

COMO DIVISIONAL DE LA PATENTE 452.859 del 29-10-76

MINISTERIO DE INDUSTRIA

20 NOV. 1978

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y teniendo de la memoria a junta.

(11) NUMERO	462782	(10) A1
(21) FECHA DE PRESENTACION	29-9-77	



ESPAÑA

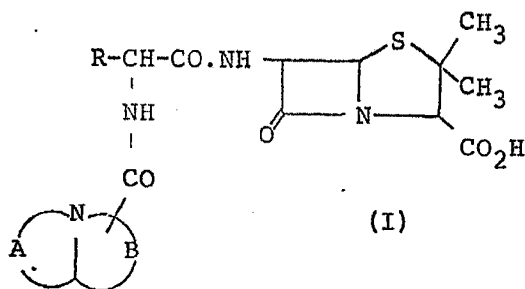
PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES: (8) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
45124/75 2072/76 21514/76	31-10-75 20-1-76 21-5-76	GRAN BRETAÑA GRAN BRETAÑA GRAN BRETAÑA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D;A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA PENICILINA.		
(71) SOLICITANTE (S) BEECHAM GROUP LIMITED.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex- Gran Bretaña.		
(72) INVENTOR (ES) John Peter Clayton, denacionalidad británica.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 Esta invención se refiere a antibióticos penicilínicos
y en especial a una clase de α -(heterociclo-carbonilamino)peni-
cilinas.

5 El grupo heterocíclico del radical acilo se caracteri-
za por ser un sistema bicíclico fusionado con un átomo de ni-
trógeno en la posición del puente.

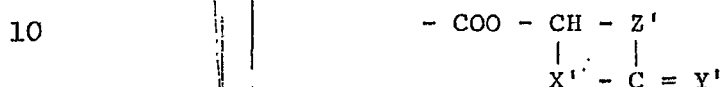
De acuerdo con una realización de esta invención, se
proporciona un derivado de penicilina de fórmula (I) o una
sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable o un éster hidro-
10 lizable in vivo del mismo:



15 donde R representa un grupo furilo, tienilo, cicloalquilo,
cicloalquenilo o fenilo o un grupo fenilo sustituido con hi-
droxi, halógeno, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior,
20 amino o carboxi y A y B son iguales o diferentes y cada uno
de ellos representa el resto de un anillo fusionado de 5 o
6 miembros.

25 Los compuestos de esta invención comprenden los ésteres
no tóxicos y farmacéuticamente aceptables del compuesto (I).

1 Entre los ésteres adecuados se encuentran los que se hidro-
 lizan fácilmente en el organismo humano para producir el
 ácido original, por ejemplo los ésteres alcoxilalquílicos co-
 mo ésteres metoximetílicos, ésteres aciloxialquílicos, co-
 5 mo acetoximetílico, pivaloiloximetílico, α -acetoxietílico,
 α -acetobencílico y α -pivaloiloxietílico; ésteres alcoxicar-
 boniloxialquílicos, como etoxicarboniloximetílico y α -etoxi-
 carboniloxietílico; y los ésteres de lactona, tiolactona y
 ditiolactona, es decir, grupos ésteres de fórmula:



donde X' e Y' son oxígeno o azufre y Z' es un grupo etileno
 o un grupo 1,2-fenileno, opcionalmente sustituidos con alco-
 xi inferior, halógeno o nitro.

15 Los grupos ésteres preferidos son los ésteres de fta-
 lida y de 3,4-dimetoxiftalida.

Las sales adecuadas de los compuestos de fórmula (I)
 son las sales metálicas, v.g. sales de aluminio, metales
 alcalinos como sodio o potasio, metales alcalino-térreos co-
 20 mo calcio o magnesio y amonio o amonio sustituido, por ejem-
 plo las sales formadas con grupos alquilamino inferior como
 trietilamina, hidroxialquil(inferior)aminas como 2-hidroxi-
 etilamina, bis(2-hidroxietil)amina, tri(hidroximetil)amina
 o tri(2-hidroxietil)amina, cicloalquilaminas como biciclo-
 25 hexilamina o con procaína, dibencilamina, N,N-dibenciletilen-

1 diamina, 1-efenamina, N-etilpiperidina, N-bencil- β -fenetil-
amina, deshidroabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietiletilen-
diamina o bases del tipo de piridina como piridina, colidina
o quinoleína u otras aminas que han sido utilizadas para for-
5 mar sales con la bencilpencilina.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente acep-
tables de estos compuestos también están incluidas en la
invención. Las sales de adición de ácido adecuadas de los
compuestos de fórmula (I) son, por ejemplo, sales inorgáni-
10 cas como sulfatos, nitratos, fosfatos y boratos; hidrohalu-
ros, v.g. hidrocioruro, hidrobromuro e hidroyoduro; y sales
de adición de ácidos orgánicos como acetato, oxalato, tar-
trato, maleato, citrato, succinato, benzoato, ascorbato, me-
tanosulfonato, p-toluensulfonato y trifluoracetato.

15 Los grupos R adecuados en los compuestos de fórmula
(I) son 2- y 3-furilo, 2 y 3-tienilo, ciclopropilo, ciclo-
butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutenilo, ciclopen-
tenilo, ciclohexenilo, ciclohexa-1,4-dienilo, fenilo, 4-hi-
droxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo.
Adecuadamente R es un grupo 2- o 3-tienilo, fenilo o 4-hi-
20 droxifenilo; preferiblemente R es fenilo o 4-hidroxifenilo.

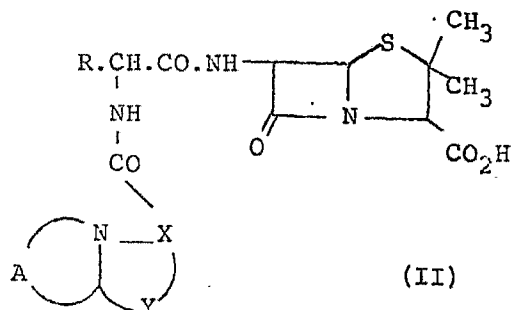
En la estructura (I) anterior, A y B se definen cada
uno de ellos como un resto de un anillo de 5 o 6 miembros.
Estos anillos pueden ser saturados o insaturados y pueden
25 contener otros heteroátomos tales como nitrógeno, azufre u

1 oxígeno. Los anillos pueden estar no sustituidos o susti-
tuidos con alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo,
n-propilo, isopropilo y butilo; alcoxi inferior, por ejem-
plo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y butoxi; alcoxi-
5 (inferior)carbonilo, por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbo-
nilo y propoxicarbonilo; hidroxilo; halógeno, por ejemplo
cloro, bromo, yodo o flúor; haloalquilo inferior, por ejemplo
clorometilo y trifluormetilo; nitro; oxo; alquil(inferior)sul-
fonilo, por ejemplo metanosulfonilo; mercapto; alquiltio infe-
rior, por ejemplo metiltio, etiltio y propiltio; amino; alquil
10 amino inferior, por ejemplo metilamino, etilamino y propilami-
no; dialquilamino inferior, por ejemplo dimetilamino, dietil-
amino, metiletilamino; alcoxi(inferior)carboniloxi, por ejem-
plo metoxicarboniloxi y etoxicarboniloxi; alcoxi(inferior)car-
boniltio, por ejemplo metoxicarboniltio y etoxicarboniltio.
15 Alternativamente, dos sutituyentes del anillo A pueden estar
unidos para formar otro anillo fusionado, preferiblemente un
anillo bencénico opcionalmente sustituido con cualquiera de
los sustituyentes anteriores. Entre los sustituyentes prefe-
ridos se encuentran los grupos alquilo inferior, alcoxi infe-
rior, halógeno y amino.
20

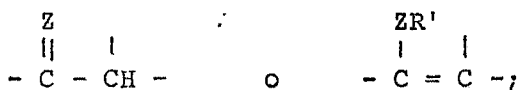
En esta memoria, el adjetivo "inferior" significa un
grupo de 1 a 6 átomos de carbono.

Una clase de compuestos dentro de esta invención son
25 los de fórmula (II) o una sal o éster del mismo, no tóxicos y

1 farmacéuticamente aceptables:



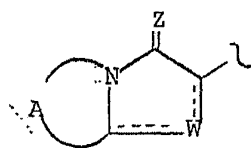
10 donde R y A son los definidos con respecto a la fórmula (I) anterior; X representa un grupo de fórmula:



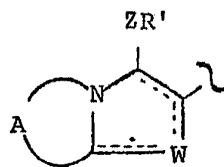
15 donde Z representa oxígeno o azufre; R' representa hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi(inferior)carbonilo; Y representa el resto de un anillo saturado o insaturado fusionado, de 5 o 6 miembros. Preferiblemente Z es oxígeno y R' es hidrógeno.

El radical bicíclico fusionado de fórmula (II) puede presentar una de las siguientes estructuras (A) - (F):

20



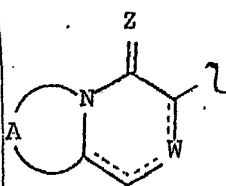
(A)



(B)

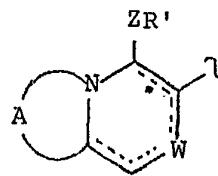
25

1

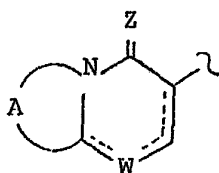


(C)

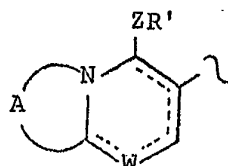
5



(D)



(E)



(F)

10

donde las líneas de puntos representan dobles enlaces opcionales en una o dos de las posiciones indicadas; y cuando un enlace del grupo W es un doble enlace, entonces W es un átomo de nitrógeno o un grupo $-CH-$ y cuando ambos enlaces del grupo W son enlaces sencillos, entonces W es un átomo de oxígeno o azufre o un grupo CH_2 o NR^2 , donde R^2 es hidrógeno o alquilo inferior; y A, Z y R^1 son los definidos con respecto a la fórmula (II) anterior. Las estructuras preferidas son (E) y (F) y W es nitrógeno o azufre, especialmente cuando W es nitrógeno.

15

20

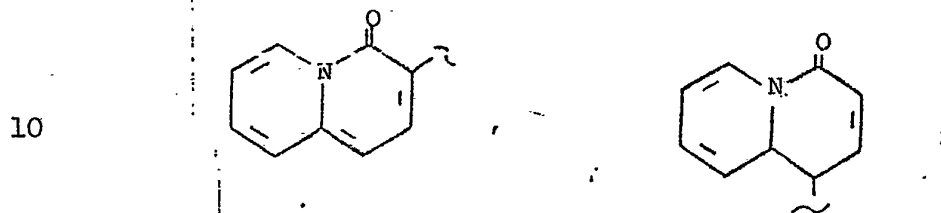
El radical A puede completar adecuadamente un anillo de 5 o 6 miembros que contenga de 1 a 4 átomos de nitrógeno y de 0 a 2 átomos de oxígeno o azufre. Los anillos adecuados que completa el radical A son los de pirazina, piridina, tiazolina, triazina, tiazolidina, tetrahidropiridina, tetrazol, pirazol,

25

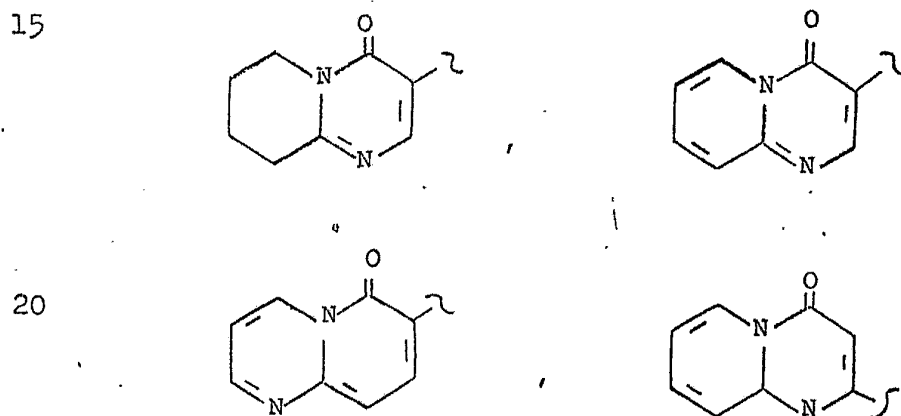
1 triazol u oxazol. Preferiblemente A completa un anillo de 5 miembros, especialmente pirazol o triazol.

Las clases adecuadas de sistemas bicíclicos fusionados en la fórmula (II) incluyen las siguientes estructuras de los 5 tipos G, H y J, que pueden estar sin sustituir o sustituidas:

(G) sistemas {4,4,0}conteniendo un nitrógeno, tales como:

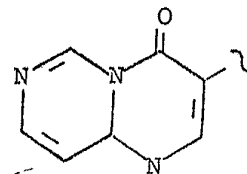
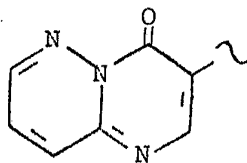


o dos nitrógenos, tales como:

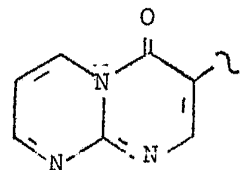
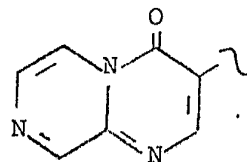


25 o tres nitrógenos, tales como:

1



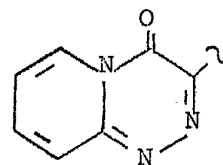
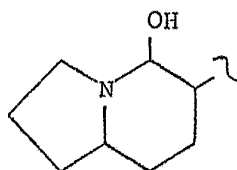
5



10

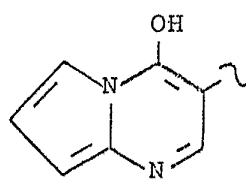
(H) sistemas {4,3,0} conteniendo un nitrógeno, tales como:

15



o dos nitrógenos, tales como:

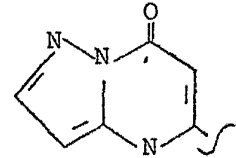
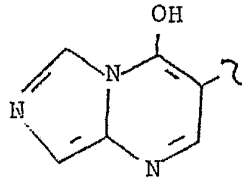
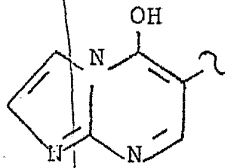
20



25

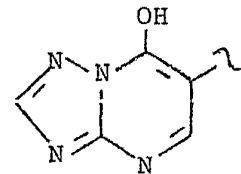
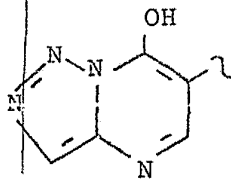
o tres nitrógenos, tales como:

1



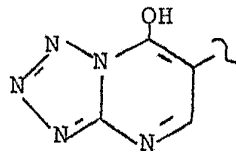
5

o cuatro nitrógenos, tales como:



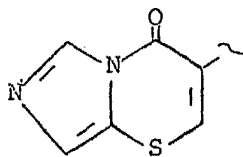
10

o cinco nitrógenos, tales como:

