



**PATENTE DE INVENCION**

(10) ES	(11) NUMERO 458.313	(12) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 29-4-1977	

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 692.323	(32) FECHA 3-6-76	(33) PAIS EE.UU.
---	----------------------	---------------------

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

(64) TITULO DE LA INVENCION  
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE PENICILINA"

(71) SOLICITANTE (S)  
PFIZER INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

(72) INVENTOR (ES)  
Thomas Mott Brennan

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE  
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ  
P.- 65.745  
239483

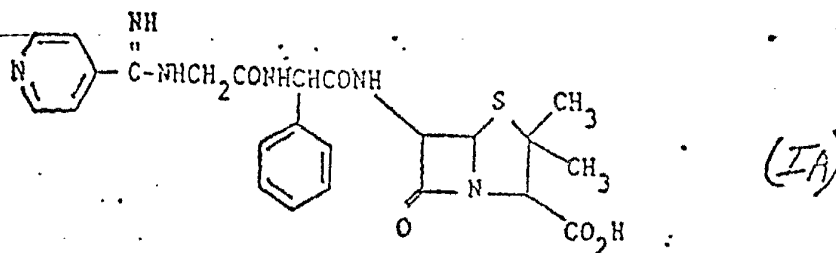
BAD ORIGINAL

1 Este invento se refiere a procedimientos para la  
preparación del ácido 6- $\beta$ -D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoyl  
aminoacetamido)acetamido- $\beta$ -penicilánico por acilación del  
ácido 6-aminopenicilánico y sus derivados.

5 Los métodos empleados para sintetizar penicilinas  
varían ampliamente dependiendo de la disponibilidad de los  
reactivos de partida y la estructura del producto final. El  
ácido 6- $\beta$ -D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoylaminoacetamido)- $\beta$ -  
penicilánico, un agente antibacteriano útil, está descrito  
10 en la patente de EE.UU. 3.951.952 que describe también su  
preparación por acilación de D- $\alpha$ -aminobencilpenicilina con  
el ácido 4-piridilformimidoylaminoacético, como el cloruro  
de ácido o el éster activado y por la reacción del 4-piri-  
dilformimidato de metilo y el ácido 6- $\beta$ -D-2-fenil-2-(amino-  
15 acetamido)acetamido-penicilánico.

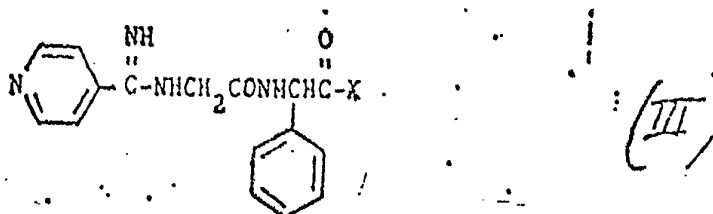
Ahora se ha descubierto que el ácido 6- $\beta$ -D-2-fe-  
nil-2-(4-piridilformimidoylaminoacetamido)acetamido- $\beta$ penici-  
lánico, puede prepararse convenientemente uniendo la 4-piri-  
dilformimidoylglicil-D-fenilglicina con el ácido 6-aminope-  
20 nicilánico y sus derivados.

De acuerdo con el presente invento se proporci-  
ona un procedimiento para la preparación de un compuesto de  
penicilina de la fórmula:



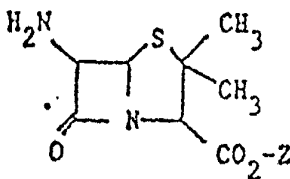
30 que comprende hacer reaccionar un compuesto de 4-piridilfor

1 mimidoilglicil-D-fenilglicina de la fórmula:



en la que X es cloro, fenoxi, 4-clorofenoxi, 4-nitrofenoxi, feniltio, 4-clorofeniltio, 4-nitrofeniltio, 2-piridiltio, N-ftalimidoxi, N-succinimidoxi, 1-benzotriazoloxi,  $-O-C(=NR')$

10 NHR'' en donde cada uno de R' y R'' es ciclohexilo o N-morfolinoetilo,  $R-\overset{O}{\parallel}C-O-$  en la que R es alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o t-butilo, con un ácido 6-aminopenicilánico de la fórmula:



en la que Z es hidrógeno o un grupo de bloqueo seleccionado de:

20 a)  $-P \begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$  en donde cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de

1 a 3 átomos de carbono o fenilo;

b) 3,5-di-t-butil-4-hidroxibencilo;

25 c)  $-CH_2-Y$  en donde Y es  $-CN$ , carboalcoxi que tiene 2 a 4 átomos de carbono o  $-\overset{O}{\parallel}CR_3$ , en el que R<sub>3</sub> es fenilo o alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono;

d)  $-N=CHR_4$  en donde R<sub>4</sub> es fenilo o alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono;

30 e)  $Sn(R_5)_3$  en donde R<sub>5</sub> es alcoholo que tiene 1 a

1 4 átomos de carbono;

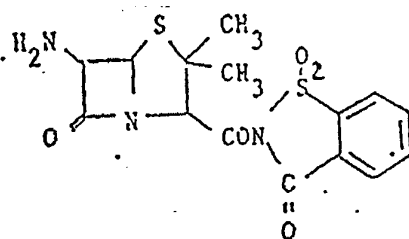
f)  $CR_6R_7R_8$  en donde cada uno de  $R_6$  y  $R_7$  es hidrógeno, fenilo o metilo y  $R_8$  es fenilo, 4-metoxifenilo, 4-nitrofenilo o metilo, siempre que cuando cada uno de  $R_6$  y  $R_7$  es metilo,  $R_8$  sea también metilo;

g)  $-CH_2CR_9R_{10}R_{11}$  en el que  $R_9$  es cloro, bromo o yodo, cada uno de  $R_{10}$  y  $R_{11}$  es cloro, bromo o yodo; y

h)  $Si(CH_3)_2R_{12}$  en el que  $R_{12}$  es metilo o 6-aminopenicilanoiloxi; en un disolvente inerte de reacción a un pH de 3,5 a 8 y a una temperatura de reacción de  $0^\circ$  a  $-15^\circ C$ , y separar subsiguientemente el grupo de bloqueo Z.

Una realización preferida del presente invento comprende la acilación del ácido 6-aminopenicilánico antes mencionado de fórmula IV en la que Z es como se ha definido antes con un derivado de 4-piridil-formimidóilglicil-D-fenilglicina de fórmula III en la que X es  $R-\overset{O}{\parallel}C-O-$  en donde R es alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente etoxi.

El invento proporciona también un procedimiento para la preparación de un compuesto de penicilina de la fórmula, (IIA) anterior, que comprende hacer reaccionar un compuesto de 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina de la fórmula (II) anterior con un derivado del ácido 6-aminopenicilánico de la fórmula:



30 en un disolvente inerte para la reacción y a una temperatu-

1 ra de reacción de  $-10$  a  $-5^{\circ}\text{C}$ , seguido por hidrólisis acuosa del grupo sacarimida a un pH de 8-8,5.

5 La reacción entre el compuesto de 4-piridil-formimidoilglicil-D-fenilglicina de fórmula (III) y el derivado del ácido 6-amino-penicilánico de fórmula V se realiza preferiblemente a un pH de 3,5 a 8.

10 Una realización preferida de este segundo procedimiento del invento comprende la acilación del derivado del ácido 6-aminopenicilánico de fórmula V con un compuesto de 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina de la fórmula (III) en la que X es  $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-$  en la que R es alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente etoxilo.

15 También considerados dentro del alcance del presente invento están los derivados bloqueados intermedios del compuesto ácido 6- $\int$ D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoil-aminoacetamido)acetamido $\int$ penicilánico en el que Z es un grupo de bloqueo como se ha definido antes distinto de hidrógeno, y el ácido de cadena lateral, 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina, como intermedios útiles.

20 Aunque las reacciones de acilación del ácido 6-aminopenicilánico son conocidas en la técnica es particularmente sorprendente que en las condiciones de reacción de los procedimientos del presente invento no haya una reacción apreciable de la 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina obtenida como derivado con la parte amidina más básica del reactivo de cadena lateral.

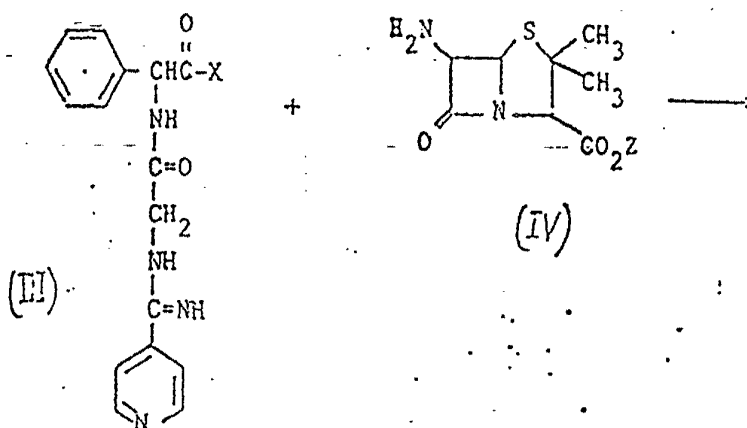
25 Además, parece que no hay racemización de la parte de D-fenilglicina de la cadena lateral del reactivo por formación intramolecular de un derivado de oxazolona.

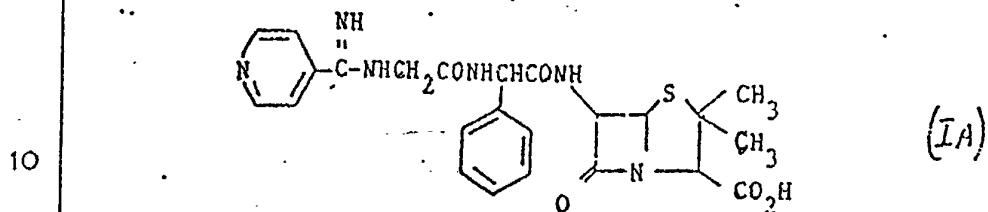
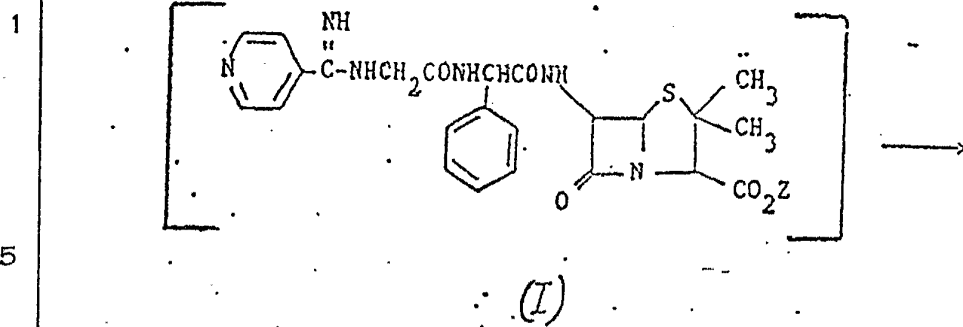
30 El átomo de carbono en la posición alfa de la ca-

1 dena lateral de penicilina a la que está unido el grupo  
 2 4-piridilformimidoilaminoacetamido es un átomo de carbono  
 3 asimétrico que permite la existencia de dos isómeros óptica-  
 4 mente activos, los diastereosómeros D y L, así como el race-  
 5 mato, la forma DL. De acuerdo con los descubrimientos pre-  
 6 vios respecto a la actividad de dichas penicilinas que po-  
 7 seen átomos de carbono asimétricos en la posición alfa, el  
 8 compuesto producido por el procedimiento del presente que  
 9 posee la configuración D es más activo que el que posee la  
 10 configuración L y por tanto es la configuración preferida.

11 Además, hay varios centros asimétricos en los nú-  
 12 cleos del ácido 6-aminopenicilánico, el bloque de estructu-  
 13 ra básico del cual se derivan los compuestos preparados por  
 14 el procedimiento del presente invento. Estos isómeros adi-  
 15 cionales potenciales no son significativos en este caso  
 16 puesto que el ácido 6-aminopenicilánico empleado como mate-  
 17 rial de partida en el procedimiento del presente invento es  
 18 aquel que se produce por fermentación y por consiguiente es  
 19 de una configuración.

20 La primera reacción del procedimiento del presen-  
 21 te invento está representada en el esquema siguiente:





en el que X y Z son como se han definido anteriormente.

En general, la acilación se lleva a cabo en un di-  
 solvente inerte para la reacción, siendo dicho disolvente  
 uno que solubilice apreciablemente los reaccionantes sin  
 reaccionar en ningún grado tanto con los reaccionantes co-  
 mo con los productos en las condiciones de reacción. Se pre-  
 fiere que estos disolventes sean disolventes apróticos muy  
 polares que son miscibles con agua y no se congelarán o so-  
 lidificarán a temperaturas que representen el extremo infe-  
 rior del intervalo de temperatura de reacción del procedi-  
 miento de reacción reivindicado. Dichos disolventes o sus  
 mezclas incluyen 1-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida,  
 dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida.  
 Los disolventes preferidos son 1-metil-2-pirrolidona y di-  
 metilformamida.

