

MINISTERIO DE INDUSTRIA

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

COMO DIVISIONAL DE  
LA PATENTE Nº 431.190  
DEL 19.10.74

10	ES	11	NUMERO	10	A1
12	450285	13	FECHA DE PRESENTACION		
			29.7.76		

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
38146/1974	4.4.74	
102685/1974	6.9.74	japonesas

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

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE ACIDO 6- $\beta$ -P-HIDROXIFENIL- $\alpha$ - (4-OXO-4H-TIOPIRAN-3-ILCARBOXAMIDO) ACETAMIDO/ -PENICILANICO.

71 SOLICITANTE (S)
YAMAOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
5-1-Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, TOKIO, Japon.

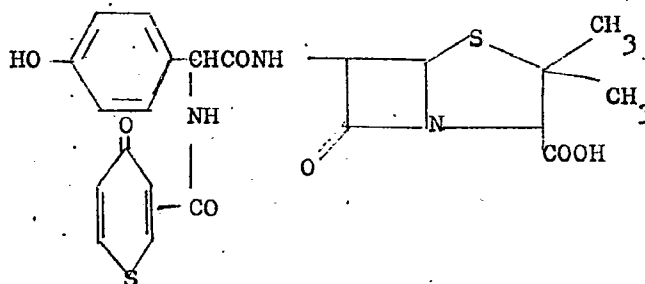
72 INVENTOR (ES)
Masuo Murakami; Ichiro Isaka; Khozi Nakano; Isao Souzu; Akio Koda; Teruaki Ozasa; Teruya Kashiwagi; Yukiyasu Murakami.

73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1                    Esta invención se refiere a un procedimiento de  
producción de ácido 6-[p-hidroxifenil - $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-  
3-ilcarboxamido)acetamido]-penicilánico, representado por la  
fórmula III:

5



III

y sus sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

15                    Como el compuesto de esta invención posee una exce-  
lente actividad antibacteriana, especialmente frente al gé-  
nero Pseudomonas, se emplea como antibiótico para la profi-  
laxis y el tratamiento de las enfermedades de los animales,  
incluido el hombre.

20                    Como sales no tóxicas y farmacéuticamente acepta-  
bles de los compuestos de esta invención, citaremos las sa-  
les metálicas no tóxicas como las de sodio, potasio, calcio,  
aluminio y magnesio, la sal amónica y las sales de amonio  
sustituído, v.g. sales de aminas no tóxicas como las trial-  
quilaminas, incluidas la trietilamina, procaína, dibencila-  
mina, N-bencil- $\beta$ -fenetilamina, 1-efenamina, N-etilpiperidina,  
25                    N,N'-bis(deshidroabietil)etilendiamina, N,N'-dibenciletilen-  
diamina y otras aminas que han sido utilizadas para formar  
sales con la bencilpenicilina, incluidas las sales de amino-  
ácidos básicos como la arginina y la lisina.

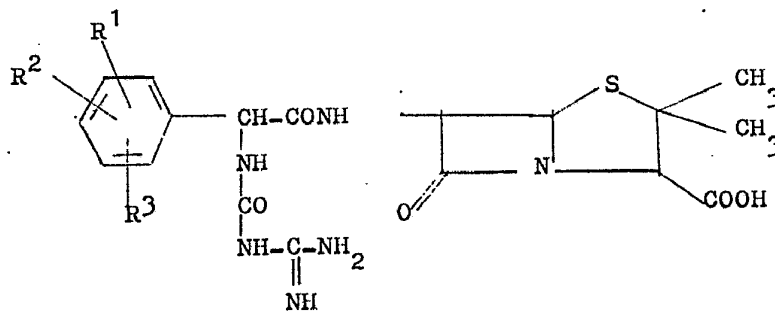
30                    Hasta ahora se conocen varias penicilinas semisin-  
téticas y entre ellas la ampicilina es la más popular y am-

1 pliamente vendida comercialmente; sin embargo, es práctica-  
mente inactiva contra el género Pseudomonas. Se sabe que la  
amoxicilina, que es una penicilina semisintética, da una al-  
ta concentración en sangre por administración oral y también  
5 la epicilina posee actividad antibacteriana selectiva en  
particular frente a las bacterias Gram-negativas pero ambas  
apenas presentan actividad antibacteriana contra el género  
Pseudomonas.

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

Además, se sabe que la  $\alpha$ -carboxibencilpenicilina  
(nombre general: carbenicilina) presenta actividad contra el  
género Pseudomonas por administración parenteral pero su efec-  
to es todavía insuficiente y muestra una actividad antibac-  
20 teriana débil contra el género Klebsiella.

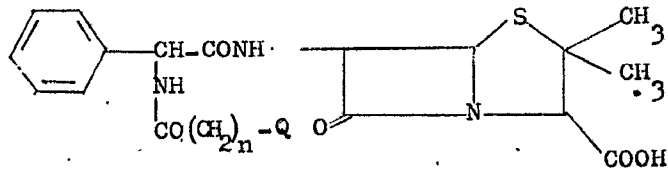
Asimismo, como penicilina semisintética con activi-  
dad contra el género Pseudomonas, se conocen las  $\alpha$ -(3-guanil-  
1-ureido)bencilpenicilinas de fórmula:



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

15 Como resultado de diversas investigaciones a este  
nivel técnico, los inventores han descubierto que el deri-  
vado acilado en el grupo amino de la amoxicilina y de la  
epicilina presenta inesperadamente pequeñas toxicidades, ex-  
celentes actividades antibacterianas contra las bacterias  
20 Gram-positivas y, más eficazmente contra las bacterias Gram-  
negativas y en particular una excelente actividad antibac-  
teriana contra el género Pseudomonas y, por lo tanto, este  
derivado es aplicable como antibióticos para la profilaxis  
y el tratamiento de las enfermedades del hombre y de los ani-  
25 males y en particular son útiles para la profilaxis y el tra-  
tamiento de las enfermedades causadas por infección con el  
género Pseudomonas.

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



10 donde Q representa un anillo heterocíclico que puede llevar  
sustituyentes y n es 0 ó 1, son conocidos como penicilinas  
semisintéticas que poseen una estructura química similar al  
compuesto de esta invención (véase la patente estadounidense  
3.433.784). Sin embargo, en la memoria de esta patente esta-  
dounidense se afirma que estas penicilinas presentan activi-  
dad antibacteriana contra las bacterias Gram-positivas y Gram  
negativas pero no dan ningún valor práctico de la actividad.  
15 Además, en la memoria de la publicación de la patente japo-  
nesa n° 20.986/69 correspondiente a la patente estadouniden-  
se anterior, se indican los valores de la concentración mí-  
nima de inhibición para las dos variedades del género Pseu-  
domonas pero como el valor más favorable es como máximo de  
20 125  $\mu$ .ml, son casi inactivas contra el género Pseudomonas.

A continuación se dan los resultados de los ensayos  
farmacológicos que demuestran la excelente actividad antibac-  
teriana del compuesto de esta invención.

Experimento 1 (concentración mínima de inhibición)

25 a) Las concentraciones mínimas de inhibición para  
diversas bacterias (cepas comunes) están indicadas en la  
Tabla I.

30 Como resulta evidente en las Tablas, en lo que se  
refiere a las actividades antibacterianas contra las cepas  
comunes, los compuestos de esta invención presentan una ex-

1

celente actividad antibacteriana contra las bacterias Gram-positivas y, en particular, contra las bacterias Gram-negativas y especialmente contra la *Pseudomonas aeruginosa* y los compuestos de esta invención son más activos que los de amoxicilina, epicilina y carbenicilina.

