



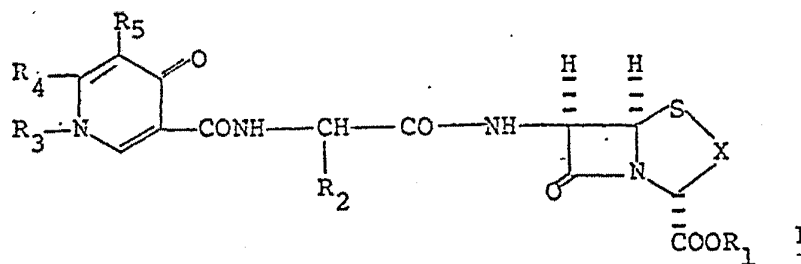
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
(21)	472.044	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

**PATENTE DE INVENCION**

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
9280/77	27 de Julio de 1977	SUIZA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C 07 D	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS.		
(71) SOLICITANTE (S)		
SANDOZ, A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
CH-4002 Basilea, Suiza.		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Gerd ASCHER, Dr. Helmut HAMBERGER, Dr. Peter STUTZ.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. José Miguel GOMEZ-ACEBO Y POMBO.		

La presente invención se refiere a un procedimiento, indicado a continuación como proceso (a), para la preparación de nuevas penicilinas y cefalosporinas, de fórmula I,



en la que  $R_1$  significa hidrógeno o  $-\text{CH}_2\text{OCC}(\text{CH}_3)_3$ ,

$R_2$  significa fenilo, 4 hidroxifenilo o 1,4-ciclohexadien-1-ilo,

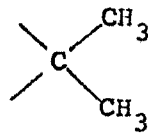
10  $R_3$  significa alquilo inferior, sin substituir o estando mono- o poli-substituido por alcoxi; alilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; o un grupo bencilo o fenilo, siendo tal bencilo o fenilo sin substituir o estando mono- o poli-

15 substituido en el ciclo fenílico por alquilo inferior, por alcoxi inferior, por alcoxi-inferior-carbonilo, por ciano, por trifluorometilo, por cloro o por bromo,

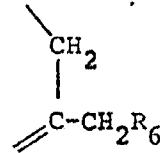
20  $R_4$  significa hidrógeno, ciano, alquilo inferior o hidroxilo,

$R_5$  significa hidrógeno, cloro o bromo,

y X significa un grupo de fórmula IIa o IIb,



IIa

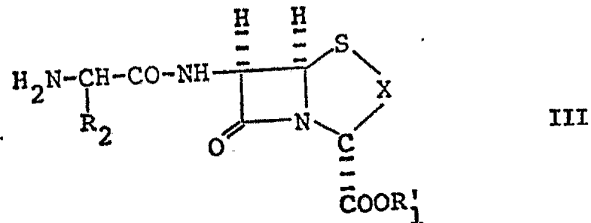


IIb

en la que  $R_6$  significa hidrógeno o acetoxi,  
y a las sales de los compuestos de fórmula I, en la que  $R_1$  signi-  
fica hidrógeno.

5 La invención se refiere asimismo a un procedimiento para  
la producción de compuestos de fórmula I, caracterizado por el  
hecho de que

a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula III,



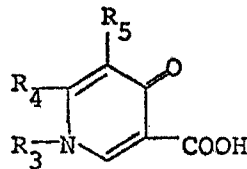
III

10

en la que  $R_2$  y X tienen las significaciones definidas  
más arriba, y

$R_1$  significa hidrógeno,  $-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ; o  
un grupo protector de un grupo ácido  
carboxílico el que puede ser elimina-  
do en condiciones suaves,

con un ácido carboxílico de fórmula IV,

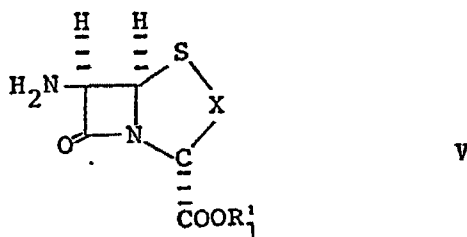


IV

en la que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen las significaciones defi-  
nidas más arriba,

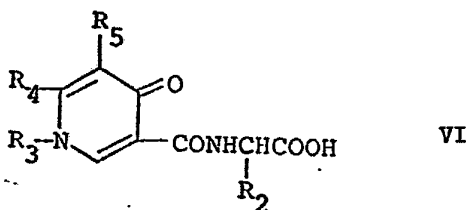
o un derivado reactivo del mismo,  
y, cuando  $R_1'$  significa un grupo protector de un grupo ácido  
carboxílico, se elimina aquél en condiciones suaves,

o b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula V,



5 en la que  $R_1'$  y X tienen las significaciones defini-  
das más arriba,

con un ácido carboxílico de fórmula VI,



en la que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen las significaciones  
definidas más arriba,

10 o un derivado reactivo del mismo,  
y, cuando  $R_1'$  significa un grupo protector de un grupo ácido  
carboxílico, se elimina aquél en condiciones suaves.

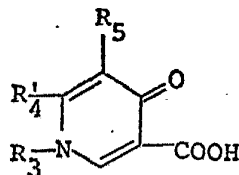
Los procedimientos a) y b) pueden llevarse a cabo de ma-  
nera similar empleando métodos habituales. El compuesto de fórmula  
15 IV o VI, o un derivado reactivo del mismo, por ejemplo un haloge-  
nuro ácido, anhídrido ácido o éster del mismo, puede disolverse o  
suspenderse en un disolvente inerte, por ejemplo en un éter cícli-  
co, tal como el tetrahidrofurano, o en un hidrocarburo clorado, tal  
como el cloroformo o el cloruro de metileno, y mezclarse, en el  
20 mismo disolvente, con una solución de un compuesto de fórmula III  
o V. Al utilizar un compuesto de fórmula IV o VI en forma de ácido  
libre, es aconsejable añadir a la mezcla de la reacción un agente

de condensación tal como la díciclohexilcarbodiimida o el carbonil-  
diimidazol. A continuación se agita ventajosamente la mezcla de la  
reacción a una temperatura, por ejemplo, de  $-30^{\circ}\text{C}$  a  $+30^{\circ}\text{C}$ . Los apro-  
piados grupos protectores de grupos ácido carboxílico representados  
5 por  $\text{R}'_1$  son bien conocidos en el campo de la penicilina/cefaloespori-  
na e incluyen los grupos benzhidrido y trialquilsililo. Tales grup-  
os protectores pueden eliminarse de manere habitual.

Los compuestos de fórmula I resultantes pueden aislarse y  
purificarse mediante técnicas usuales. Para producir las formas de  
10 sal de los compuestos de fórmula I, en la que  $\text{R}_1$  significa hidróge-  
no, se pueden utilizar las materias de partida de fórmula IV o VI  
en la forma de las sales correspondientes, o bien se puede conver-  
tir el compuesto de fórmula I resultante, en la que  $\text{R}_1$  significa  
hidrógeno, en las formas de sal empleando técnicas habituales. Las  
15 formas de sal apropiadas incluyen las sales de metales alcalinos,  
en particular las sales de potasio.

