



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	469922
FECHA DE PRESENTACION	17-Mayo-1.978

10 A1

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
804.320	7-6-77	E.U.A.
879.381	21-2-78	"
890.451	29-3-78	"

(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 UN DERIVADO DEL 1,1-DIOXIDO DEL ACIDO PENICILANICO"

(71) SOLICITANTE (ES)
PFIZER INC (2 42248 CASE 5871/B)

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

(72) INVENTOR (ES)
Wayne Ernest Barth.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.981)

MCS/.

POOR
QUALITY

90

Esta invención se relaciona con derivados del ácido penicilánico y la preparación de los mismos. Más particularmente, la invención se relaciona con 1,1-dióxido de ácido penicilánico y los ésteres del mismo, fácilmente hidrolizables in vivo que son útiles como agentes antibacterianos y también para mejorar la eficacia de varios antibióticos de beta-lactama contra muchas bacterias productoras de beta-lactamasa; y también con los derivados del 1,1-dióxido del ácido penicilánico que tienen el grupo carboxi protegido mediante un grupo protector de carboxi de penicilina convencional, que son intermedios útiles para la preparación del 1,1-dióxido del ácido penicilánico. La invención está también relacionada con los L-óxidos del ácido penicilánico y ciertos ésteres de los mismos que son intermedios útiles para la preparación del 1,1-dióxido del ácido penicilánico y sus ésteres.

Los agentes antibacterianos bien conocidos y extensamente usados son los llamados antibióticos de beta-lactama. Estos compuestos están caracterizados por un núcleo que consiste de un anillo de 2-azetidiona (beta-lactama) que se funde ya sea a un anillo de tiazolidina o un anillo de dihidro-4,3-tiazina. Cuando el núcleo contiene un anillo de tiazolidina,

Los compuestos se designan como penicilinas, mientras que cuando el núcleo contiene un anillo de dihidrotiazina, los compuestos se designan como cefalosporinas. Los ejemplos típicos de las penicilinas que se usan comúnmente en la práctica clínica son bencilpenicilina (penicilina G), fenoximetilpenicilina (penicilina V), ampicilina y carbenicilina; los ejemplos típicos de las cefalosporinas comunes son cefalotina, cefalexina y cefazolina.

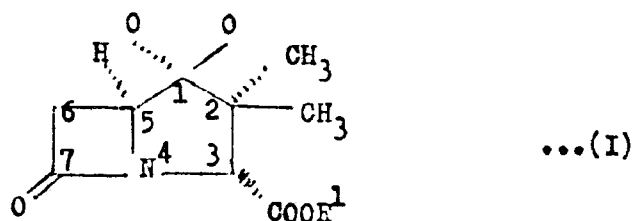
Sin embargo, a pesar del amplio uso y aceptación extensa de los antibióticos de beta-lactama, como agentes quimioterapéuticos valiosos, adolecen de la inconveniencia principal de que ciertos miembros no son activos contra ciertos microorganismos. Evidentemente, esta resistencia de un microorganismo específico a un antibiótico de beta-lactama determinado, ocurre debido a que el microorganismo produce una beta-lactamasa, que es una enzima que disocia el anillo de beta-lactama de las penicilinas y cefalosporinas para proporcionar productos que están exentos de actividad antibacteriana. Sin embargo, ciertas sustancias tienen la capacidad de inhibir las beta-lactamasas y cuando se usa un inhibidor de beta-lactamasa en combinación con una penicilina o cefalosporina, puede aumentar o mejorar la eficacia antibacteriana de la penicilina o de la cefalosporina contra ciertos microorganismos. Se considera que hay una mejora en la eficacia antibacteriana cuando la actividad antibacteriana de una combinación de una sustancia inhibidora de

beta-lactamasa y un antibiótico de beta-lactama es significativamente mayor que las sumas de las actividades antibacterianas de los componentes individuales.

La presente invención proporciona ciertos nuevos compuestos de penicilina que son útiles como agentes antibacterianos y que son también inhibidores potentes de las beta-lactamasas microbianas. Estos nuevos compuestos de penicilina son el 1,1-dióxido del ácido penicilánico, y ésteres del mismo que son fácilmente hidrolizables in vivo.

La invención proporciona asimismo derivados del 1,1-dióxido de ácido penicilánico que tienen un grupo protector de carboxi que son útiles como intermedios para la preparación del 1,1-dióxido del ácido penicilánico; y la invención además consiste de l-óxidos del ácido penicilánico y ciertos ésteres de los mismos que son también útiles como intermedios para el 1,1-dióxido del ácido penicilánico.

De conformidad con la invención, se proporciona un derivado de 1,1-dióxido de ácido penicilánico novedoso de la fórmula



y las sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos en donde R¹ es hidrógeno, un residuo formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo, o un grupo protector de carbón

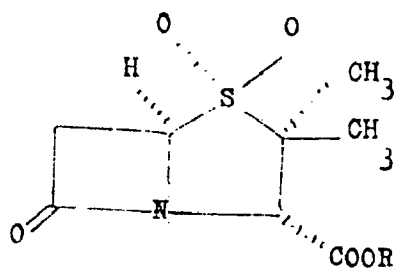
de penicilina convencional. El término "residuos formadores de ésteres fácilmente hidrolizables in vivo" tal y como se usa en la presente, se refiere a los residuos de éster no tóxicos que se disocian rápidamente en la sangre o tejido de los mamíferos para liberar el ácido libre correspondiente (es decir, el compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es hidrógeno). Los ejemplos típicos de estos residuos formadores de éster fácilmente hidrolizables representados mediante R^1 son alcanciloximetilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, 1-(alcanciloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanciloxi)etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotenolactonilo y gamma-butirolacton-4-ilo.

Los compuestos de la fórmula I, en donde R^1 es hidrógeno o un residuo formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo, son útiles como agentes antibacterianos y para mejorar la actividad antibacteriana de los antibióticos de beta-lactama. A continuación, estos compuestos antibacterianos se designan mediante la fórmula IA.

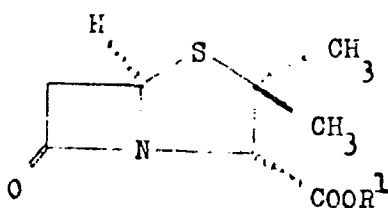
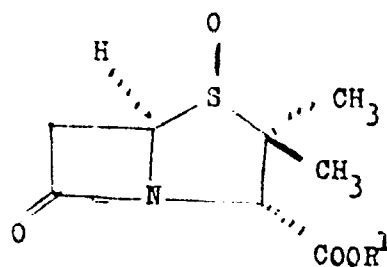
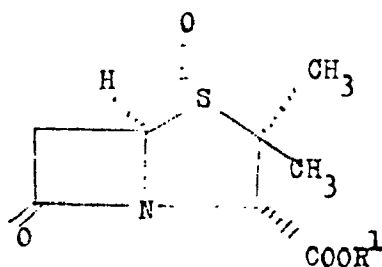
Los compuestos de la fórmula I, en donde R^1 es un grupo protector de carboxi de penicilina son útiles como intermedios químicos para el compuesto de la fórmula IA. Los grupos protectores de carboxi típicos son bencilo y bencilo subs-

tituido, v. gr., 4-nitrobencilo.

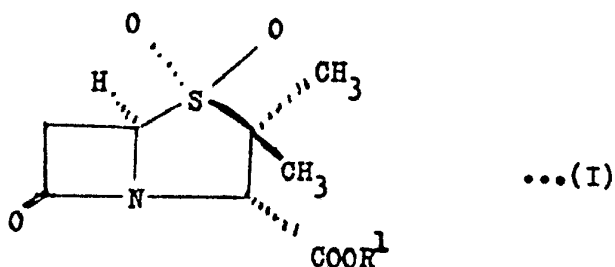
La presente invención proporciona asimismo un procedimiento para la preparación de un derivado de 1,1-dióxido de ácido penicilánico de la fórmula :



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R es hidrógeno, o un residuo formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de las fórmulas:

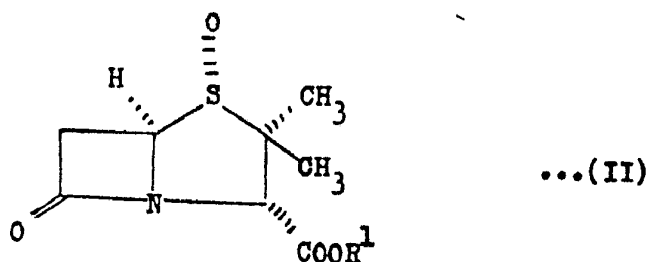


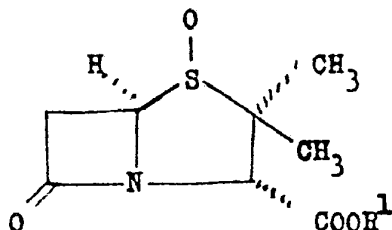
en donde R^1 es hidrógeno, un residuo formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo o un grupo protector de carboxi de penicilina convencional con un agente oxidante hasta que se completa esencialmente la oxidación en el 1,1-dióxido correspondiente de la fórmula



en donde R^1 es como se ha definido anteriormente, y, es necesario remover el grupo protector de carboxi para formar el producto deseado de la fórmula IA y, si se desea, formar una sal farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar con una base, un compuesto de la fórmula IA, en donde R es hidrógeno,

Los intermedios de las fórmulas (II) y (III) anteriormente citadas son compuestos novedosos y correspondientemente la invención también proporciona un compuesto de la fórmula:

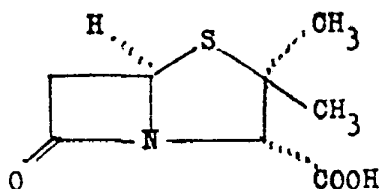




...(III)

y las sales de los mismos, en donde R^1 es como se ha definido en lo que antecede.

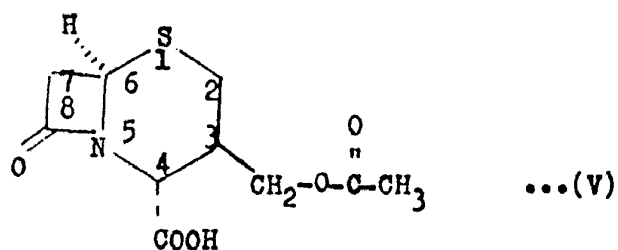
Los compuestos novedosos de las fórmulas I, II y III anteriores se denominan en la presente como derivados del ácido penicilánico que está representado mediante la fórmula:



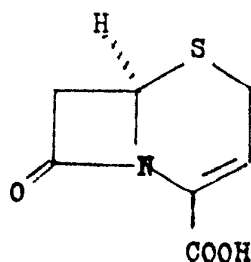
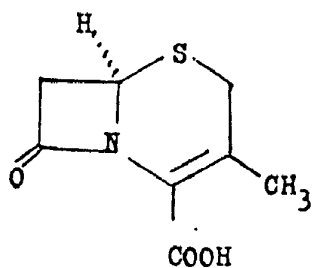
...(IVA)

En las fórmulas anteriormente citadas, la fijación de la línea quebrada del sustituyente al núcleo bicíclico indica que el sustituyente está debajo del plano del núcleo bicíclico. Este sustituyente se dice que está en la configuración alfa. Por el contrario, la fijación con línea continua de un sustituyente en el núcleo bicíclico indica que el sustituyente está fijado por encima del plano del núcleo. A esta última configuración se hace referencia como la configuración beta.

Se hace también referencia en la presente a ciertos derivados del ácido cefalosporánico, que tiene la fórmula:



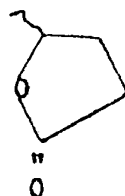
En la fórmula V, el hidrógeno en C-6 queda debajo del plano del núcleo bicíclico. Los términos derivados de ácido desacetoxicefalosporánico y ácido 3-desacetoximetilcefalosporánico se usan para hacer referencia a las fórmulas VI y VII, respectivamente.



Como se usa en la presente, 4-crotonolactonilo y gamma-butirolacton-4-ilo se refieren a las fórmulas VIII y IX, respectivamente. Las líneas onduladas se destinan a representar cada uno de los dos epímeros y mezclas de los mismos.