5

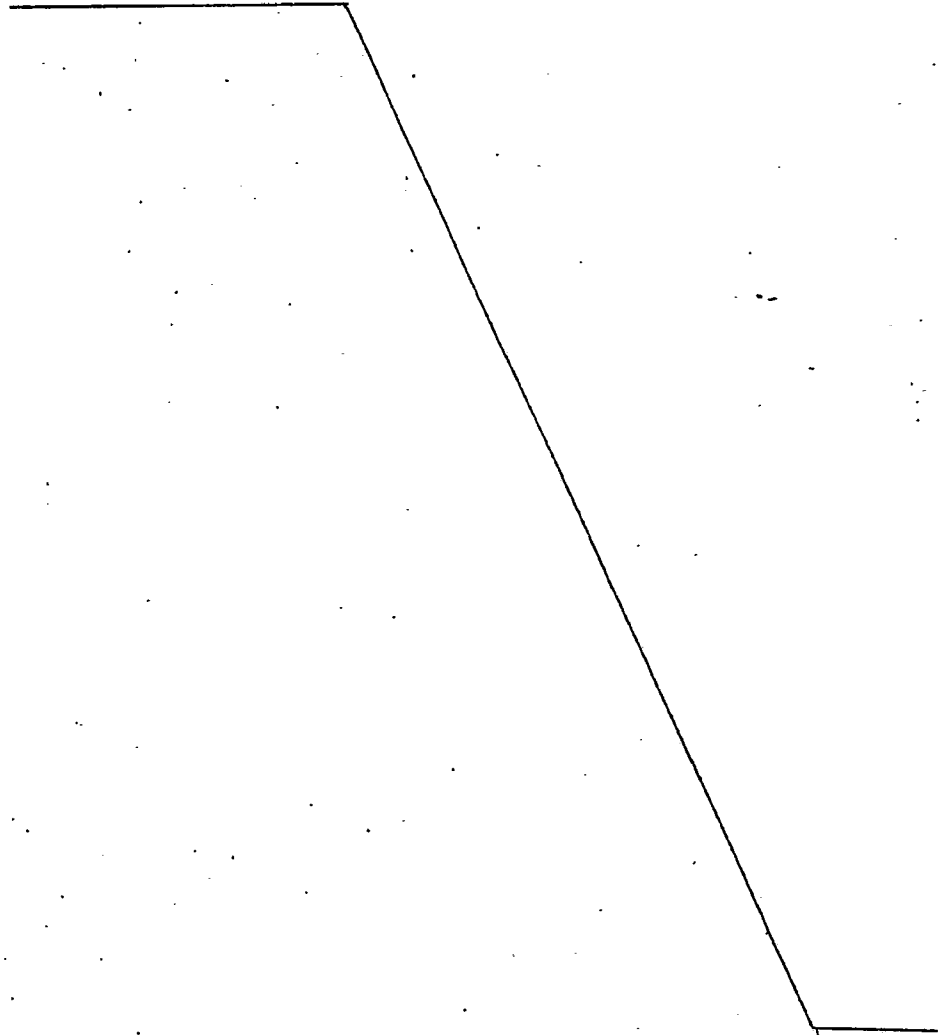
10

15

20

25

30



T A B L A I

	<u>Control</u>		<u>Concentración mínima de inhibición (u/ml)</u> <u>Compuesto de esta invención (sal sódica)</u>
	<u>Amoxicilina</u>	<u>Carbenicilina</u>	
1	Proteus vulgaris OXK US	0,39 1,56	0,19
5	Proteus vulgaris OX 19 US	6,25 0,78	0,19
	Proteus mirabilis IFXON-9	0,39 0,78	0,19
	Pseudomonas aeruginosa ATCC 8689	>100 100	3,13
	" " 99 (resistente a GN)	>100 50	6,25
	Pseudomonas ovalis IAM 1002	25 >100	6,25
10	Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	50 >100	25
	Bacillus megatherium 10778	0,09 3,13	0,19
	Bacillus subtilis ATCC 6633	0,09 0,78	0,19
	Micrococcus flavus ATCC 10240	≥ 0,09 3,13	≥ 0,39
	Staphylococcus aureus FDA 209 P	0,09 0,78	≥ 0,19
15	" " (shimamishi)	≥ 0,39 1,56	≥ 0,78
	" " (onuma)	3,13 12,5	≥ 6,25

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

20

25

30



T A B L A I

<u>Control</u>		<u>Concentración mínima de inhibición (μ/ml)</u>	
<u>Amoxicilina</u>	<u>Carbenicilina</u>	<u>Compuesto de esta invención (sal sódica)</u>	
	0,39	1,56	0,19
	6,25	0,78	0,19
	0,39	0,78	0,19
39 >100	100		3,13
s-			
>100	50		6,25
25	>100		6,25
31 50	>100		25
	0,09	3,13	0,19
	0,09	0,78	0,19
	≥ 0,09	3,13	≥ 0,39
P	0,09	0,78	≥ 0,19
shi)	≥ 0,39	1,56	≥ 0,78
	3,13	12,5	≥ 6,25

placa de ágar de infusión de corazón (pH 7,4))

1

T A B L A II

(Cepa Pseudomonas aeruginosa 35)

5

	CMI ( $\mu$ /ml)							
	<u>1.56</u>	<u>3.13</u>	<u>6.25</u>	<u>12.5</u>	<u>25</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>&gt;100</u>
Carbencilina	0	0	0	0	3	4	8	20
Compuesto de sal sódica	2	5	6	6	2	5	2	7

10

T A B L A III

(Variedad Escherichia coli 31)

	CMI ( $\mu$ /ml)							
	<u>1.56</u>	<u>3.13</u>	<u>6.25</u>	<u>12.5</u>	<u>25</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>&gt;100</u>
Carbencilina	1	7	8	6	0	0	0	9
Compuesto de sal sódica	2	1	8	9	2	0	0	9

15

T A B L A IV

(Variedad Klebsiella 78)

20

	CMI ( $\mu$ /ml)									
	<u>1.56</u>	<u>3.13</u>	<u>6.25</u>	<u>12.5</u>	<u>25</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>200</u>	<u>400</u>	<u>&gt;400</u>
Carbenicilina	1	1	1	0	0	8	8	16	16	27
Compuesto de sal sódica	0	0	2	17	30	1	1	7	4	16

25

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

30

1 Experimento II (efecto protector contra infecciones experimen-  
mentales en ratones)

5 a) Se infectan por vía intraperitoneal unos ratones (cada grupo contiene 5 ratones) con la cepa *Pseudomonas aeruginosa* NC-5 y se administra una sola vez, mediante inyección subcutánea, una solución preparada disolviendo los antibióticos experimentales en agua destilada estéril, inmediatamente después del ataque con el organismo de ensayo y después se examina el número de ratones vivos. Los resultados se encuentran en la Tabla V, donde el numerador indica el número de ratones vivos y el denominador indica el número de ratones examinados. (Las cifras mostradas en las Tablas VI -VII tienen el mismo significado).

15 T A B L A V (una administración)

Cantidad administrada (mg)	Antibióticos experimentales		
	Control	Carbenicilina	Compuesto de sal sódica
0	0/5	-	-
15	-	1/5	2/5
30	-	2/5	3/5
60	-	4/5	5/5

25 b) Se infectan unos ratones (cada grupo comprende 5 ratones) con una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* NC-5 por vía intraperitoneal y se administra por inyección subcutánea, tres veces, una solución preparada disolviendo la sustancia experimental en agua destilada estéril, a saber: inmediatamente después del ataque con el organismo experimental, al cabo de 2 horas y al cabo de 4 horas. Después se examina el

30

1 número de ratones vivos y los resultados se encuentran en la Tabla VI.

TABLA VI (Administrado tres veces)  
Antibióticos experimentales

5	Cantidad administrada (mg)	Control		Compuesto de sal sódica
		Sin antibióticos	Carbenicilina	
	0	0/5	-	-
	2,5 x 3	-	2/5	5/5
	5 x 3	-	0/5	5/5
	10 x 3	-	5/5	5/5

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

TABLA VII

20	Cantidad administrada (mg)	Antibióticos experimentales		Compuesto de sal sódica
		Sin antibióticos	Amoxicilina	
	0	0/10	-	-
	25 x 2	-	0/5	2/5
25	50 x 2	-	0/5	3/5
	100 x 2	-	0/5	5/5

30 d) Se infectan unos ratones (cada grupo comprende 5 animales) con una cepa de Proteus mirabilis 1287 por vía intraperitoneal y se administra una sola vez, por inyección subcutánea, una solución preparada disolviendo los antibió-

1 ticos experimentales en agua destilada estéril, al cabo de 2 horas después del ataque con el organismo experimental. Después se examina el número de ratones vivos y los resultados se encuentran en la Tabla VIII.

