

Nº 431.190

CO7D/A6PK

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

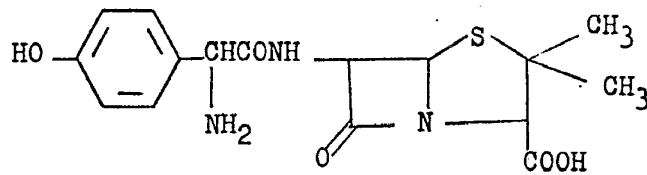
SOLICITANTE: YAMAOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE
UN DERIVADO DE PENICILINA.

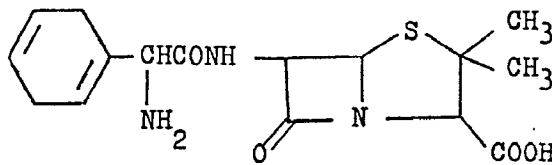
Prioridad: Patente japonesas n.º 118390/1973 del 19.10.73
129067/1973 del 16.11.73
38146/1974 " 4.4.74
86355/1974 " 27.7.74
102685/1974 " 6.9.74

1 Esta invención se refiere a un procedimiento de pro-
ducción de nuevos derivados de penicilina y, más especialmen-
te, la invención se refiere a un procedimiento de producción
de los derivados acilados sobre el grupo amino de la α -amino-
5 p-hidroxibencilpenicilina (nombre general: amoxicilina) re-
presentada por la fórmula



10

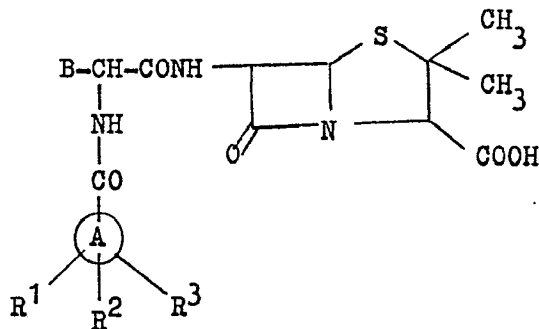
y del ácido 6-[D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)acetami-
do]penicilánico (nombre general: epicilina) representado por
la fórmula



15

Además, la invención se refiere, más específicamen-
te, a los derivados de penicilina representados por la fór-
mula III:

20



25

(III)

30

donde el anillo A representa un anillo sencillo o fusionado,
de 5 o 6 miembros, que puede contener uno o más átomos de ni-
trógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre; R¹, R² y R³,
que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de

1 ellos un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alqui-
lo inferior, un grupo nitro, un átomo de halógeno o un gru-
po oxo y B representa un grupo p-hidroxifenilo o un grupo 1,4-
ciclohexadien-1-ilo, y sus sales no tóxicas y farmacéuticamen-
5 te aceptables.

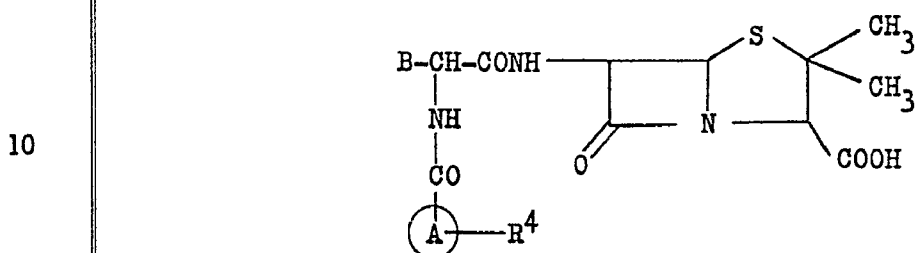
Como los compuestos de esta invención poseen una ex-
celente actividad antibacteriana, especialmente frente al gé-
nero Pseudomonas, se emplean como antibióticos para la profi-
laxis y el tratamiento de las enfermedades de los animales,
10 incluido el hombre.

En los compuestos de esta invención, el anillo A es
un anillo sencillo fusionado de 5 o 6 miembros que puede con-
tener uno o más átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o áto-
mos de azufre y son ejemplos específicos del anillo A el pi-
15 rrol, tiofeno, furano, 2H-pirrol, imidazol, pirazol, pirroli-
dina, isotiazol, tiazol, oxazol, isoxazol, imidazolidina,
1,3,4-tiadiazol, tetrazol, ciclopentano, 2H-pirano, 4H-pira-
no, 2H-tiopirano, 4H-tiopirano, piridina, pirazina, pirimidi-
na, piridazina, piperidina, piperazina, morfolina, 1,4-dihí-
20 dropiridina, benceno, 1,4-ciclohexadieno, ciclohexano, ben-
zofurano, cromeno, cromano, benzotiofeno, naftotiofeno, indol,
quinoleína, 1,4-dihidroquinoleína, isoquinoleína, ftalazina,
quinoxalina, quinazolina, finolina, naftiridina, naftaleno,
etc.

25 Asimismo, los grupos R^1 , R^2 y R^3 , que pueden ser
iguales o diferentes, prácticamente representan un átomo de
hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior tal
como metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, un grupo
nitro, un átomo de halógeno o un grupo oxo.

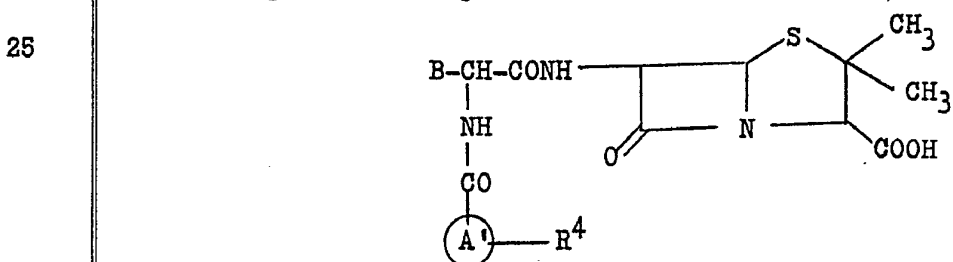
30 En el grupo de los homólogos preferibles de los com

1 puestas de esta invención, el anillo A es un anillo sencillo
o fusionado de 5 o 6 miembros que puede contener uno o más
átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre;
R¹ es un grupo hidroxilo o un grupo oxo; R² y R³ son átomos de
5 hidrógeno y B es un grupo p-hidroxifenilo o un grupo 1,4-ci-
clohexadien-1-ilo. Es decir, son los derivados de penicilina
representados por la fórmula:



15 donde el anillo A y B tienen el significado descrito anterior-
mente y R⁴ representa un grupo hidroxilo o un grupo oxo, y sus
sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

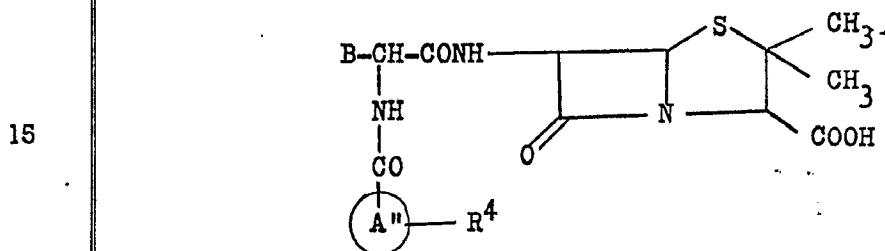
20 En el grupo de los compuestos más preferibles de es-
ta invención, el anillo A es un anillo heterocíclico sencillo
de 5 o 6 miembros, que contiene uno o más átomos de nitrógeno,
átomos de oxígeno o átomos de azufre o un anillo fusionado for-
20 mado por dicho anillo heterocíclico sencillo y un anillo ben-
cénico; R¹ es un grupo hidroxilo o un grupo oxo; R² y R³ son
átomos de hidrógeno; y B es un grupo p-hidroxifenilo o un gru-
po 1,4-ciclohexadien-1-ilo. Es decir, son los derivados de pe-
nicilina representados por la fórmula:



30 donde B y R⁴ tienen el significado descrito anteriormente y
el anillo A' representa un anillo heterocíclico sencillo de 5

1 o 6 miembros, que contiene uno o más átomos de nitrógeno, áto-
mos de oxígeno o átomos de azufre o un anillo fusionado for-
mado por dicho anillo heterocíclico sencillo y un anillo ben-
cénico, y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente acepta-
5 bles.

Además, en el grupo de compuestos más preferibles
de esta invención, el anillo A es un anillo heterocíclico sen-
cillo de 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno o un
átomo de azufre; R¹ es un grupo hidroxilo o un grupo oxo; R² y
10 R³ son átomos de hidrógeno y B es un grupo p-hidroxifenilo o
un grupo 1,4-ciclohexadien-1-ilo. Es decir, son los deriva-
dos de penicilina representados por la fórmula:



20 donde B y R⁴ tienen el significado descrito anteriormente y
el anillo A'' es un anillo heterocíclico sencillo de 6 miem-
bros, que contiene un átomo de nitrógeno o un átomo de azu-
fre, y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

25 En los compuestos más preferibles de esta inven-
ción entre los antes citados, el anillo A es un anillo de 4H-
tiopirano, R¹ es un grupo 4-oxo, R² y R³ son átomos de hidró-
geno y B es un grupo p-hidroxifenilo o un grupo 1,4-ciclohe-
xadien-1-ilo. Son ejemplos típicos de estos compuestos la
α-(4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxamido)-p-hidroxibencilpenicili-
na y el ácido 6-[D-2-(4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxamido)-2-(1,4-
30 ciclohexadien-1-il)acetamido]penicilánico.

Como sales no tóxicas y farmacéuticamente acepta-

1 bles de los compuestos de esta invención, citaremos las sales
metálicas no tóxicas como las de sodio, potasio, calcio, alu-
minio y magnesio, la sal amónica y las sales de amonio sus-
tituido, v.g. sales de aminos no tóxicas como las trialkil-
5 aminas, incluidas la trietilamina, procaína, dibencilamina,
N-bencil- β -fenetilamina, l-efenamina, N-etilpiperidina, N,N'-
bis(deshidroabietil)etilendiamina, N,N'-dibenciletilendiami-
na y otras aminos que han sido utilizadas para formar sales
con la bencilpenicilina, incluidas las sales de aminoácidos
10 básicos como la arginina y la lisina.

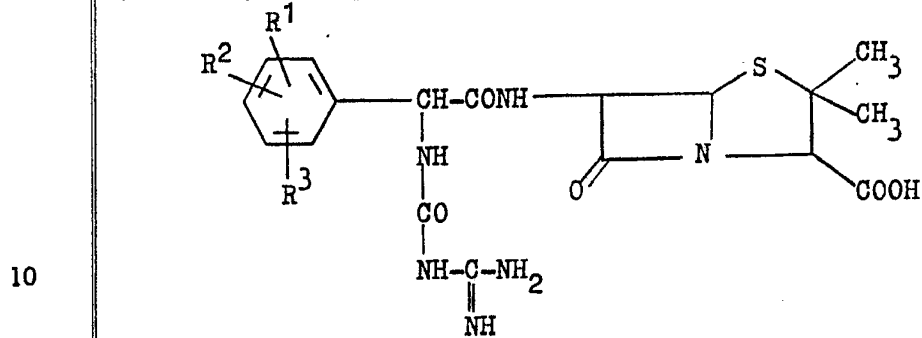
Hasta ahora se conocen varias penicilinas semisin-
téticas y entre ellas la ampicilina es la más popular y
ampliamente vendida comercialmente; sin embargo, es práctica-
mente inactiva contra el género *Pseudomonas*. Se sabe que la
15 amoxicilina, que es una penicilina semisintética, da una alta
concentración en sangre por administración oral y también la
epicilina posee actividad antibacteriana selectiva en parti-
cular frente a las bacterias Gram-negativas pero ambas ape-
nas presentan actividad antibacteriana contra el género
20 *Pseudomonas*.

Pero es sabido que cuando se presenta una infección
por el género *Pseudomonas* en los pacientes gravemente enfer-
mos, las personas de edad y los niños, el tratamiento de las
enfermedades resulta bastante difícil y con frecuencia el pa-
25 ciente muere. Por lo tanto, el descubrimiento de medicamentos
eficaces para el tratamiento de los enfermos infectados con
el género *Pseudomonas* constituye una necesidad urgente.

Además, se sabe que la α -carboxibencilpenicilina
(nombre general: carbenicilina) presenta actividad contra el
30 género *Pseudomonas* por administración parenteral pero su efec

1 to es todavía insuficiente y muestra una actividad antibacte-
rriana débil contra el género Klebsiella.

