



ESPAÑA

19 ES	21 NUMERO 433.981	20 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION 20.1.75	

P.- 59.450
PD-1513 Aa

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 434.763	21.1.74	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR COMPUESTOS AMIDICOS ANTIBACTERIANOS"

CONCEDIDA

71 SOLICITANTE (S)
PARKE, DAVIS & COMPANY

19 OCT. 1976

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Joseph Campau at the River, Detroit, Michigan 48232, Estados Unidos de América

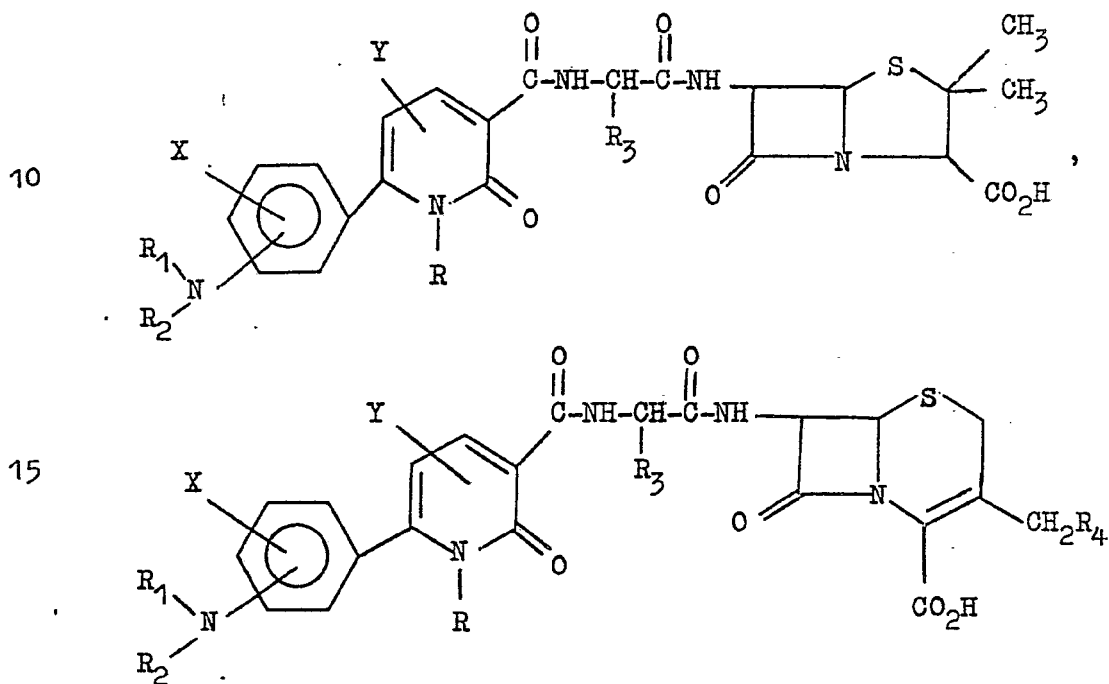
72 INVENTOR (ES)
Leonard Doub, James S. Kaltenbronn y Dieter Schweiss

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

Resumen y Descripción Detallada

La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos que son útiles como agentes farmacológicos y a métodos para su producción. Más particularmente, la invención se refiere a nuevos compuestos amídicos orgánicos que tienen las fórmulas



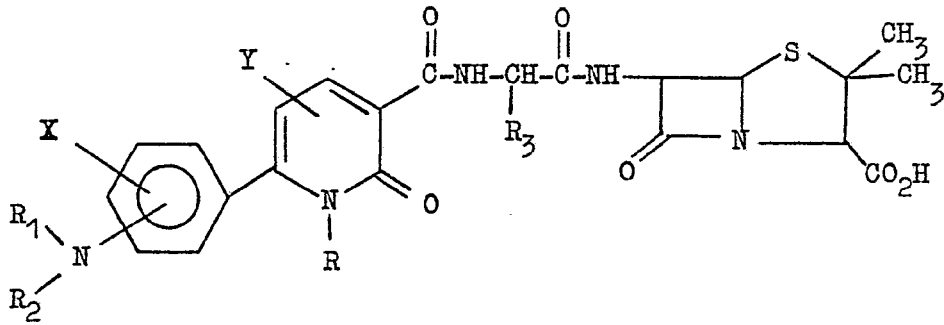
20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en las que R es hidrógeno o metilo; R₁ y R₂ son hidrógeno, grupos alcohilo inferior de cadena recta o ramificada que tienen de uno a seis átomos de carbono o bien R₁R₂N considerado como un todo es nitro, 4-R₅-1-piperazinilo, 4-metil-1-homopiperazinilo, 1-pirrolidinilo, morfolinilo, 25 21-2-75.

1-piperidinilo, 4-(1-pirrolidinil)piperidinilo ó 4-(1-
-piperidinil)piperidinilo, donde R_5 es un grupo alcoholo
inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono, ci-
clohexilo, bencilo, fenilo y halofenilo donde halo repre-
5 senta cloro, flúor, bromo, o yodo, R_3 es fenilo, p-hidro-
xifenilo, 2-tienilo y ciclohexa-1,4-dien-1-ilo y R_4 es
hidrógeno, acetoxi, (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio,
(2-pirimidinil)tio y 1-piridilo, con la condición de que
cuando R_4 es 1-piridilo, el grupo CO_2H es $-CO_2^-$; X es
10 hidrógeno, cloro o bromo, e Y es hidrógeno o bromo.

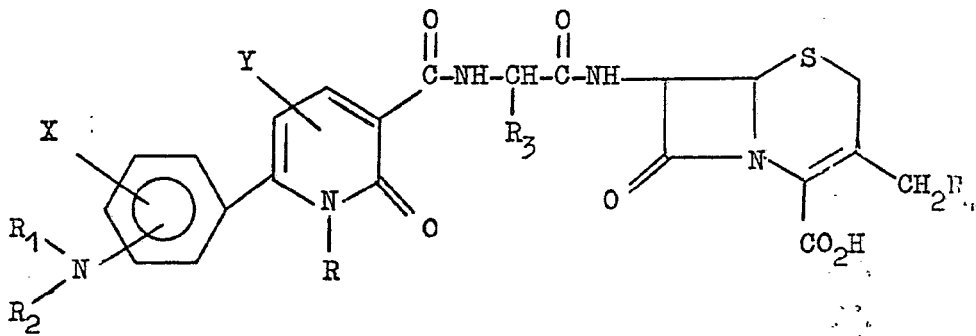
Los compuestos preferidos son aquéllos en
los que R es hidrógeno; R_1 y R_2 son etilo o bien R_1R_2N
considerado como un todo es 4- R_5 -1-piperazino, donde R_5
es un grupo alcoholo inferior de cadena recta o ramifi-
15 cada que tiene de uno a seis átomos de carbono o bencilo,
y R_3 es fenilo ó p-hidroxifenilo. Los compuestos más
preferidos son aquéllos en los que el grupo R_1R_2N es
m-dietilamino y p-(4-metil-1-piperazino).

De acuerdo con la invención, los compues-
20 tos amídicos que anteceden que tienen las fórmulas

5



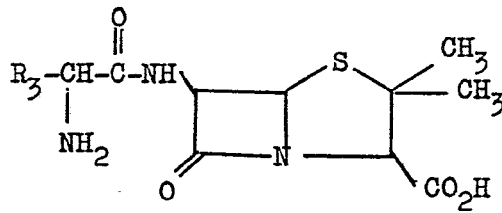
10



15

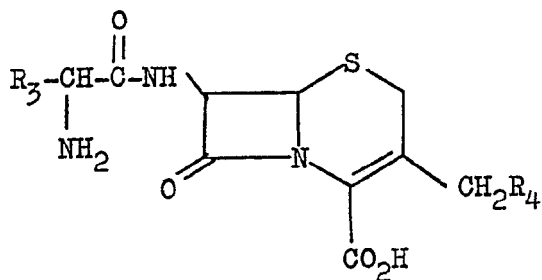
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en las que R, R₁, R₂, R₁R₂N, R₃, R₄, X e Y son como se ha definido previamente, se producen haciendo reaccionar un compuesto de las fórmulas

20



25

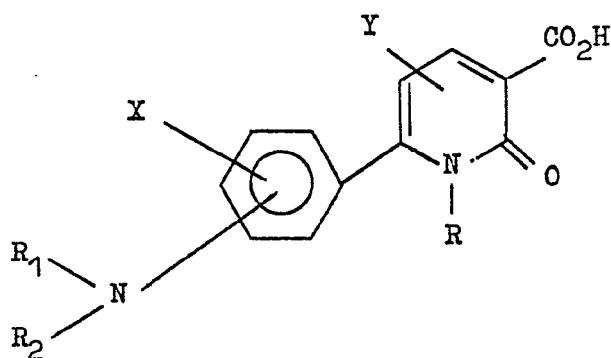
21-2-75.



5

o la sal ácida o el derivado sililado del mismo (preferiblemente el derivado disililado) en el que R_3 y R_4 son como se ha definido previamente, con un compuesto de ácido 1,2-dihidro-2-oxonicotínico que tiene la fórmula

10



15

o sus sales de adición de ácido o un derivado reactivo del mismo; donde R , R_1 , R_2 , X e Y tienen, todos ellos, el significado antes mencionado. Para la reacción, el ácido 6-[(amino sustituido)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotínico se puede emplear en forma activada utilizando una carbodiimida, tal como N,N' -diciclohexilcarbodiimida

25

21-2-75.

(de una manera conocida por los expertos en la técnica).
Algunos ejemplos de derivados reactivos del compuesto
ácido 6-[(amino sustituido)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonico
tínico adecuados para la reacción son los haluros de
5 ácido (especialmente el cloruro de ácido), el imidazolu
ro, anhídridos mixtos (especialmente los formados a par
tir de un cloroformiato de alcohol tal como cloroform-
miato de etilo y cloroformiato de isobutilo), y ésteres
activados tales como el éster de pentaclorofenilo.

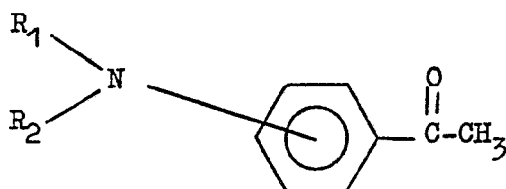
10 Los reactivos se emplean normalmente en can
tidades aproximadamente equimolares, aun cuando puede
utilizarse, si se desea, un exceso de cualquiera de
ellos (el compuesto de ácido oxonicotínico o el compues
to de aminoácido). La reacción se puede llevar a cabo en
15 cualquiera de cierto número de disolventes no reactivos.
Cuando se utiliza un derivado sililado para la reacción,
el disolvente debería ser anhidro y puede incluir ami-
das terciarias (tales como N,N-dimetilacetamida, dime-
tilformamida, y N-metil-2-pirrolidinona), éteres (ta-
20 les como dioxano, tetrahidrofurano, y 1,2-dimetoxietano),
hidrocarburos clorados (tales como cloroformo y dicloro
metano), y mezclas de los mismos. Además de cualquiera
de estos disolventes, cuando se utilizan los compuestos
de tipo penicilina y cefalosporina en la forma de ácido
25 libre o de sal, se pueden emplear soluciones acuosas pa

21-2-75.

ra acilación con un haluro de ácido o anhídrido mixto en condiciones normales de Schotten-Baumann. La duración y la temperatura de la reacción no son críticas. Se utilizan corrientemente temperaturas comprendidas dentro del intervalo de -30°C a $+30^{\circ}\text{C}$ durante tiempos de reacción que varían desde unas cuantas horas hasta un día o más. El producto se puede aislar de cualquier manera adecuada en forma del ácido libre o en forma de sal, por medio de un ajuste apropiado del pH.

Los compuestos de ácido 6-(amino sustituido)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico y sus derivados reactivos que se requieren como materiales de partida en el procedimiento que antecede se pueden preparar de acuerdo con cualquiera de entre una diversidad de métodos como se ilustra con mayor detalle más adelante en esta memoria.

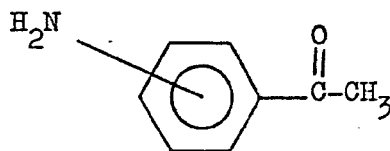
Un compuesto de la fórmula



se prepara por alcoholación de un compuesto de la fórmula

21-2-75.

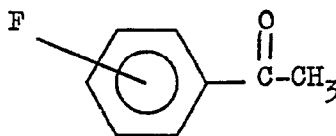
la



5

con un agente de alcoholación, tal como un yoduro de alcoholo o sulfato de dialcoholo, o por reacción de un compuesto de la fórmula

10



15

en la que el flúor se encuentra en la posición orto o para, con un compuesto de la fórmula

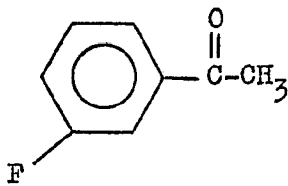


20

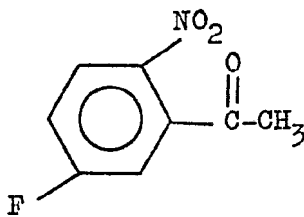
Además de ello, el átomo de flúor puede estar activado para una separación más fácil, en especial si se encuentra en la posición meta, por la presencia de un grupo nitro.

Así, un compuesto de la fórmula

21-2-75.



5 se nitra en ácido nítrico fumante para dar



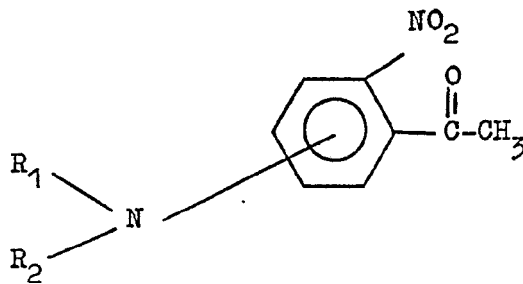
10

el cual, a su vez, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



15

produciéndose un compuesto de la fórmula



20

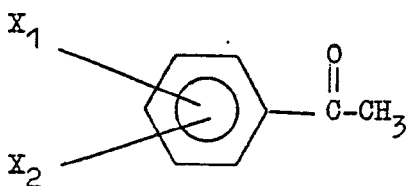
25 El grupo nitro se elimina por reducción ca
talítica del grupo nitro a un grupo amino, y tratamiento

21-2-75.

posterior de una sal de la amina resultante con nitrito de sodio seguido por agua.

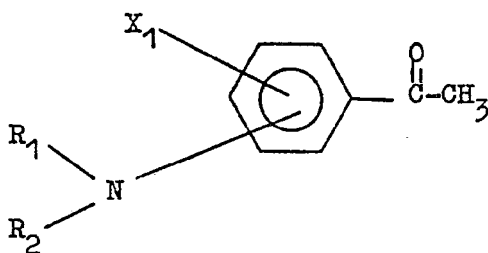
Un método para preparar materiales de partida sustituidos con halógenos está basado en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5



10

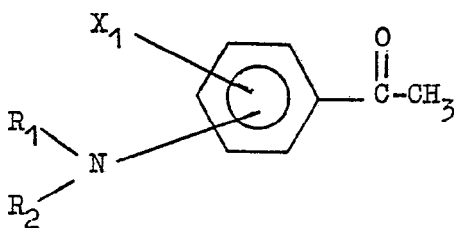
en la que X_1 y X_2 son bromo o cloro, con un compuesto de la fórmula $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ para dar



15

20

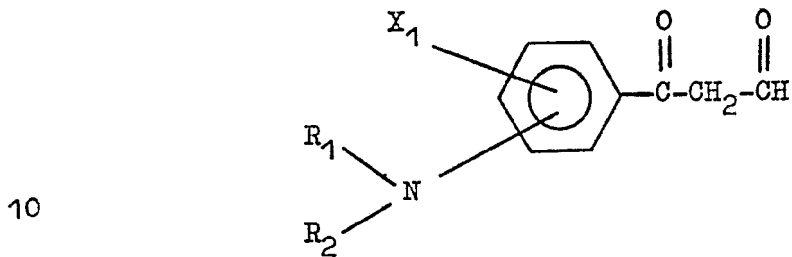
El compuesto de la fórmula



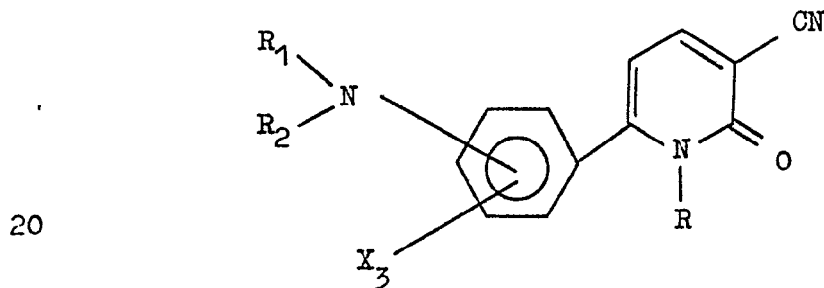
25

21-2-75.

se hace reaccionar con un formiato de alcoholo inferior,
tal como formiato de etilo, en presencia de una base fuerte
te, tal como metóxido de sodio o hidruro de sodio, para
dar la sal de sodio del compuesto de dicarbonilo siguiente
5 te



Los compuestos arriba indicados, a su vez,
se hacen reaccionar con 2-cianoacetamida ó N-metil-2-ciano
noacetamida en presencia de acetato de piperidina para
15 dar el nitrilo siguiente

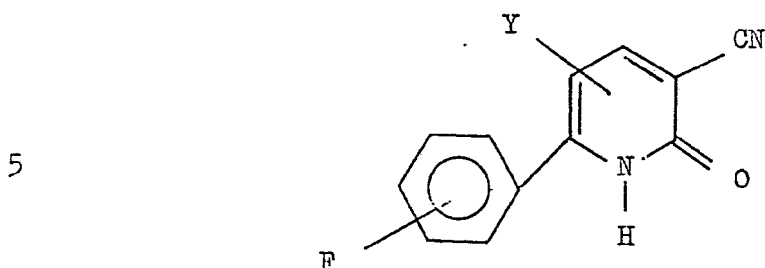


en el que X₃ es hidrógeno, cloro o bromo.