5

T A B L A VIII

Cantidad administrada (mg)	<u>Antibióticos experimentales</u>		
	<u>Control</u>		<u>Compuesto de sal sódica</u>
	<u>Sin anti-bióticos</u>	<u>Carbenicilina</u>	
0	0/5	-	-
1,25	-	0/5	1/5
2,5	-	1/5	2/5
5	-	2/5	4/5
10	-	4/5	3/5

10

15

Como resulta evidente de los resultados mostrados en las Tablas V, VI, VII y VIII, el efecto protector de los compuestos de esta invención contra las infecciones de los ratones es notable y en especial contra la Pseudomonas aeruginosa.

20

Experimento III (Toxicidad)

a) En la Tabla IX se encuentran las dosis letales mínimas (DLM) cuando los compuestos de esta invención se administran por vía intravenosa y subcutánea a unos ratones machos de la variedad dd-N.

25

30

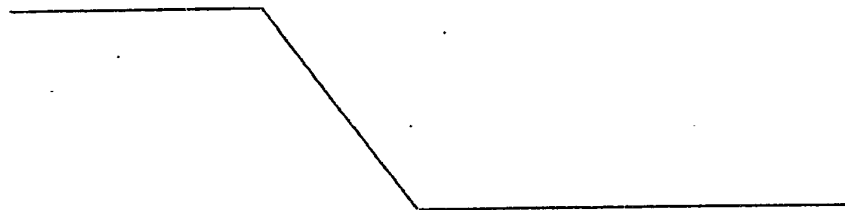


TABLA IX (Toxicidad aguda)

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

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

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

TABLA X

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

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



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

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

10 El grupo al que se administró Kanamicina presentó hipertrofia renal, isquemia del córtex renal y aumento anormal del valor nitrógeno ureico en suero. Estos hallazgos son indicativos de graves trastornos renales en el grupo de la Kanamicina. Por otra parte, no hubo hallazgos anormales en los grupos que recibieron los compuestos de esta invención y carbenicilina.

15 c) Se inyectan subcutáneamente glicerol (50%, 4 ml/kg), furocemida (50 mg/Kg) y antibióticos experimentales a ratas macho Sprague-Dawley. Se sabe que pequeñas dosis subcutáneas de glicerol producen daños renales leves y reversibles. Los animales de cada grupo se sacrificaron 48 horas más tarde para estimar N ureico en suero. La Tabla XI muestra los resultados.

TABLA XI

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

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

Ratas Sprague-Dawley ♂

30

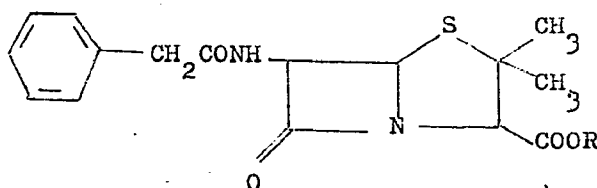
1	<u>Antibióticos</u>	<u>Dosis</u> <u>(mg/kg s.c.)</u>	<u>n</u>	<u>Nitrógeno ureico</u> <u>en suero (mg/dl)</u>
	Compuesto de sal sódica	1000	4	23,3 ± 2,5
	Carbenicilina	1000	4	29,7 ± 7,2
5	Cefaloridina	500	4	50,7 ± 13,6
	Control	-	5	23,5 ± 1,9

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

15 De los resultados experimentales arriba indicados se deduce claramente que, como el compuesto de esta invención presenta una excelente actividad antibacteriana contra las bacterias Gram-positivas y, en especial, contra las bacterias Gram-negativas y además excelentes actividades antibacterianas en particular contra el género Pseudomonas entre estas  
20 bacterias, presenta una baja toxicidad y no produce nefrotoxicidad, puede ser utilizado como antibiótico en la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades del hombre y de los animales y es especialmente útil para la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades causadas por el género Pseudo-  
25 monas.

30 El compuesto de esta invención representado por la Fórmula III también puede ser preparado haciendo reaccionar el derivado de bencilpenicilina representado por la fórmula I

1



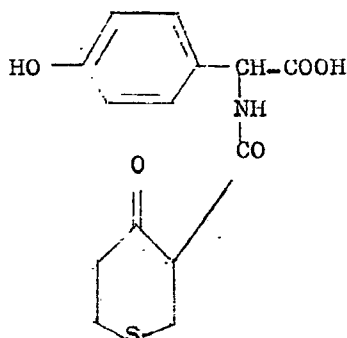
5

I

donde R representa un átomo de hidrógeno, un metal alcalino o un resto de un éster orgánico que puede ser separado en condiciones suaves, con un haluro de fósforo en un disolvente inerte para formar un compuesto iminohaluro, haciendo reaccionar el producto y un alcohol inferior para formar un compuesto iminoéter, haciendo reaccionar el compuesto con el ácido acético *d-p*-hidroxifenil - $\alpha$ -(4-oxo-tiopiran-3-ilcarboxamido) representado por la fórmula II

10

15



20

II

o un derivado reactivo del mismo y, si el grupo R es un resto de un éster orgánico que puede ser separado en condiciones suaves, separando dicho grupo.

25

Como derivados reactivos del ácido acético de fórmula II podemos citar los haluros de ácido como el cloruro de ácido, bromuro de ácido, etc; una azida de ácido; un anhídrido de ácido; un anhídrido de ácido mixto preparado por reacción del ácido de fórmula II con un ácido o con un derivado reactivo de un ácido, por ejemplo un halocarbonato de alquilo como el clorocarbonato de alquilo, el bromocarbonato

30

1 de etilo, un ácido alquilsfosfórico, ácido sulfúrico o un  
ácido alquilsfosforoso; un éster activo preparado por reacción  
del ácido de fórmula II y p-nitrofenol y similares.

5 Como ejemplos del grupo R del derivado de la ben-  
cilpenicilina de fórmula I, podemos citar el átomo de hidró-  
geno; un metal alcalino como sodio o potasio; un resto de  
un éster orgánico que puede ser separado en condiciones sua-  
ves como un grupo fenacilo, un grupo bencilo que puede estar  
10 sustituido con un átomo de halógeno o con un grupo nitro, un  
grupo 3,5-di-terc-butyl-4-hidroxibencilo o un grupo bis(p-  
metoxifenil)metilo.

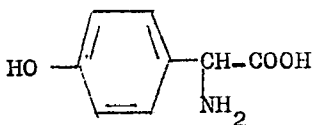
15 La producción de los compuestos de esta invención  
representados por la fórmula III a partir de los compuestos  
de fórmula I se lleva a cabo como sigue: el compuesto de fór-  
mula I se hace reaccionar con un haluro de fósforo tal como  
pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclорuro  
de fósforo, etc., en un disolvente inerte como tolueno, clo-  
roformo, diclorometano, dicloroetano, tricloroetileno, etc.,  
en presencia de una amina terciaria como piridina, N,N-dime-  
20 tilanilina, trietilamina, etc. Cuando se emplea, por ejemplo  
pentacloruro de fósforo, la reacción se lleva a cabo enfrian-  
do, preferiblemente entre 0°C y -30°C. La amina terciaria  
agregada contribuye a evitar la escisión del anillo de pen-  
ma ya que la amina se combina con el ácido halohídrico pro-  
25 ducido. La cantidad de amina terciaria es preferiblemente de  
3 a 5 moles por mol de haluro de fósforo tal como pentaclor-  
uro de fósforo.

30 Es preferible emplear el haluro de fósforo en una  
cantidad en ligero exceso sobre la de materia prima. Después  
se hace reaccionar el iminohaluro obtenido con un alcohol

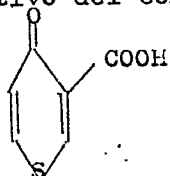
1 inferior sin aislarlo de la mezcla de reacción, para formar  
un compuesto iminoéter. Como alcohol inferior se emplea ha-  
bitualmente un alcohol alifático inferior tal como metanol,  
etanol, n-propanol, etc.