Asimismo, como penicilina semisintética con activi-
dad contra el género Pseudomonas, se conocen las α -(3-guanil-
5 1-ureido)encilpenicilinas de fórmula:

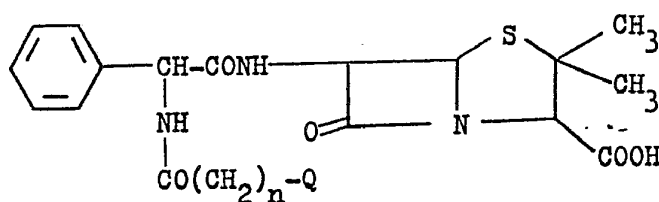


donde R^1 , R^2 y R^3 representan cada uno de ellos un átomo de
hidrógeno, un grupo nitro, un grupo alquilamino, un grupo
dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo amino, un
grupo hidroxilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquilo, un
grupo alcoxi, un grupo sulfamilo, un átomo de cloro, un átomo
de yodo, un átomo de bromo, un átomo de flúor o un grupo
trifluormetilo (véase la patente estadounidense 3.579.501).
Sin embargo, como estos compuestos contienen en la estructura
un grupo guanilureido fuertemente básico, son escasamente
solubles en agua al pH fisiológico e incluso si son solubiliza-
dos en agua, el pH es de 9,8-9,9 (250 mg/ml), que hace que
el uso práctico de estos compuestos resulte difícil (véase
la obra "Antimicrobial agents and Chemotherapy", 12-16 (1970)
y la patente estadounidense 3.711.471).

Como resultado de diversas investigaciones a este
nivel técnico, los inventores han descubierto que los deri-
vados acilados en el grupo amino de la amoxicilina y de la
epicilina presentan inesperadamente pequeñas toxicidades, ex-
celentes actividades antibacterianas contra las bacterias

1 Gram-positivas y, más eficazmente contra las bacterias Gram-
negativas y en particular una excelente actividad antibacte-
riana contra el género Pseudomonas y, por lo tanto, estos de-
rivados son aplicables como antibióticos para la profilaxis
5 y el tratamiento de las enfermedades del hombre y de los ani-
males y en particular son útiles para la profilaxis y el tra-
tamiento de las enfermedades causadas por infección con el
género Pseudomonas.

Además, los derivados acilados en el grupo amino
10 de la ampicilina, representados por la fórmula:



15 donde Q representa un anillo heterocíclico que puede llevar
sustituyentes y n es 0 o 1, son conocidos como penicilinas
semisintéticas que poseen una estructura química similar a la
de los compuestos de esta invención (véase la patente esta-
dounidense 3.433.784). Sin embargo, en la memoria de esta pa-
20 tente estadounidense se afirma que estas penicilinas presen-
tan actividad antibacteriana contra las bacterias Gram-po-
sitivas y Gram-negativas pero no dan ningún valor práctico
de la actividad. Además, en la memoria de la publicación de
la patente japonesa n^o 20.986/69 correspondiente a la paten-
25 te estadounidense anterior, se indican los valores de la con-
centración mínima de inhibición para las dos variedades del
género Pseudomonas pero como el valor más favorable es como
máximo de 125 Y/ml, son casi inactivas contra el género
Pseudomonas.

30 A continuación se dan los resultados de los ensayos

1 farmacológicos que demuestran la excelente actividad antibac-
teriana de los compuestos de esta invención.

Experimento 1 (concentración mínima de inhibición)

5 a) Las concentraciones mínimas de inhibición para
diversas bacterias (cepas comunes) están indicadas en las
Tablas I y II.

10 Como resulta evidente en las Tablas, en lo que se re-
fiere a las actividades antibacterianas contra las cepas co-
munes, los compuestos de esta invención presentan una exce-
lente actividad antibacteriana contra las bacterias Gram-
positivas y, en particular, contra las bacterias Gram-nega-
tivas y especialmente contra la Pseudomonas aeruginosa y los
compuestos de esta invención son más activos que los de amo-
xicilina, epicilina y carbenicilina.

15

20

25

30

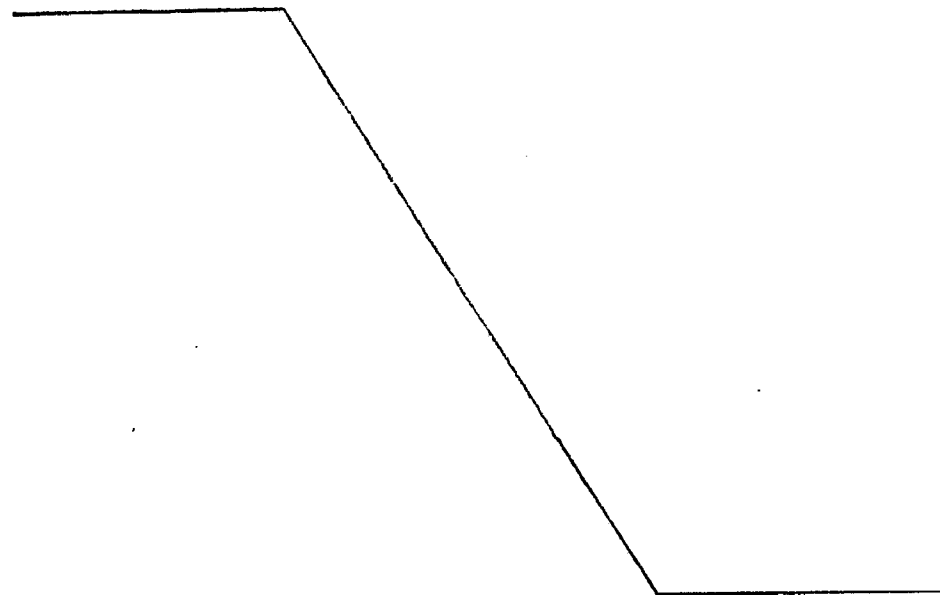


TABLA I

	Control		Concentración mínima de inhibición (µ/ml)									
	Amoxicilina	Carbenicilina	Compuestos de esta invención (Ejemplo núm.)									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1			0,39	1,56	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,39	0,09
5			6,25	0,78	3,13	0,78	0,19	1,56	0,78	0,78	0,19	0,19
			0,39	0,78	0,19	0,19	0,19	0,78	1,56	0,09		
			>100	100	6,25	3,13	3,13	6,25	12,5	3,13		
		99 (resis- tente a GM)	>100	50	12,5	3,13	6,25	6,25	12,5	12,5	3,13	
10		Pseudomonas ovalis IAM 1002	25	>100	6,25	6,25	6,25	3,13	6,25	6,25	1,56	
		Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	50	>100	100	100	25	6,25	3,13	50		
		Bacillus megatherium 10778	0,09	3,13	>0,78	0,78	0,19	0,19	>0,19	>0,19		
		Bacillus subtilis ATCC 6633	0,09	0,78	0,19	0,39	0,19	>0,19	>0,19	0,19		
15		Micrococcus flavus ATCC 10240	>0,09	3,13	1,56	>0,78	>0,39	1,56	1,56	>0,78		
		Staphylococcus aureus FDA 209 P	0,09	0,78	0,78	>0,39	>0,19	0,39	0,78	>0,39		
		" " (shimanishi)	>0,39	1,56	>3,13	>0,78	>0,78	1,56	>1,56	>1,56		
		" " (Onuma)	3,13	12,5	25	>12,5	>6,25	>12,5	12,5	12,5		

(medio: Por el método de la placa de ágar de infusión de corazón (pH 7,4))

TABLA I

Control.		Concentración mínima de inhibición (µ/ml)					
<u>icilina</u>	<u>Carbenicilina</u>	Compuestos de esta invención (Ejemplo núm.)					
		1	2	3	5	6	9
0,39	1,56	0,19	0,19	0,19	0,19	0,39	0,09
6,25	0,78	3,13	0,78	0,19	1,56	0,78	0,19
0,39	0,78	0,19	0,19	0,19	0,78	1,56	0,09
0	100	6,25	3,13	3,13	6,25	12,5	3,13
0	50	12,5	3,13	6,25	6,25	12,5	3,13
5	>100	6,25	6,25	6,25	3,13	6,25	1,56
0	>100	100	100	25	6,25	3,13	50
0,09	3,13	≥0,78	0,78	0,19	0,19	≥0,19	≥0,19
0,09	0,78	0,19	0,39	0,19	≥0,19	≥0,19	0,19
0,09	3,13	1,56	≥0,78	≥0,39	1,56	1,56	≥0,78
0,09	0,78	0,78	≥0,39	≥0,19	0,39	0,78	≥0,39
0,39	1,56	≥3,13	≥0,78	≥0,78	1,56	≥1,56	≥1,56
3,13	12,5	25	≥12,5	≥6,25	≥12,5	12,5	12,5

agar de infusión de corazón (pH 7,4))

TABLA II

	<u>Concentración mínima</u>			
	<u>Control</u>		<u>11</u>	
	<u>Epicilina</u>	<u>Carbenicilina</u>		
1	Proteus vulgaris OX 19 US	6,25	1,56	1,56
5	Pseudomonas aeruginosa ATCC 8689	100	100	6,25
	" 99 (Resistente a GM)	100	50	6,25
	Pseudomonas ovalis IAM 1002	50	>100	12,5
	Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	50	>100	50 ≥1
10	Bacillus megatherium 10778	≥ 0,09	3,13	0,39 ≥
	Bacillus subtilis ATCC 6633	0,09	0,78	0,19 ≥
	Micrococcus flavus ATCC 10240	≥ 0,09	3,13	≥ 1,56 ≥
	Staphylococcus aureus FDA 209 P	0,09	0,78	≥ 0,19 ≥
	" " (shimanishi)	≥ 0,09	1,56	≥ 0,78 ≥
15	" " (ōnuma)	≥ 3,13	12,5	≥ 12,5 ≥
20				
25				
30				

TABLA II

Concentración mínima de inhibición (µ/ml)

Control		Compuesto de esta invención (Ejemplo núm.)					
<u>Penicilina</u>	<u>Carbenicilina</u>	11	12	13	14	16	19
6,25	1,56	1,56	3,13	1,56	1,56	0,78	3,13
100	100	6,25	6,25	12,5	12,5	12,5	50
100	50	6,25	6,25	12,5	12,5	12,5	50
50	>100	12,5	25	12,5	6,25	6,25	25
50	>100	50	≥100	12,5	3,13	100	6,25
≥ 0,09	3,13	0,39	≥ 0,39	0,39	≥ 0,19	0,39	≥ 0,78
0,09	0,78	0,19	≥ 0,39	0,19	≥ 0,19	0,39	1,56
≥ 0,09	3,13	≥ 1,56	≥ 1,56	≥ 0,78	1,56	≥ 1,56	6,25
0,09	0,78	≥ 0,19	≥ 0,78	≥ 0,09	≥ 0,09	≥ 0,39	≥ 0,78
≥ 0,09	1,56	≥ 0,78	≥ 1,56	≥ 0,39	≥ 0,39	≥ 0,78	3,13
≥ 3,13	12,5	≥ 12,5	≥ 25	≥ 12,5	≥ 6,25	12,5	25

1

TABLA III

(Cepa *Pseudomonas aeruginosa* 35)

	CMI (μ /ml)							
	<u>1,56</u>	<u>3,13</u>	<u>6,25</u>	<u>12,5</u>	<u>25</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>>100</u>
5 Carbenicilina	0	0	0	0	3	4	8	20
Compuesto del Ej. 3	2	5	6	6	2	5	2	7

TABLA IV

(Variedad *Escherichia coli* 31)

	CMI (μ /ml)							
	<u>1,56</u>	<u>3,13</u>	<u>6,25</u>	<u>12,5</u>	<u>25</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>>100</u>
10 Carbenicilina	1	7	8	6	0	0	0	9
Compuesto del Ej. 3	2	1	8	9	2	0	0	9

15

TABLA V

(Variedad *Klebsiella* 78)

	CMI (μ /ml)									
	<u>1,56</u>	<u>3,13</u>	<u>6,25</u>	<u>12,5</u>	<u>25</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>200</u>	<u>400</u>	<u>>400</u>
15 Carbenicilina	1	1	1	0	0	8	8	16	16	27
20 Compuesto del Ej. 3	0	0	2	17	30	1	1	7	4	16

20

Como resulta evidente de los resultados dados en las tablas anteriores, en lo que se refiere a las actividades antibacterianas contra cepas clínicas aisladas, los compuestos de esta invención presentan una actividad bastante alta no solamente contra la *Pseudomonas aeruginosa* sino también contra la *Klebsiella* en comparación con la carbenicilina.