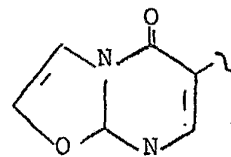


15

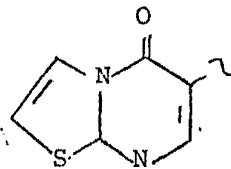
(J) sistemas {4,3.0} oxo o tio, tales como:



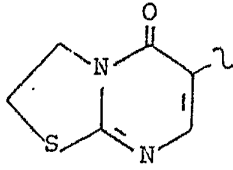
20



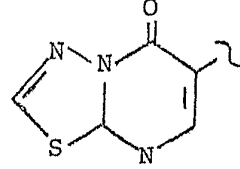
25



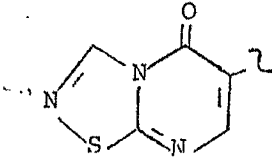
1



5



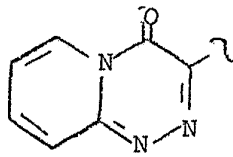
10



Son ejemplos específicos de radicales bicíclicos del tipo (G) los siguientes y sus tautómeros:

piridotriazinas:

15

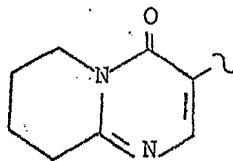


20

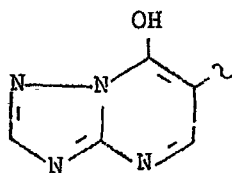
por ejemplo D, α -(4-oxo-4H-pirido{2,1-c}as-triazin-3-carbonil-amino)bencilpenicilina;

piridopirimidinas:

25



1 por ejemplo ácido 6-D-{2-(4-oxo-4H-pirido{1,2-a}pirimidin-3-
carboxamido)-2-fenilacetamido}penicilánico y ácido 6-R{R-2-
5 (6,7,8,9-tetrahidro-4-oxo-4H-pirido{1,2-a}pirimidin-3-carbo-
xamido)-2-fenilacetamido}penicilánico. Son ejemplos de radica-
les bicíclicos del tipo (H) los siguientes y sus tautómeros:
triazolopirimidinas:



10

por ejemplo:

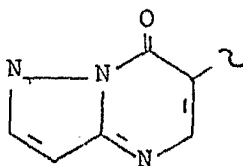
ácido 6-D-{2-(7-hidroxi-1,2,4-triazolo{1,5-a}pirimidin-6-carbo-
xamido)-2-fenilacetamido}penicilánico;

15 ácido 6-D-{2-(7-hidroxi-1,2,4-triazolo{1,5-a}pirimidin-6-carbo-
xamido)-2-p-hidroxifenilacetamido}penicilánico;

D- α -(3,7-dihidro-3-amino-2-metil-7-oxo-s-triazolo{1,5-a}pirimidin-6-
carbonilamino)bencilpenicilina y

20 D- α -(4,7-dihidro-4-etil-7-oxo-1,2,4-triazolo{1,5-a}pirimidin-6-carbonil-
amino)-p-hidroxibencilpenicilina;

pirazopirimidinas:



25

1 por ejemplo:

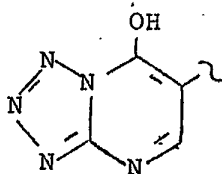
ácido 6-D-{2-(4,7-dihidro-4-etil-7-oxo-pirazolo {1,5-a}pirimidin-6-carboxamido)-2-fenilacetamido}penicilánico;

5 ácido 6-D-{2-(7-hidroxipirazolo{1,5-a}pirimidin-6-carboxamido)-2-fenilacetamido}penicilánico;

ácido 6-D-{2-(4,7-dihidro-4-etil-7-oxo-pirazolo{1,5-a}pirimidin-6-carboxamido)-2-p-hidroxifenilacetamido}penicilánico y

ácido 6-D-{2-(7-hidroxipirazolo{1,5-a}pirimidin-6-carboxamido)-2-p-hidroxifenilacetamido}penicilánico;

10 tetrazolopirimidinas:

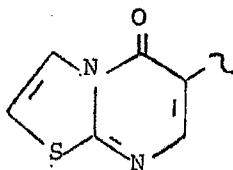


15

por ejemplo, D- α -(7-hidroxi-tetrazolo{1,5-a}pirimidin-3-carbonilamino)encilpenicilina.

Son ejemplos de radicales bicíclicos del tipo (J) los siguientes:

20 tiazolopirimidinas:



25

1 por ejemplo:

ácido 6-D-(2-(5-oxo-5H-tiazolo{3,2-a}pirimidin-6-carboxamido)-
2-fenilacetamido)penicilánico;

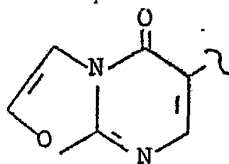
5

ácido 6-D-(2-(5-oxo-5H-tiazolo{3,2-a}pirimidin-6-carboxamido)-
2-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico;

D- α -(8-metoxi-4-oxo-4H-pirimido{2,1-b}benzotiazol-3-carbonil-
amino)encilpenicilina y

D- α -(8-metoxi-4-oxo-4H-pirimido{2,1-b}benzotiazol-3-carbonilami-
no)-p-hidroxibencilpenicilina;

10 oxazolopirimidinas:

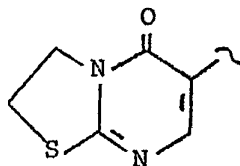


15

por ejemplo D- α -(7-cloro-4-oxo-4H-pirimido{2,1-b}benzoxazol-
3-carbonilamino)encilpenicilina;

tiazolidinopirimidinas:

20



por ejemplo:

25

D- α -(5-oxo-5H-tiazolidino{3,2-a}pirimidin-6-carbonilamino)encil

1

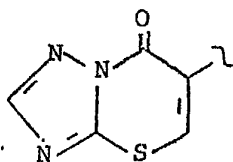
penicilina y

D- α - (5-oxo-5H-tiazolidino {3,2-a} pirimidin-6-carbonilamino) -p-

hidroxibencilpenicilina;

triazolotiazinas:

5

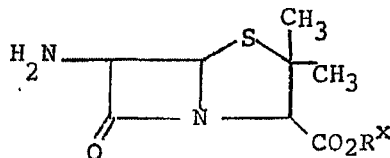


10

por ejemplo, D- α - {7-oxo-7H-1,2,4-triazolo {-5,1-b}{1,3}tiazin-6-carboxilamino }bencilpenicilina.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (III) o de un derivado N-protegido del mismo:

15



(III)

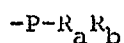
20

donde R^x es hidrógeno, un radical éster hidrolizable in vivo o un grupo de bloqueo del carboxilo, con un derivado N-acilante de un ácido de fórmula (IV):

25

1 donde U es un halógeno y los diversos grupos L, que pueden
ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos hi-
drógeno, alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo. Los agentes
sililantes preferidos son los cloruros de sililo, especial-
5 mente el trimetilclorosilano y el dimetildiclorosilano.

El término "derivado N-fosforilado" del compuesto (III)
incluye los compuestos donde el grupo 6-amino de fórmula (IV)
está sustituido con un grupo de fórmula:



10 donde R_a es un grupo alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo,
alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo o dialquilamino;
 R_b es igual a R_a o es halógeno o R_a y R_b forman juntos un
anillo.

Los derivados de bloqueo del carboxilo adecuados para
15 el grupo $-CO_2R^x$ en la fórmula (III) son las sales, ésteres
y anhídridos del ácido carboxílico. Preferiblemente el deri-
vado puede ser fácilmente escindido en una fase posterior
de la reacción. Las sales adecuadas son las sales de aminas
terciarias, como las formadas con trialquil(inferior)aminas,
20 N-etilpiperidina, 2,6-lutidina, piridina, N-metilpirrolidi-
na o dimetilpiperazina. Una sal preferida es la formada con
trietilamina.

Los grupos éster adecuados de fórmula $-CO_2R^x$ son los
siguientes:

25 (i) $-COOC R_c R_d R_e$, donde por lo menos uno de los grupos R_c ,

1 R_d o R_e es un donador de electrones; v.g. p-metoxi-
fenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 9-antrilo, metoxi,
acetoxi o fur-2-ilo. Los grupos R_c , R_d y R_e restan-
tes pueden ser hidrógeno o grupos sustituyentes orgá-
5 nicos. Los grupos éster adecuados de este tipo son
el p-metoxibenciloxicarbonilo, 2,4,6-trimetilbenciloxi-
carbonilo, bis(p-metoxifenil)metoxicarbonilo y 3,5-di-
t-butyl-4-hidroxibenciloxicarbonilo;

10 (ii) $-COOCR_cR_dR_e$, donde por lo menos uno de los grupos R_c ,
 R_d o R_e es un grupo aceptor de electrones, v.g. ben-
zoílo, p-nitrofenilo, 4-pirídilo, triclorometilo, tri-
bromometilo, yodometilo, cianometilo, etoxicarbonilme-
tilo, arilsulfonilmetilo, 2-dimetilsulfonioetilo, o-ni-
trofenilo o ciano. Los grupos R_c , R_d y R_e restantes
15 pueden ser hidrógeno o grupos sustituyentes orgánicos.
Los ésteres adecuados de este tipo son el benzoilmeto-
xicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 4-piridilmeto-
xicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2,2,2-tri-
bromoetoxicarbonilo.

20 (iii) $-COOCR_cR_dR_e$, donde por lo menos dos de los grupos R_c ,
 R_d y R_e son hidrocarburos tales como alquilo, v.g. me-
tilo o etilo, o arilo, v.g. fenilo y el grupo R_c , R_d
o R_e restante, si hay alguno, es hidrógeno. Los grupos
25 ésteres adecuados de este tipo son el t-butiloxicarbo-
nilo, t-amiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo y tri

1

fenilmetoxicarbonilo;

(iv) $-\text{COOR}_f$, donde R_f es adamantilo, 2-benciloxifenilo, 4-metiltiofenilo, tetrahidrofur-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo y pentaclorofenilo;

5

(v) grupos sililoxicarbonilo obtenidos por reacción de un agente sililante como el descrito anteriormente con el grupo ácido carboxílico;

(vi) $\text{CO}_2\text{PR}_a\text{R}_b$, donde R_a y R_b son los definidos anteriormente;

10

(vii) ésteres de trialquilestaño;

(viii) ésteres de oxima de fórmula $\text{CO}_2\text{N}=\text{CH}-\text{R}_g$, donde R_g es arilo o un heterociclo.

15

El grupo carboxilo puede ser regenerado de cualquiera de los ésteres anteriores por métodos habituales, apropiados para el grupo R_x particular, por ejemplo hidrólisis catalizada por ácidos y bases o hidrólisis catalizada enzimáticamente. Otros métodos de escisión son:

20

reacción con ácidos de Lewis, tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido clorhídrico en ácido acético, bromuro de cinc en benceno y soluciones o suspensiones acuosas de compuestos mercurícos. (La reacción con el ácido de Lewis puede ser facilitada por adición de un nucleófilo como anisol);

25

reducción con agentes tales como cinc/ácido acético acuoso, cinc/ácido fórmico, cinc/alcohol inferior, cinc/pi-

1 ridina o hidrógeno y carbón paladiado u otros catali-
zadores de hidrogenación con soporte;
ataque por nucleófilos, como los que contienen un átomo
de oxígeno o azufre nucleofílico, por ejemplo alco-
5 holes, mercaptanos y agua;
métodos oxidativos, por ejemplo los que implican el uso
de peróxido de hidrógeno y ácido acético; e irradiación
con luz o luz ultravioleta.

10 En el procedimiento anterior se emplea un derivado N-
acilante reactivo del ácido (IV). La elección del derivado
reactivo estará influenciada naturalmente por la naturaleza química
de los sustituyentes del ácido.

15 Los derivados N-acilantes adecuados son los haluros de
ácido, preferiblemente el cloruro o el bromuro. La acilación
con un haluro de ácido puede efectuarse en presencia de un
agente aceptor de ácidos, por ejemplo una amina terciaria
(como trietilamina o dimetilnilina), una base inorgánica
(como carbonato cálcico o bicarbonato sódico) o un oxirano,
que combine al haluro de hidrógeno liberado en la reacción
de acilación. El oxirano es preferiblemente un óxido de 1,2-
alquileo (C_{2-6}), tal como óxido de etileno u óxido de pro-
pileno. La reacción de acilación empleando un haluro de ácido
puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre
20 -50° y +50°C, preferiblemente entre -20° y +30°C, en medios
acuosos o no acuosos como acetona acuosa, acetato de etilo,

1 dimetilacetamida, dimetilformamida, acetonitrilo, diclorome-
tano, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos. Alternativa-
mente, la reacción puede llevarse a cabo en una emulsión ines-
table de un disolvente no miscible con agua, especialmente un
5 éster alifático o una cetona, tal como metilisobutilcetona o
acetato de butilo.

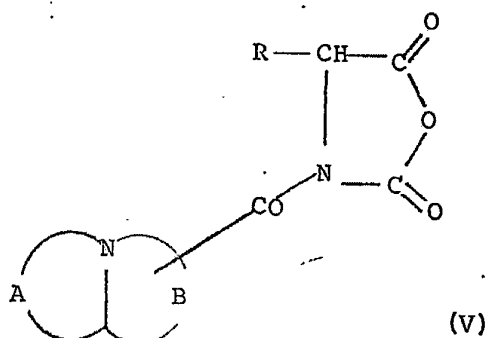
El haluro de ácido puede prepararse por reacción del
ácido (IV) o una sal del mismo con un agente halogenante (v.g.
clorante o bromante) tal como pentacloruro de fósforo, cloru-
10 ro de tionilo o cloruro de oxalilo.

Alternativamente, el derivado N-acilante del ácido (IV)
puede ser un anhídrido simétrico o mixto. Los anhídridos mix-
tos adecuados son los anhídridos alcoxifórmicos o anhídridos,
por ejemplo, con monoésteres de ácido carbónico, ácido trime-
15 tilacético, ácido tioacético, ácido difenilacético, ácido ben-
zoico, ácidos del fósforo (como ácidos fosfóricos o fosforo-
sos), ácido sulfúrico o ácidos sulfónicos alifáticos o aromá-
ticos (como ácido p-toluensulfónico). Los anhídridos mixtos
o simétricos pueden ser generados in situ. Por ejemplo, pue-
20 de producirse un anhídrido mixto empleando N-etoxicarbonil-2-
etoxi-1,2-dihidroquinoleína. Cuando se emplea un anhídrido si-
métrico, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de
2,4-lutidina como catalizador. Otro tipo de anhídrido es la
2,5-oxazolidindiona de fórmula (V):

25

1

5



10

donde R, A y B son los definidos con respecto a la fórmula (I) anterior. El compuesto (V) puede ser preparado a partir del ácido (IV) por la acción del fosgeno.

15

Otros derivados N-acilantes del ácido (IV) son la azida o los ésteres activos tales como los ésteres con 2-mercaptopiridina, cianometanol, p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, tiofenol, halofenol, tal como pentaclorofenol, monometoxifenol u 8-hidroxiquinoleína; o amidas como N-acilsacarinas o N-acilftalimidias; o un alquiliden-iminoéster preparado por reacción del ácido (IV) con una oxima.

20

Algunos ésteres activos, por ejemplo el éster formado con 1-hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinimida, pueden prepararse in situ por reacción del ácido con el compuesto hidroxilado apropiado en presencia de una carbodiimida, preferiblemente dicitclohexilcarbodiimida.