La relación molar de los reaccionantes no es un  
 factor crítico en el procedimiento de reacción reivindicado.  
 El empleo de un ligero exceso del derivado del ácido 6-ami-  
 nopenicilánico, hasta tanto como el 10%, ayuda en la termi-

1 nación de la reacción y no ofrece serios problemas al aislar  
el producto deseado en forma purificada.

El tiempo de reacción, no es tampoco crítico y de-  
penderá inherentemente de la concentración, la temperatura  
5 de reacción y la reactividad de los reactivos de partida.  
En las condiciones de la temperatura de reacción de aproxi-  
madamente 0 a -15°C, la reacción se completa generalmente  
de 30 minutos a 3 horas.

Las temperaturas de reacción preferidas son aque-  
10 llas que permiten que la reacción transcurra a una velocidad  
práctica sin dar como resultado una degradación térmica de  
los reactivos de partida o productos de dicho procedimiento.  
Por consiguiente, son operables temperaturas de 0 a -15°C.

El orden de adición de los reactivos no es críti-  
15 co. Debido a la naturaleza lábil de los diversos derivados  
de 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina, se prefiere  
que los reactivos no estén aislados.

Por consiguiente, se prefiere que el derivado apro-  
piado se prepare in situ a partir de la correspondiente 4-pi-  
20 ridilformimidóilglicil-D-fenilglicina. Se prefiere además  
que el derivado requerido en un disolvente apropiado de la  
descripción antes mencionada se añada al derivado del ácido  
6-aminopenicilánico en un disolvente apropiado o mezcla de  
dichos disolventes.

25 Como se ha mencionado anteriormente, el procedi-  
miento reivindicado se realiza a un pH de 3,5-8. Esto se  
lleva a cabo más convenientemente empleando el derivado 4-  
-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina apropiado como al-  
guna sal de adición del ácido general. Las sales preferidas  
30 incluyen la sal sulfato, la sal del ácido p-toluensulfónico,

1 la sal bromhidrato, la sal fosfato y la sal clorhidrato.

La conversión de la 4-piridilformimidóilglicil-D-  
-fenilglicina en el derivado apropiado adecuado para acila-  
ción del ácido 6-aminopenicilánico requerido de la fórmula  
5 antes mencionada se lleva a cabo de una forma bien conocida  
para los expertos en la técnica.

Al preparar aquellos reactivos de partida en los  
que X es  $R-\overset{O}{\parallel}C-O-$  y R es alcoxi o t-butilo, se pone en contac-  
to 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina con aproximada-  
10 mente una cantidad equimolecular del cloruro de ácido apro-  
piado,  $R-\overset{O}{\parallel}C-Cl$ , en donde R es como se ha definido anterior-  
mente. Los disolventes adecuados para la preparación de los  
anhídridos mixtos intermedios son aquellos que son útiles  
en los procedimientos reivindicados. Se prefieren temperatu-  
15 ras de reacción de aproximadamente  $-15^{\circ}C$ , con un tiempo de  
reacción correspondiente de 15-20 minutos. Los anhídridos  
mixtos preferidos para la acilación del ácido 6-aminopenici-  
lánico y sus derivados son aquellos en los que R es etoxi.

Para sintetizar el reactivo de acilación en el que  
20 X es cloro, se hace reaccionar 4-piridilformimidóilglicil-  
-D-fenilglicina con cloruro de tionilo en uno o más de los  
disolventes antes descritos como adecuados para los procedi-  
mientos reivindicados. Se prefieren las temperaturas de  
reacción de  $-15$  a  $-20^{\circ}$ , con un tiempo de reacción correspon-  
25 diente de 45-60 minutos.

La preparación de aquellos reactivos de acilación  
en los que X es  $-O-C(=NR')NHR''$ , en donde R' y R'' son cada  
uno ciclohexilo o N-morfolinoetilo se lleva a cabo poniendo  
en contacto 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina con  
30 la carbodiimida apropiada,  $R'-N=C=N-R''$ . Se emplean aproxima

1 damente cantidades equimolares de los reactivos, realizándose  
se dicha reacción en uno o más de los disolventes operables  
en los procedimientos reivindicados. El reactivo se forma  
generalmente a temperatura ambiente requiriendo solamente  
5 el tiempo de reacción de unos cuantos minutos. La solución  
del agente de acilación se enfría subsiguientemente a una  
temperatura desde 0 a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante la reacción con el ácido  
6-aminopenicilánico requerido o uno de sus derivados.

Para la síntesis de los agentes de acilación en  
10 los que X es fenoxi, 4-clorofenoxi, 4-nitrofenoxi, feniltio,  
4-clorofeniltio, 4-nitrofeniltio, 2-piridiltio, N-ftalimido  
xi, N-succinimidoxi o 1-benzotriazoloxi, se prefiere que  
sean preparados bien por el anhídrido mixto o los interme-  
dios en los que X es  $-\text{O}-\text{C}(=\text{N}')\text{NHR}''$ , habiendo sido analiza-  
15 das previamente ambas preparaciones. En la práctica, des-  
pués que el anhídrido mixto o la isourea ha sido preparado  
in situ, el compuesto de N-hidroxi, fenol o tiol apropiado  
se añade en cantidades aproximadamente equimolares, dando  
como resultado la formación del éster activado correspondien-  
20 te. Alternativamente, los tres reactivos, 4-piridilformimi-  
doilglicil-D-fenilglicina, la carbodiimida y el compuesto  
de N-hidroxi, fenol o tiol, pueden añadirse al mismo tiempo.  
Los disolventes preferidos para la preparación de los agen-  
tes de acilación del éster activado son los mismos adecuados  
25 para los procedimientos del presente invento. Se prefieren  
temperatura ambiente para la formación del compuesto de  
acilación, con un tiempo de reacción de 15-20 minutos.

Los agentes de acilación antes mencionados pueden  
emplearse para acilar directamente el ácido 6-aminopenicilá-  
nico (en el que Z es hidrógeno) o, alternativamente, un de-  
30

1 derivado del ácido 6-aminopenicilánico en el que Z es diferen  
te de hidrógeno como se ha definido anteriormente. Estas  
otras formas derivadas del ácido 6-aminopenicilánico son  
bien conocidas para los expertos en la técnica y son relati  
5 vamente fáciles de preparar. Siguiendo la acilación de es-  
tos derivados, el grupo de bloqueo Z, se separa subsiguier-  
tamente en una forma dictada por la naturaleza de dicho gru  
po Z.

El primero de estos grupos de bloqueo es el éster  
10 de fosfina, la preparación del cual se describe en la soli-  
citud de patente de Alemania Occidental 2.218.209. De las  
definiciones para las variables  $R_1$  y  $R_2$  del grupo  $-P \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$   
es especialmente preferido metoxi. El disolvente preferido  
es dimetilformamida y la temperatura de reacción preferida  
15 para la reacción de acilación que emplea este derivado del  
ácido 6-aminopenicilánico es 0°C. La separación del grupo  
de bloqueo se lleva a cabo convenientemente por adición de  
agua.

Un segundo grupo de bloqueo es aquel en el que Z  
20 es 3,5-di-t-butil-4-hidroxibencilo, enseñándose la prepara-  
ción de este derivado del ácido 6-aminopenicilánico en la  
solicitud de patente de Alemania Occidental 2.033.493. El  
disolvente preferido para esta reacción de acilación es di-  
metilformamida. La temperatura de reacción es -10°C con un  
25 tiempo de reacción correspondiente de 20-30 minutos. Después  
de la acilación del derivado del ácido 6-aminopenicilánico,  
el grupo de bloqueo se separa por hidrólisis acuosa a pH  
8,0.

El tercer tipo del grupo de bloqueo adecuado para  
30 el ácido 6-aminopenicilánico es aquel en el que Z es  $CH_2-Y$

1 en el que Y es como se ha definido anteriormente. La prepara-  
ción de estos derivados del ácido 6-aminopenicilánico se  
enseña en Acta. Chem. Scand., 21, 2210 (1967). Se prefiere  
que estos derivados se acilen en un disolvente inerte de  
5 reacción preferido de dimetilformamida a una temperatura de  
reacción de  $-10^{\circ}\text{C}$  durante un tiempo de reacción de aproxima-  
damente 30 minutos. La separación del grupo de bloqueo se  
hace por tratamiento con ion yoduro, ion tiocianato o mer-  
captano o una amina; la separación preferida es con tiofe-  
10 nóxido de potasio. La Y preferida para este grupo de bloqueo  
es  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}_3$  en el que  $\text{R}_3$  es fenilo.

El cuarto tipo del grupo de bloqueo es aquel en  
el que Z es  $-\text{N}=\text{CHR}_4$  en el que  $\text{R}_4$  es como se ha definido an-  
teriormente. La síntesis de estos compuestos intermedios  
15 del ácido 6-aminopenicilánico se enseña en J. Chem. Soc.,  
1917 (1971 c). El disolvente preferido es dimetilformamida  
para acilación de estos derivados, que emplean una tempera-  
tura de reacción de  $0^{\circ}$  y un tiempo de reacción de 30-45 mi-  
nutos. Al completarse la reacción de acilación el grupo de  
20 bloqueo puede separarse por tratamiento con un agente nu-  
cleófilo tal como mercaptida, ion tiocianato o yoduro. La  
separación preferida es con yoduro de sodio. El  $\text{R}_4$  preferi-  
do para este grupo de bloqueo es fenilo.

El quinto tipo de grupo de bloqueo empleado en el  
25 procedimiento reivindicado es aquel en el que Z es  $\text{Sn}(\text{R}_5)_3$ ,  
habiéndose preparado dichos derivados del ácido 6-aminope-  
nicilánico de acuerdo con el método recogido en Acta. Chem.  
Scand., 22, 367 (1968). La acilación de estos derivados del  
ácido 6-aminopenicilánico bloqueado se lleva a cabo preferi-  
blemente en dimetilformamida como disolvente de reacción,  
30

1 empleando una temperatura de reacción de  $-5^{\circ}\text{C}$  y un tiempo  
de reacción correspondiente de 30-45 minutos. El grupo de  
bloqueo puede separarse convenientemente empleando una mer-  
captida o ion tiocianato como agente nucleófilo; el reacti-  
5 vo preferido para la separación es tiofenóxido de potasio.  
El  $\text{R}_5$  preferido para este grupo de bloqueo es n-butilo.

El sexto grupo de bloqueo útil, Z, en el reactivo  
del ácido 6-aminopenicilánico es  $-\text{CR}_6\text{R}_7\text{R}_8$  en donde  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  y  
 $\text{R}_8$  son como se han definido antes. Estos derivados se prepa-  
10 ran por el método enseñado en J. Med. Chem., 11, 929 (1968).  
Especialmente preferido en el procedimiento son aquellos in-  
termedios en los que  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  son cada uno hidrógeno y  $\text{R}_8$  es  
p-metoxifenilo. La reacción de acilación se lleva a cabo  
convenientemente en el disolvente preferido, dimetilformami-  
15 da, a una temperatura de reacción de  $10^{\circ}\text{C}$  y a un tiempo de  
reacción de 30-45 minutos. Cuando se completa la reacción,  
el resto de bloqueo puede separarse por hidrólisis con áci-  
do fluorhídrico o por hidrogenación catalítica empleando  
paladio sobre carbón vegetal. Se prefieren ambos métodos de  
20 preparación.

El séptimo tipo de grupo de bloqueo útil en el  
procedimiento reivindicado es aquel en el que Z es  $-\text{CH}_2\text{CR}_9-$   
 $\text{R}_{10}\text{R}_{11}$  en donde  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$  y  $\text{R}_{11}$  son como se ha indicado. Es-  
tos intermedios del ácido 6-aminopenicilánico se preparan  
25 por el procedimiento de la solicitud de patente de Alemania  
Occidental 1.937.962. El disolvente preferido para la acila-  
ción de estos derivados es dimetilformamida, siendo la tem-  
peratura de reacción preferida  $-3^{\circ}\text{C}$  con un tiempo de reac-  
ción de 30-60 minutos. El grupo de bloqueo, en el que las  
30 definiciones de  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$  y  $\text{R}_{11}$  preferidas son cada uno cloro,

1 se separa por reducción electrolítica.

El octavo tipo de grupo de bloqueo es aquel en el que Z es  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{R}_{12}$  en donde  $\text{R}_{12}$  es como se ha indicado anteriormente; el  $\text{R}_{12}$  preferido es  $\text{CH}_3$ . La acilación de estos derivados del ácido 6-aminopenicilánico bloqueado se lleva a cabo convenientemente en dimetilformamida, con una temperatura de reacción de  $-10^\circ\text{C}$  y un tiempo de reacción de 60-90 minutos. El grupo de bloqueo se separa fácilmente por simple hidrólisis con agua. Dichos derivados de bloqueo del ácido 6-aminopenicilánico se preparan de acuerdo con los procedimientos de Ann, 673, 166 (1964).