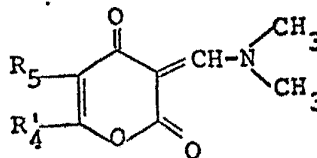
Los compuestos de fórmula IV también son nuevos y pueden  
producirse, por ejemplo, del modo siguiente:

c) para obtener un compuesto de fórmula IVa,



IVa

20 en la que  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  tienen las significaciones arriba  
definidas, y  
 $\text{R}'_4$  significa hidrógeno o alquilo inferior,  
se hace reaccionar un compuesto de fórmula VII,



VII

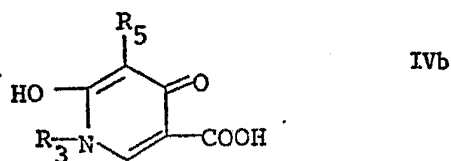
en la que  $R_4'$  y  $R_5$  tienen las significaciones arriba definidas,

con un compuesto de fórmula VIII,



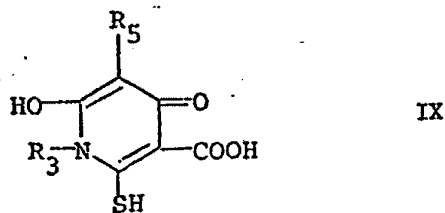
en la que  $R_3$  tiene la significación arriba definida,

5 o d) para obtener un compuesto de fórmula IVb,



en la que  $R_3$  y  $R_5$  tienen las significaciones arriba definidas,

se desulfura un compuesto de fórmula IX,



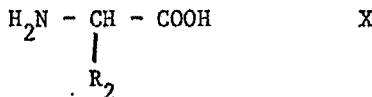
en la que  $R_3$  y  $R_5$  tienen las significaciones arriba definidas.

10

Los procedimientos pueden llevarse a cabo de manera habitual; la desulfuración en el procedimiento d) puede efectuarse, por ejemplo, con Raney Nickel. En los Ejemplos más adelante se ilustran asimismo otros métodos para la producción de compuestos de fórmula IV, y, en particular, varios métodos de interconversión.

15

Los compuestos de fórmula VI también son nuevos y pueden producirse, por ejemplo, mediante reacción de un compuesto de fórmula IV o de un derivado reactivo de éste, con un compuesto de fórmula X,

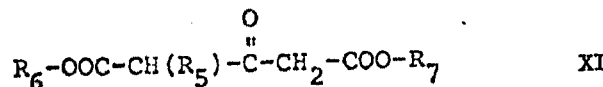


en la que  $\text{R}_2$  tiene la significación arriba definida, en la forma, por ejemplo, de su sal de trietilamonio.

5 Este procedimiento se efectúa ventajosamente en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo clorado, por ejemplo el cloruro de metileno o el cloroformo, o en dimetilformamida. Al utilizar el compuesto de fórmula IV en forma de ácido libre, es ventajoso emplear un agente de condensación, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida.

10 Los compuestos de fórmula IV y VI resultantes pueden aislarse y purificarse de manera habitual. Si se requiere, se pueden producir los derivados reactivos de dichos compuestos a partir de los ácidos libres mediante técnicas convencionales.

15 Los compuestos de fórmula XI, utilizados como materias de partida en el procedimiento d) pueden producirse mediante reacción, de manera habitual, de un compuesto de fórmula XI,



en la que  $\text{R}_5$  tiene la significación arriba definida, y  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  significan, cada una, un grupo alquilo inferior, con un isotiocianato de fórmula XII,



20 en la que  $\text{R}_3$  tiene la significación arriba definida.

Los compuestos de fórmula I son apropiados como medicamentos. Son particularmente apropiados como agentes antimicrobicos, en especial como antibióticos anti-bacteriales, como lo comprueban los ensayos efectuados in vitro con series de diluciones, por ejemplo, a

concentraciones de 0,1 a 50  $\mu\text{g}/\text{cc}$ , e in vivo por medio de ensayos standard en ratones aplicándoles, por ejemplo, una dosis de 30 a 150 mg/kg calculado sobre el peso del animal, contra una variedad de cepas bacteriales, por ejemplo *Strept. pyogenes*, *E. coli*,  
5 *Proteus vulgaris*, *mirabilis* y *morganii*, *Shigella flexneri*, *Serratia marcescens*, *Neisseria subflava*, *Salmonella*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus sp.*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis* y *melaninogenicus*, *Fusobacterium fusiforme* y *Sphaerophorus necrophorus*.

10 Una dosificación diaria total apropiada es de 1 g a 10 g, administrada de preferencia en dosis divididas de 0,25 a 5 g, 2 a 4 veces al día, o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos pueden mezclarse con diluyentes o carriers farmacológicamente tolerables y, eventualmente, con otros excipientes, y administrarse en forma de cápsulas o de preparaciones inyectables o soluciones.  
15

Los compuestos de fórmula I, en la que  $R_1$  significa hidrógeno, pueden utilizarse en forma de ácido libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables; las formas de sal tienen el mismo orden de actividad que las formas de ácido libre. Sales apropiadas incluyen las sales de metales alcalinos, por ejemplo las sales de potasio.  
20

Los compuestos de fórmula I caen dentro de dos clases amplias, a saber, las penicilinas (X es IIa) y las cefaloesporinas (X es IIb) de las cuales se prefieren las penicilinas. En las cefaloesporinas, el símbolo  $R_6$  puede significar hidrógeno. Alternativamente,  $R_6$  puede representar acetoxi.  
25

El símbolo  $R_1$  puede ser hidrógeno; alternativamente,  $R_1$  puede ser pivaloiloximetilo. El símbolo  $R_2$  puede ser fenilo. Alternativamente,  $R_2$  puede ser 1,4-ciclohexadien-1-ilo. De preferencia,  $R_2$  es *p*-hidroxifenilo. El símbolo  $R_4$  puede ser hidrógeno. Alternativamente,  $R_4$  puede ser alquilo inferior. Finalmente,  $R_4$  puede ser hidroxí. El símbolo  $R_5$  es ventajosamente hidrógeno. Alternativamente,  $R_5$  puede ser cloro o, de preferencia, bromo.  
30

El símbolo  $R_3$  puede ser alquilo inferior. Tal grupo alquilo puede ser sin substituir. Alternativamente, dicho alquilo puede estar mono- o poli-substituido (por ejemplo di-substituido) por alcoxi, en particular por alcoxi inferior, por ejemplo 2,2-dietoxietilo.  $R_3$  puede significar asimismo alilo; ciclohexilo; o ciclopropilmetilo.  $R_3$  también puede significar un grupo fenilo o bencilo. Estos grupos pueden ser sin substituir o pueden estar mono- o poli-substituidos (por ejemplo di- o tri-substituidos) por alquilo inferior, por alcoxi inferior-carbonilo, por ciano, por trifluorometilo, por cloro o por bromo, en particular por alquilo inferior, por alcoxi inferior o por halógeno, por ejemplo por cloro, de mayor preferencia están mono-substituidos por cloro o por metilo. El símbolo  $R_3$  significa de preferencia un grupo etilo, bencilo o alilo.