El nitrilo arriba indicado en el que X₃ es
25 hidrógeno e Y es hidrógeno o bromo se puede preparar

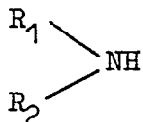
21-2-75.

también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



en la que el flúor se encuentra en la posición orto o para, con un compuesto de la fórmula

10



Los nitrilos preparados por los procedimientos arriba indicados se convierten en el ácido 6-[(amino sustituido)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotínico por conversión del grupo ciano en un grupo carboxilo utilizando una solución acuosa de una base fuerte.

15

El ácido 6-[(amino sustituido)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotínico se puede convertir en su cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo, en su anhídrido mixto utilizando cloroformiato de etilo, en su éster de pentaclorofenilo por esterificación con pentaclorofenol y en su imidazoluro por reacción del ácido con 1,1'-carbonyldiimidazol.

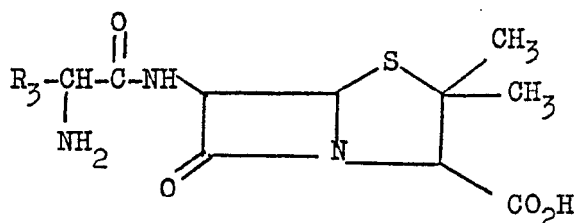
25

Los materiales de partida del aminoácido si

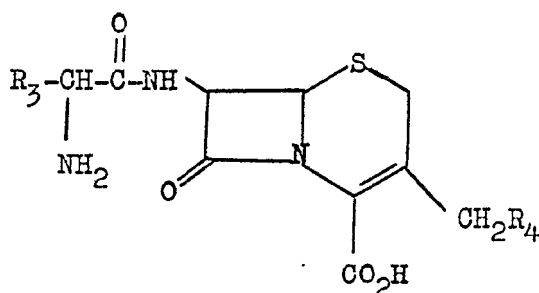
11-2-75.

lilado se pueden preparar haciendo reaccionar un aminoácido de las fórmulas

5



10



15

o una sal del mismo en la que R_3 y R_4 son como se ha de
 finido previamente, en forma anhidra, con uno o dos
 equivalentes de un cloruro de tri(alcoholo inferior)si
 lilo en presencia de trietilamina. Los agentes de sili
 lación preferidos son cloruro de trimetilsililo y dime
 til-diclorosilano. Cuando se utilizan dos equivalentes
 del agente de sililación, llegan a sililarse tanto el
 grupo amino como el grupo carboxilo. Cuando se utiliza
 un solo equivalente, se silila únicamente el grupo car
 boxilo. Tanto los productos monosililados como los disi
 lilados son plenamente reactivos con los ácidos activa-

25

21-2-75.

dos. Se prefiere el producto disililado al producto monosililado como material de partida. Después de la acilación, los grupos sililo se eliminan con facilidad por tratamiento con agua.

5 Los ácidos libres de la invención forman sales de tipo carboxilato con cualquiera de una diversidad de bases inorgánicas y orgánicas. Se forman sales de tipo carboxilato farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar los ácidos libres con bases tales como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, 2-etilhexanoato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, 2-etilhexanoato de potasio, hidróxido de calcio, etilamina, 2-hidroxi-etilamina, y procaina. Las formas de sales de tipo carboxilato preferidas son las sales de metal alcalino. Las sales de tipo carboxi-

10

15

20

25

lato se convierten en los ácidos libres por acidificación. Los ácidos libres y sus sales de tipo carboxilato difieren usualmente algo en sus propiedades de solubilidad pero, en general, son por lo demás equivalentes para los fines de la invención. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden existir en la forma de una sal de adición de ácido. Se forman sales farmacéuticamente aceptables por reacción de la base libre o de la sal de tipo carboxilato con cualquiera de entre cierto número de ácidos inorgánicos y orgánicos, con inclusión de los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, maleico, málico, tartárico, succínico, glucónico, ascórbico, sulfámico, pantoico, metanosulfónico, bencenosulfónico, y ácidos afines.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma anhidra, así como en formas solvatadas, con inclusión de formas hidratadas. Por regla general, las formas hidratadas y las formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables son equivalentes a las formas anhidras o no solvatadas para los fines de la invención.

Los compuestos de la invención son compuestos químicos nuevos que se utilizan como agentes farmacológicos y en especial como agentes antibacterianos de espectro amplio. Dichos compuestos son activos in vitro

contra cepas de bacterias, tanto gram-positivas como gram-negativas. La actividad de los compuestos se ilustra por los resultados que se presentan en la tabla para los compuestos preferidos siguientes.

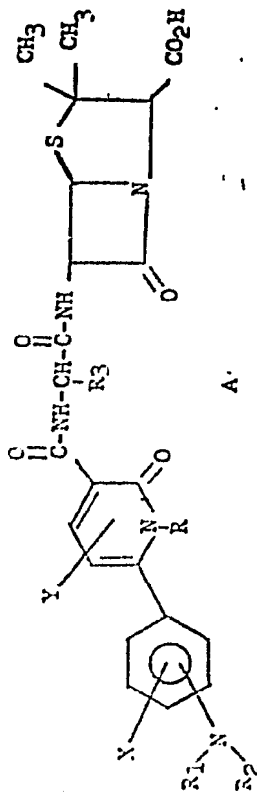
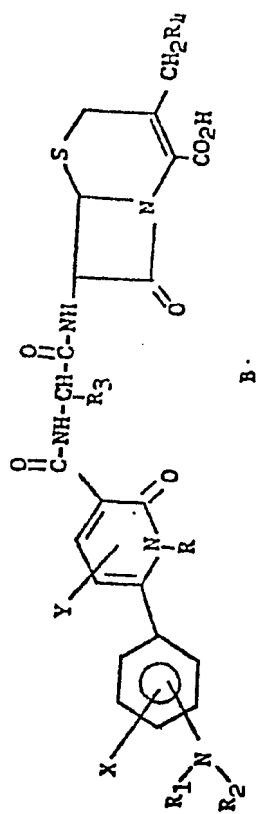
5

Así, los compuestos de esta invención y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son sumamente útiles como antibióticos de amplio espectro en los mamíferos cuando se administran en cantidades que varían desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corpóreo y por día. Un régimen de dosifi-
10 cación preferido para resultados óptimos sería desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corpóreo y por día, y se emplean unidades de dosi-
15 ficación tales que se administre un total comprendido entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 3500 mg de ingrediente activo para un paciente de aproximadamen-
te 70 kg de peso corpóreo en un período de 24 horas.

20

Si bien los compuestos de esta invención se pueden administrar por vía oral en la forma de table-
tas, cápsulas, jarabes, etc. (para el tratamiento de in-
fecciones del tracto digestivo, la vía preferida de admi-
nistración es la parenteral para el tratamiento de las
infecciones sistémicas.

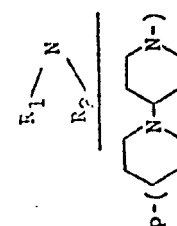
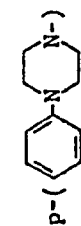
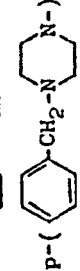
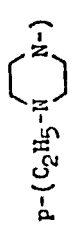

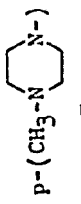
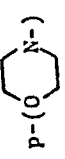
21-2-75.



R_1	R_2	R_3	R_4	X	Y	Forma de la Sal	Fórmula General	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> γ /ml.	<i>Enterobacter cloaca</i> γ /ml.	<i>Serratia marcescens</i> γ /ml.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> γ /ml.
$F-(CH_3)_2N-$	H		---	H	H	Na	A	6,3	3,1	100	3,1
$P-(CH_3)_2N-$	H		---	H	H	Na	A	0,8	0,8	100	0,8
$P-(CH_2)_2N-$	H		---	H	H	Na	A	6,3	12,5	100	3,1
$\pi-(CH_2)_2N-$	H	C_6H_5	---	H	H	Na	A	3,1	3,1	25	0,8
$\pi-(CH_2)_2N-$	H	C_6H_5	$\begin{matrix} O \\ \\ CH_3C-O- \end{matrix}$	H	H	Na	B	12,5	6,3	---	---
$\pi-[(CH_3)_2N-]$	H	C_6H_5	$\begin{matrix} O \\ \\ CH_3C-O- \end{matrix}$	H	H	Na	B	12,5	6,3	25	6,3
$\pi-[(C_2H_5)_2N-]$	H	C_6H_5	---	H	H	Na	A	3,1	1,6	1.6	0,8
$\pi-[(CH_2H_5)_2N-]$	H	C_6H_5	$\begin{matrix} O \\ \\ CH_3C-O- \end{matrix}$	H	H	Na	B	12,5	1,6	12.5	0,8

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y	Forma de la Sal	Fórmula General	Pseudomonas aeruginosa γ/ml.	Enterobacter cloaca γ/ml.	Serratia marcescens γ/ml.	Klebsiella pneumoniae γ/ml.
	CH ₃	C ₆ H ₅	---	H	H	--	A	6,3	6,3	50	3,1
p-(CH ₃ -N-N-)	H	C ₆ H ₅	---	3-Cl	H	--	A	3,1	3,1	12,5	0,4
4-(CH ₃ -N-N-)	H	C ₆ H ₅	---	3-Br	Br	--	A	6,3	50	100	12,5
4-(CH ₃ -N-N-)	H	C ₆ H ₅	---	H	H	Na	B	12,5	12,5	200	12,5
p-(CH ₃ -N-N-)	H	C ₆ H ₅	---	H	H	Na	B	25	25	>200	12,5
p-(CH ₃ -N-N-)	H	C ₆ H ₅	---	H	H	--	A	6,3	3,1	25	3,1
m-(H ₂ N-)	H	C ₆ H ₅	---	H	H	--	B	12,5	12,5	--	--
m-(H ₂ N-)	H	C ₆ H ₅	---	H	H	--	B	12,5	12,5	25	6,3
m-[(CH ₃) ₂ N-]	H	HO-	---	H	H	Na	A	12,5	12,5	25	6,3
m-()	H	C ₆ H ₅	---	H	H	--	A	12,5	3,1	12,5	3,1
p-(CH ₃ -N-N-)	H	C ₆ H ₅	---	H	H	Na	A	0,8	0,8	50	1,6

.../

Forma de la Sal	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Fórmula General	Pseudomonas aeruginosa γ/ml.	Enterobacter cloaca γ/ml.	Serratia marcescens γ/ml.	Klebsiella pneumoniae γ/ml.
	H	H	---	C ₆ H ₅	H	A	6,3	6,3	50	6,3
P-[(CH ₂) ₂ N-]	H	H	---	C ₆ H ₅	H	A	6,3	6,3	25	3,1
	H	H	---	C ₆ H ₅	H	A	3,1	3,1	50	3,1
	H	H	---	C ₆ H ₅	H	A	6,3	0,4	3,1	0,8
m-[(CH ₃) ₂ N-]	H	H	---	C ₆ H ₅	H	A	6,3	3,1	6,3	3,1
	H	H	---	C ₆ H ₅	H	A	3,1	3,1	50	3,1
	H	H	---	C ₆ H ₅	H	A	3,1	3,1	50	3,1
	H	H	CH ₃ C(=O)-O-	C ₆ H ₅	H	B	12,5	6,3	>200	6,3
	H	H	---	C ₆ H ₅	H	A	6,3	3,1	25	6,3

129

129

En la presente invención, la expresión "composición farmacéutica" se define como un producto farmacéutico acabado que se puede administrar directamente o un producto farmacéutico al que se añade primeramente agua antes de su empleo con el fin de formar un producto satisfactorio para su administración. Las composiciones farmacéuticas a emplear por vía parenteral se suministran por lo general en una forma seca y estéril que tiene aproximadamente desde 50 mg a aproximadamente 1000 mg de compuesto activo por vial. El vial puede contener también otros ingredientes activos, tampones, sales, etc. El material estéril contenido en el vial se disuelve en agua para inyecciones en el momento de su empleo.

La invención se ilustra por los ejemplos que siguen.

Ejemplo 1:

Se añade trietilamina, en la cantidad de 627 g, a una suspensión agitada de 2500 g de ampicilina trihidratada en 28,5 litros de acetonitrilo seco, el cual se enfría a 7-8º. La mezcla se agita durante 1,3 horas a 5º y el precipitado resultante de la sal de trietilamina de la ampicilina se recoge por filtración, se lava sucesivamente con acetonitrilo frío, con éter y con éter de petróleo, y luego se seca a presión reducida.

21-2-75.

5 sión de 64,5 g de la ampicilina sustituida en 250 ml de acetona y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtra la solución resultante y el filtrado se vierte, con agitación, en 6 litros de acetona. Se recoge por filtración N- β -p-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinilampicilina en la forma de su sal hemisódica (una mezcla o complejo 1:1 de la ampicilina sustituida y su sal de sodio), se lava con acetona y con éter, y se seca a continuación; α - β -d²⁵
10 +1782 (1,02% en dimetilformamida-piridina 3:1).

Se filtra una solución de 644,7 mg de N- β -p-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinilampicilina en 10 ml de dimetilacetamida, y el filtrado se trata con 0,25 ml de una solución 4,8 N de cloruro de hidrógeno en isopropanol. La adición de acetato de etilo da un sólido amarillo que se recoge, se lava con acetato de etilo y se seca. Se demuestra por análisis que el sólido amarillo que se obtiene con un rendimiento de 668 mg es monoclóhidrato de N- β -p-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinilampicilina, α - β -d²⁵ +1392 (0,965% en MeOH).
15
20

Ejemplo 2:

Una suspensión de 2,0 g de ampicilina de sodio en 59 ml de N,N-dimetilacetamida se enfría y se trata con 1,45 ml de cloruro de trimetilsililo y 0,8 ml
25

1-2-75.

de trietilamina, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se enfría y se trata con 1,6 ml de trietilamina seguidos por 2,5 g de clorhidrato de cloruro de 6- \square p-(4-piperidinopi
5 peridino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas, se diluye luego con 200 ml de agua y se acidifica a pH 5,4 con ácido clorhídrico. El precipitado de N- \square - \square p-(4-pi
10 peridinopiperidino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinil \square -ampicilina se recoge por centrifugación. Esta ampicilina sustituida se disuelve en 25 ml de N,N-dimetilacetamida y la solución se trata con 1,5 ml de una solución al 50% de 2-etilhexanoato de sodio en 1-butanol. La solución así obtenida se filtra y el filtrado se diluye con éter
15 para precipitar la sal de sodio de N- \square - \square p-(4-piperidinopiperidino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinil \square ampicilina, la cual se recoge por filtración, se lava con éter y se seca; $\square_{d}^{25} +79,82$ (1,0% en metanol).

Ejemplo 3:

20 Una suspensión de 2,0 g de ampicilina de sodio en 50 ml de N,N-dimetilacetamida se enfría y se trata con 1,45 ml de cloruro de trimetilsililo y 0,8 ml de trietilamina, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se
25 enfría y se trata con 1,6 ml de trietilamina seguidos

21-2-75.

por 1,79 g de clorhidrato de cloruro de 6- \square p-(dimetila
mino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo. La mezcla se
agita a la temperatura ambiente durante 16 horas, y se
vierte luego en 200 ml de agua. La mezcla se ajusta a pH
5 8,1 con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se ex-
trae después varias veces con acetato de etilo, desechá-
dose los extractos. La fase acuosa se acidifica a pH 3,8
con ácido clorhídrico al 12% y el precipitado resultante
de N- \square 6- \square p-(dimetilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonico-
10 tinil \square ampicilina se recoge por filtración, se lava con
agua y se seca. Esta ampicilina sustituida se disuelve
en 30 ml de N,N-dimetilacetamida y la solución se trata
a su vez con 1,6 ml de una solución al 50% de 2-etilhexa
noato de sodio en 1-butanol, y luego con 100 ml de ace-
15 tato de etilo. El precipitado resultante de la sal de
sodio de N- \square 6- \square p-(dimetilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxo
nicotinil \square ampicilina se recoge por filtración, se lava
con acetato de etilo y se seca; \square α \square _d²⁵ +134^o (1,3 en me
tanol).

20 Cuando se emplean 1,79 g de clorhidrato de
cloruro de 6- \square m-(dimetilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxo
nicotinilo en sustitución del cloruro de 6- \square p-(dimeti-
lamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo, el producto
es la sal de sodio de la N- \square 6- \square m-(dimetilamino)fenil \square -
25 -1,2-dihidro-2-oxonicotinil \square ampicilina; \square α \square _d²⁵ +139^o

21-2-75.

nol).

De acuerdo con el procedimiento anterior, cuando se emplea en lugar del clorhidrato de cloruro de 6- \square p-(4-ciclohexil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo una cantidad equivalente de:

clorhidrato de cloruro de 6- \square p- \square 4-(m-clorofenil)-1-piperazinil \square fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo,

clorhidrato de cloruro de 6- \square p-(4-fenil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-2-nicotinilo,

clorhidrato de cloruro de 6- \square p- \square 4-(1-pirolidinil)piperidino \square fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo,

clorhidrato de cloruro de 6- \square p-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo,

clorhidrato de cloruro de 6-(piperidinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo, y

clorhidrato de cloruro de 6- \square p-(4-metil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotinilo,

se obtienen los productos siguientes:

N- \square 6- \square p- \square 4-(m-clorofenil)-1-piperazinil \square fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinil \square ampicilina,

N- \square 6- \square p-(4-fenil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-

25
2-75.

-dihidro-2-oxonicotinil]ampicilina,

N-[6-[p-[4-(1-pirrolidinil)piperidino]fe
nil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]ampicilina,

5 N-[6-[p-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diaze-
pin-1-il)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]ampicilina,

N-[6-(p-piperidinofenil)-1,2-dihidro-2-oxo
nicotinil]ampicilina y

10 N-[6-[p-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-
-dihidro-1-metil-2-oxonicotinil]ampicilina, respectivamen
te.