25

Experimento II (efecto protector contra infecciones experimentales en ratones)

30

a) Se infectan por vía intraperitoneal unos ratones (cada grupo contiene 5 ratones) con la cepa *Pseudomonas aeru-*

1 ginosa NC-5 y se administra una sola vez, mediante inyección
subcutánea, una solución preparada disolviendo los antibióti-
cos experimentales en agua destilada estéril, inmediatamente
después del ataque con el organismo de ensayo y después se
5 examina el número de ratones vivos. Los resultados se encuen-
tran en la Tabla VI, donde el numerador indica el número de
ratones vivos y el denominador indica el número de ratones
examinados. (Las cifras mostradas en las Tablas VII-IX tie-
nen el mismo significado).

10 TABLA VI (una administración)

Cantidad adminis- trada (mg)	Antibióticos experimentales		
	Control		Compuesto del Ej. 3
	sin anti- bióticos	Carbenicilina	
0	0/5	-	-
15	-	1/5	2/5
30	-	2/5	3/5
60	-	4/5	5/5

15
20 b) Se infectan unos ratones (cada grupo comprende 5 ra-
tones) con una cepa de Pseudomonas aeruginosa NC-5 por vía
intraperitoneal y se administra por inyección subcutánea,
tres veces, una solución preparada disolviendo la sustancia
experimental en agua destilada estéril, a saber: inmediata-
mente después del ataque con el organismo experimental, al ca-
25 bo de 2 horas y al cabo de 4 horas. Después se examina el nú-
mero de ratones vivos y los resultados se encuentran en la
Tabla VII.

30

TABIA VII (Administrado tres veces)

Antibióticos experimentales

<u>Cantidad adminis- trada (mg)</u>	<u>Control</u>		<u>Compuesto del Ej. 3</u>
	<u>Sin anti- bióticos</u>	<u>Carbenicilina</u>	
0	0/5	-	-
2,5 x 3	-	2/5	5/5
5 x 3	-	0/5	5/5
10 x 3	-	5/5	5/5

c) Se infectan unos ratones (cada grupo comprende 5 animales) con una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* NC-5 por vía intraperitoneal y la sustancia experimental se administra por vía oral dos veces, es decir, inmediatamente después del ataque con el organismo experimental y al cabo de 2 horas. Después se examina el número de ratones vivos y los resultados se encuentran en la Tabla VIII.

TABIA VIII

Antibióticos experimentales

<u>Cantidad adminis- trada (mg)</u>	<u>Control</u>		<u>Compuesto del Ej. 3</u>
	<u>Sin anti- bióticos</u>	<u>Amoxicilina</u>	
0	0/10	-	-
25 x 2	-	0/5	2/5
50 x 2	-	0/5	3/5
100 x 2	-	0/5	5/5

d) Se infectan unos ratones (cada grupo comprende 5 animales) con una cepa de *Proteus mirabilis* 1287 por vía intraperitoneal y se administra una sola vez, por inyección subcutánea, una solución preparada disolviendo los antibióticos experimentales en agua destilada estéril, al cabo de 2 horas después del ataque con el organismo experimental. Des-

1 pués se examina el número de ratones vivos y los resultados se encuentran en la Tabla IX.

TABLA IX

Antibióticos experimentales

5

<u>Cantidad adminis- trada (mg)</u>	<u>Control</u>		<u>Compuesto del Ej. 3</u>
	<u>Sin anti- bióticos</u>	<u>Carbenicilina</u>	
0	0/5	-	-
1,25	-	0/5	1/5
2,5	-	1/5	2/5
5	-	2/5	4/5
10	-	4/5	3/5

10

15 Como resulta evidente de los resultados mostrados en las Tablas VI, VII, VIII y IX, el efecto protector de los com-
puestos de esta invención contra las infecciones de los rato-
nes es notable y en especial contra la Pseudomonas aeruginosa.
Experimento III (Toxicidad)

20 a) En la Tabla X se encuentran las dosis letales míni-
mas (DIM) cuando los compuestos de esta invención se adminis-
tran por vía intravenosa y subcutánea a unos ratones machos
de la variedad dd-N.

TABLA X (Toxicidad aguda)

25

<u>Antibióticos</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>DIM (g/kg)</u>
Compuesto del Ej. 3	i.v.	3,5
	s.c.	7,0
Carbenicilina	i.v.	7,0
	s.c.	>10,0

30 Los valores son ligeramente inferiores a los de la car-
benicilina y nos parece que los compuestos de esta invención
son clínicamente útiles para administración en grandes dosis.

1 b) Los antibióticos experimentales se administraron a
unas ratas macho de la variedad Sprague-Dawley por inyección
subcutánea diaria, durante 7 días. Al cabo de 7 días, se sa-
crificaron los animales y se determinó el peso de los órganos
5 y el nitrógeno ureico en suero, con inclusión de estudios vi-
suales del riñón. Los resultados se encuentran en la Tabla XI.

TABLA XI

(Nefrotoxicidad después de una semana de inyecciones subcutáneas
de 1000 mg/kg al día en ratas)

10 Los pesos corporales y los volúmenes de orina se examinaron
cada 2 días durante el periodo experimental. Se determinaron
los pesos de los tejidos y el nitrógeno ureico en suero de los
animales sacrificados.

15	<u>Antibióticos</u>	<u>Tratamientos</u>	<u>n</u>	<u>Pesos del riñón (g)</u>	<u>N ureico en suero (mg/dl)</u>
	Compuesto del Ej.3	1000 mg/kg/ día s.c. 7 días	6	2,3 ± 0,07	20,3±0,74
	Carbenicilina	1000 mg/kg/ día s.c. 7 días	4	2,53± 0,07	24,0±0,90
	Kanamicina	500 mg/kg/ día s.c. 7 días	4	3,52± 0,40	70,7±23,4
20	Solución salina	5 ml/kg/día s.c. 7 días	6	2,48± 0,09	21,7±0,54

25 El grupo al que se administró Kanamicina presentó hiper-
trofia renal, isquemia del córtex renal y aumento anormal del
valor de nitrógeno ureico en suero. Estos hallazgos son indi-
cativos de graves trastornos renales en el grupo de la Kana-
micina. Por otra parte, no hubo hallazgos anormales en los
grupos que recibieron los compuestos de esta invención y car-
benicilina.

30 c) Se inyectan subcutáneamente glicerol (50 %, 4 ml/kg),
furocemida (50 mg/kg) y antibióticos experimentales a ratas
macho Sprague-Dawley. Se sabe que pequeñas dosis subcutáneas de
glicerol producen daños renales leves y reversibles. Los ani-
males de cada grupo se sacrificaron 48 horas más tarde para es-

1 timar N ureico en suero. La Tabla XII muestra los resultados.

TABLA XII

(Nefrotoxicidad aguda en combinación con glicerol y furocemida en ratas)

Glicerol: 4 ml/kg s.c. de 50 %, Furocemida: 50 mg/kg s.c.

5 Ratas Sprague-Dawley ♂

<u>Antibióticos</u>	<u>Dosis (mg/kg s.c.)</u>	<u>n</u>	<u>Nitrógeno ureico en suero (mg/dl)</u>
Compuesto del Ej.3	1000	4	23,3 ± 2,5
Carbenicilina	1000	4	29,7 ± 7,2
Cefaloridina	500	4	50,7 ± 13,6
Control	-	5	23,5 ± 1,9

10

Los resultados mostrados en la tabla indican que no existe una diferencia notable entre los grupos de los compuestos de esta invención y la carbenicilina y el grupo de control pero se observa un aumento notable del nitrógeno ureico en suero en el caso del grupo de la cefaloridina. Es decir, no se produce nefrotoxicidad cuando se inyectan los antibióticos experimentales de esta invención, lo que también ocurre en el caso de inyectar carbenicilina.

15

20

De los resultados experimentales arriba indicados se deduce claramente que, como los compuestos de esta invención presentan una excelente actividad antibacteriana contra las bacterias Gram-positivas y, en especial, contra las bacterias Gram-negativas y además excelentes actividades antibacterianas en particular contra el género Pseudomonas entre estas bacterias, presentan una baja toxicidad y no producen nefrotoxicidad, pueden ser utilizados como antibióticos en la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades del hombre y de los animales y son especialmente útiles para la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades causadas por el género

25

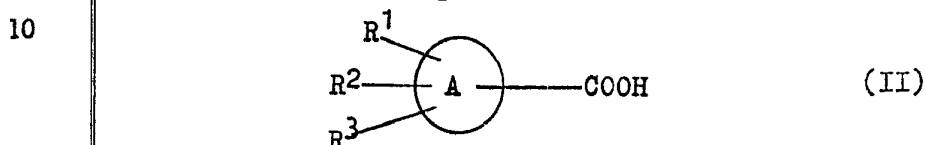
30

1 Pseudomonas.

Los compuestos de esta invención representados por la fórmula III pueden ser preparados haciendo reaccionar la penicilina representada por la fórmula I



donde B tiene el significado dado en la fórmula III, con el ácido carboxílico representado por la fórmula II



donde el anillo A, R¹, R² y R³ tienen el mismo significado dado en la fórmula III, o un derivado reactivo del mismo.

15 Como derivados reactivos del ácido carboxílico de fórmula II podemos citar los haluros de ácido como el cloruro de ácido, bromuro de ácido, etc; una azida de ácido; un anhídrido de ácido, un anhídrido de ácido mixto preparado por reacción del ácido de fórmula II con un ácido o con un

20 derivado reactivo de un ácido, por ejemplo un halocarbonato de alquilo como el cbrocarbonato de alquilo, el bromocarbonato de etilo, un ácido alquilfosfórico, ácido sulfúrico o un ácido alquilfosforoso; un éster activo preparado por reacción del ácido de fórmula II y p-nitrofenol y similares.

25 Para producir los compuestos de esta invención representados por la fórmula III a partir de los compuestos de fórmula I, los compuestos de fórmula I pueden hacerse reaccionar con una cantidad preferiblemente equimolecular o en ligero exceso del compuesto de fórmula II o de su deriva-

30 do reactivo. Por ejemplo, cuando se emplea un anhídrido de

1 ácido mixto con carbonato de alquilo como derivado reactivo
del compuesto de fórmula II, la reacción se lleva a cabo
habitualmente en un disolvente orgánico como acetona, tetra
5 hidrofurano, dioxano, dimetilformamida, cloroformo, dicloro-
metano, hexametilfosforamida, etc o una mezcla de los mis-
mos, en presencia de una base como trietilamina, N,N-dimeti-
lanilina, etc, enfriando o a la temperatura ambiente. Asi-
mismo, cuando se emplea un haluro de ácido como derivado
reactivo del compuesto de fórmula II, la reacción se lleva
10 a cabo habitualmente en un disolvente orgánico como acetona,
tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, cloroformo,
diclorometano, hexametilfosforamida, etc, en presencia de
una base como trietilamina, N,N-dimetilanilina, etc, enfriand
do o a la temperatura ambiente o se lleva a cabo en agua,
15 en presencia de un álcali como hidróxido sódico, hidróxido
potásico, etc, enfriando o a la temperatura ambiente. Además
cuando se emplea una azida de ácido como derivado reactivo
del compuesto representado por la fórmula II, la reacción
se lleva a cabo habitualmente en agua, en presencia de un ál-
20 cali como hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc, enfriand
do o a la temperatura ambiente.

Los compuestos de este invención así preparados pue-
den ser aislados y purificados mediante una operación quími-
ca ordinaria tal como extracción, recristalización, etc.

25 Como los compuestos de esta invención son fácilmente
solubles en agua, pueden ser empleados clínicamente como
agentes para administración parenteral, por ejemplo para la
inyección intravenosa y para la inyección intramuscular.
Por ejemplo, cuando se disuelve en agua el D(-)-6-[α -(p-
30 hidroxifenil)- α -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido-acetami-

1 do]penicilinato sódico, el pH de la solución es alrededor de 5,8 (250 mg/ml).

A continuación describiremos el invento prácticamente mediante los siguientes ejemplos.