La expresión "inferior" utilizada aquí en conexión con los grupos alquilo y alcoxi significa que estos grupos contienen de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia 1 ó 2 átomos de carbono.

Los Ejemplos siguientes tienen el objeto de ilustrar la invención más detalladamente; las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1: 6- $\alpha$ -[1-etil-6-metil-(4)-piridona-3-carbonilamino]-  
fenilacetamido } penicilinato de pivaloiloimetilo

Se mezcla, en una atmósfera de argón, a 0°, una suspensión de 1,8 g de ácido 1-etil-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico en 50 cc de tetrahidrofurano con 1,4 cc de trietilamina. Se añaden, por gotas, 1,08 de cloroformiato de etilo en 10 cc de tetrahidrofurano y se agita la mezcla de la reacción durante 1 hora a 0°, después de lo cual se separa el precipitado resultante por filtración. Se disuelven 5 g de clorhidrato de pivampicilina en 100 cc de agua, se añaden 0,84 g de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre cloruro de sodio, se la evapora en vacío, luego se la recoge en 25 cc de tetrahidrofurano y se la añade lentamente, por goteo, al producto de la filtración obtenido más arriba. Se agita la mezcla de la reacción por espacio de una hora a temperatura ambiente, luego se la evapora en vacío, y el residuo se recoge en cloroformo. Se lava la mezcla, primero con agua, luego con 0,42 g de bicarbonato de sodio en 70 cc de agua, de nuevo con agua, y luego con 5 cc de cloruro de hidrógeno 1N en 100 cc de agua y, finalmente, otra vez con agua. Se seca la fase de cloroformo sobre sulfato de sodio y se la evapora en vacío. Se recoge el residuo en 10 cc de acetato de etilo, y el producto se cristaliza por introducción de gérmenes, luego se filtra y se seca en vacío. Punto de fusión 203° (descomp.).

EJEMPLO 2: 6- $\alpha$ -[1-etil-6-metil-(4)-piridona-3-carbonilamino]-  
fenilacetamido } penicilinato de potasio

Se mezcla, en una atmósfera de argón, a 0°, una suspensión de 0,36 g de ácido 1-etil-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico en 10 cc de cloroformo con 0,28 cc de trietilamina. Luego se añaden lentamente, por gotas, 0,2 cc de cloroformiato de etilo en 2 cc de cloroformo, y la mezcla de la reacción se agita a 0° por espacio de 1 hora. Se introducen con agitación, por espacio de 1 hora, a temperatura ambiente, 0,81 g de trihidrato de ampicilina en 15 cc de cloroformo junto con 0,6 g de sulfato de magnesio y 0,42 cc de

5 trietilamina. Después de la filtración del sulfato de magnesio, se  
añade lentamente, por goteo, a 20°, el producto de la filtración a  
la solución arriba obtenida y, terminada la adición, se agita la  
mezcla por espacio de 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de  
la reacción se evapora en vacío, y el residuo se recoge en 15 cc de  
10 agua y 0,16 g de bicarbonato de sodio y luego se lo sacude con  
cloroformo. Se satura la fase acuosa con cloruro de sodio, se la  
acidifica a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico 1N, y se la extrae  
con cloroformo. Se seca la fase de cloroformo, se la evapora  
en vacío, luego se la tritura con éter, se la filtra y se la seca.  
Se suspende el precipitado resultante en 20 cc de agua, se lo disuelve  
mediante adición de 0,19 g de bicarbonato de potasio y se lo  
seca por congelado. Punto de fusión 207-209° (descomp.).

15 EJEMPLO 3 6- $\alpha$ -[1-etil-6-metil-(4)-piridona-3-carbonilamino]-  
fenilacetamido } penicilanato de potasio

Se mezcla, en una atmósfera de argón, a 0°, una suspensión  
de 0,36 g de ácido 1-etil-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico  
en 10 cc de etanol-3-cloroformo con 0,28 cc de trietilamina. Luego  
se añaden lentamente, por gotas, 0,2 cc de cloroformiato de etilo  
en 2 cc de cloroformo y la mezcla de la reacción se agita a 0°  
por espacio de 1 hora. Se suspenden 0,81 g de trihidrato de ampicilina  
en 3 cc de agua y 2 cc de hidróxido de sodio 1N, y luego se añaden  
sucesivamente 0,17 g de bicarbonato de sodio, y 20 mg de cloruro  
de benciltrietilamonio. Se mezclan las 2 soluciones arriba obtenidas  
y se agitan a temperatura ambiente durante la noche. Se acidifica  
la fase acuosa a pH 2 con ácido clorhídrico 1N, se la satura con  
cloruro de sodio y se la extrae con cloroformo. Después del secado  
y de la evaporación en vacío, el residuo se frota con éter, se filtra  
y se seca. El precipitado se suspende en 10 cc de agua, se disuelve  
mediante adición de 0,13 g de bicarbonato de potasio y se seca por  
congelación. Punto de fusión 207-209° (descomp.).

EJEMPLO 4: 6- $\{\alpha$ -[1-alil-6-metil-(4)-piridona-3-carbonilamino]-  
fenilacetamido } penicilanato de pivaloiloximetilo

Trabajando de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1  
y utilizando las materias de partida apropiadas en cantidades aproxi-  
madamente equivalentes, se obtiene el compuesto del título, con un  
punto de fusión de 99-101°.

EJEMPLO 5: Acido 6- $\{\alpha$ -[1-alil-6-metil-(4)-piridona-3-carbonil-  
amino]fenilacetamido } penicilánico

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 3, se con-  
vierten, a 0°, 0,39 g de ácido 1-alil-6-metil-(4)-piridona-3-carb-  
oxílico, en 10 cc de diclorometano exento de etanol, en el anhídri-  
do mixto. Se convierten, de manera análoga a la descrita en el Ejem-  
plo 2, 0,81 g de trihidrato de ampicilina en una forma exenta de  
agua y se la añade lentamente, por gotas, a 20°, a la solución atri-  
ba obtenida. Después de dejar reaccionar la mezcla de la reacción  
durante 5 horas a temperatura ambiente y de tratarla seguidamente  
mediante el proceso descrito en el Ejemplo 2, se obtiene el com-  
puesto que figura en el título en forma de su sal potásica; Punto  
de fusión 236° (descomp.).