5 Es preferible emplear una cantidad molar en exceso  
del alcohol inferior con respecto a la materia prima. Asímis-  
mo, es preferible efectuar la reacción a una temperatura casi  
igual a la de la reacción de formación del iminohaluro. A con-  
tinuación, el compuesto iminoéter obtenido se hace reaccionar  
10 con el compuesto de fórmula V o con un derivado reactivo del  
mismo.

El compuesto de fórmula II puede prepararse por  
diversos métodos pero habitualmente puede obtenerse haciendo  
reaccionar el ácido acético 2-amino-2-p-hidroxifenilo repre-  
sentado por la fórmula:



20 con un derivado reactivo del compuesto de fórmula



como, por ejemplo, el cloruro de ácido o un anhídrido de áci-  
do del mismo. No es necesario proteger el grupo hidroxilo en  
la posición para pero el grupo hidroxilo puede ser protegido  
25 mediante un grupo alcanoilo inferior tal como un grupo ace-  
tilo, que puede ser separado simultáneamente con la elimina-  
ción de grupo R.

La reacción se lleva a cabo habitualmente en agua  
30 o en un disolvente orgánico tal como un alcohol, acetona,

1 tetrahidrofurano, dimetilformamida, cloroformo, diclorometano hexametilfosforamida, etc., en presencia de una base como trietilamina y dimetilanilina, enfriando a la temperatura ambiente.

5 Después, si el grupo R es un resto de un éster orgánico, este grupo R puede ser separado en condiciones en las que no se rompa el enlace de lactama del anillo de penama. La reacción se efectúa tratando con una base inorgánica u orgánica, como carbonato sódico, carbonato sódico hidrógeno, sodamida, etóxido sódico, tiofenolato sódico, ciclohexilamina, 2-etilhexanoato potásico, etc., en agua o en un disolvente orgánico como acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, etc., o una mezcla de éstos y, en este caso, los compuestos de esta invención representados por la fórmula III  
10 se obtienen en forma de sal metálica alcalina o sal amínica. El producto puede ser convertido en el ácido libre tratándolo con un ácido como es habitual.

Además, los compuestos de fórmula II llevan un átomo de carbono asimétrico y en esta invención pueden utilizarse las sustancias ópticamente activas y la mezcla racémica.  
20

Como los compuestos de esta invención son fácilmente solubles en agua; pueden ser empleados clínicamente como agentes para administración parenteral, por ejemplo para la inyección intravenosa y para la inyección intramuscular.  
25 El compuesto se disuelve en agua, el pH de la solución es alrededor de 5,8 (250 mg/ml).

El compuesto de esta invención puede obtenerse como el dihidrato puro y estable añadiendo agua a la solución del mismo en un disolvente orgánico conteniendo agua. Como  
30

1 el dihidrato es puro y estable, el compuesto es adecuado pa-  
ra su formulación en preparados farmacéuticos. No existe  
ninguna limitación particular en cuanto al disolvente orgá-  
nico acuoso pero habitualmente se emplea una mezcla de agua  
5 y un disolvente orgánico miscible con agua, como acetona,  
metanol, tetrahidrofurano, etanol, isopropanol, etc. La pro-  
porción de mezcla del disolvente orgánico con el agua no es  
limitativa pero puede encontrarse determinando el punto en  
el que el compuesto se disuelve completamente en el disolven-  
te orgánico antes citado por adición gradual de agua, con  
10 agitación, a la suspensión del compuesto en el disolvente  
orgánico. Además, si la solución en disolvente orgánico acu-  
so mantiene su homogeneidad, puede agregarse a la solución  
un disolvente orgánico no miscible con agua, como cloruro de  
15 metileno, cloroformo, etc.

El dihidrato puede ser obtenido en forma crista-  
lina agregando agua a la solución en disolvente orgánico a-  
cuoso del compuesto de esta invención hasta que la solución  
se vuelve ligeramente turbia y, según el caso, dejando en-  
20 friar la solución. El dihidrato puede ser aislado en la for-  
ma habitual, por ejemplo filtración o separación centrífuga  
seguida de secado.

A continuación describiremos el invento práctica-  
mente mediante los siguientes ejemplos.

25

EJEMPLO 1

(a) En 30 ml de cloruro de metileno se disuelven  
2,26 g del éster fenacílico de bencilpenicilina y 2,06 ml.  
de N,N-dimetilanilina y después de añadir a la solución 1,15  
30 g de pentacloruro de fósforo a  $-25^{\circ}\text{C}$ , la mezcla se agita du-

1 rante hora y media a la misma temperatura. Después se añaden  
20 ml de metanol a la solución a la misma temperatura, segui-  
do de agitación durante 2,5 horas para formar una solución  
del iminoéter.


5 Independientemente, se disuelven 1,88 g de ácido  
DL-p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)acé-  
tico y 0,80 ml de N,N-dimetilanilina en una mezcla de 4 ml de  
dimetilformamida y 8 ml de cloruro de metileno. Después de  
enfriar la solución a temperaturas de  $-5^{\circ}$  a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se añaden  
10 a la misma 0,58 ml de clorocarbonato de etilo y la mezcla se  
agita durante 30 minutos para formar una solución de un anhí-  
drico mixto de ácido. La solución se enfría a  $-25^{\circ}\text{C}$  y después  
se le añade una mezcla de la solución del iminoéter prepara-  
da en el párrafo anterior y 3,43 ml de N,N-dimetilanilina.

15 Después de mantener la mezcla a  $-25^{\circ}\text{C}$  durante 2  
horas, se añaden a la misma 50 ml de agua y 100 ml de cloruro  
de metileno y, después de sacudir suficientemente la mezcla,  
se separa la capa orgánica. La capa orgánica así recuperada  
se lava con una solución acuosa de cloruro sódico acidulada  
20 con ácido clorhídrico y una solución acuosa al 5% de bicar-  
bonato sódico y después se seca sobre sulfato magnésico anhi-  
dro. Después el disolvente orgánico se separa de la mezcla de  
reacción por destilación a presión reducida y el residuo oleo-  
so obtenido se dispersa en 100 ml de éter para formar un pol-  
vo. Este último se recupera por filtración, se lava con éter  
25 y se seca para dar 2,4 g del éster fenacílico del ácido DL-  
6-[p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)ace-  
tamido] penicilánico.

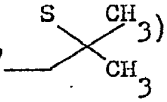
Espectro de absorción infrarrojo:


1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

$\nu_{\text{KBr max}}^{\text{cm}^{-1}}$ : 1780 ( $\beta$ -lactama), 1760 (-COO-), 1965

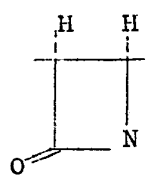
(-C-) , 1655 (amida).

