

442057

PATENTE DE INVENCION

sg- 24 50 668.

Int. Cl.:	C07D/A61K
-----------	-----------

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

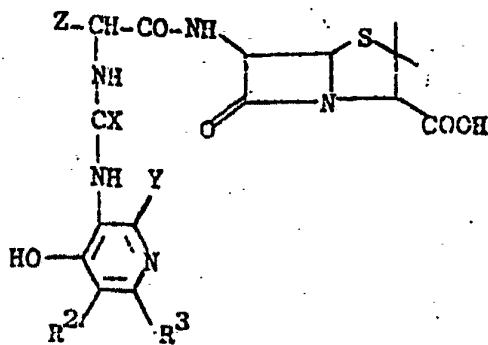
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PENICILINAS.



-----

*Solicitante:* MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG, entidad alemana, residente en  
61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.

-----

La invención se refiere a nuevas penicilinas de  
fórmula general I



donde X significa O ó S, Y significa H ó alquilo, Z significa  $R^1-$   ó ,

5  
10

$R^1$  significa H u OH y  $R^2$  y  $R^3$ , en cada caso, significan H o juntos significan  $-CH=CH-CH=CH-$ , donde un grupo CH puede estar sustituido por N y/o un átomo de hidrógeno por  $R^4$  o dos átomos de hidrógeno por  $R^4$  y  $R^5$ , y  $R^4$  y  $R^5$ , en cada caso significan alquilo, alcoxi, dialquilamino, halógeno, o juntos  $-CH=CH-CH=CH-$ , donde el grupo CH puede estar sustituido por N, poseyendo los grupos alquilo y alcoxi, en cada caso, 1-4 átomos de carbono, así como sus ésteres fácilmente dissociables in vivo y las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos.

15

La invención tenía por cometido hallar nuevos compuestos que se pudiesen emplear para la obtención de medicamentos. Este cometido se solucionó mediante la puesta a disposición de las penicilinas de fórmula I.

20

Se ha descubierto que los compuestos mencionados, con buena compatibilidad, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran, por ejemplo, in vitro e in vivo un buen efecto contra microorganismos perjudiciales, por ejemplo, bacterias gram-positivas y gram-negativas, y se destacan especialmente por un amplio espectro de eficacia. Los compuestos

tienen una eficacia extraordinariamente buena contra todos los microorganismos de las clases pseudomonas, por ejemplo, Pseudomonas aeruginosa y Proteus, por ejemplo, Proteus vulgaris y Proteus mirabilis. Además, se observaron muy buenos efectos, por ejemplo, contra Escherichia coli y contra Klebsiella pneumoniae. Estos efectos se pueden demostrar, por ejemplo, en la forma usual en los cultivos de bacterias in vitro. También presentan efectos contra los gérmenes que son resistentes con respecto a otras penicilinas.

10 La eficacia quimioterapéutica in vivo se determina preferentemente en los ratones. Las comprobaciones farmacocinéticas, por ejemplo, determinaciones de las concentraciones de las sustancias activas en el suero, de las cuales se calcularon los valores de tiempo medio biológicos, se efectuaron, además, convenientemente en perros. También son posibles ensayos en ratas u otros mamíferos, pero, por regla general, no son necesarios.

20 Los compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos en la medicina humana y veterinaria, especialmente para combatir infecciones bacteriales. Además, se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de ulteriores medicamentos.

25 Objeto de la invención son penicilinas de fórmula I, sus ésteres fácilmente dissociables in vivo y las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos.

30 Por lo general, los grupos alquilo y alcoxi en los compuestos de fórmula I poseen 1-4, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono. El alquilo está, por lo tanto, preferentemente por metilo, en segundo lugar por etilo, además por n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo o terc.butilo. Alcoxi significa preferentemente metoxi, en segundo lugar

etoxi, además n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc.butoxi. Dialquilamino está preferentemente por dimetilamino, además, por ejemplo, por metiletilamino, dietilamino, di-n-propilamino, diisopropilamino, di-n-butilamino.  
5 Halógeno es preferentemente Cl, en segundo lugar Br, además F o I.

Los compuestos de fórmula I se pueden subdividir en derivados de la ampicilina (Z = fenilo), de la amoxicilina (Z = p-hidroxifenilo) y de la epicilina (Z = 1,4-ciclohexadienilo). Tienen preferencia las mencionadas en primer lugar; por lo tanto, el resto R<sup>1</sup> significa preferentemente H. El resto X es preferentemente O, el resto Y es preferentemente H. Los restos R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son preferentemente H, además preferentemente juntos -CH=CH-CH=CH-, donde un grupo CH puede estar sustituido por N. Forman, por lo tanto, junto con el anillo de piridina un sistema piridínico, quinolínico, 1,5-, 1,6-, 1,7- ó 1,8-naftiridínico, que preferentemente, aparte del grupo ureido sustituido en la posición 3 y en el grupo hidróxi en la posición 4, no tiene ulteriores sustituyentes. El resto R<sup>4</sup> es preferentemente CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ó Cl; el resto R<sup>5</sup> es preferentemente CH<sub>3</sub> o Cl. En caso de que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos signifiquen -CH=CH-CH=CH- se tendrá un sistema benzo/[f]-quinolínico, benzo/[g]-quinolínico ó benzo/[h]quinolínico. En caso de que estos restos juntos signifiquen un grupo aza-1,3-butadienilo, se dispondrá de un sistema fenantrolínico o de un sistema pirido-naftiridínico; de entre las fenantrolinas tienen preferencia las 1,10-fenantrolinas.

Por lo tanto, son objeto de la invención especialmente aquellos compuestos de fórmula I, donde como mínimo uno de los restos mencionados tenga uno de los significados pre-

ferentes anteriormente indicados. Algunos de los grupos de compuestos preferentes se pueden expresar mediante las siguientes fórmulas parciales Ia a Ii, que corresponden a la fórmula I donde, sin embargo, los restos no designados con más detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, donde, sin embargo

- 5
- en Ia X significa O;
- en Ib Z significa fenilo;
- en Ic Y significa H;
- 10 en Id  $R^2$  y  $R^3$ , en cada caso, significan H o juntos significan  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$  ó  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$  ó  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ;
- en Ie Y significa H y  $R^2$  y  $R^3$ , en cada caso, significan H, o juntos significan  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;
- 15 en If  $R^4$  significa  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  ó Cl,  $R^5$  significa  $\text{CH}_3$  o Cl o  $R^4$  y  $R^5$  juntos significan  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ;
- en Ig X significa O,
- 20 Y significa H,
- Z significa fenilo o p-hidroxifenilo,  $R^2$  y  $R^3$ , en cada caso, significan H, o juntos significan  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , donde un grupo CH puede estar sustituido por N y/o un átomo de hidrógeno por  $R^4$ , y
- 25  $R^4$  significa  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ , Cl ó Br;
- en Ih X significa O,
- Y significa H,
- Z significa fenilo,
- 30  $R^2$  y  $R^3$ , en cada caso, significan H, o juntos sig-