Ejemplo 5:

Se añaden inicialmente 1,81 ml de cloruro
de trimetilsililo a una suspensión agitada de 3,2 g de
la sal de trietilamina de la ampicilina en 130 ml de
15 tetrahidrofurano que se enfrían a una temperatura com-
prendida entre 0 y 5º, seguido por la adición de 3,13
ml de trietilamina. La mezcla se agita a una temperatu-
ra comprendida entre 0 y 5º durante 15 minutos, se tra-
ta luego con 3,39 g de clorhidrato de cloruro de 6-[p-
20 -(4-bencil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicoti-
nilo y se agita a la temperatura ambiente durante 16 ho-
ras. El precipitado resultante se separa por filtra-
ción, se lava con tetrahidrofurano y se pone en suspen-
sión en 200 ml de agua. La suspensión se acidifica a pH
25 5,8 con ácido clorhídrico, y el precipitado de N-[6-[p-
1-2-75.

-(4-bencil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotini]
nil]ampicilina se recoge por filtración, se lava con
agua, luego con éter y se seca; $[\alpha]_d^{25} +160^\circ$ (1% en di-
metilformamida-piridina 3:1).

5 Ejemplo 6:

Se añaden inicialmente 3,8 ml de cloruro
de trimetilsililo a una suspensión agitada de 6,8 g de
la sal de trietilamina de la ampicilina en 250 ml de te-
trahidrofurano, la cual se enfría a una temperatura com-
prendida entre 0 y 5º seguido por la adición de 6,72 ml
10 de trietilamina. La mezcla se agita a 0-5º durante 30 mi-
nutos, se trata luego con 6,3 g de clorhidrato de cloru-
ro de 6-[p-(4-etil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-
-oxonicotinilo y se agita a la temperatura ambiente du-
15 rante 16 horas. La mezcla de reacción se filtra y el
filtrado se concentra a presión reducida y se agita con
300 ml de agua. La mezcla se acidifica a pH 5,6 con áci-
do clorhídrico y el precipitado resultante de N-[6-[p-
-(4-etil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotini]-
20 ampicilina se recoge por filtración, se lava con agua,
luego con éter y se seca; $[\alpha]_d^{25} +179^\circ$ (1,035% en dime-
tilformamida-piridina 3:1).

Cuando se emplean 5,94 g de clorhidrato
de cloruro de 6-[p-(4-propil-1-piperazinil)fenil]-1,2-
25 -dihidro-2-oxonicotinilo en sustitución del clorhidrato

11-2-75.

de cloruro de 6- \square p-(4-etil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo, el producto es N- \square 6- \square p-(4-propil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]ampicilina; \square α 7 \square ²⁵ +196g (1,035% en dimetilformamida-piridina 3:1).

5

Ejemplo 7:

Una suspensión de 1,06 g de ampicilina de sodio en 25 ml de N,N-dimetilacetamida se enfría y se trata con 0,73 ml de cloruro de trimetilsililo y 0,4 ml de trietilamina, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se enfría y se trata con 0,8 ml de trietilamina seguidos por 1,05 g de clorhidrato de cloruro de 6- \square o-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas, y se vierte luego en 100 ml de agua. El pH de la mezcla se ajusta a 8,1 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo, y se desechan los extractos. La solución resultante se acidifica a pH 5,5 con ácido clorhídrico diluido y se liofiliza a continuación. El residuo se extrae con N,N-dimetilacetamida y se filtra el extracto. El filtrado se trata con 1,5 ml de trietilamina seguido por un exceso de acetato de etilo/éter. El precipitado resultante de la sal de trietilamina de la N- \square 6- \square o-(4-metil-1-

15

20

25

-75.

-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]-ampicilina se recoge por centrifugación, se lava con éter y se seca; $[\alpha]_D^{25} +118^\circ$ (1,0% en dimetilformamida-piridina 3:1).

5 Ejemplo 8:

Se añade 1,1'-carbonildiimidazol en la cantidad de 4,05 g a una solución de 7,5 g de ácido 6-(p-morfolinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico en 46 ml de N,N-dimetilacetamida, y la solución se calienta suavemente a 50-60° durante 2 horas o hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono. La solución resultante del acilimidazoluro se enfría a 20°.

Una suspensión de 11,25 g de la sal de trietilamina de la ampicilina en 260 ml de tetrahidrofurano se enfría a 5° y se añaden 6,4 ml de cloruro de trimetilsililo, seguidos por 3,5 ml de trietilamina. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos y la solución resultante de ampicilina disililada (con clorhidrato de trietilamina en suspensión) se enfría a 5°.

Las soluciones anteriores del acilimidazoluro y ampicilina disililada se mezclan, se agitan a la temperatura ambiente durante 4,25 horas, se tratan a continuación con 600 ml de agua, y se filtran. El filtrado se acidifica a pH 2,2 con ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo,

21-2-75.

que contiene la ampicilina acilada, se seca y se trata con 3,2 ml de trietilamina. El precipitado de la sal de trietilamina se recoge por filtración y se disuelve en agua. La solución se acidifica a pH 3,0 con ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo (que contiene la ampicilina acilada) se seca y se trata con 2,0 ml de una solución al 50% de 2-etilhexanoato de sodio en 1-butanol. El precipitado resultante de sal de sodio de la N-[6-(p-morfolinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]ampicilina se recoge por filtración, se lava con éter y se seca; $[\alpha]_d^{25} + 169^{\circ}$ (1,01% en metanol).

Ejemplo 9:

Una suspensión de 44,1 g de cefaloglicina dihidratada en 1,0 litros de cloroformo se trata con 14 ml de trietilamina y se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución resultante se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se tritura con acetato de etilo y la sal sólida resultante de trietilamina de la cefaloglicina se separa por filtración y se seca a presión reducida sobre pentóxido de fósforo; $[\alpha]_d^{25} + 53^{\circ}$ (1,04% en metanol).

Una solución de 1,522 g de la sal de trietilamina de la cefaloglicina en 15 ml de N,N-dimetilacetamida se enfría a 0-5°, se trata con 0,76 ml de cloruro

1-2-75.

de trimetilsililo y 0,42 ml de trietilamina, y se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Esta solución de cefaloglicina disililada se añade luego a una suspensión de 1,104 g de clorhidrato de cloruro de

5 6- $\left[\text{p}-(4\text{-metil-1-piperazinil})\text{fenil} \right]$ -1,2-dihidro-2-oxo-nicotinilo y 1,26 ml de trietilamina en 30 ml de N,N-dimetilacetamida, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se filtra para separar el clorhidrato de trietilamina, y el filtrado se diluye con un exceso de éter. El precipitado resultante se recoge por filtración, se suspende en agua y la mezcla se alcaliniza a pH 8,2 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución resultante se lava a fondo con acetato de etilo, y se acidifica luego a pH

10 4,6 con ácido clorhídrico. El precipitado resultante de N- $\left[\text{6} - \left[\text{p}-(4\text{-metil-1-piperazinil})\text{fenil} \right] \right]$ -1,2-dihidro-2-oxo-nicotinil/cefaloglicina se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. Esta cefaloglicina sustituida se disuelve en 15 ml de N,N-dimetilacetamida y la solución

15 se trata con 0,6 ml de una solución de 2-etilhexanoato de sodio en 1-butanol, y luego con un exceso de éter. El precipitado resultante, la sal de sodio de la N- $\left[\text{6} - \left[\text{p}-(4\text{-metil-1-piperazinil})\text{fenil} \right] \right]$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinil/cefaloglicina, se recoge por filtración,

20 se lava con éter y se seca; $\left[\alpha \right]_{\text{d}}^{25} + 42,5^{\circ}$ (0,99% en

25 41-2-75.

metanol).

Cuando se emplea una cantidad equivalente de cefalexina hidratada en sustitución de la cefaloglicina dihidratada en el procedimiento anterior, el producto es N- $\left[6-\left[p-(4\text{-metil-1-piperazinil})\text{fenil}\right]-1,2\text{-dihidro-2-oxonicotinil}\right]$ cefalexina. La sal de sodio se forma de la manera usual.

Ejemplo 10:

Una solución de 1,27 g de la sal de trietilamina de la cefaloglicina en 20 ml de N,N-dimetilacetamida se enfría a 0-5º, se trata con 0,64 ml de cloruro de trimetilsililo y 0,36 ml de trietilamina, y se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Esta solución de cefaloglicina disililada se enfría y se trata con 0,72 ml de trietilamina seguido por 930 mg de clorhidrato de cloruro de 6- $\left[o-(4\text{-metil-1-piperazinil})\text{fenil}\right]-1,2\text{-dihidro-2-oxonicotinilo}$. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas, y se vierte luego en 100 ml de agua. Se ajusta el pH de la mezcla a 8,2 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo y se desechan los extractos. La solución resultante se acidifica a pH 5,5 con ácido clorhídrico diluido. El precipitado resultante de N- $\left[6-\left[o-(4\text{-metil-1-piperazinil})\text{fenil}\right]-1,2\text{-dihidro-2-oxonicotinil}\right]$ cefaloglicina se recoge por filtración.

1-2-75.

ción, se lava con agua y se seca. Esta cefaloglicina
sustituida se disuelve en 15 ml de N,N-dimetilacetamida
y la solución se trata con 0,5 ml de una solución al
5 50% de 2-etilhexanoato de etilo en 1-butanol, y luego
con un exceso de acetato de etilo/éter. El precipitado
resultante de la sal de sodio se recoge por centrifuga-
ción, se lava con éter y se seca; $[\alpha]_d^{25} = 42^{\circ}$ (1,0%
en dimetilformamida-piridina 3:1).

De acuerdo con el procedimiento arriba in-
10 dicado, cuando se emplea en sustitución del clorhidrato
de cloruro de 6- \square_o -(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-
-dihidro-2-oxonicotinilo una cantidad equivalente de uno
de los clorhidratos siguientes:

15 cloruro de 6- \square_p -(dimetilamino)fenil]-1,2-
-dihidro-2-oxonicotinilo,

cloruro de 6- \square_m -(dietilamino)fenil]-1,2-
-dihidro-2-oxonicotinilo,

cloruro de 6- \square_p -(4-bencil-1-piperazinil)-
fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo, y

20 cloruro de 6- \square_p -(1-pirrolidinil)fenil]-
-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo,

se obtienen las sales de sodio de los pro-
ductos siguientes:

25 N- \square_6 - \square_p -(dimetilamino)fenil]-1,2-dihidro-
-2-oxonicotinil]cefaloglicina,

75.

N- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right] \text{m} \text{---} \text{(dietilamino)fenil} \left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right] \text{-1,2-dihidro-2-oxonicotinil} \left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right] \text{cefaloglicina,}$

N- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right] \text{p} \text{---} \text{(4-bencil-1-piperazinil)fenil} \left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right] \text{-1,2-dihidro-2-oxonicotinil} \left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right] \text{cefaloglicina, y}$

5 N- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right] \text{p} \text{---} \text{(1-pirrolidinil)fenil} \left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right] \text{-1,2-dihidro-2-oxonicotinil} \left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right] \text{cefaloglicina, respectivamente.}$

Cuando se emplea una cantidad equivalente de cefalexina hidratada en sustitución de la cefaloglicina dihidratada en el procedimiento arriba indicado, se
10 obtienen las sales de los derivados de cefalexina correspondientes.

Ejemplo 11:

Una suspensión de 922 mg (2,62 milimoles) de epicilina (que contiene 1,2% de agua) en 25 ml de
15 N,N-dimetilacetamida se enfría en hielo bajo nitrógeno y se añaden 0,83 ml (5,90 milimoles) de trimetilamina, seguidos por 0,75 ml (5,90 milimoles) de cloruro de trimetilsililo.

Después de agitar durante 1 hora a la temperatura ambiente, la mezcla se enfría de nuevo en hielo, y se añaden 965 mg (2,62 milimoles) de clorhidrato de cloruro de 6- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right] \text{p} \text{---} \text{(4-metil-1-piperazinil)fenil} \left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right] \text{-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo, seguidos por 0,73 ml (5,24 milimoles) de trimetilamina. Después de agitar durante 1
25 hora a 0°C, se deja la mezcla en agitación durante una$

1-2-75.

noche a la temperatura ambiente. A continuación se vierte la mezcla en agua y se ajusta el pH a 8,1 con solución saturada de bicarbonato de sodio. El material se extrae inmediatamente después tres veces con acetato de etilo, y el pH se lleva a 3,5 con ácido clorhídrico diluido. Después de permanecer en reposo durante una noche a 0^o, se recogen 600 mg de N-[6-[p-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]epicilina, que se ponen en suspensión en 10 ml de N,N-dimetilacetamida, y se añaden 0,7 ml de 2-etilhexanoato de sodio (al 50% en n-butanol), produciéndose disolución. Se separa por filtración una pequeña cantidad de material insoluble, y la adición de éter etílico al filtrado hace que precipite la sal de sodio de N-[6-[p-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]epicilina. Se obtienen 490 mg de un sólido amarillo, $[\alpha]_D^{25} +97,9^{\circ}$ (C = 1,0% en metanol). La riqueza de la penicilina es 89,4%.

Ejemplo 12:

Una suspensión de 900 mg (2,47 milimoles) de amoxicilina en 20 ml de N,N-dimetilacetamida se enfría en hielo, y se añaden 1,03 ml (7,41 milimoles) de trietilamina, seguidos por 0,94 ml (7,41 milimoles) de cloruro de trimetilsililo. La mezcla se deja en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por reenfriamiento y por la adición de 0,69 ml (4,94 mi

75.

1,0% en SODM). La riqueza en penicilina es 61%.

Ejemplo 14:

Se disuelve un vial de 1,05 g de sal de sodio de la ampicilina en 20 ml de N,N-dimetilacetamida. La solución se enfría en hielo y se añaden 0,72 ml (5,72 milimoles) de cloruro de trimetilsililo seguidos por 0,4 ml (2,86 milimoles) de trietilamina. Se retira el baño de enfriamiento y deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfría de nuevo la mezcla en hielo y se añaden 1,0 ml (7,16 milimoles) de trietilamina, seguidos por 1,1 g (2,86 milimoles) de clorhidrato de cloruro de 6- $\underline{\text{m}}$ -(4-metil-1-piperazinil)-fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo. Después de agitar durante 1 hora en hielo, se deja en agitación la mezcla a la temperatura ambiente durante una noche. Se vierte después la mezcla en agua y se ajusta el pH a 8,1 con solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de extraer tres veces con acetato de etilo, se lleva el pH a 4,0 con ácido clorhídrico diluido. Se recoge y se seca un sólido amarillo, N- $\underline{\text{G}}$ - $\underline{\text{m}}$ -(4-metil-1-piperazinil)-fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinilampicilina. Se recoge este producto en 15 ml de N,N-dimetilacetamida y se añaden 1,0 ml de 2-etilhexanoato de sodio (al 50% en n-butanol). La adición de éter etílico hace que precipite un sólido amarillo, la sal de sodio de la N- $\underline{\text{G}}$ - $\underline{\text{m}}$ -(4-me-

21-2-75.

til-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]am-
picilina. La riqueza en penicilina es 86,4%, $\left[\alpha \right]_D^{25}$
+113º (c = 1,01% en metanol).

Ejemplo 15:

5 Una suspensión de 3,24 g (3,95 milimoles)
de cefaloglicina dihidratada (53,8% de ingrediente acti-
vo) en 35 ml de N,N-dimetilacetamida se enfría en hielo
y se añaden 2,0 ml (15,8 milimoles) de cloruro de trime-
tilsililo, seguidos por 2,2 ml (15,8 milimoles) de trie-
10 tilamina. Después de dejar en agitación a la temperatu-
ra ambiente durante 1 hora, se enfría de nuevo la mez-
cla y se añaden 1,528 g (3,95 milimoles) de clorhidrato
de cloruro de 6-[m-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-
-dihidro-2-oxonicotiniilo, seguidos por 1,38 ml (9,88 mi-
15 limoles) de trietilamina. Se agita la mezcla durante 1
hora a 0º y se deja en agitación luego a la temperatura
ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla en agua
y se ajusta el pH a 8,1 con solución saturada de bicarbo-
nato de sodio. Se filtra la mezcla, y el filtrado se ex-
20 trae tres veces con acetato de etilo. El pH se ajusta a
4,0 con ácido clorhídrico diluido, y se recoge el sólido
precipitado, N-[6-[m-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-
-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]cefaloglicina. Se suspende
éste en 15 ml de N,N-dimetilacetamida y se añaden 1,5
25 ml de 2-etilhexanoato de sodio (al 50% en n-butanol),

i-2-75.

con lo que se produce disolución; se añade después éter
etílico y precipita la sal de sodio de la N-[6-[m-(4-me-
til-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]ce-
faloglicina, la cual se recoge y se seca, obteniéndose
5 1,12 g; $\left[\alpha \right]_D^{25} + 58^\circ$ (c = 1,03% en metanol).

Ejemplo 16:

Se pone en suspensión cefaloglicina moli-
da de tabletas (9,96 g) (que contienen 4,41 g, 0,01
mol, de cefaloglicina) en 60 ml de N,N-dimetilacetamida,
se enfría en hielo y se trata con 5,15 ml (0,04 moles)
de cloruro de trimetilsililo al 98%. Cuando la tempera-
tura desciende a 9°, se añaden 5,6 ml de trietilamina.
La suspensión se agita a la temperatura ambiente duran-
te 1 hora, se enfría y se trata con 3,1 g (0,01 mol) de
15 clorhidrato de cloruro de 6-[m-(dimetilamino)fenil]-2-
-oxo-1,2-dihidronicotinilo, disueltos en 60 ml de N,N-di-
metilacetamida. Se añade trietilamina (2,8 ml) y se agi-
ta la mezcla durante una noche. Se vierte la mezcla en
500 ml de mezcla agua-hielo y se ajusta el pH a 8 con so-
20 lución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con
acetato de etilo y la capa acuosa separada se acidifica
a pH 3,1 con ácido clorhídrico diluído. El sólido reco-
gido, N-[6-[m-(dimetilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxoni-
cotinil]cefaloglicina, se lava a fondo con agua y luego
25 con éter, se seca brevemente sobre el embudo y por últi-

21-2-75.

mo sobre pentóxido de fósforo en un desecador de vacío a un vacío elevado (rendimiento, 4,0 g). Se disuelve una muestra de 1 g en 10 ml de N,N-dimetilacetamida y se añaden 0,6 ml de 2-etilhexanoato de sodio (al 50% en n-butanol). Se agita la suspensión durante 15 minutos y se diluye con aproximadamente 3 volúmenes de éter etílico. La sal de sodio sólida precipitada de la N-6-m-(dimetilamino)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinil-7cefaloglicina se separa por filtración, se lava con éter y se seca sobre pentóxido de fósforo bajo un vacío elevado (0,85 g), $[\alpha]_D^{25} +76^{\circ}$ (1,00% en 75% de N,N-dimetilformamida/-25% de piridina), $\lambda = 347$, $E_1^1 = 288$ (en pH 7 que contiene 2,5% de N,N-dimetilformamida). Riqueza en cefalosporina, 124%, 125%.