25

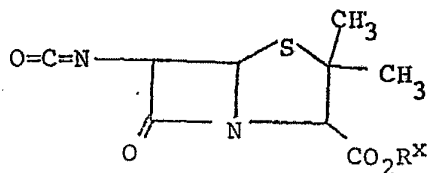
Otros derivados N-acilantes reactivos del ácido (IV) son el intermediario reactivo formado por reacción in situ con un agente condensante tal como una carbodiimida, por

1 ejemplo N,N-dietilcarbodiimida, N,N-dipropilcarbodiimida,
N,N-diisopropilcarbodiimida, N,N'-ciclohexilcarbodiimida o
N-etil-N'- γ -dimetilaminopropilcarbodiimida; un compuesto
5 carbonílico adecuado, por ejemplo N,N'-carbonildimidazol
o N,N'-carbonilditriazol; y una sal de isoxazolinio, por
ejemplo 3-sulfonato de N-etil-5-fenilisoxazolinio o perclo-
rato de N-t-butil-5-metilisoxazolinio; o una N-alcoxicarbo-
nil-2-alcoxi-1,2-dihidroquinoleína como N-etoxicarbonil-2-
etoxi-1,2-dihidroquinoleína. Otros agentes condensantes son
10 los ácidos de Lewis (por ejemplo $\text{BBr}_3\text{-C}_6\text{H}_6$); o un agente de
condensación de ácido fosfórico tal como cianuro de dietil-
fosforilo. La reacción de condensación se lleva a cabo pre-
feriblemente en un medio de reacción orgánico, por ejemplo
15 cloruro de metileno, dimetilformamida, acetonitrilo, alcohol,
benceno, dioxano o tetrahidrofurano.

Con la vía anterior, es preferible proteger cualquier
grupo reactivo de la cadena lateral acílica antes de la reac-
ción de acilación. Cuando el grupo a proteger es un grupo
amino, son adecuados cualquiera de los grupos amino conoci-
20 dos en la bibliografía sobre la síntesis de las α -aminoben-
cilpenicilinas.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser prepa-
rados por reacción de un compuesto de fórmula (VI):

25



5 donde R^X es el definido anteriormente con respecto a la fórmula (III), con un ácido de fórmula (IV), donde cualquier grupo reactivo puede estar bloqueado y después, si es necesario, efectuando una o más de las siguientes etapas:

- 10 (i) separación de cualquier grupo de bloqueo del carboxilo;
- (ii) separación de cualquier grupo de bloqueo de la cadena lateral acídica;
- (iii) conversión del producto en una sal o éster del mismo.

15 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura comprendida entre -10° y $+50^\circ\text{C}$, en un disolvente orgánico inerte como dicloruro de metileno, en presencia de un catalizador básico como trietilamina, piridina o un compuesto monocíclico o bicíclico aromático conteniendo nitrógeno, tal como 4-metoxi(dimetilamino)piridina, 1-metil(benzo)imidazol o imidazo[1,2-a]piridina.

20

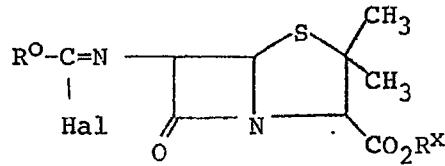
Un tercer método de preparación de los compuestos de fórmula (I) consiste en:

- 25 (a) proteger el grupo ácido 3-carboxílico de un ácido 6-acilaminopenicilánico con un grupo de bloqueo del carboxilo;

- 1 (b) hacer reaccionar el ácido penicilánico protegido para
formar un enlace imino en el átomo de nitrógeno 6-amido;
- (c) hacer reaccionar el compuesto resultante para introducir
un grupo QR_f en el átomo de carbono imínico, donde Q es
5 oxígeno, azufre o nitrógeno y R_f es un grupo alquilo de
1 a 12 átomos de carbono o un grupo aralquilo de 5 a
14 átomos de carbono, para formar un iminoéter, un imino-
tioéter o una amidina (donde Q es O, S o N respectivamen-
te);
- 10 (d) hacer reaccionar con un derivado acilante de un ácido de
fórmula (IV);
- (e) tratar con agua o un alcohol y
- (f) después, si es necesario, realizar una o más de las si-
guientes etapas:
- 15 (i) separación de cualquier grupo de bloqueo del car-
boxilo;
- (ii) separación de cualquier grupo de bloqueo de la ca-
dena lateral acílica;
- (iii) conversión del producto en una sal o éster del
20 mismo.

En el procedimiento anterior, después de la protección
del grupo 3-ácido carboxílico, el ácido penicilánico protegi-
do se hace reaccionar con un agente para formar un enlace imi-
no sobre el átomo de nitrógeno 6-amido. Preferiblemente se
25 forma un iminohaluro de fórmula (VII):

1



(VII)

5

10

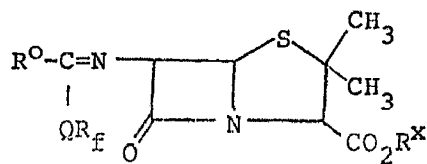
15

20

25

donde R^O es el resto de una cadena lateral orgánica acilamínica de una penicilina, R^X es un grupo de bloqueo del carboxilo y Hal representa un átomo de halógeno. Un agente adecuado para la preparación de un iminohaluro es un haluro de ácido en presencia de un agente aceptor de ácido, tal como una amina terciaria, v.g. piridina, trietilamina o N,N-dimetilanilina. Son ejemplos de haluros de ácido adecuados el pentacloruro de fósforo, fosgeno, pentabromuro de fósforo, oxiclo-
 rurro de fósforo, cloruro de oxalilo y cloruro de ácido p-toluensulfónico. Se prefieren el pentacloruro de fósforo y el oxiclo-
 rurro de fósforo. La reacción puede efectuarse con refrigeración, preferiblemente a temperaturas de 0 a -30°C cuando se emplea pentacloruro de fósforo. La cantidad de amina terciaria es preferiblemente de 3 a 5 moles por mol de pentacloruro de fósforo. También es preferible utilizar el haluro de fósforo en una cantidad ligeramente en exceso sobre la del material de partida.

Los compuestos imino resultantes se tratan después para introducir un grupo $-QR_F$ en el átomo de carbono imínico, para producir un compuesto de fórmula (VIII):



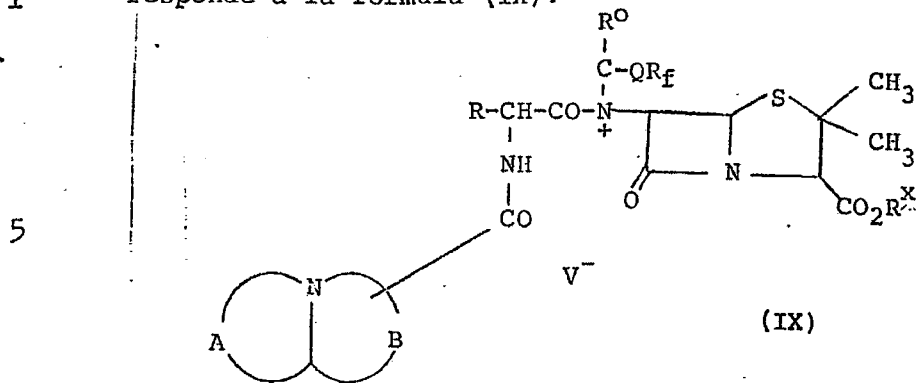
(VIII)

donde R^{O} , Q , R_f y R^{X} son los definidos anteriormente.

Esto se consigue preferiblemente haciendo reaccionar un iminohaluro con el alcohol correspondiente. Son ejemplos de alcoholes adecuados para la reacción con el iminohaluro los alcoholes alifáticos de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono, como metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, alcohol amílico y alcohol butílico y los alcoholes aralquílicos como alcohol bencílico y 2-fenil-etanol-1. La reacción del alcohol con el iminohaluro se efectúa preferiblemente en presencia de un agente aceptor de ácido, tal como una amina terciaria, preferiblemente piridina y la reacción se lleva a cabo habitualmente sin aislar el iminohaluro de la mezcla de reacción.

Después se hace reaccionar el compuesto (VIII) con un derivado N-acilante de un ácido de fórmula (IV). Son aplicables también a este caso los comentarios realizados antes sobre dicho derivado N-acilante y sobre las condiciones para efectuar las acilaciones. En especial se prefiere la presencia de una amina terciaria tal como piridina o N,N-dimetilanilina en el sistema de reacción. El producto de esta acilación

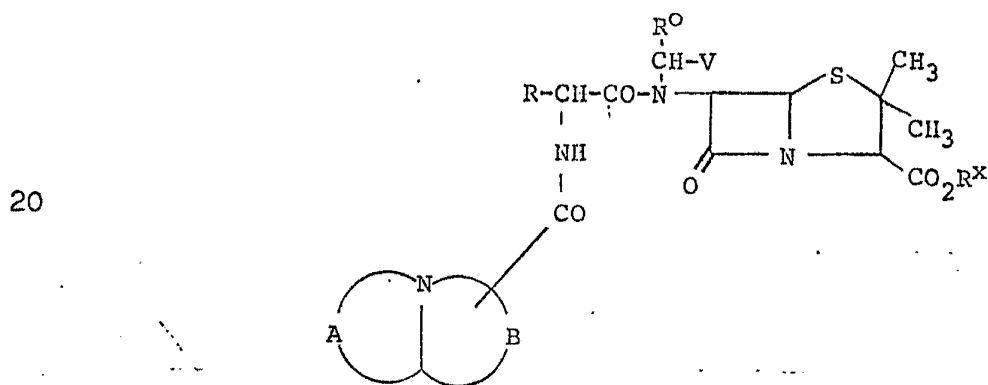
1 responde a la fórmula (IX):



10 Finalmente, el compuesto de adición (IX) se trata con agua o alcohol. El tratamiento con agua puede realizarse junto con el aislamiento del material deseado. Es decir, se añade agua o una solución acuosa saturada de cloruro sódico al compuesto (IX) y después la capa acuosa formada se separa de la capa de disolvente orgánico.

15

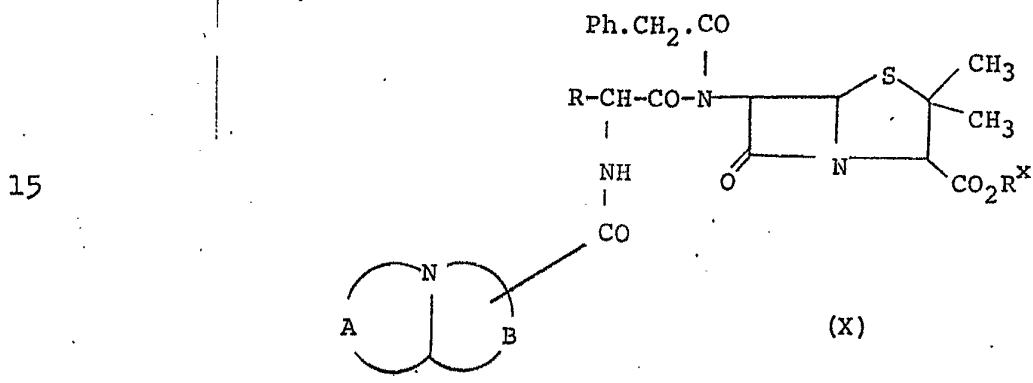
Alternativamente, un compuesto de fórmula (IXA):



25 donde R, R^O, R^X, A y B son los definidos anteriormente y V

1 es el resto de un derivado N-acilante del ácido (IV) (v.g. hi-
 droxi, halógeno, aciloxi, ariloxi, amino, ciano o azido),
 puede prepararse por reacción del correspondiente derivado
 N-acilante de (IV) con la base de Schiff formada por reacción
 5 de ácido 6-aminopenicilánico (o un derivado del mismo prote-
 gido en el grupo carboxilo) con un aldehído R^O-CHO . El com-
 puesto (IXA) puede ser hidrolizado para formar el compuesto
 (I) con agua, opcionalmente en presencia de un ácido o una base.

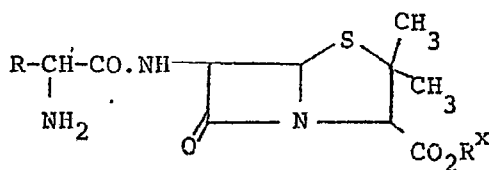
10 Otro método para la preparación de compuestos de fórmula
 (I) es la hidrólisis o aminólisis de una N-acilbencilpenicili-
 na de fórmula (X):



20 donde R, R^x , A y B son los definidos anteriormente. La hidró-
 lisis puede ser una hidrólisis química catalizada por ácidos
 o bases o puede ser una hidrólisis enzimática con ayuda de
 una penicilinacilasa. El compuesto (X) puede prepararse a par-
 25 tir de un iminohaluro de fórmula (VII) por reacción con una
 sal del ácido (IV) o mediante la acción de un haluro del áci-

1 do (IV) sobre un derivado de metal alcalino en la posición
6-N de la bencilpenicilina.

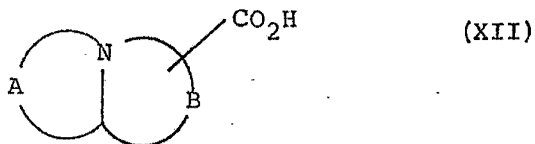
5 Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse
por reacción de un compuesto de fórmula (XI) o un derivado
N-protegido del mismo:



10

donde R es el definido con respecto a la fórmula (I) y R^x
es un grupo de bloqueo del carboxilo, con un derivado N-aci-
lante de un ácido de fórmula (XII):

15



20

donde A y B son los definidos con respecto a la fórmula (I)
y donde cualquier grupo reactivo tal como los grupos amino
e hidroxilo puede estar bloqueado y después, si es necesario,
realizar una o más de las siguientes etapas:

25

- (i) separación de cualquier grupo N-protector por hidrólisis o alcoholisis;
- (ii) separación de cualquier grupo de bloqueo del carboxilo;
- (iii) separación de cualquier grupo de bloqueo de la cadena lateral acídica;

(IV) conversión del producto en una sal o éster del mismo.

1 Los comentarios anteriores relativos a los derivados N-protegidos, grupos de bloqueo y derivados N-acilantes, también son aplicables a este proceso.

5 Los compuestos antibióticos de esta invención pueden ser formulados para su administración en cualquier forma conveniente de uso en medicina humana o veterinaria, por analogía con otros antibióticos y, por lo tanto, la invención comprende dentro de sus límites una composición farmacéutica que contenga un compuesto de fórmula (I) junto con un vehículo o excipiente farmacéutico.

10 Las composiciones pueden ser formuladas para su administración por cualquier vía. Las composiciones pueden encontrarse en forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, trochas o preparados líquidos, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

15 Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden encontrarse en forma de dosis unitarias y pueden contener los excipientes convencionales tales como agentes ligantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de tabletas, por ejemplo estearato magnésico, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables como laurilsulfato sódico. Las
20 tabletas pueden ser recubiertas por métodos muy conocidos
25

1 en la práctica farmacéutica normal. Los preparados líqui-
dos orales pueden encontrarse, por ejemplo, en forma de
suspensiones, soluciones o emulsiones acuosas u oleosas,
jarabes o elixires o pueden presentarse como producto seco
5 para su reconstitución con agua o con otro vehículo adecua-
do antes de su uso. Estos preparados líquidos pueden conte-
ner los aditivos convencionales tales como agentes suspen-
sores, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glu-
cosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa,
10 gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidroge-
nadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monoolea-
to de sorbitano o goma arábiga; vehículos no acuosos (entre
los que pueden encontrarse los aceites comestibles), por
ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, éste-
15 res oleosos como glicerina, propilenglicol o alcohol etíli-
co; preservativos, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo
o de propilo o ácido sórbico y, si se desea, agentes aroma-
tizantes o colorantes convencionales.