- nifican  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , donde un grupo CH puede estar sustituido por N y/o un átomo de hidrógeno por  $\text{R}^4$ , y
- $\text{R}^4$  significa  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ , Cl ó Br;
- 5 en Ii X significa O,  
Y significa H,  
Z significa fenilo o p-hidroxifenilo y  
 $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , en cada caso, significan H, o juntos significan  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$   
10  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$  ó  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ;
- en Ij X significa O,  
Y,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , en cada caso, significan H y  
Z significa fenilo o p-hidroxifenilo;
- en Ik X significa O,  
15 Y significa H,  
Z significa fenilo o p-hidroxifenilo y  
 $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  juntos significan  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;
- en Il X significa O,  
Y significa H,  
20 Z significa fenilo y  
 $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , en cada caso, significan H, o juntos significan  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$  ó  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ;
- en Im X significa O,  
Y,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , en cada caso, significan H y  
25 Z significa fenilo;
- en In X significa O,  
Y significa H y  
 $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , en cada caso, significan H, o juntos significan  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;
- 30 en Io X significa S

Y significa H y  
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, en cada caso, significan H, o juntos signi-  
fican -CH=CH-CH=CH-;

5 así como los ésteres fácilmente dissociables in vivo, especial-  
mente los ésteres de pivaloiloximetilo, y las sales fisiológi-  
camente compatibles de estos compuestos.

10 Los compuestos de fórmula I poseen varios centros  
de asimetría, entre éstos un átomo de carbono asimétrico en  
el resto fenilo o ciclohexadieniladetilo. Las denominaciones  
"D", "L" y "DL" se refieren a este centro de asimetría. Por  
lo tanto, la fórmula I comprende tanto los "racematos" como  
también las formas ópticamente activas de estos compuestos.  
Tienen preferencia las formas D de los compuestos de fórmula  
I así como Ia a Io derivados de la ampicilina, pivampicilina,  
15 amoxicilina y epicilina.

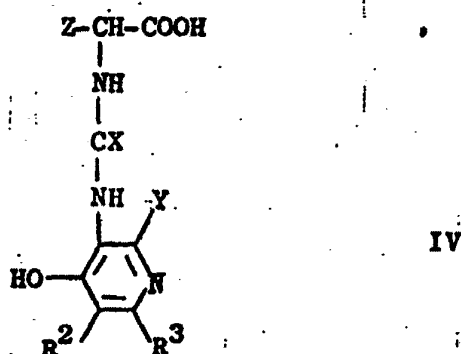
Objeto de la invención es, además, un procedimiento  
para la obtención de las penicilinas de fórmula I,  
caracterizado porque una penicilina de fórmula general II



20 donde Z tiene el significado arriba indicado, o un derivado  
funcional de un compuesto de éstos, se hace reaccionar con un  
compuesto de fórmula general III



5 donde W significa -NH-COOH o -NCS, e Y, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado arriba indicado, o con un derivado funcional de un compuesto de éstos, o porque ácido 6-aminopenicilánico, o uno de sus derivados funcionales, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general IV



10 donde X, Y, Z, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado arriba indicado, o un derivado funcional de un compuesto de estos, o porque un compuesto, por lo demás, correspondiente a la fórmula J, donde  
15 sin embargo, como mínimo un grupo funcional se encuentra en forma funcionalmente modificada, se trata con un agente solvolyzante o hidrogenolizante y, porque, en caso dado, un ácido carboxílico de fórmula I obtenido se transforma por tratamiento con un agente esterificante en uno de sus ésteres fácilmente disociable in vivo, y/o un compuesto obtenido de fórmula I se transforma por tratamiento con un ácido o base en una de sus sales fisiológicamente compatibles.

20 La obtención de los compuestos de fórmula I (X = O) por reacción de los compuestos de partida II y III (W = -NH-COOH) (o de sus derivados funcionales) es nuevo; hasta ahora no se conocía por la literatura una síntesis de las úreas de los correspondientes compuestos amino y derivados de ácido

carbamínico del tipo III. Por lo demás, la obtención de los compuestos de fórmula I se efectúa según métodos conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras standard Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), especialmente, sin embargo, en la literatura para la síntesis de penicilinas, y esto bajo las condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas.

Todos los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I se pueden, en caso deseado, formar también in situ, y esto sin aislarlos de la mezcla de reacción, sino haciéndolos reaccionar inmediatamente a los compuestos de fórmula I. Esto vale especialmente para los ácidos carbamínicos inestables y sus derivados.

Como ésteres fácilmente disociables in vivo de las penicilinas de fórmula I son adecuados los ésteres fácilmente disociables in vivo de las penicilinas usuales conocidas por la literatura de las penicilinas. Tienen preferencia el éster aciloximetílico, especialmente el éster alcanoiloximetílico, donde el grupo alcanoil tiene hasta 6 átomos de carbono, preferentemente el éster pivaloiloximetílico.

En la obtención de las penicilinas de fórmula I entran en consideración como derivados de los productos de partida II, III, ácido 6-aminopenicilánico (APS) y IV, en primer lugar los derivados reactivos. Los ácidos penicilánicos II y APS se pueden emplear también en la reacción en forma de sus ésteres fácilmente disociables in vivo. Los ácidos carboxílicos II, APS y IV se pueden emplear, por ejemplo, en forma de sus sales, por ejemplo, en forma de sus sales sódicas, potásicas o trietilamínicas, o en forma de sus ésteres fácilmente

te dissociables, por ejemplo, de sus ésteres trialquilsilílicos (donde el grupo alquilo posee preferentemente hasta 4 átomos de carbono). Además, los derivados de amino II y APS se pueden emplear en forma de sus derivados N-trialquilsilílicos (donde el grupo alquilo posee preferentemente hasta 4 átomos de carbono), los ácidos carbamínicos III ( $W = -NH-COOH$ ) preferentemente en forma de sus "lactonas" (2,3-dihidrooxazolo- $\sqrt{4,5-c}$ piridin-2-onas).