EJEMPLO 6: 6- $\{\alpha$ -[1-etil-6-hidroxi-(4)-piridona-3-carbonilamino]-  
fenilacetamido } penicilanato de pivaloiloximetilo

1 g de clorhidrato de pivampicilina en 15 cc de dicloro-  
metano se convierte, en acetato de etilo, en la forma de base se-  
gún descrita en el Ejemplo 1. Se mezcla, en una atmósfera de argón,  
a 0°, una suspensión de 0,37 g de ácido 1-etil-6-hidroxi-(4)-piri-  
dona-3-carboxílico en 7 cc de diclorometano con 0,28 cc de trietil-  
amina. A continuación se mezcla dicha mezcla, por goteo, con 0,147  
cc de cloruro de tionilo en 2 cc de diclorometano. Se agita la mez-  
cla de la reacción por espacio de 30 minutos a temperatura ambiente.  
Esta suspensión junto con una solución de 0,42 cc de trietilamina en  
5 cc de diclorometano se añade, simultáneamente, por gotas, a -20°,  
a la solución de pivampicilina obtenida más arriba.

La mezcla de la reacción se agita durante la noche a  $-20^{\circ}$ , luego se la evapora cuidadosamente, se la recoge en cloroformo y se la lava sucesivamente, primero con agua, luego con 0,084 g de bicarbonato de sodio en 20 cc de agua, nuevamente con agua, luego con 1 cc de ácido clorhídrico 1N en 20 cc de agua, y una vez más con agua. Se seca la fase de cloroformo sobre sulfato de sodio y se la evapora en vacío. El residuo se frota con éter, se filtra y se seca en vacío. Punto de fusión  $126-128^{\circ}$ .

10 EJEMPLO 7: 6- $\alpha$ -[1-etil-6-hidroxi-(4)-piridona-3-carbonilamino]-  
fenilacetamido } penicilanato de potasio

Se deshidratan de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 2 0,81 mg de trihidrato de ampicilina en diclorometano y luego se mezclan simultáneamente con 0,42 cc de trietilamina y con una solución del cloruro de ácido de 0,37 g de ácido 1-etil-6-hidroxi-(4)-piridona-3-carboxílico (obtenido según el Ejemplo 6), la cual se añade por gotas, a  $-30^{\circ}$ . Seguidamente se agita la mezcla de la reacción durante la noche, a una temperatura de  $-20^{\circ}$ , después de lo cual se sigue agitándola por espacio de 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la evaporación de la fase orgánica, se mezcla el residuo cuidadosamente con 10 cc de ácido clorhídrico 0,5 N (pH = 1,5) y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca. Se suspenden 0,66 g del precipitado en 20 cc de agua, luego se disuelven mediante adición de 130 mg de bicarbonato de potasio y, finalmente, se secan por congelado. Punto de fusión  $275^{\circ}$  (descomp.).

25 EJEMPLO 8: Acido 7- $\alpha$ -[1-etil-6-metil-(4)-piridona-3-carbonil-  
amino]fenilacetamido } cefaloesporánico

30 Se mezcla, en una atmósfera de argón, a  $0^{\circ}$ , una suspensión de 1,8 g de ácido 1-etil-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico en 50 cc de tetrahydrofurano con 1,4 cc de trietilamina. Luego se añaden lentamente, por gotas, 0,95 cc de cloroformiato de etilo en 10 cc de tetrahydrofurano, y la mezcla de la reacción se agita a  $0^{\circ}$  por espacio de 1 hora. Después de la filtración del precipitado, al producto

de la filtración se le añaden, por gotas, a 0°, 4,39 g de éster benzhidrílico del ácido 7-aminocefaloespóránico en 20 cc de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla de la reacción por espacio de una hora y media a temperatura ambiente, luego se la evapora en vacío y se la trata tal como descrito en el Ejemplo 6. El residuo se frota con éter, se filtra y se seca. Se obtiene una mezcla 1:1 de los compuestos  $\triangle^2$ - y  $\triangle^3$ -cefem.

Se separa la mezcla mediante cromatografía de columna (eluyente: acetonitrilo, carrier: gel de sílice, Merck tipo 7734) para obtener el éster benzhidrílico del compuesto que figura en el título, con un punto de fusión de 142-146°.

Se disuelven 1,35 g de este éster benzhidrílico en 9 cc de anisole y se lo añade, por gotas, en una atmósfera de argón y con enfriamiento con hielo, a 8 cc de ácido trifluoroacético. Una vez terminada la adición, se agita la mezcla a 0° por espacio de una hora. Se elabora la mezcla de la reacción sometiénola a evaporaciones repetidas con benceno y cloroformo; el residuo se frota con éter, se filtra y se seca en vacío. Punto de fusión 132-144°.

EJEMPLO 9: 6- $\left\{ \alpha \right\}$ -[1-bencil-6-metil-(4)-piridona-3-carbonilamino]-fenilacetamido $\left. \right\}$  penicilinato de potasio

El compuesto del título, con un punto de fusión de 255-265° (descomp.), puede obtenerse mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5 con utilización de las materias de partida apropiadas en cantidades aproximadamente equivalentes.

EJEMPLO 10: Acido 6- $\left\{ \alpha \right\}$ -[1-(2,2-dietoxietil)-6-metil-(4)-piridona-3-carbonilamino]fenilacetamido $\left. \right\}$  penicilánico

El compuesto del título, con un punto de fusión de 188°, puede obtenerse de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 5, utilizando las materias de partida apropiadas en cantidades aproximadamente equivalentes.

EJEMPLO 11: 6- $\alpha$ -[1-etil-6-hidroxi-(4)-piridona-3-carbonilamino]-  
p-hidroxifenilacetamido } -penicilinato de potasio

Se añaden 7 cc de trietilamina a una suspensión de 9,3 g de ácido 1-etil-6-hidroxi-(4)-piridona-3-carboxílico en diclorometano seco; se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente para obtener una solución límpida. Seguidamente se añaden por gotas, a 0°, 3,7 cc de cloruro de tionilo en 20 cc de diclorometano seco, y se agita la mezcla a temperatura ambiente por espacio de 3 horas. A una suspensión de 20,8 g de trihidrato de amoxicilina en 500 cc de diclorometano seco se le añaden sucesivamente, a 0°, 100 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico seca, 14 cc de trietilamina seca y 50 g de tamiz molecular 3A. Después de haber agitado durante 3 horas a temperatura ambiente, la solución prácticamente límpida se filtra y se lava con 50 cc de diclorometano seco. A esta solución se le añaden, por gotas, a -30°, con agitación, simultáneamente, la solución preparada más arriba de cloruro de ácido 1-etil-6-hidroxi-(4)-piridona-3-carboxílico y una solución de 10,5 cc de trietilamina seca en 100 cc de diclorometano seco. Terminada la adición, se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente por espacio de 2 horas. Seguidamente se concentra la mezcla en un evaporador rotatorio, y el residuo se recoge en 100 cc de hielo-agua. Luego se añaden 5 g de bicarbonato de sodio, se extrae la mezcla una sola vez con 60 cc de cloroformo, se libera la fase acuosa del disolvente en un evaporador rotatorio y se la acidifica con ácido clorhídrico 1N, con enfriamiento con hielo y vigoroso agitación, a pH 2,5. El precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca sobre pentóxido fosforoso en vacío, durante 30 horas a 30°. Para ulterior purificación, se disuelve el residuo en 100 cc de agua y 3,6 g de bicarbonato de potasio, se lo extrae 5 veces con cloroformo y, después de haber eliminado el disolvente residual, se acidifica la fase acuosa a pH 2,5 con ácido clorhídrico 1N. 14 g del compuesto del título resultante, en forma de ácido libre, se disuelven en una solución de 2,38 g de bicarbonato de potasio en 100 cc de agua, se filtra la solución y el producto de

la filtración se liofiliza. Para purificación, se lava la sal potásica 5 veces con diclorometano. Se obtiene el compuesto del título con un punto de fusión  $> 250^{\circ}$  (descomp.).