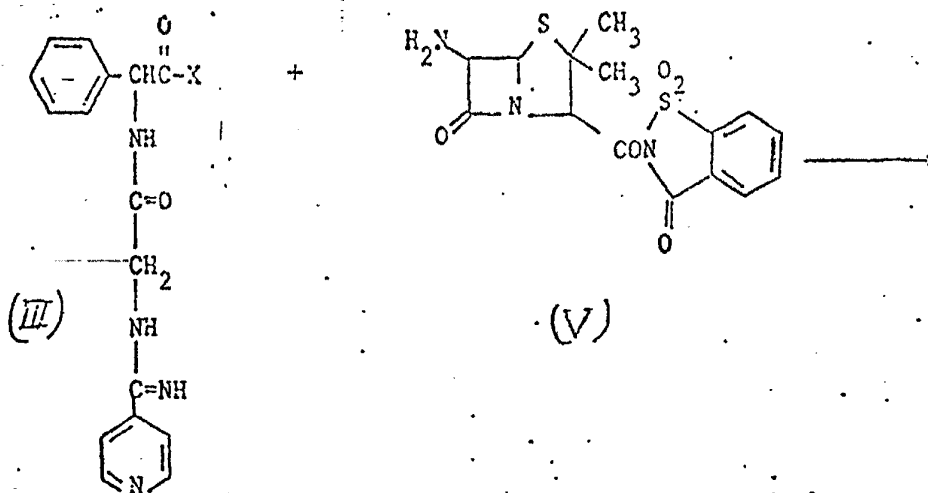
Como se ha mencionado anteriormente, el procedimiento reivindicado puede aplicarse también a la acilación del ácido 6-aminopenicilánico desbloqueado en el que Z es hidrógeno. El disolvente preferido para esta acilación es 1-metil-2-pirrolidona y la temperatura de reacción debe mantenerse a aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$ . Empleando estas condiciones, el tiempo de reacción es aproximadamente 15-20 minutos.

En todas las reacciones de acilación antes mencionadas el producto deseado, el ácido 6- $\left[ \text{D}-2\text{-fenil-2-(4\text{-piridilformimidoilaminoacetamido})acetamido} \right]$ penicilánico, se aísla convenientemente con la precipitación del ion híbrido con adición de metanol a la mezcla de reacción después que se ha separado el grupo de bloqueo. Como apreciara fácilmente un experto en la técnica, concentraciones muy bajas (g/ml) del producto en la mezcla de reacción produce un aislamiento muy ineficaz por adición de un disolvente de precipitación. Por consiguiente se prefiere que cuando se emplea una solución diluida de 1-2% del producto en la mezcla de reacción, que la mezcla sea concentrada de tal modo que se

1 obtengan concentraciones mayores. En general, una concentra-  
 ción del producto en la mezcla de reacción del 10% o mejor  
 da como resultado una recuperación excelente por precipita-  
 ción con metanol. Evidentemente, cuando Z es hidrógeno no  
 5 es necesario la eliminación antes del aislamiento. Dicha  
 precipitación del producto debe llevarse a cabo tan próxi-  
 ma como sea posible a su punto isoelectrico de pH 5,5. De-  
 pendiendo del pH de la solución después del desbloqueo, pue-  
 den añadirse ácido clorhídrico o una solución de hidróxido  
 10 de sodio acuoso para ajustar el pH a dicho punto isoelectri-  
 co.

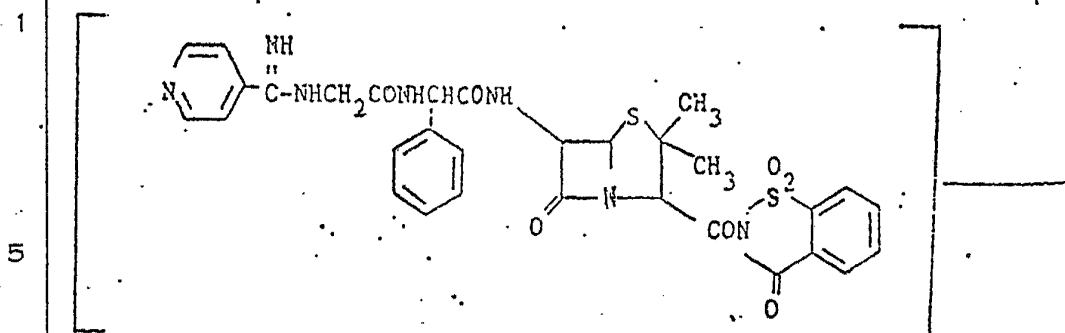
Una segunda realización del presente invento, .  
 útil para la síntesis del ácido 6- $\beta$ -D-2-fenil-2-(4-piridil-  
 formimidollaminoacetamido)acetamido- $\beta$ -penicilánico, se reco-  
 15 ge en el esquema siguiente:

20

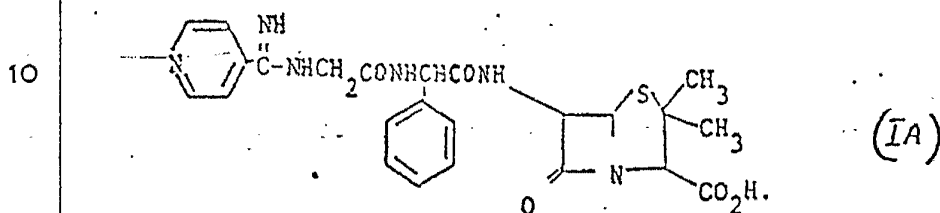


25

30



(II)



en la que X es como se ha definido previamente.

15 La acilación se lleva a cabo, como se ha indicado en el primer procedimiento, en un disolvente inerte para la reacción, siendo dicho disolvente uno que solubiliza apreciablemente los reactivos sin reaccionar en ningún grado tanto con los reactivos como con los productos en las

20 condiciones de reacción. De nuevo, se prefiere que estos disolventes sean disolventes apróticos muy polares que son miscibles con agua y que no congelarán o solidificarán a

25 temperaturas que representen el extremo inferior del intervalo de temperatura de reacción del procedimiento de reacción reivindicado. Dichos disolventes o sus mezclas incluyen 1-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida. El disolvente preferido es dimetilformamida.

30 La relación molar de los reactivos no es un factor crítico en el procedimiento de reacción reivindicado.

1 El empleo de un ligero exceso del derivado de sacarimida del ácido 6-aminopenicilánico, hasta tanto como un 10%, ayuda a completar los reactivos y no ofrece serios problemas al aislar el producto deseado en forma purificada.

5 El tiempo de reacción tampoco es crítico, y depende inherentemente de la concentración, temperatura de reacción y reactividad de los reactivos de partida. En las condiciones de temperatura de reacción de aproximadamente -10 a -5°C, la reacción se completa generalmente en 30-60 minutos.

10 Las temperaturas de reacción preferidas son aquellas que permiten que la reacción prosiga a una velocidad práctica sin dar como resultado una degradación térmica de los reactivos de partida o de los productos de dicho procedimiento. Por consiguiente, las temperaturas de -10 a -5°C son operables, con una temperatura preferida de -5°C.

20 El orden de la adición de los reactivos no es crítico. Como se ha analizado previamente, debido a su naturaleza lábil de los diversos derivados de 4-piridilformimidoylglicil-D-fenilglicina, se prefiere que estos reactivos no estén aislados. Por consiguiente, se prefiere que el derivado requerido se prepare in situ a partir de 4-piridilformimidoylglicil-D-fenilglicina. Además, se prefiere que el derivado requerido en un disolvente apropiado de la descripción antes mencionada se añada al derivado de sacarimida del ácido 6-aminopenicilánico en un disolvente o mezcla de disolventes apropiados.

25 Después de completarse la reacción de acilación, el grupo sacarimida de bloqueo se separa ajustando el pH de la mezcla de reacción a 8-8,5 con una base inorgánica ade-

30

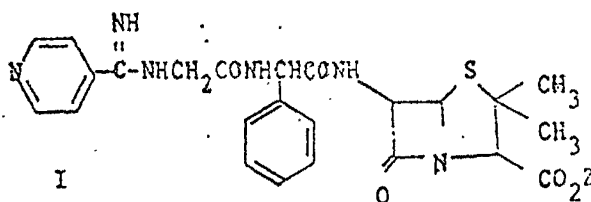
1 cuada y dejando en agitación la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 3-4 horas.

El aislamiento del producto deseado se alcanza como en el primer procedimiento, por precipitación del ion híbrido en el punto aislado de 5,5. Se emplea ácido clorhídrico acuoso para disminuir el pH a su pH preferido.

El derivado de sacarimida del ácido 6-aminopenicilánico de partida se sintetiza por el procedimiento de la patente Británica 1.281.952.

10 También incluido dentro del alcance del presente invento como compuestos intermedios útiles son los derivados bloqueados intermedios del ácido 6-[D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)acetamido]penicilánico de las fórmulas:

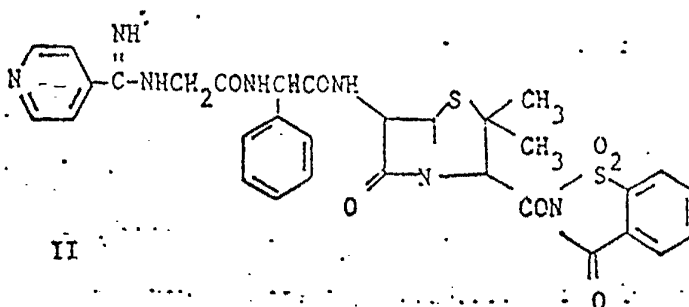
15



20

Y

25



en donde Z es como se ha descrito anteriormente, pero diferente de hidrógeno, y el ácido de la cadena lateral, 4-pirid

30

1 dilformimidóilglicil-D-fenilglicina.

Entre estos compuestos intermedios útiles que se prefieren especialmente están los citados como I en donde Z es  $-PR_1$  y  $R_2$  en el que  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno metoxi; Z es 3,5-di-t-butil-4-hidroxibencilo; Z es  $-\overset{O}{\text{C}}\text{H}_2\text{CR}_3$  en donde  $R_3$  es fenilo; Z es  $-\text{N}=\text{CHR}_4$  en donde  $R_4$  es fenilo; Z es  $\text{Sn}(\text{R}_5)_3$  en donde  $R_5$  es n-butilo; Z es  $-\text{CR}_6\text{R}_7\text{R}_8$  en donde  $R_6$  y  $R_7$  son cada uno hidrógeno y  $R_8$  es p-metoxibencilo; Z es  $-\text{CH}_2\text{CR}_9\text{R}_{10}\text{R}_{11}$  en donde  $R_9$ ,  $R_{10}$  y  $R_{11}$  son cada uno cloro; y Z es  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{R}_{12}$  en donde  $R_{12}$  es  $\text{CH}_3$ . También preferido es el compuesto de fórmula II.

La penicilina descrita en la presente memoria presenta actividad in vitro frente a una amplia variedad de micro-organismos, incluyendo tanto las bacterias gram-positivas como gram-negativas. Su actividad útil puede demostrarse fácilmente por ensayos in vitro frente a diversos organismos en un medio de infusión cerebro-corazón por la técnica de dilución en serie doble usual. La actividad in vitro del compuesto antes descrito en la presente memoria la hace útil para la aplicación tópica en forma de ungüentos, cremas y similares, o con fines de esterilización, por ejemplo utensilios de enfermería.

Esta penicilina también es un agente antibacteriano eficaz in vivo en animales, incluyendo el hombre, por vía de administración parenteral.

Evidentemente, el médico determinará finalmente la dosificación que será más adecuada para una persona individual particular, y variará con la edad, peso y respuesta del paciente particular así como con la naturaleza y grado de los síntomas y la naturaleza de la infección bacteriana

1 que ha de ser tratada.

Teniendo una visión completa de los factores anteriores, se considera que una dosis parenteral diaria eficaz de 25-100 mg/kg por día, con un intervalo preferido de aproximadamente 20-75 mg/kg por día, aliviará eficazmente los síntomas de la infección. Estos valores son ilustrativos y naturalmente puede haber casos individuales en los que se necesiten intervalos de dosificación mayores o menores.

Los ejemplos siguientes se proporcionan únicamente con el fin de ilustración.

#### EJEMPLO 1

Acido 6- $\beta$ -D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)-acetamido 7penicilánico.