Como derivados funcionales de los ácidos de fórmula IV son especialmente adecuados los haluros, preferentemente los cloruros o bromuros, los anhídridos y los anhídridos mixtos, así como las azidas y los ésteres activados, por ejemplo, el éster de p-nitrofenilo, el tioéster de p-nitrofenilo o el éster de cianmetilo. Como anhídridos mixtos de los ácidos de fórmula IV son adecuados, por ejemplo, por una parte, aquellos con ácidos alifáticos inferiores, especialmente con ácido acético y ácidos acéticos sustituidos, por ejemplo, con ácido pivalínico y, por otra parte, los anhídridos con semiésteres de ácido carbónico, tal y como se obtienen, por ejemplo, por reacción de ácidos de fórmula IV con cloroformatos de bencilo, de p-nitrobencilo, de isobutilo, de etilo o de alilo.

Los productos de partida de fórmula II (ampicilina, amoxicilina y epicilina, así como sus ésteres fácilmente dissociables in vivo tales como pivampicilina y los racematos e isómeros ópticamente correspondientes) ya son conocidos. Los productos de partida de fórmula III y sus derivados, especialmente sus "lactonas", más arriba definidas con detalle, no han sido descritas hasta ahora en la literatura. Las "lactonas" se obtienen fácilmente por reacción de las correspondientes 3-amino-4-hidroxi-piridinas, 3-amino-4-hidroxi-quinolinas,

3-amino-4-hidroxi-naftiridinas o las benzoquinolinas, fenantro  
linas o piridonaftiridinas correspondientemente sustituidas  
con fosgeno en piridina. Los isotiocianatos de fórmula III  
(W = -NCS) se obtienen en forma análoga con tiofosfeno.

5 Los compuestos de fórmula IV se pueden obtener por  
reacción de los compuestos de fórmula III o de sus "lactonas"  
con ácido  $\alpha$ -amino-fenilacético, ácido  $\alpha$ -amino-p-hidroxi-fenil  
acético ó ácido  $\alpha$ -amino-1,4-ciclohexadienilacético. En forma  
análoga se obtienen los productos de partida para la solvólisis  
10 o hidrogenólisis de la presente invención, donde sin embargo,  
existen grupos funcionales adicionales en la molécula.

Los compuestos de fórmula I se obtienen preferente-  
mente por reacción de los compuestos de fórmulas II y III o  
de sus derivados funcionales. Esta reacción se efectúa conve-  
nientemente en presencia de, como mínimo, un disolvente inerte  
15 a temperaturas entre unos  $-20$  y unos  $+35^{\circ}$ , preferentemente  
entre  $0$  y  $25^{\circ}$ . Como disolventes inertes son adecuados los hi-  
drocarburos, preferentemente clorados, especialmente dicloro-  
metano, pero también cloroformo, 1,2-dicloroetano, tricloroeti-  
20 leno, tetraclorometano; además, los éteres, tales como tetra-  
hidrofurano o dioxano, las cetonas, tal como acetona, las ami-  
das, tal como dimetilformamida (DMF), los sulfóxidos, tales  
como sulfóxido dimetílico, los nitrilos, tal como acetonitri-  
lo. En caso de que los productos de partida de fórmula II se  
25 empleen en forma de sus sales es conveniente producir la sal  
in situ con la base correspondiente, por ejemplo, trietilami-  
na, piridina o lejía sódica acuosa. En este caso puede servir  
un exceso de la base también como disolvente.

Los compuestos de fórmula I se obtienen, además,  
30 por reacción de APS (o de sus sales o ésteres) con los ácidos  
de fórmula IV (o con sus derivados funcionales). Esta reac-  
ción se efectúa convenientemente, asimismo, en presencia de uno

de los disolventes inertes mencionados en el margen de temperaturas indicado. En caso de emplearse una sal del APS puede servir también aquí como disolvente un exceso de la base que sirve para la formación de esta sal, tal como trietilamina, piridina o lejía sódica acuosa.

También es posible hacer reaccionar un APS o (preferentemente) un éster fácilmente dissociable in vivo del APS con un ácido de fórmula IV en presencia de un agente disociador de agua, por ejemplo, de una carbodiimida, tal como dicitclohexilcarbodiimida, a un compuesto de fórmula I o (preferentemente) a un éster fácilmente dissociable in vivo de I, convenientemente en presencia de, como mínimo, uno de los disolventes inertes mencionados dentro del margen de temperaturas indicado.

Las penicilinas de fórmula I se obtienen, además, tratando un compuesto, por lo demás correspondiente a la fórmula I, pero donde como mínimo un grupo funcional está presente en forma funcionalmente modificada, con un agente solvolizante o hidrogenolizante.

Grupos funcionalmente modificados, solvolítica, preferentemente hidrolíticamente dissociables, son, por ejemplo, los ésteres fácilmente dissociables, por ejemplo, los ésteres de trimetilsililo de los compuestos de fórmula I. La solvolisis se efectúa convenientemente bajo condiciones muy benignas para no poner en peligro los demás grupos solvolíticamente dissociables que se encuentran en la molécula. Por regla general, se trabaja en medio acuoso o parcialmente acuoso a valores pH entre 3 y 10 y a temperaturas entre 0 y 30, preferentemente 15 y 30°. Los ésteres de trimetilsililo mencionados se pueden disociar, por ejemplo, ya con agua o con un alcohol

tal como metanol o etanol, a temperatura ambiente.

Los derivados hidrogenolíticamente dissociables de los compuestos de fórmula I son, por ejemplo, los bencilésteres o los benciléteres. Una disociación hidrogenolítica se logra, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal pesado, preferentemente de un catalizador de metal pesado, tal como platino o paladio a temperaturas entre unos 0 y 30°, preferentemente a temperatura ambiente, y a presiones entre 1 y 100 atmósferas, preferentemente entre 1 y 5 atmósferas, en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un alcohol, tal como metanol o etanol, de un éter, tal como tetrahidrofurano o dioxano o de un ácido carboxílico, tal como ácido acético. Los tiempos de reacción se encuentran preferentemente entre 10 minutos y 2 horas.

Un ácido carboxílico de fórmula I obtenido se puede, si se desea, transformar por reacción con un agente esterificador en uno de sus ésteres fácilmente dissociables in vivo. Por ejemplo, es posible transformar una sal, por ejemplo, una sal trietilamínica de un ácido carboxílico de fórmula I con un haluro aciloximetílico (donde el grupo acilo puede poseer hasta 6 átomos de carbono), por ejemplo, con cloruro pivaloiloximetílico, en el correspondiente éster de aciloximetílico. Esta esterificación se logra convenientemente en presencia de uno o de varios disolventes inertes a temperaturas entre unos 0 y 30°, preferentemente a temperatura ambiente. Especialmente adecuado es el empleo de una mezcla de un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, y DMF.