5 EJEMPLO 12: Sal potásica del ácido 7- [D(-)- $\alpha$ -(1-etil-6-metil-  
(4)-piridona-3-carbonilamino)fenilacetamido] } cefalo-  
esporánico

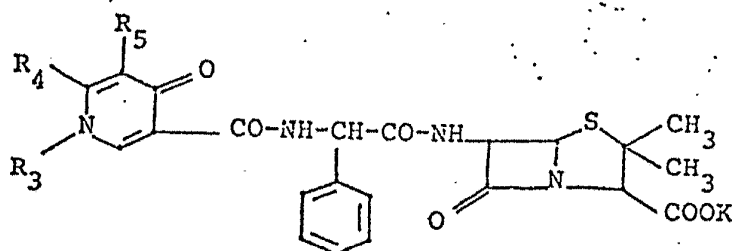
Se suspenden, en presencia de tamiz molecular 5A,  
4,23 g de monohidrato de cefaloglicina en 100 cc de diclorometano.  
Se añaden 2,8 cc de trietilamina y se agita la mezcla a temperatura  
10 ambiente por espacio de 60 minutos. Seguidamente se separa el tamiz  
molecular, y el filtrado se utiliza como solución A.

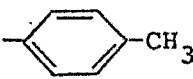
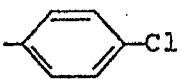
Se suspenden 1,81 g de ácido 1-etil-6-metil-(4)-piridona-  
3-carboxílico en 35 cc de diclorometano, luego se mezcla con 1,4 cc  
de trietilamina, se enfría a  $0^{\circ}$  y se mezcla, por goteo, con una so-  
15 lución de 0,96 cc de cloroformiato de etilo en 4 cc de diclorometano.  
Al cabo de 60 minutos a  $0^{\circ}$ , se utiliza esta mezcla de reacción como  
solución B. Se enfría la solución A a  $-20^{\circ}$  y se le añade, por gotas,  
la solución B. Al cabo de 12 horas a  $-20^{\circ}$ , y de 2 horas a  $0^{\circ}$ , se  
elimina el disolvente por evaporación en vacío, y el residuo se re-  
20 coge en 100 cc de agua. La solución acuosa se sacude con el mismo  
volumen de éter dietílico, se la libera de cualquier materia inso-  
luble y se ajusta dicha solución a pH 1,5 mediante adición de ácido  
clorhídrico 6N, con lo cual el compuesto del título precipita en  
forma de ácido libre. El precipitado se separa por filtración, se  
25 lava perfectamente con agua y se seca en vacío a temperatura ambien-  
te. Punto de fusión  $162^{\circ}$ .

Para preparar la sal potásica, se mezcla el ácido libre  
con una cantidad equivalente de bicarbonato de potasio en agua y  
se liofiliza la mezcla.

30 Los compuestos especificados en las siguientes Tablas I  
a V pueden obtenerse de manera análoga a la descrita en los Ejem-  
plos precedentes, utilizando las materias de partida apropiadas en  
cantidades aproximadamente equivalentes.

Tabla I



Ej.	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Punto de fusión
13	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	Br	245°
14	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	H	215-230°
15	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH	H	270° (descomp.)
16	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	212-215°
17		CH <sub>3</sub>	H	222-240°
18		CH <sub>3</sub>	H	>193° (descomp.)
19	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	229-232°
20	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	228-233°

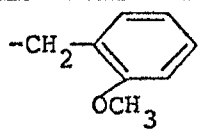
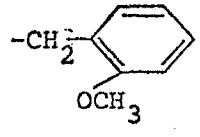
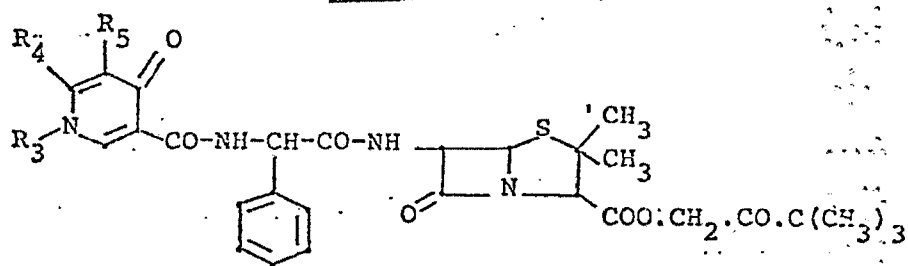
Ej.	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Punto de fusión.
21		CH <sub>3</sub>	H	205-208°
22		CH <sub>3</sub>	Br	220-225°
23	-CH <sub>2</sub> .C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN	H	218-222°
24	-CH <sub>2</sub> .CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	221-224°

Tabla II



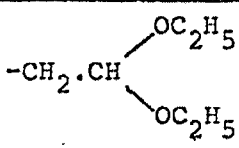
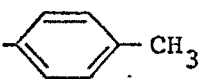
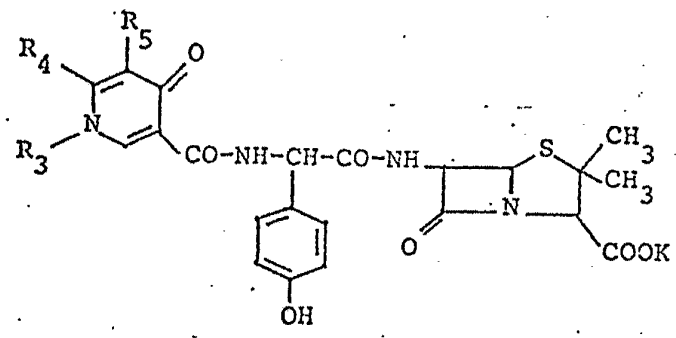
Ej.	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Punto de fusión.
		CH <sub>3</sub>	H	from 110° (descomp.)
26	-CH <sub>2</sub> .C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	120° (descomp.)
27	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	121-123° (descomp.)
28		CH <sub>3</sub>	H	117-119°

Tabla III



Ej.	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Punto de fusión
29	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	225° (descomp.)
30	-CH <sub>2</sub> .CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	220° (descomp.)
31	-CH <sub>2</sub> .CH $\begin{matrix} \diagup \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	CH <sub>3</sub>	H	210° (descomp.)
32	-CH <sub>2</sub> .C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	210° (descomp.)
33	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	232-235° (descomp.)
34		CH <sub>3</sub>	H	228-230°
35		CH <sub>3</sub>	H	225° (descomp.)