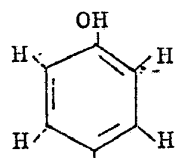
Espectro de resonancia magnética nuclear ( $D_6$ -DMSO):

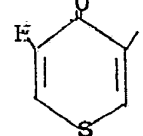
$\delta$ : 1,54, 1,59, 1,65, 1,70 (6H, )

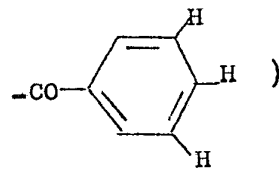
4,44, 4,47 (1H, )

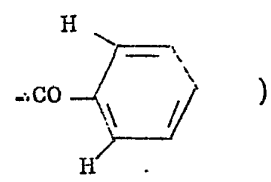
5,64 (-CH<sub>2</sub>)

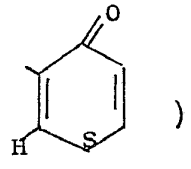
5,44-5,81 (3H, m, , y CH- ),

6,74, 7,18 (d, , J = 7Hz),

7,20 (d, , J = 10Hz),

casi 7,60 (3H, m, )

casi 7,96 (2H, )

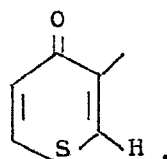
$\delta$ : 8,36 (dd, 1H )

9,22 (1H, -CONH)

1

9,30

(d,



, J = 4Hz),

5

10,61

(1H, -CONH-)

Preparación del material de partida

10

15

20

25

30

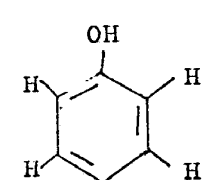
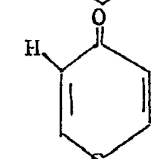
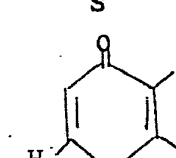
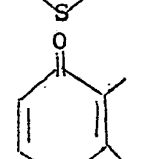
En una mezcla de 50 ml de agua y 10 ml de dioxano se suspenden 3,0 g de ácido DL- $\alpha$ -amino-p-hidroxifenilacético y después se añade a la suspensión una solución de hidróxido sódico 4N para dar una solución a pH 10-11. Después de enfriar la solución a 0-5°C con agitación, se añaden a la misma 3,5 g de cloruro de 4-oxo-4H-tiopiran-3-carbonilo y después se añade una solución de hidróxido sódico 4N para mantener el pH a 9-10 durante 3 horas. La solución se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 6N y el material viscoso pardo así liberado se extrae con 50 ml, 20 ml y después 15 ml de n-butanol, sucesivamente. Se combinan los extractos, se lavan con una solución acuosa de cloruro sódico acidulada con ácido clorhídrico y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida y se añade una pequeña cantidad de éter al residuo obtenido para formar cristales que se recuperan por filtración dando 4,9 g de ácido DL-p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-ilcarboxamido)acético.

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1710 (-COCH), 1640 (-CONH-).

Espectro de resonancia magnética nuclear

(100 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO).

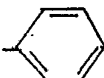
1	$\delta$ : 5,38	(d, $-\overset{ }{\text{C}}\text{H}-$ , $J = 7 \text{ Hz}$ )
5	6,77, 7,20	(d,  , $J = 9\text{Hz}$ )
	7,22	(d,  , $J = 8\text{Hz}$ )
10	8,40	(dd,  )
	9,34	(d,  , $J = 5\text{Hz}$ )
15	9,50	(1H, $-\text{COOH}$ )
	10,59	(d, $-\text{CONH}-$ , $J = 7\text{Hz}$ ).

(b) En 30 ml de cloruro de metileno se disuelven 2,26 g de éster fenacílico de bencilpenicilina y 2,06 ml de N,N-dimetilanilina y, después de enfriar la solución a  $-25^{\circ}\text{C}$  y añadir a la misma 1,15 g de pentacloruro de fósforo, la mezcla se agita durante hora y media a la misma temperatura. Después se añaden a la mezcla 20 ml. de metanol y la mezcla resultante se agita de nuevo durante 2,5 horas para formar una solución de un iminoéter.

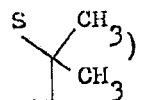
Independientemente, se disuelven 1,88 g de ácido D(-)-p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido) acético y 0,80 ml de N,N-dimetilanilina en una mezcla de 4 ml de dimetilformamida y 8 ml de cloruro de metileno y, después de añadir 0,58 ml de clorocarbonato de etilo a la solución a  $-10 \pm 3^{\circ}\text{C}$ , la mezcla se agita durante 35 minutos para for-

1 mar una solución de un anhídrido mixto de ácido. La solu-  
ción resultante se enfría a  $-25^{\circ}\text{C}$  y a la misma se agregan  
3,33 ml de N,N-dimetilanilina. La solución de iminoéter pre-  
parada en el párrafo anterior se agrega de una sola vez. Des-  
5 pués de mantener la mezcla a temperaturas de  $-20$  a  $-25^{\circ}\text{C}$  duran-  
te 2 horas, se añaden a la misma 30 ml de agua y 20 ml de  
cloruro de metileno, se sacude suficientemente la mezcla re-  
sultante y el precipitado formado se recupera por filtración.  
El precipitado se identifica como el material de partida,  
10 ácido D(-)-p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxa-  
mido)acético mediante el espectro de absorción infrarrojo y  
el espectro de resonancia magnética nuclear de una muestra  
auténtica. Se separa la capa orgánica, se lava con una solu-  
ción acuosa de cloruro sódico acidulada con ácido clorhídri-  
15 co y después con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato  
sódico y a continuación se seca sobre sulfato magnésico an-  
hidro. El disolvente orgánico se separa por destilación a  
presión reducida y el residuo oleoso se dispersa en 50 ml de  
éter para formar un polvo. El polvo se recupera por filtra-  
20 ción dando 1,6 g del éster fenacílico del ácido D(-)-6-[p-  
hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)acetamido]  
penicilánico.

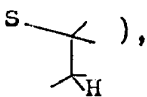
Espectro de absorción infrarrojo:

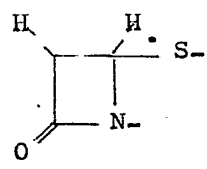
25  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ : 1780 ( $\beta$ -lactama), 1760 ( $-\text{COO}-$ ), 1690  
( $-\text{CO}-$  ) , 1665 (amida).

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{D}_6$ -DMSO  
ppm):

30  $\delta$ : 1,54, 1,55 (6H, )

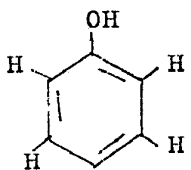
1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

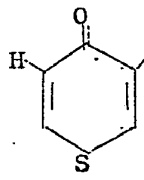
$\delta$ : 4,45 (1H, s, )

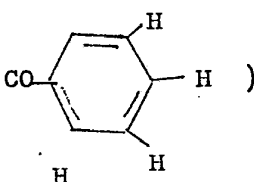
5,45-5,70 (2H, m, )

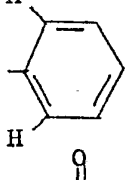
5,65 (-COOCH<sub>2</sub>-)

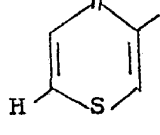
5,77 (d, -CH-, J = 7Hz)

6,56, 7,25 (d, , J = 8Hz)

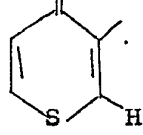
7,23 (d, , J = 10Hz)

casi 7,6 (m, )

casi 8,0 (m, )

8,39 (dd, )

9,24 (1H, -CONH-)

9,34 (d, , J = (Hz)

10,66 (d, -CONH-, J = 7 Hz)

Preparación del material de partida

En 72 ml de una solución acuosa enfriada de hidróxido

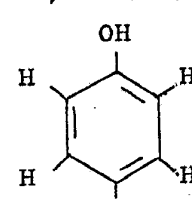
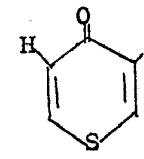
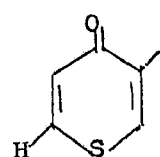
1 sódico 2N se disuelven 8,0 g de ácido D(-)- $\alpha$ -amino-p-hidroxi-  
fenilacético y después se añaden poco a poco a la solución,  
a 0-5°C, durante un periodo de unas 2 horas, 9,3 g de cloru-  
5 ro de 4-oxo-4H-tiopiran-3-carbonilo. La mezcla se agita du-  
rante 30 minutos más a la misma temperatura. La mezcla de  
reacción parda obtenida se ajusta a pH 2 con ácido clorhídri-  
co 6N seguido de agitación durante una hora. El polvo crista-  
lino obtenido se recupera por filtración, se lava con agua y  
se seca sobre pentóxido de fósforo a presión reducida. Recris-  
10 talizando el producto en dimetilformamida acuosa, se obtienen  
11,7 g de ácido D(-)-p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-  
il-carboxamido)acético.

$$[\alpha]_D^{25} = -130,5 \quad (c = 1, \text{ dimetilsulfóxido})$$

15 Espectro de absorción infrarrojo:

$$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1730 \text{ (-COOH)}, 1630 \text{ (-CONH-)}.$$