#### A. Cloroacetil-D-fenilglicina

15 El pH de una mezcla de 120,8 g de D-fenilglicina en 800 ml de agua se ajusta a 12 con hidróxido de sodio acuoso 6N, y la solución transparente resultante se separa en capas con 400 ml de benceno y se enfría a 5°C. Se añade lentamente cloruro de cloroacetilo (277,2 g) durante 45 minutos a la solución vigorosamente agitada. La temperatura se mantiene a 0-3°C con enfriamiento y el pH a 12,0 por adición periódica de una solución de hidróxido de sodio acuosa 6N durante el período de adición. Después de la adición, se agita una mezcla de reacción durante 1 hora más a 5°C y a continuación se acidifica a pH 2 con ácido sulfúrico acuoso al 50%. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (2 x 500 ml) y los extractos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a presión reducida hasta sequedad. El residuo se tritura con 400 ml de éter dietílico frío, se filtra y se seca, dando 130 g (rendimiento 72%)

20

25

30

1 del producto deseado.

B. 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina

Una solución de cloroacetyl-D-fenilglicina en 500 ml de hidróxido de amonio acuoso concentrado (37%) se deja  
5 agitar durante una noche a temperatura ambiente. La solución se evapora a vacío hasta sequedad, y el residuo se pone en suspensión en acetona. El precipitado se filtra, se lava con acetona y se hace una pasta en metanol (200 ml) a 45°C durante una hora. El producto glicil-D-fenilglicina  
10 bruto se filtra y seca, 20,4 g.

A una suspensión del dipéptido bruto en 100 ml de agua y 100 ml de dimetilformamida se añade suficiente hidróxido de sodio acuoso 6N para elevar el pH a 9,4. A la solución resultante se añaden 20 g de 4-piridilformimidato de metilo de 100 ml de dimetilformamida, y la mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 2 horas.  
15 La reacción se acidifica a pH 5,7 con ácido clorhídrico 12N y se lava con 200 ml de cloruro de metileno. La solución acuosa se concentra a vacío hasta 100 ml y se diluye con  
20 350 ml de metanol. Después de agitar durante 1 hora, el precipitado se filtra y se vuelve a disolver en 150 ml de dimetilformamida. Se separan los insolubles por filtración y el filtrado se diluye con 350 ml de metanol. Después de agitar durante 1 hora, el precipitado se filtra y seca dando  
25 24,14 g (rendimiento 85%) del producto deseado.

C. Acido 6-(D-2-fenil-2-(4-piridilformimidóilaminoacetamido)acetamido)penicilánico.

A una solución de 10,32 g de 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina en 125 ml de dimetilformamida a -15°C se añaden 3,56 g de cloroformiato de etilo, y la solución  
30

1 resultante, después de agitación a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos, se enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

A una suspensión de 7,13 g del ácido 6-aminopenicilánico en 60 ml de agua neutralizada a pH 7,8 con una solución acuosa diluida de hidróxido de sodio y enfriada a 5  $^{\circ}\text{C}$  se añaden 40 ml de dimetilformamida. La solución se enfría luego a  $-10^{\circ}\text{C}$  y la solución del anhídrido mixto de dipeptido se añade lentamente durante un período de 5 minutos. Se continua el enfriamiento durante la adición de tal modo que la temperatura permanezca a  $-10 \pm 1^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se deja agitar a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos más y a continuación se deja calentar hasta la temperatura ambiente. La solución transparente se concentra a vacío a  $35^{\circ}\text{C}$  hasta aproximadamente 135 ml, y se diluye con 400 ml de metanol. Después de agitar durante toda la noche, el precipitado resultante se filtra, se lava con metanol y se seca, 12,97 g (rendimiento 74%).

El producto no se distingue por espectroscopía infrarroja y de resonancia magnética nuclear del preparado por los procedimientos de la patente de EE.UU. 3.951.952.

Se obtienen resultados similares cuando se emplean cloroformatos de metilo, de *i*-propilo y *n*-butilo en lugar de cloroformato de etilo, y cuando se emplea 1-metil-2-pirrolidona como disolvente en lugar de dimetilformamida.

#### 25 EJEMPLO 2

A una solución de 1,25 g de 4-piridilformimidoyl-glicil-D-fenilglicina en 25 ml de dimetilformamida anhidra enfriada a  $-15^{\circ}\text{C}$  se añaden 485 mg de cloruro de pivaloilo. Después de dejar agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se añaden 950 mg del ácido 6-aminopenicilánico

1 co en 20 ml de agua ajustado a un pH de 7,8 y a una tempera  
tura de 5°C a la solución de dimetilformamida. La temperatu  
ra, que subió hasta 7°C durante la adición, se mantuvo a  
0°C durante 15 minutos y a continuación se dejó calentar  
5 hasta la temperatura ambiente durante un período de 30 minu  
tos.

La cromatografía líquida a presión elevada de una  
parte alícuota indica un rendimiento de 1,17 g (rendimiento  
del 58%) del producto deseado, ácido 6- $\left[ \begin{array}{c} \text{D-2-fenil-2-(4-pi-} \\ \text{ridilformimidaminoacetamido)acetamido} \end{array} \right]$ penicilánico,  
10 idéntico al producto del Ejemplo 1.

### EJEMPLO 3

Una suspensión de 2,16 g de ácido 6-aminopenicilá  
nico en 40 ml de cloruro de metileno se trata con 1,08 g de  
15 trietilamina y se deja agitar a temperatura ambiente hasta  
que resulta una solución transparente. La solución se enfría  
a 0°C y se añaden 1,28 g de dimetoxiclorofosfina.

Después de agitar durante 15 minutos una solución  
del anhídrido mixto, formado añadiendo 1,18 g de clorofor-  
miato de etilo a 3,12 g de 4-piridilformimidamidoilglicil-D-fe-  
20 nilglicina en 40 ml de dimetilformamida se enfría a -15°C,  
y se añade durante un período de 5 minutos mientras la tempe  
ratura de reacción se mantiene desde 0 a -5°C. Se continua  
la agitación durante 30 minutos más seguido por dilución de  
la reacción con 20 ml de agua. La mezcla de reacción hidro-  
25 lizada se agita durante 20 minutos y la capa acuosa se sepa  
ra y trata con 200 ml de metanol. El producto, que cristali  
za en una solución acuosa de metanol, es idéntico al que se  
aisló en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

Las parejas siguientes de anhídridos mixtos y ésteres del ácido fosfin-penicilánico preparados por los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2 y 3, respectivamente proporcionan el producto deseado, ácido 6-[D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)acetamido]penicilánico:

anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-metoxifórmico y 4-aminopenicilanato de di-n-propilfosfinilo;

anhídrido 4-piridil-formimidoilglicil-D-fenilglicina-i-propoxifórmico y 4-aminopenicilanato de difenilfosfinilo;

anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-n-butoxifórmico y 4-aminopenicilanato de dimetoxifosfinilo;

anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-piválico y 4-aminopenicilanato de dimetoxifosfinilo;

anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-etoxifórmico y 4-aminopenicilanato de di-n-propilfosfinilo; y

anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-piválico y 4-aminopenicilanato de difenilfosfinilo;

EJEMPLO 5

A. Anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-etoxifórmico

De forma similar a la del Ejemplo 4, una solución de 3,12 g de 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina en 40 ml de dimetilformamida enfriada a -15°C se trata con 1,18 g de cloroformiato de etilo. Después de agitar durante 15 minutos a -15°C la solución se enfría más hasta -50°C.

1 B. Acido 6- $\gamma$ -D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)-  
acetamido  $\gamma$ penicilánico

Una solución de 5 g del ácido 6-aminopenicilánico, éster 3', 5'-di-t-butil-4'-hidroxibencílico en 50 ml de N-  
5 -metil-2-pirrolidona a -10°C se trata con una solución de dimetilformamida de anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-  
-fenilglicina-etoxifórmico (Ejemplo 5A). Después de agitar 20 minutos de -10° a -15°C el baño de enfriamiento se sepa-  
ra y se añade una solución de 1,82 g de 2-etilhexanoato de sodio en 20 ml de metanol. Se continua la agitación durante  
10 3 horas a temperatura ambiente seguido por adición de 200 ml de metanol. El producto, que cristaliza, es idéntico del que se aisló en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 6

15 Los anhídridos mixtos siguientes, cuando reaccionan con el ácido 6-aminopenicilánico, y el éster 3', 5'-di-  
-t-butil-4'-hidroxibencílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5B, proporcionan el producto deseado, ácido 6-  
- $\gamma$ -D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)acetamido  $\gamma$ penicilánico:  
20

anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-metoxifórmico;

anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-i-propoxifórmico;

25 anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-n-butoxifórmico; y

anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-piválico.

EJEMPLO 7

30 A una suspensión enfriada con hielo de 4,9 g de

1 la sal del ácido bencenosulfónico del éster de fenacílico  
del ácido 6-aminopenicilánico en 50 ml de dimetilformamida  
se añade 1,1 g de trietilamina. A la solución resultante,  
que se enfría a  $-5^{\circ}$  a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se añade lentamente el anhídri  
5 do mixto como se preparó en el Ejemplo 5A. Después de agi-  
tar en frío durante 30 minutos, la mezcla de reacción se di-  
luye con 100 ml de agua y se extrae con acetato de etilo.  
Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan con agua, se se-  
can sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad.  
10 El residuo se disuelve en 40 ml de dimetilformamida y se  
trata con una solución de 1,2 g de tiofenóxido de potasio  
en 10 ml de dimetilformamida. Después de agitar a temperatu-  
ra ambiente durante 1 hora el pH de la solución se ajusta  
a 5,5 por adición de ácido clorhídrico 2N seguido por adi-  
15 ción de 200 ml de metanol. El producto deseado que cristali-  
za lentamente en la solución es idéntico a todos los aspek-  
tos al ácido 6- $\left[ \text{D}-2\text{-fenil-(4-piridilformimidoilaminoaceta-} \right.$   
 $\left. \text{mido)acetamido} \right]$ penicilánico formado en los Ejemplos ante-  
riores.

20 EJEMPLO 8

El ácido 6- $\left[ \text{D}-2\text{-fenil-2-(4-piridilformimidoilami} \right.$   
 $\left. \text{noacetamido)acetamido} \right]$ penicilánico idéntico al preparado  
en los Ejemplos anteriores, se sintetiza siguiendo el pro-  
cedimiento del Ejemplo 7 empleando las parejas de reactivos  
25 siguientes:

anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicil-  
na-metoxifórmico y éster acetonílico del ácido 6-aminopeni-  
cilánico;

anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicil-  
30 na-n-butoxifórmico y éster cianometílico del ácido 6-amino-

1 penicilánico;

anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-etoxifórmico y éster metoxicarbometílico del ácido 6-aminopenicilánico;

5 anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-piválico y éster fenacílico del ácido 4-aminopenicilánico;

10 anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-i-propoxifórmico y éster propionilmetílico del ácido 4-aminopenicilánico;

anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-etoxifórmico y éster i-butilmetílico del ácido 4-aminopenicilánico;

15 anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-piválico y éster n-propoxicarbometílico del ácido 4-aminopenicilánico;

anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-n-butoxifórmico y éster cianometílico del ácido 4-aminopenicilánico; y

20 anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-piválico y éster acetónico del ácido 4-aminopenicilánico.

#### EJEMPLO 9

25 Una solución de 4,9 g de la sal del ácido O-(6-aminopenicilanoil)benzaldehído-oxima-p-toluensulfónico en 50 ml de N-metil-2-pirrolidona enfriada a 0°C se trata con 1,1 g de trietilamina y a continuación con anhídrido 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina-etoxifórmico en 40 ml del mismo disolvente preparado de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 5A. Después de agitar en frío durante 30 minu-

30



1	$\underline{R_4}$	$\underline{X}$
	$\phi-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{O}-\text{C}-\text{OC}_3\text{H}_7 \end{array}$
5	$\phi-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{O}-\text{CC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$
	$\text{CH}_3-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{O}-\text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$
	$\text{CH}_3-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{O}-\text{CC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$
10	$\text{C}_2\text{H}_5-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{OCC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$
	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{O}-\text{C}-\text{OCH}_3 \end{array}$
15	$\underline{n}\text{-C}_3\text{H}_7-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{O}-\text{C}-\text{OCH}_3 \end{array}$
	$\underline{n}\text{-C}_3\text{H}_7-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{O}-\text{C}-\text{OC}_4\text{H}_9 \end{array}$
	$\underline{1}\text{-C}_3\text{H}_7-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{O}-\text{C}-\text{OC}_3\text{H}_7 \end{array}$

20 EJEMPLO 11

A una solución de 5,0 g de 6-aminopenicilinato de tri-n-butilestaño en 50 ml de dimetilacetamida enfriada a -5°C se añade una solución de anhídrido 4-piridilformimidóil glicil-D-fenilglicina-etoxifórmico preparado como en el

25 Ejemplo 5A. Después de agitar en frío durante 30 minutos, la solución de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente y se trata subsiguientemente con 1,62 g de tiofenóxido de potasio. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, los sólidos se filtran y el filtrado

30 se diluye con 200 ml de metanol. El material cristalizado,

1 después de filtración, proporcionó el producto deseado ácido 6- $\alpha$ -D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoylaminoacetamido)acetamido  $\gamma$ penicilánico, idéntico al formado en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 12

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, y partiendo de idénticas parejas de reactivos apropiados se prepara el ácido 6- $\alpha$ -D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoylaminoacetamido)acetamido  $\gamma$ penicilánico, idéntico al formado en el Ejemplo 1:

10 anhídrido 4-piridilformimidoylglicil-D-fenilglicina-etoxifórmico y 6-aminopenicilinato de trimetilestaño;

anhídrido 4-piridilformimidoylglicil-D-fenilglicina-piválico y 6-aminopenicilinato de trietilestaño;

15 anhídrido 4-piridilformimidoylglicil-D-fenilglicina-metoxifórmico y 6-aminopenicilinato de tri-n-propilestaño;

anhídrido 4-piridilformimidoylglicil-D-fenilglicina-n-butoxifórmico y 6-aminopenicilinato de tri-i-butilestaño;

20 anhídrido 4-piridilformimidoylglicil-D-fenilglicina-i-propoxifórmico y 6-aminopenicilinato de tri-i-propilestaño;

anhídrido 4-piridilformimidoylglicil-D-fenilglicina-piválico y 6-aminopenicilinato de tri-s-butilestaño; y

25 anhídrido 4-piridilformimidoylglicil-D-fenilglicina-etoxifórmico y 6-aminopenicilinato de tri-n-propilestaño.