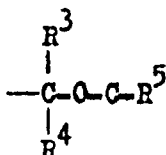
VIII



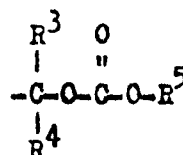
IX

Cuando R es un residuo formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo en un compuesto de la fórmula IA, es un agrupamiento que se deriva de un alcohol de la fórmula R-OH, tal como el grupo -COOR en donde un compuesto de la fórmula IA representa un agrupamiento de éster. Además, R es de una naturaleza tal que el grupo -COOR se disociará fácilmente in vivo para liberar un grupo carboxi libre (COOH). Es decir, R es un grupo del tipo que cuando un compuesto de la fórmula IA, en donde R es un residuo formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo, se expone a sangre o tejido de mamíferos, el compuesto de la fórmula IA, en donde R es hidrógeno, se produce fácilmente. Los grupos representados mediante R son bien conocidos en el ramo de la penicilina. En la mayoría de los casos, mejoran las características de absorción del compuesto de penicilina. Además, el grupo R debe ser de naturaleza tal que imparte propiedades farmacéuticamente aceptables a un compuesto de la fórmula IA, y libere los fragmentos farmacéuticamente aceptables cuando se disocian in vivo.

Los grupos típicos para R son 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolactona-4-ilo y los grupos de las fórmulas:



y



X

XI

en donde cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno, metilo o etilo, y R^5 es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Sin embargo, los grupos preferidos para R son alcaniloximetilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, 1-(alcaniloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcaniloxi)etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcocarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo y gamma-butirolacton-4-ilo.

El compuesto de la Fórmula I anterior puede prepararse mediante oxidación de cualesquiera de los compuestos de las Fórmulas II ó III anteriormente citadas. Pueden usarse para este procedimiento una amplia variedad de oxidantes conocidos en el ramo para la oxidación de sulfóxidos en sulfonas. Sin embargo, los reactivos particularmente convenientes son permanganatos de metal por ejemplo, permanganatos de metal alcalino, y permanganatos de metal alcalinotérreo, y los ácidos de peroxi orgánicos tales como ácidos peroxicarboxílicos

orgánicos. Los reactivos individuales convenientes son permanganato de sodio, permanganato de potasio, ácido 3-cloroperbenzóico y ácido peracético.

Cuando un compuesto de la fórmula II o III se oxida, en el compuesto correspondiente de la Fórmula I usando un permanganato de metal, la reacción por lo general se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula II ó III con de 0.5 a 5 equivalentes molares de los permanganatos, y de preferencia aproximadamente un equivalente molar de permanganato en un sistema de solvente apropiado. Un sistema de solvente apropiado es aquel que no interacciona perjudicialmente ya sea con los materiales de partida con el producto, y se usa comúnmente el agua. Si se desea, puede añadirse un co-solvente que sea miscible en agua, pero que no interaccione con el permanganato tal como tetrahidrofurano. La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura dentro de la escala de -20° a 50°C . y de preferencia a temperatura de aproximadamente 0°C . A temperatura de aproximadamente 0°C . la reacción se completa esencialmente de manera normal dentro de un período de tiempo corto v. gr., dentro de una hora. Aún cuando la reacción puede llevarse a cabo bajo condiciones neutrales básicas o acídicas, se prefiere llevar a cabo bajo condiciones esencialmente neutrales, a fin de evitar la descomposición del sistema del anillo de beta-lactama del compuesto de la Fórmula I. Desde luego, frecuentemente es ven-

tajoso estabilizar el pH del medio de reacción en la proximidad de la neutralidad. El producto se recupera mediante técnicas convencionales. cualquier exceso de permanganato usualmente se descompone usando bisulfito de sodio y luego, si el producto está fuera de la solución, se recupera mediante filtración. Se separa del dióxido de manganeso extra- yéndose en un solvente orgánico y removiéndolo mediante evaporación. Alternativamente, si el producto no está fuera de la solución al final de la reacción, se aísla mediante un procedimiento usual, de extracción por solvente.

Cuando un compuesto de la Fórmula II o III se oxida en el compuesto correspondiente de la Fórmula I, usando un ácido de peroxi orgánico, v. gr., un ácido peroxicarboxílico, la reacción por lo general, se lleva a cabo tratando el compuesto de la Fórmula II ó III con de 1 a 4 equivalentes molares, y de preferencia con aproximadamente 1.2 equivalentes del oxidante en un solvente orgánico inerte a la reacción. Los solventes típicos son hidrocarburos clorados, tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; y éteres tales como éter de dietilo, tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano. La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura dentro de la escala de -20° a 50°C . y de preferencia a temperatura de aproximadamente 25°C . A aproximadamente 25°C . se usan comúnmente períodos de tiempo de reacción de 2 a 16 horas. El producto se aísla normalmente mediante la remoción

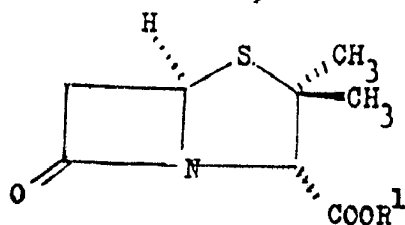
del solvente mediante evaporación al vacío. El producto puede purificarse por métodos convencionales bien conocidos en el ramo.

Cuando se oxida un compuesto de la Fórmula II o III en un compuesto de la Fórmula I usando un ácido de peroxi orgánico, algunas veces es ventajoso añadir un catalizador tal como la sal de manganeso, v. gr., acetilacetato mangánico.

El compuesto de la Fórmula I, en donde R^1 es hidrógeno, también puede prepararse mediante la remoción del grupo R^1 protector desde un compuesto de la Fórmula I, en donde R^1 es un grupo protector de carboxi de penicilina. En este contexto, R^1 puede ser cualquier grupo protector de carboxi que se use convencionalmente en el ramo de la penicilina para proteger los grupos carboxi en la posición 3. La identidad del grupo protector de carboxi no es crítica. Los únicos requisitos para el grupo R^1 protector de carboxi, son que: (i) debe ser estable durante la oxidación del compuesto de la Fórmula II ó III; y (ii) debe ser capaz de removerse del compuesto de la Fórmula I, usando condiciones bajo las cuales la beta-lactama permanece esencialmente intacta. Los Ejemplos típicos son el grupo de tetrahidropiranylo, el grupo bencilo, los grupos bencilo sustituidos (v. gr., 4-nitrobencilo), el grupo benzhidrilo, el grupo 2,2,2-tricloroetilo, el grupo butilo terciario y el grupo fenacilo. El grupo protector de carboxi de penicilina se remueve de manera convencional tomando en cuenta la inestabilidad

del sistema de anillo de beta-lactama.

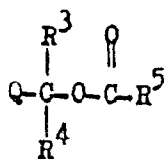
De manera semejante, pueden prepararse los compuestos de la Fórmula I, en donde R^1 es como se ha definido anteriormente, mediante oxidación de un compuesto de la Fórmula



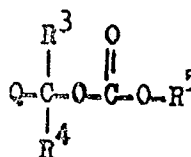
en donde R^1 es como se ha definido anteriormente. Esto se lleva a cabo exactamente de la misma manera que se ha descrito en lo que antecede, para la oxidación de un compuesto de la Fórmula II ó III, con la excepción de que se usa una cantidad doble del oxidante.

Los compuestos de la Fórmula IA o I, en donde R o R^1 es un residuo formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo, pueden prepararse directamente a partir de los Compuestos de la Fórmula IA o I, en donde R o R^1 es hidrógeno, por medio de esterificación. El método específico seleccionado dependerá naturalmente de la estructura precisa del residuo formador de éster, pero un método apropiado se seleccionará fácilmente por una persona experta en el ramo. En el caso en donde R o R^1 es 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo o un grupo de la Fórmula X u XI, en donde R^3 , R^4 y R^5 son

como se ha definido anteriormente, pueden prepararse mediante alquilación del compuesto de la Fórmula IA o I, en donde R o R¹ es hidrógeno, con un haluro de 3-ftalidilo, un haluro de 4-crotonolactonilo, un haluro de gamma-butirolacton-4-ilo o un compuesto de la fórmula



6



XII

XIII

en donde Q es halo, y R³, R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente. Los términos "haluro" y "halo" se destinan a dar a entender derivados de cloro, bromo y yodo. La reacción se lleva a cabo convenientemente disolviendo una sal del compuesto de la Fórmula IA o I, en donde R¹ es hidrógeno, en un solvente orgánico polar apropiado, tal como N,N-dimetilformamida y luego añadiendo aproximadamente un equivalente molar del haluro. Cuando la reacción ha continuado esencialmente hasta completarse, el producto se aísla mediante técnicas normales. Frecuentemente, es suficiente sólo diluir el medio de reacción con un exceso de agua, y luego extraer el producto en el solvente orgánico inmiscible en agua, y luego recuperar el mismo mediante evaporación por solvente. las sales del material de partida que se usan comúnmente son las sales de metal alcalino tales

como sales de sodio y de potasio y las sales de amina terciaria tales como trietilamina, N-etilpiperidina, N,N-dimetilanilina y N-metilmorfolina. La reacción se lleva a cabo a temperatura dentro de la escala de aproximadamente 0° a 100°C. y usualmente a temperatura de aproximadamente 25°C. El intervalo de tiempo necesario para llegar hasta completarse varía de acuerdo con una variedad de factores tales como la concentración de los reactivos y la reactividad de los reactivos. Por lo tanto, cuando se toma en cuenta el compuesto de halo, el yoduro reacciona más rápidamente que el bromuro que a su vez reacciona más rápidamente del cloruro. De hecho, algunas veces es ventajoso cuando se utiliza un compuesto de cloro, añadir hasta un equivalente molar de un yoduro de metal alcalino. Esto tiene el efecto de acelerar la reacción. Teniendo en cuenta completamente los factores ya citados, se usan comúnmente períodos de tiempo de reacción de aproximadamente una a 24 horas.

El α -óxido del ácido penicilánico, el compuesto de la Fórmula II en donde R^1 es hidrógeno, se puede preparar mediante desbromación del α -óxido del ácido 6,6-dibromopenicilánico. La desbromación puede llevarse a cabo usando una técnica de hidrogenólisis convencional. De esta manera, una solución de α -óxido del ácido 6,6-dibromopenicilánico se agita o se revuelve bajo una atmósfera de hidrógeno o el hidrógeno se mezcla con un diluyente inerte, tal como nitrógeno o argón, en presencia de una cantidad catalítica de un cataliza-

dor de carbonato de paladio sobre calcio. Los solventes convenientes para esta desbromación son alcoholes inferiores, tales como metanol; éteres, tales como tetrahidrofurano y dioxano; ésteres de peso molecular bajo, tales como acetato de etilo, y acetato de butilo; agua; y mezclas de estos solventes. Sin embargo, es usual seleccionar las condiciones bajo las cuales es soluble el compuesto de dibromo. La hidrogenólisis usualmente se lleva a cabo a temperatura ambiente y a una presión desde más o menos la presión atmosférica, hasta de aproximadamente 3.515 kilogramos por centímetro cuadrado. El catalizador está presente por lo general en una cantidad de aproximadamente 10 por ciento en peso basándose en el compuesto de dibromo, hasta una cantidad igual en peso al compuesto de dibromo aún cuando pueden usarse cantidades mayores. La reacción por lo general requiere aproximadamente una hora después de lo cual, el compuesto de la fórmula II, en donde R^1 es hidrógeno, se recupera simplemente mediante filtración seguido por remoción, del solvente al vacío.

El lalfa-óxido del ácido 6,6-dibromopenicilánico se prepara mediante oxidación del ácido 6,6-dibromopenicilánico con un equivalente de ácido 3-cloro-perbenzóico en tetrahidrofurano a temperatura de 0° a 25°C. durante aproximadamente una hora, de conformidad con el procedimiento de Harrison y otros, Journal of the Chemical Society (Londres) Perkin I, 1772 (1976). El ácido 6,6-dibromopenicilánico se prepara me-

dante el método de Clayton, Journal of the Chemical Society (Londres), (C) 2123 (1969).

El beta-óxido del ácido penicilánico, el compuesto de la Fórmula III, en donde R^1 es hidrógeno, se puede preparar mediante oxidación controlada del ácido penicilánico. De esta manera, puede prepararse haciendo reaccionar el ácido penicilánico con un equivalente molar de ácido 3-cloroperbenzóico en un solvente inerte a temperatura de aproximadamente 0°C. durante aproximadamente una hora. Los solventes típicos son hidrocarburos clorados tales como cloroformo y diclorometano; éteres, tales como éter de dietilo y tetrahidrofurano; y ésteres de bajo peso molecular tales como acetato de etilo y acetato de butilo. El producto se recupera mediante técnicas convencionales.