20 Los supositorios contendrán las bases con-
vencionales para supositorios, por ejemplo manteca de cacao
u otro glicérido.

25 Para administración parenteral, las dosis
unitarias líquidas se preparan utilizando el compuesto y un
vehículo estéril, siendo preferida el agua. El compuesto,
de acuerdo con el vehículo y la concentración utilizados,

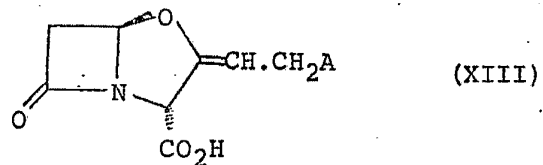
1 puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la
preparación de soluciones, el compuesto puede disolverse
en agua para inyección y esterilizarse por filtración antes
de introducirlo en un vial o ampolla adecuados y cerrar.
5 Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo coadyuvan-
tes tales como anestésicos locales, agentes preservativos
y reguladores del pH. Para aumentar la estabilidad, la com-
posición puede congelarse antes de introducirla en el vial
y separar el agua a vacío. El polvo seco liofilizado se
10 introduce después en un vial. Las suspensiones parenterales
se preparan esencialmente de la misma forma a excepción de
que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de di-
solverlo y la esterilización no puede realizarse por fil-
tración. El compuesto puede ser esterilizado exponiéndolo
15 a los vapores de óxido de etileno antes de suspenderlo en
el vehículo estéril. Es ventajoso incluir un agente tenso-
activo o humectante en la composición para facilitar la dis-
tribución uniforme del compuesto.

20 Las composiciones pueden contener de 0,1 a 99 % en pe-
so, preferiblemente de 10 a 60 % en peso, del material acti-
vo, de acuerdo con el método de administración. Cuando las
composiciones están constituidas por dosis unitarias, cada
unidad contiene preferiblemente de 50 a 500 mg del ingre-
diente activo. La dosis empleada para el tratamiento de se-
25 res humanos adultos oscilará preferiblemente entre 100 y

1 3000 mg al día, por ejemplo 1500 mg al día, de acuerdo con
la vía y la frecuencia de administración.

5 El compuesto de fórmula (I) puede ser el único agente
terapéutico de las composiciones de la invención o bien pue-
de emplearse una combinación con otros antibióticos. Ventajo-
samente las composiciones también contienen un compuesto de
fórmula (XIII) o una sal o éster farmacéuticamente aceptables
del mismo:

10

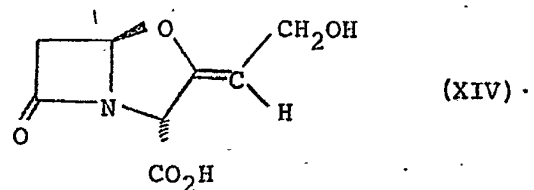


donde A es hidrógeno o hidroxilo.

15

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XIII) es
ácido clavulánico de fórmula (XIV) o una sal o éster farma-
céuticamente aceptables del mismo:

20



25

La preparación de estos compuestos está descrita en
las patentes belgas núms. 827.926 y 836.652 y en la patente
alemana publicada 2.616.088.

1 Es evidente que la cadena lateral de las penicilinas de fórmula (I) contiene un átomo de carbono potencialmente asimétrico. Esta invención incluye todos los posibles epímeros de los compuestos (I) así como sus mezclas.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de algunos de los compuestos de esta invención.

En los ejemplos, nos referiremos a las siguientes publicaciones:

1. G.L. Lappin, J.A.C.S. 70, 3348 (1948)
2. R. Adams o E.J. Pachter, J.A.C.S. 74, 5491 (1952)
3. Y. Makisumo, Chem.Pharm.Cull., 10, 620 (1962)
4. K. Senga y colaboradores, J.Med.Chem. 18, 313 (1975).

EJEMPLO 1

Acido 6-D-{2-(4-oxo-4H-pirido{1,2-a}pirimidin-3-carboxamido)-2-fenilacetamido}penicilánico

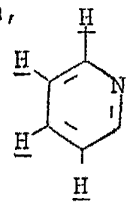
(a) 2-Piridilaminometilenmalonato de dietilo¹

En un matraz abierto se calienta a 110°C durante una hora y a 180°C durante 3/4 horas una mezcla de 2,5 g (27 milimoles) de 2-aminopiridina y 7,5 g (70 milimoles) de etoximetilenmalonato de dietilo. Se enfría la mezcla de reacción, se diluye con 15 ml de etanol y se enfría en hielo. Se filtra el precipitado y se recrystaliza en etanol para dar un producto blanco. Rendimiento: 4,36 g (61,2 %), p.f. 62-68°C. La cromatografía en capa fina muestra un componente a R_F 0,77 (cloroformo/acetona/ácido acético, 50:50:7).

1

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 11,20 (1H, d, NH), 9,31 (1H, d, NHCH=),

8,7-6,9 (4H, m,)



5

4,33 (4H, m, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1,37 (6H, m, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

ν_{max} (nujol): 1670 (C=O), 1640 (C=C) cm^{-1} .

λ_{max} (metanol): 277 (cm, 9640), 324 (cm 31.600)nm.

(Encontrado: C, 58,84; H, 6,28; N, 10,54 %).

10

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ requiere: C, 59,1; H, 6,1; N, 10,6 %).

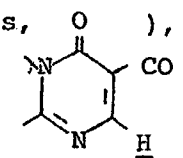
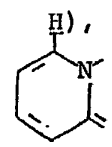
(b) 4-Oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo²

15

A 20 ml de éter difenílico a reflujo se añaden 2 g de 2-piridilaminometilenmalonato de dietilo. La solución resultante se calienta a reflujo durante 20 minutos, se enfría y se diluye con 100 ml de éter de petróleo 40/60°. El precipitado amarillo se separa por filtración y se seca a vacío. Rendimiento: 611 mg (40 %), p.f. 98-99°C. La cromatografía en capa fina muestra un componente a R_f 0,55 (cloroformo/acetona/ácido acético, 50:50;7).

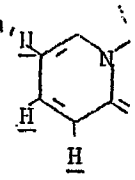
20

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 9,4 (1H, d, H), 9,12 (1H, s, O),



25

8,21-7,2 (3H, m, H), 4,5 (2H, q, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1,42

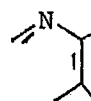
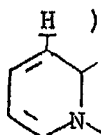


1 (3H, t, -COOCH₂CH₃).

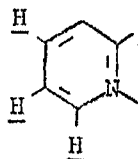
ν_{\max} (nujol): 1730 (C=O) cm⁻¹.

5 El extracto orgánico se lava con agua y después se extrae dos veces con 10 ml cada vez de una solución 0,1N de bicarbonato sódico. Este extracto en bicarbonato sódico se lava dos veces con 25 ml de acetato de etilo y después se cubre con 50 ml de acetato de etilo y se acidula a pH 3,0 con ácido clorhídrico 1N. El extracto en acetato de etilo se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 300 mg del producto requerido con un rendimiento del 57,6 % en peso. La cromatografía en capa fina (cloroformo/ácido acético/agua, 50:50:7 y butanol/ácido acético/agua, 12:3:5) revela un componente y una zona única de inhibición contra Bacillus subtilis en butanol/etanol/agua (4:1:5 en la fase superior) a Rf = 0,38.

δ (DMSO-d⁶): 10,18 (1H, d, NH), 9,58 (1H, d, NH), 9,41 (1H, d, H), 9,17 (1H, s, N=C), 8,6-7,6 (3H,



m, H), 7,50 (5H, m, Ph-), 6,12 (1H, d, α -CH), 5,60



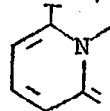
1 (2H, m, β -lactama), 4,34 (1H, s, H₃), 1,65 (3H, s, -CH₃),
1,50 (3H, s, -CH₃).

ν_{\max} (nujol): 1775 (C=O de β -lactama) cm⁻¹.

(c) Acido 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxilico²

5 A 20 ml de una solución de hidróxido sódico al
1 %, a 0-5°C, se añaden 500 mg de 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pi-
rimidin-3-carboxilato de etilo, con agitación. Se continúa
agitando a 0-5°C hasta que la disolución es completa (una
hora). Se añaden a la solución 0,2 ml de ácido acético
10 glacial y se forma un precipitado blanco que se filtra y
se recristaliza en agua hirviendo. El producto se seca a
vacío sobre P₂O₅. Rendimiento: 210 mg (48 %), p.f. 248°C
(desc.). La cromatografía en capa fina muestra un componen-
te a R_f = 0,3 (cloroformo/acetona/ácido acético, 50:50:7).

15 δ (DMSO-D⁶): 9,41 (1H, d, H), 9,17 (1H, s,



20), 8,6-7,7 (3H, m, H).

ν_{\max} (nujol): 1740, 1730 (C=O) cm⁻¹.

25

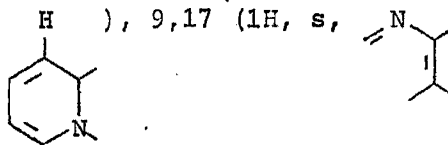
1 (d) Acido 6-D- {2-(4-oxo-4H-pirido{1,2-a}pirimidin-3-carbo-
xamido)-2-fenilacetamido}penicilánico

5 Se enfría a -10°C una solución de 190 mg (1 mili-
mol) de ácido 4-oxo-4H-pirido{1,2-a}pirimidin-3-carboxíli-
co en 4 ml de N,N-dimetilacetamida destilada seca con 0,41
ml (1 milimol) de trietilamina y se trata con 0,13 ml (1 mi-
limol) de cloroformiato de isobutilo. La mezcla de reacción
se agita a esta temperatura durante media hora más y des-
pués se trata con una solución enriada de 403 mg (1 mili-
10 mol) de trihidrato de ampicilina en 2 ml de una solución
de hidróxido sódico 0,5N. Se deja que la solución agitada
alcance la temperatura ambiente (alrededor de 1 hora) y des-
pués se vierte en 100 ml de agua, se cubre con 50 ml de ace-
tato de etilo y se ajusta el pH a 2,5 con ácido clorhídrico
15 1N.

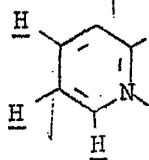
El extracto orgánico se lava con agua y después se
extrae dos veces con 10 ml cada vez de solución de bicarbo-
nato sódico 0,1N. Este extracto en bicarbonato sódico se la-
va dos veces con 25 ml cada vez de acetato de etilo y des-
20 pués se cubre con 50 ml de acetato de etilo y se acidula a
pH 3,0 con ácido clorhídrico 1N. El extracto en acetato de
etilo se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato mag-
nésico, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 300 mg
del producto requerido, con un rendimiento del 57,6 % en pe-
25 so. La cromatografía en capa fina (cloroformo/ácido acéti-

1 co/agua, 50:50:7 y butanol/ácido acético/agua, 12:3:5) re-
vela un componente y una sola zona de inhibición contra
Bacillus subtilis en butanol/etanol/agua (4:1:5 en la fase
superior) a $R_f = 0,38$.

5 δ (DMSO- d_6): 10,18 (1H, d, NH), 9,58 (1H, d, NH),
9,41 (1H, d, H), 9,17 (1H, s, =N-H), 8,6-7,6 (3H,



10 δ (DMSO- d_6): 7,50 (5H, m, Ph-), 6,12 (1H, d, α -CH), 5,60



15 (2H, m, β -lactama), 4,34 (1H, s, H_3), 1,65 (3H, s, $-CH_3$),
1,50 (3H, s, $-CH_3$).

ν_{max} (nujol): 1775 (C=O de β -lactama) cm^{-1} .

EJEMPLO 2

Acido 6-D-{2-(4,7-dihidro-4-etil-7-oxo-pirazolo[1,5-a]pirimi-
din-6-carboxamido)-2-fenilacetamido}penicilánico

20 (a) 7-Hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo³

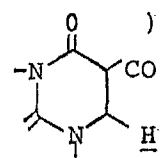
25 Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de
5,25 g (24 milimoles) de etoximetilenmalonato de dietilo y
2,0 g (24 milimoles) de 3-aminopirazol en 20 ml de ácido
acético glacial y el producto precipitado resultante se fil-
tra y se seca a vacío. Rendimiento: 2,70 g (54,0 %), p.f.

1 292-294°C (desc.).

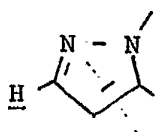
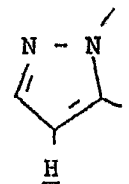
ν_{\max} (nujol): 1718 (C=O de éster) y 1665 (C=O de lactama) cm^{-1} .

5 (b) 4,7-Dihidro-4-etil-7-oxo-pirazolo (1,5-a)pirimidin-6-carboxilato de etilo⁴

10 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 2,07 g (10 milimoles) de 7-hidroxipirazolo(1,5-a)pirimidin-6-carboxilato de etilo, 1,38 g (10 milimoles) de carbonato potásico anhidro y 2,34 g (15 milimoles) de yoduro de etilo en 50 ml de N,N-dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se evapora a vacío para dar un aceite que se disuelve en 50 ml de agua y el pH se ajusta a 1,0 con ácido clorhídrico 5N. La solución se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El extracto clorofórmico se evapora
15 a vacío y el residuo se recristaliza en acetona. Rendimiento: 980 mg (41,7 %), p.f. 164-165°C.

δ (DMSO- d_6), 8,89 (1H, s, ) , 8,13 (1H, d,

20

, J = 2,5 Hz), 6,72 (1H, d, , J = 2,5 Hz),

25

1 4,36 (4H, q, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,45 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,33 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

ν_{max} (nujol) 17,12 (C=O de éster), 1680 (C=O de lactama) cm^{-1} .

5 (Encontrado: C, 56,21; H, 5,67; N, 18,13 %.

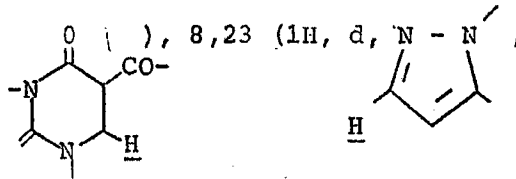
$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ requiere: C, 56,12; H, 5,57; N, 17,80 %).

(c) Acido 4,7-dihidro-4-etil-7-oxo-pirazolo{1,5-a}pirimidin-6-carboxílico⁴

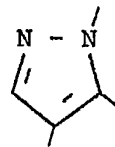
10 Se hidrolizan 7,42 g (31,5 milimoles) de 4,7-dihidro-4-etil-7-oxo-7H-pirazolo{1,5-a}pirimidin-6-carboxilato de etilo agitándolo con 50 ml de una solución de hidróxido sódico al 5 %, a la temperatura ambiente, durante 16 horas. La solución se acidula con ácido clorhídrico 1N y se evapora a sequedad. El residuo se extrae con acetona a ebullición y después se recristaliza en metanol. Rendimiento: 2,19 g (33,5 %), p.f. 188-189°C.