15 Ejemplo 17:

Se añade trietilamina, 0,57 ml (4,03 milimoles) a una suspensión fría de 1,5 g (4,03 milimoles) de sal de sodio de la ampicilina en 50 ml de tetrahydrofurano, seguidos por 1,02 ml (8,06 milimoles) de cloruro de trimetilsililo. Se deja en agitación la mezcla a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego se enfría de nuevo en hielo. Se añade trietilamina, 1,13 ml (8,06 milimoles), seguida por 1,38 g (4,03 milimoles) de clorhidrato de cloruro de 6-m-(dietilamino)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo. Después de agitar durante 1 hora a

21-2-75.

02, se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Después de ello se vierte la mezcla en agua y se ajusta el pH a 8,2 con solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, se ajusta el pH a 4,4 con ácido clorhídrico diluido. La N-[6-[m-(dietilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]ampicilina sólida precipitada se recoge y se seca. Se recoge este producto en N,N-dimetilacetamida y se filtra para separar trazas de sólido, se añaden 0,8 ml de 2-etilhexanoato de sodio (al 50% en n-butanol), y se precipita la sal de sodio por adición de acetato de etilo/éter etílico. Se obtienen 1,2 g de la sal de sodio sólida amarilla de la N-[6-[m-(dietilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]ampicilina, $[\alpha]_D^{25} +1662$ (c = 1,02% en 75% de N,N-dimetilformamida/25% de piridina). La riqueza en penicilina es 109%.

Ejemplo 18:

Una suspensión de 3,61 g (4,39 milimoles) de cefaloglicina dihidratada (53,8% de ingrediente activo) en 50 ml de tetrahydrofurano se enfría en hielo y se trata con 2,46 ml (17,56 milimoles) de trietilamina seguidos por 2,22 ml (17,56 milimoles) de cloruro de trimetilsililo. Se deja luego la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora y se vuelve a en

21-2-75.

friar nuevamente. Se añaden seguidamente 1,23 ml de trietilamina (8,78 milimoles), seguidos por 1,5 g (4,39 milimoles) de clorhidrato de cloruro de 6- α -m-(dietilamino)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo. Después de 1 hora a 0 $^{\circ}$, se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla en agua y se ajusta a pH 8,1 con solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de filtrar para separar algo de sólido, se elimina el tetrahidrofurano a presión reducida a la temperatura ambiente. Ajustando el pH a 4,3 con ácido clorhídrico diluido se obtiene un sólido amarillo que se recoge y se seca. Se toma este sólido en N,N-dimetilacetamida y se separa por filtración una pequeña cantidad de material insoluble. Se añade 2-etilhexanoato de sodio (al 50% en n-butanol) (1,1 ml), y se precipita la sal de sodio de la N- α -6- α -m-(dietilamino)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinil/cefaloglicina, en la forma de un sólido amarillo por adición de acetato de etilo/éter etílico (1,54 g), α -D²⁵ +72 $^{\circ}$ (c = 1,00% en 75% de N,N-dimetilformamida/25% de piridina). La riqueza en cefalosporina es 155%.

Ejemplo 19:

Una suspensión de 1,28 g (2,38 milimoles) de amoxicilina trihidratada (78,3 de ingrediente activo) en 50 ml de tetrahidrofurano se enfría en hielo y se

21-2-75.

trata con 1,8 ml (14,28 milimoles) de trietilamina. Se
deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente
durante 1 hora y luego se enfría de nuevo en hielo. Se
añaden 0,81 g (2,38 milimoles) de clorhidrato de cloru-
5 ro de 6- \square m-(dietilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicoti
nilo, seguidos por 0,67 ml (4,76 milimoles) de trietila
mina. Después de 1 hora a 0 \square , se deja la mezcla en agita
ción a la temperatura ambiente durante una noche. Se
vierte la mezcla en agua y se ajusta el pH a 8,2 con so
10 lución saturada de bicarbonato de sodio. Después de extraer
tres veces con acetato de etilo, se ajusta el pH a 4,0 y
se recoge y seca el sólido amarillo que se forma. Se re
coge en N,N-dimetilacetamida y se separan por filtración
pequeñas cantidades de materiales insolubles. Se añade
15 2-etilhexanoato de sodio (50% en n-butanol) (0,4 ml), y
se precipita la sal de sodio de N- \square 6- \square m-(dietilamino)fe
nil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinil \square /amoxicilina por adición
de éter etílico/acetato de etilo (610 mg), \square α - \square D²⁵ +124 \square
(c = 1,00% en metanol). La riqueza en penicilina es
20 70,6%.

Ejemplo 20:

Una suspensión enfriada (10 \square) de 0,687 g
(0,0015 moles) de sal seca de trietilamina de la ampi-
cilina en 20 ml de tetrahidrofurano se trata con 0,407
25 ml (0,0031 moles) de cloruro de trimetilsililo y luego

21-2-75.

con 0,854 ml de trietilamina. La suspensión se agita a la temperatura ambiente durante 0,5 horas, se enfría después en un baño de hielo y se añaden aproximadamente 0,5 g de clorhidrato de cloruro de 6- \square p-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotinilo. Se alcaliniza la mezcla de reacción con aproximadamente 0,6 ml de trietilamina. El tetrahidrofurano adicional total de los lavados es aproximadamente 20 ml. Se agita la suspensión durante una noche a la temperatura ambiente, y se separan por filtración las sales de trietilamina suspendidas. Se añaden unas cuantas gotas de agua al filtrado, y se evapora éste a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se suspende en 30 ml de agua fría y se añade ácido clorhídrico 0,1 N para llevar el pH a 5,4. El producto amarillo, N- \square - \square p-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotinilampicilina, se recoge por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo bajo un vacío elevado (0,73 g), λ 343 m μ , $E_1^1 = 269$ (pH 7, conteniendo 2,5% de N,N-dimetilformamida) $\square_{\alpha}^25_D = +139^{\circ}$ (1% en N,N-dimetilformamida-piridina, 3:1); riqueza colorimétrica 94,4% como penicilina G.

Ejemplo 21:

Se suspende la sal de trietilamina de la ampicilina (2,25 g, 0,005 moles) en 100 ml de tetrahi-

21-2-75.

drofurano, se enfría a aproximadamente 10° y se trata con 1,25 ml de cloruro de trimetilsililo. Se agita la suspensión durante 10 minutos y se añaden luego 2,8 ml de trietilamina. Se agita la mezcla 30 minutos a la temperatura ambiente, se enfría, y se trata con 2,01 g (0,005 moles) de clorhidrato de cloruro de 6-β-cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotililo recientemente preparado. En la transferencia se utilizaron 50 ml adicionales de tetrahydrofurano. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante una noche y se filtra. Se evapora el filtrado a sequedad, se disuelve el residuo en agua y se acidifica a pH de 5 con ácido clorhídrico diluido. Se separa por filtración el precipitado fino y pesado de N-β-p-β-cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotilil/ampicilina y se tritura con un volumen grande de acetonitrilo, filtrando de nuevo. El producto sólido se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo (1,5 g) $\left[\alpha \right]_D^{25} = 126^\circ$ (1,045% en N,N-dimetilformamida-piridina 3:1).

20 Ejemplo 22:

Se suspenden 2,48 g (0,0055 moles) de sal de trietilamina de la ampicilina en 70 ml de tetrahydrofurano con agitación mecánica. Se añaden a la suspensión enfriada 1,1 g de cloruro de trimetilsililo y luego 2,81 ml de trietilamina. Se agita la mezcla a la temperatura

21-2-75.

ambiente durante 30 minutos, y se enfría de nuevo a continuación mientras que se añade clorhidrato de cloruro de 6- β -bromo-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-4 (ó 5)-bromo-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo (recientemente preparado a partir de 2,36 g, 0,005 moles del ácido). Se agita la mezcla durante una noche a la temperatura ambiente, y se filtra. El filtrado se evapora a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se recoge en 100 ml de agua y se agita mientras que se ajusta el pH a 5, lo que da como resultado la formación de una suspensión cérea espesa. Se filtra la suspensión, seguido por la eliminación de la mayor parte del líquido del sólido céreo. Se extrae a continuación el sólido con una gran cantidad de acetona, obteniéndose 4,2 g después de filtrar y secar el material. Se agita este sólido en un volumen grande de acetonitrilo y se decanta el sólido fino de las partículas densas en un breve período de sedimentación. Se repiten la extracción y la decantación. La fracción densa de N- β - β - β -bromo-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-4 (ó 5)-bromo-1,2-dihidro-2-oxonicotinilampicilina se recoge por filtración y se seca, obteniéndose 3,2 g, $\lambda_{360} m\mu$, $E_1^1 = 176$ (tampón de pH 7 que contiene 2,5% de N,N-dimetilformamida) $[\alpha]_D^{23} = 132^{\circ}$ (1,04,5 en N,N-dimetilformamida-piridina 3:1).

21-2-75.

Ejemplo 23:

Una suspensión de 0,54 g (1,08 milimoles) de ácido 3- \square \square (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio \square metil \square -7-(D- α -amino- α -fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico se enfría en hielo y se añaden 0,27 ml (2,16 milimoles) de cloruro de trimetilsililo, seguidos por 0,15 ml (1,08 milimoles) de trietilamina. Se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfría de nuevo la mezcla en hielo y se añaden 0,4 g (1,08 milimoles) de clorhidrato de cloruro de 6- \square p-(4-metil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-1-metil-2-oxoni cotinilo, seguidos por 0,3 ml (2,16 milimoles) de trietilamina. Después de 1 hora a 0 \square , se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla en agua y se ajusta el pH a 8,1 con solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de extraer tres veces con acetato de etilo, se ajusta el pH a 5,4 con ácido clorhídrico diluido. Precipita un sólido amarillo, que se recoge y se seca. El precipitado se recoge en N,N-dimetilacetamida, se filtra, se añaden 0,15 ml de 2-etilhexanoato de sodio (al 50,0 en n-butanol), y se añade después éter etílico/acetato de etilo. La sal de sodio precipitada del ácido 3- \square \square (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio \square metil \square -7- \square D- α - \square 6- \square p-(4-metil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinamido \square - α -fenilace

21-2-75.

tamido]-3-cefem-4-carboxílico se recoge y se seca, obteniéndose 250 mg de un sólido amarillo, $[\alpha]_D^{25} +15^{\circ}$ (c = 1,01% en 75% de N,N-dimetilformamida/25% de piridina). La riqueza en cefalosporina es 91,4%.

5 Ejemplo 24:

Una suspensión de 1,0 g (2,08 milimoles) de ácido 3-[[[2-pirimidinil]tio]metil]-7-(D- α -amino- α -fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico en 25 ml de N,N-dimetilacetamida se enfría en hielo y se añaden 0,29 ml (2,08 milimoles) de trietilamina, seguidos por 0,52 ml (4,16 milimoles) de cloruro de trimetilsililo. Se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfría de nuevo la mezcla en hielo y se añaden 0,58 ml (4,16 milimoles) de trietilamina, seguidos por 0,77 g (2,08 milimoles) de clorhidrato de cloruro de 6-[[p-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotinilo. Después de agitar a 0 $^{\circ}$ durante 1 hora, se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla en agua y se ajusta el pH a 8,1 con solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de extraer tres veces con acetato de etilo, se ajusta el pH a 5,4 con ácido clorhídrico diluido. Se forma un sólido amarillo que se recoge, se seca, y se toma en N,N-dimetilacetamida seguido por filtración. Después de la adición de 0,35 ml de 2-etilhexanoato

21-2-75.

de sodio (al 50% en n-butanol), precipita la sal de sodio del ácido 3-[[[(2-pirimidinil)tio]metil]-7-D- α -[6-[p-4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinamido]- α -fenilacetamido]-3-cefem-4-carboxílico por adición de éter etílico/acetato de etilo. Se obtienen 580 mg de la sal de sodio en forma de un sólido amarillo, $[\alpha]_D^{25} +64^{\circ}$ (c = 1,03% en 75% de N,N-dimetilformamida/25% de piridina). La riqueza en cefalosporina es 93,8%.

Ejemplo 25:

Se sililan 9 g de ampicilina (0,020 moles) en tetrahidrofurano utilizando 5,36 ml de cloruro de trimetilsililo (0,04 moles) y 8,4 ml de trietilamina. Se añade a la suspensión enfriada clorhidrato de cloruro de 6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo, preparado haciendo reaccionar 5 g del ácido con cloruro de tionilo. Se añaden 0,5 equivalentes adicionales de trietilamina y se continúa la agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla de reacción y se evapora el filtrado a sequedad. El residuo (18 g de un sólido amarillo) se suspende en agua (200 ml) y se extrae con 300 ml de acetato de etilo ajustando el pH a 2,2 con ácido clorhídrico 6N. Se separan las capas y se extrae dos veces más la capa acuosa con 100 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se secan con sulfato de magnesio y se evaporan a sequedad.

25
21-2-75.

dad para dar N- $\sqrt{6}$ -(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxónico-
tinil/ampicilina (rendimiento, 12,1 g). Se disuelve el
sólido en una mezcla de 50 ml de tetrahidrofurano y 35
5 ml de acetonitrilo. Se trata la solución con carbón ve-
getal y se filtra a través de una almohadilla de Super-
cel. El filtrado se vierte en 800 ml de éter etílico que
contienen 8 ml de trietilamina. La sal de trietilamina,
de color amarillo pálido, se separa por filtración, se
lava con éter y se seca sobre pentóxido de fósforo
10 (10,58 g), λ 345, $E_1^{1\%} = 293$ $\left[\alpha\right]_D^{25} = -34^\circ$ (1% en pH 7);
riqueza colorimétrica contra patrón de Penicilina G,
122,8%.

Ejemplo 26:

Se sililan 0,0385 moles de cefaloglicina di-
15 hidratada (31,6 g de cefaloglicina al 53,8% procedente
de cápsulas) en un baño de hielo utilizando 20,6 ml
(0,154 moles) de cloruro de trimetilsililo en 150 ml
de N,N-dimetilacetamida y 21,6 ml de trietilamina. La
suspensión espesa se diluye con 150 ml de tetrahidrofu-
20 rano, se agita a la temperatura ambiente durante 1 ho-
ra, se enfría a 5° y se trata con 0,0385 moles de clor
hidrato de cloruro de 6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-
-oxonicotinilo. Se añade cantidad suficiente de trietil
amina para llevar el pH por encima de 7, y se agita la
25 suspensión durante una noche. Se reajusta el pH a 7 con

trietilamina y se separa el material insoluble por filtración. El filtrado se vierte en 700 ml de agua fría, se ajusta a pH 6 con trietilamina y se mezcla con 500 ml de acetato de etilo. La emulsión resultante se filtra, se separan las capas, y se extraen de nuevo con 500 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se mezcla con 1 litro de acetato de etilo y se acidifica a pH 2. El sólido fino formado, N-[6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]cefaloglicina, que se recoge por filtración de ambas capas emulsionadas, se seca sobre pentóxido de fósforo bajo un vacío elevado (rendimiento 6,45 g) $[\alpha]_D^{25} = +49^\circ$ (1,01% en N,N-dimetilformamida-piridina 3:1).

Ejemplo 27:

Una suspensión de 1,28 g (2,38 milimoles) de amoxicilina trihidratada (78% de componente activo) en 50 ml de tetrahidrofurano se enfría en hielo y se trata con 1,8 ml (14,28 milimoles) de cloruro de trimetilsililo y 2,0 ml (14,28 milimoles) de trietilamina. Se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfría de nuevo la mezcla en hielo y se añaden 0,75 g (2,38 milimoles) de clorhidrato de cloruro de 6-[m-(dimetilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo, seguido por 0,67 ml (4,76 milimoles) de trietilamina. Se agita la mezcla durante 1 hora a 0°C,

y se deja luego en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida y se recoge el residuo en agua, ajustándose el pH a 8,1 con solución saturada de bicarbonato de sodio.

5 Después de extraer tres veces con acetato de etilo, se ajusta el pH a 3,8 con ácido clorhídrico diluido, y se recoge y seca el sólido amarillo-pardo formado. Se disuelve este sólido en N,N-dimetilacetamida y se separa por filtración una pequeña cantidad de material insoluble. Se añade 2-etilhexanoato de sodio (50% en n-butanol) (0,6 ml) y se precipita la sal de sodio con éter etílico/acetato de etilo. Se obtienen 790 mg de la sal de sodio amarilla de N-[6-[m-(dimetilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]amoxicilina, $[\alpha]_D^{25} +11.5^{\circ}$ (c = 1,02% en metanol). La riqueza en penicilina es 60,7%.

Ejemplo 28:

Se pone en suspensión la sal de trietilamina de la ampicilina (2,7 g) en 25 ml de tetrahidrofurano, se enfría a 5°, se añaden 1,52 ml de cloruro de trimetilsililo y se agita durante aproximadamente 10 minutos, seguido por la adición de 3 ml de trietilamina y se retira el baño de enfriamiento durante 30 minutos. Se restablece el enfriamiento y se añaden 1,8 g de clorhidrato de cloruro de 6-[m-(1-pirrolidinil)fenil]-1,2-

-dihidro-2-oxonicotinilo, manteniéndose la temperatura del medio de reacción aproximadamente a 2°. Se agita la mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente y se filtra. Se lava el sólido 3 veces con 15 ml de tetrahydrofurano, y la solución de tetrahydrofurano reunida se evapora a sequedad a 40° a vacío. Se mezcla el residuo con agua de hielo, se ajusta el pH a 8,5-9,0 con solución de hidróxido de sodio y se filtra a través de un coadyuvante de filtración, teniendo cuidado de que la solución se mantenga fría. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico 1N a pH 2,5, y el precipitado se recoge por filtración y se seca en parte. Se disuelve el producto en 50 ml de 2-butanona, y la solución se seca con sulfato de sodio y se filtra. Se mezcla el filtrado con 200 ml de hexano, precipitando un sólido pardo oscuro. Se recoge el sólido, se seca al aire y se extrae con 200 ml de acetonitrilo. El extracto amarillo se evapora a sequedad a vacío para dar N-[6-(1-pirrolidinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinilampicilina (rendimiento, 0,19 g), $[\alpha]_D^{25} = 188^{\circ}$ (0,233% en N,N-dimetilformamida-piridina 3:1), $\lambda = 342$ $E_1^1 = 189$ (en tampón de pH 7 que contiene 2,5% de N,N-dimetilformamida). Ensayada por vía colorimétrica, da una riqueza de 111%, 113,6 equivalentes de penicilina G.