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $D_6$ -DMSO, ppm):

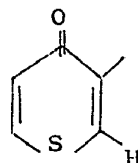
20	$\delta: 5,36$	(d, $-\text{CH}-$ , $J = 7\text{Hz}$ )
	6,78, 7,20	(d,  , $J = 7\text{Hz}$ )
25	7,20	(d,  , $J = 10 \text{ Hz}$ )
	8,38	(dd,  )

30

1

9,34

(d,



, J = 4Hz)

δ: 9,50

(1H, -COOH)

5

10,58

(d, -CONH-, J= 7Hz)

10

15

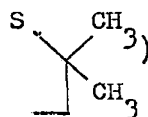
20

25

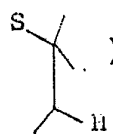
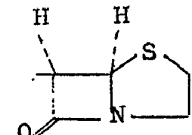
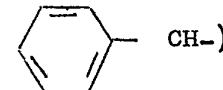
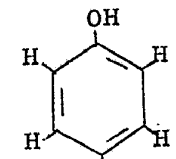
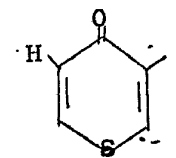
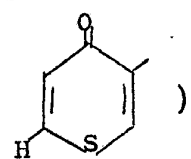
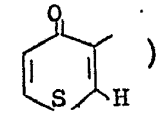
(c) En 2 ml de dimetilformamida se disuelven 1,0 g de éster fenacílico del ácido D(-)-6-[p-hidroxifenil-α-(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)acetamido] penicilánico y, después de añadir a la solución 425 mg de tiofenolato sódico la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de añadir 10 ml de agua de hielo a la mezcla de reacción y ajustar el pH de la misma a 7 con ácido clorhídrico 6N, la capa acuosa se extrae con 10 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se ajusta de nuevo a pH 2 con ácido clorhídrico 6N y después se extrae tres veces con 10 ml cada vez de una mezcla 7:1 en volumen de acetato de etilo y sec-butanol. Los extractos se combinan, se lavan con una solución acuosa al 2% de cloruro sódico y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. La solución en el disolvente orgánico se concentra a presión reducida y el residuo oleoso se cristaliza por adición de una pequeña cantidad de acetato de etilo. Después se añaden más acetato de etilo y éter y los cristales formados se recuperan por filtración para dar 0,6 g de ácido D(-)-6-[p-hidroxifenil-α-(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)acetamido] penicilánico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D<sub>6</sub>-DMSO, ppm):

δ: 1,44, 1,58 (6H,



30

1	4,21	(1H, s,	
5	δ: 5,38-5,67	(2H, m,	
	5,78	(1H, d, J = 8 Hz,	
10	6,78, 7,26	(4H, d, J=8Hz)	
	7,22	(1H, d, J = 8Hz),	
15	8,37	(1H, dd, J=10, 5Hz,	
	9,18	(1H, d, NH),	
	9,36	(1H, d, J = 5Hz,	
20	10,65	(1H, d, J = 8Hz)	

El producto coincide con una muestra auténtica obtenida por reacción de ácido D(-)-α-amino-p-hidroxifenilacetamidopenicilánico y cloruro de 4-oxo-4H-tiopiran-3-carbonilo en la cromatografía en capa fina, el espectro de absorción infrarrojo y el espectro de resonancia magnética nuclear.

EJEMPLO 2

En 30 ml de cloruro de metileno se suspenden 1,86 g de benzilpenicilina potásica y 2,06 ml de N,N-dimetilanilina y, después de añadir a la suspensión 0,41 ml de tricloruro

1 de fósforo a 0-5°C y agitar la mezcla durante 30 minutos, se  
obtiene una solución transparente. La solución se enfría a  
-25°C y, después de añadir a la misma 1,2 g de pentacloruro  
5 de fósforo, la mezcla se agita durante hora y media a la mis-  
ma temperatura. Después se añaden gota a gota a la mezcla a  
la misma temperatura 20 ml de metanol y 1,05 ml de trietil-  
amina y la mezcla resultante se agita durante 2,5 horas con  
agitación para dar una solución de un iminoéter.

Independientemente, en una mezcla de 4 ml. de dime-  
10 tilformamida y 8 ml de cloruro de metileno se disuelven 1,83  
g de ácido D(-)-p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-carbo-  
xamido)acético y 0,78 ml de N,N-dimetilanilina y, después de  
enfriar la solución a -5±5°C y añadir a la misma 0,58 ml de  
15 clorocarbonato de etilo, la mezcla resultante se agita duran-  
te 35 minutos para dar una solución de un anhídrido mixto de  
ácido. La solución se enfría a -25°C y a la misma se añade  
la solución de iminoéter preparada en el párrafo anterior a  
la que se han añadido 3,43 ml de dimetilanilina. Después de  
20 agitar la mezcla durante 2 horas, se añaden a la misma 30 ml  
de agua, se sacude la mezcla suficientemente y se separa la  
capa orgánica. La capa acuosa se extrae de nuevo con 30 ml  
de cloruro de metileno. La solución orgánica se combina con  
el extracto y la mezcla se concentra a presión reducida. El  
25 residuo oleoso se agrega a una mezcla de 50 ml de una solu-  
ción saturada de bicarbonato sódico y 30 ml de acetato de  
etilo y se separa la capa acuosa. A la solución acuosa se  
añaden 40 ml de una mezcla 7:1 en volumen de acetato de eti-  
lo y sec-butanol formando una capa, se ajusta el pH de la  
30 misma a 2 con ácido clorhídrico 6N y después se separa la  
capa orgánica. La solución orgánica se lava con una solución

1 acuosa al 20% de cloruro sódico y se seca sobre sulfato mag-  
nésico anhidro. El disolvente orgánico se separa por destila-  
ción a presión reducida y temperaturas inferiores a 40°C y  
5 el residuo se cristaliza añadiéndole una pequeña cantidad de  
acetato de etilo. Se añade una mezcla de acetato de etilo y  
éter al residuo cristalizado y después los cristales se re-  
cuperan por filtración dando 0,8 g de ácido D(-)-6-[p-hidro-  
xifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)acetamido]peni-  
cilánico.

10 EJEMPLO 3

(a) En 30 ml de cloruro de metileno se disuelven 2,0  
g de éster fenacílico de bencilpenicilina y, después de aña-  
dir a la solución 1,84 ml de dimetilanilina y luego 1,11 g  
de pentacloruro de fósforo a -25°C, la mezcla se agita du-  
15 rante 2 horas a la misma temperatura. A la mezcla de reacción  
se añaden 15 ml de metanol a -25°C seguido de agitación du-  
rante 2 horas más y después se añaden a la mezcla 1,51 ml de  
dimetilanilina.

20 Independientemente, se disuelven 1,75 g de ácido  
D(-)-p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)  
acético en 15 ml de una mezcla 1:1 en volumen de dimetilfor-  
mamida y cloruro de metileno, después se añaden a la solución  
550 mg de N-metilmorfolina y, después de enfriar la mezcla a  
-5°C y añadir a la misma 622 mg de clorocarbonato de etilo,  
25 se agita durante 30 minutos a la misma temperatura. A la  
mezcla resultante se añade gota a gota la mezcla de reacción  
preparada en el párrafo anterior, a -25°C y la mezcla se agi-  
ta durante 3 horas a la misma temperatura.