15 δ (DMSO- d_6), 12,70 (1H, s, ancho $-\text{COOH}$, intercambia con D_2O), 9,00 (1H, s, (), 8,23 (1H, d, N - N',

20



25 $J = 2,5 \text{ Hz}$), 6,83 (1H, d, N - N'), ($J = 2,5 \text{ Hz}$), 4,40 (2H,



1 g, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 1,56 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

ν_{max} (nujol): 1740 (C=O ácido), 1643 (C=O de lacta-
ma), cm^{-1} .

(Encontrado: C, 52,09; H, 4,59; N, 20,22 %.

5 $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ requiere : C, 52,17; H, 4,38; N, 20,28 %).

(d) Ester de N-hidroxisuccinimida de ácido 4,7-dihidro-4-
etil-7-oxo-pirazolo(1,5-a)pirimidin-6-carboxílico

Se enfría a 5°C una solución de 117 mg (0,5 milimoles)
de ácido 4,7-dihidro-4-etil-7-oxo-pirazolo(1,5-a)pirimidin-
10 6-carboxílico y 58 mg (0,5 milimoles) de N-hidroxisuccinimi-
da en 2 ml de N,N-dimetilformamida seca y se trata con 130
mg (0,5 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida y se agita
a esta temperatura durante una hora y después se deja en
el refrigerador durante la noche. La mezcla de reacción se
15 trata con algunas gotas de ácido acético glacial, después
se filtra y se evapora a sequedad. La goma residual se di-
suelve en acetato de etilo y se lava con agua, solución de
bicarbonato sódico y salmuera y después se seca sobre sul-
fato magnésico anhidro y se evapora a sequedad. Rendimien-
20 to: 120 mg (69,8 %), p.f. $216-218^\circ\text{C}$.

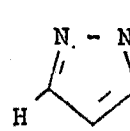
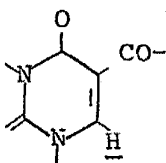
ν_{max} (nujol): 3330 (NH, str.), 1810, 1780, 1730 (C=O
de éster), 1695 (C=O de uretano) cm^{-1} .

25

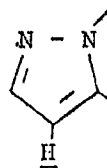
1 (e) Acido 6-D-[2-(4,7-dihidro-4-etil-7-oxo-pirazolo{1,5-a}-
pirimidin-6-carboxamido)-2-fenilacetamido]penicilánico

Una solución de 175 mg (0,5 milimoles) de ampicilina anhidra en 5 ml de cloruro de metileno seco con 0,16 ml (1,2 milimoles) de trietilamina se trata con una solución de 150 mg (0,5 milimoles) de éster de N-hidroxisuccinimida de ácido 4,7-dihidro-4-etil-7-oxo-pirazolo{1,5-a}pirimidin-6-carboxílico en 1 ml de N,N-dimetilformamida seca y se agita a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad y el residuo se disuelve en 25 ml de acetato de etilo. Esta solución se cubre con 20 ml de agua y el pH se ajusta a 2,0 con ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica se lava con agua y después se extrae con solución de bicarbonato sódico 0,1N. Este extracto se cubre con acetato de etilo y se reajusta a pH 2,0 con ácido clorhídrico 1N. La capa de acetato de etilo se lava con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a sequedad. Rendimiento: 110 mg (35,3 %). La cromatografía en capa fina (cloroformo/acetona/ácido acético, 50:50:7 y butanol/ácido acético/agua, 12:3:5) revela un componente y una sola zona de inhibición contra Bacillus subtilis en butanol/etanol/agua (4:1:5 en la fase superior) a $R_f = 0,44$.

25 $\delta(\text{DMSO-D}^6)$: 10,12 (1H, d, NH), 9,53 (1H, d, NH),
8,95 (1H, s,), 8,27 (1H, d, J = 2,5 Hz),



1 7,55 (5H, m, Ph-), 6,80 (1H, d, N - N , J = 2,5 Hz),



5 (1H, d, α -CH), 5,60 (2H, m, β -lactama), 4,35 (3H, m, H₃ y NCH₂CH₃), 1,55 (9H, m, gem-dimetilos y -CH₂CH₃).

ν_{\max} (nujol): 1780 (C=O de β -lactama) cm⁻¹.

λ_{\max} (solución de NaHCO₃): 280 nm (ϵ 10.613) y 313 nm (ϵ 8349).

EJEMPLO 3

10 Acido 6-D-{2-(7-hidroxipirazolo{1,5-a}pirimidin-6-carboxamido)-2-fenilacetamido}penicilánico

(a) Acido 7-hidroxipirazolo{1,5-a}pirimidin-6-carboxílico

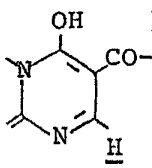
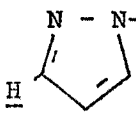
15 Se calienta en un baño de vapor, durante 3 horas, una mezcla de 0,50 g (2,4 milimoles) de 7-hidroxipirazolo {1,5-a}pirimidin-6-carboxilato de etilo y 5 ml de una solución de hidróxido sódico al 10 %. Se enfría la mezcla de reacción y se acidula con ácido acético para dar el producto requerido en forma de cristales blancos, con un rendimiento en peso del 76,3 % (0,33 %), p.f. 319-320°C (desc.).

20 ν_{\max} (nujol): 1740 (C=O de ácido) y 1675 (C=O de lactama) cm⁻¹.

(b) Acido 6-D-{2-(7-hidroxipirazolo{1,5-a}pirimidin-6-carboxamido)-2-fenilacetamido}penicilánico

25 Se enfría a -30°C una suspensión de 1,80 g (10 milimoles) de ácido 7-hidroxipirazolo{1,5-a}pirimidin-6-carbo-

1 xílico en 60 ml de cloruro de metileno destilado seco con
 3,0 ml (20 milimoles) de trietilamina y se trata gota a go-
 ta con 8,8 ml de una solución al 12,5 % de fosgeno en tolueno
 (10 milimoles). La mezcla de reacción se agita a esta tempe-
 5 ratura durante 10 minutos y después se trata de una sola vez
 con una solución de 3,50 g (10 milimoles) de ampicilina anhi-
 dra en 40 ml de cloruro de metileno destilado seco con 4,4 ml
 (30 milimoles) de trietilamina. Se deja que la mezcla de
 reacción llegue a 0°C y después se agita a esta temperatura
 10 durante 3 horas. Se filtra la mezcla de reacción y el filtra-
 do transparente se evapora a sequedad y después se disuelve
 en 200 ml de una solución 0,1N de carbonato potásico. Esta
 solución se lava tres veces con 200 ml cada vez de acetato
 de etilo, se filtra a través de Celite y se ajusta a pH 1,8
 15 con ácido clorhídrico 1N. Se separa el precipitado por fil-
 tración, se lava bien con agua fría y se seca a vacío para
 dar 1,85 g (rendimiento: 36,8 % en peso) del producto reque-
 rido. La cromatografía en capa fina (cloroformo/ácido acé-
 tico/agua, 50:50:7 y butanol/ácido acético/agua, 12:3:5)
 20 revela un componente y una sola zona de inhibición contra
Bacillus subtilis en butanol/etanol/agua (4:1:5 en la fase
 superior) a Rf = 0,29.

25 $\delta(\text{DMSO-d}^6)$: 10,17 (1H, d, NH), 9,53 (1H, d, NH),
 8,89 (1H, s, ) , 8,25 (1H, d, , J = 2,5 Hz),

1 7,60 (5H, m, Ph-), 6,57 (1H, d, N - N-, J = 2,5 Hz), 6,13



(1H, d, α -CH), 5,70 (2H, m, β -lactama), 4,35 (1H, s, H₃),

5 1,63 (3H, s, -CH₃), 1,50 (3H, s, -CH₃).

ν_{\max} (disco de KBr): 1775 (β -lactama), cm⁻¹.

λ_{\max} (solución de NaHCO₃): 310 nm (ϵ m 15.760).

EJEMPLO 4

10 Acido 6-D-{2-(5-oxo-5H-tiazolo{3,2-a}pirimidin-6-carboxami-
do)-2-fenilacetamido}penicilánico

(a) 5-Oxo-5H-tiazolo{3,2-a}pirimidin-6-carboxilato de etilo

15 Se calienta a 150°C durante 4 horas, recogiendo el etanol desprendido, una solución de 10 g (100 milimoles) de 2-aminotiazol y 21,6 g (100 milimoles) de etoximetilenmalonato de dietilo en 100 ml de 1,2,4-triclorobenceno. Se enfría la mezcla de reacción y el producto requerido se separa por filtración y se recristaliza en etanol dando 17,0 g (rendimiento: 75,9 % en peso).

20 δ (CDCl₃): 8,98 (1H, s, H₅), 8,33 (1H, d, H₁, J = 5,0 Hz), 7,40 (1H, d, H₂, J = 5,0 Hz), 4,47 (2H, q, CH₂CH₃), 1,41 (3H, t, -CH₂CH₃).

λ_{\max} (metanol): 235 nm (ϵ m 5000), 258 nm (ϵ m 4550) y 346 nm (ϵ m 13.500).

25 (Encontrado: C, 47,84; H, 3,42; N, 12,19; S, 14,54 %. C₉H₈N₂O₃) requiere : C, 48,22; H, 3,60; N, 12,50; S, 14,28 %).

1 (b) Acido 5-oxo-5H-tiazolo{3,2-a}pirimidin-6-carboxílico

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 11,2 g (50 milimoles) de 5-oxo-5H-tiazolo{3,2-a}pirimidin-6-carboxilato de etilo y 75 ml de ácido clorhídrico 2N.

5 Se enfría la mezcla de reacción y se filtra para dar el producto requerido con un rendimiento del 79,7 % en peso (7,81 g).

ν_{\max} (disco de KBr): 1720 (C=O de ácido) cm^{-1} .

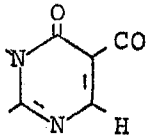
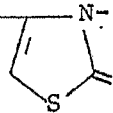
λ_{\max} (solución de NaHCO_3): 232 nm (ϵ m 2650), 263 nm (ϵ m 2030), 328 nm (ϵ m 6000) y 339 nm (ϵ m 5400).

10 (Encontrado: C, 43,65; H, 2,26; N, 14,16; S, 16,62 % $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ requiere : C, 43,87; H, 2,06; N, 14,28; S, 16,32 %).

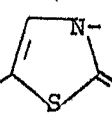
(c) Acido 6-D-(2-(5-oxo-5H-tiazolo{3,2-a}pirimidin-6-carboxamido)-2-fenilacetamido)penicilánico

15 Se enfría a -10°C una solución de 0,49 g (2,5 milimoles) de ácido 5-oxo-5H-tiazolo{3,2-a}pirimidin-6-carboxílico en 25 ml de cloruro de metileno destilado seco con 1,42 ml (10 milimoles) de trietilamina y se trata con 0,32 ml (2,5 milimoles) de cloroformiato de isobutilo. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 5 minutos más y después se trata con una solución enfriada de 0,87 g (2,5 milimoles) de ampicilina anhidra en 20 ml de cloruro de metileno con 0,70 ml (5 milimoles) de trietilamina. Se deja que la solución agitada llegue a la temperatura ambiente (alrededor de una hora) y después se evapora a sequedad y el residuo
20
25 se disuelve en 100 ml de agua. Esta solución acuosa se lava

1 dos veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo, se cubre
 con 100 ml de acetato de etilo y se acidula con ácido clor-
 hídrico 1N hasta pH 2,0. Este extracto orgánico se lava con
 5 agua y salmuera, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se
 filtra y evapora a sequedad. El producto requerido se obtie-
 ne con un rendimiento del 34,2 % en peso (450 mg). La cromatografía en capa fina (cloroformo/ácido acético/agua, 50:50:7 y butanol/ácido acético/agua, 12:3:5) revela un componente y una sola zona de inhibición contra Bacillus subtilis en butanol/etanol/agua (4:1:5 en la fase superior) a Rf 0,31.

10 δ (DMSO- d_6): 10,03 (1H, d, NH), 9,50 (1H, d, NH), 8,93 (1H, s, ) , 8,42 (1H, d, , J = 5,0 Hz), 7,89

15

(1H, d, , J = 5,0 Hz), 7,53 (5H, m, Ph), 6,10 (1H, d,

20

α -CH), 5,54 (2H, m, β -lactama), 4,31 (1H, s, H₃), 1,57 (3H, s, CH₃), 1,42 (3H, s, CH₃).

ν_{\max} (disco de KBr): 1775 (C=O de β -lactama) cm^{-1} .

25

EJEMPLO 5

1 Acido 6-D-(2-(7-hidroxi-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamido)-2-fenilacetamido) penicilánico

(a) 7-Hidroxi-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de
5 etilo

Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 8,4 g (100 milimoles) de 3-amino-1,2,4-triazol y 24,0 g (110 milimoles) de etoximetillemalonato de dietilo en 150 ml de ácido acético glacial. El producto precipitado resultante se
10 filtra y se seca a vacío. Rendimiento: 8,20 g (36,6 %).

δ (DMSO-d⁶): 12,85 (1H, s, -OH), 8,87 (1H, s, H₂),
8,56 (1H, s, H₅), 4,38 (2H, q, -CH₂CH₃), 1,34 (3H, t, -CH₂CH₃).

ν_{\max} (disco de KBr): 1730 (C=O de éster) cm⁻¹.

Encontrado: C, 45,99; H, 3,94; N, 27,29 %.

15 C₈H₈N₄O₃ requiere : C, 46,16; H, 3,87; N, 26,91 %.

(b) Acido 7-hidroxi-1,2,4-triazolo[2,3-a]pirimidin-6-carbo-
xílico

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 5,6 g (25 milimoles) de 7-hidroxi-1,2,4-triazolo[2,3-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo y 40 ml de ácido clorhídrico 2N. Se enfría la mezcla de reacción y se filtra para dar 3,30 g del producto requerido con un rendimiento del 67,3 % en peso.
20 P.f. 296°C (desc.).

ν_{\max} (disco de KBr): 1725 (C=O de ácido) cm⁻¹.

25 λ_{\max} (solución de NaHCO₃): 293 nm (ϵ m 14.900).

1 Encontrado: C, 40,27; H, 2,35; N, 30,94 %.

$C_6H_4N_4O_3$ requiere : C, 40,01; H, 2,24; N, 31,10 %.