Un compuesto de fórmula I obtenido se puede transformar, además, por tratamiento con un ácido en la correspon-

diente sal de adición de ácido. Para ello son preferentemente adecuados los ácidos fuertes que suministran sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo, los ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos fuertes, tales como el ácido fórmico, ácido metano-, etano-, benceno-, p-tolueno- ó 2-hidroxi-etanosulfónico.

Los ácidos de fórmula I obtenidos se pueden transformar, además, mediante tratamiento con una base en las correspondientes sales metálicas o bien amónicas. Las sales sódicas y potásicas de las nuevas penicilinas se obtienen, por ejemplo, disolviendo la penicilina de fórmula I en la cantidad calculada de lejía sódica o potásica y evaporando a continuación la solución. Las sales con bases orgánicas tales como dietilamina, trietilamina, dietanolamina, trietanolamina, N-etil-dietanolamina, pirrolidina, piperidina, N-etil-piperidina, 1-(2-hidroxi-etil)-piperidina, morfolina, procaína, bencilamina, dibencilamina, 1-fenilpropil-2-amina, se obtienen, por ejemplo, por reacción con las aminas correspondientes en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano. Las sales de metal alcalino de las penicilinas de fórmula I se obtienen además, mezclando una solución alcohólica, preferentemente metanólica de las penicilinas con una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal potásica) del ácido dietilacético y precipitando la sal deseada mediante adición de un disolvente orgánico, tal como éter.

Los compuestos de fórmula I, así como sus ésteres fácilmente dissociables in vivo y las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos.

dos como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración los materiales orgánicos o inorgánicos que sean adecuados para la aplicación enteral, parenteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, carbohidratos, tales como lactosa o fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colesteraína. Para la aplicación enteral sirven especialmente las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos, gotas o supositorios, para la aplicación parenteral las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, además, las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Los nuevos compuestos se pueden también liofilizar y los liofilizados obtenidos emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Estos preparados pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, tales como lubricantes, agentes de conservación, de estabilización y/o de humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes. Los preparados pueden contener, si se desea, también ulteriores sustancias activas, por ejemplo, ulteriores antibióticos (tales como fenoximetilpenicilina, cloxacilina; antibióticos de aminoglicósido, tales como gentamicina, tobramicina o ampicacina) para ampliar el espectro de eficacia, antiflogísticos, antimicóticos y/o vitaminas. Las soluciones aplicadas intramuscularmente se pueden administrar, por ejemplo, junto con analgésicos.

Los nuevos compuestos se aplican, por regla general, en analogía a las sustancias activas conocidas ampicilina,

carbenicilina o pivampicilina, preferentemente en dosificaciones entre unos 10 y 5000, especialmente entre 100 y 1000 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre 0,2 y 100 mg/kg de peso corporal.

5 La dosis especial para cada paciente determinado depende, sin embargo, de los más distintos factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos especiales empleados, de la edad, del peso corporal, del estado general de salud, del sexo, de los alimentos, del momento o vía de administración, de la velocidad de segregación, de la combinación de medicamentos y  
10 de la gravedad de la enfermedad en cada caso, para la cual vale la terapia. Se da preferencia a la aplicación parenteral.

Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos siguientes es especialmente adecuado para la  
15 obtención de preparados farmacéuticos.

En los ejemplos siguientes se indican los espectros infrarrojo ("IR") en KBr. Los valores  $R_f$  se determinaron en gel de sílice con dioxano-agua 85:15; las manchas se vuelven  
20 claras al pulverizar con plateato iódico. DMF = dimetilformamida, DMSO = sulfóxido dimetílico. Los compuestos con grupo COOH libre se obtienen, por regla general, en forma hidratada en la mayoría de los casos como dihidratos, más raramente como trihidratos.

#### Ejemplo 1

25 a) 3,5 g de ampicilina ( $R_f$  0,35) se disuelven en 50 cc de diclorometano y 10 cc de trietilamina y a continuación se agregan 1,13 g de 2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona en bruto (obtenible por reacción de 3-amino-4-hidroxi-piridina con fosgeno en piridina). La mezcla se agita durante 1 hora

a 20° y después se extrae con 65 cc de agua. Se lava varias veces con diclorometano y se agrega ácido clorhídrico diluido hasta un pH 2. La D-*α*-(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-bencilpenicilina en bruto precipitada (ácido 3,3-dimetil-6- $\sqrt{1,4,6}$ -triaz-2,5-dioxo-3-fenil-6-(4-hidroxi-3-piridil)-hexil-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo $\sqrt{3,2,0}$ -heptan-2-carboxílico) se separa por succión y se seca al aire. IR 3350, 3000, 1785, 1738 y 1678  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,38.

En forma análoga se obtiene con 2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona (obtenible de 3-amino-4-hidroxi-quinolina y fosgeno)

- 4-metil-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 4-n-butil-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 9-metil-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 15 9-etil-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 9-metoxi-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 9-etoxi-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 9-cloro-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 9-bromo-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 20 8-metil-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 8-etil-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 8-metoxi-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 8-etoxi-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 8-cloro-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 25 8-bromo-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 8-dimetilamino-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 8-dietilamino-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 7-metil-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 7-etil-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona
- 30 7-isobutil-2,3-dihidro-oxazolo $\sqrt{4,5-c}$ quinolin-2-ona

- 7-metoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
7-etoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
7-flúor-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
7-cloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
5 7-bromo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
7-iodo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
6-metoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
10 6-etoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
6-cloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
6-bromo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
7,8-dimetil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
7,8-dicloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
15 7-cloro-8-metil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]quinolin-2-ona  
2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,5-naftiridin-2-ona (obtenible de  
3-amino-4-hidroxi-1,5-naftiridina y fosgeno)  
6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,5-naftiridin-2-ona  
6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,5-naftiridin-2-ona  
20 6-metoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,5-naftiridin-2-ona  
6-etoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,5-naftiridin-2-ona  
2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,6-naftiridin-2-ona  
6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,6-naftiridin-2-ona  
6-metoxi-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,6-naftiridin-2-ona  
25 6-cloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,6-naftiridin-2-ona  
6-bromo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,6-naftiridin-2-ona  
2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,7-naftiridin-2-ona  
6-cloro-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,7-naftiridin-2-ona  
6-bromo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,7-naftiridin-2-ona  
30 2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,8-naftiridin-2-ona  
7-metil-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,8-naftiridin-2-ona

2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-benzo[a]quinolin-2-ona

2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]-1,10-fenantrolin-2-ona

por reacción con ampicilina los compuestos siguientes:

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,

5 IR: 3350, 3000, 1780, 1738 y 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$ : 0,52

D- $\alpha$ -(2-metil-4-hidroxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,

IR: 3300, 2990, 1778, 1730, 1655  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,44

D- $\alpha$ -(2-n-butil-4-hidroxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-metil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina

10 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-etil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-metoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-etoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina.