Ejemplo 29:

La sal de trietilamina de la ampicilina (3,72 g, 0,0083 moles) se pone en suspensión con agitación en 150 ml de tetrahidrofurano, se enfría a 5° y se trata con 2,1 ml de cloruro de trimetilsililo. Se agita la solución durante 10 minutos y seguidamente se añade trietilamina (4,7 ml). Se retira el baño de enfriamiento y se continúa la agitación a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfría de nuevo la mezcla a 2° y se añaden aproximadamente 2,9 g de clorhidrato de cloruro de 6-(m-piperidinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo. Se agita la suspensión durante 2 horas, se elimina el sólido por filtración, se lava dos veces con 50 ml de tetrahidrofurano y los filtrados combinados se evaporan a sequedad a vacío. El residuo vítreo se disuelve en agua, se ajusta a pH 9,5 (en frío) con solución de hidróxido de sodio, se separa el material insoluble por filtración y se acidifica el filtrado frío a pH 3-3,5. Precipita un sólido amarillo que se recoge y se lava dos veces con porciones de 100 ml de agua. El producto, N-[6-(m-piperidinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]ampicilina, se seca sobre pentóxido de fósforo, obteniéndose 2,93 g, $\lambda = 344 E_1^1 = 311$ (en tampón de pH 7), $[\alpha]_D^{25} +216^\circ$ (1,04% en N,N-dimetilformamida-piridina 3:1). Riqueza, por método colorimétrico, 96,6% co

mo penicilina G.

Ejemplo 30:

Una solución de sal de sodio de la ampicilina (1,05 g, 2,86 milimoles) se prepara disolviendo la sal en 20 ml de N,N-dimetilacetamida. La solución, que se enfría en hielo, se trata con 0,72 ml (5,72 milimoles) de cloruro de trimetilsililo, seguido por 0,4 ml (2,86 milimoles) de trietilamina. Se retira el baño de enfriamiento y se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora.

Se enfría de nuevo la mezcla y se añaden 0,8 ml (5,72 milimoles) de trietilamina seguidos por 855 mg de clorhidrato de cloruro de 6-[m-(metilamino)-fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotínico en porciones a lo largo de un período de media hora. Después de agitar en hielo durante 1 hora, se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla en agua y se ajusta el pH a 8,1 con solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de extraer tres veces con acetato de etilo, se lleva el pH a 4,4 con ácido clorhídrico diluido. Se forma un sólido amarillo que se recoge, se seca, se toma en 15 ml de N,N-dimetilacetamida y se filtra para separar una pequeña cantidad de material insoluble. Se añade 2-etilhexanoato de sodio (al 50% en n-butanol) (1,0 ml), y después de

la adición de éter etílico precipita la sal de sodio de la N-[6-[m-(metilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]ampicilina. Se recoge ésta sobre el filtro y se lava con éter etílico, dando la sal de sodio de la N-[6-[m-(metilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinil]ampicilina.

Ejemplo 31:

Una solución de 1,05 g (2,86 milimoles) de sal de sodio de la ampicilina se prepara por disolución de la sal en 20 ml de N,N-dimetilacetanida. Esta solución se enfría en hielo y se trata con 0,72 ml (5,72 milimoles) de cloruro de trimetilsililo, seguido por 0,4 ml (2,86 milimoles) de trietilamina. Se retira el baño de enfriamiento y se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfría de nuevo la mezcla y se añaden 0,8 ml (5,72 milimoles) de trietilamina. Se trata luego la mezcla anterior con 935 mg de clorhidrato de cloruro de 6-[m-(propilamino)-fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo en porciones a lo largo de un período de media hora. Después de agitar en hielo durante 1 hora, se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla en agua y se ajusta el pH a 8,1 con solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de extraer tres veces con acetato de etilo se lleva el pH

a 4,4 con ácido clorhídrico diluido, produciéndose un sólido amarillo que se recoge y se seca. Se toma este sólido en 15 ml de N,N-dimetilacetamida y se añade 1,0 ml de 2-etilhexanoato de sodio (50% en n-butanol). Después de filtrar para eliminar las trazas de material insoluble, la adición de éter etílico da lugar a la precipitación de la sal de sodio de la N-[6-(pro-pilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinil/ampicilina. Se recoge este compuesto y se lava con éter etílico dando la penicilina deseada en la forma de su sal de sodio.

Materiales de partida

Los diversos materiales de partida empleados en los ejemplos precedentes y los compuestos intermedios que se requieren para su preparación, se obtienen por los métodos descrito en lo que sigue:

A. (AMINO SUSTITUIDO)ACETOFENONAS.

a) p-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona.

Una solución de 1120 g de N-metilpiperazina y 755 g de p-fluoroacetofenona en 1920 ml de sulfóxido de dimetilo se calienta a 95° durante 16 horas, y se evapora luego a presión reducida. El residuo se vierte en 8 litros de agua y la solución se alcaliniza con 440 g de hidróxido de sodio acuoso al 50%, y se enfría. El precipitado de p-(4-metil-1-piperazinil)ace

tofenona se recoge por filtración, se lava con agua y se seca; p.f., 97 a 99°.

b) p-(4-propil-1-)piperazinil)acetofenona.

5

Una mezcla de 33,2 g de p-fluoroacetofeno
na, 48,3 g de N-propilpiperazina y 99,5 g de carbonato
de potasio en 100 ml de sulfóxido de dimetilo se agita
y se calienta a 95º durante 4,5 horas, después de lo
5 cual se enfría y se vierte en agua de hielo. El precipi
tado de p-(4-propil-1-piperazinil)acetofenona se recoge
por filtración, se lava con agua y se seca; p.f. 68 a
70º, después de cristalización en hexano.

c) o-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona.

10 Una mezcla de 55,2 g de o-fluoroacetofeno
na y 100 ml de N-metil-piperazina se calienta a 95-100º
durante 19 horas, después de lo cual se enfría y se
vierte en 1600 ml de agua que contiene 22 ml de hidróxi
do de sodio acuoso al 50%. Se extrae la mezcla con tres
15 porciones de 300 ml de éter. El extracto etéreo combina
do se lava a fondo con agua, luego con cloruro de sodio
acuoso saturado, se seca y se evapora para dar o-(4-me
til-1-piperazinil)acetofenona en forma de un aceite vis
coso, adecuado para uso sin purificación ulterior.

20 d) m-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona.

Se añaden gota a gota 101 g (0,732 moles)
de m-fluoroacetofenona a 500 ml de ácido nítrico (fuman
te, del 90%) enfriado a -10º. Se ajusta la velocidad de
adición de tal modo que la temperatura permanezca por
25 debajo de -5º. Después de agitar durante media hora a

21-2-75.

-5º, se agita la solución a 3º durante media hora, y se vierte luego en 2,5 litros de agua. Se forma un aceite que solidifica al dejar en reposo. Se recoge el producto y se recristaliza en etanol/agua. Se obtienen 94,9 g (70,8%) de 2'-nitro-5'-fluoroacetofenona, p.f. 49-52º.

5

Una solución de 54,9 g (0,3 moles) de 2'-nitro-5'-fluoroacetofenona en 500 ml de sulfóxido de dimetilo se trata con 60 g (0,6 moles) de N-metilpiperazina. La solución se calienta ligeramente, y después de agitar durante 1 hora a la temperatura ambiente, se añaden 225 ml de hidróxido de sodio 2N (0,45 moles), y la solución se vierte luego en un exceso de agua, separándose un sólido que se recoge y se seca. La recristalización en benceno/hexano da 52,2 g (66,2%) de 2'-nitro-5'-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona, p.f. 91,5-92,5º.

10

15

Una solución de 51,4 g (0,195 moles) de 2'-nitro-5'-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona en 500 ml de benceno se trata con 1 g de Pt al 5% sobre carbono y se reduce a la temperatura ambiente, a 3,5 kg/cm². La reducción energética hace que la temperatura se eleve a 62º. Cuando se ha consumido la cantidad requerida de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida, dejando 45,5 g (100%) de un aceite oscuro que solidifica al dejarlo en reposo. La 2'-amino-5'-(4-metil-1-piperazinil)acetofeno

20

25

21-2-75.

na bruta se utiliza directamente en la etapa siguiente.

Una solución de 8,46 g (0,036 moles) de 2'-
-amino-5'-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona bruta se
disuelve en 85 ml de etanol absoluto y se añaden 8,5 ml
de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla adquiere consis-
tencia gomosa. Por calentamiento a reflujo durante unos
cuantos minutos, se disuelve la goma y aparece un sólido
pardo. La mezcla hirviente se trata en porciones con 5,0
g (0,072 moles) de nitrito de sodio sólido. Una vez que
se ha añadido la cantidad total, se calienta la mezcla
a reflujo durante 45 minutos. Se vierte la mezcla en
agua, se alcaliniza con hidróxido de sodio al 50%, y se
extrae tres veces con cloroformo. Los extractos cloro-
fórmicos combinados se lavan con cloruro de sodio satu-
rado, se secan sobre sulfato de sodio, y se elimina el
disolvente a presión reducida, dejando un aceite oscu-
ro. Dos destilaciones a presión reducida en una columna
de destilación de recorrido corto, utilizando una lám-
para de calentamiento, dan 4,07 g (51,4%) de la m-(4-me-
til-1-piperazinil)acetofenona pura en forma de un acei-
te de color dorado, p.eb. 150-180°/0,4 mm.
e) m-(dietilamino)acetofenona.

Una solución de 100,3 g (0,744 moles) de
m-aminoacetofenona en 600 ml de etanol absoluto se tra-
ta con 85 ml de acetaldehído, 10 ml de ácido acético,

21-2-75.

3 g de óxido de platino, y se reduce a 430, a una presión de 4,62 kg/cm². A continuación se filtra la solución, y se elimina el etanol a presión reducida. Se toma el residuo en cloroformo, se lava con hidróxido de sodio al 5%, y luego con agua. Por secado sobre sulfato de sodio y eliminación del disolvente a presión reducida se obtiene un aceite. Este se destila dos veces en una columna de recorrido corto, obteniéndose así 62,6 g de un aceite amarillo que es una mezcla de material mono- y dialcoholado; p.eb. 122-1280/2,1 mm.

Este material se somete de nuevo a las condiciones de alcoholación reductora que se han descrito antes. Un tratamiento idéntico da el producto bruto. Dos destilaciones en una columna de recorrido corto dan 35,3 g de m-(dietilamino)acetofenona en forma de un aceite amarillo, p.eb. 87-920/0,3 mm.

f) 3'-Cloro-4'-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona.

Se calientan a reflujo 3',4'-dicloroacetofenona (9,65 g, 0,05 moles) y N-metilpiperazina (10 g, 0,1 moles) (1650C) durante 24 horas. Se enfría la solución y se añaden 100 ml de agua que contiene 2 g de hidróxido de sodio. Se decanta el aceite y se diluye con 200 ml de tolueno y se lava, primeramente con álcali diluido y luego varias veces con agua. La capa de tolueno se seca con sulfato de magnesio y se evapora a vacío pa-

21-2-75.

ra dar un aceite. El residuo se destila entre 146 y 150^o a 0,1-0,3 mm, obteniéndose un rendimiento de 3,0 g. Este producto se disuelve en éter etílico y se convierte en el clorhidrato utilizando cloruro de hidrógeno isopropanólico, después de lo cual se cristaliza la sal en acetonitrilo. La sal purificada se convierte de nuevo en la base con hidróxido de sodio diluido. Se extrae el producto utilizando éter etílico, se separa, se seca, y se evapora a sequedad para dar 3'-cloro-4'-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona en forma de un aceite amarillo.

g) m-(1-pirrolidinil)acetofenona.

Se hace reaccionar 2'-nitro-5'-fluoroacetofenona (36,6 g, 0,2 moles) con 28,4 g (0,4 moles) de pirrolidina a la temperatura ambiente en 300 ml de SODM (reacción exotérmica). Se agita la mezcla durante 1 hora y 40 minutos (con lo que cristaliza un sólido amarillo), y se vierte luego en 1 litro de agua que contiene 12 g (0,3 moles) de hidróxido de sodio. La 2'-nitro-5'-(1-pirrolidinil)acetofenona sólida se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. Después de cristalizar en benceno, se obtienen 41,1 g de producto, p.f. 134-135^o.

Se reduce en benceno 2-nitro-5-(1-pirrolidinil)acetofenona (2,35 g, 0,01 mol), utilizando 0,2 g

11-2-75.

de paladio al 5,5 sobre carbono. La mezcla de reacción se filtra para separar el catalizador, y el filtrado se evapora a sequedad (a presión reducida). Se disuelve el sólido en ácido clorhídrico N y se reprecipita con hidróxido de sodio N. Se recoge y se seca el sólido pardo oscuro resultante, constituido por la 2'-amino-5'-(1-pirrolidinil)acetofenona. Después de cristalización en hexano caliente, se obtienen 0,5 g de producto, p.f. 86,5-87,5°.

2-Amino-5-(1-pirrolidinil)acetofenona (obtenida por reducción de 0,15 moles de compuesto nitrado) en 350 ml de etanol (tal como resulta de la reducción) se trata con 35 ml de ácido sulfúrico del 97,5 y se lleva a reflujo. Se añade un total de 20,7 g (0,3 moles) de nitrito de sodio en pequeñas porciones a la solución calentada a reflujo, en el transcurso de 2 horas. Se continúa el calentamiento a reflujo durante 1 hora más y se vierte la mezcla en 1 litro de agua que contenía 6 g de hidróxido de sodio. La solución acuosa resultante se extrae varias veces con cloroformo, y las capas cloroformicas combinadas se lavan con cloruro de sodio saturado. Se seca la capa de cloroformo y se evapora a sequedad. El residuo se destila a 150-160°/1,5-2,0 mm, para dar 4,7 g de m-(1-pirrolidinil)acetofenona, $\lambda = 372$ m μ $E_1^1 = 109$ (en metanol).

h) m-piperidinilacetofenona.

21-2-75.

Se disuelve 2'-nitro-5'-fluoroacetofenona (36,6 g, 0,2 moles) en 56 ml de SODM y se añade gota a gota a 39,5 ml (0,4 moles) de piperidina en 100 ml de SODM (la temperatura se eleva a 55^o exotérmicamente). Al cabo de 40 minutos, la solución transparente se vierte en 1 litro de agua que contiene 12 g de hidróxido de so dio. El sólido amarillo brillante, constituido por 2'-nitro-5'-piperidinoacetofenona, se recoge por filtración, se lava con agua y se seca sobre pentóxido de fósforo a vacío durante una noche. Después de recristalizar en acetato de etilo/éter de petróleo, se obtienen 44,95 g de producto, 100,5-101,5^o; $\lambda = 400$ $E_1^1 = 792$ (metanol).

Se reduce la 2'-nitro-5'-piperidinilacetofenona (44,5 g) en 450 ml de benceno con hidrógeno catalíticamente, utilizando 2 g de platino al 5% sobre carbono. Se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado a vacío para dar un residuo oscuro que solidifica al enfriar. Este sólido se disuelve en benceno y se extrae con un exceso de ácido clorhídrico 1 N en varias porciones. Los extractos combinados se al calinizan con hidróxido de sodio, se separa por filtración el sólido amarillo, y se lava varias veces con agua. El producto, 2'-amino-5'-piperidinoacetofenona, se seca sobre pentóxido de fósforo a vacío, dando 35,77

21-2-75.

g, p.f. 60-61^o; $\lambda = 388$ $E_1^1 = 179$ (en metanol).

Se disuelve 2'-amino-5'-piperidinoacetofe
nona (1,64 g, 0,075 moles) en 20 ml de etanol a 0^o, se-
guido por la adición de 2 ml de ácido sulfúrico del 97,5,
5 y después, lentamente, una solución de 1,1 g de nitrito
de sodio en 1 ml de agua. Se añade esta solución gota a
gota a 130 ml de etanol a 60^o. Se continúa el calenta-
miento durante 30 minutos, se añaden 200 ml de agua, y
se alcaliniza la solución a un pH aproximado de 10 con
10 hidróxido de sodio. La mezcla resultante se extrae con
éter etílico, se separa el éter y se evapora a sequedad.
El aceite resultante, en cantidad de 1,2 g, se destiló
a 133-140^o/0,1-0,3 mm, para dar 0,5 g de un aceite ama-
rillo, m-piperidinilacetofenona.

15 i) m(metilamino)acetofenona.

Una solución de 13,5 g (0,1 mol) de m-ami-
noacetofenona en 100 ml de piridina se enfría en hielo
y se trata gota a gota con 14,9 ml (0,105 moles) de an-
hídrido trifluoroacético. La solución se agita en hielo
20 durante 45 minutos, y a continuación se vierte en agua.
El sólido bruto se recoge y se seca. La recristaliza-
ción en etanol/agua utilizando carbón vegetal, da 14,0
g de un sólido blanco, constituido por m-(trifluoroace-
tamido)acetofenona, p.f. 130-131,5^o.

25 Una solución de 14,0 g (0,06 moles) de

21-2-75.

m-(trifluoroacetamido)acetofenona en 300 ml de acetona que contiene 15,6 ml (0,25 moles) de yoduro de metilo, se calienta suavemente hasta llegar casi a ebullición, y se añaden 14,0 g (0,25 moles) de hidróxido de potasio en polvo. Después de calentar a reflujo durante 10 minutos, la solución se decanta del hidróxido de potasio, y se separan a presión reducida el exceso de acetona y de yoduro de metilo. El residuo se trata con una solución de 14 g de hidróxido de potasio en 300 ml de agua, y se calienta a reflujo durante 10 minutos. Se extrae la solución dos veces con cloroformo y se lava el cloroformo con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se elimina el disolvente a presión reducida, dejando un aceite. Se destila éste a 98-105^o/0,5 mm, dando 8,0 g del producto, m-(metilamino)acetofenona, en forma de un aceite amarillo.

j) m-(propilamino)acetofenona.