5 EJEMPLO 1

En 20 ml de agua de hielo se suspenden 420 mg de trihidrato de amoxicilina y después se ajusta el pH a 9,2 con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico. Mientras se agita la solución acuosa así formada, se añaden a la misma 180 mg de azida de ácido 4,6-dihidroxicotínico, a 0-5°C y después se mantiene el pH de la solución en 8-8,5 con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico.

Después de agitar la solución durante una hora más a la misma temperatura, el pH de la solución se ajusta a 3 con ácido clorhídrico diluido y el precipitado formado se recupera por filtración, se lava con agua y se seca. El producto se disuelve en n-butanol y después se añade a la solución otra solución n-butanólica al 30 % de 2-etilhexanoato sódico hasta que ya no se forma más precipitado. El precipitado así formado se recupera por filtración, se lava con n-butanol y se seca para dar 300 mg de sal disódica de α -(4,6-dihidroxicotinoilamido)-p-hidroxibencilpenicilina que tiene un punto de fusión superior a 250°C.

Espectro de absorción infrarrojo:

25 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1765 (β -lactama), 1650 (amida), 1605 (carboxilato).

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

δ : 1,48, 1,60 (6H), 4,13 (1H), 6,78 (d), 7,27 (d) (4H), 7,97 (1H).

30

EJEMPLO 2

1 En 20 ml de agua de hielo se suspenden 420 mg de trihi-
drato de amoxicilina y después el pH de la suspensión se ajust-
ta a 9,2 añadiendo una solución acuosa 1N de hidróxido sódico.
5 Mientras se agita la solución obtenida, se agregan a la misma
170 mg de azida de ácido 4-hidroxicinotínico, a 0-5°C, y la
mezcla se mantiene a un pH de 8-8,5 con solución acuosa 1N de
hidróxido sódico. Después de agitar la solución a la misma
temperatura durante una hora más, el pH de la solución se ajust-
ta a 3 con ácido clorhídrico diluido y después se añaden 2 g
10 de cloruro sódico. A continuación el precipitado formado se
extrae con 10 ml de una mezcla de n-butanol y acetato de etilo
1:2 en volumen. El extracto se lava con una solución acuosa
al 20 % de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico
anhidro y después se añade una solución n-butanólica al 30 %
15 de 2-etilhexanoato sódico hasta que cesa la formación de pre-
cipitado. El precipitado formado se recupera por filtración,
se lava con acetato de etilo y se seca para dar 300 mg de
sal sódica de α -(4-hidroxicinotinoilamido)-p-hidroxitencil-
penicilina con un punto de fusión de 217-250°C (desc.).
20

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1770 (β -lactama), 1665 (amida), 1610 (car-
boxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_2O):

25 δ : 1,16 (6H), 5,40 (2H), 6,75 (d), 7,25 (d) (4H),
6,55, 7,55, 8,24 (3H).

EJEMPLO 3

30 En 20 ml de agua de hielo se suspenden 420 mg de tri-
hidrato de amoxicilina y después se añade una solución acuosa
1N de hidróxido sódico para disolver el compuesto. Mien-

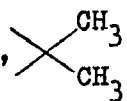
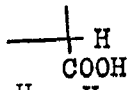
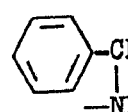
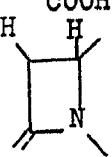
1 tras se agita la solución y se enfría a 0-5°C, se añaden po-
co a poco 180 mg de cloruro de 4-oxo-4H-tiopiran-3-carbonilo
y solución acuosa 1N de hidróxido sódico y la mezcla se man-
tiene a un pH de 8-8,5. Después de agitar la solución duran-
5 te una hora a la misma temperatura, se ajusta a pH 3 con áci-
do clorhídrico y el precipitado formado se recupera por fil-
tración y se lava con agua.

El sólido obtenido se disuelve en 20 ml de una mezcla
de n-butanol y acetato de etilo 1:2 en volumen y la solución
10 se lava con 20 ml de agua y se seca sobre sulfato magnésico
anhidro. Después se añade a la solución otra solución n-bu-
tanólica al 30 % de 2-etilhexanoato sódico hasta que cesa la
formación de precipitado. El precipitado formado se recupe-
ra por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca
15 para dar 350 mg de sal sódica de α -(4-oxo-4H-tiopiran-3-car-
boxamido)-p-hidroxibencilpenicilina que tiene un punto de fu-
sión de 226-230°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

20 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1765 (lactama), 1650 (amida), 1595 (carbo-
xilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₂O):

25 δ : 1,35 (6H, , 4,05 (1H, , 5,30
(1H, , 5,35 (2H, ).

Preparación del material de partida

30 En 30 ml de cloruro de metileno se dispersan 3,2 g de
ácido 4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxílico y, después de añadir
1,5 ml de cloruro de tionilo y dos gotas de dimetilformamida,

1 la mezcla se calienta a reflujo con agitación. Al cabo de unas
4 horas, ha cesado el desprendimiento de cloruro de hidróge-
no gaseoso.

5 Concentrando la mezcla de reacción a presión reducida,
se obtienen 3,4 g de cloruro de 4-oxo-4H-tiopiran-3-carbonilo.

Espectro de absorción infrarrojo:

$\sqrt{\text{CH}_2\text{Cl}_2}_{\text{max}}$ cm^{-1} : 1780 ($-\text{COCl}$), 1730 ($>\text{CO}$).

EJEMPLO 4

10 Se agita durante una hora a la temperatura ambiente
una mezcla de 420 mg de trihidrato de amoxicilina, 300 mg de
sulfato magnésico anhidro, 0,28 ml de trietilamina, 10 ml de
diclorometano y 2 ml de hexametilfosforamida y después se se-
para por filtración el sulfato magnésico para obtener una so-
lución de sal de trietilamina de amoxicilina. Después de en-
15 friar la solución a temperaturas comprendidas entre -10°C y
 -20°C , se añaden 160 mg de cloruro de saliciloilo y la mezcla
se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción formada se
concentra a presión reducida a temperaturas inferiores a 20°C
y el residuo se disuelve en 20 ml de agua y se ajusta el pH
20 a 3 con ácido clorhídrico diluido, con lo que se forma un
precipitado. El precipitado se recupera por filtración, se
lava con agua y después se disuelve en acetato de etilo se-
guido de lavado con agua. La solución en acetato de etilo se
seca sobre sulfato magnésico anhidro, se añaden a la misma
25 0,6 ml de una solución n-butanólica al 30 % de 2-etilhexanoa-
to sódico y después se agrega éter hasta que cesa la forma-
ción del precipitado. El precipitado formado se recupera por
filtración, se lava con éter y se seca para dar 200 g de sal
30 sódica de α -(2-hidroxibenzamido)-p-hidroxibencilpenicilina
con un punto de fusión de $202-204^{\circ}\text{C}$ (desc.).

1

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1765 (β -lactama), 1635 (amida), 1600 (carboxilato).

5

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD_3OD):

δ : 1,54 (d) (6H), 9,19 (1H), 5,49 (q) (2H), 5,72 (1H), 6,75-8,0 (8H aromáticos).

EJEMPLO 5

10

Se agita durante una hora a la temperatura ambiente una mezcla de 420 mg de trihidrato de amoxicilina, 300 mg de sulfato magnésico anhidro, 0,28 ml de trietilamina, 10 ml de diclorometano y 2 ml de hexametilfosforamida y después se separa por filtración el sulfato magnésico para dar una solución de sal de trietilamina de amoxicilina.

15

Una mezcla de 190 mg de ácido 4-hidroxiquinolein-3-carboxílico, 10 ml de diclorometano, 2 ml de hexametilfosforamida y 0,14 ml de trietilamina se enfría entre -10°C y -5°C y a la misma se añade gota a gota, durante un periodo de 10 minutos, una mezcla de 0,1 ml de clorocarbonato de etilo y 2 ml de diclorometano. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos más, la mezcla de reacción se agrega gota a gota sobre la solución de sal de trietilamina de amoxicilina preparada en el párrafo anterior, a lo largo de un periodo de 10 minutos y la mezcla se agita durante 30 minutos más a temperaturas comprendidas entre -10°C y -5°C . La mezcla de reacción obtenida se concentra a presión reducida a temperaturas inferiores a 20°C y el residuo se disuelve en 20 ml de agua. Cuando la solución obtenida se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico diluido, se forma un precipitado. El precipitado se recupera por filtración, se lava con agua y se disuelve en 10 ml de acetato de etilo. La solución se lava con agua y se

30

1 seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después se añade a esta
solución otra solución n-butanólica al 30 % de 2-etilhexa-
noato sódico hasta que cesa la formación de precipitado. El
precipitado formado se recupera por filtración, se lava con
5 acetato de etilo y se seca para dar 250 mg de la sal sódica
de α -(4-hidroxiquinolein-3-carboxamido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
que tiene un punto de fusión de 234-238°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

10 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1770 (β -lactama), 1660 (amida), 1610 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_2O):

δ : 1,52 (6H), 4,31 (1H), 5,66 (2H), 5,59 (1H), 6,9-8,4
(9H aromáticos).

EJEMPLO 6

15 Se agita durante una hora a la temperatura ambiente una
mezcla de 420 mg de trihidrato de amoxicilina, 300 mg de sulfato
magnésico anhidro, 0,28 ml de trietilamina, 10 ml de diclorometano
y 2 ml de hexametilfosforamida y después se separa por filtración
el sulfato magnésico para dar una solución
20 de sal de trietilamina de amoxicilina.

Se enfría a temperaturas de -10°C a -5°C una mezcla
de 260 mg de ácido 1-etil-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolein-3-carboxílico,
10 ml de diclorometano, 2 ml de hexametilfosforamida y 0,14 ml de
25 trietilamina y después se agrega gota a gota a la mezcla anterior,
durante un periodo de 10 minutos, otra mezcla de 0,1 ml de clorocarbonato
de etilo y 2 ml de diclorometano. Después de agitar la mezcla durante
15 minutos más, la mezcla de reacción se añade gota a gota a la
solución de sal de trietilamina de amoxicilina preparada en
30 el párrafo anterior, a lo largo de un periodo de 10 minutos

1 y la mezcla se agita durante 30 minutos más a temperaturas
comprendidas entre -10°C y -5°C . La mezcla de reacción se
concentra a presión reducida a temperaturas inferiores a
20 $^{\circ}\text{C}$ y el residuo se disuelve en 10 ml de agua. Cuando la so-
5 lución se agusta a pH 3 con ácido clorhídrico diluido, se
forma un precipitado que se recupera por filtración y se la-
va con agua. El sólido obtenido se disuelve en 10 ml de una
mezcla 1:2 en volumen de n-butanol y acetato de etilo y la
solución se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico
10 anhidro. Después se añade a la solución otra solución n-bu-
tanólica al 30 % de 2-etilhexanoato sódico hasta que ya no se
forma más precipitado. El precipitado formado se recupera por
filtración, se lava con acetato de etilo y se seca para dar
250 mg de sal sódica de α -(1-etil-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidro-
15 quinolein-3-carboxamido)-p-hidroxibencilpenicilina con un
punto de fusión de $244-256^{\circ}\text{C}$ (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1770 (β -lactama), 1660 (amida), 1610 (car-
boxilato).

20 Espectro de resonancia magnética nuclear (D_2O):

δ : 1,34 (6H), 4,07 (1H), 5,34 (3H), 6,6-8,2 (8H aro-
máticos).

EJEMPLO 7

25 Se agita durante una hora a la temperatura ambiente
una mezcla de 420 mg de trihidrato de amoxicilina, 300 mg de
sulfato magnésico anhidro, 0,28 ml de trietilamina, 10 ml de
diclorometano y 2 ml de hexametilfosforamida y se separa por
filtración el sulfato magnésico para dar una solución de sal
de trietilamina de amoxicilina.

30 Se enfría a temperaturas comprendidas entre -10°C y

1 -5°C una mezcla de 130 mg de ácido picolínico, 10 ml de di-
clorometano y 0,14 ml de trietilamina y después se añade go-
ta a gota a la mezcla, durante un periodo de 10 minutos, otra
mezcla de 0,1 ml de clorocarbonato de etilo y 2 ml de diclo-
5 rometano. La mezcla resultante se agita durante 15 minutos
y se agrega gota a gota a la solución de sal de trietilamina
de amoxicilina preparada en el párrafo anterior, enfriando a
-10°C, durante un periodo de 10 minutos, seguido de agita-
ción durante 30 minutos más a temperaturas comprendidas en-
10 tre -10°C y -5°C.