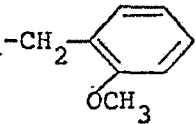
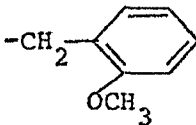
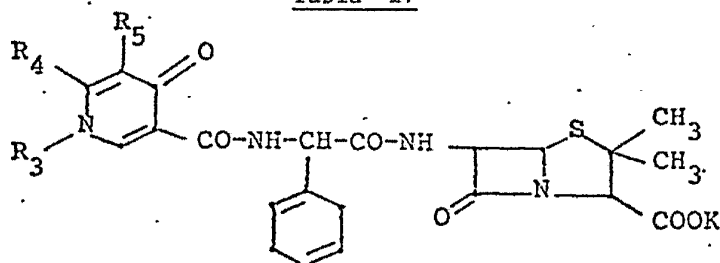
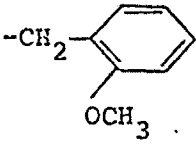
Ej.	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Punto de fusión
36	-CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	230-234°
37		CH <sub>3</sub>	H	228-234°
38		CH <sub>3</sub>	Br	225-228°
39	-CH <sub>2</sub> ·CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	238-242°
40	-CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	206-209°

Tabla IV



Ej.	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Punto de fusión
41	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	227-230°
42	-CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	226-228°
43		CH <sub>3</sub>	H	214-217°

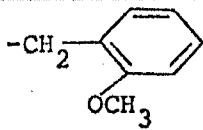
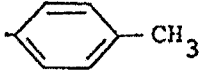
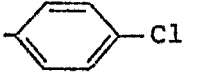
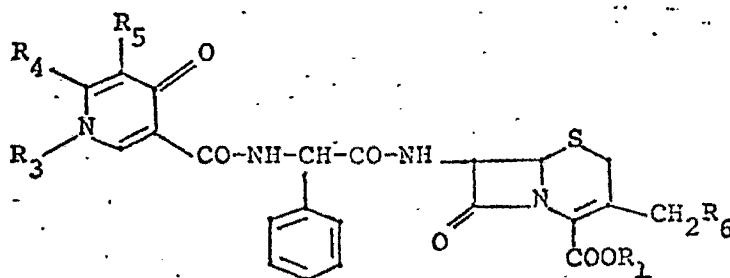
Ej.	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Punto de fusión
44		CH <sub>3</sub>	Br	213-217°
45	-CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN	H	223-226°
46	-CH <sub>2</sub> ·CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	225-232°
47	-CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	220-224°
48	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	H	212-217°
49	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	226°
50	-CH <sub>2</sub> ·CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	206-208°
51	-CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	209-211°
52	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	219-222°
53		CH <sub>3</sub>	H	219-221°
54	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH	H	260° (descomp.)
55		CH <sub>3</sub>	H	162-175° (descomp.)
56	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	H	240° (descomp.)
57	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	Br	300°
58	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH	H	262° (descomp.)

Tabla V.



Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Punto de fusión
59	K	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	H	H	246° (descomp.)
60	K	-CH <sub>2</sub> .CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-O.CO.CH <sub>3</sub>	170°
61	K	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	H	-"	250° (descomp.)

EJEMPLO 61a: 6- $\alpha$ -[1-allyl-6-metil-(4)-piridona-3-carbonil-amino]-p-hidroxifenilacetamido $\beta$  penicilanoato de pivaloiloimetilo

5 El producto arriba indicado, con un punto de fusión de 129 a 131°, puede obtenerse de manera análoga a la descrita en los Ejemplos precedentes utilizando las materias de partida apropiadas en cantidades aproximadamente equivalentes.

EJEMPLO 62: 6- $\alpha$ -[1-etil-6-hidroxi-(4)-piridona-3-carbonilamino]-  
p-hidroxifenilacetamido } penicilinato de potasio

Se disuelven 3,3 g de ácido  $\alpha$ -1-etil-6-hidroxi-(4)-piridona-3-carbonilamino-4-hidroxifenilacético en 200 cc de diclorometano y 3 cc de trietilamina y se enfría la mezcla a  $-30^{\circ}$ . Después de la adición de 1,34 cc de cloroformiato de isobutilo, se agita la mezcla a  $-30^{\circ}$  por espacio de 1 hora. Finalmente, se añade, por goteo, una solución de éster trimetilsilílico del ácido N-trimetilsililo-6-aminopenicilánico (preparado a partir de 2,1 g de 6-APA y de 6 g de N,O-bis-trimetilsililo-acetamida en 100 cc de diclorometano). Se agita la mezcla de la reacción durante 3 horas a  $-5^{\circ}$  y luego durante 1 hora a temperatura ambiente. Seguidamente se elimina el disolvente, y el residuo se recoge en acetato de etilo y se lo mezcla con 80 cc de una solución semi-concentrada de bicarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se acidifica a pH 2 con ácido clorhídrico diluido. El precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca para obtener el compuesto del título, con un punto de fusión de  $225^{\circ}$  (descomp.).

Los Ejemplos siguientes ilustran la producción de materiales de partida de fórmula IV:

a) Acido 1-etil-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico

Se disuelven 1,81 g de 3-dimetilaminometileno-4-oxo-6-metil-2-piridona en 2 cc de agua y luego se mezclan con 4,5 cc de una solución acuosa al 70% de etilamina. Se mantiene la mezcla a temperatura ambiente por espacio de 15 minutos y luego se la hierve al reflujo durante otros 15 minutos. Seguidamente se enfría la mezcla, se la evapora hasta sequedad, el residuo se recoge en una pequeña cantidad de agua, se lo acidifica a pH 5 con ácido acético glacial, con lo cual el compuesto del título se separa cristalizando. Los cristales se separan por filtración y se recristalizan de agua. Punto de fusión  $183-185^{\circ}$ .

b) Acido 1-amil-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico

Trabajando de manera análoga a la descrita en el apartado a) más arriba, y utilizando las materias de partida apropiadas en cantidades aproximadamente equivalentes, se puede obtener el compuesto del título, con un punto de fusión de 115-117° (de agua).

5 c) Acido 1-bencil-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico

Se disuelven 1,81 g de 3-dimetilaminometileno-4-oxo-6-metil-2-pirona en 2 cc de agua. Seguidamente se añaden 2,78 g de bencilamina y se agita la mezcla a temperatura ambiente por espacio de 15 minutos. A continuación se hierve la mezcla al reflujo durante una hora y media, y luego se la evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en una pequeña cantidad de agua, se acidifica con ácido acético glacial y se extrae con acetato de etilo. Se sacude la fase de acetato de etilo con una solución de bicarbonato de sodio, y la fase acuosa se acidifica a pH 3,5. El precipitado resultante se recoge en acetato de etilo, y la fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. Se frota el residuo con éter diisopropílico para obtener el compuesto del título, con un punto de fusión de 148-150°.

20 d) Acido 1-(2-dietoxi)etil-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico

Siguiendo el proceso descrito en el apartado c) más arriba y utilizando las materias de partida apropiadas en cantidades aproximadamente equivalentes, se puede obtener el compuesto del título, con un punto de fusión de 90°.