30 La mezcla de reacción se lava sucesivamente con 60  
ml y 40 ml de agua de hielo, después se lava con una solución

1 acuosa diluída de bicarbonato sódico y luego con agua y a  
continuación se separa la capa orgánica. La solución orgáni-  
ca se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente  
se separa por destilación a presión reducida. El residuo se  
5 lava con éter de petróleo y se cristaliza en una mezcla de  
cloruro de metileno y éter. Los cristales se recuperan por  
filtración, se lavan con éter y se secan para dar 2,15 g de  
éster fenacílico de ácido D(-)-6-[p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-  
4H-tiopiran-3-ilcarboxamido)acetamido]penicilánico (en ade-  
10 lante, este éster se denomina éster (A)). A continuación el  
filtrado se cromatografía en una columna de gel de sílice y  
se obtienen 166 mg del éster (A). La estructura del producto  
determinada por el espectro de absorción infrarrojo y por el  
espectro de resonancia magnética nuclear coincide con la es-  
15 tructura descrita anteriormente.

$$[\alpha]_D^{25} = +149^{\circ} \text{ (c = 1, dimetilsulfóxido).}$$

(b) En 4,8 ml de dimetilformamida se disuelven 1,5 g  
del éster (A) y después de añadir a la solución 657 mg de  
20 tiofenolato sódico, la mezcla se agita durante 15 minutos a  
la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añaden  
120 ml de acetona seguido de agitación durante unos 10 minu-  
tos y el precipitado blanco formado se recupera por filtra-  
ción. El precipitado se disuelve en 50 ml de agua, se ajusta  
25 la solución a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% y el precipi-  
tado blanco formado se recupera por filtración. El precipi-  
tado se disuelve en una mezcla 8:1 en volumen de acetato de  
etilo y sec-butanol y la solución se lava con agua y se seca  
sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa por  
30 destilación a presión reducida y al residuo formado se añade

1 éter con lo que se obtienen 870 mg de un precipitado blanco  
de ácido D(-)-6-[p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-  
carboxamido)acetamido]penicilánico.

5 La estructura del producto determinada por el espectro  
de absorción infrarrojo y el espectro de resonancia magnética  
nuclear coincide con la estructura antes descrita.

EJEMPLO 4

10 En 50 ml de isopropanol se suspenden 4,7 g de ácido  
D(-)-6-[p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)  
acetamido]penicilánico y después se añaden 25 ml de agua a la  
suspensión para disolver el ácido penicilánico. A la solución  
se añaden gradualmente 85 ml de agua, agitando a la tempera-  
tura ambiente y después se agita la mezcla con lo que se for-  
man cristales. Después de añadir poco a poco al sistema 90 ml  
15 de agua, la mezcla se deja en reposo enfriando todavía con  
hielo para formar cristales suficientemente.

Los cristales se recuperan por filtración, se lavan  
con una mezcla 1:4 en volumen de isopropanol y agua y se se-  
can haciendo pasar aire para dar 4,2 g de cristales blancos  
20 del dihidrato de ácido D(-)-6-[p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-  
tiopiran-3-ilcarboxamido)acetamido]penicilánico, con un rendi-  
miento de 83 %.

Punto de fusión aproximadamente 175°C (desc.).

25  $[\alpha]_D^{20} = +148^\circ$  (c = 1, dimetilformamida).

Espectro de absorción infrarrojo:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1970, 1780 (hombro), 1745 y 1640.

30 Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O:

1

	C %	H %	N %	S %
Calculado:	48,97	4,67	7,79	11,88
Encontrado:	49,04	4,43	7,64	11,67

5

EJEMPLO 5

10

En 8 ml de acetona conteniendo 20% de agua se disuelven 2,0 g de ácido D(-)-6-[p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopirran-3-il-carboxamido)acetamido]penicilánico y, después de añadir a la solución 20 ml de agua, la mezcla se agita a la temperatura ambiente con lo que se forman cristales, después se añaden 20 ml más de agua al sistema, la mezcla se agita y se enfría con hielo para formar cristales suficientes y los cristales se recuperan por filtración, se lavan con agua y se secan haciendo pasar aire a 80°C durante 5 horas para dar 1,78 g del dihidrato cristalino de ácido D(-)-6-[p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopirran-3-il-carboxamido)acetamido]penicilánico, con un rendimiento del 83%.

15

Punto de fusión alrededor de 175°C (desc.).

$$[\alpha]_D^{20} = +149^{\circ} \text{ (c = 1, dimetilformamida).}$$

20

Espectro de absorción infrarrojo:

$$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1790, 1780 \text{ (hombro)}, 1745 \text{ y } 1640.$$

EJEMPLO 6

25

En 6 ml de una mezcla 4:4:2 en volumen de metanol, acetona y agua se disuelven 2,0 g de ácido D(-)-6-[p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopirran-3-il-carboxamido)acetamido]penicilánico y, después de añadir a la solución 20 ml de agua, la mezcla se agita a la temperatura ambiente con lo que se forman cristales.

30

Después se añaden 20 ml más de agua al sistema, seguido de agitación y enfriamiento con hielo para formar

1 suficientemente los cristales. Los cristales se recuperan  
por filtración, se lavan con agua y se secan haciendo pasar  
aire a 80°C durante 5 horas para dar 1,77 g del dihidrato  
5 cristalino del ácido D(-)-6-[p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tio-  
piran-3-il-carboxamido)acetamido]penicilánico, con un rendi-  
miento del 82,6%.

Punto de fusión alrededor de 175°C (desc.).

$$[\alpha]_D^{20} = +147^{\circ} \text{ (c = 1, dimetilformamida).}$$

10 Espectro de absorción infrarrojo:

$$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1790, 1780 \text{ (hombro)}, 1745, 1640.$$

#### EJEMPLO 7

15 En 5 ml de una mezcla 9:9:2 en volumen de metanol,  
cloruro de metileno y agua se disuelven 2,0 g de ácido D(-)  
-6-[p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-carboxamido)  
acetamido]penicilánico y, después de añadir a la solución 10  
ml de agua, la mezcla se agita a la temperatura ambiente para  
20 formar cristales. Después se añaden 5 ml más de agua y la  
mezcla se agita y se enfría con hielo para formar suficiente-  
mente los cristales. Los cristales se recuperan por filtra-  
ción, se lavan con agua y se secan haciendo pasar aire a 80°C  
25 durante 5 horas para dar 1,96 g del dihidrato cristalino del  
ácido D(-)-6-[p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-il-car-  
boxamido)acetamido]penicilánico, con un rendimiento del 91%.

Punto de fusión alrededor de 175°C (desc.).

$$[\alpha]_D^{20} = +148^{\circ} \text{ (c = 1, dimetilformamida).}$$

30 Espectro de absorción infrarrojo:

$$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1790, 1780 \text{ (hombro)}, 1745, 1640.$$

1

EJEMPLO 8

5

Se disuelven 2,66 g de éster bencilpenicilín trifetilmetílico en 26 ml de cloruro de metileno y después de añadir a la disolución 1,91 ml de dimetilanilina y a continuación 1,15 g de pentacloruro de fósforo a  $-25^{\circ}\text{C}$ , la mezcla se agita durante una hora y 45 minutos a la misma temperatura. A la mezcla se añaden 17,4 ml de metanol seguido de agitación durante 2,5 horas para conseguir una disolución de iminoéter.

10

15

Por otra parte, se añaden 2,44 g de la sal N-metil-morfolínica del ácido D(-)-p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopirran-3-il-carboxamido)acético a 15 ml de una mezcla de dimetilformamida y cloruro de metileno de relación 1:2 en volumen, y la mezcla se enfría a  $-5^{\circ}\text{C}$ . Después de añadir a la mezcla 0,572 ml de clorocarbonato de etilo, la mezcla se agita durante 30 minutos a la misma temperatura para conseguir una disolución de anhídridos de ácidos mixtos, y la mezcla de reacción así obtenida se enfría a  $-30^{\circ}\text{C}$ . A continuación se añade gota a gota en una hora una disolución de la disolución de iminoéter obtenido anteriormente y 1,91 ml de dimetilanilina a la disolución de anhídridos de ácidos mixtos, seguido por agitación durante 2 horas. Después de dejar la mezcla en reposo durante la noche a  $-28^{\circ}\text{C}$ , se añaden a la misma 0,5 ml de agua seguido por agitación durante 15 minutos a  $0^{\circ}\text{C}$ .