Una solución de 13,5 g (0,1 mol) de m-aminoacetofenona en 150 ml de metanol se trata con 5,8 g de aldehído propiónico y se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden 0,5 g de platino al 5% sobre carbono y se reduce la mezcla a 24^o, a una presión de 3,5 kg/cm². Una vez que se ha consumido la cantidad requerida de hidrógeno, se interrumpe la reducción y se filtra la mezcla para separar el catalizador.

21-2-75.

Se elimina el metanol a presión reducida, y se recoge el residuo en cloroformo. Se lava éste con hidróxido de sodio al 5%, y luego con agua. Por secado sobre sulfato de magnesio y eliminación del disolvente a presión reducida, se obtiene el producto bruto. La destilación a 108-122^o/0,5 mm, da 13,8 g de m-(propilamino)acetofenona, en forma de un aceite amarillo.

B. 1,2-DIHIDRO-2-OXONICOTINONITRILOS SUSTITUIDOS EN LA POSICION 6.

10 a) 6-[p-(4-metil-1-piperazinil)fenil]]-1,2-dihidro-2-oxo nicotinonitrilo.

A una suspensión agitada de 820 g de metóxido de sodio en 7,5 litros de tetrahidrofurano se añade gota a gota una solución de 918 g de formiato de etilo y 2,7 kg de p-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona en 15 7 litros de tetrahidrofurano mientras que se mantiene la temperatura por debajo de 11^o. Se diluye la mezcla ulteriormente con 4 litros de tetrahidrofurano y se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado resultante de la sal de sodio de p-(4-metil-1-piperazinil)benzoilacetaldehído se recoge por filtración, se lava con tetrahidrofurano, y se seca. Una solución de esta sal de sodio en 12 litros de agua se trata con 20 1050 g de 2-cianoacetamida y con una solución constituida por 130 ml de ácido acético, 300 ml de agua y 230 ml

25 31-2-75.

de piperidina. La solución se agita y se calienta, mientras que se deja que destile el tetrahidrofurano hasta que la temperatura alcanza 92°, y se mantiene a esta temperatura durante 3 horas, después de lo cual se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se acidifica la mezcla a pH 6 con ácido acético, y se neutraliza luego a pH 7,1 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. El precipitado de 6- \square p-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo se recoge por filtración, se lava con agua y se seca; p.f. mayor de 310° (descomposición).

De una manera análoga, se preparan los nitrilos siguientes:

b) 6- \square p-(dimetilamino)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

A partir de una solución de la sal de sodio de p-(dimetilamino)benzoilacetaldehído en 400 ml de agua (preparada a partir de 11,4 g de metóxido de sodio en 100 ml de tetrahidrofurano, y una solución de 29,3 g de p-(dimetilamino)acetofenona \square J. A. C. S. 73, 864 (1951) y 13,3 g de formiato de etilo en 130 ml de tetrahidrofurano), 18,5 g de 2-cianoacetamida y una solución constituida por 2,3 ml de ácido acético, 5,2 ml de agua y 4,0 ml de piperidina, se obtiene 6- \square p-(dimetilamino)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo; p.f.

21-2-75.

A partir de una solución de la sal de sodio de p-(piperidino)benzoilacetaldehído en 300 ml de agua (preparada a partir de 11,4 g de metóxido de sodio en 100 ml de tetrahidrofurano, y una solución de 36,5 g de p-(piperidino)acetofenona y 13,3 g de formiato de etilo en 130 ml de tetrahidrofurano), 18,9 g de 2-cianoacetamida y una solución constituida por 2,3 ml de ácido acético, 5,3 ml de agua y 4,1 ml de piperidina, se obtiene 6-(p-piperidinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

f) 6-(p-morfolinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

A una mezcla agitada de 38,8 g de una dispersión de hidruro de sodio al 57% en aceite mineral y 500 ml de benceno, se añade gota a gota con enfriamiento una solución de 82,1 g de p-(morfolino)acetofenona (Patente Británica 911.342), 45 ml de formiato de etilo y 2 ml de etanol en 300 ml de benceno. Se añaden 400 ml más de benceno, y la suspensión se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas, tratándose a continuación con 1,5 litros de agua fría. La fase acuosa, que contiene la sal de sodio de p-(morfolino)benzoilacetaldehído, se separa y se trata sucesivamente con 28,6 ml de ácido acético, 10 ml de piperidina y 34 g de 2-cianoacetamida. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría y se acidifica con ácido acético a pH 5,0.

31-2-75.

El precipitado resultante de 6-(p-morfolinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo se recoge y se tritura con acetato de etilo; p.f. 272-275° después de dos cristalizaciones en etanol.

5 g) 6- \square p-(4-piperidinopiperidino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

Una mezcla de 10,7 g de 6-(p-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo [J. Med. Chem. 14, 342 (1971)] y 16,8 g de 4-piperidinopiperidina en 140 ml de sulfóxido de dimetilo se agita y se calienta a 95-100° durante 50 horas. Se enfría la mezcla y se diluye con 450 ml de etanol al 95%. El precipitado resultante de 6- \square p-(4-piperidinopiperidino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo se recoge por filtración, se lava con etanol al 95% y se seca; p.f. 288-293° (descomposición).

15 De una manera similar, se preparan los nitrilos siguientes:

h) 6- \square p-(4-ciclohexil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

20 A partir de 11,7 g de 6-(p-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 18,4 g de N-ciclohexilpiperazina en 150 ml de sulfóxido de dimetilo, se obtiene 6- \square p-(4-ciclohexil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo; p.f. 306-312° (descomposición).

21-2-75.

i) 6-[p-(4-bencil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

A partir de 11,7 g de 6-(p-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 19,1 g de N-bencilpiperazina en 150 ml de sulfóxido de dimetilo, se obtiene 6-[p-(4-bencil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo; p.f. 275-286° (descomposición).

j) 6-[p-(4-etil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

A partir de 21,4 g de 6-(p-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 22,8 g de N-etilpiperazina en 200 ml de sulfóxido de dimetilo, se obtiene 6-[p-(4-etil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo; p.f. 283-285° (descomposición).

k) 6-[p-(4-(m-clorofenil)-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

A partir de 12,9 g de 6-(p-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 23,7 g de N-(m-clorofenil)piperazina en 180 ml de sulfóxido de dimetilo, se obtiene 6-[p-(4-(m-clorofenil)-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

l) 6-[p-(4-fenil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

A partir de 12,9 g de 6-(p-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 19,5 g de N-fenilpiperazina en 150 ml de sulfóxido de dimetilo, se obtiene 6-[p-(4-fenil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo; p.f. 275-286° (descomposición).

perazina en 180 ml de sulfóxido de dimetilo, se obtiene 6- $\left[\text{p}-(4\text{-fenil-1-piperazinil})\text{fenil} \right]-1,2\text{-dihidro-2-oxoni}$ cotinonitrilo.

5 m) 6- $\left[\text{p}-\left[\text{4}-(1\text{-pirrolidinil})\text{piperidino} \right]\text{fenil} \right]-1,2\text{-dihidro-2-oxonicotinonitrilo}$.

A partir de 11,7 g de 6-(p-fluorofenil)-
-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 16,7 g de 4-(1-pirro
lidinil)piperidina en 150 ml de sulfóxido de dimetilo,
se obtiene 6- $\left[\text{p}-\left[\text{4}-(1\text{-pirrolidinil})\text{piperidino} \right]\text{fenil} \right]-$
10 -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo; p.f. 318-326 α (des-
composición).

n) 6- $\left[\text{p}-(\text{hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il})\text{fenil} \right]-$
-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

A partir de 12,9 g de 6-(p-fluorofenil)-
15 -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 13,8 g de N-metil-
homopiperazina en 180 ml de sulfóxido de dimetilo, se
obtiene 6- $\left[\text{p}-(\text{hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il})\text{fe}$
nil $\right]-1,2\text{-dihidro-2-oxonicotinonitrilo}$.

20 o) 6- $\left[\text{m}-(4\text{-metil-1-piperazinil})\text{fenil} \right]-1,2\text{-dihidro-2-}$
-oxonicotinonitrilo.

Una suspensión de 5,3 g (0,098 moles) de
métoxido de sodio en 100 ml de éter etílico, bajo nitró
geno, se enfría a 3 α y se trata gota a gota con una so-
lución de 18,4 g (0,084 moles) de m-(4-metil-1-piperazi
25 nil)acetofenona y 6,25 g (0,084 moles) de formiato de

21-2-75.

etilo en 100 ml de éter etílico en tanto que se mantiene la temperatura por debajo de 5°. Una vez que se ha completado la adición, se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Se añaden después 100 ml de agua y se separan las capas. La capa de éter etílico se lava con 75 ml más de agua. El pH de la capa acuosa se ajusta a pH 9 con ácido acético. Se añaden luego 10,6 g (0,126 moles) de cianoacetamida y la solución se calienta a 90° durante 6 horas. Se forma un sólido, que se recoge y se seca. La recristalización en SODM/agua da 14,8 g (60,2%) de 6-m-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo puro, p.f. 264-267° (descomposición), en forma de un sólido amarillo.

p) 6-o-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

A una suspensión agitada de 22,9 g de metóxido de sodio en 500 ml de éter seco se añade gota a gota a 7-10° una solución de 40,3 g de formiato de etilo y 79,3 g de o-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona en 150 ml de éter seco. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 17 horas y se extrae luego tres veces con porciones de 300 ml de agua. El extracto acuoso combinado, que contiene la sal de sodio de o-(4-metil-1-piperazinil)benzoilacetaldehído, se ajusta a pH 9 con ácido acético, se trata con 45,8 g de 2-cianoacetamida

21-2-75.

y se agita y calienta a 90-95º durante seis horas. Se
enfria la mezcla y el precipitado de 6-[o-(4-metil-1-
piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo se
recoge por filtración, se lava con agua y se seca; p.f.
5 202-203º después de cristalización en acetato de etilo.
q) 6-[m-(dietilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotino
nitrilo.

Una suspensión de 10,9 g (0,202 moles)
de metóxido de sodio en 200 ml de éter etílico se en-
10 fría a 3º y se trata gota a gota con una solución de
35,2 g (0,184 moles) de m-(dietilamino)acetofenona y
13,6 g (0,184 moles) de formiato de etilo en 200 ml de
éter etílico, manteniendo la temperatura por debajo de
5º. Una vez que se ha completado la adición, se deja la
15 mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante
una noche.

Se añaden luego 200 ml de agua y se separa
la fase acuosa. Se extrae la fase de éter etílico con
150 ml adicionales de agua, y los extractos acuosos com-
20 binados se llevan a pH 9,2 con ácido acético. Se añade
cianoacetamida (23,2 g, 0,276 moles), y se mantiene la
solución a 90º durante 6 horas. Después de permanecer
en reposo a la temperatura ambiente durante una noche,
se recoge sobre un filtro el piridona-nitrilo bruto.

25 La recrystalización en etanol/SODM da 16 g de 6-[m-

21-2-75.

-(dietilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo puro, p.f. 229-252º.

r) 6-[p-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotinonitrilo.

5 Se pone en suspensión metóxido de sodio al 95,5% (29 g) en 250 ml de tetrahidrofurano, se agita y se enfría. Se disuelven 50 ml de formiato de etilo y 109 g de p-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona en 600 ml de tetrahidrofurano y se añade esta solución lentamente a
10 la suspensión anterior, manteniendo la temperatura aproximadamente a 11ºC. La mezcla se agita durante una noche a la temperatura ambiente y el producto sólido se separa por filtración, se lava con tetrahidrofurano, y posteriormente con éter.

15 El sólido anterior se disuelve inmediatamente en 1 litro de agua, y se añaden luego 12 ml de piperidina, 6,4 ml de ácido acético y 49 g de N-metilcinnacetamida. Se ajusta el pH de 10 a 9,5 con un poco de ácido acético (2 a 3 ml). Se calienta a reflujo la solución durante un total de 3 horas (en dos períodos de
20 1,5 horas, con enfriamiento intermedio). Se enfría la suspensión y se recoge por filtración en forma de un sólido céreo (122 g). Se tritura este sólido utilizando agitación mecánica enérgica con una cuchilla de bordes
25 afilados en 500 ml de cloruro de metileno. La solución

21-2-75.

amarilla se separa por decantación; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se evapora a sequedad, y se disuelve en tetrahidrofurano. El producto semisólido se precipita por dos adiciones sucesivas, cada una de ellas de 1 litro, de éter de petróleo. El semisólido combinado se tritura con 25 ml de tetrahidrofurano, se separa por filtración el sólido amarillo y se seca sobre P_2O_5 (a un vacío elevado, durante una noche), dando 1,69 g. Se recuperan 2,11 g adicionales volviendo a tratar los diversos residuos de cloruro de etileno, se disuelven los 3,79 g totales en 180 ml de etanol/tetrahidrofurano 1:1 y se filtran a través de una almohadilla de coadyuvante de filtración. El producto, 6- \square p-(4-metil-1-piperazinil)-fenil-1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotinonitrilo cristaliza lentamente del filtrado enfriado, obteniéndose un rendimiento de 2,35 g, p.f. 238-242° con descomposición. s) 6- \square -cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

Se pone en suspensión hidruro de sodio, 2,03 g (0,0844 moles) en 200 ml de benceno y se añade a esta suspensión, gota a gota, una solución en 60 ml de benceno, de 10,25 g (0,0422 moles) de 3'-cloro-4'-(4-metil-1-piperazinil)acetofenona y 4 ml de formiato de etilo. Después que se ha añadido la cuarta parte, se añaden unas cuantas gotas de etanol y se eleva la tempera-

25 ..
21-2-75.

tura a 50° para iniciar el desprendimiento de hidrógeno. Se completa la adición a 50° y se continúa la agitación durante una noche a la temperatura ambiente. Se añade agua (100 ml) a la suspensión agitada y se separan las
5 dos capas. Se lava la capa bencénica varias veces con aproximadamente 50 ml de agua cada vez.

Las capas de agua combinadas se ajustan a pH 9-9,1 con ácido acético y piperidina, dando una solución clara. Se introducen 5,3 g de cianoacetamida (50,
10 en exceso) y se calienta a reflujo la mezcla (a 95°) durante una noche. El precipitado de 6-3-cloro-4-(4-metil-
-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo se recoge, se lava con agua y se seca, dando 11,5 g. Se purifica ulteriormente una muestra de 5 g por disolución
15 en ácido acético diluido caliente y precipitación a pH 6-7 por neutralización parcial con álcali N. Se obtienen 4,5 g del producto, demostrándose que éste es puro por cromatografía en capa delgada, $\lambda_{369} E_1^1 = 686$ (metanol).

20 t) 6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

Se ponen en suspensión 11,9 g de metilato de sodio (0,22 moles, 10,5 en exceso) en 100 ml de benceno. Se enfría la suspensión y se añade gota a gota con rapidez (en 20 minutos) una solución previamente preparada de 20 ml de formiato de etilo (0,25 moles, 25,5 en
25

01-2-75.

exceso) y 33 g de m-nitroacetofenona (0,2 moles) en 260 ml de benceno. Se mantiene la temperatura a $82 \pm 2^{\circ}$ por medio de un baño de hielo. Se agita la suspensión durante una noche y se añaden 800 ml de agua a la mezcla de reacción. Se forman dos capas con un sólido en suspensión. Se separa el sólido por filtración, se separan las capas y se añaden al filtrado acuoso 16,8 g de 2-cianoacetamida. La mezcla, ajustada a pH 8,5-9, se calienta a reflujo durante una noche, con lo que el pH desciende a 6,8 y se precipita un sólido de color canela. Se recoge el producto, 6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo, se lava con agua y se seca a 60° a vacío durante 3 horas, obteniéndose un rendimiento de 11,34 g, p.f. 306-308 $^{\circ}$, con descomposición; $355 \text{ m}\mu$, $E_1^1 = 431$ (metanol). Ion molecular $M = 241$.

u) 6-[m-(1-pirrolidinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

Se ponen en suspensión 1,2 g de hidruro de sodio (0,05 moles), con agitación, en 50 ml de benceno y se añade a la suspensión, gota a gota, una solución de 4,7 g de m-(1-pirrolidinil)acetofenona y 5 ml de formiato de etilo en 75 ml de benceno. Después que se ha añadido la cuarta parte de la cantidad total, se añade 1 ml de etanol y se calienta la mezcla de reacción a 40° . Se mantiene esta temperatura hasta que se

21-2-75.

ha añadido la totalidad de los reactivos. Se continúa la agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Después de ello se añade agua (50 ml) y se separan las capas, lavándose la capa de benceno varias veces con
5 agua. Se ajusta la solución acuosa combinada a pH 9-9,1 con ácido acético y se añaden a la solución 3,12 g (50,5 en exceso) de 2-cianoacetamida, calentándose la mezcla a reflujo durante una noche. El sólido precipitado se se para por filtración, se lava con acetonitrilo y etanol
10 caliente y se seca para dar 6- \sqrt{m} -(1-pirrolidinil)fe- nil $\sqrt{1}$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo, sólido amarillo que funde por encima de 290°C; $\lambda = 354$ $E_1^1 = 482$ (meta- nol).

v) 6-(\underline{m} -piperidinilfenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotini-
15 trilo.

Una solución de 10,2 g (0,05 moles) de \underline{m} -piperidinilacetofenona y 7,1 ml (0,075 moles) de for- miato de etilo en 50 ml de éter etílico se añade a una suspensión agitada de 5,4 g (0,1 mol) de metóxido de so
20 dio en 250 ml de éter etílico, manteniéndose la tempera tura por debajo de 5°C. Se continúa la agitación durante una noche a la temperatura ambiente. Se añade agua fría a la mezcla, se separan las capas y se lavan con agua. El extracto acuoso combinado (300 ml) se ajusta a pH
25 9-9,1, se añaden 6,3 g de cianoacetamida y se calienta

21-2-75.

a reflujo la solución durante 4 horas (95°). Se enfría la suspensión y se separa por filtración el producto, se lava con 100 ml de agua y luego con 200 ml de acetonitrilo. Se seca el sólido amarillo brillante, 6-(m-piperidinilfenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo, obteniéndose un rendimiento de 6,92 g; $\lambda = 355$ $E_1^1 = 682$ (metanol).