Un Compuesto de la Fórmula II ó III, en donde R^1 es un residuo formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo, se puede preparar directamente a partir del compuesto de la Fórmula II ó III, en donde R es hidrógeno, mediante esterificación, usando procedimientos normales. Cuando R^1 es 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo o un grupo de la fórmula X u XI, en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se ha definido anteriormente, el compuesto se puede preparar mediante alquilación del compuesto apropiado de la Fórmula II ó III, en donde R^1 es hidrógeno, con un haluro de 3-ftalidilo, haluro de 4-crotonolactonilo, un haluro de gamma-butirolacton-4-ilo o un

compuesto de la fórmula XII ó XIII. La reacción se lleva a cabo exactamente de la misma manera que se ha descrito anteriormente para la esterificación del 1,1-dióxido del ácido penicilánico con un haluro de 3-ftalidilo, un haluro de 4-crotonolactonilo, un haluro de gamma-butirolacton-4-ilo, o un compuesto de la Fórmula XII ó XIII.

Alternativamente, el compuesto de la Fórmula II, en donde R^1 es un residuo formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo, se puede preparar mediante oxidación del éster apropiado del ácido 6,6-dibromopenicilánico, seguido por desbromación. El éster del ácido 6,6-dibromopenicilánico se prepara a partir del ácido 6,6-dibromopenicilánico mediante métodos normales. La oxidación se lleva a cabo por ejemplo, mediante oxidación con un equivalente molar del ácido 3-cloroperbenzóico, tal y como se ha descrito anteriormente para la oxidación del ácido 6,6-dibromopenicilánico en el lalfa-óxido de ácido 6,6-dibromopenicilánico, y la desbromación se lleva a cabo tal y como se ha descrito anteriormente para la desbromación del lalfa-óxido del ácido 6,6-dibromopenicilánico.

De manera semejante, el compuesto de la Fórmula III, en donde R^1 , es un residuo formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo se puede preparar mediante oxidación del éster apropiado del ácido penicilánico. El último compuesto se prepara fácilmente mediante esterificación del ácido penicilánico, usando métodos normales. La oxidación se lleva a cabo, por

ejemplo, mediante oxidación con un equivalente molar del ácido 3-cloroperbenzoico tal y como se ha descrito anteriormente para la oxidación del ácido penicilánico en el beta-óxido del ácido penicilánico.

El compuesto de la Fórmula II, en donde R^1 es un grupo protector de carboxi, se puede preparar en una de dos maneras. Puede prepararse fijando un grupo protector de carboxi al lalfa-óxido del ácido penicilánico. Alternativamente, puede prepararse mediante: (a) fijación de un grupo protector de carboxi al ácido 6,6-dibromopenicilánico; (b) oxidando el ácido 6,6-dibromopenicilánico protegido en un lalfa-óxido del ácido 6,6-dibromopenicilánico usando un equivalente molar del ácido 3-cloroperbenzoico; y (c) desbromando el lalfa-óxido del ácido 6,6-dibromopenicilánico protegido mediante hidrogenólisis.

El compuesto de la Fórmula III, en donde R^1 es un grupo protector de carboxi, se puede preparar fijando un grupo protector al lbeta-óxido del ácido penicilánico. Alternativamente, puede prepararse mediante: (a) fijar un grupo protector de carboxi al ácido penicilánico; y (b) oxidar el ácido penicilánico protegido usando un equivalente molar del ácido 3-cloroperbenzoico tal y como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de las Fórmulas I, II y III, en donde R^1 es hidrógeno, son acídicos y formarán sales con agentes básicos. Estas sales quedan dentro del alcance de esta invención. Estas sales pueden prepararse mediante técnicas normales

tales como poner en contacto los componentes acídicos y básicos usualmente en una relación molar de 1:1, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, tal y como sea apropiado. Las sales luego se recuperan mediante filtración, mediante precipitación con un no solvente seguido por filtración, mediante evaporación del solvente o en el caso de soluciones acuosas mediante liofilización tal y como sea apropiado. Las bases que se emplean apropiadamente en la formación de la sal pueden ser orgánicas o inorgánicas, y los ejemplos apropiados son amoníaco, aminas orgánicas, hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, hidruros y alcóxidos de metal alcalino e hidróxidos, carbonatos, hidruros y alcóxidos de metal alcalino. Los ejemplos representativos de estas bases son las aminas primarias, tales como *n*-propilamina, *n*-butilamina, anilina, ciclohexilamina, bencilamina y octilamina; las aminas secundarias tales como dietilamina, morfolina, piperidina y piperidina; las aminas terciarias tales como trietilamina, *N*-etilpiperidina, *N*-metilmorfolina y 1,5-diazabicyclo- $\left[4.3.0\right]$ non-5-eno; hidróxidos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de bario; alcóxidos, tales como etóxido de sodio, y etóxido de potasio; hidruros tales como hidruro de calcio e hidruro de sodio; carbonatos tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio; bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; y las sales de metal alcalino de los ácidos grasos de cadena larga tales como 2-

etilhexanoato de sodio.

Las sales preferidas de los compuestos de las Fórmulas I, II y III son sales de sodio, potasio y trietilamina.

Como se ha indicado en lo que antecede, los compuestos de la fórmula IA, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son agentes antibacterianos de potencia mediana. La actividad in vitro del compuesto de la Fórmula IA, en donde R es hidrógeno, se puede demostrar midiendo sus concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) en microgramos por mililitro contra una variedad de microorganismos. El procedimiento que es seguido es aquel recomendado por la International Collaborative Study on Antibiotic Sensitivity Testing (Ericsson and Sherris, Acta. Pathologica et Microbiologia Scandinav, Supp. 217, Secciones A y B: 1-90 [1970]), y emplea agar de infusión de cerebro y corazón (BHI) y un dispositivo duplicador de inóculos. Los tubos de crecimiento durante la noche se diluyen 100 veces para usarse como el inóculo normal (de 20,000 a 10,000 células en aproximadamente 0.002 mililitros se colocan en una superficie de agar; 20 mililitros de agar de BHI/recipiente). Se emplean doce diluciones dobles del compuesto de prueba con una concentración inicial de la droga de prueba, siendo de 200 microgramos por mililitro. Las colonias individuales no se toman en cuenta cuando se leen las placas después de 18 horas a temperatura de 37°C. La suscepti-

bilidad (CIM) del organismo de prueba es aceptada como la concentración más baja del compuesto capaz de producir una inhibición completa del crecimiento tal y como se juzga a simple vista. Los valores de CIM para el 1,1-dióxido del ácido penicilánico contra varios microorganismos, se han mostrado en el Cuadro I.

CUADRO I

Actividad Antibacteriana *In Vitro* de 1,1-Dióxido del Acido Penicilánico

<u>Microorganismos</u>	<u>CIM (microgramos/ mililitro)</u>
Staphylococcus aureus	100
Streptococcus faecalis	> 200
Streptococcus pyogenes	100
Escherichia coli	50
Pseudomonas aeruginosa	200
Klebsiella pneumoniae	50
Proteus mirabilis	100
Proteus morgani	100
Salmonella typhimurium	50
Pasteurella multocida	50
Serratia marcescens	100
Enterobacter aerogenes	25
Enterobacter cloacae	100

(CUADRO I continuación)

... Microorganismos ...	CIM (microgramos/ mililitro)
Citrobacter freundii	50
Providencia	100
Staphylococcus epidermis	200
Pseudomonas putida	> 200
Hemophilus influenzae	> 50
Neisseria gonorrhoeas	0.312

Los compuestos de la Fórmula IA, y las sales de los mismos, son activos como agentes antibacterianos in vivo. Al determinar esta actividad, se producen infecciones experimentales agudas en los ratones mediante la inoculación intraperitoneal del ratón con un cultivo normalizado del organismo de prueba suspendido en mucina gástrica de cerdo al 5 por ciento. La seriedad de la infección se normaliza a fin de que el ratón reciba de una a 10 veces de la dosis DL_{100} del organismo (DL_{100} : el inóculo mínimo del organismo que se requiere para matar constantemente 100 por ciento de los ratones de control no tratados infectados). El compuesto de prueba se administra a los ratones infectados usando un régimen de dosificación múltiple. Al final de la prueba, se evalúa la actividad de un compuesto contando el número de supervivientes entre los animales tratados y expresando la actividad de un compuesto como el porcentaje de animales que sobreviven.

La actividad antibacteriana in vitro del compuesto de la fórmula IA en donde R es hidrógeno, lo hace útil como un agente antimicrobiano industrial, por ejemplo en el tratamiento de aguas, control de cieno, conservación de pintura y conservación de madera así como para aplicación tópica como un desinfectante. En el caso del uso de este compuesto para aplicación tópica, frecuentemente es conveniente mezclar el ingrediente activo con el portador no tóxico, tal como un aceite vegetal mineral o una crema emoliente. De manera semejante, puede disolverse o dispersarse en diluyentes usualmente líquidos, tales como agua, alcoholes, glicoles y mezclas de los mismos. En la mayoría de los casos, es apropiado emplear concentraciones del ingrediente activo y aproximadamente 0.1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento en peso, basándose en la composición total.

La actividad in vivo de los compuestos de la Fórmula IA, y las sales de los mismos, los hace apropiados para el control de infecciones bacterianas en mamíferos, incluyendo el hombre, tanto mediante vías de administración oral como parenteral. Los compuestos encontrarán uso en el control de infecciones ocasionadas por bacterias susceptibles para los seres humanos, v. gr., infecciones llevadas por cepas de Neisseria gonorrhoeae.

Cuando se toma en cuenta el uso terapéutico de un compuesto de la Fórmula IA, o una sal del mismo, en un mamí-

fero especialmente un ser humano, el compuesto se puede administrar sólo o puede mezclarse con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Pueden administrarse oral o parenteralmente, es decir, intramuscular o subcutánea o intraperitonealmente. El portador o diluyente se selecciona sobre la base de la manera de administración que se quiere utilizar. Por ejemplo, cuando se toma en cuenta la vía de administración oral, puede usarse un compuesto de penam antibacteriano de esta invención en forma de pastillas, cápsulas, comprimidos, trociscos, polvos, jarabes, elixiris, soluciones o suspensiones acuosas, de conformidad con la práctica farmacéutica normal. La relación de la proporción del ingrediente activo, con respecto al portador naturalmente dependerá de la naturaleza química, solubilidad y estabilidad del ingrediente activo, así como la dosificación propuesta. Sin embargo, las composiciones farmacéuticas que contienen un agente antibacteriano de la Fórmula IA, posiblemente contendrán de 20 por ciento a 95 por ciento del ingrediente activo. En el caso de pastillas para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa, citrato de sodio y sales de ácido fosfórico. Se usan comúnmente en las pastillas varios desintegrantes tales como almidón y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. Para administración oral, en forma de cápsula, los diluyentes útiles son lactosa y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se requieren

suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden usarse ciertos agentes edulcorantes y/o de sabor. Para administración parenteral, que incluye el uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, se preparan usualmente soluciones estériles del ingrediente activo y el pH de las soluciones se ajusta apropiadamente y se estabiliza. Para uso intravenoso, la concentración total de los solutos, debe controlarse para hacer isotónica la preparación.

Como se ha indicado anteriormente, los agentes antibacterianos de esta invención son para usarse en seres humanos contra organismos susceptibles. El médico que receta, determinará finalmente la dosis apropiada para un ser humano determinado y esta puede esperarse que varíe de acuerdo con la edad, el peso y la respuesta del paciente individual así como la naturaleza y seriedad de los síntomas del paciente. Los compuestos de esta invención, normalmente se usarán oralmente a dosificaciones dentro de la escala de 100 a 200 miligramos por kilogramo del peso de cuerpo por día, y parenteralmente a dosificaciones de 10 a 400 miligramos por kilogramos de peso de cuerpo por día. Estas cifras son ilustrativas únicamente, sin embargo, en algunos casos puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites.

Además, los compuestos de la Fórmula IA y las sales

de los mismos, son inhibidores potentes de beta-lactamasas microbianas, y aumentan la eficacia antibacteriana de los antibióticos de beta-lactama (penicilinas y cefalosporinas) contra muchos microorganismos, particularmente aquellos que producen una beta-lactamasa. La manera en la cual los compuestos de la Fórmula IA aumenta la eficacia de un antibiótico de beta-lactama se puede apreciar haciendo referencia a los experimentos en donde se mide la concentración inhibitoria mínima de un antibiótico determinado sólo y de un compuesto de la fórmula IA solo. Estos valores de concentración inhibitoria mínima se comparan luego con los valores de la concentración inhibitoria mínima obtenida de una combinación del antibiótico determinado y el compuesto de la Fórmula IA. Cuando la potencia antibacteriana de la combinación es significativamente mayor de lo que puede predecirse de las potencias de los compuestos individuales, esto se considera como constituyendo una mejora de la actividad. Los valores de la concentración inhibitoria mínima y combinaciones se miden usando el método descrito por Barry y Sabath en "Manual of Clinical Microbiology", editado por Lenette, Spaulding and Traunt, segunda edición, 1974, American Society for Microbiology.