La mezcla de reacción así obtenida se concentra a pre-
sión reducida a temperaturas inferiores a 20°C y el residuo
se disuelve en 20 ml de agua. Cuando la solución así prepara-
da se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico diluido, se forma
15 un precipitado que se recoge por filtración y se lava con
agua. El sólido obtenido se disuelve en 10 ml de una mezcla
1:2 en volumen de n-butanol y acetato de etilo y la solución
se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.

Después se añade a la solución preparada en el párra-
fo anterior otra solución n-butanólica al 30 % de 2-etilhexa-
noato sódico hasta que cesa la formación de precipitado. El
precipitado formado se recupera por filtración, se lava con
acetato de etilo y se seca para dar 250 mg de sal sódica de
20 α -(2-piridilcarboxamido)-p-hidroxibencilpenicilina con un pun-
to de fusión de 211-215°C (desc.).
25

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1765 (β -lactama), 1660 (amida), 1600 (car-
boxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD₃OD):

30 δ : 1,58 (6H), 4,23 (1H), 5,54 (2H), 5,83 (1H), 6,88

(d), 7,14 (d) (4H).

EJEMPLO 8

1

Se agita durante una hora a la temperatura ambiente una mezcla de 420 mg de trihidrato de amoxicilina, 300 mg de sulfato magnésico anhidro, 0,28 ml de trietilamina, 10 ml de diclorometano y 2 ml de hexametilfosforamida y después se separa por filtración el sulfato magnésico para dar una solución de sal de trietilamina de amoxicilina.

5

10

Se enfría a temperaturas comprendidas entre -10°C y -5°C una mezcla de 130 mg de ácido 2-tiofencarboxílico, 10 ml de diclorometano y 0,14 ml de trietilamina y después se añade gota a gota a la mezcla, durante un periodo de 10 minutos, otra mezcla de 0,1 ml de clorocarbonato de etilo y 2 ml de diclorometano. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos, la mezcla de reacción se agrega gota a gota a la solución de sal de trietilamina de amoxicilina preparada en el párrafo anterior, enfriando a -10°C , durante un periodo de 10 minutos y la mezcla se agita durante 30 minutos más a temperaturas comprendidas entre -10°C y -5°C .

15

20

La mezcla de reacción así obtenida se concentra a presión reducida a temperaturas inferiores a 20°C y el residuo se disuelve en 20 ml de agua. La solución preparada se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico diluido, con lo que se forma un precipitado. El precipitado se recupera por filtración y se lava con agua. El sólido obtenido se disuelve en 10 ml de una mezcla 1:2 en volumen de n-butanol y acetato de etilo y la solución formada se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después se añade a la solución antes mencionada otra solución n-butanólica al 30 % de 2-etilhexanoato sódico hasta que cesa la formación de precipitado. El precipitado formado se recupera por filtración y después se añe-

25

30

1 de éter al filtrado hasta que ya no se forma precipitado. El
precipitado formado también se recupera por filtración y se
combina con el precipitado previamente recuperado. Se lava
con éter y se seca para dar 300 mg de sal sódica de α -(2-tie-
5 nilcarboxamido)-p-hidroxibencilpenicilina con un punto de fu-
sión de 218-224°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

\checkmark $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ cm^{-1} : 1775 (β -lactama), 1665 (amida), 1610 (carbo-
xilato).

10

EJEMPLO 9

Se agita durante una hora a la temperatura ambiente
una mezcla de 420 mg de trihidrato de amoxicilina, 300 mg de
sulfato magnésico anhidro, 0,28 ml de trietilamina, 10 ml de
diclorometano y 2 ml de hexametilfosforamida y después se se-
15 para por filtración el sulfato magnésico para dar una solu-
ción de sal de trietilamina de amoxicilina.

Se enfría entre -10 y -5°C una mezcla de 160 mg de
ácido 2,4-dihidroxipirimidin-5-carboxílico, 10 ml de dicloro-
metano, 2 ml de hexametilfosforamida y 0,14 ml de trietilami-
20 na y se añade gota a gota a la mezcla anterior, durante un
periodo de 10 minutos, una mezcla de 0,1 ml de clorocarbona-
to de etilo y 2 ml de diclorometano. Después de agitar la
mezcla durante 15 minutos, la mezcla de reacción se agrega
gota a gota a la solución de sal de trietilamina de amoxici-
25 lina preparada en el párrafo anterior, enfriando a -10°C,
durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agita durante
30 minutos más a temperaturas de -10°C a -5°C.

30

La mezcla de reacción se concentra a presión reducida
a temperaturas inferiores a 20°C y el residuo se disuelve en
20 ml de agua. Cuando la solución se ajusta a pH 3 con ácido

1 clorhídrico diluido se forma un precipitado que se recupera
por filtración y se lava con agua. El sólido obtenido se di-
suelve en 10 ml de una mezcla 1:2 en volumen de n-butanol y
acetato de etilo y la solución se lava con agua y se seca so-
5 bre sulfato magnésico anhidro. Después se añade a la solución
otra solución n-butanólica al 30 % de 2-etilhexanoato sódico
hasta que ya no se forma precipitado. El precipitado formado
se recupera por filtración, se lava con acetato de etilo y
se seca para dar 400 mg de sal disódica de α -(2,4-dihidroxi-
10 pirimidin-5-carboxamido)-p-hidroxibencilpenicilina con un
punto de fusión superior a 250°C.

Espectro de absorción infrarrojo:

✓ KBr cm^{-1} : 1770 (β -lactama), 1680 (amida), 1605 (car-
max boxilato).

15 Espectro de resonancia magnética nuclear ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{D}_6\text{-DMSO}$):
 δ : 1,55 (6H), 4,14 (1H), 5,35-5,66 (3H), 6,78, 7,30
(4H), 8,37 (1H).

EJEMPLO 10

20 Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente
una mezcla de 420 mg de trihidrato de amoxicilina, 300 mg de
sulfato magnésico anhidro, 0,28 ml de trietilamina, 10 ml de
diclorometano y 2 ml de hexametilfosforamida y después se se-
para por filtración el sulfato magnésico para proporcionar
una solución de sal de trietilamina de amoxicilina.

25 Se enfría entre -10 y -15°C una mezcla de 0,14 g de
ácido 2-oxo-2H-piran-5-carboxílico, 20 ml de diclorometano y
0,14 ml de trietilamina y después se añade gota a gota a la
mezcla, a lo largo de un periodo de 10 minutos, otra mezcla
de 0,1 ml de clorocarbonato de etilo y 2 ml de diclorometano.
30 Después de agitar la mezcla durante 45 minutos más, la mezcla

1 de reacción se agrega gota a gota a la solución de sal de
trietilamina de amoxicilina preparada en el párrafo anterior,
a temperaturas comprendidas entre -20°C y -30°C , y la mezcla
se agita durante 10 minutos a la misma temperatura.

5 La mezcla de reacción se concentra a presión reducida
y temperatura baja y el residuo se disuelve en 20 ml de agua
de hielo. Cuando la solución se ajusta a pH 2 con ácido clor-
hídrico diluido, se forma un precipitado que se recupera por
filtración y se lava con agua. El precipitado se disuelve en
10 20 ml de acetato de etilo y, después de filtrar la materia
insoluble, el filtrado se seca sobre sulfato magnésico anhi-
dro y después se añade al mismo una solución n-butanólica al
30 % de 2-etilhexanoato sódico hasta que cesa la formación
de precipitado. El precipitado se recoge por filtración, se la-
15 va con acetato de etilo y éter y se seca para dar 275 mg de un
polvo amarillo de sal sódica de α -(2-oxo-2H-piran-5-carboxami-
do)-p-hidroxibencilpenicilina con un punto de fusión de 214 -
 220°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

20 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1770 (β -lactama), 1625 (cetona), 1665 (ami-
da), 1610 (carboxilato).

EJEMPLO 11

25 Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente
una mezcla de 1 g de epicilina, 0,5 g de sulfato magnésico
anhidro, 0,7 ml de trietilamina, 5 ml de hexametilfosforami-
da y 25 ml de diclorometano y después se separa por filtra-
ción el sulfato magnésico para dar una solución en diclorome-
tano de sal de trietilamina de epicilina.

30 La solución así obtenida se enfría a -20°C y, después
de añadir a la misma 0,5 g de cloruro de 4-hidroxinicotinoilc

1 y 0,4 ml de trietilamina, la mezcla se agita durante 2 horas
a la misma temperatura. Después se separa el diclorometano
de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida.
El residuo se disuelve en 25 ml de agua fría, se añaden a la
5 solución, formando una capa, 25 ml de una mezcla 1:5 en vo-
lumen de n-butanol y acetato de etilo y, después de ajustar
a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 % y agitar la mezcla, se
separa por filtración una pequeña cantidad de materia inso-
luble. Se separa la capa orgánica, se lava con una solución
10 acuosa al 5 % de cloruro sódico y se seca sobre sulfato mag-
nésico anhidro.

Después se añade a la capa orgánica una solución n-bu-
tanólica al 30 % de 2-etilhexanoato sódico hasta que ya no
se forma más precipitado. El precipitado formado se recupe-
15 ra por filtración y se reprecipita en metanol y éter para
dar 0,25 g de cristales pulverulentos amarillos de 6-[D-2-(4-
hidroxinicotinoilamino)-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)acetamido]
penicilanoato sódico con un punto de fusión de 229-232°C
(deso.).

20 Espectro de absorción infrarrojo:

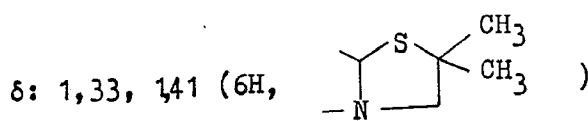
√ KBr cm^{-1} : 3420, 3250 (OH,NH), 1770 (β -lactama),
max 1660 (amida), 1610 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_2O):

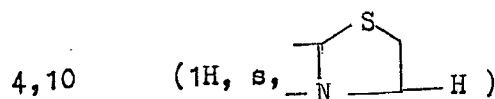
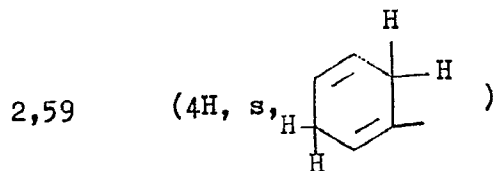
25

30

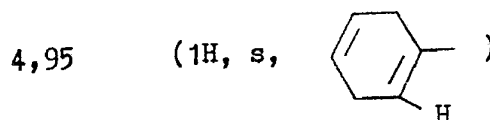
1



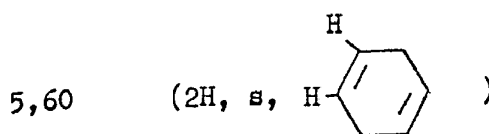
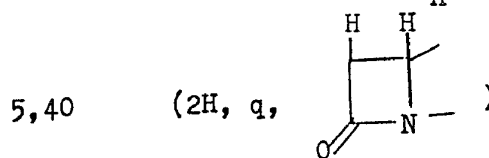
5



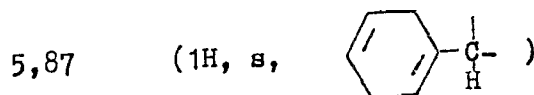
10



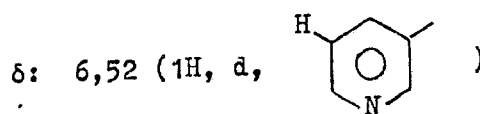
15



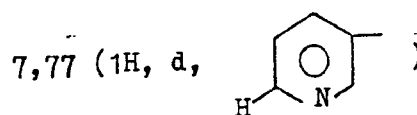
20



25

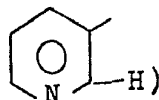


30



1

8,47 (1H, s,



5

Preparación del material de partida:

En 4000 ml de diclorometano se suspenden 200 g de ácido 4-hidroxinicotínico y después se añaden a la suspensión, a la temperatura ambiente, 250 ml de trietilamina, seguido de agitación para disolver el ácido 4-hidroxinicotínico. La solución así obtenida se enfría a -10°C y se añaden a la solución, gota a gota y agitando, 132 ml de cloruro de tionilo. Después de agitar la mezcla durante 2 horas a $0-5^{\circ}\text{C}$, los cristales formados se recuperan por filtración, se lavan con diclorometano y se secan sobre pentóxido de fósforo a presión reducida para dar 206 g (rendimiento: 91 %) de cloruro de 4-hidroxinicotinoílo.