EJEMPLO 13

Una solución de anhídrido 4-piridilformimidoylglicil-D-fenilglicina-etoxifórmico, preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5A, se añade durante un período

1 do de 5 minutos a una solución de 3,3 g del éster p-metoxi-  
bencílico del ácido 6-aminopenicilánico en 40 ml de dimetil-  
formamida enfriada a -10°C. Se continua la agitación en frío  
durante 30 minutos seguido por adición de 200 ml de agua.

5 El pH se ajusta subsiguientemente a 6,0 y la solución se  
lava dos veces con metil-i-butyl-cetona. El pH de la fase  
acuosa se disminuye luego a 2,0 y se extrae (3 x) con una  
solución de ácido dioctil-sulfosuccínico al 5% en metil-i-  
-butyl-cetona. La fase orgánica se separa, se lava con áci-  
10 do clorhídrico diluido y se separa en capas con agua, el pH  
de la cual se ajusta a 6,0. La capa acuosa se separa y lio-  
filiza dando el éster p-metoxibencílico de la sal clorhidra-  
to del ácido 6- $\square$ D-2-fenil-2-(4-piridilformimidaminoace-  
tamido)acetamido  $\square$ penicilánico intermedio bruto.

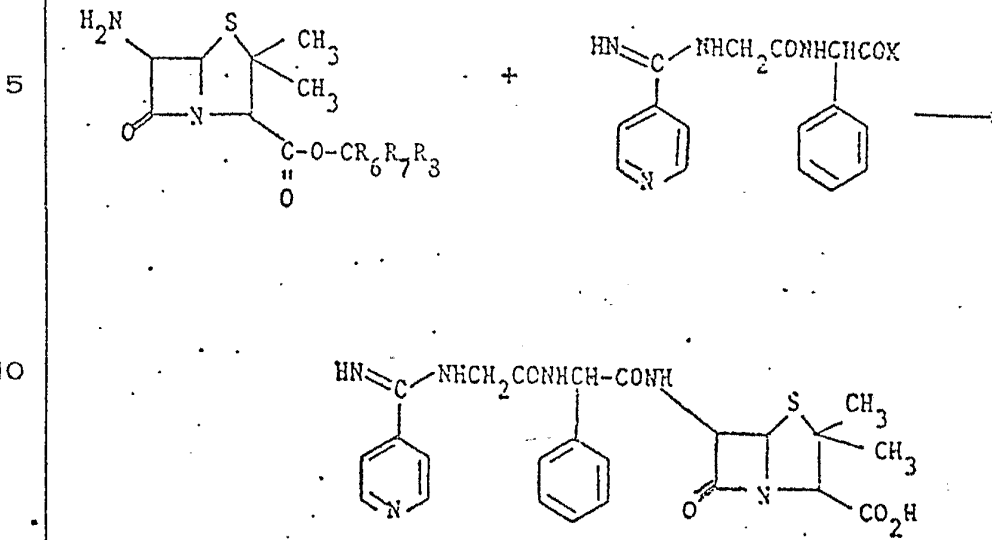
15 La sal clorhidrato del éster bruto anterior se  
añade a 100 ml de acetona que contiene 10 g de fluoruro de  
hidrógeno anhidro y la mezcla se deja agitar a 0°C durante  
1 hora. Se separa la mayor parte del disolvente a 0°C a pre-  
sión reducida y el residuo se disuelve en 25 ml de agua.

20 El pH de la solución acuosa se lleva hasta 5,5 con una so-  
lución de hidróxido de sodio 2N y se trata con carbón vege-  
tal descolorizante. El filtrado se trata con 25 ml de dime-  
tilformamida y 200 ml de metanol. El producto que cristali-  
za es idéntico al ácido 6- $\square$ D-2-fenil-2-(4-piridilformimi-  
25 doilaminoacetamido)acetamido  $\square$ penicilánico, el producto del  
Ejemplo 1.

#### EJEMPLO 14

De forma similar al Ejemplo 13, el éster del áci-  
do 6-aminopenicilánico y los anhídridos siguientes se hacen  
30 reaccionar dando el ácido 6- $\square$ D-2-fenil-2-(4-piridilformimi-

1 doilaminoacetamido)acetamido\_7penicilánico, idéntico al pre  
parado en el Ejemplo 1:



15

$\underline{R}_6$	$\underline{R}_7$	$\underline{R}_8$	$\underline{X}$
$\text{CH}_3-$	$\text{CH}_3-$	$\text{CH}_3-$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$
$\text{CH}_3-$	$\text{CH}_3-$	$\text{CH}_3-$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
$\text{H}-$	$\text{CH}_3-$	$4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_3$
$\text{H}-$	$\text{CH}_3-$	$4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_3\text{H}_7$
$\text{CH}_3-$	$\text{CH}_3-$	$4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$
$\text{CH}_3-$	$\text{CH}_3-$	$4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_4\text{H}_9$
$\text{H}-$	$\text{H}-$	$4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4-$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$

20

25

30

	$\underline{R}_6$	$\underline{R}_7$	$\underline{R}_8$	$\underline{X}$
1	H-	$C_6H_5^-$	$C_6H_5^-$	$\begin{array}{c} O \\    \\ -O-C-OC_2H_5 \end{array}$
5	H-	$C_6H_5^-$	$C_6H_5^-$	$\begin{array}{c} O \\    \\ -O-CC(CH_3)_3 \end{array}$
	$C_6H_5^-$	$C_6H_5^-$	$C_6H_5^-$	$\begin{array}{c} O \\    \\ -O-CC(CH_3)_3 \end{array}$
	$C_6H_5^-$	$C_6H_5^-$	$C_6H_5^-$	$\begin{array}{c} O \\    \\ -O-C-OCH_3 \end{array}$
10	$C_6H_5^-$	$C_6H_5^-$	$4-CH_3OC_6H_4^-$	$\begin{array}{c} O \\    \\ -O-C-OC_3H_7 \end{array}$
	$C_6H_5^-$	$C_6H_5^-$	$4-NO_2C_6H_4^-$	$\begin{array}{c} O \\    \\ -O-CC(CH_3)_3 \end{array}$
15	H-	$CH_3^-$	$4-NO_2C_6H_4^-$	$\begin{array}{c} O \\    \\ -O-C-OC_2H_5 \end{array}$
	H-	$CH_3^-$	$4-NO_2C_6H_4^-$	$\begin{array}{c} O \\    \\ -O-C-OCH_3 \end{array}$

EJEMPLO 15

20 Una solución de 3,48 g del éster 3,3,3-tricloroetilico del ácido 6-aminopenicilánico en 40 ml de dimetilformamida enfriada a  $-10^\circ C$  se trata gota a gota durante un período de 5 minutos con una solución de dimetilformamida de anhídrido de 4-piridilformimidoylglicil-D-fenilglicina-etoxi-  
 25 fórmico preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5A. Después de agitar durante 30 minutos a una temperatura entre  $-5$  y  $-10^\circ C$ , la mezcla de reacción se diluye con 20 ml de agua y se vierte en el lado del cátodo de un aparato de electrolisis preparativa de celda dividida. El compartimiento del ánodo se rellena con una solución de cloruro de  
 30

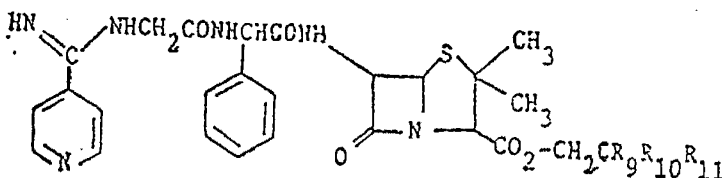
1 sodio 0,1 M que contiene 1 g de clorhidrato de hidrazina.  
 Se introdujeron electrodos de ánodo y cátodo de grafito en  
 placa (2,5 x 4 cm), y el cátodo se ajustó a 1,5 voltios (fren  
 te al electrodo normalizado de calomelanos) empleando un po  
 5 tenciostato de Princeton Applied Electronics modelo 373. La  
 electrolisis a potencial constante se lleva a cabo hasta  
 que la corriente ha caído al 5% de su valor original. Duran  
 te este periodo de tiempo el pH del compartimiento del cáto  
 do se mantiene a 5,5 y la temperatura interior a 20°C. Se  
 10 consume un total de 650 miliamperios durante el período de  
 -electrolisis de 3-horas.

El contenido del compartimiento del cátodo se de  
 canta y la solución se trata con 200 ml de metanol. La solu  
 ción, al reposar, deposita un material cristalino idéntico  
 15 al producto del Ejemplo 1.

De modo similar, se obtuvieron resultados de re  
 ducción tratando el compuesto intermedio de éster tricloro  
 etílico bruto en solución con suficiente ácido para propor  
 cionar un pH de 1,0, seguido por adición de 1 g de zinc en  
 20 polvo a 0°C durante 1 hora.

#### EJEMPLO 16

Empleando el procedimiento de reducción electroli  
 tica del Ejemplo 15, se emplean los ésteres siguientes co  
 mo materiales de partida para la síntesis del ácido 6-[D-  
 25 -2-fenil-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)acetamido]-  
 penicilánico:



	$R_9$	$R_{10}$	$R_{11}$
1	Cl	H	H
	I	H	H
	Cl	Cl	H
5	Cl	Br	H
	Br	I	H
	Cl	Br	Br
	Cl	Cl	Br
	Cl	I	H
10	Cl	Cl	I
	Br	Br	H
	Br	Br	Br

EJEMPLO 17

15 Se repite el procedimiento del Ejemplo 13. Un gra  
mo del clorhidrato del éster p-metoxibencílico del ácido 6-  
- $\sphericalangle$ D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)acetami-  
do $\sphericalangle$ penicilánico intermedio en 10 ml de agua y 20 ml de di-  
20 metilformamida se trata con 2 g de paladio al 10% sobre car-  
bón vegetal y la mezcla resultante se agita en una atmósfe-  
ra de hidrógeno a la presión atmosférica. Después que se ab-  
sorbe la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador ago-  
tado se filtra y el filtrado se ajusta a pH 5,5 y se diluye  
con 100 ml de metanol. Después de cristalización, se obtie-  
25 ne el ácido 6- $\sphericalangle$ D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoilaminoaceta-  
mido)acetamido $\sphericalangle$ penicilánico, idéntico al preparado en el  
Ejemplo 1.

De forma similar, los productos de éster interme-  
dio del Ejemplo 14 se hidrogenan dando el producto deseado  
30 ácido 6- $\sphericalangle$ D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)-

1 acetamido  $\gamma$ penicilánico.

EJEMPLO 18

5 A 50 ml de dimetilformamida en un matraz de fondo redondo seco se añaden 3,12 g de 4-piridilformimidoglicil-D-fenilglicina. La solución resultante se enfría a  $-15^{\circ}\text{C}$  y se trata con 1,08 g de cloroformiato de etilo. Esta mezcla de reacción se deja agitar en frío durante 15 minutos.

10 Se pone en suspensión ácido 6-aminopenicilánico (2,25 g) en 20 ml de dimetilformamida y se trata con 1,08 g de clorotrimetilsilano. A la solución resultante se añaden 1,01 g de trietilamina, dando como resultado un precipitado de clorhidrato de trietilamina. La mezcla se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se añade a la solución del anhídrido mixto. La reacción resultante se enfría más a  $-25^{\circ}\text{C}$  y se deja agitar durante 15 1 hora. La solución roja se deja calentar hasta la temperatura ambiente durante un período de 2 horas.

20 Se añade agua (20 ml) a la mezcla de reacción y el volumen se concentra a vacío hasta  $1/3$  a  $1/2$ , y la solución residual se trata con 300 ml de metanol. La solución diluida se filtra y el filtrado se deja agitar toda una noche (21 horas). El ácido 6- $\gamma$ -D-2-fenil-2-(4-piridilformimidaminoacetamido)acetamido  $\gamma$ penicilánico cristalizado se filtra y seca, 2,24 g. Es idéntico al producto del Ejemplo 1 en todos los aspectos.