Los resultados de los experimentos que ilustran que el 1,1-dióxido del ácido penicilánico mejora la eficacia de la ampácilina, se dan a conocer en el Cuadro II. Del Cuadro

II puede verse que contra las 19 cepas resistentes a la ampicilina de Staphylococcus aureus, la concentración inhibitoria mínima de la ampicilina, y del 1,1-dióxido de ácido penicilánico es de 200 microgramos por mililitro. Sin embargo, el valor de la concentración inhibitoria mínima de la ampicilina y del 1,1-dióxido del ácido penicilánico en combinación son de 1.56 y 3.12 microgramos por mililitro, respectivamente. Visto de otra manera, esto significa que cuando la penicilina sola tiene un valor de concentración inhibitoria mínima de 200 microgramos por mililitro contra las 19 cepas de Staphylococcus aureus, su valor de concentración inhibitoria mínima se reduce hasta 1.56 microgramos por mililitro en presencia de 3.12 microgramos por mililitro del 1,1-dióxido del ácido penicilánico. Las otras entradas en el °Cuadro II muestran la mejora de la eficacia antibacteriana de la ampicilina contra 26 cepas resistentes a la ampicilina de Haemophilus influenzae, 18 cepas resistentes a la ampicilina de Klebsiella pneumoniae, y 15 cepas del anaerobio Bacteroides fragilis. Los Cuadros III, IV y V, muestran la mejora de la potencia antibacteriana de la bencilpenicilina (penicilina G) carbenicilina (alfa-carboxibencilpenicilina) y cefazolina, respectivamente contra las cepas de S. aureus, H. influenzae, K. pneumoniae y Bacteroides fragilis.

CUADRO II

Efecto del 1,1-Dióxido del ácido Penicilínico (1,1-Dióxido de PA) con
la actividad antibacteriana de la Ampicilina

Microorganismo	No. de Cepas	Valor de la Concentración Inhibitoria Mínima de la Ampicilina Sola	Valor de la Concentración Inhibitoria Mínima del 1,1-Dióxido de PA Solo	Valor de la Concentración Inhibitoria Mínima de la Ampicilina y del 1,1-Dióxido de PA, en combinación	1,1-Dióxido de PA
<u>Staphylococcus aureus</u>	19	200	200	1.56	3.12
<u>Haemophilus influenzae</u>	26	200	> 200	0.78	3.12
<u>Neisseria pneumoniae</u>	18	> 400	50	6.25	6.25
<u>Bacteroides fragilis</u>	15	50	50	1.56	0.78

CUADRO III

Efecto de 1,1-Dióxido del ácido Penicilánico (1,1-Dióxido de PA) en la
Actividad Antibacteriana de la Penicilina G.

Microorganismo	No. de Cepas	Valor de la Concentración Inhibitoria Mínima de la Ampicilina G.	Valor de la Concentración Inhibitoria Mínima de 1,1-Dióxido de PA Solo	Valor de la Concentración Inhibitoria Mínima de la Ampicilina y del 1,1-Dióxido de PA, en combinación	Penicilina G	1,1-Dióxido de PA
<u>Staphylococcus aureus</u>	20	200	200	3.12	6.25	
<u>Haemophilus influenzae</u>	25	50	100	0.78	1.56	
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	24	400	50	25	12.5	
<u>Bacteroides fragilis</u>	15	25	50	1.56	0.39	

Cuadro IV

Efecto del 1,1-Dióxido del Acido Penicilínico (1,1-Dióxido de PA) en
la actividad antibacteriana del 1a Carbenicilina

Microorganismo	No. de Cepas	Valor de la Concentración Inhibitoria Mínima de la Ampicilina Solo	Valor de la Concentración Inhibitoria Mínima de 1,1-Dióxido de PA Solo	Valor de la Concentración Inhibitoria Mínima de la Ampicilina y del 1,1-Dióxido de Pa, en combinación	1,1-Dióxido de PA
<u>Staphylococcus aureus</u>	20	12.5	200	6.25	6.25
<u>Haemophilus influenzae</u>	25	6.25	100	0.39	0.78
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	16	> 400	50	50	6.25
<u>Bacteroides fragilis</u>	15	50	50	3.12	0.78

Cuadro V

Efecto de 1,1-Dióxido del Acido Penicilánico (1,1-Dióxido de PA)
en la Actividad Antibacteriana de Cefazolina

Microorganismo	No. de Cepas	Valor de la Concentración Inhibitoria Mínima de la Ampicilina Sola	Valor de la Concentración Inhibitoria Mínima de 1,1-Dióxido de PA Solo	Valor de la Concentración Inhibitoria Mínima de la Ampicilina y del 1,1-Dióxido de PA, en combinación	Cefazolina	1,1-Dióxido de PA
<u>Staphylococcus aureus</u>	20	0.78	200	0.2	0.2	25
<u>Haemophilus influenzae</u>	25	25	200	3.12	3.12	0.20
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	3	100	50	6.25	6.25	25
<u>Bacteroides fragilis</u>	15	200,	50	6.25	6.25	6.25

Los compuestos de la Fórmula IA, y las sales de los mismos mejoran la eficacia antibacteriana de los antibióticos de beta-lactama, in vivo. Es decir, reducen la cantidad del antibiótico que se necesita para proteger a los ratones contra un inóculo por lo demás letal de ciertas bacterias productoras de beta-lactamasa.

La capacidad de los compuestos de la Fórmula IA y las sales de los mismo para mejorar la eficacia de un antibiótico de beta-lactama contra las bacterias productoras de beta-lactamasa los convierten en valiosos para la co-administración con los antibióticos de beta-lactama en el tratamiento de infecciones bacterianas en los mamíferos, particularmente los seres humanos. En el tratamiento de una infección bacteriana, este compuesto de la Fórmula IA se puede mezclar con el antibiótico de beta-lactama y los dos agentes se administran, por lo tanto, simultáneamente. De manera alternativa, el compuesto de la Fórmula IA se puede administrar como un agente separado durante el curso del tratamiento con el antibiótico de beta-lactama. En algunos casos, será ventajoso pre-dosificar al sujeto con el compuesto de la Fórmula IA, antes de iniciar el tratamiento con un antibiótico de beta-lactama.

Cuando se usa el 1,1-dióxido del ácido penicilánico o un éster del mismo fácilmente hidrolizable in vivo para mejorar la eficacia del antibiótico de beta-lactama, se administra de preferencia en una formulación con portadores o diluyen-

tes farmacéuticos normales. Los métodos de formulación discutidos anteriormente para el uso del 1,1-dióxido del ácido penicilánico o un éster del mismo, fácilmente hidrolizable in vivo como un agente antibacteriano de una sola entidad, puede usarse cuando se destina a ser co-administrado con otro antibiótico de beta-lactama. Una composición farmacéutica que consiste de un portador farmacéuticamente aceptable, un antibiótico de beta-lactama y el 1,1-dióxido del ácido penicilánico o un éster fácilmente hidrolizable del mismo, o una sal del mismo, normalmente contendrá de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 por ciento en peso del portador farmacéuticamente aceptable.

Cuando se usa el 1,1-dióxido del ácido penicilánico, o un éster del mismo fácilmente hidrolizable in vivo en combinación con otro antibiótico de beta-lactama, la sulfona puede administrarse oral o parenteralmente, es decir, intramuscular, subcutánea o intraperitonealmente. Aún cuando el médico finalmente decidirá la dosificación que vaya a usarse en un ser humano, la relación de las dosificaciones diarias del 1,1-dióxido del ácido penicilánico o éster o sal del mismo, y el antibiótico de beta-lactama normalmente quedará dentro de la escala de aproximadamente 1:3 a 3:1. Además, cuando se usa el 1,1-dióxido del ácido penicilánico o un éster o sal del mismo, en combinación con otro antibiótico de beta-lactama, la dosificación oral diaria de cada componente normalmente quedará dentro de la escala de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo y la dosificación parenteral diaria de cada componente normalmente será de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo. Estas cifras son ilustrativas únicamente, sin embargo,

y en algunos casos puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites.

Los antibióticos de beta-lactama típicos con los cuales pueden co-administrarse el 1,1-dióxido del ácido penicilánico o ésteres o sales del mismo son:

- ácido 6-(2-fenilacetamido)penicilánico,
- ácido 6-(2-fenoxiacetamido)penicilánico,
- ácido 6-(2-fenilpropionamido)penicilánico,
- ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)penicilánico,
- ácido 6-(D-2-amino-2-[4-hidroxifenil]acetamido)penicilánico,
- ácido 6-(D-2-amino-2-[1,4-ciclohexadienil]acetamido)penicilánico
- ácido 6-(1-aminociclohexanocarboxamido)penicilánico,
- ácido 6-(2-carboxi-2-fenilacetamido)penicilánico,
- ácido 6-(2-carboxi-2-[3-tienil]acetamido)penicilánico,
- ácido 6-(D-2-[4-etilpiperazin-2,3-diona-1-carboxamido]-2-fenilacetamido)penicilánico,
- ácido 6-(D-2-[4-hidroxi-1,5-naftiridina-3-carboxamido]-2-fenilacetamido)penicilánico,
- ácido 6-(D-2-sulfo-2-fenilacetamido)penicilánico,
- ácido 6-(D-2-sulfoamino-2-fenilacetamido)penicilánico,
- ácido 6-(D-2-[imidazolidin-2-onal-carboxamido]-2-fenilacetamido)penicilánico.
- ácido 6-(D-[3-metilsulfonilimidazolidin-2-onal-carboxamido]-2-fenilacetamido)penicilánico,
- ácido 6-[hexahidro-1H-azepin-1-il]metilenamino)penicilánico,
- 6-(2-fenilacetamido)penicilanato de acetoximetilo,

- 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)penicilinato de acetoximetilo,
6-(D-2-amino-2- $\overline{\text{L}}$ -4-hidroxifenil $\overline{\text{L}}$ acetamido)penicilinato de acetoximetilo,
6-(2-fenilacetamido)penicilinato de pivaloiloximetilo,
6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)penicilinato de pivaloiloximetilo,
6-(D-2-amino-2- $\overline{\text{L}}$ -4-hidroxifenil $\overline{\text{L}}$ acetamido)penicilinato de pivaloiloximetilo,
6-(2-fenilacetamido)penicilinato de 1-(etoxicarboniloxi)etilo,
6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)penicilinato de 1-(etoxicarboniloxi)etilo,
6-(D-2-amino-2- $\overline{\text{L}}$ -4-hidroxifenil $\overline{\text{L}}$ acetamido)penicilinato de 1-(etoxicarboniloxi)etilo,
6-(2-fenilacetamido)penicilinato de 3-ftalidilo,
6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)penicilinato de 3-ftalidilo,
6-(D-2-amino-2- $\overline{\text{L}}$ -4-hidroxifenil $\overline{\text{L}}$ acetamido)penicilinato de 3-ftalidilo,
ácido 6-(2-fenoxicarbonil-2-fenilacetamido)penicilánico,
ácido 6-(2-toliloxicarbonil-2-fenilacetamido)penicilánico,
ácido 6-(2- $\overline{\text{L}}$ -5-indaniloxicarbonil $\overline{\text{L}}$ -2-fenilacetamido)penicilánico,
ácido 6-(2-fenoxicarbonil-2- $\overline{\text{L}}$ -3-tienil $\overline{\text{L}}$ acetamido)penicilánico,
ácido 6-(2-toliloxicarbonil-2- $\overline{\text{L}}$ -3-tienil $\overline{\text{L}}$ acetamido)penicilánico,
ácido 6-(2- $\overline{\text{L}}$ -5-indaniloxicarbonil $\overline{\text{L}}$ -2- $\overline{\text{L}}$ -3-tienil $\overline{\text{L}}$ acetamido)penicilánico,
ácido 6-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinil)penicilánico,
ácido 7-(2- $\overline{\text{L}}$ -2-tieneil $\overline{\text{L}}$ acetamido)cefalosporánico,

