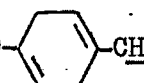
δ [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,45 (3H, s, gem-metilo), 1,58 (3H, s, gem-me-

tilo), 2,1-2,4 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<), 2,61 4H,

s ancho, ciclohexadienmetileno), 4,24 (1H, s,

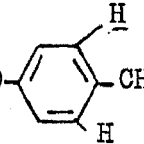
20

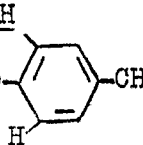
protón C-3), 4,2-4,5 (1H, m, -CH<sub>2</sub>CH<), 5,35-

5,8 (8H, m, β-lactamas, HO--CH<, ciclohexa-

25

dienmetinos; -NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 5,9-6,2 (1H, m,

-NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,72 (2H, d, HO--CH), 7,23 (2H,

d, HO--CH<), 8,3 (1H, m, -CONH<sup>\*</sup>), 8,9

30

(1H, m, -CONH-<sup>\*</sup>)



1

\* Separable con D<sub>2</sub>O

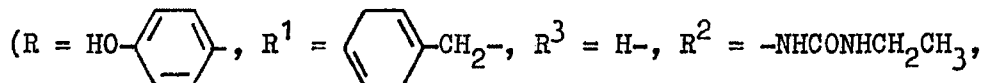
Ensayo con hidroxilamina: 98,2 %

Biocromatografía: R<sub>f</sub> = 0,41.

EJEMPLO 63

5

Acido D- $\alpha$ -[D- $\beta$ -(1,4-ciclohexadienil)- $\alpha$ -(3-etilureido)propio-  
namido]-(p-hidroxifenil)acetamidopenicilánico



10

M = H,  $\alpha^1$  = D).

Preparado por el método Bii) a partir de ácido

D- $\beta$ -(1,4-ciclohexadienil)- $\alpha$ -(3-etilureido)propiónico.


Rendimiento: 20 %


15

✓  
max(KBr): 3350 (ancho), 1760, 1510, 1371, 1258, 1220 y  
781 cm<sup>-1</sup>


$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 1,1-1,7 (9H, m, gem-dimetilo, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,9-

20

2,2 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,45-2,75 (4H, m, ci-  
clohexadienmetilenos), 3,9-4,5 (4H, m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

protón C-3 y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5,0-5,8 (8H, m,  $\beta$ -lac-

25

tamas, HO--CH<sub>2</sub>, ciclohexadienmetinos,

NHCONH-<sup>\*</sup>), 6,6-7,6 (4H, m, aromáticos), 8,3-9,2  
(2H, m, 2 x -CONH<sup>\*</sup>-).

\* Separable en D<sub>2</sub>O

30

Ensayo con hidroxilamina: 88 %

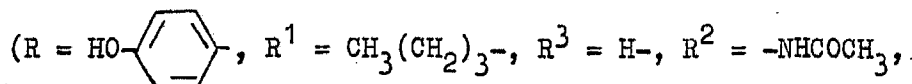


1 Biocromatografía:  $R_f = 0,44$  (más dos zonas menores).

EJEMPLO 64

Acido D- $\alpha$ -[D- $\alpha$ -acetamido-n-hexanamido]-(p-hidroxifenil)aceta-  
midopenicilánico

5



M = H,  $\alpha^1 = D$ ).

Preparado por el método Bii) a partir de ácido

D- $\alpha$ -acetamido-n-hexanoico.

10

Rendimiento: 30 %

$\nu_{max}$ (KBr): 3310 (ancho), 1770, 1645, 1510, 1374, 1210, 1173  
cm<sup>-1</sup>

15

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 0,8-1,8 (9H, m,  $CH_3(CH_2)_3-$ ), 1,43 (3H, s, gem-  
metilo), 1,54 (3H, s, gem-metilo), 1,92 (3H, d, COCH<sub>3</sub>), 4,28 (1H, s, protón C-3), 4,38 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH<), 5,4-5,8 (3H, m,  $\beta$ -lactama y PhCH<), 6,22 (1H, d, -CONH-<sup>\*</sup>), 7,0-7,6 (4H, m, protones aromáticos), 8,25 y 9,3 (2 x 1H, m, -CONH-<sup>\*</sup>)

20

\* Separado por D<sub>2</sub>O

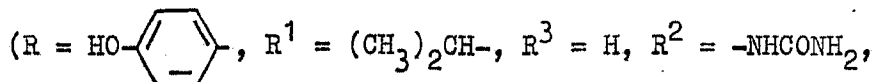
Ensayo con hidroxilamina: 124,6 %

Biocromatografía:  $R_f = 0,35$  (más una pequeña zona debida a la aminopenicilina).

EJEMPLO 65

25

Acido D- $\alpha$ -[ $\gamma$ -metil- $\alpha$ -ureidobutiramido]-(p-hidroxifenil)aceta-  
midopenicilánico



30

M = H,  $\alpha^1 = D$ ).



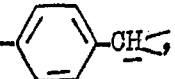
1 Preparado por el método Bii) a partir de ácido D-γ-metil-α-ureidobutírico.