15

P.f. $156-160^{\circ}\text{C}$ (desc.)

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3400 (OH), 1770 (>C=O).

20

Análisis elemental para $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{Cl}$:

Cl

Calculado : 22,50 %

Encontrado: 21,64 %

25

EJEMPLO 12

En 20 ml de agua de hielo se suspende 1 g de epicilina y, mientras se agita la suspensión, se añaden 2,5 ml de una solución 1N de hidróxido sódico para disolver la epicilina. Mientras se agita la solución y se enfría a $0-5^{\circ}\text{C}$, se añaden

30

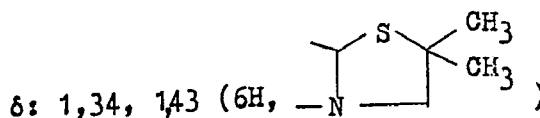
1 den 0,5 g de cloruro de 4,6-dihidroxinicotinoilo y después se
añaden gota a gota a la mezcla alrededor de 2,5 ml de solución
de hidróxido sódico 1N y la mezcla se mantiene a pH 8-8,5 du-
rante 30 minutos. Se añade a la mezcla de reacción una peque-
5 ña cantidad de perlita (fabricada por Toko Perlite K.K.) y
después la mezcla de reacción se filtra. El filtrado se ajus-
ta a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 % y los cristales forma-
dos se recuperan por filtración y se lavan con agua. Después
de secar, los cristales se disuelven en 20 ml de isopropanol
10 y después se separa por filtración una pequeña cantidad de ma-
teria insoluble. Se añade al filtrado una solución n-butanóli-
ca al 30 % de 2-etilhexanoato sódico hasta que cesa la forma-
ción de precipitado y, después de añadir una cantidad igual
de acetona y agitar la mezcla, el precipitado formado se re-
15 cupera por filtración y se lava con acetona para dar 0,65 g
de cristales pulverulentos blancos de 6-[D-2-(4,6-dihidroxini-
cotinoilamino)-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)acetamido] penicilana-
to disódico con un punto de fusión de 248-253°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

20 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3400, 3270 (OH,NH), 1770 (β -lactama),
1660 (amida), 1610 (carboxilato).

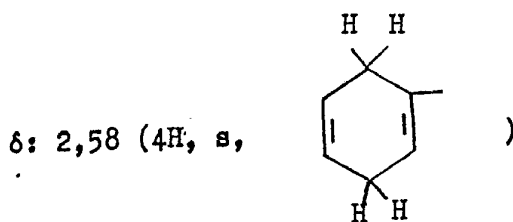
Espectro de resonancia magnética nuclear (D_2O):

25

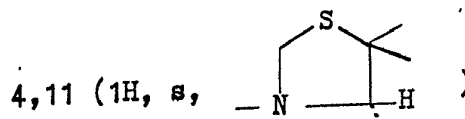


30

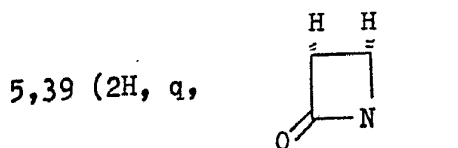
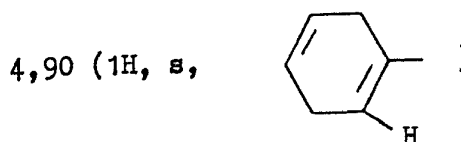
1



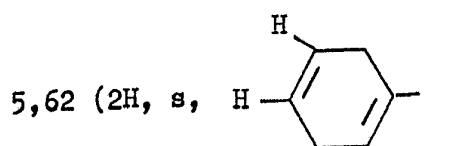
5



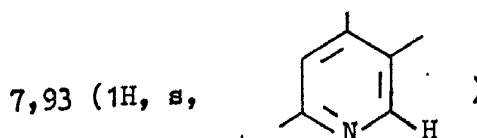
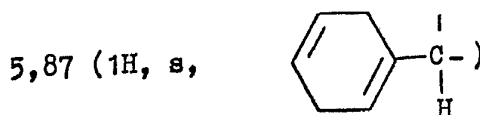
10



15



20



EJEMPLO 13

25

En 20 ml de agua de hielo se suspende 1 g de epicilina y, mientras se agita la suspensión, se añaden 2,5 ml de solución 1N de hidróxido sódico para disolver la epicilina. Mientras se agita la solución y se enfría a 0-5°C, se añaden a la misma 0,44 g de cloruro de 4-tiopiron-3-carbonilo y después se añade gota a gota a la mezcla una solución 1N de hidróxido sódico y la mezcla se mantiene a pH 8-8,5 durante

30

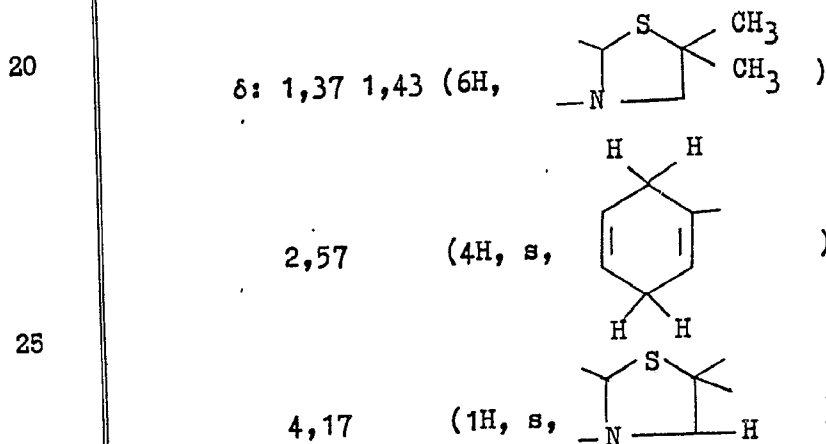
1 30 minutos. Después se añaden a la mezcla de reacción, forman-
do una capa, 20 ml de una mezcla 1:2 en volumen de n-butanol
y acetato de etilo y, mientras se agita la mezcla, se ajusta
el pH a 2 con ácido clorhídrico al 10 %. La capa orgánica se
5 separa, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico
anhidro.

Se añade a la solución otra solución n-butanólica al
30 % de 2-etilhexanoato sódico hasta que ya no se forma más
precipitado y el precipitado se recupera por filtración y se
10 lava con acetato de etilo. Por reprecipitación en metanol y
éter, se obtienen 0,45 g de cristales pulverulentos de color
pardo claro de 6-[D-2-(4-tiopiron-3-carbonilamino)-2-(1,4-ci-
clohexadien-1-il)acetamido] penicilinato sódico con un punto de
fusión de 215-220°C (desc.).

15 Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400, 3250 (OH, NH), 1765 (β -lactama), 1660
(amida), 1600 (carboxilato).

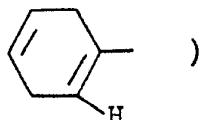
Espectro de resonancia magnética nuclear (D_2O):



30

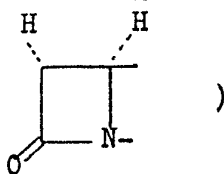
1

δ 4,93 (1H, s,

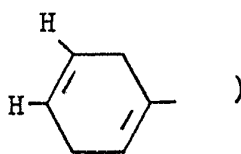


5

5,44 (2H, q,

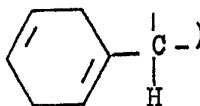


5,60 (2H, s,



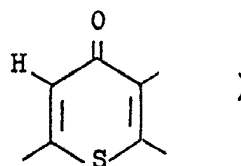
10

5,87 (1H, s,

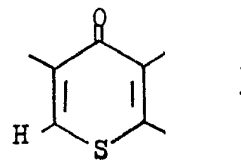


15

7,02 (1H, d,

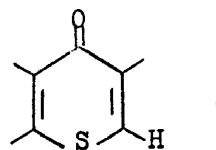


8,02 (1H, q,



20

9,01 (1H, d,



EJEMPLO 14

25

Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente una mezcla de 1 g de epicilina, 0,5 g de sulfato magnésico anhidro, 0,7 ml de trietilamina, 5 ml de hexametilfosforamida y 25 ml de diclorometano y después se separa por filtración el sulfato magnésico para dar una solución en diclorometano de sal de trietilamina de epicilina.

30

En 10 ml de hexametilfosforamida se suspenden 0,48 g

1 de ácido 4-quinolon-3-carboxílico y después se añaden a la
suspensión 0,4 ml de trietilamina para disolver el ácido car-
boxílico. Después se añaden gota a gota a la solución a 0-5°C
2 ml de una solución en diclorometano de 0,25 ml de clorocar-
5 bonato de etilo y la mezcla se agita durante una hora a la
misma temperatura.

A la solución resultante se añade gota a gota la solu-
ción en diclorometano de sal de trietilamina de epicilina pre-
parada en el párrafo anterior, a temperaturas de -20° a -30°C
10 durante un periodo de una hora.

La mezcla de reacción obtenida se concentra a presión
reducida y baja temperatura y el residuo se disuelve en 50 ml
de agua fría. Cuando la solución se ajusta a pH 2 con ácido
clorhídrico al 10 %, se forma un precipitado que se recupera
15 por filtración y se extrae dos veces con 10 ml cada vez de
acetato de etilo.

Se combinan los extractos en acetato de etilo, se la-
van con una solución acuosa al 5 % de cloruro sódico y se se-
can sobre sulfato magnésico anhidro. Después se añaden a la
20 solución en acetato de etilo 1,5 ml de una solución n-butanóli-
ca al 30 % de etilhexanoato sódico y, después de añadir a la
mezcla 50 ml de éter, el precipitado formado se recupera por
filtración. Reprecipitando en metanol y éter, se obtienen
25 0,55 g de cristales pulverulentos de color blanco amarillento
de 6-[D-2-(4-quinolon-3-carbonilamino)-2-(1,4-ciclohexadien-
1-il)acetamido] penicilanato sódico con un punto de fusión de
226-229°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

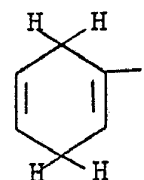
30 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3400, 3250 (OH,NH), 1765 (β -lactama), 1660
(amida), 1600 (carboxilato).

1

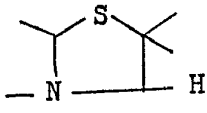
Espectro de resonancia magnética nuclear (D₂O):

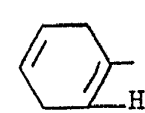
δ: 1,37, 1,43 (6H, )

5

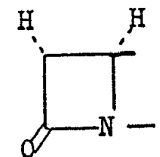
2,57 (4H, s, )

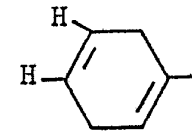
10

4,17 (1H, s, )

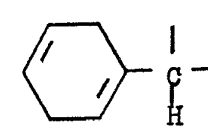
4,93 (1H, s, )

15

5,44 (2H, q, )

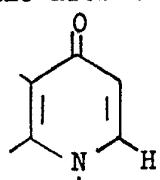
5,60 (2H, s, )

20

5,87 (1H, s, )

7,1-7,5 (4H, m, anillo aromático)

25

8,13 (1H, s, )

EJEMPLO 15

30

Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente una mezcla de 1 g de epicilina, 0,5 g de sulfato magnésico anhidro, 0,7 ml de trietilamina, 5 ml de hexametilfosforamida

1 y 25 ml de diclorometano y el sulfato magnésico se separa por
filtración para dar una solución en diclorometano de sal de
trietilamina de epicilina.

5 Se enfría a 0-5°C una mezcla de 0,31 g de ácido pico-
línico, 0,4 ml de trietilamina y 30 ml de diclorometano y,
después de añadir gota a gota una solución de 0,25 ml de clo-
rocarbonato de etilo en 2 ml de diclorometano a la misma tem-
peratura, la mezcla se agita durante una hora. A esta solución
10 se añade gota a gota la solución en diclorometano de sal de
trietilamina de epicilina preparada en el párrafo anterior,
a temperaturas de -20° a -30°C y la mezcla se agita durante
una hora. La mezcla de reacción se concentra a presión redu-
cida y baja temperatura y el residuo se disuelve en 50 ml de
15 agua fría. La solución se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico
al 10 % y el precipitado se recupera por filtración y se la-
va con agua. El precipitado se disuelve en 50 ml de una mez-
cla 1:4 en volumen de n-butanol y acetato de etilo y se sepa-
ra por filtración una pequeña cantidad de materia insoluble.