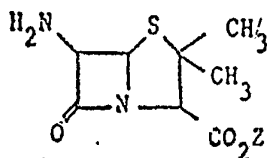
25 De forma similar al Ejemplo 18, puede sustituirse el anhídrido 4-piridilformimidoglicil-D-fenilglicina-etoxifórmico por los anhídridos metoxifórmico, i-propoxifórmico y piválico correspondientes con resultados comparables.

EJEMPLO 19

A una suspensión de 3,12 g de 4-piridilformimidoi-  
glicil-D-fenilglicina en 40 ml de dimetilformamida enfriada  
a -20°C se añade 1,0 g de N-metil-morfolina seguido por 1,2  
g de cloruro de tionilo. La solución transparente resultan-  
te se agita durante 45 minutos a una temperatura entre -15  
y -20°C, y se trata subsiguientemente con 2,16 g de ácido  
6-aminopenicilánico en 20 ml de agua, 10 ml de dimetilforma-  
mida a pH 7,8. Después de dejar agitar la mezcla de reacción  
durante 10 minutos a -10°C, se deja calentar hasta la tempe-  
ratura ambiente. La cromatografía líquida a presión elevada  
de la solución indica un rendimiento de 335 mg del ácido 6-  
- $\square$ D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)acevami-  
do $\square$ penicilánico (rendimiento 6,5%).

EJEMPLO 20

Se repite el procedimiento del Ejemplo 19 para la  
preparación de cloruro de 4-piridilformimidoilglicil-D-fe-  
nilglicilo. El ácido 6-aminopenicilánico se sustituye por  
adición del derivado del ácido 6-aminopenicilánico indicado,  
y la reacción se realiza en las condiciones del Ejemplo in-  
dicado proporcionando el producto deseado ácido 6- $\square$ D-2-fe-  
nil-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)acetamido $\square$ penici-  
lánico.



1	<u>Z</u>	<u>Condiciones de reacción</u>	
		<u>Ejemplo nº</u>	
	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-$	3	
	$(\underline{n}\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{P}-$	3	
5	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}-$	3	
	$3', 5'-(\text{t-C}_4\text{H}_9)_2-4\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$	5B	
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2-$	7	
	$\text{CH}_3\text{COCH}_2-$	7	
	$\text{NCCH}_2-$	7	
10	$\text{CH}_3\text{O}_2\text{CCH}_2-$	7	
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_2-$	7	
	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCOCH}_2-$	7	
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}_2\text{CCH}_2-$	7	
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH=N-}$	9	
15	$\text{CH}_3\text{CH=N-}$	9	
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{CH=N-}$	9	
	$\underline{n}\text{-C}_3\text{H}_7\text{CH=N-}$	9	
	$(\underline{n}\text{-C}_4\text{H}_9)_3\text{Sn-}$	11	
	$(\text{CH}_3)_3\text{Sn-}$	11	
20	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{Sn-}$	11	
	$(\underline{i}\text{-C}_4\text{H}_9)_3\text{Sn-}$	11	
	$(\underline{s}\text{-C}_4\text{H}_9)_3\text{Sn-}$	11	
	$(\underline{n}\text{-C}_3\text{H}_7)_3\text{Sn-}$	11	
	$\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$	13	
25	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$	13	
	$\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_2-$	13	
	$\text{p-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$	13	
	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH-}$	13	
	$\text{p-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)-$	13	
30	$\text{CCl}_3\text{CH}_2-$	15	

1	<u>Condiciones de reacción</u>	
	<u>Z</u>	<u>Ejemplo nº</u>
	ICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	15
	Br <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> -	15
5	Br <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	15

EJEMPLO 21

A una suspensión de 3,12 g de 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina en 40 ml de 1-metil-2-pirrolidona en-  
 10 friada a -20°C se añade 1,0 g de N-metilmorfolina seguido  
 por 1,2 g de cloruro de tionilo. La solución transparente  
 resultante se deja agitar a una temperatura entre -15 y  
 -20°C durante 45 minutos.

Se pone en suspensión el ácido 6-aminopeniciláni-  
 15 co (2,25 g) en 20 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se trata  
 con 1,08 g de cloro-trimetilsilano. A la solución resultan-  
 te se añade 1,01 g de trietilemina, dando como resultado  
 un precipitado de clorhidrato de trietilamina. La mezcla se  
 enfría a -10°C y se añade a la solución del cloruro 4-piri-  
 20 dilformimidoilglicil-D-fenilglicilo. La mezcla de reacción  
 resultante se enfría además a -25°C y se deja agitar duran-  
 te 1 hora, y a continuación se deja calentar a la temperatu-  
 ra ambiente.

Se añade agua (20 ml) y el volumen de la mezcla  
 25 hidrolizada se reduce a vacío hasta 1/2. La solución resi-  
 dual se trata con 300 ml de metanol. El ácido 6- $\left[ \begin{array}{l} \text{D-2-fenil-} \\ \text{-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)acetamido} \end{array} \right]$ penicilá-  
 nico precipitado, que se filtra y seca, es idéntico al pro-  
 ducto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 22

Una solución de 3,12 g de 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina en 30 ml de dimetilformamida se enfría a -15°C y se trata con 1,18 g de cloroformiato de etilo. Después de agitar durante 15 minutos se añaden 1,15 g de N-hidroxisuccinimida y la solución se deja calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 60 ml de éter dietílico y se deja cristalizar el clorhidrato del éster de N-hidroxisuccinimida. El producto intermedio se filtra y lava con éter frío.

Una solución de 3,5 g del clorhidrato del éster anterior en 40 ml de dimetilformamida se trata con 2,15 g de ácido 6-aminopenicilánico y la suspensión resultante se trata con 850 mg de piridina. La mezcla de reacción se agita a -10°C durante 30 minutos y a continuación se deja agitar a la temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluye con 200 ml de metanol y el pH se ajusta a 5,5 con ácido clorhídrico diluido. El precipitado resultante, que se filtra y seca a vacío, es idéntico al producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 23

Una solución de 3,12 g de 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina en 40 ml de dimetilformamida se trata con 1,35 g de 1-hidroxibenzotriazol, seguido por 2,10 g de diciclohexilcarbodiimida. La solución se enfría a 0°C y se añaden 2,16 g de ácido 6-aminopenicilánico y 1,1 g de trietilamina en 25 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se deja agitar durante 1 hora en frío y a continuación se deja calentar hasta la temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se hidroliza

1 con 50 ml de agua. La urea precipitada se filtra y el fil-  
trado se diluye con 200 ml de metanol. La solución se ajust-  
ta a pH 5,5 con ácido clorhídrico diluido y el precipitado  
que se forma al reposar se filtra y seca a vacío. El produc-  
5 to es idéntico al formado en el Ejemplo 1.

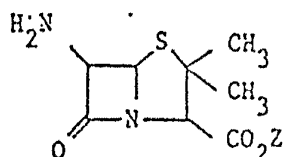
#### EJEMPLO 24

A 3,12 g de 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilgli-  
cina en 30 ml de 1-metil-2-pirrolidona enfriada a  $-15^{\circ}\text{C}$  se  
añade 1,18 g de cloroformiato de etilo. Después de agitar  
10 en frío durante 15 minutos, se añade 1,8 g de N-hidroxifta-  
limida y la solución se deja calentar hasta la temperatura  
ambiente. Se añade éter dietílico (60 ml) y el producto in-  
termedio de clorhidrato de éster precipitado se filtra y se  
ca.

15 Una solución del clorhidrato del éster anterior  
(4,57 g) en 45 ml de 1-metil-2-pirrolidona enfriada a  $0^{\circ}\text{C}$   
se trata con 2,16 g de ácido 6-aminopenicilánico y 850 mg  
de piridina. La mezcla se agita en frío durante 1 hora y  
se deja calentar a continuación gradualmente hasta la tempe-  
20 ratura ambiente. Después de 30 minutos se ajusta el pH a  
5,5 y la solución se diluye con 225 ml de metanol. El pro-  
ducto, que se filtra y seca a vacío, es el mismo que se ais-  
ló en el Ejemplo 1.

#### EJEMPLO 25

25 --Los derivados de 4-piridilformimidóilglicil-D-fe-  
nilglicina empleados y aislados en los Ejemplos 22, 23 y 24,  
se preparan y unen con los derivados del ácido 6-aminopeni-  
cilánico siguientes, empleando las condiciones de reacción  
del Ejemplo indicado para dar el producto del Ejemplo 1:



	<u>Z</u>	<u>Condiciones de reacción</u>
		<u>Ejemplo nº</u>
	(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> P-	3
	( <u>n</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> P-	3
	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> P-	3
10	3', 5'-( <u>t</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> -4'-HOC <sub>6</sub> H <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5B
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>2</sub> -	7
	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> -	7
	NCCH <sub>2</sub> -	7
	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	7
15	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> -	7
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOCH <sub>2</sub> -	7
	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	7
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=N-	9
	CH <sub>3</sub> CH=N-	9
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH=N-	9
	<u>n</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CH=N-	9
	( <u>n</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> Sn-	11
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Sn-	11
	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> Sn-	11
25	( <u>i</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> Sn-	11
	( <u>s</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> Sn-	11
	( <u>n</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>3</sub> Sn-	11
	p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	13
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	13
30	p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	13

	<u>Condiciones de reacción</u>	
	<u>Z</u>	<u>Ejemplo nº</u>
1	$p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-}$	13
	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH-}$	13
5	$p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}$	13
	$\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{-}$	15
	$\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{-}$	15
	$\text{Br}_3\text{CCH}_2\text{-}$	15
	$\text{Br}_2\text{CHCH}_2\text{-}$	15

10

EJEMPLO 26

A una suspensión de 2,25 g de ácido 6-aminopenicilánico en 20 ml de dimetilformamida se añade 1,08 g de cloro-trimetilsilano seguido por 1,01 g de trietilamina. La mezcla de reacción se enfría a  $-10^\circ\text{C}$  y se añaden 3,5 g de clorhidrato del éster de 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina-N-hidroxisuccinimida, preparado por el procedimiento del Ejemplo 22, en 35 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción resultante se enfría más hasta  $-20^\circ\text{C}$  y se deja agitar durante 2 horas, y a continuación se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora.

15

Se añade agua (20 ml) a la mezcla de reacción y se reduce el volumen a presión reducida hasta  $1/3$ . La solución residual se trata con 300 ml de metanol y el producto precipitado se filtra y seca. El ácido 6- $\left[ \text{D-2-fenil-2-(4-piridilformimidóilaminoacetamido)acetamido} \right]$ penicilánico es idéntico al del Ejemplo 1.

20

De forma similar, puede reemplazarse la N-hidroxisuccinimida del presente Ejemplo por los ésteres de 1-hidroxibenzotriazol y N-hidroxiftalimida de 4-piridilformimidóil

25

30

1 glicil-D-fenilglicina, preparado en los Ejemplos 23 y 24  
respectivamente, con resultados similares.

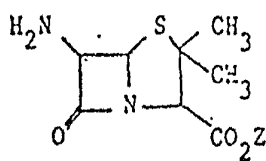
#### EJEMPLO 27

5 A una solución enfriada (0°C) de 5,04 g de 6-ami-  
nopenicilinato de tri-n-butilestaño y 3,12 g de 4-piridil-  
formimidóilglicil-D-fenilglicina en 50 ml de dimetilformamida  
se añaden 2,10 g de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla  
se agita durante una hora en frío, y a continuación se deja  
calentar hasta la temperatura ambiente, en la que se agita  
10 durante 2 horas más. La mezcla de reacción resultante se  
trata luego con 1,6 g de tiofenóxido de potasio y se deja  
agitar durante una hora más. La mezcla se diluye con 20 ml  
de agua y el pH se ajusta a 7,5. La urea insoluble se fil-  
tra y el filtrado se ajusta a pH 5,5 y se diluye con 200 ml  
15 de metanol. El producto, que se filtra y seca, es idéntico  
al obtenido en el Ejemplo 1.

Se obtienen resultados similares cuando se emplea  
N,N-bis(morfolinoetil)carbodiimida en lugar de dicitclohexil-  
carbodiimida en el procedimiento del Ejemplo 27.

#### EJEMPLO 28

20 Partiendo de 4-piridilformimidóilglicil-D-fenil-  
glicina y bien dicitclohexilcarbodiimida o N,N-bis(morfoli-  
noetil)carbodiimida, se repite el procedimiento del Ejemplo  
29 empleando, en lugar de 6-aminopenicilinato de tri-n-bu-  
25 tilestaño, el derivado del ácido 6-aminopenicilánico indi-  
cado y empleando el procedimiento de tratamiento del Ejemplo  
indicado, proporcionando el producto deseado, ácido 6-[D-  
-2-fenil-2-(4-piridilformimidóilaminoacetamido)acetamido]-  
penicilánico.