(c) Acido 6-D-{2-(7-hidroxi-1,2,4-triazolo{1,5-a}pirimidin-6-carboxamido)-2-fenilacetamido}penicilánico

5 Se enfría a $-30^{\circ}C$ una solución de 0,90 g (5 milimoles) de ácido 7-hidroxi-1,2,4-triazolo{1,5-a}pirimidin-6-carboxílico en 30 ml de cloruro de metileno destilado seco con 1,5 ml (10 milimoles) de trietilamina y se trata gota a gota con 4,4 ml de una solución toluénica al 12,5 % de fosgeno (5 milimoles). Se agita la mezcla de reacción a esta temperatura durante 10 minutos y después se trata de una sola vez con una solución de 1,75 g (5 milimoles) de ampicilina anhidra en 20 ml de cloruro de metileno con 2,2 ml (15 milimoles) de trietilamina. Se deja que la mezcla de reacción llegue a $0^{\circ}C$ y después se agita a esta temperatura durante 3 horas. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado transparente se evapora a sequedad y después se disuelve en 100 ml de una solución 0,1N de carbonato potásico. La solución se lava tres veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo, se filtra a través de Celite y se ajusta a pH 2,0 con ácido clorhídrico 1N en presencia de 100 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtiene el producto requerido con un rendimiento del 52,6 % en peso (1,35 g). La cromatografía en capa fina (cloroformo/ácido

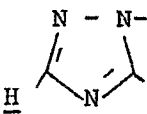
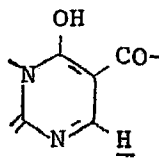
10

15

20

25

1 acético/agua, 50:50:7 y butanol/ácido acético/agua, 12:3:5)
revela un componente y una sola zona de inhibición contra
Bacillus subtilis en butanol/etanol/agua (4:1:5 en la fase
superior) a $R_f = 0,23$.

5 δ (DMSO- d_6): 10,06 (1H, d, NH), 9,60 (1H, d, NH),
8,91 (1H, s, ) , 8,67 (1H, s, ) , 7,58

10 (5H, m, Ph-), 6,13 (1H, d, α -CH), 5,67 (2H, m, β -lactama),
4,35 (1H, s, H_3), 1,63 (3H, s, CH_3), 1,50 (3H, s, CH_3).

ν_{max} (disco de KBr): 1770 (C=O de β -lactama) cm^{-1} .

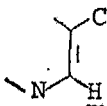
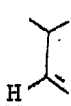
λ_{max} (solución de $NaHCO_3$): 297 nm (em 17.170).


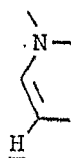
EJEMPLO 6

15 Acido 6-D-{2-(4,7-dihidro-4-etil-7-oxo-pirazolo{1,5-a}pirimi-
din-6-carboxamido)-2-p-hidroxifenilacetamido}penicilánico

Se enfría a $-10^\circ C$ una solución de 520 mg (2,5 mili-
moles) de ácido 4,7-dihidro-4-etil-7-oxo-pirazolo{1,5-a}pi-
rimidin-6-carboxílico en 10 ml de N,N-dimetilacetamida seca
20 con 0,35 ml (2,5 milimoles) de trietilamina y se trata con
0,32 ml (2,5 milimoles) de cloroformiato de isobutilo. La
mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 10 mi-
nutos y después se trata con una solución enfriada de 1,05 g
25 (2,5 milimoles) de trihidrato de D- α -amino-p-hidroxibencil-
penicilina en 5 ml de una solución 0,5N de hidróxido sódico.

1 Se deja que la solución agitada llegue a la temperatura
ambiente (alrededor de una hora) y después se evapora a pre-
sión reducida. El residuo resultante se disuelve en 50 ml
de una solución 0,1N de bicarbonato sódico y se lava dos ve-
5 ces con 150 ml cada vez de acetato de etilo, después se cu-
bre con 200 ml de acetato de etilo y se acidula con ácido
clorhídrico 1N hasta pH 2,0. Este extracto orgánico se lava
con ácido clorhídrico 0,1N, agua y salmuera, se seca sobre
sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora a seque-
10 dad. Se obtiene el producto requerido con un rendimiento
del 36,1 % en peso (500 mg). Cromatografía en capa fina (clo-
roformo/ácido acético/agua, 50:50:7 y butanol/ácido acético/
agua, 12:3:5) revela un componente y una sola zona de inhi-
ción contra Bacillus subtilis en butanol/etanol/agua (4:1:5
15 en la fase superior) a Rf 0,28.

δ (DMSO- d_6): 9,89 (1H, d, NH), 9,20 (1H, d, NH),
8,80 (1H, s, , 8,11 (1H, d,  N-, $J = 2,5$ Hz),

20 7,33 y 6,79 (4H, AA', BB', , 6,71 (1H, d, 
 $J = 2,5$ Hz), 5,88 (1H, d, α -CH), 5,55 (2H, m, β -lactama),
25 4,20 (3H, m, H_3 y $-NCH_2CH_3$), 1,50 (9H, m, gem-dimetilos y

1 -CH₂CH₃).

ν_{\max} : 1770 (C=O de β -lactama) cm⁻¹.

λ_{\max} (solución de NaHCO₃): 279 nm (ϵ m 14.900) y
311 nm (ϵ m 10.750).

5

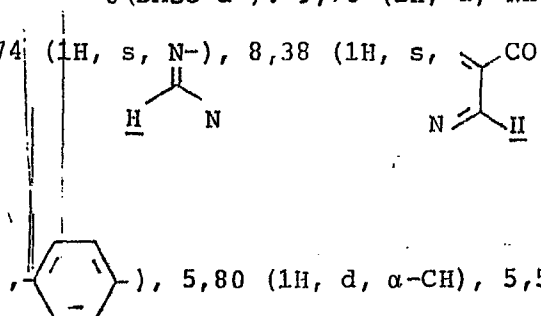
EJEMPLO 7

Acido 6-D-{2-(7-hidroxi-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamido)-2-p-hidroxifenilacetamido}penicilánico

Se enfría a -30°C una solución de 450 mg (2,5 milimoles) de ácido 7-hidroxi-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico en 25 ml de cloruro de metileno destilado seco con 0,75 ml (5 milimoles) de trietilamina y se trata gota a gota con una solución al 12,5 % de fosgeno en 2,2 ml de tolueno (2,5 milimoles). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 10 minutos y después se trata de una sola vez con una solución de 1,165 g (2,5 milimoles) de sal de trietilamina de D- α -amino-p-hidroxibencilpenicilina en 25 ml de cloruro de metileno destilado seco. (Es necesaria la adición de algunas gotas de trietilamina para conseguir la disolución completa de la sal de trietilamina). Se deja que la mezcla de reacción llegue a 0°C y después se agita a esta temperatura durante 3 horas. Se evapora la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en 50 ml de solución 0,1 N de bicarbonato sódico. Esta solución acuosa se lava con 50 ml de acetato de etilo y después se acidula con ácido clorhídrico 1N hasta pH 2,5. El precipitado resultante

25

1 se separa por filtración, se lava con agua y se seca a va-
 cío. Se obtiene el producto requerido con un rendimiento
 del 25,8 % en peso (340 mg). La cromatografía en capa fina
 (cloroformo/ácido acético/agua, 50:50:7 y butanol/ácido acé-
 5 tico/agua, 12:3:5) revela un componente y una sola zona de
 inhibición contra Bacillus subtilis en butanol/ácido acéti-
 co/agua (12:3:5) a Rf 0,72.

δ (DMSO- d_6): 9,76 (1H, d, NH), 9,32 (1H, d, NH),
 10 8,74 (1H, s, N-), 8,38 (1H, s, CO), 7,39 y 6,84 (4H, AA',

 BB', 5,80 (1H, d, α -CH), 5,55 (2H, m, β -lactama),

15 4,27 (1H, s, H_3), 1,53 (3H, s, CH_3), 1,44 (3H, s, CH_3).

ν_{max} (disco de KBr): 1770 (C=O de β -lactama) cm^{-1} .

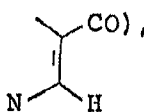
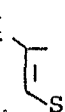
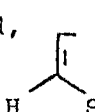
λ_{max} (solución de $NaHCO_3$): 268 nm (ϵ_m 7130) y 296 nm
 (ϵ_m 14.150).


EJEMPLO 8

20 Acido 6-D [2-(5-oxo-5H-tiazolo [3,2-a]pirimidin-6-carboxamido)-
2-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico

Se enfría a $-10^\circ C$ una solución de 490 mg (2,5 milimo-
 les) de ácido 5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-carboxílico
 en 25 ml de cloruro de metileno destilado seco con 1,42 ml
 25 (10 milimoles) de trietilamina y se trata con 0,32 ml (2,5 mi-

1 limoles) de cloroformiato de isobutilo. La mezcla de reac-
 ción se agita a esta temperatura durante 10 minutos y des-
 pués se trata con una solución enfriada de 1,165 g (2,5 mili-
 moles) de sal de trietilamina de D- α -amino-p-hidroxibencil-
 5 penicilina en 20 ml de cloruro de metileno destilado seco. (Es
 necesaria la adición de algunas gotas de trietilamina para
 conseguir la disolución completa de la sal de trietilamina).
 Se deja que la solución agitada llegue a la temperatura ambien-
 te (alrededor de una hora) y después se evapora a sequedad y
 10 el residuo se disuelve en 50 ml de una solución de bicarbona-
 to sódico 0,1N. La solución acuosa se lava con 50 ml de ace-
 tato de etilo, después se cubre con 100 ml de acetato de eti-
 lo y se acidula con ácido clorhídrico 1N hasta pH 2,5. Este
 extracto orgánico se lava con agua y salmuera, se seca sobre
 15 sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad.
 El producto requerido se obtiene con un rendimiento del 50,1%
 en peso (680 mg). La cromatografía en capa fina (cloroformo/
 ácido acético/agua, 50:50:7 y butanol/ácido acético/agua,
 12:3:5) revela un componente y una sola zona de inhibición
 20 contra Bacillus subtilis en butanol/etanol/agua (4:1:5 en
 la fase superior) a Rf 0,18.

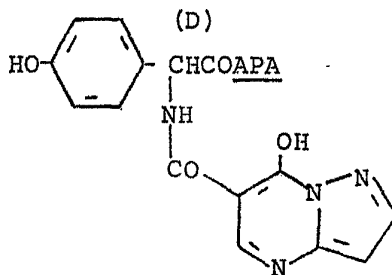
25 δ (DMSO-d⁶): 9,24 (1H, d, NH), 8,77 (1H, s, ,
 8,30 (1H, d, , $J = 5$ Hz), 7,74 (1H, d, , $J = 5$ Hz),

1 7,33 y 6,79. (4H, AA'BB', ) , 5,83 (1H, d, α -CH), 5,60
(2H, m, β -lactama), 4,21 (1H, s, 3-H), 1,57 (3H, s, CH₃),
1,44 (3H, s, CH₃).

5 ν_{\max} (disco de KBr): 1775 (C=O de β -lactama) cm⁻¹.
 λ_{\max} (solución de NaHCO₃): 231 nm (ϵ 17.040), 262 nm
(ϵ 5850), 331 nm (ϵ 18.600) y 342 nm (ϵ 19.300).

EJEMPLO 9

10 Acido 6-D-[2-(7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxa-
mido)-2-p-hidroxifenilacetamido]penicilánico



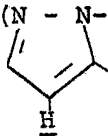
20 A una suspensión de 0,9 g (0,005 moles) de ácido
7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico en 50 ml de
cloruro de metileno seco y 3,0 ml (0,02 moles) de trietilami-
na a -30°C se añaden 4,4 ml de una solución en tolueno al
12,5 % de fosgeno (0,005 moles). Después de agitar a -30°C
durante 20 minutos, se trata con una solución de 0,233 g
(0,005 moles) de sal de trietilamonio de amoxicilina en
25 ml de cloruro de metileno, 1,5 ml (0,0 moles) de trietil-
amina y 2,4 ml (0,019 moles) de clorotrimetilsilano que se ha

1 calentado a reflujo bajo nitrógeno durante 30 minutos. La
mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno a 0°C durante 3
horas y después se filtra. Después de evaporar el filtrado y
5 disolver el residuo en agua a pH 8, se obtienen 0,85 g del
producto crudo ajustando el pH a 1,5 y filtrando el sólido.
El producto está contaminado con cloruro de trietilamonio y
se purifica disolviendo 0,5 g del producto crudo en solución
de bicarbonato sódico (pH 8,5) y reprecipitando el producto
(0,15g, 10 %).

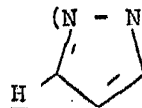
10 ν_{\max} (KBr): 3300 (ancho), 1770, 1728, 1664, 1620,
1582, 1508 y 787 cm^{-1} .

δ $\{(\text{CD}_3)_2\text{SO}\}$: 1,42 (s) y 1,57 (s) (gem-dimetilos),
4,20 (s) (protón C_3), 5,30-5,65 (m) (β -lactama), 5,80 (d)
(α -CH, $\underline{J} = 8$ Hz), 6,35 (d) (N - N-, $\underline{J} = 2$ Hz), 6,71 (d) y

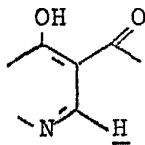
15

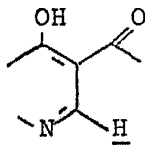


7,25 (d) (C_6H_4 , $\underline{J} = 9$ Hz), 8,00 (d) (N - N-, $\underline{J} = 2$ Hz), 8,62



20

(s) (, 9,15 (d) y 9,75 (d) (2 x CONH).



25

λ_{\max} (NaHCO_3): 222 ($\epsilon 2100$) y 310 nm (13.600).

Biocromatograma (butanol/etanol/agua): zona única

1 a Rf 0,26; ensayo con hidroxilamina (penicilina G): 78 %.

EJEMPLO 10

D- α -(8-Metoxi-4-oxo-4H-pirimido{2,1-b}benzotiazol-3-carbonil-
amino)encilpenicilina

5 Una mezcla de 1,32 g (0,005 moles) de ácido 8-metoxi-
4H-pirimido{2,1-b}benzotiazol-4-ona-3-carboxílico en 25 ml
de cloruro de metileno y 0,7 ml de trietilamina, enfriada a
-10°C, se trata con 0,48 ml de cloroformiato de etilo y se
agita a -10°C durante 30 minutos. Se añade de una sola vez
10 una solución de 1,75 g (0,005 moles) de ampicilina anhidra
en 25 ml de cloruro de metileno y 1,4 ml de trietilamina y la
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora.
Se evapora el disolvente y el residuo se mezcla con 30 ml de
agua y 30 ml de acetato de etilo. Se ajusta el pH a 1,5 con
15 ácido clorhídrico 1N. El sólido insoluble producido se fil-
tra, se lava con agua y acetato de etilo y se seca para dar
2,6 g (85,7 %) del ácido libre de la penicilina en forma de
sólido no cristalino incoloro.

20 $\delta\{(\text{CD}_3)_2\text{SO}\}$: 1,52 (6H, d, gem-dimetilos), 3,86 (3H,
s, -OCH₃), 4,27 (1H, s, protón C₃), 5,52 (2H, m, protones de
 β -lactama), 6,01 (1H, d, protón α), 7,40 (7H, m, protones
aromáticos), 8,71 (1H, s, protón de pirimidina), 8,87 (1H,
d, protón aromático), 9,35 (1H, d, CONH), 9,94 (1H, d, CONH).

25

1

EJEMPLO 11

D- α -(5-Oxo-5H-tiazolidino {3,2-a}pirimidin-6-carbonilamino)-
bencilpenicilina

5

10

15

20

25

Una mezcla de 1 g (0,005 moles) de ácido 5-oxo-tiazolidino{3,2-a}pirimidin-6-carboxílico en 25 ml de cloruro de metileno y 0,9 ml de trietilamina, enfriada a -10°C , se trata con 0,48 ml de cloroformiato de etilo y se agita a -10°C durante 30 minutos. Se añade de una sola vez una solución de ampicilina anhidra en 25 ml de cloruro de metileno y 1,4 ml de trietilamina y se agita a la temperatura ambiente durante una hora. Se evapora la solución y el residuo se disuelve en 25 ml de agua y se lava con 25 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se cubre con acetato de etilo limpio y se ajusta a pH 1,5 con HCl 5N. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan y se tratan con 2 ml de una solución 2N de 2-etilhexoato sódico en metilisobutilcetona. Se filtra el sólido separado, se lava con acetato de etilo y se seca para dar 1,76 g (63,9 %) de la sal sódica de penicilina.