ácido 7-(2-1-tetrazolil/7acetamido-3-(2-5-metil-1,3,4-tiadiazolil/7tiometil)-3-desacetoximetilcefalosporánico,
ácido 7-(D-2-amino-2-fenilacetamido)desacetoxicefalosporánico,
ácido 7-alfa-metoxi-7-(2-2-tienil/7acetamido)-3-carbamoiloximetil-3-desacetoximetilcefalosporánico,
ácido 7-(2-cianoacetamido)cefalosporánico,
ácido 7-(D-2-hidroxi-2-fenilacetamido)-3-(5-1-metiltetrazolil/7-tiometil)-3-desacetoximetilcefalosporánico,
ácido 7-(2-4-piridiltio/7acetamido)cefalosporánico,
ácido 7-(D-2-amino-2-1,4-ciclohexadienil/7acetamido)cefalosporánico,
ácido 7-(D-2-amino-2-fenilacetamido)cefalosporánico,
ácido 7-(D-2-(4-etilpiperazina-2,3-diona-1-carboxamido)-2-(4-hidroxifenil)acetamido)-3-(1-metil-5-tetrazolil/7tiometil)-3-desacetoximetilcefalosporánico, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se apreciará por las personas expertas en el ramo, que algunos de los compuestos de beta-lactama anteriormente citados son efectivos cuando se administran oral o parenteralmente mientras que otros son efectivos solamente cuando se administran mediante la vía parenteral. Cuando el 1,1-dióxido del ácido penicilánico o un éster o sal del mismo va a usarse simultáneamente, (es decir, co-mezclado) con un antibiótico de beta-lactama que es efectivo sólo durante la administración parenteral, se requerirá una formulación apropiada para uso parenteral. Cuando el 1,1-dióxido del ácido penicilánico o éster o sal del mismo, va a usarse simultáneamente (co-mezclarse) con un antibiótico de beta-lactama que es efectivo oral

o parenteralmente, pueden prepararse formulaciones apropiadas para administración ya sea oral o parenteralmente. Además, es posible administrar formulaciones del 1,1-dióxido del ácido penicilánico o un éster o sal del mismo oralmente, mientras que al mismo tiempo se administra parenteralmente un antibiótico de beta-lactama adicional; y también es posible administrar formulaciones del 1,1-dióxido del ácido penicilánico o éster o sal del mismo parenteralmente, mientras que al mismo tiempo se administra oralmente un antibiótico de beta-lactama adicional.

Se proporcionan los siguientes Ejemplos únicamente con el objeto de ilustración adicional. Se midieron los espectros infrarrojos (IR) como discos de bromuro de potasio (discos de KBr) o como Nujol y se dieron a conocer las bandas de absorción de diagnóstico en números de onda (centímetros⁻¹). Se midieron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) a 60 MHz para soluciones en deuterocloroformo (CDCl₃), dimetilsulfóxido de perdeutero (DMSO-d₆) u óxido de deuterio (D₂O), y las posiciones máximas se expresan en partes por millón (ppm) hacia abajo desde tetrametilsilano o 2,2-dimetil-2-silapentan-5-sulfonato de sodio. Se usan las siguientes abreviaciones para las formas máximas: s, singulete, d, doblete; t, triplete; c cuartete; m, multiplete.

EJEMPLO 1

1.1-Dióxido del Acido Penicilánico

A una solución de 6.51 gramos (41 milimoles) de permanganato de potasio y 130 mililitros de agua y 4.95 mililitros de ácido acético glacial, enfriado a temperatura de aproximadamente 5°C. se añadió una solución fría (de aproximadamente 5°C.) de 4.58 gramos (21 milimoles) de la sal de sodio del ácido penicilánico en 50 mililitros de agua. La mezcla se agitó a temperatura de aproximadamente 5°C. durante 20 minutos y luego se removió el baño de enfriamiento. Se añadió bisulfito de sodio sólido, hasta que el color del permanganato de potasio se había descargado y luego la mezcla se filtró. Al material filtrado acuoso se añadió la mitad de su volumen de una solución saturada de cloruro de sodio y luego el pH se ajustó a un valor de 1.7. La solución acídica se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron, y luego se evaporaron al vacío para proporcionar 3.47 gramos del producto del encabezado. El agua madre acuosa se saturó con cloruro de sodio, y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó y se evaporó al vacío para proporcionar 0.28 gramos adicionales del producto. El rendimiento total, por lo tanto, fue de 3.75 gramos (rendimiento del 78 por ciento). El espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d₆) del producto mostró absorciones a 1.40 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.13 (d de d's 1H, J₁ = 16Hz, J₂ = 2Hz), 3.63 (d de d's, 1H, J₁ = 16 Hz,

$J_2 = 4\text{Hz}$), 4.22 (s, 1H) y 5.03 (d de d's, 1H, $J_1 = 4\text{Hz}$, $J_2 = 2\text{Hz}$) ppm.

EJEMPLO 2

1,1-Dióxido de Penicilinato de Bencilo

A una solución agitada de 6.85 gramos (24 milimoles) de penicilinato de bencilo en 75 mililitros de cloroformo exento de etanol, bajo una atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo, se añadieron en dos porciones, a intervalos de varios minutos, 4.78 gramos del ácido 3-cloroperbenzóico puro. La agitación se continuó durante 30 minutos en un baño de hielo, y luego durante 45 minutos sin enfriamiento externo. La mezcla de reacción se lavó con álcali acuoso (pH de 8.5) seguido por cloruro de sodio saturado, y luego se secó y se evaporó al vacío para proporcionar 7.05 gramos del residuo. El examen de este residuo mostró que era una mezcla de 5.5:1 de 1-óxido de penicilinato de bencilo y 1,1-dióxido de penicilinato de bencilo.

A una solución agitada de 4.85 gramos de la mezcla de sulfóxido-sulfona de 5.5:1 anteriormente citada en 50 mililitros de cloroformo exento de etanol, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3.2 gramos del ácido 3-cloroperbenzoico puro de 85 por ciento, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 horas y luego se diluyó

con acetato de tilo. La mezcla resultante se añadió a agua a un pH de 8.0 y luego las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua a un pH de 8.0 seguido por cloruro de sodio saturado y luego se secó usando sulfato de sodio. La evaporación del solvente al vacío proporcionó 3.59 gramos del compuesto del encabezado. El espectro de resonancia magnética nuclear del producto (en CDCl_3) mostró absorciones a 1.28 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.18 (c, 2H, $J = 12 \text{ Hz}$) y 7.35 (s, 5H) ppm.

EJEMPLO 3

1,1-Dióxido del Acido Penicilánico

A una solución agitada de 8.27 gramos de 1,1-dióxido de penicilanato de bencilo en una mezcla de 40 mililitros de metanol y 10 mililitros de acetato de etilo, se añadieron lentamente 10 mililitros de agua, seguido por 12 gramos de carbonato de paladio sobre calcio al 5 por ciento. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno, a presión de 3.65 kilogramos por centímetro cuadrado durante 40 minutos y luego se filtró a través de supercel (una tierra de diatomeas). La torta del filtro se lavó con metanol, y con metanol acuoso, y las aguas de la lavada se añadieron al material filtrado. La solución combinada se evaporó al vacío para remover la mayoría de los solventes orgánicos y luego el residuo se diluyó entre acetato de etilo y agua a un pH de 2.8. La capa de ace-

tato de etilo se removió y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las soluciones combinadas de acetato de etilo se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron usando sulfato de sodio y luego se evaporaron al vacío. El residuo se formó en una suspensión espesa en una mezcla de 1:2 de acetato de etilo y éter a fin de proporcionar 2.37 gramos del producto del encabezado que tenía una temperatura de fusión de 148° a 151°C. La mezcla de acetato de etilo y éter se evaporó proporcionando: 2.17 gramos adicionales del producto.

EJEMPLO 4

1,1-Dióxido de Penicilinato de
Pivaloiloimetilo

A 0.615 gramos (2.41 milimoles) de 1,1-dióxido del ácido penicilánico en 2 mililitros de N,N-dimetilformamida se añadieron 0.215 gramos (2.50 milimoles) de diisopropiletilamina seguido por 0.365 mililitros de pivalato de clorometilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó tres veces con agua y una vez con una solución saturada de cloruro de sodio. La solución de acetato de etilo luego se secó usando sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío para proporcionar 0.700

del producto del encabezado como un sólido de temperatura de fusión de 103° a 104°C. El espectro de resonancia magnética nuclear del producto (en CDCl₃) mostró absorciones a 1.27 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.73 (d, 1H, J = 6.0 Hz) y 5.98 (d, 1H, J = 6.0 Hz).

EJEMPLO 5

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4 con la excepción de que el cloruro de pivaloiloximetilo usado en el mismo se reemplazó por una cantidad equimolar de cloruro de acetoximetilo, cloruro de propioniloximetilo y cloruro de hexanoiloximetilo, respectivamente, para proporcionar:

1,1-dióxido de penicilinato de acetoximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de propioniloximetilo, y
1,1-dióxido de penicilinato de hexanoiloximetilo,
respectivamente.

EJEMPLO 6

1,1-Dióxido de Penicilinato de
3-Ftalidilo

A 0.783 gramos (3.36 milimoles) de 1,1-dióxido de ácido penicilánico en 5 mililitros de N,N-dimetilformamida se

Una mezcla de 0.654 gramos de 1,1-dióxido del ácido penicilánico, 0.42 mililitros de trietilamina, 0.412 gramos de etilcarbonato de 1-cloroetilo, 0.300 gramos de bromuro de sodio y 3 mililitros de N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Luego se trató diluyéndose con acetato de etilo y agua, y luego el pH se ajustó a un valor de 8.5. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó tres veces con agua, se lavó una vez con cloruro de sodio saturado y luego se secó usando sulfato de sodio anhidro. El acetato de etilo se removió mediante evaporación al vacío dejando 0.390 gramos del producto del encabezado como un aceite.

El producto anteriormente citado se combinó con una cantidad aproximadamente igual de un material semejante de un experimento semejante. El producto combinado se disolvió en cloroformo y se añadió un mililitros de piridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se removió el cloroformo mediante evaporación al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua a un pH de 8. El acetato de etilo separado y secado, luego se evaporó al vacío para proporcionar 150 miligramos del producto del encabezado (rendimiento de aproximadamente 7 por ciento). El espectro infrarrojo (película) del producto mostró absorciones a 1805 y 1763 centímetros⁻¹. El espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl₃) mostró absorciones a 1.43 (m, 12H), 3.47 (m, 2H), 3.9 (c, 2H, J = 7.5Hz), 4.37/m, 1H), 4.63 (m, 1H) y 6.77 (m, 1H) ppm.

EJEMPLO 8

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 7 con la excepción de que el etilcarbonato de 1-cloroetilo se reemplazó por una cantidad equimolar del alquilcarbonato de 1-cloroalquilo apropiado, cloruro de 1-(alcanoiloxi) o cloruro de 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo, a fin de producir los siguientes compuestos:

1,1-dióxido de penicilinato de metoxicarboniloximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de etoxicarboniloximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de isobutoxicarboniloximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(metoxicarboniloxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(butoxicarboniloxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(acetoxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(butiriloxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(pivaloiloxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(hexanoiloxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-metil-1-(acetoxi)etilo, y
1,1-dióxido de penicilinato de 1-metil-1-(isobutiriloxi)etilo,
respectivamente.

EJEMPLO 9

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4 con la excepción de que el pivalato de clorometilo se reemplazó por una cantidad equimolar de bromuro de bencilo y bromuro de 4-nitro-bencilo, respectivamente, a fin de producir el 1,1-dióxido de penicilinato de bencilo y el 1,1-dióxido de penicilinato de

4-nitrobencilo, respectivamente.

EJEMPLO 10

alfa-Oxido del Acido Penicilánico

A 1.4 gramos de carbonato de paladio sobre sodio al 5 por ciento prehidrogenado en 50 mililitros de agua, se añadió una solución de 1.39 gramos lalfa-óxido de 6,6-dibromopenicilinato de bencilo en 50 mililitros de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a presión de aproximadamente 3.127 kilogramos por centímetro cuadrado a temperatura de 25°C. durante 1 hora, y luego se filtró. El material filtrado se evaporó al vacío para remover el volumen de tetrahidrofurano y luego la fase acuosa se extrajo con éter. Los extractos de éter se evaporaron al vacío para proporcionar 0.5 gramos del material que tenía la apariencia como siendo principalmente lalfa-óxido de penicilinato de bencilo.