25 e) Acido 1-etil-6-hidroxi-(4)-piridona-3-carboxílico

A una suspensión de 114,5 g de hidruro de sodio ( 80% en aceite) en 3 litros de éter, se le añaden, por gotas, agitando, 687 g de acetona dicarboxilato de dietilo. Después de dejar reposar durante la noche, se añaden 200 cc de isotiocianato de etilo por espacio de una hora y luego se hierve la mezcla durante 2 horas. Se enfría la mezcla, se la extrae con 600 cc de agua y la fase acuosa se acidifica a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. La extracción

con acetato de etilo proporciona, después de la evaporación del disolvente, ácido 1-etil-6-hidroxi-4(1H)-oxo-2-mercaptopiridina-3-carboxílico con un punto de fusión de 100-105°. Se disuelven 126 g de este producto en 1 litro de hidróxido de sodio 1N y se calienta la mezcla a ebullición. A la solución se le añaden, a temperatura de ebullición, por espacio de 2 horas, seis porciones de 25 g, cada vez, de Raney-Nickel. La mezcla se filtra, se concentra hasta un volumen de 500 cc aproximadamente y luego se acidifica, con enfriamiento con hielo, a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante del compuesto del título se separa por filtración, se lava y se seca. Punto de fusión 250-255°.

f) Acido 6-hidroxi-1-fenil-(4)-piridona-3-carboxílico

Trabajando según descrito en el apartado e) más arriba y utilizando las materias de partida apropiadas en cantidades aproximadamente equivalentes, se puede obtener el compuesto del título, con un punto de fusión de 250°.

g) Acido 1-etil-5-bromo-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico

Se disuelve 1 mM de éster etílico del ácido 1-etil-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico en 30 cc de diclorometano seco, luego se mezcla con 1.1 mM de N-bromosuccinimida y se agita a temperatura ambiente por espacio de 12 horas. Se sacude la solución con agua, con bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, se seca con sulfato de magnesio a temperatura ambiente y se evapora en un evaporador rotatorio.

El residuo se mezcla con 50 cc de hidróxido de sodio 1N y se agita a temperatura ambiente por espacio de 12 horas. Se acidifica la mezcla, se la filtra y se la seca en vacío a 50°, para obtener el compuesto del título, con un punto de fusión de 181-184°.

De manera análoga a la descrita en el apartado g) y utilizando las materias de partida apropiadas en cantidades aproximadamente equivalentes, se pueden obtener los compuestos h) a j) siguientes:

- h) Acido 1-bencil-5-bromo-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico  
Punto de fusión 228-232°.
- i) Acido 5-bromo-1-(2-metoxibencil)-6-metil-(4)-piridona-3-  
carboxílico. Punto de fusión 257-260°
- 5 j) Acido 1-alil-5-bromo-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico  
Punto de fusión 147-150°.
- k) Acido 1-bencil-6-ciano-(4)-piridona-3-carboxílico.

Se agita, a temperatura ambiente, por espacio de 12 horas,  
1 mM de ácido 1-bencil-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico junto con  
10 1,1 mM de sal de Meerwein (tetrafluoroborato de trietiloxonio) en  
diclorometano. La solución se sacude cuidadosamente con bicarbonato  
de sodio, luego se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio.  
Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación en un  
evaporador rotatorio, se obtiene éster etílico del ácido 1-bencil-6-  
15 metil-(4)-piridona-3-carboxílico. Se mezcla 1 mM de este éster en 20  
cc de dioxano seco con 1,3 mM de dióxido de selenio y se lo mantiene  
a 80° con agitación durante 12 horas. Seguidamente se enfría, se eli-  
mina el disolvente por evaporación en un evaporador rotatorio, el re-  
siduo se recoge en 50 cc de metanol, se le añaden 2 puntas de espá-  
20 tula de carbón activo, y la mezcla se hierve durante 5 minutos. La  
solución se filtra y se evapora. Se recoge el residuo en 10 cc de  
etanol y se lo añade lentamente, por gotas, a una solución de 5 mM  
de hidroxilamina y de 30 cc de agua. Se agita la solución durante la  
noche, se la filtra, se la recoge en 50 cc de hidróxido de sodio 1N  
25 y luego se la agita por espacio de 12 horas a temperatura ambiente.  
Se filtra cuidadosamente la solución, se la acidifica a pH 3 con  
ácido clorhídrico 2N, se la filtra de nuevo, se la seca y se la  
cristaliza en acetato de etilo/metanol. 1 mM de la oxima resultan-  
te (punto de fusión 238-240°) se mezcla con 10 cc de anhídrido acé-  
30 tico y se calienta durante 1 hora a 140°. Todos los componentes vo-  
látiles se eliminan mediante evaporación rotatoria, y el residuo se  
recristaliza en tolueno, para obtener ácido 1-bencil-6-ciano-(4)-  
piridona-3-carboxílico, con un punto de fusión de 198-200°.

l) Acido 1-bencil-(4)-piridona-3-carboxílico

1 mM del producto k) arriba obtenido se agita, a 40°, por espacio de 12 horas, en 30 cc de hidróxido de sodio 1N. La solución se filtra cuidadosamente, se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se filtra nuevamente. 1 mM del residuo (punto de fusión 202-206°; ácido 3,6-dicarboxílico) se calienta a 190° durante 10 minutos, con lo cual aparecen burbujas. Después del enfriamiento y de la cristalización en tolueno, se obtiene el compuesto del título con un punto de fusión de 150-152°.

10 m) Acido 1-bencil-6-hidroxi-(4)-piridona-3-carboxílico

Se calientan, en una atmósfera de argón, por espacio de 6 horas, a 150°, 1,05 g de 4,6-dihidroxipiridina-3-carboxilato de etilo con 13,1 g de dibencilfosfito. Seguidamente se divide la mezcla de la reacción entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se lava con bicarbonato de sodio y se seca con sulfato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente, se obtiene 1-bencil-4-hidroxi-(6)-piridona-3-carboxilato de etilo (punto de fusión 118°). Se disuelven 2 g de este producto en 20 cc de metanol, y la mezcla resultante se mezcla con una solución de 1,6 g de hidróxido de sodio en 20 cc de agua. Se deja reposar la mezcla durante 22 horas a temperatura ambiente, y luego se la evapora en vacío. El residuo se recoge en agua, se extrae con éter, y la fase acuosa se acidifica a pH 1 con ácido clorhídrico 6N. Se colecciona el precipitado en un filtro con succión, se lava hasta quedar libre de ácido clorhídrico, y luego se seca para obtener el compuesto del título, con un punto de fusión de 235°.

25 n) Acido 1-etil-5-bromo-6-hidroxi-(4)-piridona-3-carboxílico

Se mezclan, a temperatura ambiente, 350 mg de 1-etil-6-hidroxi-(4)-piridona-3-carboxilato de etilo en 20 cc de cloroformo con 265 mg de N-bromosuccinimida. Se evapora la mezcla en vacío, y el residuo se divide entre bicarbonato de sodio acuoso y diclorometilo. Se evapora la fase orgánica, y el residuo se disuelve en metanol. Se añade un exceso 2 molar de hidróxido de sodio, después de lo cual se evapora la mezcla en vacío por espacio de 24 horas.