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-cloro-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-bromo-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina

15 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-metil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,

IR: 3400, 2980; 1765, 1725, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,52

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-etil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-metoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-etoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina

20 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,

IR: 3300, 2950, 1779, 1722, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,55

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-bromo-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,

IR: 3300, 2980, 1780, 1735, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,57

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-dimetilamino-3-quinolil-3-ureido)-bencilpeni-  
25 cilina

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-dietilamino-3-quinolil-3-ureido)-bencilpeni-  
cilina

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,

IR: 3300, 3000, 1780, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,50

30 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-etil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,

- IR: 3300, 2980, 1778, 1740, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,55  
D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-isobutil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina
- 5 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-metoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,  
IR: 3350, 3020, 1782, 1730, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,52  
D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-etoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,  
IR: 3300, 2970, 1776, 1728, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,53  
D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,  
IR: 3270, 2960, 1775, 1721, 1658  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,54
- 10 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-bromo-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-iodo-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-metil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-etil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-metoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina
- 15 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-etoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-n-butoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-cloro-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,  
IR: 3320, 2990, 1774, 1722, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,57  
D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-bromo-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina
- 20 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6,7-dimetil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,  
IR: 3320, 2980, 1750, 1720, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,53  
D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6,7-dicloro-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,  
IR: 3350, 2980, 1770, 1718, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,56  
D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-metil-7-cloro-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina,  
IR: 3400, 2970, 1785, 1735, 1665  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,56
- 25 D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina,  
IR: 3300, 2980, 1777, 1725, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,60 (en dioxano-  
agua 70:30)
- 30 D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-metil-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina

- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-etil-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- 5 D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-etoxi-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-propoxi-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina,  
10 IR: 3330, 2970, 1780, 1724, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,43
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-metil-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- 15 D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-cloro-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-bromo-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,7-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina,  
20 IR: 3350, 2960, 1775, 1730, 1658  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,45
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-cloro-3-(1,7-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-bromo-3-(1,7-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- 25 D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,8-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina,  
IR: 3300, 2950, 1780, 1728, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,48
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-7-metil-3-(1,8-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(benzo[g]quinolil)-3-ureido]-bencilpenicilina  
30

D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,10-fenantrolil)-3-ureido]-bencilpenicilina, IR: 3320, 2960, 1775, 1725, 1663  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,50.

5 b) 1 g de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-bencilpenicilina se disuelven en 5 cc de diclorometano y 5 cc de trietilamina, se evapora a 20-25 $^{\circ}$  y se obtiene la correspondiente sal trietilamínica.

### Ejemplo 2

10 5 g de hidrocioruro de pivampicilina ( $R_f$  0,72) se disuelven en una mezcla de 100 cc de diclorometano y 3 cc de trietilamina y se agrega una solución de 1,72 g de 2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona en 40 cc de DMF y 40 cc de DMSO. Después de agitar durante una hora a 20 $^{\circ}$  se filtra, la solución se lava con ácido clorhídrico muy diluido (pH 2-3) y se seca sobre sulfato sódico. Después de filtrar y evaporar se obtiene el éster pivaloiloximetílico de la D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-bencilpenicilina, p.f. 161-164 $^{\circ}$ ;  
15 IR: 3280, 3000, 1785, 1760 y 1675  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$ : 0,66.

20 En forma análoga se obtiene del hidrocioruro de pivampicilina y los correspondientes carbamatos cíclicos mencionados en el ejemplo 1:

Ester de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina, IR: 3300, 2980, 1784, 1760, 1662  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,77

25 éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(2-metil-4-hidroxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina, IR: 3300, 2980, 1780, 1760 y 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,74

éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-metil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina

éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-etil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina

- lil-3-ureido)-bencilpenicilina  
éster de pivaloiloimetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-metoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
éster de pivaloiloimetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-etoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
5 éster de pivaloiloimetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-cloro-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
éster de pivaloiloimetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-bromo-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
10 éster de pivaloiloimetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-metil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina, IR: 3300, 2980, 1780, 1760, 1662  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,80  
éster de pivaloiloimetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-etil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
15 éster de pivaloiloimetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-metoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
éster de pivaloiloimetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-etoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
éster de pivaloiloimetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
20 éster de pivaloiloimetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-bromo-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina, IR: 3330, 3005, 1780, 1760, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,79  
éster de pivaloiloimetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-dimetilamino-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina  
25 éster de pivaloiloimetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina, IR: 3380, 3000, 1788, 1763, 1682  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,77  
éster de pivaloiloimetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-etil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina, IR: 3300, 2980, 1785, 1760, 1678  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,80.  
30 éster de pivaloiloimetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-metoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina

- lil-3-ureido)-bencilpenicilina, IR: 3350, 3020, 1790, 1762, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,78
- éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-etoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina, IR: 3300, 2970, 1780, 1756, 1680  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,78
- 5 éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina, IR: 3280, 2970, 1782, 1756, 1666  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,79
- éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-bromo-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina
- 10 éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-metil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina
- éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-etil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina
- 15 éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-metoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina
- éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-etoxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina
- éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-cloro-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina, IR: 3310, 2980, 1782, 1761, 1672  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,82
- 20 éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-bromo-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina
- éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6,7-dimetil-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina, IR: 3300, 2990, 1780, 1762, 1663  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,80
- 25 éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6,7-dicloro-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina, IR: 3320, 2990, 1775, 1765, 1650  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,83
- 30 éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-metil-7-cloro-

- 3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina, IR: 3310, 2990, 1780, 1762, 1665  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,83
- éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina, IR: 3350, 2960, 1780, 1760, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,64
- 5 éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-metil-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-etil-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- 10 éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-etoxi-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina, IR: 3300, 2990, 1770, 1760, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,66 (en dioxano-agua 70:30)
- 15 éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-metil-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- 20 éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-cloro-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-bromo-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- 25 éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,7-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina, IR: 3320, 2990, 1780, 1758, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,71
- éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-cloro-3-(1,7-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina
- 30 éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-bromo-3-(1,7-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina

éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,8-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina, IR: 3300, 2980, 1780, 1760, 1665  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,75

5 éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-7-metil-3-(1,8-naftiridil)-3-ureido]-bencilpenicilina

éster de pivaloiloximetilo de D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,10-fenantrolil)-3-ureido]-bencilpenicilina, IR: 3330, 2990, 1782, 1760, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,77.