20 El filtrado se lava con una solución acuosa al 5 %
de cloruro sódico y después se seca sobre sulfato magnésico
anhidro. Después se añaden al filtrado 1,5 ml de una solución
n-butanólica al 30 % de 2-etilhexanoato sódico y, después
de añadir a la mezcla 50 ml de éter, el precipitado formado
se recupera por filtración.

25 Reprecipitando en metanol y acetato de etilo, se ob-
tienen 0,6 g de cristales pulverulentos blancos de 6-[D-2-(pi-
ridin-2-carbonilamino)-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)acetamido] pe-
nicilاناتo sódico con un punto de fusión de 199-203°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

30 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3630-3400 (OH,NH), 1765 (β -lactama), 1660

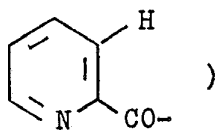
1 (amida), 1605 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (CD₃OD):

5	δ : 1,59, 1,67 (6H,)
	2,77 (4H, s,)
10	4,26 (1H, s,)
	5,31 (1H, s,)
15	5,59 (2H, s,)
20	5,67 (2H, s,)
	5,99 (1H, s,)
25	7,57 (1H, q,)
30	8,02 (1H, q,)

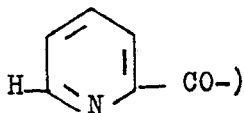
1

δ : 8,14 (1H, d,



5

8,67 (1H, d,



EJEMPLO 16

Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente una mezcla de 1 g de epicilina, 0,5 g de sulfato magnésico anhidro, 0,7 ml de trietilamina, 5 ml de hexametilfosforamida y 25 ml de diclorometano y después se separa por filtración el sulfato magnésico para dar una solución en diclorometano de sal de trietilamina de epicilina.

15

A continuación se enfría a una temperatura comprendida entre -10°C y -15°C una solución formada por 0,4 g de ácido 2,4-dihidroxipirimidin-5-carboxílico, 30 ml de diclorometano, 10 ml de hexametilfosforamida y 0,36 ml de trietilamina y después se añaden gota a gota a la solución 5 ml de una solución en diclorometano de 0,24 ml de clorocarbonato de etilo, seguido de agitación durante una hora a la misma temperatura. A la solución resultante se añade gota a gota la solución en diclorometano de la sal de trietilamina de epicilina preparada en el párrafo anterior, a temperaturas de -20 a -30°C y la mezcla se agita durante una hora.

25

La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y baja temperatura y el residuo se disuelve en 50 ml de agua fría, se ajusta la solución a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 % y el precipitado formado se extrae dos veces con 10 ml cada vez de acetato de etilo. Se combinan los extractos en acetato de etilo, se lavan con una solución acuosa al 5 % de

30

1 cloruro sódico y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. A
la solución en acetato de etilo se añade una solución n-bu-
tanólica al 30 % de 2-etilhexanoato sódico hasta que cesa la
formación de precipitado y el precipitado formado se recupera
5 por filtración. Reprecipitando en éter y metanol, se obtienen
0,36 g de cristales pulverulentos de color amarillo pálido
de 6-[D-2-(2,4-dihidroxi-pirimidin-5-carbonilamino)-2-(1,4-
ciclohexadien-1-il)acetamido] penicilinato sódico con un pun-
to de fusión de 232-237°C (desc.).

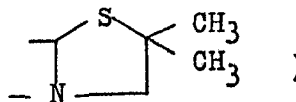
10

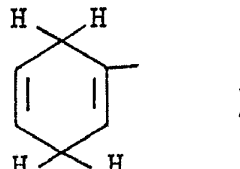
Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400, 3250 (OH,NH), 1770 (β -lactama), 1660
(amida), 1605 (carboxilato).

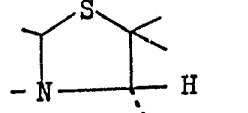
Espectro de resonancia magnética nuclear- (D_2O) :

15

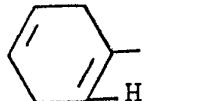
δ : 1,34, 1,43 (6H, )

2,57 (4H, s, )

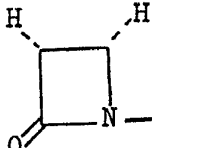
20

4,15 (1H, s, )

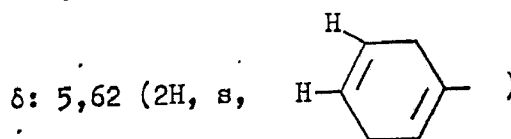
25

4,90 (1H, s, )

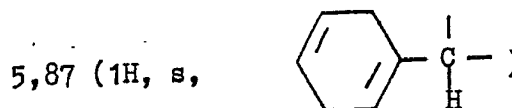
30

5,40 (2H, s, )

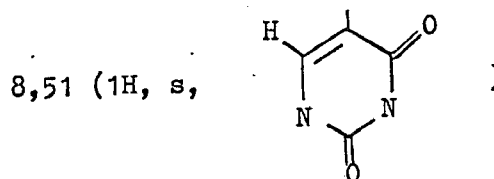
1



5



10



EJEMPLO 17

En 10 ml de agua de hielo se suspende 1 g de epicilina y después se añade a la suspensión una solución de hidróxido sódico 2N hasta que el pH es 9, agitando para disolver la epicilina. Mientras se enfría la solución mediante un baño de hielo, se añaden a la misma 380 mg de cloruro de tiofen-2-carbonilo y después se añade a la mezcla, gota a gota, una solución de hidróxido sódico 2N y la mezcla se mantiene a pH 8,5-9,5 durante 30 minutos.

20

A la mezcla de reacción se añaden 20 ml de metil-isobutil-cetona y la mezcla se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 2N agitando. La capa orgánica se separa y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. A la solución se añade otra solución n-butanólica al 30 % de 2-etilhexanoato sódico hasta que cesa la formación de precipitado y el precipitado formado se recupera por filtración, se lava con éter y se seca a presión reducida.

25

Así se obtienen 0,75 g de cristales pulverulentos de color pardo claro de 6-[D-2-(tiofen-2-carbonilamino)-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)acetamido]penicilanato sódico con un punto

30

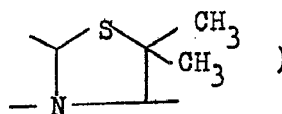
1 de fusión de 215-220°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

√_{max} KBr cm⁻¹: 3350 (NH), 1770 (β-lactama), 1660 (amida),
1620 (carboxilato).

5 Espectro de resonancia magnética nuclear (D₂O):

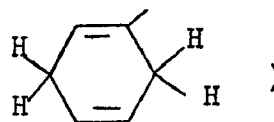
δ: 1,34, 1,39 (6H,



10

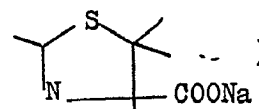
2,50

(ancho, 4H,



15 4,10

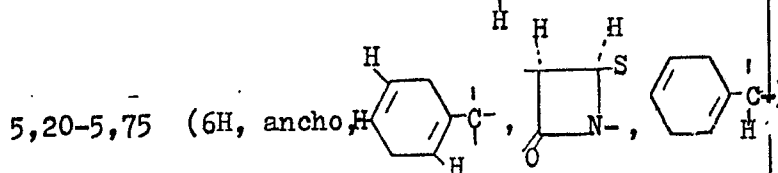
(1H, s,



15

5,20-5,75

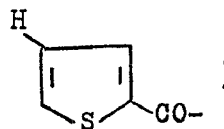
(6H, ancho,



20

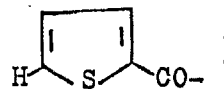
6,88

(1H, q,



7,37

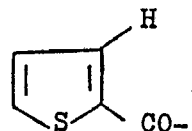
(1H, d,



25

7,57

(1H, d,



EJEMPLO 18

30 Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente una mezcla de 1 g de epicilina, 0,5 g de sulfato magnésico anhidro, 0,7 ml de trietilamina, 5 ml de hexametilfosforamida

1 y 25 ml de diclorometano y después se separa por filtración
el sulfato magnésico para dar una solución en diclorometano
de la sal de trietilamina de epicilina.

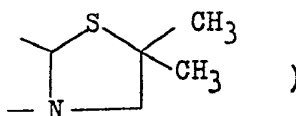
5 La solución se enfría a -20°C , se añaden a la misma
0,4 g de cloruro de cumarilo y 0,5 ml de trietilamina y, des-
pués de agitar la mezcla durante 2 horas a la misma tempera-
tura, el diclorometano se separa de la mezcla de reacción por
destilación a presión reducida.

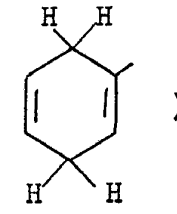
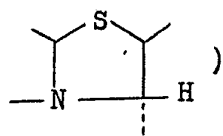
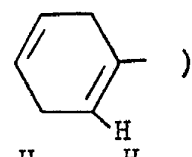
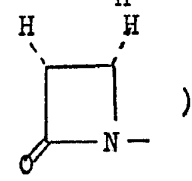
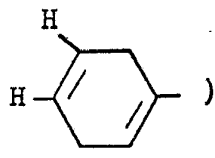
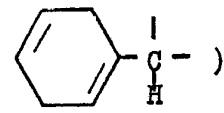
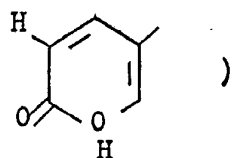
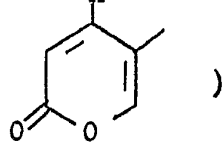
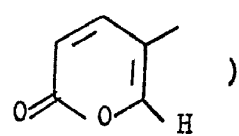
10 El residuo se disuelve en 25 ml de agua fría, se aña-
den a la solución, formando una capa, 25 ml de acetato de eti-
lo y, después de ajustar el pH a 2 con ácido clorhídrico al
10 %, se separa la capa de acetato de etilo. La solución en
acetato de etilo se lava con una solución acuosa al 5 % de
15 cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. A
la solución se añade otra solución n-butanólica al 30 % de
2-etilhexanoato sódico hasta que cesa la formación de preci-
pitado. El precipitado formado se recupera por filtración y
se reprecipita en metanol y éter para dar 0,4 g de cristales
polverulentos de color pardo claro de 6-[D-2-(cumarilamino)-
20 2-(1,4-ciclohexadien-1-il)acetamido]penicilinato sódico con
un punto de fusión superior a 300°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo:

25 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3420, 3300 (OH, NH), 1765 (β -lactama),
1660-1640 (amida), 1600 (carboxilato).

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_2O):

30 δ : 1,37, 1,43 (6H, )

1	$\delta: 2,58$	(4H, s,	
5	4,09	(1H, s,	
	5,02	(1H, s,	
10	5,41	(2H, q,	
15	5,61	(2H, s,	
	5,81	(1H, s,	
20	6,30	(1H, d,	
	7,82	(1H, q,	
25	8,12	(1H, d,	

EJEMPLO 19

Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente una mezcla de 1 g de epicilina, 0,5 g de sulfato magnésico

30

1 anhidro, 0,7 ml de trietilamina y 25 ml de diclorometano y
después el sulfato magnésico se separa por filtración para
dar una solución en diclorometano de sal de trietilamina de
epicilina.

5 En 10 ml de hexametilfosforamida se suspenden 0,65 g
de ácido 1-etil-6-nitro-4-quinolon-3-carboxílico y después
se añaden a la suspensión 0,4 ml de trietilamina. A la mez-
cla se añaden gota a gota 2 ml de una solución en diclorome-
tano de 0,25 ml de clorocarbonato de etilo a 0-5°C y la mez-
10 cla se agita durante una hora a la misma temperatura. A la
solución resultante se añade gota a gota la solución en di-
clorometano de sal de trietilamina de epicilina preparada en
el párrafo anterior, a temperaturas de -20°C a -30°C y la mez-
cla se agita durante una hora. La mezcla de reacción se con-
15 centra a presión reducida y baja temperatura y el residuo se
disuelve en 50 ml de agua fría. Después la solución se ajusta
a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 % y el precipitado for-
mado se recupera por filtración y se lava con agua. El preci-
pitado se disuelve en 50 ml de una mezcla 1:4 en volumen de
20 n-butanol y acetato de etilo y se separa por filtración una
pequeña cantidad de materia insoluble. El filtrado se lava
con una solución acuosa al 5 % de cloruro sódico y se seca so-
bre sulfato magnésico anhidro. Después se añade al filtrado
una solución n-butanólica al 30 % de 2-etilhexanoato sódico
25 hasta que cesa la formación de precipitado y, después de aña-
dir 50 ml de éter seguido de agitación, el precipitado se re-
cupera por filtración.