5 w) 6-[m-(metilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

10 Una suspensión de 3,1 g (0,057 moles, un exceso del 10%) de metóxido de sodio en 60 ml de éter etílico, bajo nitrógeno, se enfría en hielo y se trata gota a gota con una solución de 7,77 g (0,052 moles) de m-(metilamino)acetofenona y 4,25 ml (0,052 moles) de formiato de etilo en 60 ml de éter etílico. Se mantiene el enfriamiento todo el tiempo que dura la adición. Una vez que se ha completado la adición, se interrumpe el enfriamiento y se mantiene la suspensión en agitación a la temperatura ambiente durante una noche.

15 20 Se trata la suspensión con 60 ml de agua y se separan las capas. Se lava la capa de éter etílico con 45 ml adicionales de agua. La fase acuosa combinada se lleva a pH 9,1 con ácido acético y se añaden 6,6 g (0,078 moles) de 2-cianoacetamida. Se mantiene la solución a 90° durante seis horas, y se enfría a conti-

25 21-2-75.

nuación. Se recoge el sólido bruto y se recristaliza en SODM/agua para dar 4,1 g de 6-[m-(metilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo en forma de un sólido amarillo, p.f. 288-290°, con descomposición.

5 x) 6-[m-(propilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo.

Una suspensión de 4,48 g (0,085 moles, un exceso del 10%) de metóxido de sodio en 100 ml de éter etílico se enfría en hielo y se trata gota a gota con una solución de 13,3 g (0,075 moles) de m-(propilamino)-acetofenona y 6,05 ml (0,075 moles) de formiato de etilo en 100 ml de éter etílico, en atmósfera de nitrógeno. Se mantiene el enfriamiento durante todo el tiempo que dura la adición. Una vez que se ha completado ésta, se deja de enfriar y se mantiene la suspensión en agitación a la temperatura ambiente durante una noche.

Se trata la suspensión con 100 ml de agua y se separan las capas. Se lava la capa de éter etílico con 50 ml adicionales de agua. Las capas acuosas combinadas se llevan a pH 9 con ácido acético y se tratan luego con 9,51 g (0,113 moles) de 2-cianoacetamida. Se mantiene la solución a 90° durante 6 horas y se enfría a continuación. Se recoge el producto precipitado bruto y se seca. La recristalización en SODM/agua da 6,1 g de 6-[m-(propilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinoni-

25
21-2-75.

trilo, en forma de un sólido de color pardo-amarillo, p.f. 215-220a, con descomposición.

C. ACIDOS 1,2-DIHI-DRO-2-OXONICOTINICOS SUSTITUIDOS EN LA POSICION 6.

5 a) Acido 6- \square _p-(4-metil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

Una mezcla de 457 g de 6- \square _p-(4-metil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 4570 g de hidróxido de potasio acuoso al 20% se calienta a 105a en un autoclave de acero inoxidable agitado durante 40 horas y se vierte después en una mezcla de 10 1,4 kg de hielo y 1,4 litros de ácido clorhídrico concentrado. El pH de la mezcla resultante se ajusta a pH 6,5 con hidróxido de sodio acuoso al 5% y el precipitado de ácido 6- \square _p-(4-metil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotínico se recoge por filtración, se lava con agua, luego con etanol del 95%, y se seca; p.f. 15 300a (descomposición).

De una manera similar, se preparan los 20 ácidos siguientes por hidrólisis del nitrilo correspondiente con diez veces su peso de hidróxido de potasio acuoso al 20%, seguida por acidificación y ajuste adecuado del pH.

25 b) Acido 6- \square _p-(dimetilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

21-2-75.

- c) Acido 6- \square _m-(dimetilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxoni-
cotínico \square p.f. 275-280g (descomposición), después de
cristalización en sulfóxido de dimetilo acuoso \square .
- 5 d) Acido 6- \square _p-(4-propil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihi-
dro-2-oxonicotínico \square p.f. 268-269g (descomposición) \square .
- e) Acido 6-(p-piperidinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotí-
nico.
- f) Acido 6-(p-morfolinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotíni-
co \square p.f. > 300g (descomposición) \square .
- 10 g) Acido 6- \square _p-(4-piperidinopiperidino)fenil \square -1,2-dihi-
dro-2-oxonicotínico.
- h) Acido 6- \square _p-(4-ciclohexil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-
-dihidro-2-oxonicotínico \square p.f. 300-305g (descomposi-
ción).
- 15 i) Acido 6- \square _p-(4-bencil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihi-
dro-2-oxonicotínico \square p.f. 276-280g (descomposición) \square .
- j) Acido 6- \square _p-(4-etil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-
-2-oxonicotínico \square p.f. 295-296g \square .
- k) Acido 6- \square _p- \square ₄-(m-clorofenil)-1-piperazinil \square fenil \square -
-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.
- 20 l) Acido 6- \square _p-(4-fenil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihi-
dro-2-oxonicotínico.
- m) Acido 6- \square _p- \square ₄-(1-pirrolidinil)piperidino \square fenil \square -
-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.
- 25 n) Acido 6- \square _p-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-
31-2-75.

fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

o) Acido 6-p-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotínico.

p) Acido 6-o-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

5

Una mezcla de 14,7 g de 6-o-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo y 246 ml de hidróxido de sodio acuoso al 17% se agita y se calienta a reflujo durante 43 horas, después de lo cual se filtra en caliente. El filtrado se vierte en una solución de 63 ml de ácido clorhídrico concentrado en 350 ml de agua de hielo. El precipitado resultante de ácido 6-o-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico se recoge por filtración, se lava con agua y se seca; p.f. 214,5-215,5° (descomposición) después de cristalización en tolueno-ciclohexano.

10

15

q) Acido 6-m-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

Se carga un autoclave de acero inoxidable con 14,8 g de 6-m-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-nicotinonitrilo y se añade una solución de 30 g de hidróxido de potasio en 120 ml de agua. La mezcla se calienta a 105° durante 41 horas y luego se vierte sobre hielo y ácido clorhídrico. Se ajusta el pH a 6,4 y se recogen 15,6 g (89%) de clorhidrato del ácido 6-m-(4-

20

25

21-2-75.

-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotínico en forma de un sólido amarillo; p.f. 309-310°, con descomposición.

5 r) Acido 6- \square _m-(dietilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

Se carga un autoclave de acero inoxidable con 15,4 g (0,0577 moles) de 6- \square _m-(dietilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo, y se añade una solución de 30 g de KOH en 120 ml de agua. Se calienta la
10 mezcla a 105° durante 41 horas y se vierte luego sobre hielo más HCl concentrado. Se ajusta el pH a 6,4 y se recoge el producto precipitado. La recristalización en EODM/agua da 15,4 g (93,4%) de ácido 6- \square _m-(dietilamino)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotínico, p.f. 256-258°, con descomposición.

15 s) Acido 6- \square _p-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotínico.

Se calientan 2 g de 6- \square _p-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotinonitrilo
20 durante 40 horas a 105° en 16 ml de agua que contiene 4 g de hidróxido de potasio. La hidrólisis es incompleta. El material recuperado, parcialmente hidrolizado (1,74 g, p.f. 291-293°C), se trata en un recipiente de presión con 4 ml de agua, 12 ml de etilenglicol y 4 g de hidróxido de potasio a 170° durante 38 horas. Se vierte la
25

21-2-75.

mezcla de reacción en 6,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 7 g de hielo. Se filtra la solución ligeramente turbia y se lleva a sequedad el filtrado en un baño de vapor de agua utilizando un evaporador rotatorio a vacío. El residuo se mezcla con 12 ml de agua fría (pH aproximado, 3,3) y se filtra. El filtrado deposita más tarde una cantidad adicional de sólido que se separa también por filtración y se combina para dar un total de 0,58 g de ácido 6-p-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotínico después de secado sobre pentóxido de fósforo a vacío.

t) Acido 6-β-cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

Se calientan 3,3 g de 6-β-cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo bajo presión a 105° en aproximadamente 25 ml de hidróxido de potasio al 20% durante 40 horas. Se filtra la solución acidificada (pH 5-7), se disuelve el precipitado recogido en ácido clorhídrico diluido (concentración inferior al 10%) y se precipita de nuevo llevando a pH 5-7,5 con hidróxido de sodio 1N. El precipitado de ácido 6-β-cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico se recoge y se cristaliza en SOM más tetrahidrofurano/CH₃CN 1:1, dando 1,8 g $\lambda = 329$ m μ , $E_1^1 = 596$ (metanol).

21-2-75.

u) Acido 6-3-bromo-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil7-4
(ó 5)-bromo-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

5 Se disuelven 3,13 g (0,01 mol) de ácido
6-2-(4-metil-1-piperazinil)fenil7-1,2-dihidro-2-oxoni
cotínico en 100 ml de ácido sulfúrico 2N con ayuda de
agitación a la temperatura ambiente. Se añaden 3,2 g de
bromo (1,1 ml, 0,02 moles) a la solución, gota a gota,
haciendo que precipite un sólido. Se agita la suspen-
sión durante 1 hora y se filtra. El precipitado amari-
10 llo fino se lava con etanol y se disuelve en agua por adi-
ción de hidróxido de sodio (pH = 12). La solución básic-
ca se filtra para separar el sólido insoluble y se aci-
difica el filtrado con ácido sulfúrico 2N a pH 5,5-6,0.
Precipita el producto, constituido por el ácido 6-3-
15 -bromo-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil7-4 (ó 5)-bromo-
-1,2-dihidro-2-oxonicotínico, que se recoge por filtra-
ción, se lava con agua y se seca.

v) Acido 6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

20 Se calienta una suspensión de 147 g
(0,608 moles) de 6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonico
tinonitrilo en 3,7 litros de hidróxido de potasio al 5,5
en el baño de vapor de agua durante 46 horas (solución
completa antes de 42 horas). La solución se trata dos
veces en condiciones severas con carbón vegetal, y el
25 filtrado se vierte en aproximadamente 2 kg de hielo que

21-2-75.

contienen 250 ml de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado amarillento se recoge por filtración y se lava dos veces con agua y dos veces con metanol, y por último con éter etílico, dando 69,8 g (60,6%) después de secado a vacío durante 72 horas. El producto, ácido 6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico, se cristaliza ulteriormente en ácido acético glacial con carbón vegetal, se lava con ácido acético y luego con éter etílico, p.f. 303-304º.

5

10

w) Acido 6- $\left[\underline{m} \text{-(1-pirrolidinil)fenil} \right]$ -1,2-dihidro-2-oxo nicotínico.

Se calientan 2,08 g de 6- $\left[\underline{m} \text{-(1-pirrolidinil)fenil} \right]$ -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo a presión a 105º en 20 ml de hidróxido de potasio al 20% durante 40 horas. Se vierte la mezcla de reacción en 6,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 10 g de hielo. El producto, ácido 6- $\left[\underline{m} \text{-(1-pirrolidinil)fenil} \right]$ -1,2-dihidro-2-oxonicotínico, se recoge por filtración, obteniéndose 1,9 g,

15

$\lambda = 326 \text{ m}\mu$, $E_1^1 = 470$ (en tampón de pH 7).

20

x) Acido 6-(m-piperidinilfenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico:

Se disuelve 6-(m-piperidinilfenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo (5,6 g, 20 milimoles) en 300 ml de hidróxido de potasio al 6% en un recipiente de acero inoxidable y se calienta en el baño de vapor de agua

25

21-2-75.

durante todo un fin de semana. Se cambia el sistema de calentamiento por una manta Glascol y se calienta a reflujo la solución (100g) durante 3 horas más. Se vierte la solución en 200 ml de mezcla agua-hielo y se acidifica a aproximadamente pH 3 con ácido clorhídrico. El sólido recogido, ácido 6-(m-piperidinilfenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico, se lava con agua y luego con acetonitrilo (250 ml), dando un rendimiento de 5,35 g de un sólido amarillo claro, $\lambda = 324$, $E_1^1 = 482$ (en tampón de pH 7).

y) Acido 6- \int m-(metilamino)fenil \int -1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

Se carga un autoclave de acero inoxidable con 4,03 g de 6- \int m-(metilamino)fenil \int -1,2-dihidro-2-oxonicotinonitrilo, y se añade una solución de 8,0 g de hidróxido de potasio en 32 ml de agua. Después de mantener a 105g durante 41 horas, se vierte la solución sobre hielo y ácido clorhídrico. Se ajusta el pH a 6,4 con hidróxido de sodio diluido. Después de agitar durante 1 hora, se recogen 4,04 g del ácido bruto. La recristalización en SODM/agua da 3,83 g de ácido 6- \int m-(metilamino)fenil \int -1,2-dihidro-2-oxonicotínico en forma de un sólido amarillo, p.f. 283-284g con descomposición.

z) Acido 6- \int m-(propilamino)fenil \int -1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

Se carga un autoclave de acero inoxidable con 5,92 g de 6- \square _m-(propilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxo nicotinonitrilo, y se añade una solución de 13 g de hidróxido de potasio en 48 ml de agua. Se mantiene la solución a 105 \square durante 40 horas, y se vierte luego sobre hielo y ácido clorhídrico. Se ajusta el pH a 6,3 con hidróxido de sodio diluido y se agita la suspensión durante 1 hora. Se recoge el ácido bruto y se seca. La recristalización en SODM/agua da 3,8 g de ácido 6- \square _m-(propilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotínico en forma de un sólido pardo-amarillento, p.f. 251-54 \square , con descomposición.

D) CLORHIDRATOS DE CLORURO DE 1,2-DIHIDRO-2-OXONICOTINILO SUSTITUIDOS EN LA POSICION 6

a) Clorhidrato de cloruro de 6- \square _p-(4-metil-1-piperazínil)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

Una mezcla de 100 g de ácido 6- \square _p-(4-metil-1-piperazínil)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotínico y 1,0 litro de cloruro de tionilo se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas, y se diluye luego con 1,0 litro de diclorometano. El precipitado resultante de clorhidrato de cloruro de 6- \square _p-(4-metil-1-piperazínil)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo se recoge por filtración, se lava con diclorometano y se seca.

De un modo similar, se preparan los si-

21-2-75.

guientes clorhidratos de cloruro de ácido por reacción del ácido correspondiente con cloruro de tionilo.

b) Clorhidrato de cloruro de 6- \int _p-dimetilamino)fenil \int -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

5 c) Clorhidrato de cloruro de 6- \int _m-dimetilamino)fenil \int -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

d) Clorhidrato de cloruro de 6- \int _p-(4-propil-1-piperazil)fenil \int -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

10 e) Clorhidrato de cloruro de 6-(\int _p-piperidinofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

f) Clorhidrato de cloruro de 6- \int _p-(4-piperidinopiperidino)fenil \int -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

g) Clorhidrato de cloruro de 6- \int _p-(4-ciclohexil-1-piperazil)fenil \int -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

15 h) Clorhidrato de cloruro de 6- \int _p-(4-bencil-1-piperazil)fenil \int -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

i) Clorhidrato de cloruro de 6- \int _p-(4-etil-1-piperazil)fenil \int -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

20 j) Clorhidrato de cloruro de 6- \int _p- \int ₄-(m-clorofenil)-1-piperazil)fenil \int -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

k) Clorhidrato de cloruro de 6- \int _p-(4-fenil-1-piperazil)fenil \int -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

l) Clorhidrato de cloruro de 6- \int _p- \int ₄-(1-pirrolidinil)-piperidino)fenil \int -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

25 m) Clorhidrato de cloruro de 6- \int _p-(hexahidro-4-metil-

21-2-75.

-1H-1,4-diazepin-1-il)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotini-
nilo.

n) Clorhidrato de cloruro de 6-[p-(4-metil-1-piperazi-
nil)fenil]-1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotinilo.

5 o) Clorhidrato de cloruro de 6-[o-(4-pentil-1-piperazi-
nil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

Una mezcla de 3,44 g de ácido 6-[o-(4-me-
til-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotínico fi-
namente dividido y 35 ml de cloruro de tionilo se agita
10 a la temperatura ambiente durante 16 horas y se diluye
luego con 150 ml de diclorometano. La solución resultan-
te se evapora a presión reducida y el precipitado resul-
tante de clorhidrato de cloruro de 6-[o-(4-metil-1-pi-
perazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo se recoge
15 por filtración, se lava con diclorometano y se seca.

p) Clorhidrato de cloruro de 6-[m-(4-metil-1-piperazi-
nil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

Se añade clorhidrato del ácido 6-[m-(4-
-metil-1-piperazinil)fenil]-1,2-dihidro-2-oxonicotínico
20 (1,5 g) a 75 ml de SOCl₂ que contienen 20 gotas de N,N-
-dimetilformamida. El material resultante es parcialmen-
te soluble y al cabo de unos cuantos minutos comienza a
aparecer un sólido nuevo. La suspensión se agita a la tem-
peratura ambiente durante una noche. Se añade luego di-
25 clorometano y el sólido amarillo claro se recoge y se

21-2-75.

lava con diclorometano. Se obtienen 1,44 g de clorhidrato de cloruro de 6- \square _m-(4-metil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

5 q) Clorhidrato de cloruro de 6- \square _m-(dietilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

Una suspensión de 3,0 g (10,48 milimoles) de ácido 6- \square _m-(dietilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotínico en 50 ml de diclorometano se trata, bajo nitrógeno, con 0,85 ml (11,54 milimoles) de cloruro de tioni
10 lo. Se produce inmediatamente la disolución y al cabo de 15 minutos aproximadamente, comienza a aparecer un sólido. Se deja la suspensión en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. El clorhidrato de cloruro de 6- \square _m-(dietilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo sólido se recoge y se lava con diclorometano.
15 Se obtienen 3,28 g del clorhidrato de cloruro de ácido.

r) Clorhidrato de cloruro de 6- \square _p-(4-metil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotinilo.