Ejemplo 3

10 Análogo al ejemplo 1 se obtiene de amoxicilina y 2,3-dihidro-oxazol[4,5-c]piridin-2-ona la D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina. Sal potásica, IR: 3270, 3000, 1770, 1665, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,41.

15 En forma análoga se obtiene de amoxicilina y los correspondientes carbamatos cíclicos mencionados en el ejemplo 1:

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina, IR: 3300, 2980, 1770, 1722, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,54

20 D- $\alpha$ -(2-metil-4-hidroxi-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina, IR: 3280, 2980, 1762, 1730, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,41

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-metil-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-etil-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina

25 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-metoxi-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-etoxi-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina

30 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-cloro-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina

- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-bromo-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-metil-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina, IR: 3300, 2990, 1775, 1720, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,53
- 5 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-etil-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-metoksi-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
- 10 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-etoksi-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
- L- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina, IR: 3300, 2970, 1774, 1722, 1658  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,52
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-bromo-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina, IR: 3300, 2990, 1776, 1725, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,55
- 15 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-dimetilamino-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina, IR: 3330, 3000, 1776, 1725, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,54
- L- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-etil-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina, IR: 3300, 2980, 1780, 1732, 1658  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,56
- 20 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-metoksi-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina, IR: 3340, 3020, 1785, 1730, 1665  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,51
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-etoksi-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina, IR: 3300, 2960, 1777, 1725, 1658  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,52
- 25 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina, IR: 3280, 2980, 1776, 1725, 1655  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,56
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-bromo-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-metil-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina
- 30

- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-etil-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi**ben**cilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-metoxi-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi**ben**cilpenicilina
- 5 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-etoxi-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi**ben**cilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-cloro-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi**ben**cilpenicilina, IR: 3320, 2980, 1772, 1722; 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,55
- 10 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-bromo-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi**ben**cilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6,7-dimetil-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi**ben**cilpenicilina, IR: 3300, 2990, 1770, 1720, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,52
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6,7-dicloro-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi**ben**cilpenicilina, IR: 3320, 2980, 1778, 1722, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,56
- 15 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-metil-7-cloro-3-quinolil-3-ureido)-p-hidroxi**ben**cilpenicilina, IR: 3380, 2980, 1775, 1722, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,56
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-p-hidroxi**ben**cilpenicilina, IR: 3290, 2960, 1775, 1723, 1655  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,64
- 20 (en dioxano-agua 70:30)
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-metil-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-p-hidroxi**ben**cilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-etil-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-p-hidroxi**ben**cilpenicilina
- 25 D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-p-hidroxi**ben**cilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-etoxi-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido]-p-hidroxi**ben**cilpenicilina
- 30 D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-p-hidroxi**ben**cilpenicilina, IR: 3270, 2960, 1765, 1730, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,66 (en dioxano-agua 70:30)

- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-metil-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-p-hidroxi  
bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-p-hidro-  
xibencilpenicilina
- 5 D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-cloro-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-p-hidroxi  
bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-bromo-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido]-p-hidroxi  
bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,7-naftiridil)-3-ureido]-p-hidroxi**ben**cilpe  
10 nicilina, IR: 3300, 2970, 1780, 1740, 1663  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,44
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-cloro-3-(1,7-naftiridil)-3-ureido]-p-hidroxi  
bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-8-bromo-3-(1,7-naftiridil)-3-ureido]-p-hidroxi  
bencilpenicilina
- 15 D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,8-naftiridil)-3-ureido]-p-hidroxi**ben**cilpe  
nicilina, IR: 3300, 2950, 1768, 1735, 1658  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,46
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-7-metil-3-(1,8-naftiridil)-3-ureido]-p-hidroxi  
bencilpenicilina
- D- $\alpha$ -[4-hidroxi-3-(1,10-fenantrolil)-3-ureido]-p-hidroxi**ben**cil  
20 penicilina, IR: 3330, 2980, 1780, 1735, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,44.

Ejemplo 4

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de epicilina y 2,3-  
dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona la D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piri-  
25 didil-3-ureido)-1,4-ciclohexadienilmetilpenicilina, IR: 3360,  
2990, 1780, 1725, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,37.

En forma análoga se obtiene de epicilina y de los  
correspondientes carbamatos cíclicos mencionados en el ejem-  
plo 1:

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadienilmetil-  
30 penicilina, IR: 3320, 2970, 1780, 1740, 1665  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,54

- D- $\alpha$ -(2-metil-4-hidroxi-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina, IR: 3300, 2960, 1780, 1725, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 $R_f$  0,45
- 5 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-metil-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-etil-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-metoxi-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- 10 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-etoxi-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-cloro-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- 15 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-5-bromo-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-metil-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina, IR: 3300, 2970, 1780, 1725, 1658  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 $R_f$  0,56
- 20 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-etil-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-metoxi-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-etoxi-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- 25 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-cloro-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina, IR: 3300, 2980, 1780, 1725, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 $R_f$  0,56
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-bromo-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- 30 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-dimetilamino-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclo-

- hexauienilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-metil-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- 5 D- $\alpha$ -(4-niaroxi-7-etil-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina, IR: 3290, 2980, 1780, 1725, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 $R_f$  0,55
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-metoxi-3-quinolil-3-ureido)-1,4-hexa-ciclo-  
hexadienilmetilpenicilina
- 10 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-etoxi-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina, IR: 3330, 2980, 1783, 1735, 1665  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 $R_f$  0,53
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-cloro-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- 15 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-bromo-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-metil-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-etil-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- 20 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-metoxi-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie  
nilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-etoxi-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-cloro-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- 25 D- $\alpha$ -(4-niaroxi-8-bromo-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexadie-  
nilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6,7-dimetil-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexa  
dienilmetilpenicilina, IR: 3300, 2980, 1778, 1725, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  
30  $R_f$  0,54

- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6,7-dicloro-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclohexa  
dienilmetilpenicilina, IR: 3300, 2980, 1780, 1720, 1659  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 $R_f$  0,58
- 5 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-6-metil-7-cloro-3-quinolil-3-ureido)-1,4-ciclo  
hexadienilmetilpenicilina, IR: 3330, 2990, 1782, 1725, 1660  
 $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f$  0,56
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ciclohexadie  
nilmetilpenicilina
- 10 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-metil-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ciclo  
hexadienilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-etil-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ciclo  
hexadienilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ci  
clohexadienilmetilpenicilina
- 15 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-etoxi-3-(1,5-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ciclo  
hexadienilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ciclohexadie  
nilmetilpenicilina
- 20 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-metil-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ci  
clohexadienilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-metoxi-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ciclo  
hexadienilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-cloro-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ci  
clohexadienilmetilpenicilina
- 25 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-bromo-3-(1,6-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ciclo  
hexadienilmetilpenicilina
- D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-(1,7-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ciclohexadie  
nilmetilpenicilina, IR: 3300, 2980, 1779, 1725, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 $R_f$  0,49
- 30 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-cloro-3-(1,7-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ciclo

hexadienilmetilpenicilina

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-8-bromo-3-(1,7-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ciclohexadienilmetilpenicilina

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-(1,8-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ciclohexadienilmetilpenicilina

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-7-metil-3-(1,8-naftiridil)-3-ureido)-1,4-ciclohexadienilmetilpenicilina

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-(1,10-fenantrolil)-3-ureido)-1,4-ciclohexadienilmetilpenicilina, IR: 3320, 2975, 1782, 1735, 1665  $\text{cm}^{-1}$

R<sub>f</sub> 0,47.