El lalfa-óxido de penicilinato de bencilo anteriormente citado se combinó con 2.0 gramos adicionales de lalfa-óxido de 6,6-dibromopenicilinato de bencilo y se disolvió en 50 mililitros de tetrahidrofurano. La solución se añadió a 4.0 gramos de carbonato de paladio sobre calcio al 5 por ciento en 50 mililitros de agua, y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a presión de aproximadamente 3.127 kilogramos por centímetro cuadrado y temperatura a 25°C.

durante la noche. La mezcla se filtró y el material filtrado se extrajo con éter. Los extractos se evaporaron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyéndose con cloroformo. Esto proporcionó 0.50 gramos de material.

El último material se hidrógeno a presión de aproximadamente 3.127 kilogramos por centímetro cuadrado y temperatura de 25°C. en agua-metanol (1:1) con 0.50 gramos de carbonato de paladio sobre calcio al 5 por ciento durante 2 horas. En este punto, se añadieron 0.50 gramos adicionales de carbonato de paladio sobre calcio al 5 por ciento y la hidrogenación se continuó a presión de 3.127 kilogramos por centímetro cuadrado y temperatura de 25°C. durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se extrajo con éter y los extractos se descartaron. La fase acuosa residual se ajustó a un pH de 1.5 y luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secaron (Na_2SO_4) y luego se evaporaron al vacío para proporcionar 0.14 gramos del alfa-óxido del ácido penicilánico. El espectro de resonancia magnética nuclear ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) mostró absorciones a 1.4 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 4.3 (s, 1H) y 4.54 (m, 1H) ppm. El espectro infrarrojo del producto (disco de KBr) mostró absorciones a 1795 y 1745 centímetros^{-1} .

EJEMPLO 11

lalfa-Oxido del Acido Penicilánico

A 1.0 gramo de carbonato de paladio sobre calcio al 5 por ciento prehidrogenado en 30 mililitros de agua, se añade una solución de 1.0 gramo de lalfa-óxido del ácido 6,6-dibromopenicilánico. La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno, a presión de aproximadamente 3.127 kilogramos por centímetro cuadrado y temperatura de 25°C., durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtra luego y el material filtrado se concentra al vacío para remover el metanol. La fase acuosa residual se diluye con un volumen igual de agua, se ajusta a un valor de pH de 7 y se lava con éter. La fase acuosa luego se acidifica hasta un pH de 2, con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secan (Na_2SO_4) y se evaporan al vacío para proporcionar el lalfa-óxido del ácido penicilánico.

EJEMPLO 12

lbeta-Oxido del Acido Penicilánico

A una solución agitada de 2.65 gramos (12.7 milimoles) de ácido penicilánico en cloroformo a temperatura de 0°C. se añadieron 2.58 gramos de ácido 3-cloroperbenzoico de pureza de 85 por ciento. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo. La solución

se concentró altamente hasta que comenzó a aparecer un material precipitado. En este punto, se detuvo la evaporación y la mezcla se diluyó con éter. El material precipitado se removió mediante filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar 0.615 gramos de lbeta-óxido del ácido penicilánico, de temperatura de fusión de 140° a 143°C. El espectro Infrarrojo del producto (Solución de CHCl_3) mostró absorciones a 1775 y 1720 centímetros⁻¹. El Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) mostró absorciones a 1.35 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 4.50 (s, 1H) y 5.05 (m, 1H)ppm. A partir del espectro de Resonancia Magnética Nuclear, el producto tenía apariencia de ser puro en aproximadamente 90 por ciento.

El examen de agua madre de cloroformo-éter reveló que contenía lbeta-óxido del ácido penicilánico adicional y cierta cantidad de lalfa-óxido del ácido penicilánico.

EJEMPLO 13

La esterificación del lalfa-óxido del ácido penicilánico o del lbeta-óxido, del ácido penicilánico, tal y como sea apropiado, con el cloruro de alcanoiloxi, requerido de conformidad con el Ejemplo 5, proporciona los siguientes compuestos:

lalfa-óxido de penicilanato de acetoximetilo,
lalfa-óxido de penicilanato de propioniloximetilo,

lalfa-óxido de penicilanato de pvaloiloximetilo,
lbeta-óxido de penicilanato de acetoximetilo,
lbeta-óxido de penicilanato de propionáloximetilo, y
lbeta-óxido de penicilanato de pivaloiloximetilo,
respectivamente.

EJEMPLO 14

La reacción del lalfa-óxido del ácido penicilánico o del lbeta-óxido del ácido penicilánico con 3-bromoftalida, 4-bromocrotonolactona o 4-bromo-gamma-butirolactona, según sea apropiado, proporciona los siguientes compuestos:
lalfa-óxido de penicilanato de 3-ftalidilo,
lalfa-óxido de penicilanato de 4-crotonolactonilo,
lbeta-óxido de penicilanato de 3-ftalidilo,
lbeta-óxido de penicilanato de 4-crotonoactonilo, y
lbeta-óxido de penicilanato de gamma-butirolacton-4-ilo,
respectivamente.

EJEMPLO 15

La reacción del lalfa-óxido del ácido penicilánico o de lbeta-óxido del ácido penicilánico, según sea apropiado, o con el alquilcarbonato de l-cloroalquilo o cloruro de l-(alcanoiloxi)etilo, requerido, de acuerdo con el procedimiento

del Ejemplo 7, proporciona los siguientes compuestos:
lalfa-óxido del penicilanato de 1-(etoxicarboniloxi)etilo,
lalfa-óxido de penicilanato de metoxicarboniloximetilo,
lalfa-óxido de penicilanato de etoxicarboniloximetilo,
lalfa-óxido de penicilanato de isobutoxicarboniloximetilo,
lalfa-óxido de penicilanato de 1-(metoxicarboniloxi)etilo,
lalfa-óxido de penicilanato de 1-(butoxicarboniloxi)etilo,
lalfa-óxido de penicilanato de 1-(acetoxi)etilo,
lalfa-óxido de penicilanato de 1-(butiriloxi)etilo,
lalfa-óxido de penicilanato de 1-(pivaloiloxi)etilo,
lbeta-óxido de penicilanato de 1-(etoxicarboniloxi)etilo,
lbeta-óxido de penicilanato de metoxicarboniloximetilo,
lbeta-óxido de penicilanato de etoxicarboniloximetilo,
lbeta-óxido de penicilanato de isobutoxicarboniloximetilo,
lbeta-óxido de penicilanato de 1-(metoxicarboniloxi)etilo,
lbeta-óxido de penicilanato de 1-(butoxicarboniloxi)etilo,
lbeta-óxido de penicilanato de 1-(acetoxi)etilo,
lbeta-óxido de penicilanato de 1-(butiriloxi)etilo, y
lbeta-óxido de penicilanato de 1-(pivaloiloxi)etilo,
respectivamente.

EJEMPLO 16

La reacción del lalfa-óxido del ácido penicilánico
y del lbeta-óxido del ácido penicilánico con bromuro de bencilo

de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 4, produce lalfa-óxido de penicilanato de bencilo y lbeta-óxido de penicilanato de bencilo, respectivamente.

De manera semejante, la reacción del lalfa-óxido del ácido penicilánico y lbeta-óxido del ácido penicilánico con bromuro de 4 nitrobencilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 4, produce lalfa-óxido de penicilanato de 4-nitrobencilo, y lbeta-óxido de penicilanato de 4-nitrobencilo, respectivamente.

EJEMPLO 17

1,1-Dióxido del Acido Penicilánico

A 2.17 gramos (10 milimoles) de lalfa-óxido del ácido penicilánico en 30 mililitros de cloroformo exento de etanol a temperatura de aproximadamente 0°C. se añaden 1.73 gramos (10 milimoles) del ácido 3-cloroperbenzoico. La mezcla se agita durante una hora a temperatura de aproximadamente 0°C. y luego durante 24 horas adicionales a temperatura de 25°C. La mezcla de reacción filtrada se evapora al vacío para proporcionar el 1,1-dióxido del ácido penicilánico.

EJEMPLO 18

Se repite el procedimiento del Ejemplo 17 con la

excepción de que el α -óxido del ácido penicilánico usado en el mismo se reemplaza por:

β -óxido del ácido penicilánico,
 α -óxido de penicilinato de acetoximetilo,
 α -óxido de penicilinato de propioniloximetilo,
 α -óxido de penicilinato de pivaloiloximetilo,
 β -óxido de penicilinato de acetoximetilo,
 β -óxido de penicilinato de propioniloximetilo,
 β -óxido de penicilinato de pivaloiloximetilo,
 α -óxido de penicilinato de 3-ftalidilo,
 β -óxido de penicilinato de 3-ftalidilo,
 α -óxido de penicilinato de 1-(etoxicarboniloxi)etilo,
 α -óxido de penicilinato de metoxicarboniloximetilo,
 α -óxido de penicilinato de etoxicarboniloximetilo,
 α -óxido de penicilinato de isobutoxicarboniloximetilo,
 α -óxido de penicilinato de 1-(metoxicarboniloxi)etilo,
 α -óxido de penicilinato de 1-(butoxicarboniloxi)etilo,
 α -óxido de penicilinato de 1-(acetoxi)etilo,
 α -óxido de penicilinato de 1-(butiriloxi)etilo,
 α -óxido de penicilinato de 1-(pivaloiloxi)etilo,
 β -óxido de penicilinato de 1-(etoxicarboniloxi)etilo,
 β -óxido de penicilinato de metoxicarboniloximetilo,
 β -óxido de penicilinato de etoxicarboniloximetilo,
 β -óxido de penicilinato de isobutoxicarboniloximetilo,
 β -óxido de penicilinato de 1-(metoxicarboniloxi)etilo,

lbeta-óxido de penicilinato de 1-(butoxicarboniloxi)etilo,
lbeta-óxido de penicilinato de 1-(acetoxi)etilo,
lbeta-óxido de penicilinato de 1-(butiriloxi)etilo, y
lbeta-óxido de penicilinato de 1-(pivaloiloxi)etilo,
respectivamente. Esto proporciona:
1,1-dióxido del ácido penicilánico,
1,1-dióxido de acetoximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de propioniloximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de pivaloiloximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de acetoximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de propioniloximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de pivaloiloximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 3-ftalidilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 3-ftalidilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(etoxicarboniloxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de metoxicarboniloximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de etoxicarboniloximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de isobutoxicarboniloximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(metoxicarboniloxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(butoxicarboniloxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(acetoxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(butiriloxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(pivaloiloxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(etoxicarboniloxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de metoxicarboniloximetilo,

1,1-dióxido de penicilinato de etoxicarboniloximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de isobutoxicarboniloximetilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(metoxicarboniloxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(butoxicarboniloxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilato de 1-(acetoxi)etilo,
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(butiriloxi)etilo, y
1,1-dióxido de penicilinato de 1-(pivaloiloxi)etilo,
respectivamente.

EJEMPLO 19

La oxidación de lalfa-óxido de penicilinato de bencilo y del lbeta-óxido de penicilinato de bencilo, con ácido 3-cloroperbenzónico, de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 17, produce, en cada caso, el 1,1-dióxido de penicilinato de bencilo.

De manera semejante, la oxidación del lalfa-óxido de penicilinato de 4-nitrobencilo y del lbeta-óxido del penicilinato de 4-nitrobencilo con ácido 3-cloroperbenzónico, de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 17, produce 1,1-dióxido de penicilinato de 4-nitrobencilo.

EJEMPLO 20

1,1-Dióxido del Acido Penicilénico

La hidrogenólisis del 1,1-dióxido de penicilinato de 4-nitrobencilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 3, proporciona el 1,1-dióxido del ácido penicilánico.

EJEMPLO 21

1,1-Dióxido de Penicilinato de Sodio

A una solución agitada de 32.75 gramos (0.14 moles) del 1,1-dióxido del ácido penicilánico en 450 mililitros de acetato de etilo se añade a una solución de 25.7 gramos de 2-etilhexanoato de sodio (0.155 moles) en 200 mililitros de acetato de etilo. La solución resultante se agitó durante una hora y luego se añadió un exceso adicional del 10 por ciento de 2-etilhexanoato de sodio en un pequeño volumen de acetato de etilo. El producto inmediatamente comenzó a precipitarse. La agitación se continuó durante 30 minutos y luego el material precipitado se removió mediante filtración. Se lavó en secuencia con acetato de etilo con 1:1 de acetato de etilo y éter y con éter. El sólido luego se secó sobre pentóxido de fósforo a aproximadamente 0.1 milímetro de mercurio durante 16 horas a temperatura de 25°C. proporcionando 36.8 gramos de la sal de sodio del encabezado, contaminada con una pequeña cantidad de acetato de etilo. El contenido de acetato de etilo se redujo mediante calentamiento a temperatura de 100°C. durante 3 horas al vacío. El espectro infrarrojo de este producto

final (disco de KBr) mostró absorciones a 1786 y 1608 centímetros⁻¹. El Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (D₂O) mostró absorciones a 1.48 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.35 (d de d's, 1H, J₁=16Hz, J₂=2Hz), 3.70 (d de d's, 1H, J₁=16Hz, J₂=4Hz), 4.25 (s, 1H) y 5.03 (d de d's, 1H, J₁=4Hz, J₂=2Hz)ppm.