Se añaden 0,5 g de ácido 6- \square _p-(4-metil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-1-metil-2-oxonicotínico a 5 ml de cloruro de tioni
20 lo. El sólido se disuelve rápidamente con efervescencia y la solución resultante se agita durante 3 horas. El producto se precipita por adición de 10 volúmenes de hexano y el clorhidrato de cloruro de 6- \square _p-(4-metil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-
25

21-2-75.

dihidro-4-metil-2-oxonicotínico sólido se separa por decantación. Se repite varias veces el lavado con hexano por decantación y finalmente, se pone en suspensión el producto en tetrahidrofurano y se utiliza en forma de suspensión en la preparación de los compuestos de esta invención.

5 s) Clorhidrato de cloruro de 6- β -cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

Se añaden 1,73 g de ácido 6- β -cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico (0,005 moles) a 50 ml de cloruro de tionilo, con agitación mecánica. Se agita la mezcla durante una noche (temperatura máxima, aproximadamente 28°C). Se añade un gran volumen de hexano y el producto clorhidrato de cloruro de 6- β -cloro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico se recoge por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo a un vacío elevado. El producto se utiliza inmediatamente en la preparación de compuestos de la invención.

15 20 t) Clorhidrato de cloruro de 6- β -bromo-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico (ó 5)-bromo-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

Se añaden 2,36 g de ácido 6- β -bromo-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico a 25 ml de cloruro de tionilo y la

21-2-75.

mezcla se deja en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. La solución se separa por filtración de unas trazas de sólido y el producto se precipita por adición de hexano (en gran volumen). La goma solidifica al dejarla en reposo, se separa por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo para dar clorhidrato de cloruro de 6- β -bromo-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil-4 (ó 5)-bromo-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

5

u) Cloruro de 6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

10

Se pone en suspensión una muestra de 5 g de ácido 6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico en 100 ml de cloruro de tionilo y se agita a la temperatura ambiente durante una noche. El producto, cloruro de 6-(m-nitrofenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo, se separa cuidadosamente por filtración y se lava con hexano, utilizándose directamente en la preparación de compuestos de la presente invención.

15

v) Clorhidrato de cloruro de 6- β -m-(1-pirrolidinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

20

El ácido 6- β -m-(1-pirrolidinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico (1,9 g) se pone en suspensión en 40 ml de cloruro de tionilo y se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se separan por filtración las trazas de sólido que no se han disuelto y

25

01-2-75.

se diluye el filtrado con 500 ml de hexano. Una goma que se forma al principio se transforma en un sólido de color canela por agitación continuada. El sólido resultante, clorhidrato de cloruro de 6- \sqrt{m} -(1-pirrolidinil)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico, se recoge rápidamente por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo durante una noche a vacío. Los 1,8 g de producto así obtenido se utilizan en la etapa siguiente sin purificación ulterior.

5

10 w) Clorhidrato de cloruro de 6-(\underline{m} -piperidinilfenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

Se añaden 5,22 g de ácido 6-(\underline{m} -piperidinilfenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico (0,0165 moles) a 100 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se agita durante una noche a la temperatura ambiente. El sólido resultante, clorhidrato de cloruro de 6-(\underline{m} -piperidinilfenil)-1,2-dihidro-2-oxonicotínico, se separa por filtración, se lava tres veces con 100 ml de hexano y se seca sobre pentóxido de fósforo a vacío. El producto puede utilizarse directamente en la etapa siguiente.

15

20

x) Clorhidrato de cloruro de 6- \sqrt{m} -(metilamino)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico.

Se añade ácido 6- \sqrt{m} -(metilamino)fenil-1,2-dihidro-2-oxonicotínico (1,0 g) a 10 ml de SOCl_2 que contienen 10 gotas de dimetilformamida. Se produce

25

21-2-75.

la disolución al poco tiempo y al cabo de aproximadamente 15 minutos comienza a aparecer un nuevo sólido. Se diluye la mezcla con cloruro de metileno y el clorhidrato de cloruro de 6- \square _m-(metilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxo nicotinilo se recoge y se lava con cloruro de metileno.

5

y) Clorhidrato de cloruro de 6- \square _m-(propilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

Se añade ácido 6- \square _m-(propilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotínico (1,0 g) a 10 ml de cloruro de tionilo que contienen 10 gotas de dimetilformamida.

10

Se produce la disolución al poco tiempo y al cabo de media hora aparece un nuevo sólido. Se diluye la mezcla con cloruro de metileno y el clorhidrato de cloruro de 6- \square _m-(propilamino)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo se recoge y se lava con cloruro de metileno.

15

z) Clorhidrato de cloruro de 6- \square _o-(4-metil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo.

Una mezcla de 3,44 g de ácido 6- \square _o-(4-metil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotínico finamente dividido y 35 ml de cloruro de tionilo se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas y se diluye luego con 150 ml de diclorometano. La solución resultante se evapora a presión reducida y el precipitado resultante de clorhidrato de cloruro de 6- \square _o-(4-metil-1-piperazinil)fenil \square -1,2-dihidro-2-oxonicotinilo se recoge

25

11-2-75.

por filtración, se lava con diclorometano y se seca.

B. COMPUESTOS INTERMEDIOS DIVERSOS

a) Acido 3- $\left[\left[(5\text{-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il})\text{tio} \right] \text{metil} \right] \text{-7-(D-}\alpha\text{-amino-}\alpha\text{-fenilacetamido)-3-cefam-4-carboxílico.}$

5

Una solución de 10,0 g (0,024 moles) de sal
sódica de cefalotina, 2,01 g (0,024 moles) de bicar-
bonato de sodio y 3,87 g (0,029 moles) de 2-metil-5-
-mercapto-1,3,4-tiadiazol en 250 ml de tampón de fos-
fato (pH 6,4) se calienta a 60° durante 5,5 horas. Se
enfria la solución y se acidifica a pH 2,0, lo que da
lugar a la formación de una goma. La goma se disuelve
en acetona/acetato de etilo y se filtra para separar
algo de material insoluble. La adición de éter, etili-
co al filtrado hace que precipiten 4,75 g del produc-
to, ácido 3- $\left[\left[(5\text{-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il})\text{tio} \right] \text{metil} \right] \text{-7-} \left[(2\text{-tienil})\text{-acetamido} \right] \text{-3-cefam-4-carboxílico,}$
 $\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{25} -44^{\circ}$ (c = 1,0% en metanol). La adición de hexa-
no al filtrado hace que precipiten 1,75 g adicionales
del producto, $\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{25} -36^{\circ}$ (c = 1,0% en metanol).

10

15

20

Se añaden 3,35 g del ácido carboxílico an-
tes producido (7,14 milimoles), 2,9 ml de N,N-dimetil
anilina (22,85 milimoles) y 1,47 ml de dimetildicloro
silano (12,14 milimoles) a cloruro de metileno (100 ml),
y la mezcla se deja en agitación a la temperatura am-

25

biente durante 2,5 horas.

Se enfria la mezcla a -54° y se añaden 1,61 g de pentacloruro de fósforo (7,71 milimoles), después de lo cual se agita la mezcla a -40° durante 2 ho-
5 ras. Después de enfriar de nuevo a -54° y añadir 0,36 ml (2,86 milimoles) de N,N-dimetilanilina seguidos por 14,4 ml (0,192 milimoles) de 1-propanol, la mezcla se agita a -40° durante 2,5 horas. A continuación, se añaden 120 ml de agua y 40 ml de metanol y se ajusta el
10 pH a 3,5 con bicarbonato de amonio. Después de permanecer en un refrigerador durante una noche, se filtra para recoger el ácido 3- $\left[\left(5\text{-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il} \right) \right]$ -
tio $\left[\text{metil} \right]$ -7-amino-3-cefem-4-carboxílico sólido formado (2,1 g).

15 Una suspensión de 1,0 g (2,9 milimoles) del derivado de tiofeno antes preparado en 20 ml de tetrahidrofurano se enfria en hielo y se trata con 0,73 ml (5,8 milimoles) de cloruro de trimetilsililo seguidos por 0,81 ml (5,8 milimoles) de trietilamina. Se deja
20 la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora, y se enfria de nuevo en hielo.

En un matraz separado, se tratan 0,87 g (2,9 milimoles) de la sal de potasio del ácido N- $\left[1\text{-metil-2-(etoxicarbonil)vinil} \right]$ -D- α -aminofenilacético $\left[\text{Ber.} \right]$
25 98, 792 (1965) en 20 ml de tetrahidrofurano con 0,35 g

(2,9 milimoles) de cloruro de pivaloilo en 10 ml de tetrahidrofurano. Se deja la mezcla en agitación a 0° durante 10 minutos.

5 Se combinan las dos mezclas de reacción arriba indicadas, se añaden 0,41 ml (2,9 milimoles) de trietilamina y se deja la mezcla en agitación a 0° durante media hora, y a continuación a la temperatura ambiente durante una noche.

10 Se separa por filtración el material insoluble y se elimina el disolvente a presión reducida. Se toma el residuo en 20 ml de bicarbonato de sodio, al 3% y se ajusta el pH a 2,3 haciendo que se forme una goma, la cual se deja en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtra la mezcla y se extrae el filtrado con éter etílico. Después de ajustar la fase acuosa a pH 5,0, se separa el disolvente a presión reducida. Se toma el residuo en dimetilacetamida y se añade 1,0 ml de 2-etilhexanoato de sodio (al 50% en n-butanol). Después de agitar durante media hora, se filtra la mezcla para separar el material insoluble. Después de la adición de éter etílico/acetato de etilo al filtrado, precipita la sal de sodio del ácido 3-[[[5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]metil]-7-(D- α -amino- α -fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico en forma de un sólido de color canela (650 ml), $[\alpha]_D^{25}$ -28,6° (c = 1,03% en

15

20

25

75% de dimetilformamida/25% de piridina).

b) Acido 3- $\left[\left[(2\text{-pirimidinil})\text{tio} \right] \text{metil} \right]$ -7-(D- α -amino-
- α -fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

5 Se añaden 10,0 g de sal de sodio de la cefalotina (23,9 milimoles), 2,01 g de bicarbonato de sodio (23,9 milimoles) y 3,29 g de 2-mercaptopirimidina (29,3 milimoles) a 250 ml de un tampón de fosfato (pH 6,4), y la mezcla se calienta a 60° durante 5,5 horas. Después de enfriar y ajustar el pH a 3,4 con ácido clorhídrico diluido, precipita el ácido 3- $\left[\left[(2\text{-pirimidinil})\text{tio} \right] \text{metil} \right]$ -7- $\left[(2\text{-tienil})\text{acetamido} \right]$ -3-cefem-4-carboxílico, el cual se recoge y se seca, obteniéndose 8,24 g; $[\alpha]_D^{25}$ -105° (c = 1,02% de 75% de dimetilformamida/25% de piridina).

10

15 Se añaden 7,99 g del compuesto arriba preparado (17,8 milimoles), 7,23 ml de N,N-dimetilanilina (56,99 milimoles) y 3,65 ml de dimetildiclorosilano (30,28 milimoles) a cloruro de metileno (250 ml), y se deja la mezcla en agitación a la temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfría a -54°, se añaden 4,01 g (19,24 milimoles) de pentacloruro de fósforo y se agita la mezcla a -40° durante 2 horas. Se enfría de nuevo la mezcla a -54°, se añaden 0,9 ml (7,12 milimoles) de N,N-dimetilanilina seguidos por
25 3,9 ml (0,48 moles) de propanol y se deja la mezcla en

agitación a -40° durante 2,5 horas. Se añaden luego 200 ml de agua y 70 ml de metanol, y se ajusta el pH a 3,5 con bicarbonato de amonio. Después de permanecer en reposo a 0° durante una noche, se separan por fil-
5 tración 4,74 g de ácido 3- $\left[\left[(2\text{-pirimidinil})\text{tio} \right] \text{me-} \right]$ -7-amino-3-cefem-4-carboxílico, $\left[\alpha \right]_D^{25} -150^{\circ}$
(c = 1,01% en SODM).

Una suspensión de 2,5 g (7,73 milimoles) del compuesto arriba preparado en 60 ml de tetrahidrofurano se enfría en hielo y se trata con 1,95 ml (15,46 mi-
10 limoles) de cloruro de trimetilsililo, seguidos por 2,17 ml (15,46 milimoles) de trietilamina. La mezcla se deja luego en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora y se enfría luego nuevamente en hielo.

15 En un matraz separado, una solución de 2,33 g (7,73 milimoles) de la sal de potasio del ácido R- $\left[\text{I-metil-2-(etoxicarbonil)vinil} \right]$ -D- α -aminofenilacé-
tico, en 50 ml de tetrahidrofurano (se calienta para efectuar la disolución y luego se vuelve a enfriar) se
20 enfría en hielo y se añaden 0,93 g (7,73 milimoles) de cloruro de pivaloilo en 25 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita a 0° durante 10 minutos.

Se combinan las dos soluciones anteriores, se añaden 1,08 ml (7,73 milimoles) de trietilamina, y
25 la nueva solución se deja en agitación a 0° durante me

5 día hora, y luego a la temperatura ambiente durante una
noche. Se separa por filtración el material insoluble
y el filtrado se concentra a presión reducida. Se toma
el residuo en 50 ml de solución de bicarbonato de sodio
al 3% y se ajusta el pH a 2,3 con ácido clorhídrico di-
luido, lo que hace que se separe un sólido gomoso. La
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 ho-
ra. El material insoluble se separa por filtración y el
filtrado se extrae con éter etílico. Se ajusta el pH a
10 5,0 y se separa el agua a presión reducida a la tempe-
ratura ambiente. El residuo se toma en dimetilacetami-
da y se añaden 2,0 ml de 2-etilhexanoato de sodio (al
50% en n-butanol). Después de separar por filtración
algo de material insoluble, la adición de éter etílico/ace-
15 tato de etilo al filtrado hace que precipite la sal de
sodio del ácido 3-[[[2-pirimidinil]tio]metil]-7-(D-
- α -amino- α -fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico. Se
recogen 1,37 g de un sólido de color canela, $[\alpha]_D^{25}$
-60° (c = 1,0% en 75% de dimetilformamida/25% de piri-
20 dina).

25

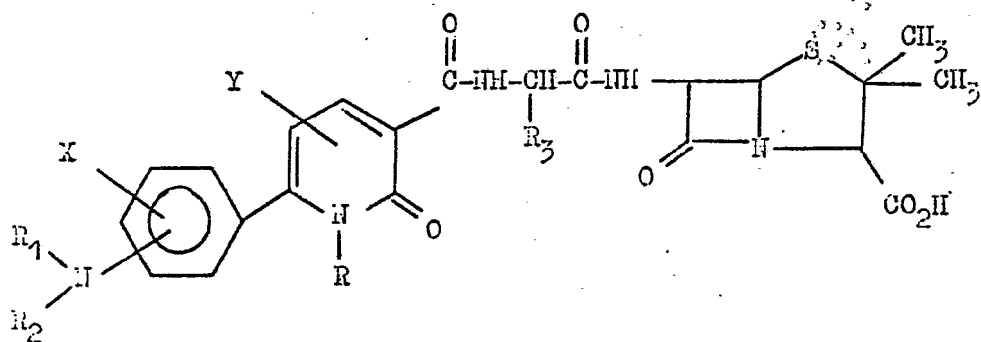
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1a.- Procedimiento para producir compuestos amídicos antibacterianos de la fórmula

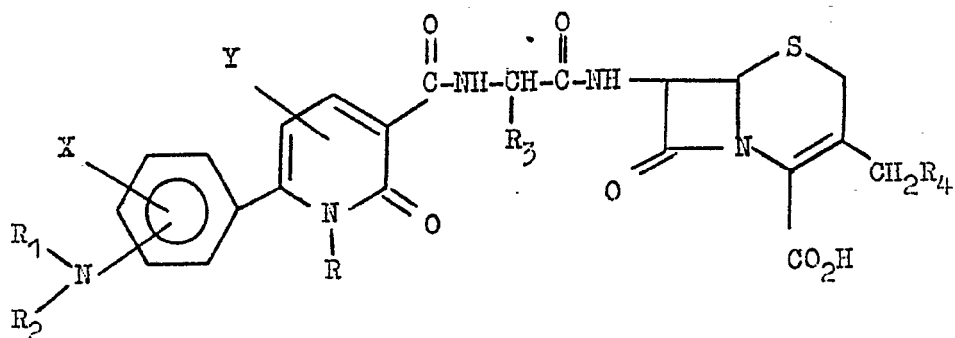
10

15

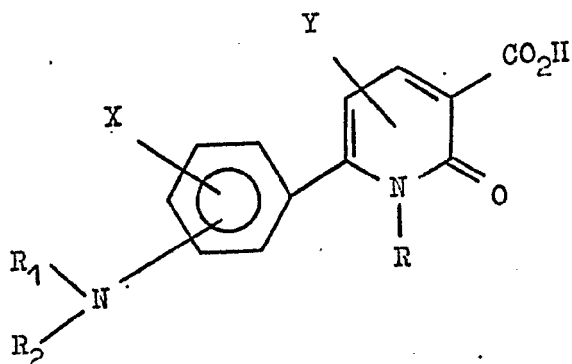


20

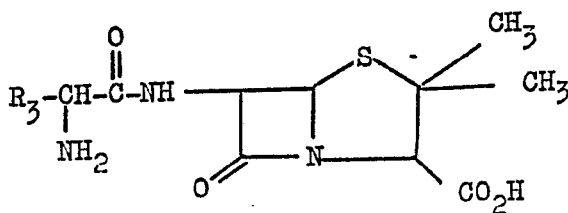
y de la fórmula



y sales de los mismos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



o una sal o un derivado reactivo del mismo se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que R_1R_2N es nitro y el producto obtenido se hace reaccionar con un agente reductor con lo que R_1R_2N se convierte en un grupo amino primario.

5

3ª.- Procedimiento para producir compuestos amidicos antibacterianos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

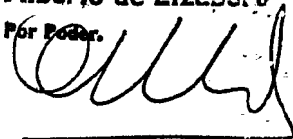
10

Esta Memoria consta de ciento once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 JUN 1976

P.A.

Alberto de Elizaso
Por Poder.



25-5-76
GDS/JAN.

- 111 -