30 Reprecipitando en metanol y éter, se obtienen 0,45 g
de cristales pulverulentos de color pardo amarillento pálido
de 6-[D-2-(1-etil-6-nitro-4-quinolon-3-carbonilamino)-2-(1,4-

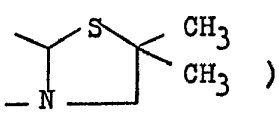
1 cilohexadien-1-il)acetamido] penicilinato sódico con un punto de fusión de 217-220°C (desc.).

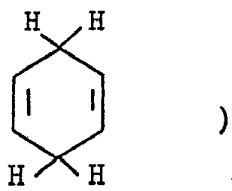
Espectro de absorción infrarrojo:

5 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400, 3200 (OH, NH), 1770 (β -lactama), 1660-1640 (amida), 1610 (carboxilato).

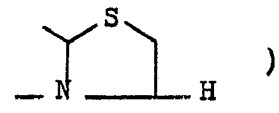
Espectro de resonancia magnética nuclear (D₂O):

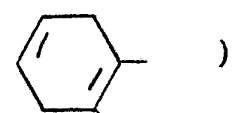
δ : 1,22 (3H, t, CH₃-CH₂-N<)

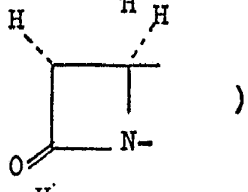
10 1,32, 1,41 (6H, )

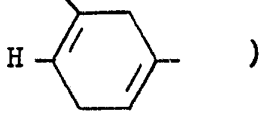
2,57 (4H, s, )

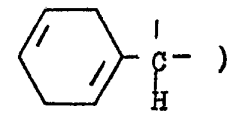
15 4,00 (2H, q, CH₃-CH₂-N<)

4,08 (1H, s, )

20 4,83 (1H, s, )

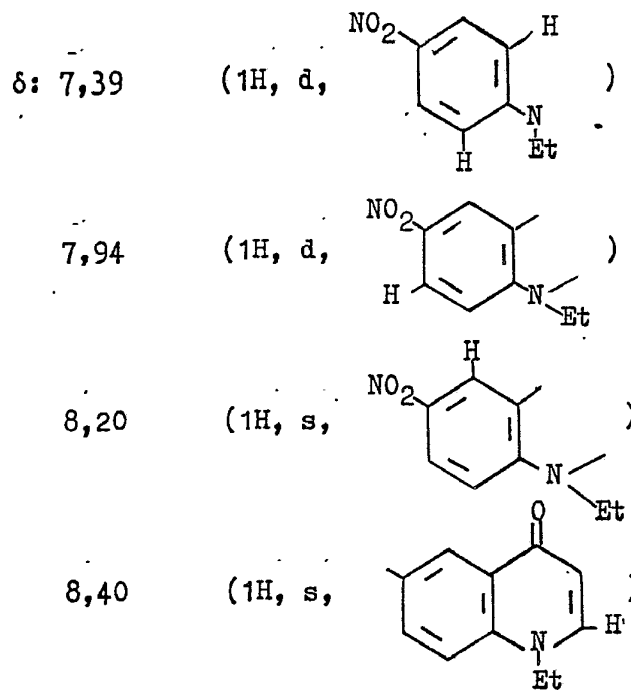
5,38 (2H, q, )

25 5,60 (2H, s, )

5,90 (1H, d, )

30

1
5
10
15
20
25
30



EJEMPLO 20

En 20 ml de agua de hielo se suspende 1 g de epici-
lina y después se añaden a la suspensión 25 ml de una solu-
ción de hidróxido sódico 1N, agitando para disolver la epi-
cilina. Después de añadir a la solución 0,55 g de cloruro de
4-cloro-3-nitrobenzoilo con agitación y enfriamiento a 0-5°C,
se añade gota a gota a la mezcla una solución de hidróxido só-
dico 1N y la mezcla se mantiene a un pH de 8-8,5 durante 30
minutos.

A la mezcla de reacción se añaden 30 ml de acetato
de etilo formando una capa y el pH se ajusta a 2 con ácido
clorhídrico al 10 % y agitando. La capa de acetato de etilo
se separa, se lava con una solución acuosa al 5 % de cloruro
sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.

Después se añaden a la solución 1,5 ml de una solu-
ción n-butanólica al 30 % de 2-etilhexanoato sódico y después
se agregan 30 ml de éter con lo que se forma un precipitado
blanco. El precipitado se recupera por filtración, se lava

1 con éter y se seca para dar 0,95 g de cristales pulverulentos
blancos de 6-[D-2-(4-cloro-3-nitrobenzoilamino)-2-(1,4-ciclo-
hexadien-1-il)acetamido]penicilinato sódico con un punto de
fusión de 204-206°C (desc.).

5 Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350 (ancho) (OH,NH), 1765 (β -lactama),
1660 (amida), 1605 (carboxilato).

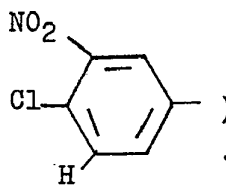
Espectro de resonancia magnética nuclear (D_2O):

10	δ : 1,35, 1,39 (6H,	
	2,50 (4H, s,	
15	4,07 (1H, s,	
20	5,12 (1H, s,	
	5,39 (2H, q,	
25	5,45 (2H, s,	
30	5,73 (1H, s,	

1

δ : 7,30

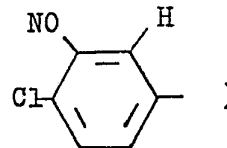
(1H, d,



5

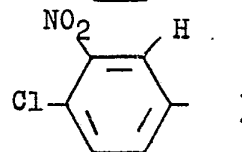
7,77

(1H, d,



8,07

(1H, d,



10

EJEMPLO 21

15

En 10 ml de agua de hielo se suspende 1 g de ácido 6-[D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)acetamido]penicilánico y después se añade a la suspensión una solución de hidróxido sódico 2N hasta que el pH de la misma es 9, para disolver el ácido penicilánico. Después de añadir a la solución 350 mg de cloruro de furan-2-carbonilo mientras se enfría con hielo, se añade gota a gota a la mezcla una solución de hidróxido sódico 2N y la mezcla se mantiene a un pH de 8,5-9,5 durante 30 minutos.

20

A la mezcla de reacción se añaden 20 ml de metil-isobutil-cetona y la mezcla se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 2N y agitando. La capa orgánica se separa y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. A la solución se añade gota a gota una solución n-butanólica al 30 % de 2-etilhexanoato sódico hasta que cesa la formación de precipitado. El precipitado se recupera por filtración, se lava con éter y se seca a presión reducida para dar 0,4 g de cristales pulverulentos de color amarillo pálido de 6-[D-2-(furan-2-carbonilamino)-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)acetamido]penicilinato sódico con un punto de fusión de 215-225°C (desc.).

25

30

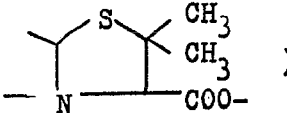
1

Espectro de absorción infrarrojo:

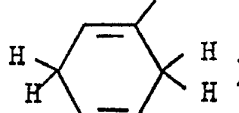
$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (-NH), 1765 (β -lactama), 1640 (amida), 1600 (carboxilato).

5

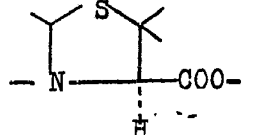
Espectro de resonancia magnética nuclear (D_2O):

δ : 1,55, 1,62 (6H, )

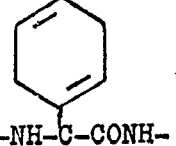
10

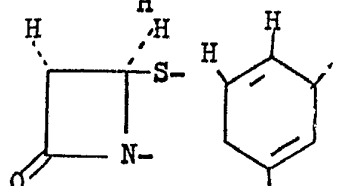
2,70 (ancho, 4H, )

15

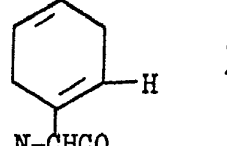
4,27 (s, 1H, )

20

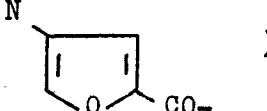
5,20 (s, 1H, )

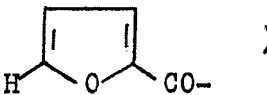
5,58-5,66 (m, 4H, )

25

5,95 (ancho, 1H, )

30

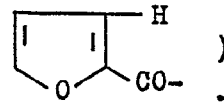
6,60 (q, 1H, )

7,23 (dd, 1H, )

1

$\delta: 7,65$

(d, 1H,



EJEMPLO 22

5

Después de disolver 16,7 g de bicarbonato sódico en 350 ml de agua destilada para inyección, se disuelven en la solución, con agitación suficiente, 100 g de ácido D(-)-6-[α -(p-hidroxifenil)- α -(4-oxo-4H-tiopirán-3-il-carboxamido)acetamido]penicilánico. A continuación, se añade una pequeña cantidad de agua destilada para inyección con objeto de llevar el volumen total a 500 ml. Se filtra la solución mediante un filtro de membrana para esterilizar. La solución se introduce en viales de 6 ml cada vial y se somete a liofilización. A continuación cada vial se cierra herméticamente mediante un tapón de goma y luego se fija con una tapa de aluminio.

10

15

En uso, se prepara una solución inyectable disolviendo el producto en una cantidad adecuada de agua destilada para inyección.

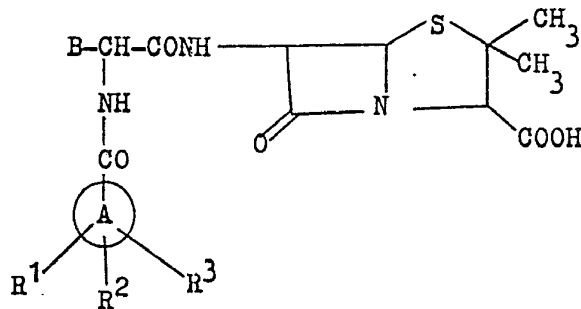
20

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

REIVINDICACIONES

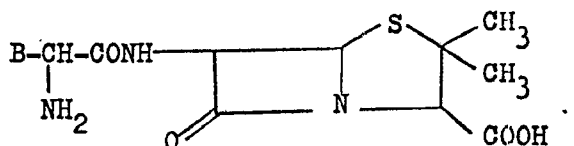
1. Un procedimiento para la producción de un derivado de penicilina representado por la fórmula:

25

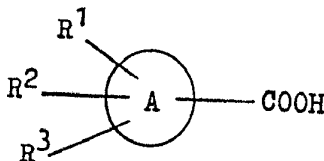


30

1 donde el anillo A representa un anillo sencillo o fusionado,
de 5 o 6 miembros, que puede contener uno o más átomos de
nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre; R^1 , R^2 y
5 R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada
uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un
grupo alquilo inferior, un grupo nitro, un átomo de halóge-
no o un grupo oxo; y B representa un grupo p-hidroxifenilo
o un grupo 1,4-ciclohexadien-1-ilo, y sus sales no tóxicas
y farmacéuticamente aceptable, cuyo procedimiento consiste
10 en hacer reaccionar una penicilina representada por la fórmula:



15 donde B tiene el significado dado anteriormente, con un ácido
carboxílico representado por la fórmula:

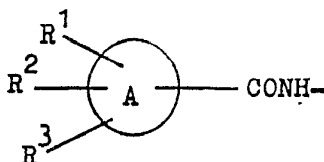


20 donde el anillo A, R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado
anteriormente o con un derivado reactivo del mismo.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de B representa un grupo 1,4-ciclohexadien-1-ilo.

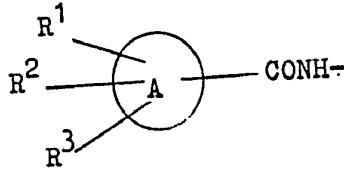
3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
25 de B representa un grupo p-hidroxifenilo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de B es un grupo p-hidroxifenilo y el grupo de fórmula:



1 es un grupo 4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxamido.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde B representa un grupo 1,4-ciclohexadien-1-ilo y el grupo de fórmula



es un grupo 4-oxo-4H-tiopiran-3-carboxamido.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
10 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN DERIVADO DE PENICILINA.

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

Madrid, 19 octubre 1.974
BERNARDO UNGRIA
p.p.

20

25

30