30

Se recoge el residuo en agua y la mezcla se ajusta a pH 1 con HCL 6N para obtener el compuesto del título en forma de un precipitado cristalizado. Punto de fusión 260°.

o) Acido 6-metil-1-(4-metilfenil)-(4)-piridona-3-carboxílico

5 Se agitan durante 2 horas a temperatura ambiente 5,4 g de dimetilaminometileno-4-oxo-6-metil-2-pirona y 3,2 g de p-toluidina en 80 cc de etanol seco. Seguidamente se añaden 30 cc de etóxido de sodio 2N en etanol y se calienta la mezcla a ebullición por espacio de 6 horas. Luego se enfría a temperatura ambiente, se elimina el  
10 disolvente, se disuelve el residuo en 50 cc de hielo-agua y se ajusta la mezcla a pH 1 mediante adición de ácido sulfúrico concentrado. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca. Se obtiene el compuesto del título con un punto de fusión de 209-211°.

15 Trabajando de manera análoga a la descrita en el Ejemplo n) y utilizando las materias de partida apropiadas en cantidades aproximadamente equivalentes, se pueden obtener los compuestos [p) a s)] siguientes:

p) Acido 1-(2-metoxibencil)-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico

Punto de fusión 168-172°.

20 q) Acido 1-(n-butil)-6-metil-(4)-piridona-carboxílico

Punto de fusión 130-136°.

r) Acido 6-metil-1-fenil-(4)-piridona-3-carboxílico

Punto de fusión 209-211°.

25 s) Acido 1-(4-clorofenil)-6-metil-(4)-piridona-3-carboxílico

Punto de fusión 262-265°.

El Ejemplo siguiente ilustra la producción de una materia de partida de fórmula VI:

s) D-N-(1-etil-6-hidroxi-(4)-piridona-3-carbonil)-4-hidroxi-fenilglicina

30 Se disuelven 0,37 g de ácido 1-etil-6-hidroxi-(4)-piridona-

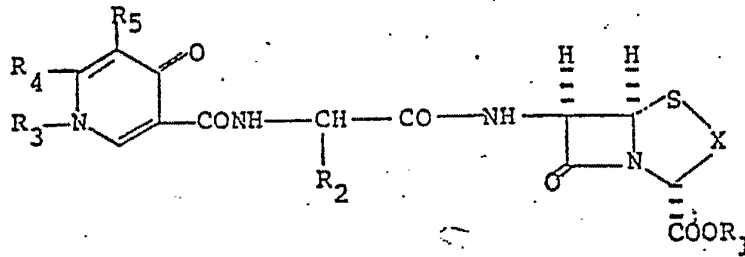
3-carboxílico en 15 cc de diclorometano y 0,28 g de trietilamina, y se mezcla la solución resultante, a 0°, con 0,15 cc de cloruro de tionilo en 3 cc de diclorometano. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente por espacio de 3 horas y luego se la añade, por gotas, a -10°, a una solución de 0,33 g de 4-hidroxifenilglicina en 15 cc de cloroformo y 2,4 cc de N,O-bis-trimetilsililacetamida. Al cabo de 3 horas a 0°, se añaden, primeramente, 0,84 cc de trietilamina y, después de 15 minutos, una solución de 0,16 g de bicarbonato de sodio en 15 cc de agua. Se separa la fase acuosa y se la acidifica a pH 1 con ácido clorhídrico 1N. Se decanta el licor sobrenadante, y el aceite residual se cristaliza en éter. Se obtiene el compuesto del título en forma de cristales amarillos claros con un punto de fusión de 166-168°.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

Procedimiento para la obtención de penicilinas y cefaloespárinas de fórmula

I,



en la que  $R_1$  significa hidrógeno o  $-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,

5

$R_2$  significa fenilo, 4-hidroxifenilo o 1,4-ciclohexadien-1-ilo,

10

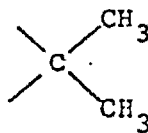
$R_3$  significa alquilo inferior, sin substituir o estando mono- o poli-substituido por alcoxi; alilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; o un grupo bencilo o fenilo, siendo tal bencilo o fenilo sin substituir o estando mono o poli-substituido en el ciclo fenílico por alquilo inferior, por alcoxi inferior, por alcoxi inferior-carbonilo, por ciano, por trifluorometilo, por cloro o por bromo,

15

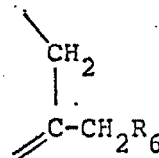
$R_4$  significa hidrógeno, ciano, alquilo inferior o hidroxilo,

$R_5$  significa hidrógeno, cloro o bromo,

y X significa un grupo de fórmula IIa o IIb,



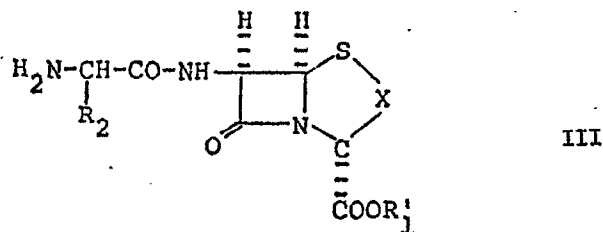
IIa



IIb

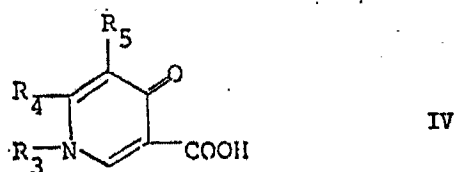
en la que  $R_6$  significa hidrógeno o acetoxi, y las sales farmacéu-  
ticamente aceptables de estos compuestos de fórmula I, en la que  
 $R_1$  significa hidrógeno; caracterizado porque se hace reaccionar  
un compuesto de fórmula III,

5



en la que  $R_2$  y X tienen las significaciones arriba definidas,  
y  $R_1'$  significa hidrógeno,  $-\text{CH}_2\text{OCC}(\text{CH}_3)_3$ , o un grupo protector  
de un grupo ácido carboxílico el que puede ser eliminado en condi-  
ciones suaves, con un ácido carboxílico de fórmula IV,

10



15

en la que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen las significaciones arriba definidas,  
o un derivado reactivo de dicho ácido carboxílico, preferiblemente  
en un disolvente orgánico inerte, tal como un éter cíclico o un  
hidrocarburo clorado, y convenientemente a una temperatura entre  
-30 y +30°C; y, cuando  $R_1'$  significa un grupo protector de un grupo  
ácido carboxílico, aquel se elimina en condiciones suaves.

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

Esta Memoria consta de 32 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid,

28 MAR. 1979

SANDOZ, A.G.

J. M. GOMEZ ACEDO Y COMPAS  
P. P. Firmado: J. Suarez Diaz