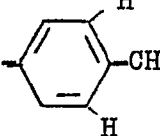
Rendimiento: 65 %

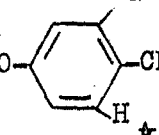
5  $\nu_{max}$  (KBr): 3350 (ancho), 1770, 1640 (ancho), 1510, 1227 y 841  $cm^{-1}$

$\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 0,88 (6H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), 1,45 (3H, s, gem-metilo), 1,58 (3H, s, gem-metilo), 1,8-2,2 (1H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<), 4,0-4,4 (1H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<),

10 4,24 (1H, s, protón C-3), 5,4-5,75 (5H, m, β-lac

tamas, HO--CH<, -NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,18 (1H, d,

-NHCONH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 6,74 (2H, d, HO-)

15 (2H, d, HO-)

, 8,3 (1H, d, -CONH-<sup>\*</sup>),

8,9 (1H, d, -CONH-<sup>\*</sup>)

\* Separable en D<sub>2</sub>O

20 Ensayo con hidroxilamina: 91 %

Biocromatografía: R<sub>f</sub> = 0,36

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

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la preparación de una penicilina de fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma:

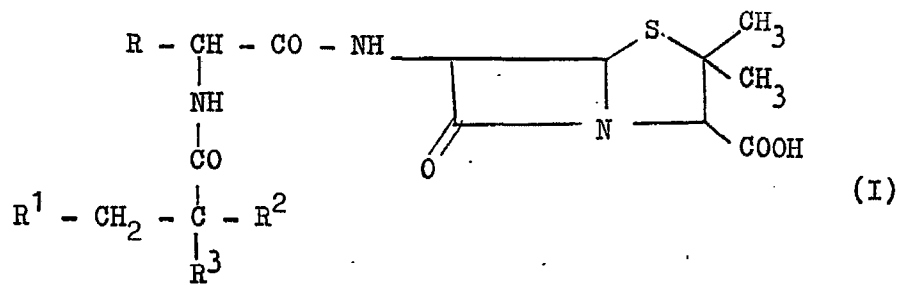
30

-----



1

5



10

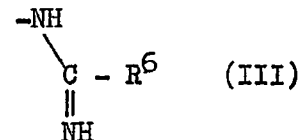
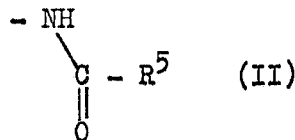
donde R es fenilo, fenilo sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados entre hidroxilo, halógeno, nitro, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y grupos amino, 2 o 3-tiènilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalqueni-  
lo de 5 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

15

R<sup>1</sup> es hidrógeno o un radical orgánico conteniendo hasta 20 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula (II) o (III):



20

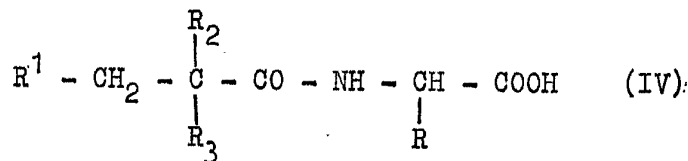
donde R<sup>5</sup> es amino, monoalquilamino o dialquilamino donde los grupos alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono, ciclohexilamino, hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo y R<sup>6</sup> es amino o monoalquilamino o dialquilamino donde los grupos alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono o ciclohexilamino, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar ácido 6-aminopenicilánico o una sal, éster o derivado silfílico del mismo con un derivado N-acilante de un ácido de fórmula (IV):

25

30



1

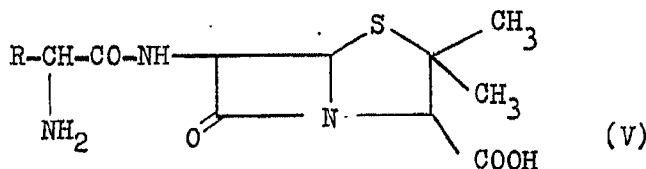


5

donde cualquier sustituyente reactivo puede estar bloqueado y donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son los definidos en la fórmula (I) y después, si es necesario, realizar una o más de las siguientes etapas: (i) separar cualquier grupo sililo por hidrólisis o alcoholisis, (ii) convertir un compuesto éster en un ácido libre o en una sal del mismo, (iii) convertir una sal en un ácido libre o un ácido libre en una sal, (iv) separar cualquier grupo bloqueante para liberar el sustituyente funcional deseado y (v) convertir un compuesto ácido libre en un éster, o hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) o una sal, éster o derivado silílico del mismo:

10

15



20

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son los definidos en la fórmula (I) y, si es necesario, realizar una o más de las siguientes etapas: (i) separar cualquier grupo sililo por hidrólisis o alcoholisis, (ii) convertir un compuesto éster en un ácido libre o una sal del mismo, (iii) convertir una sal en un ácido libre o un ácido libre en una sal, (iv) separar cualquier grupo de bloqueo para liberar los sustituyentes funcionales deseados o (v) convertir un compuesto ácido libre en un éster, o hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal, éster o derivado silílico del mismo:

25

30

-----





1 es amino y las configuraciones de los átomos de carbono a los que están unidos R y R<sup>2</sup> son ambas D.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita  
5 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA PENICILINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presenta memoria descriptiva que consta de sesenta y cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 3 de mayo de 1.974

10

BERNARDO UNGRIA

p. p.

15

20

25

30