$\delta\{(\text{CD}_3)_2\text{SO}\}$: 1,50 (6H, d, gem-dimetilos), 3,60 (2H, t, metileno de tiazolina), 3,94 (1H, s, protón C_3), 4,56 (2H, t, metileno de tiazolina), 5,44 (2H, m, protones de β -lactama), 5,98 (1H, d, protón α), 7,44 (5H, s, protones aromáticos), 8,53 (1H, s, protón de pirimidina), 9,20 (1H, d, CONH), 9,90 (1H,

1 d, CONH).

EJEMPLO 12

D- α -(5-Oxo-5H-tiazolidino{3,2-a}pirimidin-6-carbonilamino)-p-hidroxibencilpenicilina

5 Una mezcla de 1 g (0,005 moles) de ácido 5-oxotiazolidino{3,2-a}pirimidin-6-carboxílico en 25 ml de cloruro de metileno y 0,9 ml de trietilamina, enfriada a -10°C , se trata con 0,48 ml de cloroformiato de etilo y se agita a -10°C durante 30 minutos. Se añade de una sola vez una solución
10 de 2,3 g (0,005 moles) de D- α -amino-p-hidroxibencilpenicilanato de trietilamonio en 25 ml de cloruro de metileno y 0,7 ml de trietilamina y la solución se agita a la temperatura ambiente durante una hora. El producto se trata como se ha descrito en el ejemplo anterior para dar 2,18 g (77 %) de la sal sódica de penicilina en forma de sólido no cristalino incoloro.
15

$\delta\{(\text{CD}_3)_2\text{SO}\}$: 1,50 (6H, d, gem-dimetilos), 3,61 (2H, t, metileno de tiazolina), 4,04 (1H, s, protón C_3), 4,52 (2H, t, metileno de tiazolina), 5,37 (2H, m, protones de β -lactama), 5,79 (1H, d, protón α), 7,00 (4H, q, aromáticos p-sustituídos), 8,50 (1H, s, protón de pirimidina), 9,04 (1H, d, CONH), 9,74 (1H, d, CONH).
20

EJEMPLO 13

D- α -(8-Metoxi-4-oxo-4H-pirimido{2,1-b}benzotiazol-3-carbonil-amino)-p-hidroxibencilpenicilina

25 Una mezcla de 1,3 g (0,005 moles) de ácido 8-metoxi-

1 4H-pirimido[2,1-b]benzotiazol-4-ona-3-carboxílico en 25 ml
de cloruro de metileno y 0,7 ml de trietilamina, enfriada
a -10°C, se trata con 0,49 ml de cloroformiato de etilo y
se agita a -10°C durante 30 minutos. Se añade de una sola
5 vez una solución de 2,3 g (9,005 moles) de D- α -amino-p-hidroxibencilpenicilano de trietilamonio en 25 ml de cloruro de metileno y 0,7 ml de trietilamina y la solución se agita a la temperatura ambiente durante una hora. Se evapora la solución, se disuelve el residuo en 30 ml de agua, se lava dos veces con 30 ml de éter y se cubre con 30 ml de acetato de etilo. El pH se ajusta a 1,5 con HCl 1N y se separa una goma sólida. El líquido que sobrenada se separa por decantación y la goma se disuelve en acetona y se deja cristalizar. El producto sólido se filtra, se lava con acetona y se seca para dar 1,24 g (39,8 %) del ácido libre de la penicilina en forma de sólido cristalino incoloro.



15 $\delta\{(\text{CD}_3)_2\text{SO}\}$: 1,56 (6H, d, gem-dimetilos), 3,88 (3H, s, OCH₃), 4,27 (1H, s, protón C₃), 5,56 (2H, m, protones de β -lactama), 5,90 (1H, d, protón α), 7,08 (4H, q, aromáticos p-sustituídos), 7,20 (1H, m, protón aromático), 7,73 (1H, d, protón aromático), 8,73 (1H, s, protón de pirimidina), 8,87 (1H, d, protón aromático), 9,25 (1H, d, CONH), 9,83 (1H, d, CONH).

25

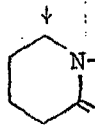
EJEMPLO 14

Acido 6-[R-2-(6,7,8,9-tetrahidro-4-oxo-4H-pirido{1,2-a}pi-
rimidin-3-carboxamido)-2-fenilacetamido]penicilánico

Se suspenden 2 milimoles (0,432 g) de 6,7,8,9-te-
trahidro-4-oxo-4H-pirido{1,2-a}pirimidin-3-carboxilato sódi-
co en una mezcla de 25 ml de acetona seca y 2 ml de dime-
tilacetamida seca y se enfría a -10°C con agitación. Se aña-
den 2 milimoles (0,2 ml) de cloroformiato de etilo y una go-
ta de N-metilmorfolina y la mezcla de reacción se agita du-
rante 20 minutos a -10°C. Se enfría una solución de 2 mili-
moles (0,726 g) de trihidrato de ampicilina en 3,64 ml de hi-
dróxido sódico acuoso 0,489N y se agrega al anhídrido mixto
a -10°C. La mezcla de reacción se agita durante 1,75 horas a
la temperatura ambiente, se evapora la acetona y la solución
resultante se diluye hasta 100 ml con agua, se cubre con 50
ml de acetato de etilo y se ajusta a pH 2,0 con HCl 5N. Se
separa la capa orgánica, se extrae la fase acuosa una vez
con 50 ml de acetato de etilo, se combinan los extractos
orgánicos, se lavan tres veces con 30 ml de agua cada vez
y se secan sobre sulfato magnésico para dar 0,85 g (85 %) del ácido penicilánico en forma de sólido blanco, que presen-
ta un solo componente por cromatografía en capa fina, Rf 0,51 (cloroformo/acetona/ácido acético, 7:7:1).

$\delta\{(\text{CD}_3)_2\text{SO}\}$: 1,4, 1,55 (6H, 2 x s, gem-dimetilos),
1,7-2,0 (4H, m, + , 2,85-3,05 (2H, m, , 3,8-

1 4,1 (2H, m, N-), 4,17 (1H, s, protón C₃), 5,3-5,6



5 (2H, m, protones de β-lactama), 5,87 (1H, d, protón α), 7,1-7,5 (5H, m, aromáticos), 8,5 (1H, s, protón de pirimidina), 9,2-10,0 (2H, 2 x d, 2 x NH).

λ_{\max} (solución al 0,3 % de NaHCO₃): 206 ($\epsilon = 25.800$), 230 ($\epsilon = 12.140$) y 300 nm ($\epsilon = 11.000$).

10

EJEMPLO 15

D-α-{7-Oxo-7H-1,2,4-triazolo[5,1-b]{1,3}tiazin-6-carbonil-amino}bencilpenicilina

15

Se disuelven 224 mg (1,0 equivalentes) de hidrato de ácido 7-oxo-7H-1,2,4-triazolo [5,1-b]{1,3}tiazin-6-carboxílico en 3 ml de dimetilformamida y 1 ml de acetona y se agita con 1,0 g de sulfato magnésico durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después de enfriar a unos 5°C, se añaden 125 mg (1,1 equivalentes) de N-hidroxisuccinimida y 227 mg (1,1 equivalentes) de dicitclohexilcarbodiimida y se agita a 0-5°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se mantiene durante la noche en un frigorífico y después se filtra sobre una solución de 314 mg (0,9 equivalentes) de ampicilina en 10 ml de acetona con trietilamina, a 0°C. Se continúa agitando a 0-5°C durante hora y media y después a la

25

1 de reacción hasta formar un aceite, se lava con éter y des-
pués se tritura con acetona. Después de separar por filtra-
ción la sal de trietilamonio de la penicilina requerida
(200 mg, 35 %), se obtiene el ácido libre disolviendo 130
5 mg en 15 ml de agua y ajustando el pH a 2 a 0°C y filtrando
el producto (50 mg, 15 %).

ν_{\max} (KBr): 3300 (ancho), 1766, 1720, 1683, 1630,
1525 y 1216 cm^{-1} .

10 δ {(CD₃)₂SO}: 1,38 (s) y 1,52 (s) (gem-dimetilos),
4,17 (s) (protón C₃), 5,25-5,60 (m) (β -lactama), 5,74 (d)
(PhCH), 7,1-7,6 (m) (C₆H₅), 8,60 (s) (NCHN), 9,16 (s),
(SCH), 9,33 (d) (CONH); biocromatograma (butanol/etanol/
agua) R_f 0,11.

EJEMPLO 16

15 D- α -(3,7-Dihidro-3-amino-2-metil-7-oxo-s-triazolo{1,5-a}pi-
rimidin-6-carbonilamino)bencilpenicilina

Se agitan durante 15 minutos 1,22 g (0,005 moles)
de ácido 3,7-dihidro-3-amino-2-metil-7-oxo-s-triazolo{1,5-a}
pirimidin-6-carboxílico en 25 ml de cloruro de metileno y
20 1,4 ml de trietilamina, se enfría a -10°C y se trata con
0,48 ml de cloroformiato de etilo. La mezcla se agita a
-10°C durante 30 minutos y se añade de una sola vez una so-
lución de 1,75 g. (0,005 moles) de ampicilina anhidra en
25 25 ml de cloruro de metileno y 1,4 ml de trietilamina. La
mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente duran-

1 te una hora y se trata como se ha descrito en el Ejemplo
10 para dar el ácido penicilánico libre. Este, disuelto en
acetato de etilo, se trata con 2-etilhexoato sódico para
5 precipitar 1,4 g (50 %) de la sal sódica en forma de sólido
no cristalino incoloro.

$\delta\{(\text{CD}_3)_2\text{SO}\}$: 1,50 (6H, d, gem-dimetilos), 2,55 (3H,
s, metilo de triazol), 3,93 (1H, s, protón C_3), 5,39 (2H, m,
protones de β -lactama), 6,00 (1H, d, protón α), 6,30 (2H,
m, $-\text{NH}_2$ que intercambia con D_2O), 7,42 (5H, m, protones fe-
10 nólicos), 8,83 (1H, s, protón de pirimidina), 9,18 (1H, d,
 $-\text{CO}-\text{NH}-$ que intercambia con D_2O), 9,88 (1H, d, $-\text{CONH}-$ que
intercambia con D_2O).

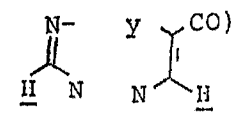
EJEMPLO. 17

D- α -(4,7-Dihidro-4-etil-7-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-
15 6-carbonilamino)-p-hidroxibencilpenicilina

(a) 4,7-Dihidro-4-etil-7-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-
6-carboxilato de etilo

Se calientana 80°C durante 4 horas 10,4 g (50 mili-
moles) de 7-hidroxi-1,2,4-triazolo [1,5-a]pirimidin-6-carboxi-
20 lato de etilo, 7,0 g (50 milimoles) de carbonato potásico,
8,0 ml (15 milimoles) de yoduro de etilo, 80 ml de dimetil-
formamida seca y 80 ml de hexametilfosforotriamida. La mez-
cla resultante se evapora a vacío y se añaden 100 ml de agua.
La solución se lava cinco veces con 100 ml de éter cada vez
25 y después se extrae diez veces con 100 ml cada vez de aceta-

1 to: de etilo. Los extractos en acetato de etilo se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan a vacío. Se filtran los cristales y se recristalizan en acetato de etilo; rendimiento: 37,9 % (4,47 g), p.f. 129-131°C.

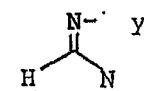
5 δ (CDCl₃): 8,62 (1H, s) y 8,12 (1H, s), , 4,47 (2H, q) y 4,38 (2H, q), (OCH₂CH₃ y NCH₂CH₃), 1,62 (3H, t) y 1,50 (3H, t), (OCH₂CH₃ y NCH₂CH₃).

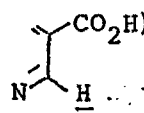
10 ν_{max} (KBr): 3400 (ancho), 1715, 1690, 1610, 1570, 1480, 1370, 1315, 1210, 1175, 790 cm⁻¹.

λ_{max} (etanol): 209 (ϵ_m 12.400), 252 (ϵ_m 8.260) y 290 (ϵ_m 11.800) nm.

(b) Acido 4,7-dihidro-4-etil-7-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]carboxílico

15 Se agitan a la temperatura ambiente, durante 18 horas, 4,7 g (20 milimoles) de 4,7-dihidro-4-etil-7-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo en 8 ml de una solución de hidróxido sódico al 10 %. La solución se ajusta a pH 4,5 con ácido clorhídrico 5N y el precipitado se separa por filtración, se lava con un poco de agua fría y se seca a vacío; rendimiento: 82,1 % (3,43 g), p.f. 176-180°C.

20 δ (D₂O + NaOD): 7,81 (1H, s), 7,67 (1H, s), , 3,85 (2H, q, NCH₂CH₃), 9,18 (3H, t, NCH₂CH₃).

25 

1

ν_{\max} (KBr): 1750, 1670, 1625, 1608, 1560, 1480, 1240, 1185 cm^{-1} .

λ_{\max} (solución de NaHCO_3): 255 (ϵ m 6940 y 298 (ϵ m 9220) nm.

5

Encontrado: C, 41,12; H, 3,97; N, 24,32 %.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_3$ requiere : C, 45,97; H, 4,35; N, 26,81 %.

(c) D- α -(4,7-Dihidro-4-etil-7-oxo-1,2,4-triazolo{1,5-a}pirimidin-6-carbonilamino)-p-hidroxibencilpenicilina

10

Se enfrían a -10°C 0,776 g (2,5 milimoles) de la sal de trietilamonio de 4,7-dihidro-4-etil-7-oxo-1,2,4-triazolo{1,5-a}pirimidin-6-carboxilato de etilo en 25 ml de hexametilfosforotriamida y 0,70 ml (10 milimoles) de trietilamina y se trata gota a gota con 0,32 ml (2,5 milimoles) de cloroformiato de isobutilo. La mezcla de reacción se agita

15

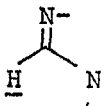
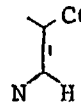

a esta temperatura durante 10 minutos y después se trata con una solución de 1,16 g (2,5 milimoles) de la sal de trietilamonio de D- α -amino-p-hidroxibencilpenicilina en 40 ml de cloruro de metileno destilado seco. (Es necesaria la adición de algunas gotas de trietilamina para obtener la disolución

20

completa de la sal de trietilamonio). Se deja que la solución agitada llegue a la temperatura ambiente (alrededor de una hora) y se evapora a presión reducida. Se añaden al residuo 25 ml de solución 0,1N de bicarbonato sódico y esta

25

solución acuosa se lava dos veces con 25 ml cada vez de acetato de etilo y después se cubre con 50 ml de acetato de etil-

1 lo y se acidulá con ácido clorhídrico 5N a pH 2,5. La fase
 acuosa se extrae de nuevo tres veces con 50 ml cada vez de
 acetato de etilo. Después los extractos en acetato de etilo
 se extraen tres veces en 60 ml cada vez de una solución de
 5 bicarbonato sódico, se ajusta la solución acuosa a pH 7,0
 con ácido clorhídrico 1N y se extrae continuamente con éter
 durante una hora. Después la fase acuosa se cubre con 200 ml
 de acetato de etilo y se acidula a pH 2,5 con ácido clorhí-
 drico 5N. La fase acuosa se extrae de nuevo dos veces con
 10 100 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos orgánicos
 reunidos se lavan con ácido clorhídrico 0,1N, agua y salmuc-
 ra, se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y
 se evaporan a sequedad. Se obtiene el producto requerido con
 un rendimiento de . La cromatografía en capa fina
 15 (cloroformo/ácido acético/agua 50:50:7 y butanol/ácido acético/
 /agua, 12:3:5) revela un componente
 y una sola zona de inhibición contra Bacillus subtilis en
 butanol/etanol/agua (4:1:5 en la fase superior) a Rf 0,24.
 δ (DMSO-d⁶): 9,50 (1H, d, NH), 9,08 (1H, d, NH),
 20 8,83 (1H, s) y 8,34 (1H, s) ( y , 7,23 y 6,70
 (4H, AA'BB', , 5,83 (1H, d, α-CH), 5,45 (2H, m, β-lac-
 tama), 4,08 (1H, s, 3-H), 1,52 (3H, s, CH₃), 1,38 (3H, s,
 25 CH₃).