Ejemplo 5

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de ampicilina y 4-hidroxi-quinolil-3-isotiocianato (obtenible de 3-amino-4-hidroxi-quinolina y tiofosgeno en piridina) la D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-quinolil-3-tioureido)-bencilpenicilina, IR: 3310, 3010, 1770, 1730, 1675  $\text{cm}^{-1}$ ; R<sub>f</sub> 0,50.

En forma análoga se obtiene de 4-hidroxi-quinolil-3-isotiocianato con pivampicilina:

éster pivaloiloximetílico de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-quinolil-3-tioureido)-bencilpenicilina, IR: 3350, 3020, 1780, 1772, 1668; R<sub>f</sub> 0,78

con amoxicilina:

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-quinolil-3-tioureido)-p-hidroxibencilpenicilina, IR: 3250, 2930, 1770, 1720, 1665  $\text{cm}^{-1}$ ; R<sub>f</sub> 0,49;

con epicilina:

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-quinolil-3-tioureido)-1,4-ciclohexadienilmetilpenicilina, IR: 3270, 2970, 1782, 1735, 1663  $\text{cm}^{-1}$ ; R<sub>f</sub> 0,55.

En forma análoga se obtiene de 4-hidroxi-piridil-3-

isotiocianato:

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-tioureido)-bencilpenicilina  
éster pivaloiloximetílico de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-tio-  
ureido)-bencilpenicilina

5 D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-tioureido)-p-hidroxibencilpenicili  
na

D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-tioureido)-1,4-ciclohexadienilme-  
tilpenicilina.

Ejemplo 6

10 a) A una suspensión de 28,7 g de ácido DL-2-(4-hidroxi-3-piri-  
dil-3-ureido)-fenilacético (obtenible por reacción de la sal  
trietilamínica del ácido  $\alpha$ -aminofenilacético con 2,3-dihidroxa-  
zolo[4,5-c]piridin-2-ona) en 50 cc de cloroformo se agregan  
22,9 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla se agita a 20°  
15 durante la noche. Después se evapora, el residuo se disuelve  
en benceno y se vuelve a evaporar. Este proceso se repite en  
total tres veces y el cloruro de ácido en bruto así obtenido  
se emplea para la siguiente reacción.

20 21,6 g de APS y 70 cc de trietilamina se agitan en  
220 cc de cloruro metilénico durante una hora a 20°. A esta  
solución se gotean bajo agitación y enfriamiento el cloruro  
de ácido disuelto en 70 cc de cloruro metilénico y la mezcla  
se agita aún durante una hora a 20°. Se extrae varias veces  
con agua, los extractos acuosos reunidos se lavan con éter y  
25 con ácido clorhídrico se ajusta bajo agitación a un pH de 2.  
La DL- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-bencilpenicilina preci-  
pitada se seca a 20°.

30 b) Para la obtención de la sal potásica se disuelve la penici-  
lina obtenida según a) a 0° en la cantidad calculada de lejía  
potásica acuosa 0,5-n, y el filtrado se concentra por evapora-

ción a 20-30° hasta sequedad.

Ejemplo 7

A una solución de 28,7 g de ácido D-2-(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-fenilacético en 500 cc de DMF se gotean, bajo  
5 enfriamiento, 25 cc de cloruro tionílico. Se agita durante 2 horas a 20° y se evapora bajo presión reducida. El cloruro de ácido en bruto así obtenido se hace reaccionar análogo al ejemplo 4 con APS, con lo que se obtiene la D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-bencilpenicilina.

10 Ejemplo 8

3,25 g de la sal sódica del ácido DL-2-(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-2-p-hidroxifenilacético en 50 cc de acetona seca se mezclan a -8 hasta -10° con 1 cc de cloroformiato de etilo y la mezcla se agita entre -8 y -10° durante una hora.  
15 Seguidamente se separa por filtración de la sal común y el filtrado se agrega a una solución agitada de 2,54 g de sal potásica del APS en 30 cc de agua y 50 cc de acetona. Después de agitar durante una hora a 20° se evaporan los disolventes. El residuo se recoge en 50 cc de metanol. Se separa por filtración de lo insoluble y del filtrado se precipita,  
20 mediante adición de éter, la sal potásica de la DL- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina.

Ejemplo 9

Una suspensión de 40,8 g de éster p-nitrofenílico  
25 de ácido DL- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-fenilacético (obtenible del cloruro de ácido y p-nitrofenol) en 300 cc de cloroformo se gotea a 0° a una solución de 29,8 g de sal trietilamónica de APS y 11,2 cc de trietilamina en 450 cc de cloro-

formo y a continuación se agita durante 2 horas a 20°. Seguidamente se evapora a 30°, el residuo se recoge en agua/metil-isobutilcetona, con ácido sulfúrico se ajusta a un pH de 2,1, se separa y la capa acuosa se vuelve a extraer con metiliso-  
5 butilcetona. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan con agua y se extraen varias veces con solución de bicarbonato sódico, de manera que la parte acuosa alcance el pH 6,8-7,0. Se separan las fases, la fase orgánica se extrae nuevamente con agua, las fases acuosas reunidas se lavan varias veces con  
10 éter, se evapora a 20° y se obtiene la sal sódica de la DL- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-bencilpenicilina.

#### Ejemplo 10

Una solución de 33 g de éster pivaloiloximetílico de ácido 6-aminopenicilánico, 20,6 g de dicitclohexilcarbodiimida y 28,7 g de ácido  $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-fenil-  
15 acético en una mezcla de 150 cc de DMF y 150 cc de diclorometano se agita durante 2 horas a 20°. La dicitclohexilúrea formada se separa por filtración y el filtrado se filtra a través de gel de sílice. Se evapora y se obtiene el éster pivaloiloximetílico de la D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-ben-  
20 cilpenicilina.