20

25

30

La mezcla así obtenida se reduce a aproximadamente 8 ml a presión reducida y el residuo se dispersa en 100 ml de disolución acuosa de cloruro sódico al 20% fría. El producto viscoso obtenido se extrae dos veces con 50 ml de una

1 mezcla de acetato de etilo y s-butanol de relación 8:1 en  
volumen cada una. Se reúnen los extractos y se lavan con 50  
ml de ácido clorhídrico diluido frío y a continuación con  
50 ml de disolución acuosa de cloruro sódico al 20% fría;  
5 a continuación se extrae sucesivamente con 30 ml, 25 ml y  
20 ml de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%. Se  
reúnen los extractos y sobre los mismos se añaden 50 ml de  
una mezcla de acetato de etilo y s-butanol de relación 8:1 en  
volumen. Se ajusta a 1 el pH de la mezcla con ácido clorhí-  
10 drico 6 N, y la mezcla se separa en una capa orgánica y una  
capa acuosa. La capa acuosa se extrae con 50 ml de una mez-  
cla de acetato de etilo y s-butanol de relación 8:1 en volu-  
men, y el extracto se reúne con la capa orgánica. La disolu-  
ción orgánica así obtenida se lava con disolución acuosa de  
15 cloruro sódico al 20%, y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.

El disolvente de la disolución así obtenida se elimi-  
na por destilación a presión reducida, y el residuo así obte-  
nido se cristaliza a partir de una mezcla de alcohol isopro-  
pílico y éter. Los cristales se lavan con éter y se secan,  
20 con lo que se obtienen 1,87 g de ácido D(-)-6-[p-hidroxife-  
nil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopirán-3-il-carboxamido)-acetamido]-penicil-  
lánico.

#### EJEMPLO 9

25 Se disuelven 2,66 g de éster trifenilmetílico del  
bencilpenicilínico en 26 ml de cloruro de metileno, y des-  
pués de añadir a la disolución 1,91 ml de dimetilanilina y  
a continuación 1,15 g de pentacloruro de fósforo a -25°C, la  
mezcla se agita durante una hora y 45 minutos a la misma tem-  
peratura. A continuación se añaden a la mezcla de reacción  
30 17,4 ml de metanol seguido de agitación durante 2,5 horas

1 para conseguir una disolución de iminoéter.

5 Por otra parte, se añaden 2,44 g de la sal N-metil-  
morfolinica del ácido D(-)-p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopi-  
ran-3-il-carboxamido)-acético a 15 ml de una mezcla de dime-  
tilformamida y cloruro de metileno de relación 1:2 en volumen,  
y después de enfriar la mezcla a  $-5^{\circ}\text{C}$ , se añaden a la misma  
0,572 ml de clorocarbonato de etilo. La mezcla se agita du-  
rante 30 minutos a la misma temperatura para conseguir una  
disolución de anhídridos de ácido mixtos. La disolución se  
10 enfría a  $-30^{\circ}\text{C}$ , y a la misma se añade gota a gota en 15 mi-  
nutos una disolución de la disolución de iminoéter obtenida  
anteriormente y 1,91 ml de N,N'-dimetilaniлина. Después de  
agitar durante 2 horas, la mezcla se deja en reposo durante  
la noche a  $-28^{\circ}\text{C}$ , y se añaden a la mezcla de reacción 0,5  
15 ml de agua seguido de agitación durante 15 minutos  $0^{\circ}\text{C}$ .

La mezcla de reacción así obtenida se reduce a apro-  
ximadamente 8 ml a presión reducida y el residuo así obte-  
nido se dispersa en 100 ml de disolución acuosa de cloruro  
sódico al 20% fría. El producto viscoso obtenido se extrae  
20 dos veces con aproximadamente 50 ml de una mezcla de aceta-  
to de etilo y s-butanol de relación 8:1 en volumen cada una.  
El extracto se lava con 50 ml de ácido clorhídrico diluido  
frio y a continuación 50 ml de disolución acuosa de cloruro  
sódico al 20% fría y se extrae sucesivamente con 30 ml, 25  
25 ml y 20 ml de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5%.  
Se reúnen los extractos y se añaden sobre los mismos 50 ml  
de una mezcla de acetato de etilo y s-butanol de relación  
8:1 en volumen. Se ajusta a 1 el pH de la mezcla con ácido  
clorhídrico 6 N, y la mezcla se divide en una capa orgánica  
30 y una capa acuosa. La capa acuosa se extrae con 50 ml de una

1 mezcla de acetato de etilo y s-butanol de relación 8:1 en  
volumen, y el extracto se reúne con la capa orgánica. La di-  
solución orgánica así obtenida se lava con disolución acuo-  
sa de cloruro sódico al 20%, y se seca sobre sulfato magné-  
5 sico anhidro.

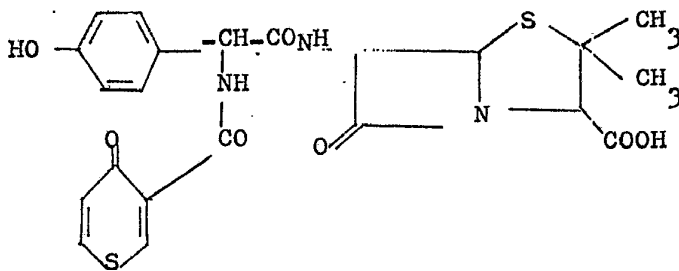
El disolvente de la disolución así obtenida se eli-  
mina por destilación a presión reducida, y el residuo así  
obtenido se cristaliza a partir de una mezcla de alcohol iso-  
propílico y éter. Los cristales se recuperan por filtra-  
10 ción y se lavan con éter y se secan con lo que se obtienen  
1,86 g de ácido D(-)-6-[p-hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-  
3-il-carboxamido)-acetamido]-penicilánico.

La cromatografía en capa fina, espectros infrarro-  
jos y espectro de resonancia magnética nuclear del producto  
15 obtenido coinciden aproximadamente con los del mismo compues-  
to obtenido mediante reacción de ácido D(-)- $\alpha$ -amino-p-hidro-  
xifenilacetamido penicilánico con cloruro de 4-oxo-4H-tiopi-  
ran-3-carbonilo.

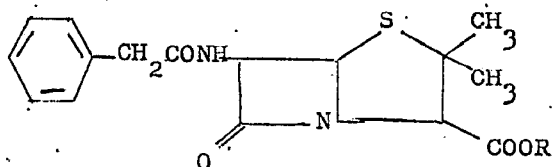
20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES:

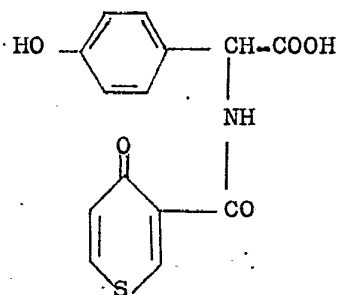
25 1. Un procedimiento de producción de ácido 6-[p-  
hidroxifenil- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran-3-ilcarboxamido)acetamido]-  
penicilánico representado por la fórmula



1 y sus sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables, cuyo  
procedimiento consiste en hacer reaccionar un derivado de  
5 bencilpenicilina representada por la fórmula:



10 donde R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de metal  
alcalino o un resto de un éster orgánico que puede ser sepa-  
rado en condiciones suaves, o un éster de la misma, con un  
haluro de fósforo en un disolvente inerte para dar un com-  
puesto iminohaluro, hacer reaccionar el producto con un al-  
15 cohol inferior para dar un compuesto iminoéter, hacer reac-  
cionar el compuesto iminoéter con un ácido acético  $\alpha$ -p-hidro  
xifenilo- $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran -3-ilcarboxamido) representado  
por la fórmula:



20 o un derivado reactivo del mismo y, si el grupo R es un res-  
to de un éster orgánico que puede ser separado en condicio-  
25 nes suaves, separar el citado grupo y, si se desea, agregar  
agua a la solución acuosa de disolvente orgánico del produc-  
to para formar un producto de di-hidrato.

30 2. Se reivindica por último, como objeto sobre el  
que ha de recaer la patente de invención que se solicita por

1 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO 6-[p-hidroxife  
nil - $\alpha$ -(4-oxo-4H-tiopiran -3-ilcarboxamido)acetamido]-penici-  
lánico.

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

Madrid, 29 julio 1.976

BERNARDO UNGRIA

10

15

20

25

30