1 ν_{\max} (disco de KBr): 1775 (C=O de β -lactama) cm^{-1} .
 λ_{\max} (solución de NaHCO_3): 205 (ϵ 32.200), 255 (ϵ 8.640) y 291 (ϵ 11.200) nm.

EJEMPLO 18

5 La D- α -(7-hidroxi-tetrazolo{1,5-a}pirimidin-3-carbonilamino)bencilpenicilina se prepara por el método descrito en el Ejemplo 16.

EJEMPLO 19

10 D- α -(4-Oxo-4H-pirido {2,1-c}-as-triazin-3-carbonilamino)bencilpenicilina

(a) Pirid-2-ilhidrazona de cetomalonato de dietilo

15 Se calientan a reflujo durante 3,5 horas, 11 g (0,1 moles) de 2-hidrazinopiridina mezclados con 24 g de cetomalonato de dietilo en 80 ml de etanol. La solución de color naranja se evapora hasta volumen reducido y se deja cristalizar. El sólido cristalino amarillo se filtra, se lava con etanol y se seca para dar 17,9 g (67,6 %) del producto, p.f. 65-67°.

20 δ {(CD₃)₂SO}: 1,36 (6H, t, 2 x CH₃CH₂-), 4,38 (4H, m, 2 x CH₃CH₂), 7,0-8,5 (4H, m, protones de piridina), 12,11 (1H, s, -NH- que intercambia con D₂O).

(b) 4-Oxo-4H-pirido-2,1-c}-as-triazin-3-carboxilato de etilo

25 Se calientan a 220°C, durante 2 horas, 17,9 g de la hidrazona de (a) en 75 ml de 1,2,4-triclorobenceno, separando el etanol a medida que se forma. Se enfría la solución

1 parda y se diluye con un volumen igual de éter de petróleo
(60-80°C) y se deja cristalizar. El producto se filtra y re-
cristaliza en metanol para dar 4,3 g del éster, p.f. 130-132°C.

5 $\delta\{(\text{CD}_3)_2\text{SO}\}$: 1,40 (3H, t, CH_3CH_2^-), 4,45 (2H, q,
 CH_3CH_2^-), 7,70 (1H, m, protón de piridina), 8,20 (2H, m,
protones de piridina), 9,06 (1H, m, protón de piridina).

λ_{max} (MeOH): 211 ($\epsilon = 12.700$), 276 ($\epsilon = 8400$) y
376 nm ($\epsilon = 14.900$).

Encontrado: C, 54,59; H, 4,13; N, 19,37%.

10 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ requiere : C, 54,80; H, 4,14; N, 19,17 %.

(c) Ácido 4-oxo-4H-pirido[2,1-c]-as-triazin-3-carboxílico

Se calientan en un baño de vapor, durante 2 horas,
0,22 g (0,001 moles) del éster etílico de (b) en 2 ml de NaOH
0,5N. La solución parda se enfría y se acidula con HCl 5N.

15 El sólido separado se filtra y se lava con agua, metanol y
acetona para dar 0,1 g (52 %) de producto, p.f. 190° (desc.).

Encontrado: C, 46,05; H, 3,48; N, 19,91 %.

$\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ requiere: C, 45,94; H, 3,37; N, 20,09 %.

(d) Penicilina

20 Se calientan a 70°C, durante una hora, 0,48 g
(0,0025 ml) de ácido 4-oxo-4H-pirido[2,1-c]-as-triazin-3-
carboxílico en 5 ml de cloruro de tionilo. El exceso de
cloruro de tionilo se separa por destilación a vacío y el
residuo se disuelve en 10 ml de cloruro de metileno. La so-
25 lución se agrega de una sola vez a 0°C a una solución de

1 0,88 g (0,0025 moles) de ampicilina anhidra en 10 ml de
cloruro de metileno y 0,1 ml de trietilamina. La solución
reaccionante se agita durante una hora y se evapora a pre-
sión reducida. El residuo se disuelve en 20 ml de agua, se
5 lava con éter, se cubre con acetato de etilo y se acidula
con agitación a pH 1,5 empleando ácido clorhídrico 5N. Se
separan las capas y la capa acuosa se vuelve a extraer con
acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se se-
can sobre sulfato magnésico anhidro y se tratan con 2-etilhe-
10 xoato sódico 2N en metilisobutilcetona hasta que cesa la pre-
cipitación. Se filtra el sólido, se lava con éter seco y se
seca a vacío para dar 0,34 g (25 %) de la sal sódica de pe-
nicilina en forma de sólido no cristalino incoloro.

15 $\delta\{(\text{CD}_3)_2\text{SO}\}$: 1,53 (6H, d, gem-dimetilos), 3,96 (1H,
s, protón C_3), 5,40 (2H, m, protones de β -lactama), 5,93
(1H, d, protón α), 6,96 (1H, m, protón de piridina), 7,40
(7H, m, protones de fenilo + piridina), 8,2 (1H, m, protón
de piridina), 9,13 (1H, d, -CONH- intercambia con D_2O), 9,7
(1H, d, -CONH- que intercambia con D_2O).

20

EJEMPLO 20

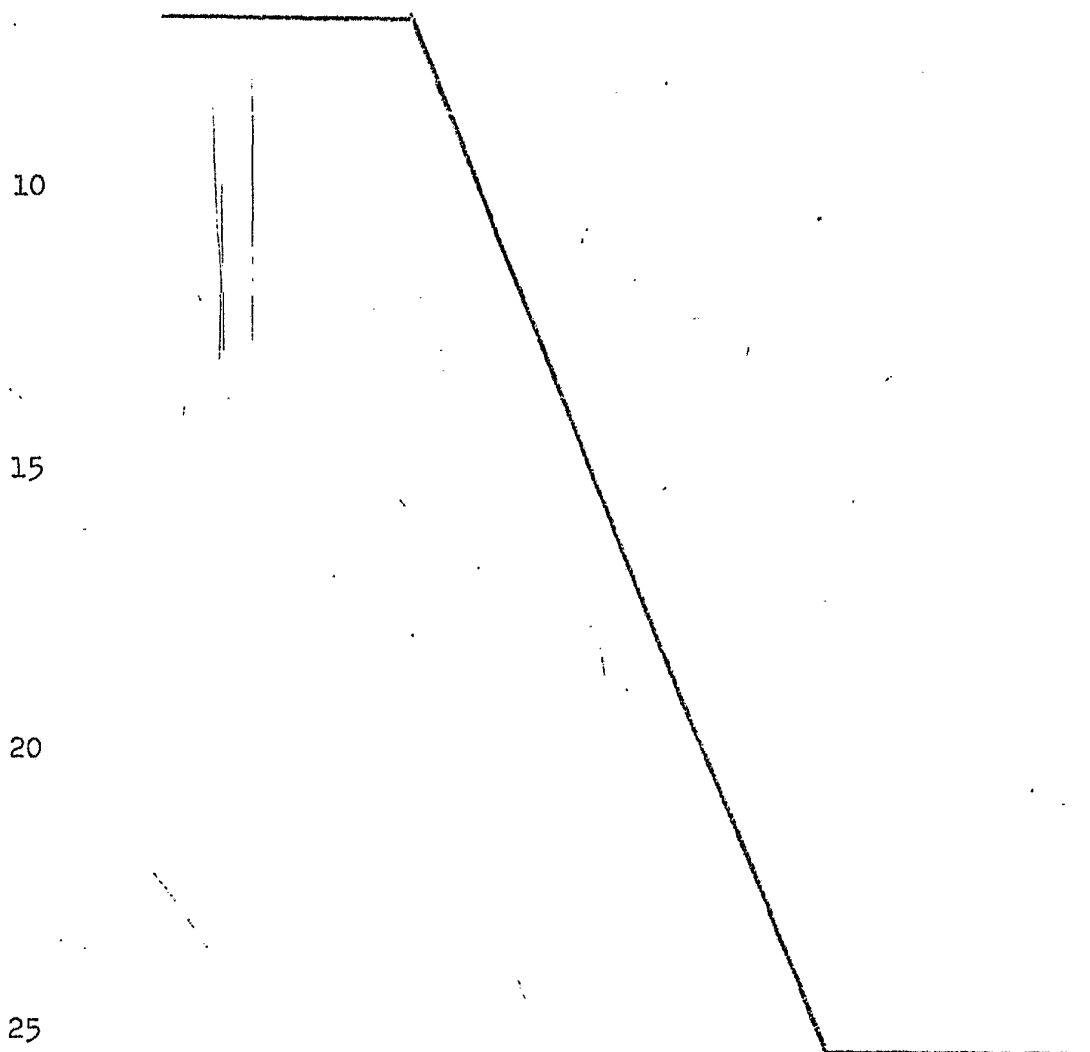
D- α -(7-Cloro-4-oxo-4H-pirimido{2,1-b}benzoxazol-3-carbonil-
amino)encilpenicilina

25

Se tratan 0,7 g (0,0025 moles) de ácido 7-cloro-
4-oxo-4H-pirimido{2,1-b}benzoxazol-3-carboxílico con cloruro
de tionilo y después se copula con ampicilina anhidra como

1 se ha descrito en el Ejemplo 19 (d) para la sal sódica de penicilina con un rendimiento del 35,6 %.

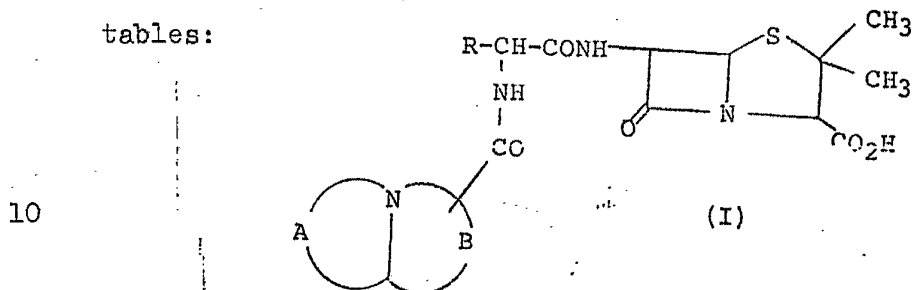
5 $\delta\{(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{D}_2\text{O}\}$: 1,44 (6H, d, gem-dimetilos), 4,00 (1H, s, protón C_3), 5,37 (2H, m, protones de β -lactama), 5,92 (1H, s, protón α), 6,8-7,7 (8H, m, protones aromáticos), 8,30 (1H, s, protón de pirimidina).



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

REIVINDICACIONES

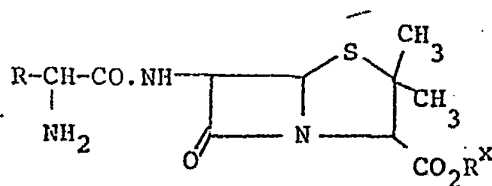
5 1. Un procedimiento para la preparación de una penicilina de fórmula (I) o una sal o un éster hidrolizable in vivo de la misma, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables:



15 donde, R representa un grupo furilo, tienilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o fenilo o un grupo fenilo sustituido con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino o carboxi: y A y B son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa el resto de un anillo de 5 o 6 miembros fusionado, cuyo método consiste en:

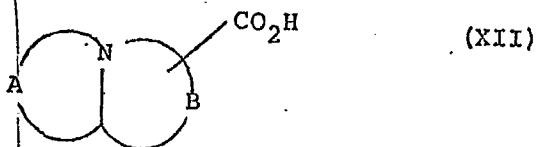
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) o un derivado N-prottegido del mismo:

20



25

1 con un derivado N-acilante de un ácido de fórmula (XII)



5 y separar cualquier grupo N-protector por hidrólisis o alcoholisis; y después, si es necesario, realizar una o más de las siguientes operaciones:

(i) separación de cualquier grupo de bloqueo del carboxilo;

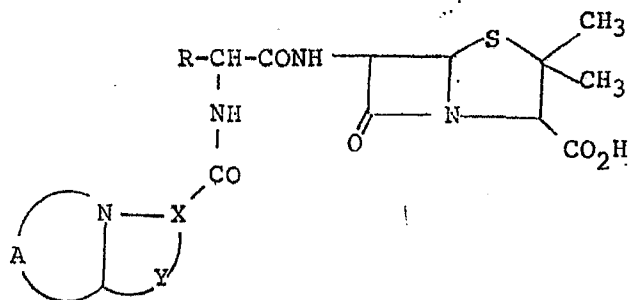
(ii) separación de cualquier grupo de bloqueo de la cadena

10 lateral acíclica;

(iii) conversión del producto en un alcohol o éster del mismo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (II):

15



20

donde R y A son los definidos en la reivindicación 1;

Z ZR'

X representa un grupo de fórmula -C-CH- o -C=C-, donde

Z representa oxígeno o azufre; R' representa hidrógeno,

25

alquilo inferior o alcoxi (inferior)carbonilo e Y repre-

1 senta el resto de un anillo fusionado de 5 o 6 miembros,
saturado o insaturado.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, don
de Y es:

5



donde las líneas de puntos representan dobles enlaces op-
cionales en una o dos de las posiciones indicadas y, cuan
do un enlace del grupo W es un doble enlace, entonces W es
10 un átomo de nitrógeno o un grupo -CH- y cuando ambos enla
ces del grupo W son enlaces sencillos, entonces W es un
átomo de oxígeno o azufre o un grupo CH_2 o NR^2 , donde R^2
es hidrógeno o alquilo inferior.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, don
15 de W es nitrógeno.

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivin
dicaciones 1 a 4, donde A completa un anillo de 5 o 6 miem
bros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno y de 0 a 2
átomos de azufre.

20

6. Un procedimiendo según la reivindicación 5, don
de el radical A completa un anillo de 5 miembros.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, don
de A completa un anillo de pirazina.

25

8. Un procedimiento según cualquiera de las reivin
dicaciones 1 a 7, donde R es fenilo o 4-hidroxifenilo.

1 9. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA PENICILI
NA.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva, que consta de setenta y sie
te páginas mecanografiadas.

Madrid, 29 Septiembre 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25