#### Ejemplo 11

a) 1 g de éster trimetilsilílico de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-bencilpenicilina (obtenible por reacción consecuti-  
25 va de ampicilina con hexametildisilazano y 2,3-dihidrooxazolo [4,5-c]piridin-2-ona) se agita con 5 cc de agua durante 30 minutos a 20° y la D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-bencilpenicilina obtenida se separa por filtración.

b) 5,86 g de sal trietilamínica de la D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-bencilpenicilina se disuelven en 100 cc de di-  
30

clorometano y 20 cc de DMF, bajo agitación se gotea una solución de 1,51 g de cloruro pivaloiloximetílico en 5 cc de diclorometano a 20°, se sigue agitando aún durante 2 horas a 20° y se lava con agua. Después de secar y evaporar se obtiene el éster pivaloiloximetílico de la D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-bencilpenicilina, p.f. 161-164°.

Ejemplo 12

Una suspensión de 1 g de éster bencílico de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-bencilpenicilina (obtenible de éster bencílico de ampicilina y 2,3-dihidro-oxazolo[4,5-c]piridin-2-ona), 0,2 g de Pd-carbón al 10 % y 100 cc de metanol se agita durante una hora a 20° y presión normal, se filtra, se evapora y se obtiene la D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-bencilpenicilina.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos que contienen compuestos de fórmula general I:

Ejemplo A: Tabletas

Una mezcla, compuesta de 2 kg de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-piridil-3-ureido)-bencilpenicilina, 5 kg de lactosa, 1,8 kg de fécula de patata, 0,1 kg de estearato de magnesio y 0,1 kg de talco, se prensa en la forma usual a tabletas, de manera que cada tableta contenga 200 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que a continuación se recubren en la forma usual con un revestimiento, compuesto de azúcar, fécula de patata, talco y traganta.

Ejemplo C: Cápsulas

5 5 kg de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina se llenan en la forma usual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 500 mg de sustancia activa.

Ejemplo D: Ampollas

10 Una solución de 500 g de sal sódica de la D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina se disuelve en 3 litros de agua dos veces destilada, se filtra en forma estéril y se llena en ampollas, que bajo condiciones estériles, se liofilizan y se cierran. Cada ampolla contiene 500 mg de sustancia activa.

Ejemplo E: Ampollas

15 Análogo al ejemplo D se preparan ampollas, de las cuales cada una contiene 300 mg de D- $\alpha$ -(4-hidroxi-3-quinolil-3-ureido)-bencilpenicilina como sal sódica y 100 mg de cloxacilina como monohidrato de sal sódica.

20 En forma análoga se obtienen tabletas, grageas, cápsulas y ampollas, que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula 1, de sus ésteres fácilmente dissociables in vivo o de las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos.

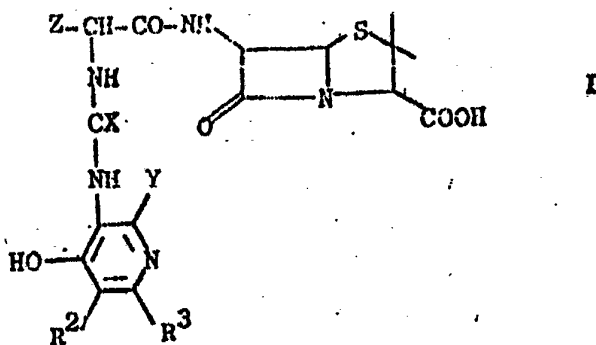
N O T A .-

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el in-

5  
 10  
 15  
 20

vento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania, bajo los números P 24 50 668.1, de fecha de 25 de octubre de 1.974, y número P 25 35 655.2, de fecha de 9 de agosto de 1.975, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PENICILINAS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de penicilinas de fórmula general I



donde X significa O ó S, Y significa H ó alquilo,



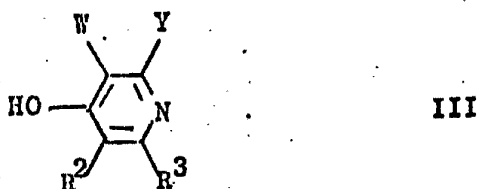
15 R<sup>1</sup> significa H u OH y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, en cada caso, significan H o juntos significan -CH=CH-CH=CH-, donde un grupo CH puede estar sustituido por N y/o un átomo de hidrógeno por R<sup>4</sup> o dos átomos de hidrógeno por R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, en cada caso, significan alquilo, alcoxi, dialquilamino, halógeno, o juntos

20 -CH=CH-CH=CH-, donde el grupo CH puede estar sustituido por N, poseyendo los grupos alquilo y alcoxi, en cada caso, 1-4 átomos de carbono, así como sus ésteres fácilmente dissociables in vivo y las sales fisiológicamente compatibles de estos com

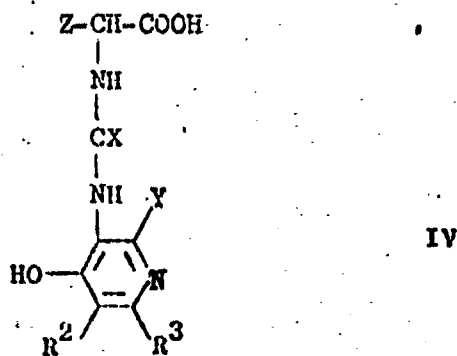
puestos, caracterizado porque una penicilina de fórmula general II



5 donde Z tiene el significado arriba indicado, o un derivado funcional de un compuesto de éstos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III



10 donde W significa -NH-COOH o -NCS, e Y, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado arriba indicado, o con un derivado funcional de un compuesto de éstos, o porque ácido 6-aminopenicilánico, o uno de sus derivados funcionales, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general IV



donde X, Y, Z, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado arriba indicado, o un derivado funcional de un compuesto de estos, o porque un compuesto, por lo demás, correspondiente a la fórmula I, donde, sin embargo, como mínimo, un grupo funcional se encuentra en forma funcionalmente modificada, se trata con un agente solvo-  
5 lizante o hidrogenolizante y, porque, en caso dado, un ácido carboxílico de fórmula I obtenido se transforma por tratamiento con un agente esterificante en uno de sus ésteres fácilmente disociable in vivo, y/o un compuesto obtenido de fórmula I  
10 se transforma por tratamiento con un ácido o base en una de sus sales fisiológicamente compatibles.

2.- Procedimiento para la obtención de penicilinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 41 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 FEB. 1977  
MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG.

RODRIGUEZ ACEBO Y MURRAY

Abogados Firmados: L. Gasto Forasté