	<u>Condiciones de reacción</u>	
	<u>Z</u>	<u>Ejemplo nº</u>
	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-$	3
	$(\text{n-C}_3\text{H}_7)_2\text{P}-$	3
	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}-$	3
5		
10	$3', 5'-(\text{t-C}_4\text{H}_9)_2-4-\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$	5b
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2-$	7
	$\text{CH}_3\text{COCH}_2-$	7
	$\text{NCCH}_2-$	7
	$\text{CH}_3\text{O}_2\text{CCH}_2-$	7
15	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_2-$	7
	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCOCH}_2-$	7
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}_2\text{CCH}_2-$	7
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH=N}-$	9
	$\text{CH}_3\text{CH=N}-$	9
20	$\text{C}_2\text{H}_5\text{CH=N}-$	9
	$\text{n-C}_3\text{H}_7\text{CH=N}-$	9
	$(\text{n-C}_4\text{H}_9)_3\text{Sn}-$	11
	$(\text{CH}_3)_3\text{Sn}-$	11
	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{Sn}-$	11
25	$(\text{i-C}_4\text{H}_9)_3\text{Sn}-$	11
	$(\text{s-C}_4\text{H}_9)_3\text{Sn}-$	11
	$(\text{n-C}_3\text{H}_7)_3\text{Sn}-$	11
	$\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$	13
	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	13
30	$\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_2-$	13

	<u>Z</u>	<u>Condiciones de reacción</u>
		<u>Ejemplo nº</u>
	p-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	13
	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH-	13
5	p-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	13
	CCl <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	15
	ICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	15
	Br <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> -	15
	Br <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	15
10	H-	1

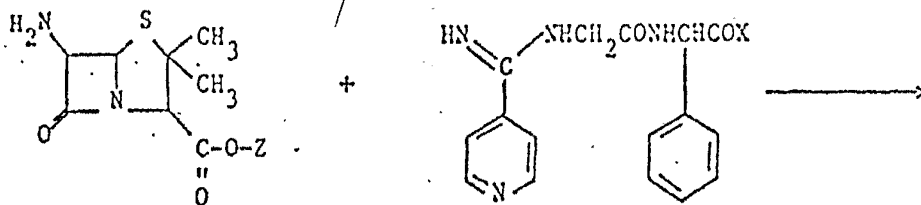
EJEMPLO 29

A una suspensión de 2,25 g de ácido 6-aminopenicilánico en 20 ml de dimetilformamida se añade 1,08 g de cloro-trimetilsilano seguido por 1,01 g de trietilamina. La mezcla de reacción se enfría a -10°C y se añaden 3,12 g de 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina y 2,1 g de dicitclohexilcarbodiimida en 35 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción resultante se enfría más hasta -20°C y se deja agitar durante 2 horas, y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

Se añade agua (20 ml) a la mezcla de reacción, se filtra la dicitclohexilurea precipitada y se reduce el volumen a presión reducida hasta 1/3. La solución resultante se trata con 300 ml de metanol y el producto precipitado se filtra y seca. El ácido 6-[D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)acetamido]penicilánico es idéntico al del Ejemplo 1.

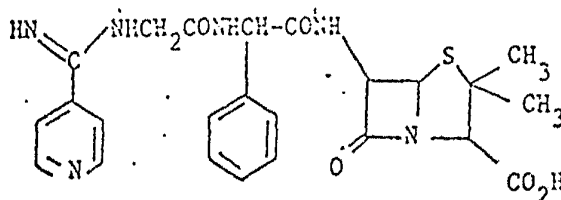
De forma similar puede reemplazarse la dicitclohexilcarbodiimida del presente Ejemplo por la N,N-bis(morfo-

1



5

10



Z

X

Condiciones de reacción

Ejemplo nº

15	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$	3
	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-$	$2-\text{C}_5\text{H}_4\text{NS}-$	3
	$(\text{n-C}_3\text{H}_7)_2\text{P}-$	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{O}-$	3
	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}-$	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{S}-$	3
	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}-$	$4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{S}-$	3
20	$3', 5'-(\text{t-C}_4\text{H}_9)_2-4'-\text{HOC}_6\text{H}_2\text{CH}_2$	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{O}-$	5B
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$	7
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2-$	$4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{S}-$	7
	$\text{CH}_3\text{COCH}_2-$	$4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{S}-$	7
25	$\text{CH}_3\text{COCH}_2-$	$2-\text{C}_5\text{H}_4\text{NS}-$	7
	$\text{CH}_3\text{COCH}_2-$	$4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-$	7
	$\text{NCCH}_2-$	$4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-$	7
	$\text{CH}_3\text{O}_2\text{CCH}_2-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}-$	7
	$\text{CH}_3\text{O}_2\text{CCH}_2-$	$2-\text{C}_5\text{H}_4\text{NS}-$	7
30	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_2-$	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{O}-$	7

1	<u>Condiciones de reacción</u>		
	<u>Z</u>	<u>X</u>	<u>Ejemplo nº</u>
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_2-$	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{S}-$	7
	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCOCH}_2-$	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{S}-$	7
5	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCOCH}_2-$	$4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-$	7
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}_2\text{CCH}_2-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$	7
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}_2\text{CCH}_2-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}-$	7
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{N}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}-$	9
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}=\text{N}-$	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{S}-$	9
10	$\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}=\text{N}-$	$4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-$	9
	$(\underline{n}\text{-C}_4\text{H}_9)_3\text{Sn}-$	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{O}-$	11
	$(\text{CH}_3)_3\text{Sn}-$	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{O}-$	11
	$(\underline{i}\text{-C}_4\text{H}_9)_3\text{Sn}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}-$	11
	$(\underline{n}\text{-C}_3\text{H}_7)_3\text{Sn}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}-$	11
15	$(\underline{n}\text{-C}_3\text{H}_7)_3\text{Sn}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$	11
	$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{S}-$	13
	$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$	$2\text{-C}_5\text{H}_4\text{NS}-$	13
	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-$	13
	$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_2-$	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{S}-$	13
20	$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$	$4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-$	13
	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$	13
	$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$	13
	$\text{CCl}_3\text{CH}_2-$	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{O}-$	15
	$\text{CCl}_3\text{CH}_2-$	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{S}-$	15
25	$\text{CCl}_3\text{CH}_2-$	$4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{S}-$	15
	$\text{ICH}_2\text{CH}_2-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$	15
	$\text{Br}_3\text{CCH}_2-$	$2\text{-C}_5\text{H}_4\text{NS}-$	15
	$\text{Br}_2\text{CHCH}_2-$	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{O}-$	15

EJEMPLO 32

30

A una suspensión de 4,5 g del ácido 6-aminopenicil

1 lánico en 40 ml de dimetilformamida se añade 1,28 g de diclo  
ro-dimetilsilano seguido por 2,02 g de trietilamina. La mez  
5 cla de reacción se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se añade 7,0 g del clor  
hidrato del éster de 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilgli  
cina-N-hidroxisuccinimida preparado por el procedimiento del  
Ejemplo 22 en 70 ml de dimetilformamida. La mezcla de reac  
ción resultante se enfría más hasta  $-20^{\circ}\text{C}$  y se deja agitar  
durante 2 horas, y a continuación se agita a temperatura  
ambiente durante 1 hora.

10 Se añade agua (40 ml) a la mezcla de reacción y  
se reduce el volumen a presión reducida hasta  $1/3$ . La solu  
ción residual se trata con 600 ml de metanol y el producto  
precipitado se filtra y seca. El ácido 6- $\left[ \text{D}-2\text{-fenil-2-(4-} \right.$   
-piridilformimidóilaminoacetamido)acetamido  $\left. \right]$ penicilánico  
15 es idéntico al del Ejemplo 1.

### EJEMPLO 33

Una suspensión de 4,2 g de clorhidrato de sacari  
mida del ácido 6-aminopenicilánico en 50 ml de dimetilforma  
mida se trata con 1,01 g de trietilamina y la solución se  
20 enfría a  $-5^{\circ}\text{C}$ . A esta solución se añade anhídrido de 4-pi  
ridilformimidóilglicil-D-fenilglicina-etoxifórmico como se  
prepara en el Ejemplo 5A durante un período de 5 minutos.  
La mezcla de reacción se deja agitar en frío durante 30 mi  
nutos y a continuación se trata con 840 mg de bicarbonato  
de sodio en 10 ml de agua. Después de agitar a temperatura  
25 ambiente, el pH de la reacción se ajusta a 5,5 con ácido  
clorhídrico diluido. El volumen de la reacción se concentra  
a vacío hasta aproximadamente 60 ml y se añaden 200 ml de  
metanol. El precipitado que se forma al reposar se filtra y  
30 seca dando el ácido 6- $\left[ \text{D}-2\text{-fenil-2-(4-} \right.$ piridilformimidóila-

1 minoacetamido)acetamido]penicilánico, idéntico al del  
Ejemplo 1.

EJEMPLO 34

5 Se repite el procedimiento del Ejemplo 33, reemplazando el anhídrido de 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina por los anhídridos mixtos siguientes preparados según los Ejemplos 2 y 4, dando el producto deseado, ácido 6-[D-2-fenil-2-(4-piridilformimidóilaminoacetamido)acetamido]penicilánico:

10 anhídrido 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina-piválico;

anhídrido 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina-metoxifórmico;

15 anhídrido 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina-i-propoxifórmico; y

anhídrido 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina-n-butoxifórmico.

EJEMPLO 35

20 A una suspensión de 3,12 g de 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina en 40 ml de dimetilformamida enfriada a -20°C se añade 1,0 g de N-metilmorfolina seguido por 1,2 g de cloruro de tionilo. La solución resultante se deja agitar durante 45 minutos a una temperatura entre -15 y -20°C, y a continuación se deja calentar hasta -5°C.

25 Una suspensión de 4,2 g del clorhidrato de sacarí-mida del ácido 6-aminopenicilánico en 50 ml de dimetilformamida se trata con 1,01 g de trietilamina, se enfría hasta -5°C y se añade durante un período de 5 minutos al cloruro de ácido anterior. La mezcla de reacción resultante se deja  
30 agitar a -5°C durante 30 minutos. Se añade bicarbonato de

1 sodio (840 mg) en 10 ml de agua a la mezcla de reacción y  
la solución resultante se deja agitar a la temperatura ambien  
te durante 3 horas. El pH se ajusta a 5,5 por adición de  
ácido clorhídrico diluido y el volumen de la solución se con  
5 centra a presión reducida hasta aproximadamente 60 ml. Se  
añade metanol (200 ml) y la solución se deja reposar a tem  
peratura ambiente hasta que cesa la cristalización. El pro  
ducto, que se filtra y seca, es idéntico al producto del  
Ejemplo 1.

10 EJEMPLO 36

Una solución de 3,5 g de clorhidrato del éster de  
N-hidroxisuccinimida de 4-piridilformimidóilglicil-D-fenil  
glicina, preparado por el procedimiento del Ejemplo 22, en  
40 ml de dimetilformamida se trata con 4,2 g de clorhidrato  
15 de sacarimida del ácido 6-aminopenicilánico, se enfría a  
-5°C y la suspensión resultante se trata con 1,7 g de piri  
dina. Se continua la agitación en frío durante 45 minutos,  
seguido por adición de 840 mg de bicarbonato de sodio en 10  
ml de agua. Después de agitar a temperatura ambiente duran  
20 te 3 horas, el pH se ajusta a 5,5 con ácido clorhídrico di  
luído y se añaden 200 ml de metanol. Al reposar, el produc  
to cristaliza y subsiguientemente se filtra y seca. El pro  
ducto, ácido 6- $\left[ \text{D-2-fenil-2-(4-piridilformimidóilaminoace-} \right.$   
tamido)acetamido  $\left. \right]$ penicilánico es idéntico al formado en el  
Ejemplo 1.

25 EJEMPLO 37

Una solución de 3,12 g de 4-piridilformimidóilgli  
cil-D-fenilglicina en 40 ml de dimetilformamida se trata  
con 1,35 g de 1-hidroxibenzotriazol, seguido por 2,10 g de  
30 diciclohexilcarbodiimida. La solución se enfría a -5°C y se

añaden 4,2 g de clorhidratos de sacarimida del ácido 6-aminopenicilánico y 1,1 g de trietilamina en 25 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se deja agitar durante 1 hora en frío y a continuación se deja calentar hasta la temperatura ambiente. Se añade bicarbonato de sodio (840 mg) en 30 ml de agua y la mezcla de reacción se deja agitar durante 3 horas. La dicitclohexilurea precipitada se filtra y el filtrado se ajusta a un pH de 5,5. Después de concentración a vacío hasta aproximadamente 50 ml, se añaden 200 ml de metanol y la solución se deja reposar a la temperatura ambiente. El producto, después de filtración y secado, se comprueba que es idéntico al ácido 6- $\left[ \begin{array}{c} \text{D} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -2-fenil-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)acetamido $\left[ \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ penicilánico del Ejemplo 1.