La sal de sodio del encabezado puede también prepararse usando acetona en vez de acetato de etilo.

EJEMPLO 22

1.1-Dióxido del Acido Penicilánico

A una mezcla de 7,600 mililitros de agua y 289 mililitros de ácido acético glacial se añadieron en porciones, 379.5 gramos de permanganato de potasio. Esta mezcla se agitó durante 15 minutos, y luego se enfrió a temperatura de 0°C. A la misma se añadió con agitación una mezcla que se había preparado a partir de 270 gramos de ácido penicilánico, 260 mililitros de hidróxido de sodio y de concentración 4N y 2400 mililitros de agua (de un pH de 7.2), y que se había enfriado a temperatura de 8°C. La temperatura se elevó a 15°C. durante esta última adición. La temperatura de la mezcla resultante se redujo hasta 5°C. y la agitación se continuó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron luego 142.1 gramos de bisulfito de sodio en porciones durante un período de 10 minutos. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura

de 10°C. y luego se añadieron 100 gramos de supercel (una tierra de diatomáceas). Después de cinco minutos adicionales de agitación, la mezcla se filtró. Al material filtrado se añadieron 4.0 litros de acetato de etilo y luego el pH de la fase acuosa se disminuyó hasta 1.55 usando ácido clorhídrico de concentración 6N. La capa de acetato de etilo se removió y se combinó con varios extractos de acetato de etilo adicionales. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó casi hasta sequedad al vacío. La suspensión espesa obtenida de esta manera se agitó con 700 mililitros de éter a temperatura de 10°C. durante 20 minutos, y luego el sólido se recogió mediante filtración. Esto proporcionó 82.6 gramos (rendimiento del 26 por ciento) del compuesto del encabezado que tenía una temperatura de fusión de 154° a 155°5°C. con(descomposición).

EJEMPLO 23

1,1-Dióxido de Penicilinato de Pivaloiloximetilo

A una solución de 1.25 gramos de penicilinato de pivaloiloximetilo en 40 mililitros de cloroformo, enfriada a temperatura de aproximadamente -15°C. se añadieron 0.8 gramos de ácido 3-cloroperbenzoico. La mezcla se agitó a temperatura de aproximadamente -15°C. durante 20 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. El análisis de la solución

resultante mediante Espectro de Resonancia Magnética Nuclear indicó que contenía tanto α -óxido como β -óxido.

La solución de cloroformo se concentró hasta aproximadamente 20 mililitros y se añadieron 0.8 gramos adicionales del ácido 3-cloroperbenzoico. Esta mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego todo el solvente se removió mediante evaporación al vacío. El residuo se redisolvió en aproximadamente 4 mililitros de diclorometano y se añadieron 0.4 gramos del ácido 3-cloroperbenzoico. La mezcla se agitó durante 3 horas y luego el solvente se removió mediante evaporación al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua a un pH de 6.0, y se añadió bisulfito de sodio hasta que era negativa una prueba que se llevó a cabo para determinar la presencia de peróxidos. El pH de la fase acuosa se elevó hasta 8.0 y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó usando sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en éter y se reprecipitó mediante la adición de hexano. El sólido resultante se recristalizó de éter para proporcionar 0.357 gramos del compuesto del encabezado.

El Espectro de Resonancia Magnética Nuclear del producto (CDCl_3) mostró absorciones a 1.23 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 5.25 (m, 1H) y 5.78 (m, 2H) ppm.

EJEMPLO 24

1.1-Dióxido de Penicilanato de 3-Ftalidilo

A una solución de 713 miligramos de penicilanato de 3-ftalidilo en 3 mililitros de cloroformo se añadieron 0.430 gramos de ácido 3-cloroperbenzoico a temperatura de aproximadamente 10°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se añadieron 0.513 gramos adicionales de ácido 3-cloroperbenzoico. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, y luego el solvente se removió mediante evaporación al vacío. El residuo se diluyó entre acetato de etilo y agua a un pH de 6.0, y se añadió bisulfito de sodio para descomponer cualquier peróxido restante. El pH de la fase acuosa se elevó hasta 8.8. Las capas se separaron y la fase orgánica se evaporó al vacío. Esto proporcionó el compuesto del encabezado como una espuma. El espectro de resonancia Magnética Nuclear (CDCl_3) mostró absorciones a 1.62 (m, 6H), 3.3 (m, 2H), 4.52 (p, 1H), 5.23 (m, 1H) y 7.63 (m, 5H) ppm.

EJEMPLO 25

1.1-Dióxido de Penicilanato de 2,2,2-Tricloroetilo

A 100 miligramos de penicilanato de 2,2,2-tricloroetilo en un pequeño volumen de cloroformo se añadieron 50 miligramos de ácido 3-cloroperbenzoico y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El examen del producto de reacción en

este punto reveló que era en su mayoría sulfóxido (el espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl_3) mostró absorciones a 1.6 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.38(m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.85 (m, 2H) y 5.37 (m, 1H)ppm) Se añadieron 100 miligramos adicionales del ácido 3-cloroperbenzoico y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente se removió luego mediante evaporación al vacío, y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua a un pH de 6.0. Se añadió una cantidad suficiente de bisulfito de sodio para descomponer el exceso de perácido y luego el pH se elevó hasta un valor de 8.5. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó. La evaporación al vacío proporcionó 65 miligramos del producto del encabezado. El Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl_3) mostró absorciones a 1.53 (s, 3H), 1.72(s, 3H), 3.47(m, 2H), 4.5(s, 1H), 4.6(m, 1H) y 4.8 (m, 2H)ppm.

EJEMPLO 26

1.1-Dióxido de Penicilanato de 4-Nitrobencilo

Una solución de penicilanato de 4-nitrobencilo en cloroformo se enfrió a temperatura de aproximadamente 15°C . y se añadió un equivalente del ácido 3-cloroperbenzoico. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. El examen de la mezcla de reacción en este punto mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear reveló que contenía 1-óxido

de penicilinato de 4-nitrobencilo. Un equivalente adicional del ácido 3-cloroperbenzoico se añadió luego, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. En este punto se añadió un equivalente de ácido 3-cloroperbenzónico y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El solvente se removió mediante evaporación y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua a un pH de 8.5. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con agua, se secó y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyéndose con una mezcla de 1:4 de acetato de etilo/cloroformo.

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear del producto (CDCl_3) mostró absorciones a 1.35 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.30 (s, 2H) y 7.83 (c, 4H)ppm

EJEMPLO 27

1,1-Dióxido del Acido Penicilánico

A 0.54 gramos de 1,1-dióxido de penicilinato de 4-nitrobencilo en 30 mililitros de metanol y 10 mililitros de acetato de etilo, se añadieron 0.54 gramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento. La mezcla luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a presión de aproximadamente 3.515 kilogramos por centímetro cuadrado manométrica hasta que cesó la

absorción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se removió mediante evaporación. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua a un pH de 8.5 y la capa de agua se removió. Se añadió acetato de etilo nuevo y el pH se ajustó a un valor de 1.5. La capa de acetato de etilo se removió, se lavó con agua y se secó y luego se evaporó al vacío. Esto proporcionó 0.168 gramos del compuesto del encabezado como un sólido cristalino.

EJEMPLO 28

1.1-Dióxido del Acido Penicilánico

Una solución agitada de 512 miligramos de 1,1-dióxido de penicilinato de 4-nitrobencilo en una mezcla de 5 mililitros de acetonitrilo y 5 mililitros de agua, se enfrió a temperatura de 0°C. y luego se añadió en porciones a través de varios minutos, una solución de 484 miligramos de ditionito de sodio en 1.4 mililitros de hidróxido de sodio de concentración 1.0N. La mezcla de reacción se agitó durante cinco minutos adicionales y luego se diluyó con acetato de etilo y agua a un pH de 8.5. La capa de acetato de etilo se removió y se evaporó al vacío, proporcionando 300 miligramos del material de partida. Se añadió acetato de etilo nuevo a la fase acuosa y el pH se ajustó a un valor de 1.5. El acetato de etilo se removió, se secó y se evaporó al vacío proporcionando 50 mili-

gramos del compuesto del encabezado.

EJEMPLO 29

1,1-Dióxido de Penicilinato de 1-metil-1-(acetoxi)etilo

A 2.33 gramos del 1,1-dióxido del ácido penicilánico en 5 mililitros de N,N-dimetilformamida se añadieron 1.9 mililitros de diisopropilamina de etilo, seguido por la adición por gotas de 1.37 gramos de cloruro de 1-metil-1-(acetoxi)etilo a temperatura de aproximadamente 20°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego la mezcla se diluyó con acetato de etilo y con agua. Las capas se separaron y la capa de acetato de etilo se lavó con agua hasta un pH de 9. La solución de acetato de etilo se secó luego (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío dejando 1.65 gramos de un producto crudo como un aceite. El aceite se solidificó al dejarse reposar en el refrigerador, y luego se recristalizó de una mezcla de cloroformo y éter, proporcionando un material que tenía una temperatura de fusión de 90° a 92°C.

El Espectro de Resonancia Magnética Nuclear del producto crudo (CDCl_3) mostró absorciones a 1.5 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 4.3 (s, 1H) y 4.57 (m, 1H) ppm.

EJEMPLO 30

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 29, con la excepción de que el cloruro de 1-metil-1-(acetoxi)etilo se reemplazó por un cloruro de 1-metil-1-(alcanciloxi)etilo apropiado a fin de producir los siguientes compuestos:

1,1-dióxido de penicilinato de 1-metil-1-(propioniloxi)etilo, 1,1-dióxido de penicilinato de 1-metil-1-(pivaloiloxi)etilo, y 1,1-dióxido del ácido penicilánico de 1-metil-1-(hexanoiloxi)etilo, respectivamente,

EJEMPLO 31

1,1-Dióxido del Acido Penicilánico

A una solución agitada de 1.78 gramos del ácido penicilánico en agua, a un pH de 7.5, se añadieron 1.46 mililitros de ácido peracético al 40 por ciento seguido por 2.94 mililitros adicionales de ácido peracético al 40 por ciento 30 minutos después. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo y agua. Se añadió bisulfito de sodio sólido para decomponer el exceso del perácido, y luego el pH se ajustó a un valor de 1.5. La capa de acetato de etilo se removió, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo era una mezcla de 3:2 de 1,1-dióxido del ácido penicilánico y 1-óxido del ácido penicilánico.

EJEMPLO 32

1,1-Dióxido de Penicilinato de Pivaloiloximetilo

Una solución agitada de 595 miligramos de 1-óxido de penicilinato de pivaloiloximetilo en 5 mililitros de acetato de etilo se enfrió a temperatura de aproximadamente -15°C. y se añadieron 5 miligramos de acetilacetato mangánico. A la mezcla de color pardo oscuro obtenida de esta manera, se añadieron, durante varios minutos, 0.89 mililitros de ácido peracético al 40 por ciento en cantidades pequeñas a través de varios minutos. Después de 40 minutos, el baño de enfriamiento se removió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua a un pH de 8.5, y la capa de acetato de etilo se removió, se secó y se evaporó al vacío. Esto proporcionó 178 miligramos del material que según se demostró mediante espectroscopia de resonancia Magnética Nuclear era una mezcla de 1,1-dióxido de penicilinato de pivaloiloximetilo y 1-óxido de penicilinato de pivaloiloximetilo.

El material anteriormente citado se redisolvió en acetato de etilo y se reoxidó usando 0.9 mililitros de ácido peracético y 5 miligramos de acetilacetato mangánico, tal y como se describe en lo que antecede, usando un período de tiempo de reacción de 16 horas. La mezcla de reacción se trató tal y como se describe en lo que antecede. Esto proporcionó

186 miligramos de 1,1-dióxido de penicilinato de pivaloil-oximetilo.

PREPARACION A

alfa-Oxido del ácido 6,6-Dibromopenicilánico

Se preparó el compuesto del encabezado mediante oxidación del ácido 6,6-dibromopenicilánico con un equivalente de ácido 3-cloroperbenzoico en tetrahidrofurano a temperatura de 0° a 25°C. durante aproximadamente una hora, de acuerdo con el procedimiento de Harrison y otros, Journal of the Chemical Society (Londres) Perkin I, 1772 (1976).

PREPARACION B

6,6-Dibromopenicilinato de Bencilo

A una solución de 54 gramos (0.165 moles) de ácido 6,6-dibromopenicilánico en 350 mililitros de N,N-dimetilacetamida se añadieron 22.9 mililitros (0.165 moles) de trietilamina y la solución se agitó durante 40 minutos. Se añadió bromuro de bencilo (19.6 mililitros, 0.165 moles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El hidrobromuro de trietilamina precipitado se filtró, y el material filtrado se añadió a 1,500 mililitros de hielo y agua, y se ajustó a un pH de 2. La mezcla se extrajo con éter, y los

extractos se lavaron sucesivamente con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. La solución de éter seca ($MgSO_4$) se evaporó al vacío para proporcionar un sólido cristalino, que se recristalizó de isopropanol. Esto proporcionó 70.0 gramos (rendimiento del 95 por ciento) del compuesto del encabezado de temperatura de fusión de 75° a $76^\circ C$. El espectro infrarrojo (disco de KBr) mostró absorciones a 1795 y 1740 cm^{-1} . El espectro de Resonancia Magnética Nuclear ($CDCl_3$) mostró absorciones a 1.53 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.72 (s, 1H) y 7.37 (s, 5H) ppm.

PREPARACION C

alfa-Oxido de 6,6-Dibromopenicilano de Bencilo

A una solución agitada de 13.4 gramos (0.03 moles) de 6,6-dibromopenicilano de bencilo en 200 mililitros de diclorometano se añadió una solución de 6.12 gramos (0.03 moles) de ácido 3-cloroperbenzoico en 100 mililitros de diclorometano a temperatura de aproximadamente $0^\circ C$. La agitación se continuó durante 1.5 horas a aproximadamente $0^\circ C$. y luego la mezcla de reacción se filtró. El material filtrado se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio al 5 por ciento con agua y luego se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente mediante evaporación al vacío proporcionó 12.5 gramos del producto del encabezado como un aceite. El aceite se indujo a solidificarse mediante trituración bajo una atmósfera de éter

La filtración luego proporcionó 10.5 gramos del alfa-óxido de 6,6-dibromopenicilano de bencilo, como un sólido. El espectro infrarrojo (CHCl_3) mostró absorciones a 1800 y 1750 centímetros^{-1} . El Espectro de Resonancia Magnética Nuclear en el producto (CDCl_3) mostró absorciones a 1:3 (s, 3H), 1.5 (s, 3H), 4.5 (s, 1H) 5.18 (s, 2H), 5.2 (s, 1H) y 7.3 (s, 5H) ppm.

PREPARACION D

Penicilano de 4-Nitrobencilo

La reacción de la sal de trietilamina del ácido penicilánico con bromuro de 4-nitrobencilo, de conformidad con el procedimiento de la Preparación B, proporciona penicilano de 4-nitrobencilo.

PREPARACION E

Penicilano de 2,2,2-Tricloroetilo

A 403 miligramos de ácido penicilánico en 10 mililitros de diclorometano se añadieron 25 miligramos de carbodiimida de diisopropilo seguido por 0.19 mililitros de 2,2,2-tricloroetanol. La mezcla se agitó durante la noche y luego el solvente se removió mediante evaporación al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna

usando gel de sílice, como el absorbente y cloroformo como el eluyente.

PREPARACION F

Penicilinato de 3-Ftalidilo

a una solución de 506 miligramos de ácido penicilánico en 2 mililitros de N,N-dimetilformamida se añadieron 0.476 mililitros de etilamina de diisopropilo seguido por 536 miligramos de bromuro de 3-ftalidilo. La mezcla se agitó durante la noche y luego se diluyó con acetato de etilo y agua. El pH se ajustó a un valor de 3.0 y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, y luego con agua a un pH de 8.0 y luego se secó usando sulfato de sodio anhidro. La solución de acetato de etilo seca se evaporó al vacío proporcionando 713 miligramos del éster del encabezado como un aceite. El Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl_3) mostró absorciones a 1.62 (m, 6H), 3.3 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 5.23 (m, 1H) y 7.63 (m, 5H).

PREPARACION G

Penicilinato de Pivaloiloximetilo

A 3.588 gramos de ácido 6,6-dibromopenicilánico en 10 mililitros de N,N-dimetilformamida se añadieron 1.8 mili-

litros de etilamina de diisopropilo seguido por 1.40 mililitros de pivalato de clorometilo. La mezcla se agitó durante la noche y luego se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se removió y se lavó sucesivamente con agua a un pH de 3.0 y agua a un pH de 8.0. La solución de acetato de etilo se secó (Na_2SO_4) y luego se evaporó al vacío para proporcionar el 6,6-dibromopenicilanoato de pivaloiloximetilo como un aceite de color ámbar (3.1 gramos) que se cristalizó lentamente.

El éster anteriormente citado se disolvió en 100 mililitros de metanol y luego se añadieron 3.1 gramos de paladio sobre carbono al 10 por ciento y 1.31 gramos de bicarbonato de potasio en 20 mililitros de agua. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica hasta que cesó la absorción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el metanol se removió mediante evaporación al vacío. El residuo se dividió entre agua y acetato de etilo a un pH de 8, y luego la capa orgánica se removió. La última se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío para proporcionar 1.25 gramos del compuesto del encabezado. El Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl_3) mostró absorciones a 1.23 (s, 9H), 1.5 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 5.25 (m, 1H) y 5.78 (m, 2H) ppm.

PREPARACION H

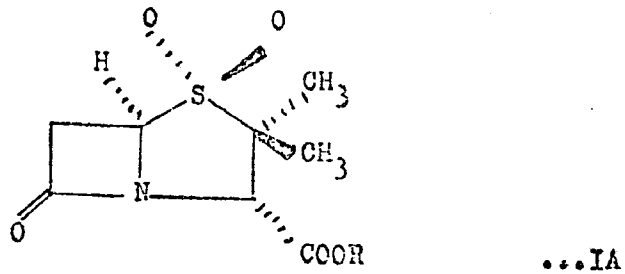
Penicilinato de 4-Nitrobencilo

A una solución agitada de 2.14 gramos de ácido penicilánico y 2.01 mililitros de diisopropilamina de etilo en 10 mililitros de N,N-dimetilformamida, se añadieron por gotas 2.36 gramos de bromuro de 4-nitrobencilo, a temperatura de aproximadamente 20°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa de acetato de etilo se lavó con agua a un pH de 2.5 seguido por agua a un pH de 8.5. La solución de acetato de etilo se secó luego (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío dejando 3.36 gramos del compuesto del encabezado.

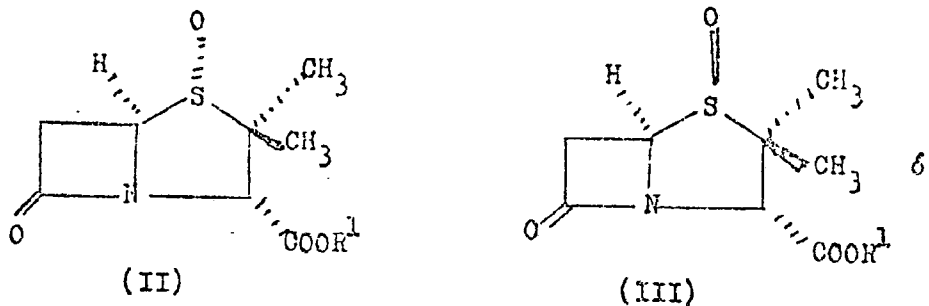
El Espectro de Resonancia Magnética Nuclear del producto (en CDCl_3) mostró absorciones a 1.45 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), y 7.85 (c, 4H) ppm.

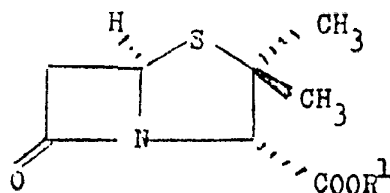
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado del 1,1-dióxido del ácido penicilínico de la fórmula:



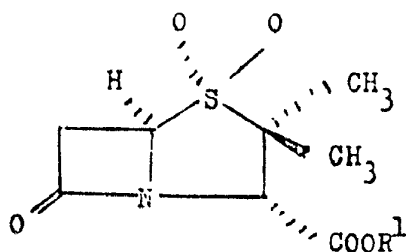
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R es hidrógeno o un residuo formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:





(IV)

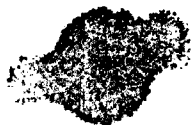
en donde R¹ es hidrógeno, un residuo formador de éster fácilmente hidrolizable in vivo o un grupo protector de carboxi de penicilina convencional con un agente oxidante hasta que se completa esencialmente la oxidación en el 1,1-dióxido correspondiente de la fórmula:



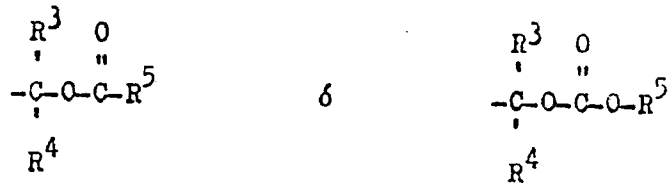
...(I)

en donde R¹ es como se ha definido en lo que antecede, y, si es necesario, remover el grupo protector de carboxi, para formar el producto deseado de la fórmula IA y, si se desea, formar una sal farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar con una base, un compuesto de la Fórmula IA, en donde R es hidrógeno,

2. Un procedimiento de conformidad con lo reivin-



dicado en la cláusula 1, caracterizado en que el grupo formador de éster fácilmente hidrolizable presentado por R es 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolactona4-ilo o un grupo de la fórmula:



en donde cada uno de R³ y R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo, y R⁵ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

3. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, caracterizado porque el residuo formador de éster fácilmente hidrolizable representado por R es alcanoiloximetilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo o gamma-butirolacton-4-ilo.

4. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas 1 a 3, caracterizado en que el grupo protector de carboxi representado mediante R¹, es tetrahidropiraniilo, bencilo, bencilo sustituido, bencizhi-

drilo, 2,2,2-tricloroetilo, butilo terciario, o fenacilo.

5. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas 1 a 4, caracterizado en que el agente oxidante es un permanganato de metal alcalino, un permanganato de metal alcalinotérreo o un ácido de peróxido orgánico.

6. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, caracterizado en que un compuesto de la fórmula III ó III se oxida con de 0.5 a 5 equivalentes molares de un permanganato de metal alcalino o permanganato de metal alcalinotérreo en un solvente inerte a la reacción a una temperatura dentro de la escala de -20° a 50°C . hasta que se completa esencialmente la reacción.

7. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, caracterizado en que un compuesto de la fórmula II ó III se oxida con de 1 a 4 equivalentes molares de un ácido de peróxi orgánico en un solvente orgánico inerte a la reacción a una temperatura dentro de la escala de -20° a 50°C . hasta que se completa esencialmente la reacción.

8. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, caracterizado en que un compuesto de la fórmula IV se oxida con de 1 a 10 equivalentes molares de un permanganato de metal alcalino o un permanganato de metal alcalinotérreo en un solvente inerte a la reacción a una temperatura dentro de la escala de -20° a 50°C . hasta que se completa

esencialmente la oxidación en el 1,1-dióxido.

9. Un procedimiento de conformidad con lo reivin-
dicado en la cláusula 1, caracterizado en que un compuesto
de la Fórmula IV se oxida con de 2 a 8 equivalentes mola-
res de un ácido de peroxi orgánico en un solvente orgánico
inerte a la reacción a una temperatura dentro de la escala
de -20° a 50°C. hasta que se completa esencialmente la oxi-
dación en el 1,1-dióxido.

10. Un procedimiento de conformidad con lo reivin-
dicado en la cláusula 1, caracterizado porque, para preparar
la sal de sodio farmacéuticamente aceptable de un 1,1-dióxi-
do de ácido penicilánico de Fórmula IA, se hace reaccionar
el 1,1-dióxido de ácido penicilánico de Fórmula IA con 2-etil-
hexanoato de sodio.

11. Un procedimiento para la preparación de un de-
rivado del 1,1-dióxido del ácido penicilánico.

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

Esta Memoria consta de setenta y nueve hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15.FEB.1979

P.A.

Fernando de Elizabete
Por Poderes