15 EJEMPLO 38

Una solución de clorhidrato del éster de N-hidroxi-talimida de 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina, preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24, en 45 ml de 1-metil-2-pirrolidona enfriada a -3°C se trata con 4,2 g de clorhidrato de sacarimida del ácido 4-aminopenicilánico seguido por 850 mg de piridina. Después de agitar a -5°C durante 45 minutos, la mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente. Se añade bicarbonato de sodio (840 mg) en 10 ml de agua y la mezcla de reacción se deja agitar durante 3 horas más. El pH se ajusta a 5,5 y se añaden 200 ml de metanol. El precipitado que se forma, cuando se filtra y seca, es idéntico al ácido 6- $\left[ \begin{array}{c} \text{D} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -2-fenil-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)acetamido $\left[ \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ penicilánico del Ejemplo 1.

EJEMPLO 39

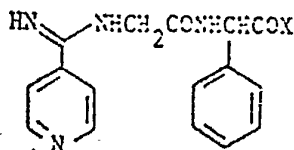
1 A una solución enfriada (-5°C) de 4,2 g del clor-  
hidrato de sacarimida del ácido 6-aminopenicilánico, 3,12 g  
de 4-piridilformimidóilglicil-D-fenilglicina y 1,01 g de  
5 trietilamina en 50 ml de dimetilformamida se añaden 2,10 g  
de dicitclohexilcarbodiimida, y la mezcla de reacción se de-  
ja agitar en frío durante 45 minutos. La mezcla se deja ca-  
lentar hasta la temperatura ambiente seguido por adición de  
840 mg de bicarbonato de sodio en 20 ml de agua. La dicitclo  
10 hexilurea precipitada se filtra y el filtrado se concentra  
hasta aproximadamente 45 ml. El pH se ajusta hasta 5,5 y se  
añaden 200 ml de metanol. El producto, que se filtra y seca,  
es idéntico al ácido 6- $\left[ \text{D-2-fenil-2(4-piridilformimidóila-} \right.$   
 $\left. \text{minoacetamido)acetamido} \right]$ penicilánico del Ejemplo 1.

EJEMPLO 40

15 Una solución de 3,12 g de 4-piridilformimidóilgli-  
cil-D-fenilglicina en 40 ml de dimetilformamida se trata  
con 1,39 g de p-nitrofenol, seguido por 2,10 g de dicitclohe-  
xilcarbodiimida. La solución se enfría a -5°C y se añaden  
20 4,2 g de clorhidrato de sacarimida del ácido 6-aminopenici-  
lánico y 1,1 g de trietilamina en 25 ml de dimetilformamida.  
La mezcla de reacción se deja agitar durante 1 hora en frío  
y a continuación se deja calentar hasta la temperatura  
ambiente. Después de agitación a la temperatura ambiente du-  
25 rante 3 horas con 840 mg de bicarbonato de sodio en 10 ml  
de agua, la dicitclohexilurea precipitada se filtra y la mez-  
cla se diluye con 200 ml de metanol. La solución se ajusta  
a pH 5,5 con ácido clorhídrico diluido y el precipitado que  
se forma al reposar se filtra y seca a vacío. El producto  
30 es idéntico al formado en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 41

Se repite la parte del procedimiento del Ejemplo 40 para la preparación del éster de 4-piridilformimidoilglicil-D-fenilglicina empleando el fenol o el tiofenol apropiado indicado. Este éster se une con el derivado de sacarimida del ácido 6-aminopenicilánico requerido en las condiciones de acilación y tratamiento indicadas para dar el producto deseado, ácido 6-[D-2-fenil-2-(4-piridilformimidoilaminoacetamido)acetamido]penicilánico.



X

4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O-

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O-

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S-

4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>S-

4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>S-

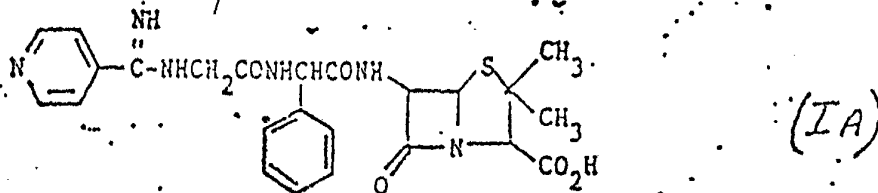
2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NS-

- REIVINDICACIONES -

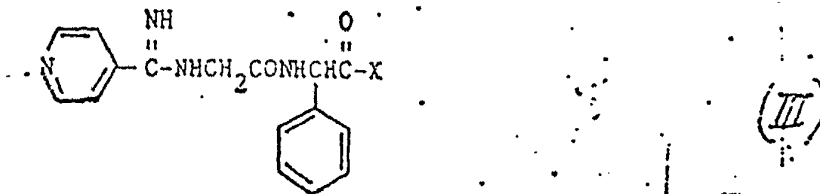
Los puntos de invención propia y nueva que se pre

1 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de  
 Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-  
 gen en las reivindicaciones siguientes:

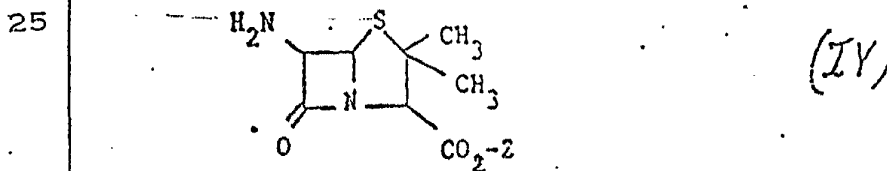
5 1ª.- Un procedimiento para la preparación de un  
 compuesto de penicilina de la fórmula:



10 caracterizado porque un compuesto de la fórmula:



15 en la que X es cloro, fenoxi, 4-clorofenoxi, 4-nitrofenoxi,  
 feniltio, 4-clorofeniltio, 4-nitrofeniltio, 2-piridiltio,  
 N-ftalimidoxi, N-succinimidoxi, 1-benzotriazoloxi, -O-C(=NR'  
 20 NHR'', en donde cada uno de R' y R'' es ciclohexilo o N-morfo-  
 linoetilo, o R-C(=O)- en donde R es alcoxi que tiene de 1 a  
 4 átomos de carbono o t-butilo, se hace reaccionar con un  
 ácido 6-aminopenicilánico de la fórmula:



30 en donde Z es hidrógeno o un grupo de bloqueo seleccionado

1 de: a)  $-P \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$  en donde cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  es alcoholo

que tiene 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 3  
 átomos de carbono o fenilo; b) 3,5-di-t-butil-4-hidroxiben-  
 5 cilo; c)  $-CH_2-Y$  en donde Y es ion CN, carboalcoxi que tiene  
 2 a 4 átomos de carbono o  $-\overset{O}{\parallel}C-R_3$  en donde  $R_3$  es fenilo o al-  
 cohilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono; d)  $-N-CH-R_4$  en  
 donde  $R_4$  es fenilo o alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de car-  
 bono; e)  $-Sn(R_5)_3$  en donde  $R_5$  es alcoholo que tiene 1 a 4  
 10 átomos de carbono; f)  $-CR_6R_7R_8$  en donde cada uno de  $R_6$  y  $R_7$   
 es hidrógeno, fenilo o metilo y  $R_8$  es fenilo, 4-metoxifeni-  
 lo, 4-nitrofenilo, o metilo, siempre que cuando cada uno de  
 $R_6$  y  $R_7$  sea metilo,  $R_8$  sea también metilo; g)  $-CH_2-CR_9R_{10}R_{11}$   
 en donde  $R_9$  es cloro, bromo o yodo, y cada uno de  $R$  y  $R_{11}$   
 15 es hidrógeno, cloro, bromo o yodo; y h)  $-Si(CH_3)_2R_{12}$  en don-  
 de  $R_{12}$  es metilo o 6-aminopenicilanoiloxi; en un disolvente  
 inerte en la reacción a un pH de 3,5 a 8 y a una temperatu-  
 ra de reacción de  $0^\circ$  a  $-15^\circ C$ , seguido por eliminación del  
 grupo Z de bloqueo.

20 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-  
 cación 1ª, caracterizado porque el disolvente es dimetilfor-  
 mamida o 1-metil-2-pirrolidona.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-  
 cación 1ª o 2ª, caracterizado porque X es  $R-\overset{O}{\parallel}C-O-$  en donde  
 25 R es alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-  
 cación 3ª, caracterizado porque R es etoxi, Z es hidrógeno,  
 el disolvente es dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidona y  
 a temperatura de reacción es  $-10^\circ C$ .

30 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-

1 cación 3ª, caracterizado porque R es etoxi, Z es  $-P \begin{cases} OCH_3 \\ OCH_3 \end{cases}$

el disolvente es dimetilformamida y la temperatura de reacción es 0°C.

5 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª, 2ª, 3ª o 5ª, caracterizado porque el grupo Z de bloqueo se separa por hidrólisis acuosa.

10 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque R es etoxi, Z es 3,5-di-t-butil-4-hidroxibencilo, el disolvente es dimetilformamida y la temperatura de reacción es -10°C.

15 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7ª, caracterizado porque el grupo Z de bloqueo se separa por hidrólisis acuosa a un pH de 8.

9ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque R es etoxi, Z es  $C_6H_5COOCH_2-$ , el disolvente es dimetilformamida y la temperatura de reacción es -10°C.

20 10ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque R es etoxi, Z es  $C_6H_5CH=N-$ , el disolvente es dimetilformamida y la temperatura de reacción es 0°C.

25 11ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10ª, caracterizado porque el grupo Z de bloqueo se separa con yoduro de sodio.

30 12ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque R es etoxi, Z es  $-Sn(R_5)_3$  en donde  $R_5$  es n-butilo, el disolvente es dimetilformamida y la temperatura de reacción es -5°C.

1           13ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-  
cación 9ª o 12ª, caracterizado porque el grupo Z de bloqueo  
se separa con tiofenóxido de potasio.

5           14ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-  
cación 3ª, caracterizado porque R es etoxi, Z es  $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-}$ , el disolvente es dimetilformamida y la temperatura de  
reacción es  $-10^\circ\text{C}$ .

10          15ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-  
cación 14ª, caracterizado porque el grupo Z de bloqueo se  
separa por hidrólisis ácida con ácido fluorhídrico o por hi-  
drogenación catalítica.

15          16ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-  
cación 3ª, caracterizado porque R es etoxi, Z es  $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{-}$ ,  
el disolvente es dimetilformamida y la temperatura de reac-  
ción es  $-5^\circ\text{C}$ .

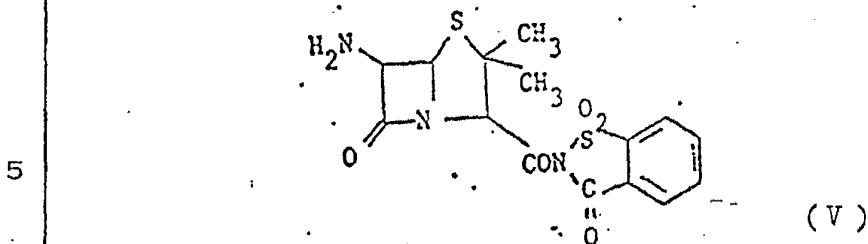
          17ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-  
cación 16ª, caracterizado porque el grupo Z de bloqueo se  
separa por reducción electrolítica.

20          18ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-  
cación 3ª, caracterizado porque R es etoxi, Z es  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  
el disolvente es dimetilformamida y la temperatura de reac-  
ción es  $-10^\circ\text{C}$ .

25          19ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-  
cación 18ª, caracterizado porque el grupo Z de bloqueo se  
separa por hidrólisis acuosa.

30          20ª.- Un procedimiento para la preparación de un  
compuesto de penicilina de la fórmula (IA) como se ha defi-  
nido en la reivindicación 1ª, caracterizado porque un com-  
puesto de la fórmula (III) como se ha definido en la reivin-  
dicación 1ª, se hace reaccionar con un ácido 6-aminopenici-

1 lánico de la fórmula:



en un disolvente inerte para la reacción y a una temperatura de reacción entre  $-10^{\circ}$  y  $-5^{\circ}\text{C}$ , seguido por hidrólisis acuosa del grupo sacarimida a un pH de 8 a 8,5.

21<sup>a</sup>.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20<sup>a</sup>, caracterizado porque la reacción entre el compuesto de fórmula (III) y el compuesto de fórmula (V) se realiza a un pH de 3,5 a 8.

15 22<sup>a</sup>.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20<sup>a</sup> o 21<sup>a</sup>, caracterizado porque X en el compuesto de fórmula (III) es  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$ , el disolvente es dimetilformamida y la temperatura de reacción es  $-5^{\circ}\text{C}$ .

20 23<sup>a</sup>.— Un procedimiento para la preparación de un compuesto de penicilina.

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

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

25

Madrid, 18. MAY 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder.