

407851

PATENTE DE INVENCION

Le A 14 037-sp.<sup>2</sup> OCT.



407851

Int. Cl.: C07D//A61K, A23K

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PENICILINAS

=====

*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en  
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

=====

El presente invento se refiere a  
un procedimiento para preparar nuevas penicilinas, úti  
les como medicamentos en la medicina humana, como pro-  
ductos terapéuticos para aves y mamíferos, como aditivos  
a alimentos para animales y como agentes promovedores

407851

- 2 -



1 del crecimiento de animales.

Los nuevos compuestos sintéticos son valiosos como productos terapéuticos para aves y mamíferos, así como para seres humanos en el tratamiento de enfermedades infecciosas provocadas por bacterias grampositivas y gramnegativas y particularmente por bacterias del grupo de las endobacterias y pseudomonas. Son administrables oral y parenteralmente.

Los agentes antibacterianos, tales como la ampicilina (Patente norte-americana No. 2.985.648) comprobaron ser muy eficaces en la terapéutica de infecciones provocadas por bacterias grampositivas y gramnegativas. Sin embargo, no son capaces de combatir infecciones provocadas por ejemplo por bacterias del grupo Klebsiella Aerobacter o por cepas Proteus indolpositivas.

La carbenicilina (Patentes norte-americanas Nos. 3.142.673 y 3.282.926) es eficaz en seres humanos solamente en el caso de infecciones producidas por bacterias del grupo Klebsiella-Aerobacter si es administrada en dosis permanentemente elevadas, tales como se las pueden alcanzar tan solo por infusión.

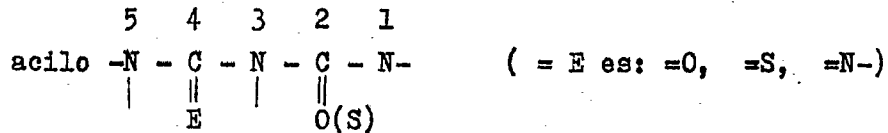
El presente invento se refiere a metilpenicilinas que están substituidos en el grupo metilo por un radical B y un radical acil-biureido, cuya función carbonilo en el grupo acilo puede estar reemplazada por un grupo  $-SO_2$

407851



- 3 -

1



5

Acidos 6-( $\alpha$ -biureido)-acetamido-penicilánicos están descriptos en la Patente norte-americana No. 3.483.188 y en la Patente alemana publicada no examinada Acta No. 1.959.920, pero todos los ácidos 6-( $\alpha$ -biureido)-acetamido-penicilánicos descriptos y reivindicados en esas patentes no tienen un radical acilo en el átomo de nitrógeno en la posición 5 del resto biureido.

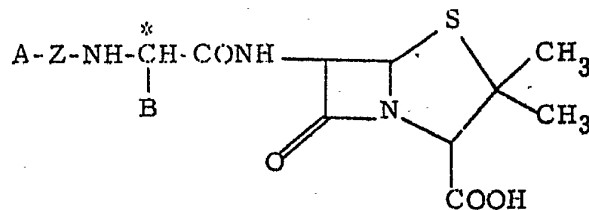
10

El presente invento se refiere, además, a un procedimiento para la producción de tales compuestos que, en el tratamiento de infecciones provocadas por gérmenes grampositivos y gramnegativos, particularmente por bacterias del grupo de los enterobacterias, son capaces de prestar ayuda valiosa a baja dosificación.

15

Constituyen el objeto de la presente invención compuestos de la fórmula general I

20



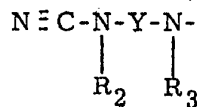
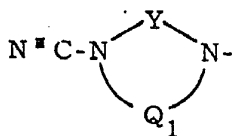
I

25

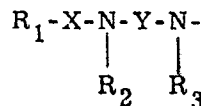
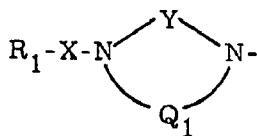


1

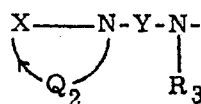
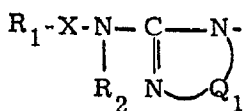
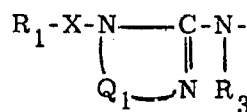
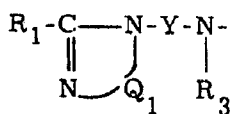
en la cual A representa un grupo



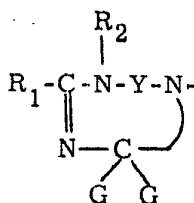
5



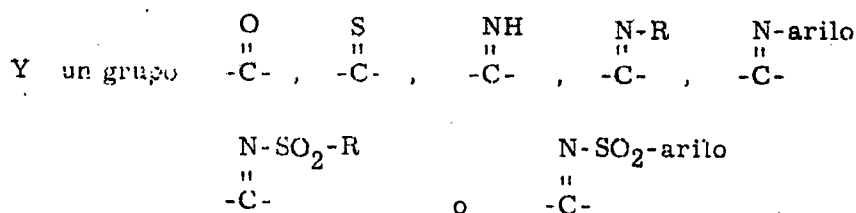
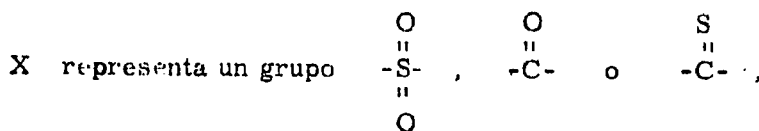
10



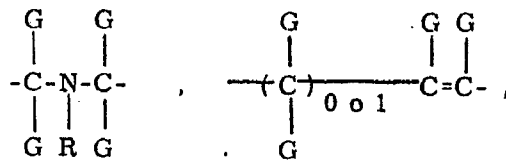
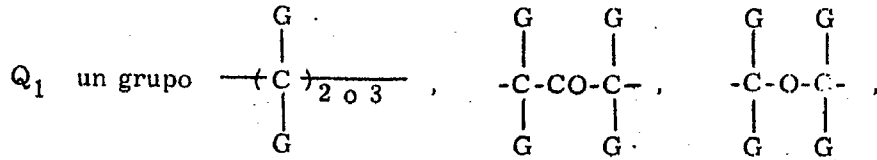
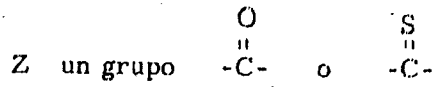
15



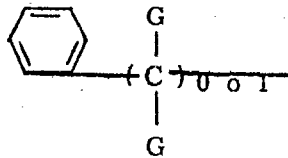
20



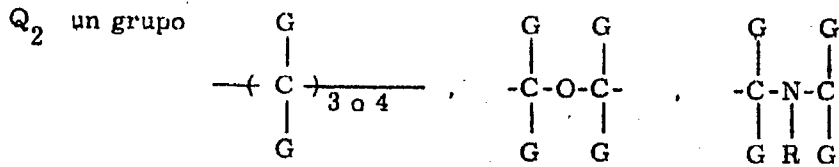
25



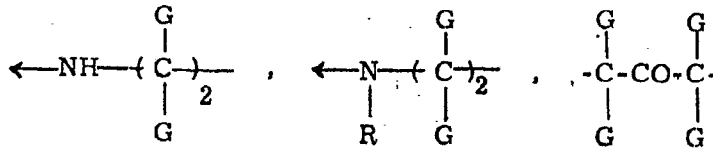
10



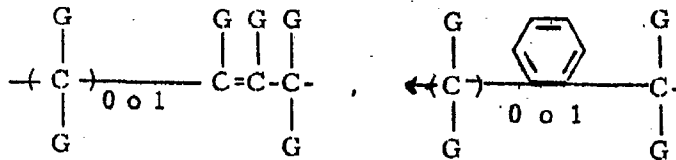
y



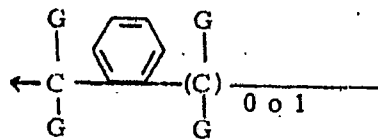
15

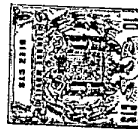


20

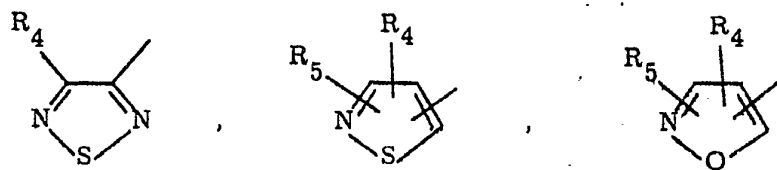
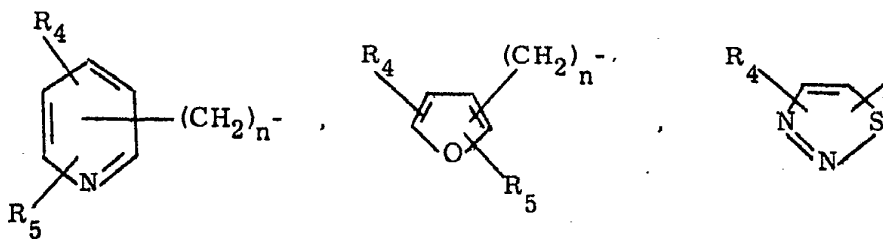
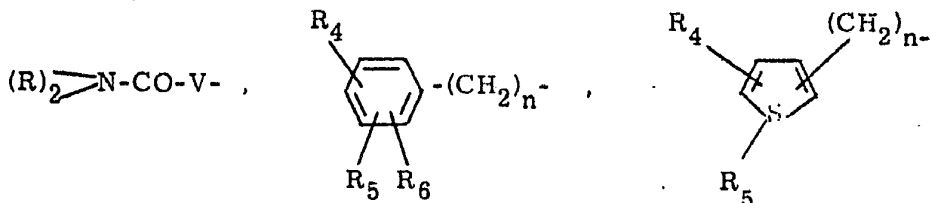


25





1 en cuyas fórmulas  $R$  es un radical alquilo lineal o ramificado con has-  
 ta 5 átomos de carbono,  $R_1$  representa alquilo con hasta 10 átomos de  
 carbono, cicloalquilo con hasta 10 átomos de carbono, alqueno con  
 hasta 10 átomos de carbono y cicloalqueno con hasta 10 átomos de  
 5 carbono, vinilo, arilvinilo, mono-, di- y trihalogenoalquilo inferior,  
 $H_2N$ ,  $R-NH$ ,  $(R)_2N$ -, arilo- $NH$ -, arilalquil(inferior)-amino, alcoxi<sup>+</sup>  
 con hasta 8 átomos de carbono, aralcoxi<sup>+</sup> con hasta 8 átomos de  
 carbono, cicloalcoxi<sup>+</sup> con hasta 7 átomos de carbono, ariloxi<sup>+</sup>,  
 un grupo  $R-O-V$ -,  $R-S-V$ -,  $N^{\equiv}C-V$ -,  $R-O-CO-V$ -,  $H_2N-CO-V$ -,  
 10  $R-NH-CO-V$ -,



+) : solamente, si  $X_2$  no es al mismo tiempo  $-SO_2$

25 V significa un radical orgánico bivalente con 1 a 3 átomos de carbono,

407851

- 7 -



1  $n$  es un número entero de 0 a 2 inclusive,

$R_2$  y  $R_3$  representan cada vez hidrógeno, alquilo y alqueno cada uno con hasta 8 átomos de carbono, vinilo, alilo, propenilo, cicloalquilo y cicloalqueno cada uno con hasta 6 átomos de carbono, mono-, di- y trihalogenoalquilo inferior o arilo,

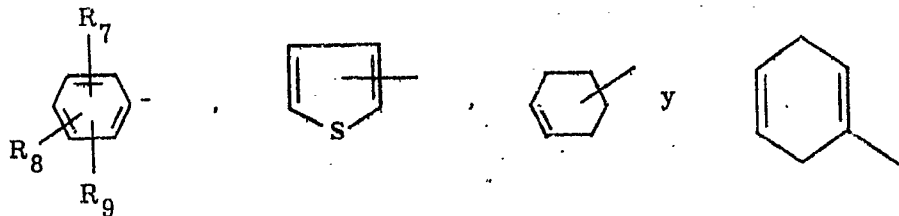
5  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  representan cada vez hidrógeno, nitro, nitrilo,

$(R)_2 > N-$ ,  $(R)_2 > N-CO-$ ,  $R-CO-NH-$ ,  $R-O-CO-$ ,  $R-CO-O-$ ,  $R-$ ,

$R-O-$ ,  $H_2N-SO_2-$ , cloro, bromo, yodo, fluor o trifluormetilo, y

10 G representa hidrógeno o R, significando la flecha en la pieza intermedia divalente  $\curvearrowright Q_2$  que la ligadura de dos átomos provocada por las dos valencias libres de esta pieza intermedia no es arbitraria, sino que ha de proceder en la forma caracterizada por la flecha,

15 B es un grupo de la fórmula



20  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  representan hidrógeno, halógeno,  $R-$ ,  $R-O-$ ,  $R-S-$ ,

$R-SO-$ ,  $R-SO_2-$ , nitro,  $(R)_2 > N-$ ,  $R-CO-NH-$ ,  $HO$ ,

$R-CO-O-$ , teniendo R el significado arriba indicado,

y sus sales atóxicas farmacéuticamente aceptables.

Las penicilinas de la fórmula general I

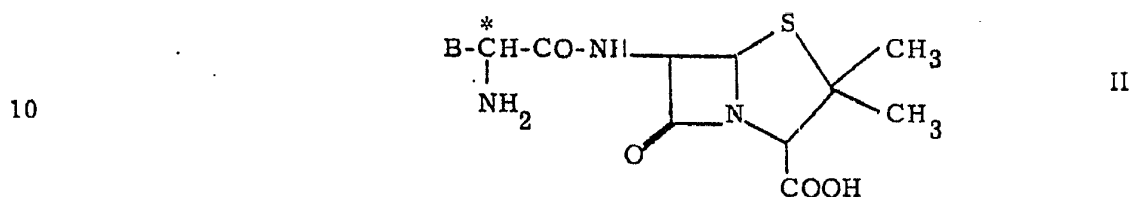
y sus sales atóxicas farmacéuticamente tolerables, en cuanto al centro

15

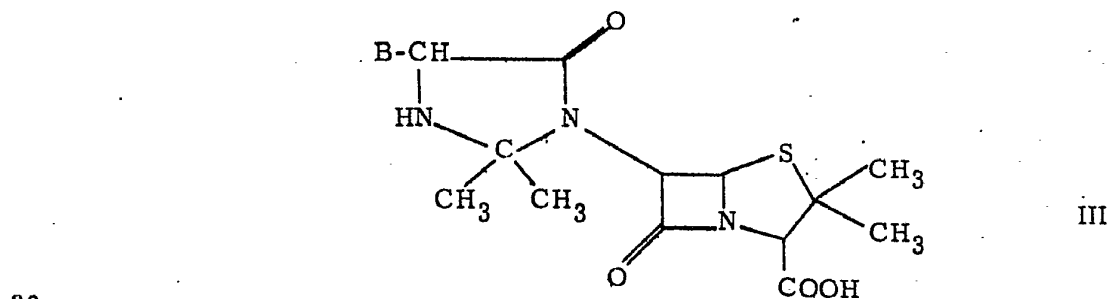


1 de quiralidad  $C^*$  pueden presentarse en las dos posibles configura-  
 ciones R y S y como mezclas de los diastereómeros de ellas re-  
 sultantes.

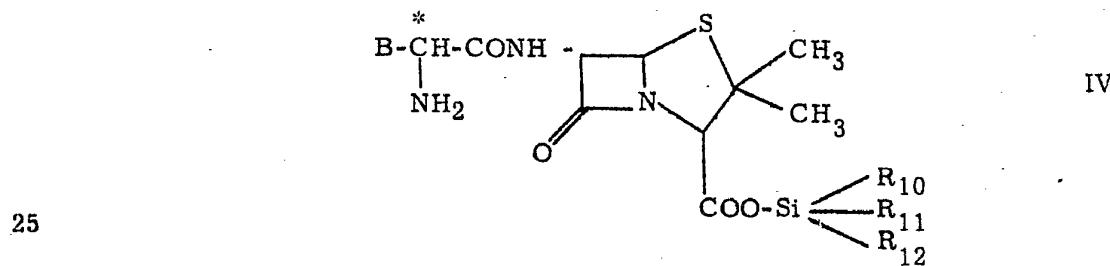
5 De acuerdo con la invención, ahora se  
 proporcionó un procedimiento para la producción de los compuestos  
 de la fórmula general I, por hacerse reaccionar compuestos de la  
 fórmula general II

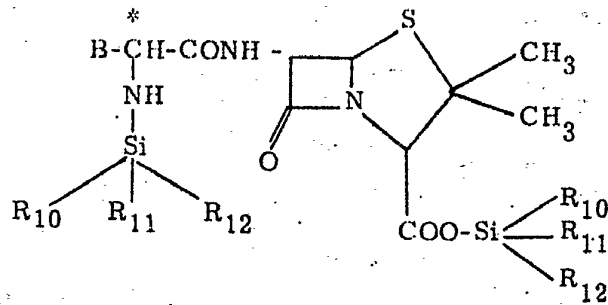


o productos de condensación de compuestos de la fórmula general  
 II con compuestos de carbonilo, tales como acetona (Patente nor-  
 te-americana No. 3.198.804), de la fórmula general III



o compuestos de las fórmulas generales IV y V





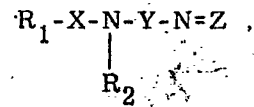
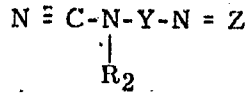
en cuyas fórmulas

B y G tienen los significados arriba indicados y

R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> representan alquilo con hasta 6 átomos de carbono,

con compuestos de las fórmulas generales VI, VII, VIII, IX o X

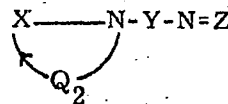
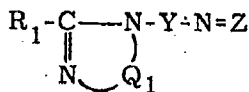
A-Z-W



VI

VII

VIII



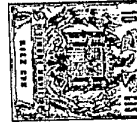
IX

X

en las cuales

A, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, Y y Z tienen los significados arriba indicados, y

W representa halógeno, acido o un grupo alquilo inferior-N-NO en el caso de los compuestos de las fórmulas generales II y III, en disolventes anhidros o acuosos en presencia de una base, en el caso de la aplicación de compuestos de las fórmulas generales



1 IV y V, en disolventes anhidros y exentos de grupos hidroxilo con  
o sin adición de una base a una temperatura del margen de apro-  
ximadamente  $-50^{\circ}$  a  $+50^{\circ}\text{C}$ .

5 A las precitadas sales atóxicas, farma-  
céuticamente tolerables pertenecen sales del grupo carboxilo ácido,  
tales como las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio  
y amonio, y sales de amonio atóxicas substituídas con aminas, ta-  
les como di- y trialquil(inferior)-aminas, procaina, dibencilamina,  
N-metil- y N-etilmorfolinas, 1-efenamina, dehidroabietilamina,  
10 N, N'-bis-dehidroabietiletildiamina, N-alkuil(inferior)-piperidina  
y otras aminas que fueron empleadas para la formación de sales  
de penicilinas.

15 Bajo la expresión "alkuil(inferior)" en  
la descripción del presente invento, ha de entenderse un grupo al-  
quilo tanto lineal, como ramificado con hasta 6 átomos de carbono.  
En la conexión con otros grupos, tales como en "dialquil(inferior)-  
amino", la expresión "alkuil(inferior)" se refiere tan solo a la par-  
te alquilo del respectivo grupo.

20 Si como materia prima para la sínte-  
sis de las penicilinas según el invento se emplean compuestos de  
las fórmulas generales II y III y se los hacen reaccionar con com-  
puestos de la fórmula general VI, VII, VIII, IX o X, esta reac-  
ción puede ser realizada, por ejemplo en mezclas de agua con disolven-  
tes que son miscibles con agua, tales como acetona, tetrahidrofura-  
no, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo  
25

407851

- 11 -



1 o isopropanol, manteniéndose el valor pH de la mezcla de reacción  
entre 2,0 y 9,0 por la adición de bases o con el empleo de solu-  
ciones amortiguadoras. La reacción según el invento, sin embargo  
preferiblemente es llevada a cabo dentro de márgenes de pH de  
5 entre 4,5 y 9,0 y de entre 2,0 y 3,0. Además, es posible reali-  
zar la reacción en disolventes inmiscibles con agua, por ejemplo  
cloroformo o cloruro de metileno, bajo adición de preferiblemente  
triétilamina, dietilamina o N-etilpiridina. Además, puede llevarse  
a cabo la reacción en una mezcla de agua y de un disolvente in-  
10 miscible con agua, tal como por ejemplo éter, cloroformo, cloruro  
de metileno, sulfuro de carbono, isobutilmetilcetona, éster etílico  
de ácido acético, benceno, siendo conveniente agitar fuertemente  
y mantener el valor pH entre 4,5 y 9,0 o por ejemplo entre 2,0  
y 3,0 por adición de una base o con el empleo de una solución  
15 amortiguadora. Si se emplean, como materia prima para la sínte-  
sis, compuestos de la fórmula general IV o V y se los hacen reac-  
cionar con compuestos de la fórmula general VI, VII, VIII, IX o  
X, ha de trabajarse en disolventes anhidros y exentos de grupos  
hidroxilo, por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, benceno,  
20 tetrahidrofurano, acetona o dimetilformamida. Aquí la adición de  
bases no es necesaria, sin embargo, en casos individuales pueden  
mejorarse el rendimiento y la pureza de los productos. El efecto  
inverso, por cierto, también es posible. Las bases eventualmente  
agregadas deben ser, ya sea aminas terciarias, tales como piri-  
25 dina o trietilamina, o sea aminas secundarias difícilmente acila-



407851

bles por inhibición estérica, tales como dicitclohexilamina. Por ésto, el número de las bases utilizables está apenas limitada.

Como en la mayoría de las reacciones químicas, pueden emplearse temperaturas más altas o más bajas que las indicadas en los ejemplos. Sin embargo, si se excede considerablemente de los valores indicados en los mismos, a un grado en aumento ocurrirán reacciones secundarias que reducen el rendimiento y afectan desventajosamente la pureza de los productos. Por otra parte, temperaturas excesivamente bajadas reducen la velocidad de reacción tan fuertemente que pueden ocurrir reducciones de rendimiento. Por ésto, son preferidas temperaturas de reacción dentro del margen de  $-20^{\circ}$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ , siendo particularmente preferida una temperatura entre aproximadamente  $0^{\circ}$  y  $+20^{\circ}\text{C}$ .

Los componentes de reacción pueden hacerse reaccionar uno con otro en cantidades equimoleculares. Sin embargo, puede ser conveniente aplicar uno de los dos componentes de reacción en exceso para facilitar la purificación o producción en condición pura de la penicilina deseada y para aumentar el rendimiento. Por ejemplo, pueden aplicarse los componentes de reacción de la fórmula general II o III con un exceso de 0,1 a 0,3 equivalentes molares y puede lograrse con ésto una menor descomposición de los componentes de reacción de la fórmula general VI, VII, VIII, IX o X en la mezcla acuosa de disolventes. El exceso de los componentes de las fórmulas generales II y III, gracias a la

407851

- 13 -



1 buena solubilidad en un ácido mineral acuoso, puede ser eliminado  
facilmente en la elaboración de la mezcla de reacción. Por otra  
parte, sin embargo, pueden aplicarse con ventaja también los com-  
ponentes de reacción de la fórmula general VI, VII, VIII, IX o X  
5 con un exceso de por ejemplo 0,1 a 0,3 equivalentes molares. Con  
ésto, los componentes de reacción, por ejemplo de la fórmula ge-  
neral II o III son mejor aprovechados y la descomposición de los  
componentes de reacción de la fórmula general VI, VII, VIII, IX  
o X provocada como reacción secundaria en disolventes acuosos  
10 es compensada. Dado que los compuestos de las fórmulas genera-  
les VI, VII, VIII, IX y X agregados en exceso se transforman en  
agua rápidamente en compuestos neutros que pueden ser facilmen-  
te removidos, con ésto, la pureza de las penicilinas es apenas  
afectada.

15 La cantidad de las bases empleadas es  
fijada, por ejemplo por el mantenimiento deseado de un determina-  
do valor pH. Donde una medición y un ajuste del valor no proce-  
den, o debido a la falta de una cantidad suficiente de agua en el  
disolvente, no son ni posibles ni razonables, se agregan, en el  
20 caso del empleo de los compuestos de la fórmula general II o III,  
preferiblemente 2 equivalentes molares de base, en el caso de la  
aplicación de los compuestos de la fórmula general IV o V, ya  
sea ninguna base o sea preferiblemente 1 equivalente molar de base.

25 La elaboración de las mezclas de reac-  
ción para la producción de las penicilinas según el invento y de



1 sus sales, es efectuada, por lo general, en la forma generalmente conocida para penicilinas.

5 Los compuestos de la fórmula general II aplicados como materiales de partida en la presente invención, en cuanto a la configuración en el centro asimétrico en la cadena lateral ( $C^*$ ), pueden presentarse en la forma  $D = R$  o en la forma  $L = S$ . Están descriptos en la Patente alemana No. 1.156.078, en las Patentes norte-americanas Nos. 3.342.677, 3.157.640,

2.985.648, 3.140.282, en la Patente sud-africana No. 68/P 290,

10 así como (una forma anhidra) en la Patente norte-americana No.

3.144.445. Todas las formas cristalinas y todas las configuraciones de los compuestos de la fórmula general II son apropiados como

15 materiales de partida para la reacción según el invento. Los compuestos de las fórmulas generales III, IV y V empleados como

materiales de partida en la presente invención, en cuanto a

la configuración en el centro asimétrico en la cadena lateral

( $C^*$ ), pueden presentarse también en la forma  $D = R$  o en la

forma  $L = S$ . Las configuraciones de los centros asimétricos del

20 núcleo del ácido 6-aminopenicilánico en los compuestos de las fórmulas

generales II, III, IV y V deben ser idénticos con los correspondientes

centros asimétricos del ácido 6-aminopenicilánico

que fue obtenido, por ejemplo a partir de penicilina-G por procesos

de fermentación.

La preparación de los compuestos de

25 las fórmulas generales IV y V aplicados como materiales de partida,

407851

- 15 -



1 está descrita en la Patente holandesa No. 68/18057.

La preparación de los compuestos de las fórmulas generales VI, VII, VIII, IX y X, empleados como materiales de partida en el presente invento, se describirá detalladamente en los ejemplos.

La eficacia quimioterapéutica de las nuevas penicilinas fué examinada in vivo e in vitro. En las siguientes Tablas 1 y 2, se hallan indicadas las concentraciones mínimas de inhibición in vitro (CMI) en u/ml\*) de medio de cultivo. La determinación se hizo en un medio acuoso en el ensayo de series de diluciones en tubitos, procediendo la lectura al cabo de 24 horas de incubación a 37°C. La CMI está indicada por el tubo sin enturbiamiento en la serie de diluciones. Como medio de crecimiento se utilizó un medio total de la siguiente composición:

15	Cuajo Lemco (Oxoid)	10 g
	peptona (Difco)	10 g
	NaCl	3 g
	dextrosa D(+) (Merck)	10 g
	tampón pH 7,4	1000 ml

20 \*) 1 mol de penicilina tiene, como es sabido,  $5,9514 \times 10^8$  u. (unidades).

Los números aquí agregados a las penicilinas corresponden a los números de los ejemplos en los cuales se describe la preparación de la respectiva penicilina.

25 El espectro de acción comprende las



1 bacterias tanto grampositivas como también gramnegativas. La ven-  
taja especial de las penicilinas según el invento reside en que no  
solamente in vitro, sino también en ensayos con animales son efi-  
caces contra bacterias del grupo Klebsiella-Aerobacter resistentes  
5 a la ampicilina y la carbenicilina, contra bacterias Proteus y Pro-  
videncia indolpositivos resistentes a la ampicilina y carbenicilina  
y contra cepas Escherichia coli resistentes a la ampicilina y carbe-  
nicilina y contra bacterias Pseudomonas aeruginosa y Serratia  
marcescens resistentes a la ampicilina y carbenicilina.

10 Las concentraciones necesarias para la  
destrucción son alcanzadas en el suero después de la administra-  
ción parenteral. Los resultados de los ensayos en animales para  
algunas de las penicilinas según el invento están resumidos en la  
Tabla 3.

15 El efecto generalmente excelente es lo-  
grado tanto con una sola administración, como también con va-  
rias administraciones. Las penicilinas según el invento son esta-  
bles contra el ácido gástrico. Algunas de las nuevas penicilinas son  
excelentemente tolerables, lo que surge en forma particularmente  
20 manifiesta de la dosis extremadamente elevada que es tolerada sin  
complicaciones por ratones en la administración intravenosa en la  
vena de la cola (Tabla 4). La Tabla 1 indica una serie de concentra-  
ciones mínimas de inhibición de la penicilina No. 4 (véase Ej. 4a) en  
comparación con carbenicilina.

407851

- 17 -



TABLA 1

Concentraciones mínimas de inhibición en u./ml

Especie de bacteria.		Penicilina No. 4	carbenicilina
<u>Pseudomonas</u>	Bonn	16 - 32	200
<u>aeruginosa</u>	Walter	8	100
	F 41	25	100
	E 27 500	12,5	100
	V 10 818	25	100
	V 10 797	12,5	50
	V 10 887	12,5	100
	V 10 900	12,5	50
	A	12,5	25
<u>Klebsiella-</u>	60	< 0,8	100
<u>Aerobacter</u>	62	1,6	100
	63	4 - 16	400
	69	1,6	> 400
	70	3	400
	1852	> 400	> 400
	K 10	4 - 16	> 400
	1871	6	400
	75	6	> 400
<u>aerogenes</u>	418	3	400
<u>Escherichia</u>	14	< 1	1,6
<u>coli</u>	A 261	32 - 64	400

407851

- 18 -



Tabla 1 (continuación)

Especie de bacteria	Concentraciones mínimas de inhibición en u./ml	
	Penicilina No. 4	carbenicilina
<u>Escherichia coli</u> C 165	1 - 4	12,5
183/58	1 - 4	12,5
B	< 0,8	--
B 94.	< 0,8	1,6
55 B 5	< 0,8	--
T 7	> 400	> 400
T 20/2	> 400	> 400
1465	> 400	> 400
26/6	< 0,8	3
N	1,6	6
S	32	400
<u>Serratia marcescens</u> 2	1,6	12,5
3	12,5	400
4	1,6	12,5
6	1,6	12,5
7	1,6	100
9	< 0,8	6
13	< 0,8	6
K	< 0,8	6
<u>Providencia</u> 930	< 0,8	6
933	12,5	3
945	< 0,8	3
<u>Bacillus Proteus rettgeri</u> Sp.	0,8	1,6
1 050	> 400	> 400
824	> 400	> 400

407851

- 19 -



Tabla 1 (continuación)

Especie de bacteria	Concentraciones mínimas de inhibición en u./ml	
	Penicilina No. 4	carbenicilina
<u>mirabilis</u> Sp.	1,6	1,6
G.	< 0,4	1,6
605	3	400
1 235	1,6	3
<u>morganii</u> Sp.	3	3
932	6	6
1 102	200	> 800
<u>vulgaris</u> 1 017	1,6	3
3 400	6	50
<u>Haemophilus</u> 2 689	0,25	1,6
<u>influenzae</u> 2 718	0,1	0,8
2 786	0,06	1,6
2 788	0,5	< 0,4
2 684	0,1	--
<u>Strepto-</u> 8 709	12,5	200
<u>coccus</u> 8 711	3	50
<u>faecalis</u> 8 698	1,6	100
<u>Staphylo-</u> BRL 1 756	200	200
<u>coccus</u> 133	1	1
<u>aureus</u> P 209	< 0,8	< 0,8
SG 511	< 0,8	< 0,8

La Tabla 2 indica las concentraciones mínimas de inhibición (valores CMI) en u./ml de algunas penicilinas según la presente invención contra una serie de especies de bacterias:



407851

407851 - 20 -

T A B L A 2

Peni- cilli- na	Escherichia coli		Prot. valg. 1017	Prot. morg. 932	Psdm. aerum		Klebsiella		Staph. aur.		Strept. faec. ATCC 9790
	A 261	C 165			Bonn	Walte	X 10	E 63	1756 E	133	
1	400	3	6	6	25	50	100	25	400	<0,8	25
2	100	1,6	6	1,6	50	25	50	12,5	200	<0,8	50
3	256	4	8	8	16	16	16	16	>256	4	64
4	32-64	1-4	1,6	6	16-32	8	4-16	4-16	64-256	1	16-32
5	256	4	4	32	32	32	32	16	>256	<1	32
6	>256	4	16	64	32	32	16	32	64	<1	32
7	>256	4	16	4	16	8	4	4	128	<1	16
8	>256	4	32	64	32	32	8	32	128	4	128
9	>256	4	32	32	64	32	4	8	>256	4	128
10	>256	4	8	4	64	256	8	8	>256	4	128
11	>256	4	16	8	32	16	4	4	64	<1	16
12	64	4	4	8	32	32	4	8	256	<1	32
13	128	4	4	<1	16	16	4	8	128	<1	16
14	128	4	4	<1	32	32	4	4	128	<1	32
19	>256	8	16	32	---	---	---	---	---	---	---
20	>256	8	16	8	8	16	32	64	128	<1	32
21	256	4	4	4	32	32	8	8	256	<1	64
Ampl cillina	>400	6	400	4	200	200	100- 200	100- 200	256	<1	12,5
Carbe- nicollina	400	12,5	3	6	200	100	>400	400	200	1	32
22	256	8	16	128	16	32	32	64	128	4	32
23	128	4	4	<1	16	32	8	8	64	<1	32
24	512	2	2	2	32	32	4	8	32	<1	16
25	>256	16	16	4	64	32	64	64	64	<1	16
26	>256	4	4	4	32	64	32	16	64	<1	8
27	>256	1	1	<1	32	32	4	4	64	<0,25	4
29	>256	16	64	128	16	16	64	64	256	<1	16
30	>256	8	4	8	32	32	128	63	256	4	128
31	>256	32	>256	64	256	64	>256	>256	64	<1	32
32	>256	8	8	8	256	128	32	16	64	<1	16

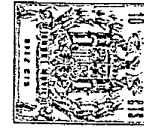
\* = Psdm. aerug. F 41

407851 - 20 -

T A B L A 2

Peni cilli na	Escherichia coli				Prot. vulg. 1017	Prot. morg. 932	Psdm. aerug.		Klebsi K 10
	14	A 261	C 165	183/58			Bonn	Walte	
1	<0,8	400	3	3	6	6	25	50	100
2	<0,8	100	1,6	1,6	6	1,6	50	25	50
3	<1	256	4	4	8	8	16	16	16
4	<1	32-64	1-4	1-4	1,6	6	16-32	8	4-16
5	<1	256	4	4	4	32	32	32	32
6	4	>256	4	4	16	64	32	32	16
7	<1	>256	4	<1	16	4	16	8	4
8	4	>256	4	4	32	64	32	32	8
9	<1	>256	4	4	32	32	64	32	4
10	<1	>256	4	4	8	4	64	256	8
11	<1	>256	4	<1	16	8	32	16	4
12	<1	64	4	<1	4	8	32*	32	4
13	<1	128	4	<1	4	<1	16*	16	4
14	<1	128	4	<1	4	<1	32*	32	4
19	4	>256	8	16	16	32	---	---	---
20	4	>256	8	64	16	8	8*	16	32
21	<1	256	4	<1	4	4	32*	32	8
Ampi cili na	0,8	>400	6	200	400		200	200	100- 200
Carbe- nicilina	1,6	400	12,5	12,5	3	6	200	100	>400
22	4	256	8	8	16	128	16	32	32
23	<1	128	4	<1	4	<1	16	32	8
24	<1	512	2	<1	2	2	32	32	4
25	8	>256	16	32	16	4	64	32	64
26	4	>256	4	4	4	4	32	64	32
27	0,5	>256	1	0,5	1	<1	32	32	4
29	4	>256	16	32	64	128	16	16	64
30	<1	>256	8	64	4	8	32	32	128
31	8	>256	32	128	>256	64	256	64	>256
32	4	>256	8	8	8	8	256	128	32

\* = Psdm. aerug. F 41



407851

No te	Klebsiella		Staph. aur.		Strept. faec.	
	K 10	63	1756 E	133	ATCC	9790
0	100	25	400	<0,8		25
5	50	12,5	200	<0,8		50
5	16	16	>256	4		64
3	4-16	4-16	64-256	1		16-32
2	32	16	>256	<1		32
2	16	32	64	<1		32
3	4	4	128	<1		16
2	8	32	128	4		128
2	4	8	>256	4		128
5	8	8	>256	4		128
5	4	4	64	<1		16
2	4	8	256	<1		32
5	4	8	128	<1		16
2	4	4	128	<1		32
.	—	—	—	—		—
5	32	64	128	<1		32
2	8	8	256	<1		64
0	100- 200	100- 200		<1		12,5
0	>400	400	200	1		
2	32	64	128	4		32
2	8	8	64	<1		32
2	4	8	32	<1		16
2	64	64	64	<1		16
2	32	16	64	<1		8
2	4	4	64	<0,25		4
2	64	64	256	<1		16
2	128	63	256	4		128
2	>256	>256	64	<1		32
2	32	16	64	<1		16

407851

- 21 -



1 Las Tablas 1 y 2 demuestran la superioridad de las nuevas penicilinas en su efecto in vitro en comparación con los productos en el comercio ampicilina y carbenicilina.

5 La Tabla 3 indica la dosis eficaz (valores de U.D.<sub>50</sub>) en ratones infectados intraperitonealmente con las bacterias citadas. De la misma surge la superioridad de las penicilinas según el invento, en ensayos con animales con bacterias gramnegativas en comparación con carbenicilina. De la Tabla 3, además, surge también el buen efecto contra bacterias grampositivas.

10

TABLA 3

Resultados de los ensayos con ratones blancos para algunas penicilinas según el invento (U.D.<sub>50</sub> en U./kg en el tratamiento subcutáneo.

Penicilina No.

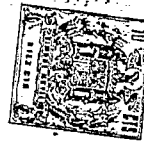
Especie de bacteria	carbenicilina	1	2	3
Klebsiella 63	> 2 x 300.000	2 x 60.000	2 x 40.000	2 x 40.000
Klebsiella 1871	> 1 x 500.000			1 x 350.000
Prot. vulg. 1017	2 x 50.000		2 x 25.000	2 x 25.000
Prot. morg. 932	2 x 75.000			2 x 75.000
Psdm.aerung. Walter	4 x 150.000			4 x 150.000
Psdm.aerung. F 41	4 x 100.000			4 x 25.000
	<u>Propicilina</u>			
Staph.aur. 133	2 x 2.000	2 x 3.000	2 x 4.000	2 x 2.500

La Tabla 4 muestra la tolerabilidad extremadamente buena de algunas penicilinas según el invento.

TABLA 4

Penicilina No.	DL <sub>50</sub> en mg/kg con la inyección intravenosa en la vena de la cola de ratones
2	> 3.000
4	> 3.000

407851



1 Las peniclinas según el invento pueden  
ser formuladas y administradas solas o en combinación con una subs-  
tancia de vehículo farmacéuticamente inofensiva, según el modo ope-  
rativo farmacéutico usual. Para la administración oral pueden ser da-  
5 das en forma de pastillas que pueden contener adicionalmente por ejem-  
plo, almidón, lactosa, ciertos tipos de arcilla, etc., o en forma de  
cápsulas, gotas o granulados, solas o conjuntamente con los mismos  
o equivalentes aditivos. Además, pueden ser administradas oralmente  
en forma de jugos o suspensiones que pueden contener los agentes co-  
rrectivos de sabor usuales para tales fines o colorantes.

10 Además, las penicilinas según el inven-  
to pueden ser administradas parenteralmente, por ejemplo intramus-  
cular, subcutánea o intravenosamente, en el caso dado, como infusión  
de gota permanente. En el caso de la administración parenteral, ésta  
15 se hace de la mejor forma posible como solución estéril que puede  
contener todavía otros componentes de solución, tales como cloruro  
de sodio o glucosa para hacer isotónica la solución. Para preparar ta-  
les soluciones, convenientemente pueden emplearse estas penicilinas en  
forma de ampollas secas. En el caso de la administración oral y parente-  
20 ral, es apropiada una dosificación de 25 000 a 1 000 000 U. /kg de pe-  
so de cuerpo por día. Puede administrarse la dosis en una sola admi-  
nistración o como infusión de gota permanente o también dividida en  
varias dosis pequeñas. Para un tratamiento local, las penicilinas pue-  
den elaborarse según el procedimiento como ungüentos o polvos y ad-  
25 ministrárselas como tales.

407851

- 23 -



1 Los siguientes ejemplos han de explicar la invención, sin limitar la misma.

La  $\alpha$ -aminobencilpenicilina empleada en los ejemplos, contenía aproximadamente 14% de agua, pero del mismo buen modo puede aplicarse también  $\alpha$ -aminobencilpenicilina anhidra (compárese Patente norte-americana No. 3.144.445).

Salvo indicación contraria, bajo "ampicilina" se entiende aquella  $\alpha$ -aminobencilpenicilina con la configuración D(-)-R en la cadena lateral.

10 El contenido de  $\beta$ -lactama fué determinado yodométricamente. Todas las penicilinas aquí descritas muestran un espectro IR (infrarrojo) correspondiente a su constitución.

La toma de los espectros NMR (espectro de resonancia magnética nuclear) procedió en solución de  $CD_3OD$ , coincidiendo las señales indicadas en los ejemplos con la respectiva estructura; la posición de las señales está indicada en valores  $\tau$ .

En el cálculo de los valores de análisis, se ha tenido en cuenta el contenido de agua.

20 En la indicación: "Eficacia en el ensayo con animales", "A" significa que la respectiva penicilina en el ratón con administración subcutánea contra *Pseudomonas aeruginosa* F 41 es más eficaz que la carbenicilina, "B" indica que es más eficaz contra *Klebsiella* 63 que la carbenicilina, "C" indica que es más eficaz contra *Klebsiella* 63 que la cefalotina y "B" que es más eficaz contra *Klebsiella* 63 que la cefalexina.

25

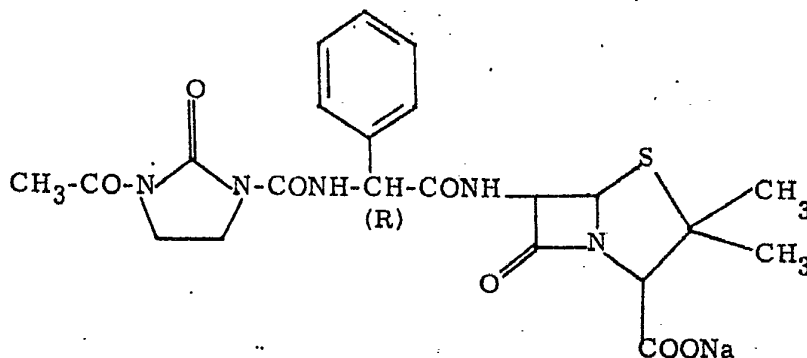


407851

Los valores (U. /ml) indicados para las eficacias contra determinadas bacterias son concentraciones mínimas de inhibición en el ensayo de series de dilución en tubitos después de una incubación durante 24 horas.

Ejemplo 1

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-bencilpenicilina.



17,5 partes en peso de ampicilina se suspendieron en tetrahidrofurano acuoso al 80% (140 partes en volumen) y en la misma se distribuyó gota a gota bajo agitación a 20°C tanta trietilamina (aproximadamente 6,3 partes en volumen) que se formó justamente una solución clara y que el valor pH estaba entre 7,5 y 8,2 (electrodo de gas). Se enfrió hasta 0°C y bajo agitación se agregaron poco a poco en porciones 7,6 partes en volumen de cloruro de 3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il-carbonilo en el transcurso de 30 minutos, manteniéndose por adición simultánea de trietilamina el valor pH entre 7 y 8. Se agitó durante 10 minutos a 0°C y subsiguientemente a la temperatura ambiente hasta que, para el mantenimiento de un valor pH de

407851

- 25 -



1 7 a 8, ya no era necesaria la adición de trietilamina. Ahora se agrega-  
ron 150 partes en volumen de agua y se eliminó ampliamente el tetra-  
hidrofurano a la temperatura ambiente en el evaporador giratorio. La  
solución acuosa que quedó, se agitó una vez con éster acético, subsi-  
5 guientemente se la cubrió con una capa de 250 partes en volumen de  
éster acético nuevo y se acidificó bajo enfriamiento con hielo con áci-  
do clorhídrico diluído hasta un valor pH de 1,5-2,0. Se separó la fase  
orgánica, se lavó dos veces, cada vez con 50 partes en volumen de  
agua y se secó durante una hora sobre  $MgSO_4$  anhidro en el armario  
10 frigorífico. Después de la filtración, se mezcló la solución de la peni-  
cilina con unas 45 partes en volumen de una solución 1-molar de 2-etil-  
hexanoato de sodio en éter conteniendo metanol. Ahora se concentró  
la mezcla en el evaporador giratorio hasta la consistencia oleosa, se  
la disolvió bajo agitación enérgica en la cantidad suficiente de metanol  
15 y bajo agitación fuerte se la instiló rápidamente en 500 partes en volu-  
men de éter que contenía un 10% de metanol. Se dejó sedimentar duran-  
te 30 minutos, del precipitado se decantó la solución, se suspendió es-  
te nuevamente con éter, se recogió por succión y se lavó con éter an-  
hidro. Después del secamiento sobre  $P_2O_5$  en el secadero de vacío, se  
20 obtuvo la sal sodica de la penicilina en forma de una substancia sólida  
blanca.

Rendimiento: 95 %

Contenido de  $\beta$ -lactama: 84 %

Calculado: C 48,3 %, H 4,9 %, N 12,8 %, S 5,8%

25 encontrado: C 48,6 %, H 6,2%, N 11,7 %, S 5,6%



407851

Señales NMR a  $\tau$  = 2,3-2,7 (5 H), 4,3 (1 H), 4,5 (2 H), 5,8 (1 H)  
6,15 (4 H), 7,5 (3 H), 8,4 (3 H) y 8,45 ppm (3 H).

En el electroferógramo, el producto mos-  
tró tan solo una mancha antibióticamente eficaz.

Eficacia en el ensayo con animales: B y C.

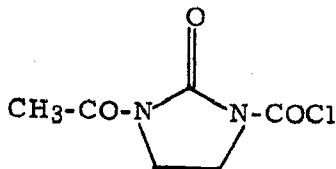
Eficacia contra E. coli 183/58: 3

Eficacia contra Prot. morg.: 6

Eficacia contra Psdm. aerug. Bonn: 25

Eficacia contra Klebs. 63: 25.

B) Cloruro de 3-acetil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:



Se prepara una mezcla de 20 partes en pe-  
so de N-acetil-imidazolidona-2 con 25 partes en peso de trietilamina y  
150 partes en volumen de benceno seco y en la misma se distribuye go-  
ta a gota bajo agitación en el transcurso de 30 minutos a la temperatu-  
ra ambiente 27 partes en peso de trimetilclorosilano. Subsiguientemen-  
te, bajo la exclusión de humedad se calentó durante 18 horas con re-  
flujo; después del enfriamiento se separó por filtración el hidrocioruro  
de trietilamina precipitado (22 partes en volumen = 100%) que se lavó  
cuidadosamente con benceno seco. La solución bencénica así obtenida  
fué mezclada a 5°C con la solución de 17 partes en peso de fosgeno en

407851

- 27 -



1 50 partes en volumen de benceno y fue dejada en reposo durante la noche a 5°C. Subsiguientemente se eliminó el disolvente en vacío y se secó el residuo con la bomba de aceite. Se lo recrystalizó en una mezcla de acetona y pentano.

5 Rendimiento: 81 %. P.f. = 104°C

Calculado: C 37,7 %, H 3,7%, Cl 18,6%, N 14,7%,

encontrado: C 39,3 %, H 4,3%, Cl 17,7%, N 14,7%.

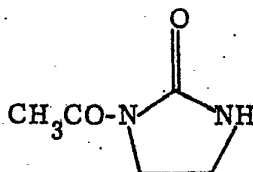
Bandas IR a 1798, 1740, 1690 y 1660 cm<sup>-1</sup>.

Señales NMR a  $\tau$  = 5,65 - 6,3 (4 H) y 7,45 ppm (3 H).

10 Según el espectro NMR, el producto contenía todavía 5 a 10% de N-acetil-imidazolona, lo que, sin embargo, no estorba en la reacción con ampicilina (Ejemplo 1 A).

C) N-acetil-imidazolona-2.

15

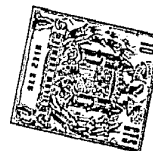


20

En la suspensión de 25,8 partes en peso de imidazolidina-2 en 350 partes en volumen de tetrahidrofurano seco, en el transcurso de 60 minutos a 0°C se instilaron 23,6 partes en peso de cloruro de acetilo en 100 partes en volumen de tetrahidrofurano.

Se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente, subsiguientemente se sopló durante cierto tiempo aire seco por la solución, entonces se eliminó el disolvente en vacío y se recrystalizó el residuo en nitro-

25



1 metano en ebullición.

Rendimiento: 52 %. P. f. = 188°C.

Calculado: C 46,9% H 6,9% N 21,9%

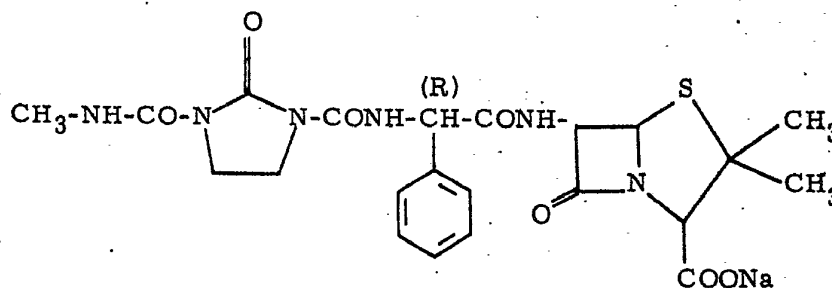
encontrado: C 47,0% H 6,2% N 22,5%

5 Bandas IR a 3230, 1730 y 1640 cm<sup>-1</sup>

Señales NMR a  $\tau$  = 6,2 (2 H), 6,5 (2 H) y 7,6 ppm (3 H).

Ejemplo 2

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[ (3-metilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina:



15 Esta penicilina fué preparada de la mane-

ra descrita en el Ejemplo 1 A, a partir de 6,5 partes en peso de 1-(N-metil-N-trimetil-silil-aminocarbonil)-imidazolidona-2 y de 14 partes en peso de ampicilina.

Rendimiento: 27 %

20 Contenido de  $\beta$ -lactama: 83 %

Calculado: C 46,5 H 4,9 N 14,8 S 5,6

encontrado: C 46,0 H 5,6 N 14,0 S 5,2

Bandas IR a 3330, 1765, 1722, 1672 y 1266 cm<sup>-1</sup>

Señales NMR a  $\tau$  = 2,3-2,8 (5 H), 4,4 (1 H), 4,55 (2 H),

25 5,8 (1 H), 6,25 (4 H), 7,15 (3 H),



1

8,45 (3 H) y 8,5 ppm (3 H).

Eficacia en el ensayo con animales: B, C y D.

Eficacia contra E. coli 183/58: 1,6

Eficacia contra Prot. morg. 932: 1,6

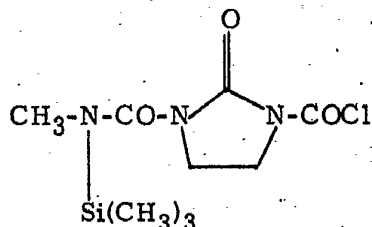
5

Eficacia contra Psdm. aerug. Walter: 25

Eficacia contra Klebsiella 63: 12

B) Cloruro de 3-(N-metil-N-trimetil-silil-aminocarbonil)-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:

10



15

En la suspensión de 7,1 partes en peso

de N-metilaminocarbonil-imidazolidona-2 en 150 partes en volumen de benceno y 12 partes en peso de trietilamina se distribuyeron gota a gota dentro de 30 minutos bajo agitación y exclusión de humedad a la temperatura ambiente 13 partes en peso de trimetilclorosilano y subsiguientemente se calentó la mezcla durante 24 horas con reflujo. Entonces se enfrió, se separó por succión el hidrocloreuro de trietilamina, se lavó con benceno y se mezcló con 5 partes en peso de fosgeno en 20 partes en volumen de benceno. Se dejó en reposo durante la noche en el armario frigorífico, se eliminó el disolvente en vacío y se secó con la bomba de aceite. El residuo fue suspendido en una mezcla por partes

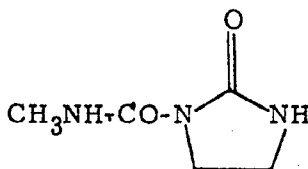
25



1 iguales de benceno y pentano y recogido por filtración a succión, el fil-  
trado fué concentrado por evaporación hasta la sequedad, se lo suspen-  
de en éter seco y se lo vuelve a recoger por filtración a succión. Se  
enfrió el filtrado obtenido en hielo durante aproximadamente una hora,  
5 se vuelve a separar el precipitado por filtración a succión y se concen-  
tró la solución obtenida por evaporación hasta la sequedad. Se secó la  
masa semi-sólida con la bomba de aceite.

Según el espectro NMR, la substancia  
así obtenida constaba de una mezcla (3:1) de 1-metilaminocarbonil-  
10 imidazolidona-2 (Señales NMR a 6,1 y 6,5 y 7,15  $\tau$ ) y de cloruro de  
3-(N-metil-N-trimetilsililamino-carbonil)-imidazolidin-2-on-1-il-  
carbonilo (Señales NMR a 6,0 y 7,0 y 9,7 ppm), la cual puede hacer-  
se reaccionar con ampicilina a formar la correspondiente penicilina  
(Ejemplo 2 A).

15 C) N-metilaminocarbonil)-imidazolidin-2-ona:



20 A la solución de 20 partes en volumen de  
una solución acuosa al 50% de metilamina en 50 partes en volumen de  
tetrahydrofurano, ajustada con ácido clorhídrico concentrado a un va-  
lor pH de 8,5, bajo enfriamiento con hielo se agregaron en porciones  
14,9 partes en peso de N-clorocarbonilimidazolidona-2 y, bajo adición  
25 simultánea de trietilamina se mantuvo un valor pH de 8,5. Subsiguiente-



1 mente se agitó hasta que el valor pH dejó de cambiar durante 15 minutos  
también sin adición de trietilamina. Se ajustó por adición de HCl un va-  
lor pH de 6,5 y se eliminó el tetrahidrofurano en vacío. Se recogió por  
succión, se lavó con un poco de agua helada y se recristalizó en meta-  
5 nol.

Rendimiento: 72 %. P.f. = 198°C

Calculado: C 41,9, H 6,3, N 29,4

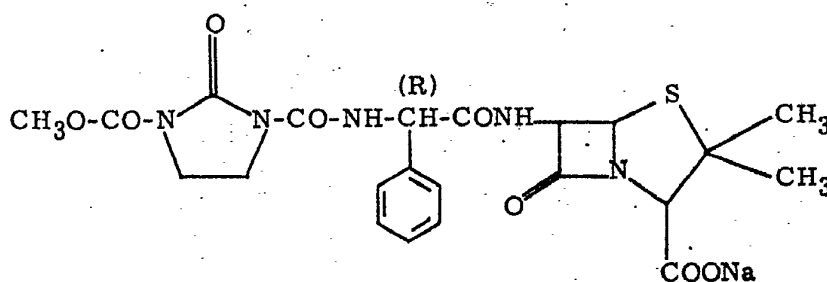
encontrado: C 41,7, H 6,5, N 30,2

Bandas IR a 3220, 1728 y 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

10 Señales NMR a  $\tau$  = 2,0 (1 H), 2,5 (1 H), 6,2 (2 H), 6,6 (2 H)  
y 7,2 ppm (3 H).

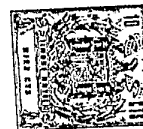
### Ejemplo 3

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-  
carbonilamino]-bencilpenicilina:



Esta penicilina fué preparada de la manera  
descripta en el Ejemplo 1, a partir de 7,8 partes en peso de cloruro de  
3-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo y de 17,5 partes en  
peso de ampicilina.

25 Rendimiento: 97 %.



- 1 Contenido de  $\beta$ -lactama: 87 %
- Calculado: C 48,8, H 4,4, N 12,9, S 5,9  
 encontrado: C 48,6, H 6,7, N 11,0, S 5,5
- Bandas IR a 3300, 1775, 1740, 1667, 1605 y 1262  $\text{cm}^{-1}$ .
- 5 Señales NMR a  $\tau$  = 2,3-2,8 (5 H), 4,4 (1 H), 4,5 (2 H), 5,8 (1 H),  
 6,15 (3 H), 6,0-6,3 (4 H), 8,4 (3 H) y 8,5 ppm (3 H).

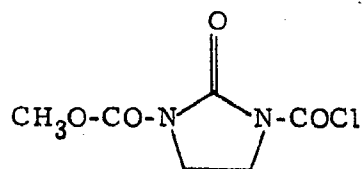
El producto muestra, en el electroferó-  
 gramo, tan solo una mancha antibioticamente eficaz.

Eficacia en el ensayo con animales: B y C.

- 10 Eficacia contra E. coli 183/58: 4
- Eficacia contra Prot. morg. 932: 8
- Eficacia contra Psdm. aerug. Walter: 16
- Eficacia contra Klebsiella K 10: 16

B) Cloruro de 3-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:

15



- 20 Este cloruro de ácido carbámico fué pre-  
 parado en la forma descrita en el Ejemplo 1 B, a partir de 8 partes  
 en peso de N-metoxicarbonil-imidazolidona-2, 9,7 partes en peso de  
 trimetilclorosilano, 9 partes en peso de trietilamina y 6,2 partes en  
 peso de fosgeno.

Rendimiento: 72 %. P.f. = 129°C

- 25 Calculado: C 34,8, H 3,4, Cl 17,2, N 13,6.

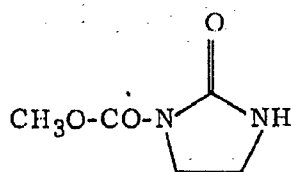


encontrado: C 34,8, H 3,4, Cl 17,1, N 13,6

Bandas IR a 1820, 1737, 1690 y 1260  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales NMR a  $\tau = 5,7-6,3$  (4 H) y 6,1 ppm (3 H).

C) N-metoxicarbonil-imidazolidona-2:



Se introdujeron 14,9 partes en peso de

N-clorocarbonil-imidazolidona-2 en 70 partes en volumen de metanol helado y se agitó la mezcla durante una hora a la temperatura ambiente y subsiguientemente durante una hora a 40-45°C. Después de la eliminación del metanol en exceso, se recristalizó en acetona.

Rendimiento: 55%. P.f. = 185°C

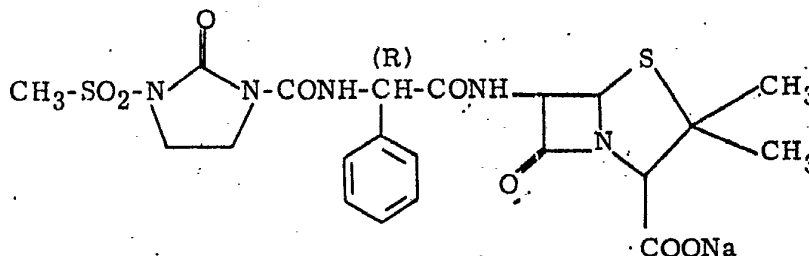
Calculado: C 41,6, H 5,5, N 19,4

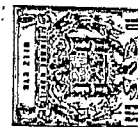
encontrado: C 41,8, H 4,8, N 19,2

Bandas IR a 3320, 1745 y 1670  $\text{cm}^{-1}$

#### Ejemplo 4

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina:





1 Esta penicilina fué preparada en la forma  
descripta en el Ejemplo 1 A, a partir de 5,1 partes en peso de cloruro  
de 3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo y de 9,3 partes en  
peso de ampicilina.

5 Rendimiento: > 90%

Contenido de  $\beta$ -lactama: 81 %

Calculado: C 42,7, H 4,6, N 11,8, S 10,8

encontrado: C 42,7, H 5,4, N 11,6, S 11,4

Bandas IR a 3305, 1760, 1728, 1670, 1605, 1360, y 1174  $\text{cm}^{-1}$

10 Señales NMR a  $\tau$  = 2,3-2,7 (5 H), 4,35 (1 H), 4,5 (2 H), 5,8 (1 H),

5,8-6,2 (4 H), 6,65 (3 H), 8,4 (3 H) y 8,5 ppm (3 H).

Eficacia en el ensayo con animales: A, B, C y D

Eficacia contra E. coli A 261: 32-64

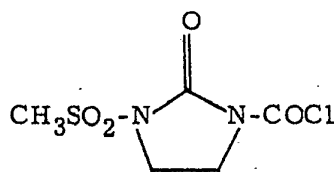
Eficacia contra E. coli 183/58: 1-4

15 Eficacia contra Proteus 1017: 1,6

Eficacia contra Psdm. aerug. Walter: 4-16

Eficacia contra Klebsiella K 10: 4-16.

B) 1-clorocarbonil-3-metilsulfonil-imidazolidona(2):



Se calentaron 16,4 partes en peso de 1-me-  
tilsulfonil-imidazolidona(2) en dioxano durante 3 días a la temperatura  
de ebullición con 27 partes en peso de trimetilclorosilano y 20 partes



1 en peso de trietilamina. Se separó por filtración el hidrocloreto de tri-  
etilamina precipitado, se mezcló el filtrado con 11 partes en peso de  
fosgeno y se dejó la mezcla en reposo durante la noche a la temperatu-  
ra ambiente. Subsiguientemente se evaporó hasta la sequedad y se re-  
5 cristalizó el residuo en acetona en ebullición.

Rendimiento: 70 %. P.f. = 178°C.

Calculado: C 26,5, H 3,1, Cl 15,7, N 12,4, S 14,1

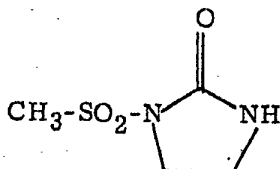
encontrado: C 27,2, H 3,4, Cl 15,3, N 12,0, S 14,1

Señales NMR a  $\tau$  = 5,6-6,2 (4 H) y 6,6 ppm (3 H).

10 Bandas IR a 3010, 1807, 1721, 1360, 1165, 984 y 742  $\text{cm}^{-1}$ .

El mismo producto puede prepararse  
bien también a partir de 1-metilsulfonilimidazolidona (2) y de fosgeno  
en exceso en cloruro de metileno.

C) N-metilsulfonil-imidazolidona-2:



Prescripción 1

20 En una suspensión de 43 partes en peso  
de imidazolidona-2 en 400 partes en volumen de tetrahidrofurano seco  
se instilaron a la temperatura ambiente 63 partes en peso de sulfoclo-  
ruro de metano, se agitó durante una hora a 30-40°C y se calentó en-  
tonces durante una hora con reflujo. Subsiguientemente se eliminó el  
25 disolvente por destilación en vacío y se secó el residuo durante una ho-



1 ra a 60°C con la bomba de aceite. Se recrystalizó el residuo en acetona caliente.

Rendimiento: 25 %. P. f. = 193°C

Calculado: C 29,3, H 4,9, N 17,1, S 19,5

5 encontrado: C 29,0, H 5,0, N 17,2, S 19,6

Bandas IR a 3250, 3115, 1715, 1350 y 1160 cm<sup>-1</sup>

Señales NMR a  $\tau$  = 2,4 (1 H), 6,2 (2 H), 6,5 (2H) y 6,8 ppm (3 H).

### Prescripción 2

10 En una suspensión de 43 partes en peso de imidazolidona-2 en 300 partes en volumen de tetrahidrofurano seco se instilaron en el transcurso de 30 minutos bajo agitación 80 partes en peso de sulfocloruro de metano y subsiguientemente 56 partes en peso de trietilamina, de tal modo que la temperatura interna estaba a 35-40°C. Se agitó todavía durante 2 horas a 45°C, entonces se eliminó 15 el disolvente por succión en vacío, se extrajo el residuo que quedó, dos veces cada vez con 150 partes en volumen de cloroformo y se recrystalizaron en metanol los cristales que quedaron.

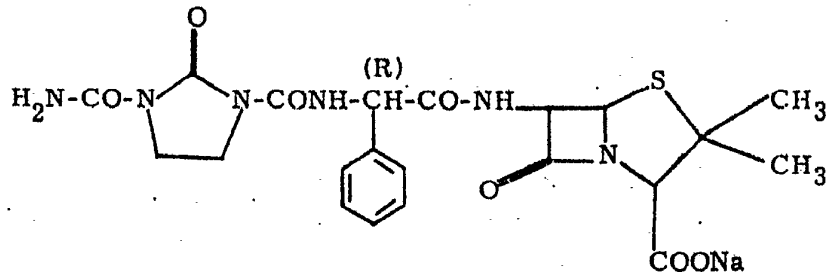
Rendimiento: 49 %. El producto concuerda, en cuanto al punto de fusión y al espectro IR, con la N-metilsulfonilimidazolidona-2 arriba descrita. 20

### Ejemplo 5

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina:

407851

- 37 -



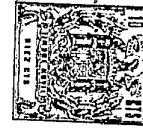
10

15

20

25

Se agitaron 16,2 partes en peso de ampicilina en 170 partes en volumen con 10 partes en peso de trietilamina, y 20 partes en peso de sulfato de sodio anhidro durante 90 minutos a la temperatura ambiente. Subsiguientemente se recogió por succión y se mezcló la solución así obtenida a 0°C con la suspensión de 11 partes en peso de cloruro de 3-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonil en 30 partes en volumen de cloruro de metileno. Se agitó durante una hora a 0°C y durante una hora a la temperatura ambiente, se virtió en 200 partes en volumen de agua, se ajustó el valor pH a 7 y se eliminó el cloruro de metileno en vacío. La solución acuosa así obtenida fué extraída una vez con 100 partes en volumen de éster acético, se la cubrió con una capa de 300 partes en volumen de éster acético nuevo y bajo enfriamiento se ajustó el valor pH a 1,5-2,0 con ácido clorhídrico diluído. El precipitado formado que es soluble en forma relativamente difícil en éster acético y que consta del ácido libre de la penicilina conteniendo algunas impurezas, fué recogido por succión y lavado con agua. Ahora se separó del agua la fase orgánica, se la lavó una vez con agua, se la secó sobre MgSO<sub>4</sub> y, después de la adición de 2-etilhexanoato de sodio, como se ha descrito en el Ejemplo 1 A, se obtuvo



1 la penicilina en forma de su sal sódica.

Rendimiento: 25 %

Contenido de  $\beta$ -lactama: 76 %

Calculado: C 45,5, H 4,7, N 15,2, S 5,8

5 encontrado: C 45,6, H 6,0, N 13,7, S 5,6:

Bandas IR a 3300, 1760, 1725, 1670 y 1275  $\text{cm}^{-1}$

Señales NMR a  $\tau = 2,3-2,8$  (5 H), 4,4 (1 H), 4,5 (2 H), 5,8 (1 H),

6,2 (4 H), 8,4 (3 H) y 8,5 ppm (3 H)

10 El ácido penicilínico libre obtenido con un rendimiento de 37 %, mostró un contenido de  $\beta$ -lactama de 65 % y tenía según análisis y espectros la estructura correcta.

Eficacia en el ensayo con animales: B, C y D.

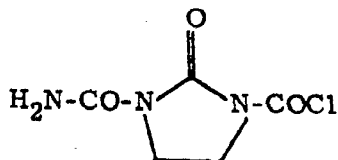
Eficacia contra E. coli 183/58: 4

Eficacia contra Proteus 1017: 4

15 Eficacia contra Psdm. aerug. Walter: 32

Eficacia contra Klebsiella 63: 16

B) Cloruro de 3-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:



25 La mezcla preparada de 7,7 partes en peso de N-aminocarbonil-imidazolidona-2, 16,3 partes en peso de trimetil-clorosilano, 15 partes en peso de trietilamina y 100 partes en volumen de benceno, fué transformada, de la manera descripta en el Ejemplo 2 B,

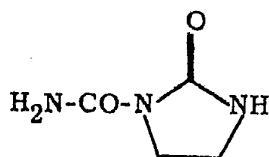


1 primeramente en el compuesto silílico y subsiguientemente con 6 partes en peso de fosgeno en el cloruro de ácido carbámico.

Rendimiento: 11,6 partes en peso.

Bandas IR a 3400, 3300, 2950, 2895, 1795 y 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

5 C) N-aminocarbonil-imidazolidona-2



10 29,7 partes en peso de N-clorocarbonil-imidazolidona-2 se hicieron reaccionar a la temperatura ambiente al valor pH de 8,5 con 20 partes en volumen de una solución acuosa al 25 % de  $\text{NH}_3$  en tetrahidrofurano acuoso al 80 %. Después de la eliminación del tetrahidrofurano en vacío, se recogió por succión el producto precipitado y éste se lavó con un poco de agua helada. Rendimiento, después del secamiento sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  en el secadero: 62 %. P. f. = 200°C.

Calculado: C 37,2, H 5,4, N 32,6

encontrado: C 37,7, H 5,3, N 33,2.

Bandas IR a 3345, 3260, 3200, 1740, 1677 y 1590  $\text{cm}^{-1}$ .

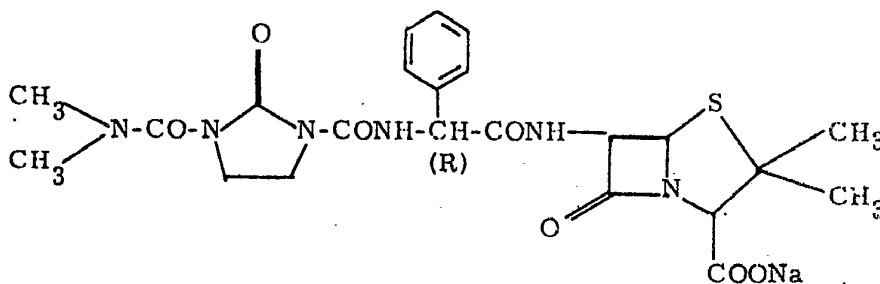
20 Del filtrado evaporado hasta la sequedad de la precipitación principal, por extracción por cocción con varias porciones de acetona, pudo obtenerse todavía un 12 % del producto (P. f. = 199°C, Bandas IR como de la cantidad principal).

#### Ejemplo 6

25 A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-dimetilcarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-



1 carbonilamino]-bencilpenicilina:



Esta penicilina fué preparada de la mane-  
ra descrita en el Ejemplo 1 A, a partir de 7,1 partes en peso de clo-  
10 ruro de 3-dimetil-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo y de  
13 partes en peso de ampilcina.

Rendimiento: 76 %

Contenido de  $\beta$ -lactama: 93 %

Calculado: C 47,9, H 5,1, N 14,6, S 5,5

15 encontrado: C 48,1, H 5,7, N 14,0, S 6,1.

Bandas IR a 3290, 1760, 1722, 1662, 1600 y 1260  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales NMR a  $\tau$  = 2,4-2,75 (5 H), 4,4 (1 H), 4,53 (2 H), 5,8 (1 H),

6,2 (4 H), 7,0 (6 H), 8,43 (3 H) y 8,5 (3 H).

Eficacia en el ensayo con animales: B, C y D

20 Eficacia contra E. coli 183/58: 4

Eficacia contra Proteus 1017: 16

Eficacia contra Psdm. aerug. Walter: 32

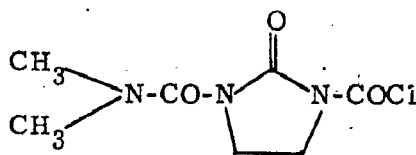
Eficacia contra Klebsiella K 10: 16

B) Cloruro de 3-dimetilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonil:

25

407851

- 41 -



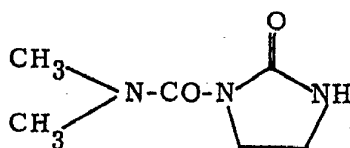
5 Este cloruro de ácido carbámico fué preparado de la manera descripta en el Ejemplo 1 B, a partir de 6 partes en peso de N-dimetilaminocarbonil-imidazolidona-2. Substancia cristalina. Rendimiento: 93 %.

Calculado: C 38,3, H 4,6, Cl 16,2, N 19,1

10 encontrado: C 38,8, H 5,0, Cl 16,4, N 17,3.

Bandas IR a 2930, 1800, 1758, 1720 y 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

C) N-dimetilaminocarbonil-imidazolidona-2.



15 La mezcla de 50 partes en volumen de una solución acuosa al 50% y de 70 partes en volumen de tetrahidrofurano fué ajustada con ácido clorhídrico 5-normal a un valor pH de 8. Bajo agitación y enfriamiento con hielo se agregaron poco a poco 14,9 partes en peso de N-clorocarbonil-imidazolidona y se mantuvo constante el valor pH por adición simultánea de solución de dimetilamina ulterior. Se siguió agitando hasta que el valor pH quedó constante, entonces se eliminó el tetrahidrofurano, se saturó con sal común y se extrajo varias veces con éster acético. Se lavó la solución orgánica con una solución saturada de sal común, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se eliminó el

20

25



1 disolvente por evaporación. Se recrystalizó el residuo en acetona y se  
 secó sobre  $P_2O_5$  en el secadero de vacío.

Rendimiento: 36 %. P. f. = 135°C.

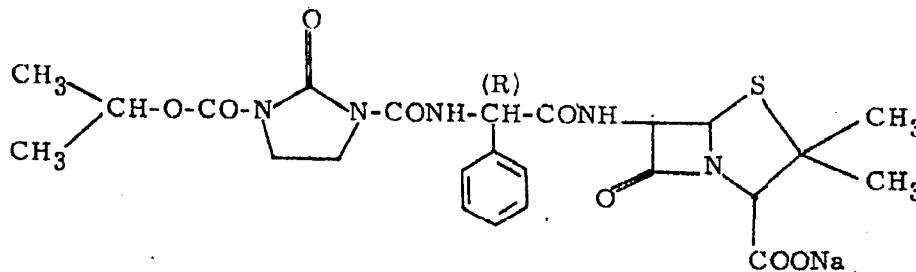
Calculado: C 45,9, H 6,4, N 26,8

5 encontrado: C 45,9, H 6,8, N 27,1.

Bandas IR a 3280, 1740, 1715 y 1660  $cm^{-1}$

### Ejemplo 7

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[3-i-propiloxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-  
 il)-carbonilamino]-bencilpenicilina.



15 Esta penicilina fué preparada de la mane-  
 ra descrita en el Ejemplo 1 A, a partir de 6,3 partes en peso de cloru-  
 ro de 3-(i-propiloxicarbonil)-imidazolidin-2-on-1-carbonilo y de 10,9  
 partes en peso de ampicilina.

Rendimiento: 62 %

20 Contenido de  $\beta$ -lactama: 85 %

Calculado: C 49,1, H 5,1, N 11,9, S 5,5

encontrado: C 49,2, H 6,2, N 11,6, S 5,6.

Bandas IR a 3300, 1765, 1665, 1600, y 1260  $cm^{-1}$ .

Señales NMR a  $\tau$  = 2,3-2,8 (5 H), 4,3 (1 H), 4,5 (2 H),

25 4,5-5,1 (1 H), 5,8 (1 H), 6,1 (4 H), 8,4 (6 H) y



8,6 ppm (6 H).

Eficacia en el ensayo con animales: B, C y D.

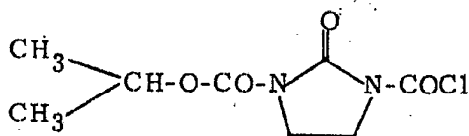
Eficacia contra E. coli 183/58:  $\leq 1$

Eficacia contra Proteus morg. 932: 4.

Eficacia contra Psdm. aerug. Walter: 8

Eficacia contra Klebsiella K 10: 4

B) Cloruro de 3-(i-propiloxicarbonil)-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:



Este cloruro de ácido carbámico fué preparado de la manera descrita en el Ejemplo 1 B, a partir de 11 partes en peso de N-i-propiloxicarbonil-imidazolidona-2, de 13,5 partes en peso de trimetilclorosilano y de 7 partes en peso de fosgeno. Recristalización en acetona/pentano.

Rendimiento: 6,8 partes en peso. P. f. = 98-102°C.

Según el espectro NMR y el análisis, la sustancia constaba de 65 % de producto final y de 35% de material de partida, lo que, sin embargo, en la reacción formadora de penicilina, comprobó no ser molesto.

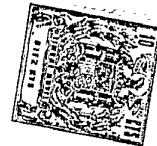
Calculado para 65 % de producto final y 35 % de material de partida:

C 43,7,            H 5,5,            Cl 9,9            N 13,5

C 44,3,            H 5,5,            Cl 10,1,            N 14,5.

Bandas IR a 3220, 1820, 1760, 1740, 1695 y 1685 cm<sup>-1</sup>.

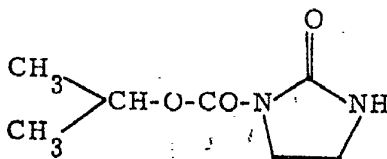
Señales NMR a  $\tau$  = 4,85, 6,1 y 8,6 ppm (producto final)



1 y a  $\tau = 4,9, 6,4$  y  $8,7$  ppm (material de partida).

C) N-(i-propiloxycarbonil)-imidazolidona-2:

5



Se calentaron durante 3 horas a  $50^{\circ}\text{C}$

10

14,9 partes en peso de N-clorocarbonilimidazolidona-2 en 100 partes en volumen de i-propanol y 100 partes en volumen de dioxano. Después de la eliminación del disolvente, se recristalizó en acetona.

Rendimiento: 67%. P.f. =  $86^{\circ}\text{C}$ .

Bandas IR a 3320, 1764 y  $1670\text{ cm}^{-1}$ .

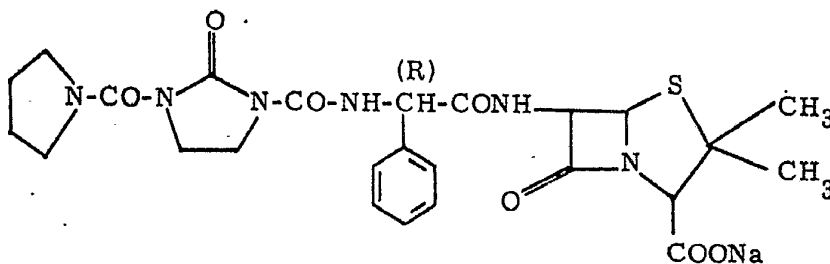
Señales NMR a  $\tau = 5,05$  (1 H), 5,7-6,75 (5 H) y  $8,75$  ppm (6 H).

#### Ejemplo 8

15

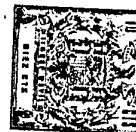
A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-pirrolidil-N-carbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina:

20



25

Esta penicilina fué preparada de la manera descripta en el Ejemplo 1 A, a partir de 8 partes en peso de cloruro de 3-pirrolidil-N-carbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo y de 13,2 partes



1 en peso de ampicilina.

Rendimiento: 82%

Contenido de  $\beta$ -lactama: 95%

Calculado: C 49,2, H 5,3, N 13,8

5 encontrado: C 49,3, H 7,1, N 13,4

Bandas IR a 3290, 1760, 1720, 1655, 1600 y 1250  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales NMR a  $\tau$  = 2,4-2,8 (5 H), 4,4 (1 H), 4,55 (2 H), 5,8 (1 H).

6,2 (4 H), 6,3-6,6 (4 H), 7,9-8,3 (4 H), 8,45 (3 H)

y 8,5 ppm (3 H).

10 Eficacia en el ensayo con animales: A, B y C.

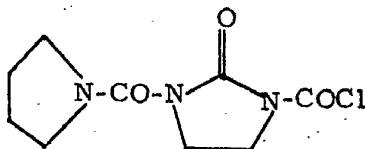
Eficacia contra E. coli 183/58: 4

Eficacia contra Proteus 1017: 32

Eficacia contra Psdm. aerug. Walter: 32

Eficacia contra Klebsiella K 10: 8

15 B) Cloruro de 3-(pirrolidil-N-carbonil)-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:



20 Este cloruro de ácido carbámico es preparado de la manera descrita en el Ejemplo 1 B, a partir de 9,2 partes en peso de N-(pirrolidil-N-carbonil)-imidazolidona-2, de 13,6 partes en peso de trimetilclorosilano y de 5,6 partes en peso de fosgeno. Recristalización en acetona/éter.

25 Rendimiento: la fracción del P.f. = 125°C: 71%

407851



1 2a fracción del P.f. = 120-122°C : 25 %

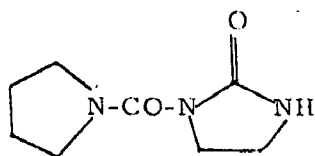
1a. Fracción:

Calculado: C 44,0, H 4,9, Cl 14,5, N 17,1

encontrado: C 44,1, H 5,3, Cl 15,0, N 16,8

5 Bandas IR a 1795, 1755, 1725, y 1660 cm<sup>-1</sup>.

(') N-(pirrolidil-N-carbonil)-imidazolidona-2:



10

Esta sustancia fué preparada de la manera descrita en el Ejemplo 6 C, a partir de N-clorocarbonil-imidazolidona-2 y de pirrolidina.

Rendimiento: 56 %. P.f. = 155°C

15

Calculado: C 52,3 H 7,1, N 22,9

encontrado: C 51,5, H 7,0, N 22,6.

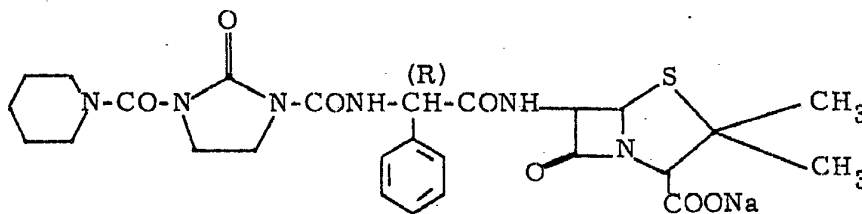
Bandas IR a 3240, 1720, 1698, 1647 y 1620 cm<sup>-1</sup>.

Señales NMR a τ = 6,0-6,8 (8H) y 8,0-8,3 ppm (4 H).

Ejemplo 9

20

A) Sal sódica de D-α-[ (3-piperidil-N-carbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino ]-bencilpenicilina:



25

407851-47 -



1 Esta penicilina fué preparada de la manera  
descripta en el Ejemplo 1 A, a partir de 5,0 partes en peso de cloruro  
de 3-(piperidil-N-carbonil)-imidazolidin-2-on-1-carbonilo y de 7,6 par-  
tes en peso de ampicilina.

5 Rendimiento: 92 %

Contenido de  $\beta$ -lactama: 94 %

Calculado: C 51,0 H 5,4 N 13,7 S 5,2

encontrado: C 50,7 H 6,8 N 13,5 S 5,7

Bandas IR a 3295, 3050, 1765, 1725, 1667, 1608 y 1265  $\text{cm}^{-1}$ .

10 Señales NMR a  $\tau$  = 2,3-2,7 (5 H), 4,3 (1 H), 4,65 (2 H), 5,8 (1 H)

6,2 (4 H), 6,3-6,6 (4 H) y 8,1-8,5 ppm (12 H).

Eficacia en el ensayo con animales: B y C

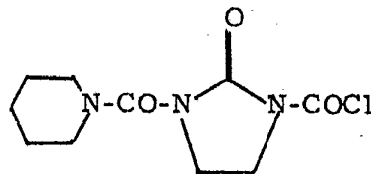
Eficacia contra E. coli 183/58: 4

Eficacia contra Proteus 1071: 32

15 Eficacia contra Psdm. aerug. Walter: 32

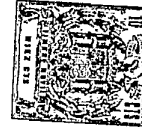
Eficacia contra Klebsiella K 10: 4

B) Cloruro de 3-(piperidil-N-carbonil)-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:



Este cloruro de ácido carbámico fué pre-  
parado de la manera descripta en el Ejemplo 1 B, a partir de 15,7 par-  
tes en peso de N-(piperidil-N-carbonil)-imidazolidona-2, de 21,7 par-  
tes en peso de trimetilclorosilano y de 8,4 partes en peso de fosgeno.

25 Recristalización en acetona/éter.



1 Rendimiento: 1a. fracción del P.f. = 117°C : 27,5 %

2a. fracción del P.f. = 112°C : 49 %

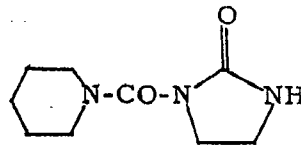
1a. Fracción:

Calculado: C 46,3, H 5,4, Cl 13,7, N 16,2

5 encontrado: C 46,3, H 5,8, Cl 14,6, N 15,8.

Bandas IR a 3060, 1793, 1710, 1659 y 1234 cm<sup>-1</sup>.

C) N-(piperidil-N-carbonil)-imidazolidona-2:



Esta sustancia fué preparada de la manera  
descrita en el Ejemplo 6 C, a partir de N-clorocarbonil-imidazolidona-2  
y de piperidina. Recristalización en nitrometano.

15 Rendimiento: 85 %. P.f. = 187°C.

Calculado: C 54,8, H 7,6, N 21,3

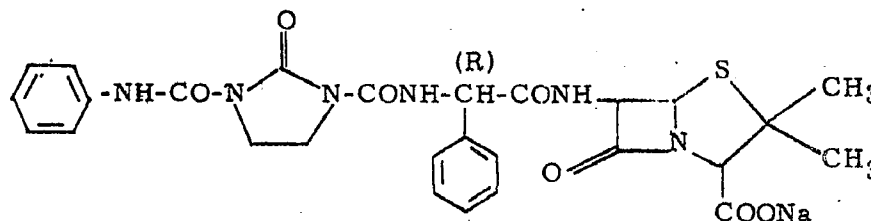
encontrado: C 55,2, H 7,8, N 20,3.

Bandas IR a 3240, 1710, 1675 y 1640 cm<sup>-1</sup>.

Señales NMR a  $\tau$  = 6,0-7,0 (8 H) y 8,0-8,6 ppm (6 H).

20 Ejemplo 10

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-fenilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-  
carbonilamino]-bencilpenicilina:



407851-49 -



1 Esta penicilina fué preparada en la forma  
descripta en el Ejemplo 1 A, a partir de 2,4 partes en peso de cloruro  
de 3-(fenilaminocarbonil)-imidazolidin-2-on-1-carbonilo y de 4,4 par-  
tes en peso de ampicilina.

5 Rendimiento: 54 %

Contenido de  $\beta$ -lactama: 86 %

Calculado: C 50,9, H 4,9, N 13,2, S 5,0

encontrado: C 51,3, H 5,5, N 12,2, S 5,2

Bandas IR a 3390, 3290, 1782, 1720, 1678 y 1598  $\text{cm}^{-1}$ .

10 Señales NMR a  $\tau$  = 2,3-3,0 (10 H), 4,4 (1 H), 4,5 (2 H), 5,8 (1 H)  
6,1 (4 H), 8,4 (3 H) y 8,5 ppm (3 H).

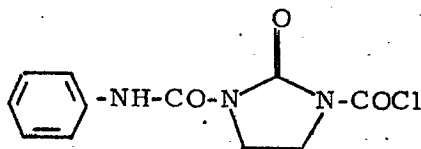
Eficacia en el ensayo con animales: B y C.

Eficacia contra E. coli 183/58: 4

Eficacia contra Proteus morg.: 4

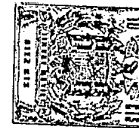
15 Eficacia contra Klebsiella K 10: 8

B) Cloruro de 3-(fenilaminocarbonil)-imidazolidin-2-on-1-carbonilo



20 Este cloruro de ácido carbámico fué prepa-  
rado de la manera descripta en el Ejemplo 1 B, a partir de 15,0 partes  
en peso de N-fenilaminocarbonil-imidazolidona-2, 15,8 partes en peso  
de trimetilclorosilano y 7,2 partes en peso de fosgeno.

25 Recristalización en acetona/pentano.

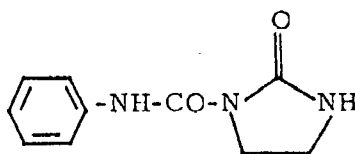


1 Rendimiento: 12 %, P.f. = 198-200°C.

Una precipitación posterior de 8,3 partes en peso era considerablemente más impura.

Bandas IR a 3240, 1785, 1715, 1690 y 1598  $\text{cm}^{-1}$ .

5 C) N-fenilaminocarbonil-imidazolidona-2:



10 Se partió de 10,2 partes en peso de anilina en 120 partes en volumen de tetrahidrofurano acuosa al 80 % a un valor pH de 8 y en esta preparación a la temperatura ambiente bajo agitación se distribuyeron en porciones 14,9 partes en peso de N-clorocarbonil-imidazolidona-2, manteniéndose el valor pH a 7-8 por adición simultánea de trietilamina. Se siguió agitando hasta que el valor pH quedo constante, se agregaron 20 partes por volumen de agua, se eliminó el tetra-

15 hidrofurano en vacío, se ajustó el valor pH a 2,5, y después de un reposo durante una hora en un baño de hielo, se separó por filtración el producto precipitado. Se lo lavó con agua helada y se lo secó sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  en el secadero de vacío.

20 Rendimiento: 91 % . P.f. = 164°C.

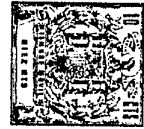
La recristalización en acetona dió, con un rendimiento de 78 %, un producto que fundió también a 164°C.

Calculado: C 58,5, H 5,4, N 20,5

25 encontrado: C 59,0, H 5,4, N 20,7.

4078511

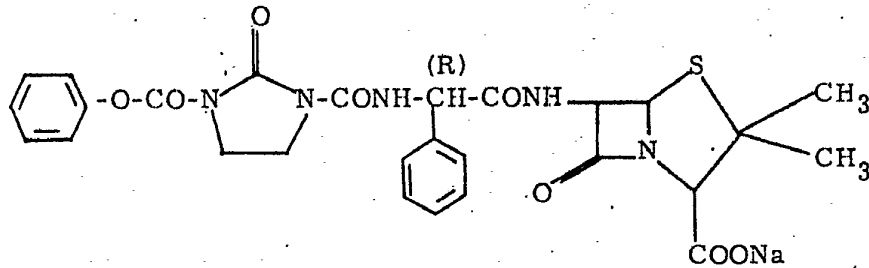
- 51 -



1 Bandas IR a 3275, 3090, 1735, 1715, 1658, 1616 y 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 11

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[ (3-fenoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina:



10 Esta penicilina fué preparada de la manera descripta en el Ejemplo 1 A, a partir de 5 partes en peso de cloruro de 3-fenoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo y de 8,1 partes en peso de ampicilina.

15 Rendimiento: 42 %

Contenido de  $\beta$ -lactama: 88 % (determinado en base al cromatograma de distribución de Craig)

Calculado: C 53,7, H 4,3, N 11,6, S 5,3

encontrado: C 53,5, H 5,8, N 11,1, S 5,4.

20 Bandas IR a 3300, 3050, 1775, 1740 (espalda), 1670, 1600 y 1198  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales NMR a  $\tau$  = 2,3-2,9 (10 H), 4,3 (1 H), 4,5 (2 H), 5,8 (1 H)

6,05 (4 H), 8,4 (3 H) y 8,5 ppm (3 H).

Eficacia en el ensayo con animales: B y C.

25 Eficacia contra E. coli 183/58: <1

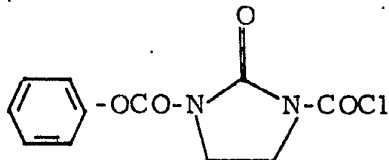


1 Eficacia contra Prot. morg. 932: 8

Eficacia contra Psdm. aerug. Walter: 16

Eficacia contra Klebsiella K 10: 4

B) Cloruro de 3-fenoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:



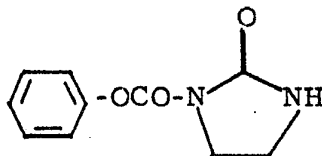
10 Este cloruro de ácido carbámico fué preparado de la manera descripta en el Ejemplo 1 B, a partir de 11 partes en peso de N-fenoxicarbonil-imidazolidona-2, de 11,7 partes en peso de trimetilclorosilano y de 5,3 partes en peso de fosgeno.

Recristalización en acetona/pentano.

Rendimiento: 21 %. P. f. = aprox. 130°C.

15 Bandas IR a 1780, 1758, 1682 y 1594 cm<sup>-1</sup>

C) N-fenoxicarbonil-imidazolidona-2:



25 Se disolvieron 12,7 partes en peso de fenolato de sodio en 120 partes en volumen de tetrahidrofurano al 80 % y se ajustó la solución a un valor pH de 8. Ahora se introdujeron bajo agitación 14,9 partes en peso de N-clorocarbonil-imidazolidona-2, manteniéndose constante el valor pH a 8 por adición simultánea de trietilamina.



1 Se siguió agitando hasta que el valor pH quedó constante también sin adición de trietilamina. Ahora se agregaron 100 partes en volumen de agua, se eliminó el tetrahidrofurano en vacío, con lejía de sosa se ajustó el valor  
5 pH a 10 y se extrajo la solución con éster acético. Se lavó la solución orgánica con agua, se la secó sobre  $MgSO_4$ , se la concentró por evaporación, se la secó durante una hora a  $60^\circ C$  con la bomba de aceite y se recristalizó el residuo en acetona.

Rendimiento: 56 %. P.f. =  $182^\circ C$

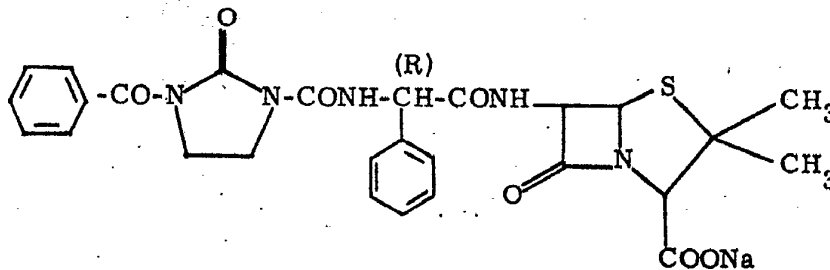
Calculado: C 58,3, H 4,9, N 13,6

10 encontrado: C 58,5, H 5,1, N 13,6.

Bandas IR a 3260, 3110, 3050, 1780-1760, 1695, 1684, 1597 y  
1182  $cm^{-1}$ .

#### Ejemplo 12

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-bencilpenicilina:



20 Esta penicilina fué preparada de la manera descripta en el Ejemplo 1 A, a partir de 5,5 partes en peso de cloruro de 3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo y de 10,1 partes en peso de ampilicina.



1 Rendimiento: 92 %

Contenido: de  $\beta$ -lactama 89%

Calculado: C 49,2, H 5,2, N 10,8, S 4,9

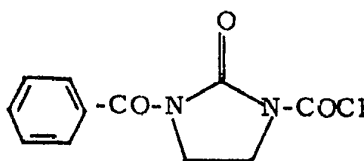
encontrado: C 49,2, H 5,3, N 10,8, S 5,2.

5 Bandas IR a 3220, 3050, 1755, 1725 y 1667  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales NMR a  $\tau$  = 2,2-2,8 (10 H), 4,4 (1 H), 4,55 (2 H), 5,85 (1 H),

6,05 (4 H), 8,4 (3 H) y 8,5 ppm (3 H)

B) Cloruro de 3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:



Este cloruro de ácido carbámico fué preparado en la forma descripta en el Ejemplo 1 B, a partir de 4,8 partes en peso de N-benzoil-imidazolidona-2, de 4,4 partes en peso de trimetilclorosilano y de 2,8 partes en peso de fosgeno.

15 Rendimiento: 100 %. P.f. = 153-154°C.

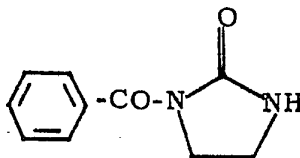
Calculado: C 52,2, H 3,6, Cl 14,0, N 11,1

encontrado: C 51,2, H 4,4, Cl 13,2, N 11,1.

20 Bandas IR a 3060, 1768, 1725 y 1672  $\text{cm}^{-1}$ .

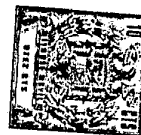
Señales NMR a  $\tau$  = 2,5 (5 H) y 6,0 ppm (4 H).

C) N-benzoil-imidazolidona-2:



407851

- 55 -



1 Se mezclaron 8,6 partes en peso de imi-  
dazolidona-2 en 100 partes en volumen de tetrahidrofurano seco en el  
transcurso de 15 minutos a 5-10°C con 15,5 partes en peso de cloruro de  
benzoilo en 30 partes en volumen de tetrahidrofurano y subsiguientemen-  
5 te se agitó la mezcla durante 3 horas a 10°C. Se eliminó el disolvente,  
se agita el residuo con una mezcla de cloroformo y de una solución acuo-  
sa de NaHCO<sub>3</sub> durante 15 minutos, se separó el cloroformo, se extrajo  
el agua otra vez con cloroformo, se lavaron las fases orgánicas reuni-  
das con agua, se las secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se las concentraron por  
10 evaporación. Se recristalizó el residuo en éster acético/éter.

Rendimiento: 30 %. P.f. = 169-170°C.

Calculado: C 63,2, H 5,3, N 14,8,

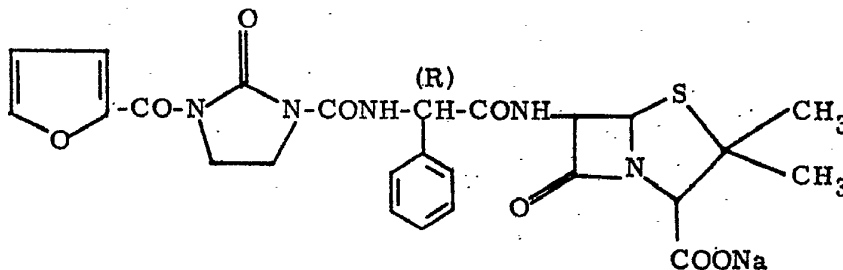
encontrado: C 63,0, H 5,3, N 14,8.

Bandas IR a 3190, 3110, 1742, 1718 y 1655 cm<sup>-1</sup>.

15 Señales NMR a  $\tau$  = 2,2-2,9 (5 H), 3,9 (1 H), 6,0 (2 H) y 6,6 ppm (2 H)

### Ejemplo 13

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonil-  
amino]-bencilpenicilina:



20

25



1

Esta penicilina fué preparada en la forma descripta en el Ejemplo 1 A, a partir de 6,0 partes en peso de cloruro de 3-furoil-(2)-imidazolidin-2-on-1-carbonilo y de 12,1 partes en peso de ampicilina.

5

Rendimiento: 90 %

Contenido de  $\beta$ -lactama: 97 %

Calculado: C 50,0, H 4,4, N 11,6, S 5,3

encontrado: C 49,9, H 4,9, N 11,1, S 6,1.

Bandas IR a 3300, 1770 (espalda), 1740, 1670, 1605 y 1260  $\text{cm}^{-1}$ ,

10

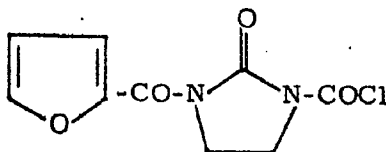
Señales NMR a  $\tau$  = 2,2 (1 H), 2,3-2,8 (6 H), 3,4 (1 H), 4,35 (1 H),

4,55 (2 H), 5,8 (1 H), 6,1 (4 H), 8,45 (3 H) y

8,5 ppm (3 H).

B) Cloruro de 3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:

15



20

Este cloruro de ácido carbámico fué preparado de la manera descripta en el Ejemplo 1 B, a partir de 9 partes en peso de N-furoil(2)-imidazolidona-2, de 8,7 partes en peso de trimetilclorosilano y de 6,0 partes en peso de fosgeno.

Recristalización en benceno.

Rendimiento: 55 %. P.f. = 119°C.

Calculado: C 44,5, H 2,9, Cl 14,6, N 11,5

25

encontrado: C 45,0, H 3,6, Cl 13,4, N 11,5.

407851

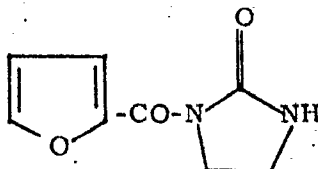
- 57 -



1 Bandas IR a 3150, 3100, 1800, 1745, 1715, 1650, 1620 y 1255  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales NMR a  $\tau$  = 2,3 (1 H), 2,5 (1 H), 3,4 (1 H), y 5,9 ppm (4 H).

C) N-furoil(2)-imidazolidona-2:



Esta sustancia fué preparada de la manera  
 10 descripta en el Ejemplo 12 C, a partir de imidazolona-2 y de cloruro de  
 ácido furano- $\alpha$ -carboxílico, pero no se siguió agitando a 10°C, sino du-  
 rante 3 horas a 30-40°C. Recristalización en nitrometano.

Rendimiento: 53 %. P.f. = 144-146°C

Calculado: C 53,2, H 4,5 N 15,6

15 encontrado: C 51,2 H 4,5 N 15,3.

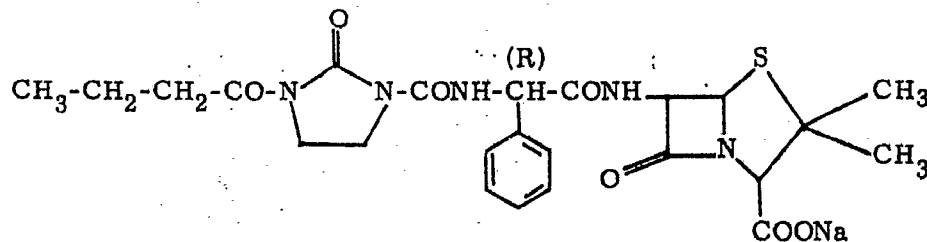
Bandas IR a 3245, 3120, 1740, 1622, 1560, 1257 y 1240  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales NMR a  $\tau$  = 2,25 (1 H), 2,6 (1 H), 3,35 (1 H), 6,0 (2 H) y

6,4 ppm (2 H).

#### Ejemplo 14

20 A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-n-butiril-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-  
 amino]-bencilpenicilina:





1

Esta penicilina fué preparada en la forma descrita en el Ejemplo 1 A, a partir de 6,0 partes en peso de cloruro de 3-n-butiril-imidazolidin-2-on-1-carbonilo y de 11,3 partes en peso de ampicilina.

5

Rendimiento: 100 %.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 93,5 %.

Calculado: C 50,5 H 5,3 N 12,2 S 5,6

encontrado: C 50,1 H 6,0 N 11,8 S 6,7.

Bandas IR a 3310, 3055, 1760, 1730, 1680, 1603, 1265 y 1230  $\text{cm}^{-1}$

10

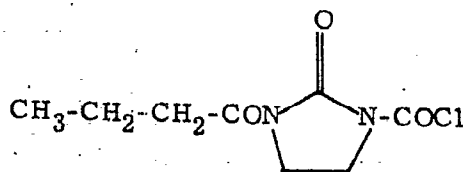
Señales NMR a  $\tau$  = 2,3-2,8 (5 H), 4,4 (1 H), 4,5 (2 H), 5,8 (1 H),

6,25 (4 H), 7,1 (2 H), 8,2 (2 H), 8,4 (3 H),

8,5 (3 H), y 9,0 ppm (3 H).

B) Cloruro de 3-n-butiril-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:

15



Este cloruro de ácido carbámico fué pre-

parado de la manera descrita en el Ejemplo 1 B, a partir de 10,0 par-

20

tes en peso de N-n-butiril-imidazolidona-2, de 11,4 partes en peso de

trimetilclorosilano y de 7,0 partes en peso de fosgeno. Se recristalizó

dos veces en acetona/pentano.

Rendimiento: 65 %. P.f. = 103°C.

Calculado: C 40,2 H 4,4 Cl 14,9 N 11,8

25

encontrado: C 40,2 H 4,8 Cl 14,7 N 11,7.

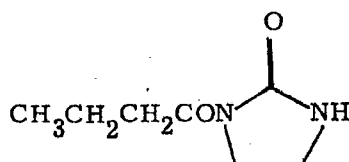
407851

- 59 -



1 Bandas IR a 3060, 1792, 1722, 1686 y 1220  $\text{cm}^{-1}$   
 Señales NMR a  $\tau$  = 6,0 (4 H), 7,1 (2 H), 8,4 (2 H) y 9,0 ppm (3 H).  
 C) N-n-butiril-imidazolidona-2:

5



10

Esta sustancia fué preparada de la manera  
 descripta en el Ejemplo 12 C, a partir de imidazolidona-2 y de cloruro  
 de n-butirilo, pero no se siguió agitando a 10°C, sino durante una hora  
 a la temperatura ambiente y durante una hora a 50°C. Se recristalizó  
 dos veces en metanol.

Rendimiento: 36 %. P. f. = 96°C.

Calculado: C 53,9 H 7,7 N 18,0

encontrado: C 53,5 H 7,6 N 18,3.

15

Bandas IR a 3200, 3120, 1740, 1662 y 1262  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales NMR a  $\tau$  = 6,15 (2 H), 6,5 (2 H), 7,2 (2 H), 8,4 (2 H) y  
 9,1 ppm (3 H).

#### Ejemplo 15

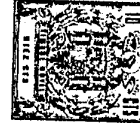
20

Si en la forma descripta en el Ejemplo 1 A,  
 se hacen reaccionar 0,05 moles de  
 cloruro de 3-acetil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo,  
 cloruro de 3-metilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo,  
 cloruro de 3-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo,  
 cloruro de 3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo,

25



1 cloruro de 3-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo,  
cloruro de 3-fenoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo,  
cloruro de 3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-carbonilo o de  
cloruro de 3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo  
5 cada vez con 0,05 moles de  
 $\alpha$ -amino-p-metilbencilpenicilina,  
 $\alpha$ -amino-p-metoxi-bencilpenicilina,  
 $\alpha$ -amino-p-metiltio-bencilpenicilina,  
 $\alpha$ -amino-p-hidroxi-bencilpenicilina,  
10  $\alpha$ -amino-p-cloro-bencilpenicilina,  
 $\alpha$ -amino-p-nitro-bencilpenicilina,  
 $\alpha$ -amino- $\alpha$ -tienil(2)-metilpenicilina o de  
 $\alpha$ -amino- $\alpha$ -tienil(3)-metilpenicilina  
se obtienen las siguientes penicilinas en forma de sus sales sódicas:  
15  $\alpha$ - $\left[ (3\text{-acetil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-metilbencil-  
penicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-acetil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-metoxibencil-  
penicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-acetil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-metiltiobencil-  
20 penicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-acetil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-hidroxibencil-  
penicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-acetil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-clorobencil-  
penicilina,  
25  $\alpha$ - $\left[ (3\text{-acetil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-nitrobencil-



- 1 penicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-acetil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ - $\alpha$ -tienil(2)-metilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-acetil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ - $\alpha$ -tienil(3)-metilpenicilina,
- 5  $\alpha$ - $\left[ (3\text{-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-metoxibencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-metiltiobencilpenicilina,
- 10  $\alpha$ - $\left[ (3\text{-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-hidroxibencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-clorobencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-nitrobencilpenicilina,
- 15  $\alpha$ - $\left[ (3\text{-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ - $\alpha$ -tienil(2)-metilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ - $\alpha$ -tienil(3)-metilpenicilina,
- 20  $\alpha$ - $\left[ (3\text{-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-metibencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-metoxibencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-metiltiobencilpenicilina,
- 25

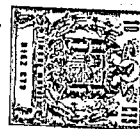


- 1  $\alpha$ -[3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-hidroxi-bencilpenicilina,
- $\alpha$ -[3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-cloro-bencilpenicilina,
- 5  $\alpha$ -[3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-nitro-bencilpenicilina,
- $\alpha$ -[3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- $\alpha$ -tienil(2)-metilpenicilina,
- $\alpha$ -[3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- $\alpha$ -tienil(3)-metilpenicilina,
- 10  $\alpha$ -[3-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-metil-bencilpenicilina,
- $\alpha$ -[3-metilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-metoxibencilpenicilina,
- 15  $\alpha$ -[3-metilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-metiltiobencilpenicilina,
- $\alpha$ -[3-metilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-hidroxibencilpenicilina,
- $\alpha$ -[3-metilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-clorobencilpenicilina,
- 20  $\alpha$ -[3-metilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-nitrobencilpenicilina,
- $\alpha$ -[3-metilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- $\alpha$ -tienil(2)-bencilpenicilina,
- 25  $\alpha$ -[3-metilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- $\alpha$ -

407851 - 63 -



- 1 tienil(3)-bencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-metil-  
bencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-meto-  
5 xibencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-metil-  
tiobencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-hidro-  
xibencilpenicilina,  
10  $\alpha$ - $\left[ (3\text{-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-cloro-  
bencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-nitro-  
bencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ - $\alpha$ -tienil  
15 (2)-metilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ - $\alpha$ -tienil  
(3)-metilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-fenoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-meto-  
xibencilpenicilina,  
20  $\alpha$ - $\left[ (3\text{-fenoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-metil-  
tiobencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-fenoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-hidro-  
xibencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-fenoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-cloro-  
25 bencilpenicilina,



- 1  $\alpha$ -[ (3-fenoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-nitro-  
bencilpenicilina
- $\alpha$ -[ (3-fenoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- $\alpha$ -tienil  
(2)-metilpenicilina,
- 5  $\alpha$ -[ (3-fenoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- $\alpha$ -tienil  
(3)-metilpenicilina,
- $\alpha$ -[ (3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-metilbencil-  
penicilina,
- $\alpha$ -[ (3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-metoxi-  
10 bencilpenicilina,
- $\alpha$ -[ (3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-metiltio-  
bencilpenicilina,
- $\alpha$ -[ (3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-hidroxi-  
bencilpenicilina,
- 15  $\alpha$ -[ (3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-clorobencil-  
penicilina,
- $\alpha$ -[ (3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-nitrobencil-  
penicilina,
- $\alpha$ -[ (3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- $\alpha$ -tienil(2)-  
20 metilpenicilina,
- $\alpha$ -[ (3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- $\alpha$ -tienil(3)-  
metilpenicilina,
- $\alpha$ -[ (3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-metil-  
bencilpenicilina,
- 25  $\alpha$ -[ (3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-metoxi-

407851 - 65 -



- 1 bencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-etil-sulfonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-metiltio-  
bencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-etil-sulfonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-hidroxi-  
5 bencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-etil-sulfonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-cloro-  
bencilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-etil-sulfonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ -p-nitro-  
bencilpenicilina,  
10  $\alpha$ - $\left[ (3\text{-etil-sulfonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ - $\alpha$ -tienil(2)-  
metilpenicilina,  
 $\alpha$ - $\left[ (3\text{-etil-sulfonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino} \right]$ - $\alpha$ -tienil(3)-  
metilpenicilina, respectivamente.

Ejemplo 16

- 15 Si de la manera descrita en el Ejemplo  
1 A, se hacen reaccionar cada vez 0,05 moles de  
1-clorocarbonil-1,3-dimetil-3-acetil-úrea,  
1-clorocarbonil-1,3-dimetil-3-metilsulfonil-úrea,  
1-clorocarbonil-1,3-dimetil-3-metoxisulfonil-úrea,  
20 cloruro de ácido N-(isotiazolidin-1,1-dioxido-2-il-carbonil)-N-metil-  
carbámico,  
1-clorocarbonil-3-p-metoxibenzoil-imidazolidona(2),  
1-clorocarbonil-3-metilsulfonil-4-metil-imidazolidona(2),  
1-clorocarbonil-3-metilsulfonil-5-metil-imidazolidona(2),  
25 1-clorocarbonil-1-metil-3-metilsulfonil-úrea,



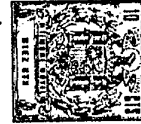
- 1 4,4-dióxido de 1-clorocarbonil-1,3-diaza-4-tia-ciclohexan-2-ona, o  
4,4-dióxido de 1-clorocarbonil-4-tia-imidazolidin-2-ona,  
cada vez con 0,05 moles de ampicilina, se obtienen las siguientes penicilinas en forma de sus sales sódicas:
- 5 D- $\alpha$ -(5-acetil-3,5-dimetil-biureido)-bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -(5-metilsulfonil-3,5-dimetil-biureido)-bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -(5-metoxicarbonil-3,5-dimetil-biureido)-bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -[3-(isotiazolidin-1,1-dioxido-2-il-carbnil)-3-metilureido]-bencilpenicilina,
- 10 D- $\alpha$ -[3-(p-metoxibenzoil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -[3-(3-metilsulfonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -[3-(3-metilsulfonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,
- 15 D- $\alpha$ -(3-metil-5-metilsulfonil-biureido)-bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -(1,3-diaza-4-tia-ciclohexan-2-on-4,4-dioxido-1-il-carbonilamino)-bencilpenicilina, o  
D- $\alpha$ -(4-tia-imidazolidin-2-on-4,4-dioxido-1-il-carbonilamino)-bencilpenicilina, respectivamente.
- 20

#### Ejemplo 17

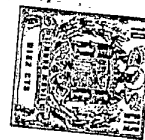
- Si de la manera descrita en el Ejemplo 1 A,  
se hacen reaccionar cada vez 0,05 moles de  
isocianato de N-benzoil-N-metil-carbamoilo,  
25 isocianato de N-benzoil-N-metil-carbamoilo,

407851

- 67 -



- 1 isocianato de N-acetil-N-metil-carbamoilo,  
isotiocianato de N-acetil-N-metil-carbamoilo,  
isocianato de imidazolidon(2)-1-il-carbonilo,  
isotiocianato de imidazolidon(2)-1-il-carbonilo,  
5 isocianato de pirrolidon(2)-1-il-carbonilo,  
isotiocianato de pirrolidon(2)-1-il-carbonilo,  
isocianato de 1,3,3-trimetil-ureido-1-carbonilo,  
isotiocianato de 1,3,3-trimetil-ureido-1-carbonilo,  
isocianato de N-metilsulfonil-N-metil-carbamoilo,  
10 isotiocianato de N-metilsulfonil-N-metil-carbamoilo,  
isocianato de 1,3-dimetilureido-1-carbonilo,  
isotiocianato de 1,3-dimetilureido-1-carbonilo,  
isocianato de N-furoil(2)-N-metilcarbamoilo,  
isotiocianato de N-furoil(2)-N-metilcarbamoilo,  
15 isocianato de isotiazolidin-1,1-dioxido-2-il-carbonilo. o  
isotiocianato de isotiazolidin-1,1-dioxido-2-il-carbonilo  
cada vez con 0,05 moles de ampicilina, se obtienen las siguientes peni-  
cilinas en forma de sus sales sódicas:  
D- $\alpha$ -(5-benzoil-5-metil-biureido)-bencilpenicilina,  
20 D- $\alpha$ -(5-benzoil-5-metil-2-tio-biureido)-bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -(5-acetil-5-metil-biureido)-bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -(5-acetil-5-metil-2-tio-biureido)-bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -[3-(imidazolidin-2-on-1-il-carbonil)-ureido]-bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -[3-(imidazolidin-2-on-1-il-carbonil)-tioureido]-bencilpenicilina,  
25 D- $\alpha$ -[3-(pirrolidin-2-on-1-il-carbonil)-ureido]-bencilpenicilina,

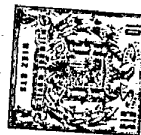


- 1 D- $\alpha$ -[3-(pirrolidin-2-on-1-il-carbonil)-tioureido]-bencilpenicilina,  
 D- $\alpha$ -[5-dimetilaminocarbonil-5-metil-biureido]-bencilpenicilina,  
 D- $\alpha$ -[5-dimetilaminocarbonil-5-metil-2-tio-biureido]-bencilpenicilina,  
 D- $\alpha$ -(5-metilsulfonil-5-metil-biureido)-bencilpenicilina,  
 5 D- $\alpha$ -(5-metilsulfonil-5-metil-2-tio-biureido)-bencilpenicilina,  
 D- $\alpha$ -(5-metilaminocarbonil-5-metil-biureido)-bencilpenicilina,  
 D- $\alpha$ -(5-metilaminocarbonil-5-metil-2-tio-biureido)-bencilpenicilina,  
 D- $\alpha$ -(5-furoil(2)-5-metil-biureido)-bencilpenicilina,  
 D- $\alpha$ -(5-furoil(2)-5-metil-2-tio-biureido)-bencilpenicilina  
 10 D- $\alpha$ -[3-(isotiazolidin-1,1-dioxido-2-il-carbonil)-ureido]-bencilpenicilina y  
 D- $\alpha$ -[3-(isotiazolidin-1,1-dioxido-2-il-carbonil)-tioureido]-bencilpenicilina,  
 respectivamente.

#### Ejemplo 18

Si de la manera descrita en el Ejemplo

- 15 1 A, se hacen reaccionar cada vez 0,05 moles de  
 1-clorocarbonil-3-propionil-imidazolidona (2),  
 1-clorocarbonil-3-acetil-4-metil-imidazolidona (2),  
 1-clorocarbonil-3-acetil-5-metil-imidazolidona (2),  
 1-clorocarbonil-3-acetil-1,3-diaza-ciclohexanona (2),  
 20 1-clorocarbonil-3-n-propilsulfonil-imidazolidona (2),  
 1-clorocarbonil-3-etilsulfonil-4-metil-imidazolidona (2),  
 1-clorocarbonil-3-etilsulfonil-5-metil-imidazolidona (2),  
 1-clorocarbonil-3-etilsulfonil-1,3-diaza-ciclohexanona (2),  
 1-clorocarbonil-3-metilsulfonil-1,3-diaza-ciclohexanona (2),  
 25 1-clorocarbonil-3-n-propilsulfonil-1,3-diaza-ciclohexanona (2),



- 1-clorocarbonil-3-i-propilsulfonil-1,3-diaza-ciclohexanona (2),  
1-clorocarbonil-3-i-propilsulfonil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-i-propilsulfonil-4-metil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-i-propilsulfonil-5-metil-imidazolidona (2),  
5 1-clorocarbonil-3-n-propilsulfonil-4-metil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-n-propilsulfonil-5-metil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-fenilsulfonil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-p-metilfenilsulfonil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-ciclohexilsulfonil-imidazolidona (2),  
10 1-clorocarbonil-3-tienil(2)-sulfonil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-formil-4-metil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-formil-5-metil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-formil-1,3-diaza-ciclohexanona (2),  
1-clorocarbonil-3-metilaminocarbonil-4-metil-imidazolidona (2),  
15 1-clorocarbonil-3-metilaminocarbonil-5-metil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-metilaminocarbonil-1,3-diaza-ciclohexanona (2),  
1-clorocarbonil-3-metoxicarbonil-4-metil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-metoxicarbonil-5-metil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-metoxicarbonil-1,3-diaza-ciclohexanona (2),  
20 1-clorocarbonil-3-i-propiloxicarbonil-4-metil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-i-propiloxicarbonil-5-metil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-i-propiloxicarbonil-1,3-diaza-ciclohexanona (2),  
1-clorocarbonil-3-metilsulfonil-4,5-dimetil-imidazolidona (2),  
1-clorocarbonil-3-metilsulfonil-4,4-dimetil-imidazolidona (2) o  
25 1-clorocarbonil-3-metilsulfonil-5,5-dimetil-imidazolidona (2)



1 con cada 0,05 moles de ampicilina, se obtienen las siguientes penicilinas  
en forma de sus sales sódicas:

D- $\alpha$ -[ (3-propionil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino ]-bencilpenicilina,

5 D- $\alpha$ -[ (3-acetil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino ]-bencilpenicilina,

D- $\alpha$ -[ (3-acetil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino ]-bencilpenicilina,

10 D- $\alpha$ -[ (3-acetil-1,3-diaza-ciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino ]-bencilpenicilina,

D- $\alpha$ -[ (3-n-propilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino ]-bencilpenicilina,

D- $\alpha$ -[ (3-etilsulfonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino ]-bencilpenicilina,

15 D- $\alpha$ -[ (3-etilsulfonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino ]-bencilpenicilina,

D- $\alpha$ -[ (3-etilsulfonil-1,3-diaza-ciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino ]-bencilpenicilina,

20 D- $\alpha$ -[ (3-metilsulfonil-1,3-diaza-ciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino ]-bencilpenicilina,

D- $\alpha$ -[ (3-n-propilsulfonil-1,3-diaza-ciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino ]-bencilpenicilina,

D- $\alpha$ -[ (3-i-propilsulfonil-1,3-diaza-ciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino ]-bencilpenicilina,

25 D- $\alpha$ -[ (3-i-propilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino ]-bencil-



- 1 penicilina,  
D- $\alpha$ -[(3-i-propilsulfonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -[(3-i-propilsulfonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
5 bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -[(3-n-propilsulfonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -[(3-n-propilsulfonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
bencilpenicilina,  
10 D- $\alpha$ -[(3-fenilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencil-  
penicilina,  
D- $\alpha$ -[(3-p-metilfenilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -[(3-ciclohexilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
15 bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -[(3-tienil(2)-sulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -[(3-formil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
bencilpenicilina,  
20 D- $\alpha$ -[(3-formil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -[(3-formil-1,3-diaza-ciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
bencilpenicilina,  
D- $\alpha$ -[(3-metilaminocarbonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-  
25 amino]-bencilpenicilina,



1 D- $\alpha$ -[ (3-metilaminocarbonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-  
amino]-bencilpenicilina,

D- $\alpha$ -[ (3-metilaminocarbonil-1,3-diaza-ciclohexan-2-on-1-il)-carbonil-  
amino]-bencilpenicilina,

5 D- $\alpha$ -[ (3-metoxicarbonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
bencilpenicilina,

D- $\alpha$ -[ (3-metoxicarbonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
bencilpenicilina,

D- $\alpha$ -[ (3-metoxicarbonil-1,3-diaza-ciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
10 bencilpenicilina,

D- $\alpha$ -[ (3-i-propiloxicarbonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-  
amino]-bencilpenicilina,

D- $\alpha$ -[ (3-i-propiloxicarbonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-  
amino]-bencilpenicilina,

15 D- $\alpha$ -[ (3-i-propiloxicarbonil-1,3-diaza-ciclohexan-2-on-1-il)-carbonil-  
amino]-bencilpenicilina,

D- $\alpha$ -[ (3-metilsulfonil-4,5-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-  
amino]-bencilpenicilina,

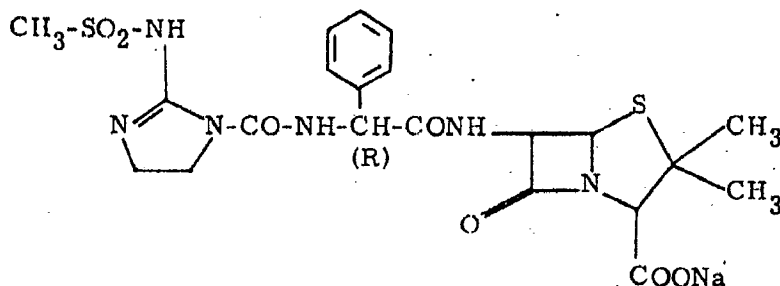
D- $\alpha$ -[ (3-metilsulfonil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-  
20 amino]-bencilpenicilina,

D- $\alpha$ -[ (3-metilsulfonil-5,5-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-  
amino]-bencilpenicilina, respectivamente.

Ejemplo 19

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[ (2-metilsulfonilamino-imidazolin (2)-1-il)-  
25 carbonilamino]-bencilpenicilina:

407851 - 73 -



Esta penicilina fué preparada de la manera  
descripta en el Ejemplo 1 A, a partir de 4,8 partes en peso de 1-cloro-  
carbonil-2-metilsulfonilamino-4,5-dihidroimidazol y de 9 partes en pe-  
so de ampilina.

Rendimiento: 38 %.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 96 %

Bandas IR a 3060, 1764, 1670, 1605 y 1130  $\text{cm}^{-1}$

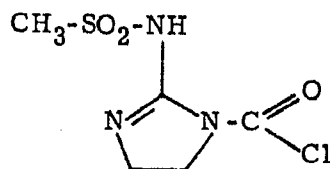
Señales NMR a  $\tau$  = 2,3-2,9 (5 H), 4,45 (1 H), 4,55 (2 H), 5,8 (1 H)

5,9-6,5 (4 H), 6,95 (3 H), 8,4 (3 H) y 8,5 ppm (3 H).

Eficacia contra E. coli C 165: 8

Eficacia contra Prot. vulg. 1017: 16

B) 1-clorocarbonil-2-metilsulfonilamino-4,5-dihidroimidazol:



8,2 partes en peso de 2-(N-metilsulfonil-  
imino)-imidazolina se hicieron reaccionar en dioxano anhidro a 60-70°C

25

407851

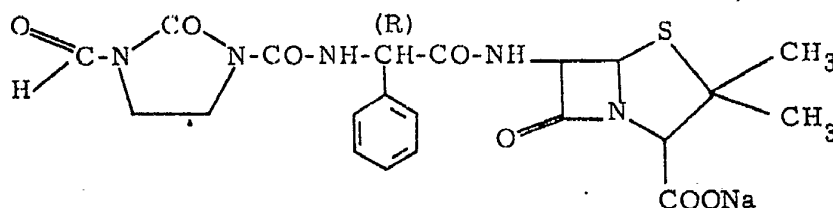
- 74 -



1 con 8,0 partes en peso de fosgeno. Por la reacción con ampicilina, el  
producto obtenido dió la penicilina de la estructura esperada.

Ejemplo 20

5 Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
bencilpenicilina:



Se suspendió la D- $\alpha$ -aminobencilpenicilina  
(5,7 partes en peso) en tetrahidrofurano (60 partes en volumen) y en la  
suspensión se instiló entonces bajo agitación a 20°C tanta trietilamina  
que se formó justamente una solución clara y que el valor pH de la mez-  
15 cla estaba entre 7,5 y 8,2 (electrodo de gas). Entonces se enfrió hasta  
0°C y se instiló la solución de cloruro de 3-formil-imidazolidin-2-on-  
1-carbonilo (2,2 partes en peso) en tetrahidrofurano (20 partes en volu-  
men), manteniéndose el valor pH de la mezcla a 7,5-8,0 por adición  
de la cantidad correspondiente de trietilamina. Se siguió agitando duran-  
20 te 30 minutos a 0°C. Entonces no hacía falta agregar más trietilamina  
para el mantenimiento del valor pH de 7,5 a 8,0. Después de la adición  
de agua (60 partes en volumen), se ajustó el valor pH con ácido clor-  
hídrico diluido a 6,5 y se eliminó ampliamente el tetrahidrofurano en  
el evaporador giratorio. La solución acuosa que quedó, fué agitada una  
25 vez con éter (el extracto etéreo fué desechado); subsiguientemente se

407851

- 75 -



1 cubrió la solución con una capa de una mezcla por volúmenes iguales de  
éter y de éster etílico de ácido acético y bajo agitación y enfriamiento  
con hielo se ajustó su valor pH a 1-2 con ácido clorhídrico diluido. En-  
tonces se separó la fase orgánica, se la lavó con agua, se la secó sobre  
5 sulfato de magnesio a 0°C durante aproximadamente una hora y, des-  
pués de la filtración, se la diluyó con aproximadamente la unidad de su  
volumen de éter. Por adición de una solución aproximadamente 1-molar  
de 2-etilhexanoato de sodio en éter metanólico, entonces se precipitó  
la sal sódica. El precipitado era primeramente oleoso, pero después  
10 de la decantación de la solución superpuesta y por frotamiento con éter,  
pudo ser transformado en un cuerpo sólido amorfo.

Rendimiento: 0,9 partes en peso (producto en bruto).

Contenido de  $\beta$ -lactama: 77%

Según el espectro NMR, la substancia con-  
15 tiene, por mol 3,5 moles de H<sub>2</sub>O y 0,3 moles de 2-etilhexanoato de so-  
dio. Esto se tomo en consideración en los valores calculados de los da-  
tos de análisis:

Calculado:	C 45,1	H 5,4	N 11,2	S 5,1
encontrado:	C 45,2	H 5,3	N 11,0	S 5,3.

20 Señales NMR a  $\tau$  = 1,0 (1 H), 2,4-2,8 (5 H), 4,3-4,6(3 H), 5,8 (1 H),  
6,1-6,3 (4 H) y 8,3-8,5 ppm (6 H).

Eficacia contra E. coli C 165: 8

Eficacia contra Prot. morg. 932: 8

Eficacia contra Psdm. F 41: 8

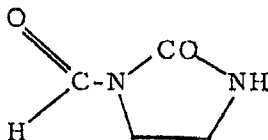
25 Klebsiella K 10: 32

407851



1 El cloruro de 3-formil-imidazolidin-2-on-  
1-carbonilo empleado en la preparación de esta penicilina, fué obtenido  
de la siguiente manera:

5 N-formil-imidazolidin-2-ona:



10 Se suspendieron 8,6 partes en peso de imi-  
dazolidin-2-ona en 100 partes en volumen de tetrahidrofurano, bajo ági-  
tación a la temperatura ambiente se agregaron 10 partes en peso de an-  
hidrido de ácido fórmico-ácido acético y subsiguientemente al cabo de  
195 minutos se agitó a la misma temperatura. Se recogió por succión  
el precipitado existente, se lo lavó con tetrahidrofurano y se lo seco.

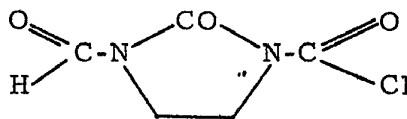
15 Rendimiento: 6,4 partes en peso. P.f. = 156-158°C

Calculado: C 42, H 5,3 N 24,6

encontrado: C 42,2 H 5,4 N 25,3.

Señales NMR a  $\tau$  = 1,2 (1 H) y 5,9-6,5 ppm (4 H)

Cloruro de 3-formil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:



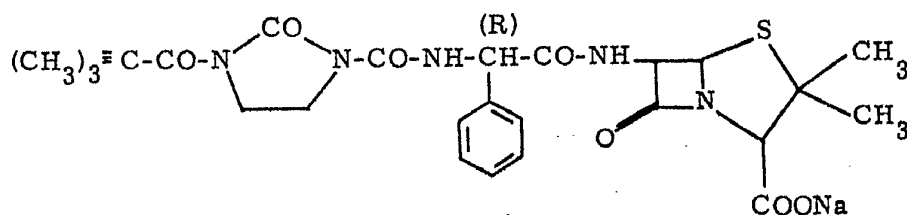
20 Se calentó a la temperatura de ebullición  
con reflujo una mezcla de 6,0 partes en peso de N-formil-imidazolidin-  
25 2-ona y de 11,8 partes en volumen de trietilamina y al mismo tiempo



1 se instiló la solución de 8,5 partes en peso de trimetilclorosilano en 20  
partes en volumen de benceno. Subsiguientemente se calentó todavía du-  
rante 5 horas a la temperatura de ebullición, entonces se dejó en repo-  
so durante la noche a la temperatura ambiente, se recogió por succión.  
5 el precipitado existente y se lo lavó con benceno. Las soluciones ben-  
cénicas reunidas, estando en reposo durante la noche, separaron can-  
tidades ulteriores de precipitado que se recogieron por succión. En el  
filtrado se instiló entonces una solución de 15,6 partes en peso de fos-  
geno en 30 partes en volumen de diclorometano y subsiguientemente  
10 se dejó la mezcla en reposo durante la noche. Entonces, en el evapora-  
dor giratorio, se concentró la mezcla totalmente por evaporación has-  
ta la sequedad. El residuo, una masa no cristalizada sólidamente, fué  
empleado como tal para la reacción con ampicilina.

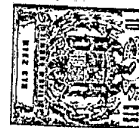
#### Ejemplo 21

15 Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-pivaloil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-  
bencilpenicilina:



Esta penicilina fué preparada de la manera  
descripta en el Ejemplo 20, a partir de 9,8 partes en peso de ampicilina  
y de 4,9 partes en peso de cloruro de 3-pivaloil-imidazolidin-2-on-1-  
25 carbonilo.

407851 - 78 -



1 Rendimiento: 8,6 partes en peso.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 97,8 %

Calculado: C 50,3 H 5,6 N 12,2 S 5,6

encontrado: C 50,6 H 5,9 N 11,6 S 5,6

5 Señales NMR a  $\tau$  = 2,4-2,8 (5 H), 4,3-4,7 (3 H), 5,8 (1 H),

6,0-6,4 (4 H), y 8,3-8,9 ppm (15 H).

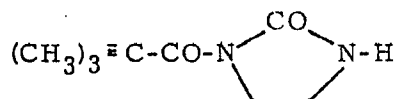
Eficacia contra E. coli C 165: 4

Eficacia contra Prot. morg. 932: <1

Eficacia contra Psdm. F 41: 4

10 Eficacia contra Klebsiella K 10: 8

N-pivaloil-imidazolidin-2-ona:



15

En la suspensión enfriada hasta 0°C de

17,2 partes en peso de imidazolidin-2-ona en 200 partes en volumen de

tetrahidrofurano, se instilaron dentro de una hora a la misma tempera-

tura 24,2 partes en peso de cloruro de pivaloilo. Entonces se siguió

agitando esta mezcla todavía durante 3 horas a 0°C, subsiguientemente

20

se agregaron gota a gota 27,8 partes en volumen de trietilamina, mien-

tras se enfrió con agua helada, y entonces se dejó la mezcla en reposo

durante la noche a la temperatura ambiente. Entonces se recogió por

succión el hidrocioruro de trietilamina precipitado, se concentró el

filtrado totalmente en vacío con ayuda de un evaporador giratorio y se ca-

25

lentó el residuo todavía durante una hora en el vacío en un baño de 60°C.

407851 - 79 -



1 El producto oleoso (rendimiento en bruto: 32,8 partes en peso) fué como tal elaborado ulteriormente. Tratándose de destilar la substancia en vacío, ocurrió una fuerte descomposición.

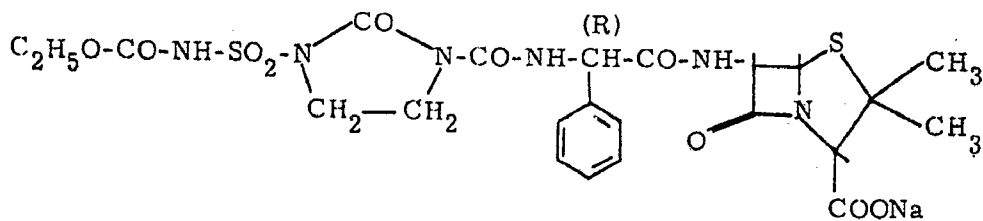
Cloruro de 3-pivaloil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo.

5 En una mezcla en ebullición de 17,5 partes en peso de N-pivaloil-imidazolidin-2-ona, de 100 partes en volumen de benceno y de 23 partes en volumen de trietilamina, en el transcurso de una hora, se instiló la solución de 16,65 partes en peso de trimetilclorosilano en 15 partes en volumen de benceno; subsiguientemente se calentó todavía durante 6 horas a la temperatura de ebullición y entonces se recogió por succión el hidrocioruro de trietilamina precipitada. Se reunió el filtrado con una solución de 13 partes en peso de fosgeno en 20 partes en volumen de benceno y entonces se dejó la mezcla en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. Luego se concentró la mezcla de reacción totalmente por evaporación en vacío y se secó el residuo oleoso sobre NaOH en el secadero. Rendimiento en bruto: 22,2 partes en peso. En este estado se hizo reaccionar el producto con ampicilina.

#### Ejemplo 22

20 Sal sódica de D- $\alpha$ -{ [ 3-(etoxi-carbonil-amino-sulfonil)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino }-bencilpenicilina:

25



Esta penicilina fué preparada de la manera descrita en el Ejemplo 20, a partir de 9,8 partes en peso de ampicilina y de 8,0 partes en peso de cloruro de 3-(etoxi-carbonil-trimetilsililamino)-imidazolidin-2-on-1-carbonil.

Rendimiento: 2,8 partes en peso.

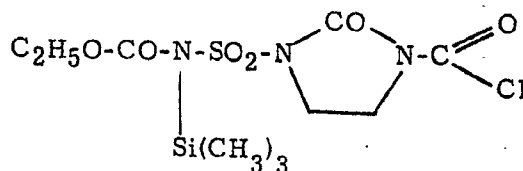
Contenido de  $\beta$ -lactama: 76,8%

Señales NMR a  $\tau$  = 2,4-2,7 (5 H), 6,3-6,7 (3 H), 5,8 (1 H),

5,85-6,4 (6 H), 8,3-8,6 (6 H) y 8,6-8,95 ppm (3 H).

El cloruro de 3-(etoxi-carbonil-trimetil-sililamino)-imidazolidin-2-on-1-carbonilo empleado para la preparación de esta penicilina, fué obtenido de la siguiente manera:

Cloruro de 3-(etoxi-carbonil-trimetilsililamino)-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:



Se calentó durante 2 horas en un baño de 100°C una mezcla de la sal interior de hidróxido de etil(carboxisulfamoil) trietilamonio (G.M. Atkins, Jr., E.M. Burgers (12,5 partes en peso) y de imidazolidin-2-ona (4,0 partes en peso), se disolvió el aceite espeso

25

407851

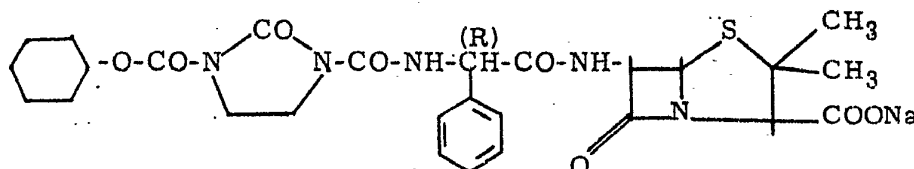
- 81 -



1 obtenido en diclorometano (80 partes en volumen); esta solución se calen-  
tó entonces hasta la ebullición y simultáneamente se agrego gota a gota la  
solución de trimetilclorosilano (15,8 partes en peso) en benceno (30 par-  
tes en volumen) subsiguientemente se siguió calentando durante 3 horas  
5 con reflujo. Entonces se agregaron otras 80 partes en volumen de bence-  
no y nuevamente se calentó durante 3 horas con reflujo. Después del re-  
poso durante la noche a 20°C, se eliminó el disolvente por destilación  
a la presión normal hasta un punto de ebullición de 70-75°C, entonces  
se recogió por succión todavía en caliente el hidrocioruro de trietilami-  
10 na y, después del enfriamiento, se reunió el filtrado con la solución de  
5,3 partes en peso de fosgeno en 20 partes en volumen de benceno. Esta  
mezcla bien encerrada se dejó en reposo durante 24 horas a 20°C. En-  
tonces se separó por filtración a succión el material no disuelto y se  
concentró el filtrado totalmente por evaporación en el evaporador gira-  
15 torio. Quedó un aceite, que en el espectro IR, en el margen de carbonilo  
tiene una banda doble con picos a 1790 y 1730 cm<sup>-1</sup> (en diclorometano).  
La substancia fué empleada, sin purificación ulterior, para la reacción  
con ampicilina.

### Ejemplo 23

20 Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-ciclohexiloxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-  
carbonilamino]-bencilpenicilina.



25



407851

1

Esta penicilina fué preparada de la manera descripta en el Ejemplo 20, a partir de 6,6 partes en peso de ampicilina y de 4,0 partes en peso de cloruro de 3-ciclohexiloxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo.

5

Rendimiento: 1,6 partes en peso.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 63,7 %.

Calculado: C 48,3 H 5,8 N 10,5 S 4,8

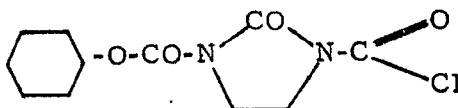
encontrado: C 47,5 H 7,0 N 10,5 S 5,1.

Señales NMR a  $\tau$  = 2,5-2,7 (5 H), 4,3-4,7 (3 H), 5,8 (1 H),

10

6,0-6,3 (5 H), 8,1-9,2 ppm (16 H).

Cloruro de 3-ciclohexiloxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:

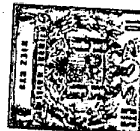


15

En la mezcla de 7,4 partes en peso de cloruro de imidazolidin-2-on-1-carbonilo, de 50 partes en volumen de tetrahydrofurano y de 5,5 partes en peso de ciclohexanol, se instilaron bajo agitación y enfriamiento con hielo 5,8 partes en peso de trietilamina; subsiguientemente se agitó lentamente durante la noche a la temperatura ambiente, luego se calentó todavía durante una hora con reflujo y en caliente se separó por succión en caliente el hidrocloreuro de trietilamina. Se concentró el filtrado totalmente por evaporación en vacío, se frotó el residuo con ciclohexano, se recogió por succión el producto sólido y se lo secó durante 3 días en el secadero. Rendimiento: 5,0 partes en peso.

20

25

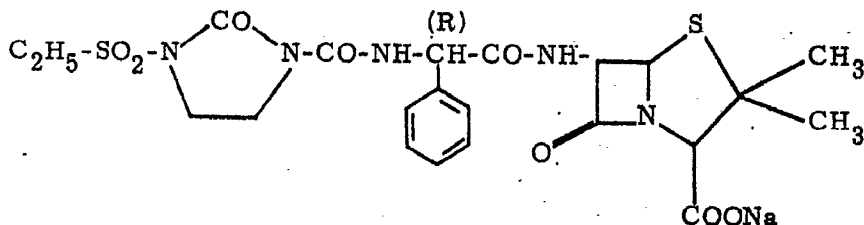


1 Esta substancia (5,0 partes en peso) se suspendió entonces en tetrahydro-  
 furano, se agregaron 5,2 partes en volumen de trietilamina, se calentó  
 la mezcla a la temperatura de ebullición con reflujo y al mismo tiempo  
 se instiló la solución de 3,8 partes en peso de trimetilclorosilano en  
 5 10 partes en volumen de tetrahydrofurano. Subsiguientemente se calentó  
 durante la noche a la temperatura de ebullición con reflujo y entonces  
 se separó lo no disuelto por filtración a succión en caliente. Al filtrado  
 se agregó, a la temperatura ambiente, lentamente la solución de 2,6  
 partes en peso de fosgeno en 10 partes en volumen de tetrahydrofurano  
 10 y se dejó la mezcla bien encerrada en reposo durante 24 horas a la tem-  
 peratura ambiente. Entonces se recogió por filtración a succión un pre-  
 cipitado existente (en su mayor parte, hidrocloreuro de trietilamina) y  
 se concentró el filtrado totalmente por evaporación en vacío. Se secó  
 el residuo cristalino en el secadero. La substancia tiene, en el margen  
 15 de carbonilo del espectro IR (Nujol) una absorción ancha entre 1680 y 1820  
 $\text{cm}^{-1}$ . En esta forma, se la hizo reaccionar con ampicilina.

#### Ejemplo 24

Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-etansulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-  
 amino]-bencilpenicilina:

20



25

Esta penicilina fué preparada de la manera

407851



1 descripta en el Ejemplo 20, a partir de 9,4 partes en peso de ampicilina  
y de 5,0 partes en peso de cloruro de 3-etansulfonil-imidazolidin-2-on-  
1-carbonilo.

Rendimiento: 5,7 partes en peso.

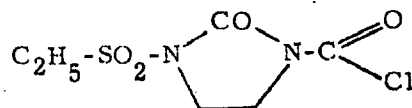
5 Contenido de  $\beta$ -lactama: 89,1 %.

La penicilina contiene aproximadamente  
3,3 % de 2-etil-hexanoato de sodio y 6,7 % de agua. Esto se tomó en con-  
sideración en los valores calculados de los datos de análisis.

Calculado: C 43,2 H 5,1 N 11,0 S 10,0

10 encontrado: C 43,3 H 5,8 N 10,8 S 9,9.

Cloruro de 3-etansulfonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo:

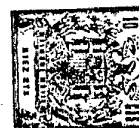


15 N-etansulfonil-imidazolidin-2-ona:

Se calentó la mezcla de 21,5 partes en peso  
de imidazolidin-2-ona y de 32,5 partes en volumen de cloruro de ácido  
etansulfónico durante 4 horas en un baño de 150 a 180°C. Entonces el des-  
arrollo de HCl había terminado ampliamente. Subsiguientemente, sobre  
20 el baño de María, el producto de reacción fué extraído por cocción suce-  
sivamente dos veces con benceno, dos veces con acetona y dos veces con  
éster etílico de ácido acético y los extractos fueron decantados. Se con-  
centraron los extractos reunidos totalmente por evaporación en vacío y  
se recristalizó el residuo una vez en éster etílico de ácido acético y otra  
25 vez en acetona (aquí bajo adición de carbón en polvo).

407851

- 85 -



1 Rendimiento: 8,1 partes en peso. P.f. = 114°C

La N-etansulfonil-imidazolidin-2-ona se suspendió entonces en diclorometano; a 0°C se hizo entrar en la suspensión un gran exceso de fosgeno, se agregó un poco de piridina y se dejó la mezcla en reposo durante la noche. Entonces se eliminó el exceso ampliamente por introducción de aire seco y se suspendió el producto en diclorometano y entonces se lo recogió por succión.

Calculado: C 30,0 H 3,8 Cl 14,8 N 11,6 S 13,3

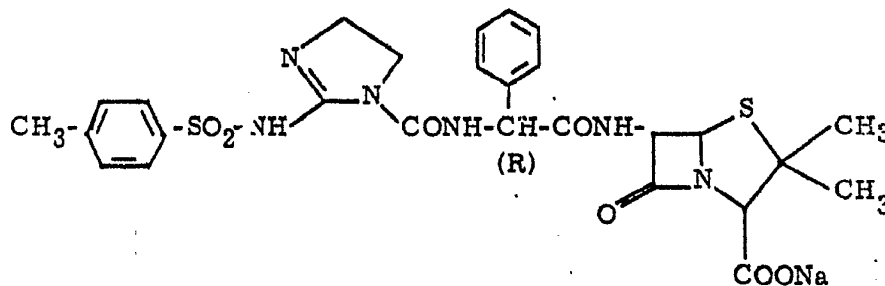
encontrado: C 30,1 H 3,8 Cl 14,7 N 11,8 S 13,3.

10

#### Ejemplo 25

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[(2-tosilamino-imidazolin(2)-1-il)-carbonil-amino]-bencilpenicilina:

15



20

Esta penicilina fue preparada de la manera descrita en el Ejemplo 1 A, a partir de 7,5 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-tosilamino-4,5-dihidroimidazol y de 11 partes en peso de ampilina.

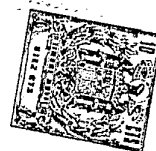
Rendimiento: 77 %.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 90%

25

Calculado (contenido de agua de 6,1 % fué tomada en consideración):

407851



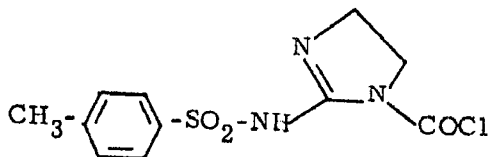
C 47,9 H 5,0 N 12,4 S 9,5

encontrado: C 48,3 H 4,8 N 10,8 S 9,1

Bandas IR a 3360-3200, 1775, 1725, 1675, 1608, 1538, 1290 y 1146  $\text{cm}^{-1}$  (En Nujol).

Señales NMR a  $\tau$  = 2,2 (2 H), 2,4-2,9 (7 H), 4,5 (3H), 5,8 (1 H), 6,25 (4 H), 7,6 (3 H), 8,4 (3 H) y 8,5 ppm (3 H).

B) 1-clorocarbonil-2-tosilamino-4,5-dihidro-imidazol:



Por cocción durante 10 minutos en 150 partes en volumen de tetrahidrofurano absoluto, 12 partes en peso de 2-tosilimino-imidazolidina (preparada según Gompper y Hägele, Ber. 99, 2892 [1966]) fueron atacadas (por el disolvente) y subsiguientemente fueron enfriadas rapidamente hasta 0°C por movimientos de agitación en un baño de hielo. A la suspensión se agregaron bajo agitación 6 partes en peso de fosgeno, se agitó durante 30 minutos a 0°C, entonces se agregaron gota a gota 5 partes en peso de trietilamina y entonces se siguió agitando durante 3 horas a la temperatura ambiente. Con una corriente de aire seco se expulso el fosgeno en exceso, la solución de tetrahidrofurano fué separada por succión del hidrocloreuro de trietilamina que se lavó bien con tetrahidrofurano. Se concentraron las soluciones reunidas por evaporación en vacío hasta la sequedad y se llevó al aceite que quedó, a la cristalización por frotamiento con cloruro de metileno

15

20

25



1 y éter, se recogió por succión el producto cristalizado y se lo secó en vacío. Punto de fusión = 101°C (descomposición).

Rendimiento: 59 %.

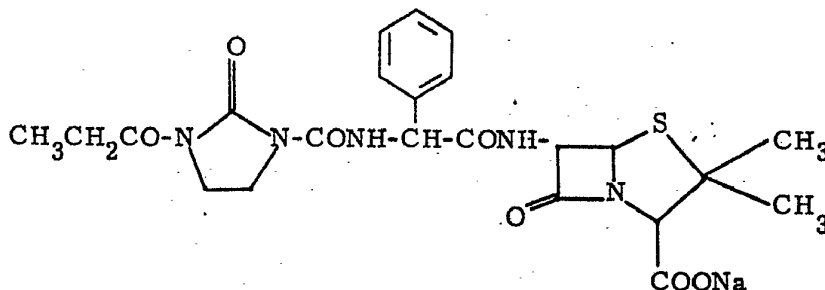
Calculado: C 43,8 H 4,0 Cl 11,8 N 13,9 S 10,6

5 encontrado: C 43,0 H 4,3 Cl 13,5 N 12,4 S 10,0.

Bandas IR a 3340, 3050, 1796, 1628, 1265, 1145 (en Nujol)  
1087 y 905 cm<sup>-1</sup>.

### Ejemplo 26

A) Sal sódica de D-α-[ (2-oxo-3-propionil-1-imidazolidinil)-carbónil-  
10 amino]-bencilpenicilina:



Esta penicilina fué preparada en la forma  
descripta en el Ejemplo 1 A, a partir de 9 partes en peso de 1-cloro-  
carbonil-2-oxo-3-propionil-imidazolidina y de 17,5 partes en peso de  
20 ampicilina.

Rendimiento: 38 %.

Contenido de β-lactama: 89 %

Calculado (el contenido de agua de un 2 % fué tomado en consideración):

C 50,1 H 5,0 N 12,7 S 5,8

25

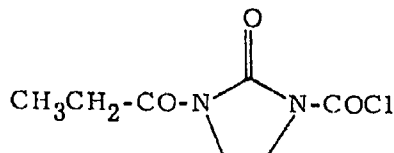
encontrado: C 49,8 H 6,3 N 12,7 S 5,6.



1 Bandas IR a 3290, 1760, 1732, 1670, 1603, 1525 y 1250  $\text{cm}^{-1}$   
(en Nujol).

Señales NMR a  $\tau = 2,3-2,8$  (5 H), 4,35 (1 H), 4,5 (2 H), 5,8 (1 H),  
6,0-6,3 (4 H), 7,1 (2 H), 8,4 (3 H), 8,5 (3 H)  
5 y 8,8 ppm (3 H).

B) 1-clorocarbonil-2-oxo-3-propionil-imidazolidina:



10

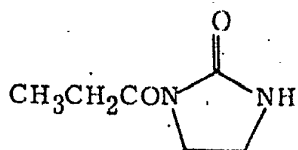
12 partes por peso de 1-propionil-2-oxo-  
imidazolidin, 18,4 partes en peso de trimetilclorosilano, 15,1 partes en  
peso de trietilamina y 80 partes en volumen de tolueno se mantuvieron  
bajo agitación con reflujo durante la noche y, después del enfriamiento,  
15 por filtración a succión se separó el precipitado que se lavó con tolueno.  
Se mezclaron las soluciones reunidas con 9 partes en peso de fosgeno, se  
dejó la mezcla en reposo durante la noche a la temperatura ambiente, en-  
tonces se la concentró por evaporación en vacío y se secó el residuo con  
la bomba de aceite. El producto se hizo reaccionar en este estado con  
20 ampilina (Ejemplo 26 A).

Bandas IR a 1822, 1770-1680, 1385 y 1280-1210  $\text{cm}^{-1}$ .

C) 1-propionil-2-oxo-imidazolidina:

25

407851 - 89 -



Esta sustancia fué obtenida de la manera  
descripta en el Ejemplo 1 C, a partir de 17,2 partes en peso de 2-oxo-  
imidazolidina y de 20,4 partes en peso de cloruro de ácido propiónico.  
P.f. = 147°C (en cloroformo).

Rendimiento: 45 %.

Calculado: C 50,7 H 7,0 N 19,7

encontrado: C 49,2 H 7,1 N 20,2.

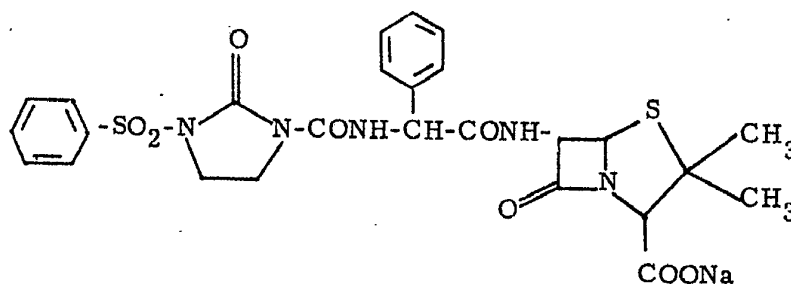
Bandas IR a 3240, 1760-1736, 1678 y 1280  $\text{cm}^{-1}$

Señales NMR a  $\tau$  = 3,8 (1 H), 6,1 (2 H), 6,4 (2 H),

(en  $\text{CDCl}_3$ ) 7,1 (2 H), y 8,8 ppm (3 H).

#### Ejemplo 27

Sal sódica de D- $\alpha$ -[ (2-oxo-3-bencenosulfonil-1-imidazolidinil)-carbonil-  
amino]-bencilpenicilina:



Esta penicilina fué preparada de la manera  
descripta en el Ejemplo 1 A, a partir de 5 partes en peso de 1-cloro-  
carbonil-2-oxo-3-bencenosulfonil-imidazolidina y 7,5 partes en peso de



1 ampicilina.

Rendimiento: 94 %.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 95 %.

Calculado: (el contenido de agua de 3,5 % fué tomado en consideración)

5 C 48,0 H 4,4 N 10,8 S 9,9

encontrado: C 48,1 H 4,6 N 10,9 S 10,5

Bandas IR a 3300, 1770, 1740, 1680, 1610, 1530, 1260, 1184 y

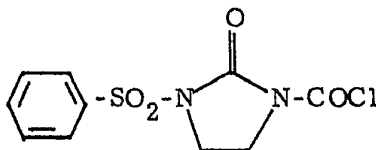
1136  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales de NMR a  $\tau$  = 1,8-2,1 (2 H), 2,2-2,8 (8 H), 4,4 (1 H),

10 4,5 (2 H), 5,8 (1 H), 6,15 (4 H), 8,45 (3 H)

y 8,5 ppm (3 H)

B) 1-clorocarbonil-2-oxo-3-bencenosulfonil-imidazolidina:



La mezcla preparada a 0°C de 80 partes

en peso de 1-bencenosulfonil-2-oxo-imidazolidina, de 69 partes en peso de fosgeno, de 31,6 partes en peso de piridina y 350 partes en volumen

20 de diclorometano fué agitada durante la noche a la temperatura ambiente y subsiguientemente fué concentrada por evaporación hasta la sequedad.

Entonces se suspendió el residuo en 500 partes en volumen de agua helada y se filtró a succión la suspensión, se recogió el residuo en 500 partes en volumen de diclorometano, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró,

25 se volvió a evaporar la solución hasta la sequedad y se recrystalizó el

407851

- 91 -



1 producto en acetona/éter de petróleo. P.f. = 161°C,

Rendimiento: 64 %.

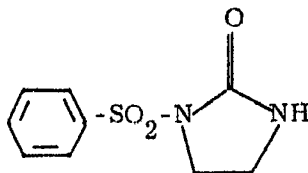
Calculado: C 41,6 H 3,5 Cl 12,3 N 9,7 S 11,1

encontrado: C 41,6 H 3,0 Cl 12,2 N 9,7 S 10,7

5 Bandas IR a 1802, 1732, 1318 y 1200 cm<sup>-1</sup> (en Nujol).

Señales NMR a  $\tau$  = 1,8-2,1 (2 H), 2,1-2,5 (3 H) y 5,7-6,1 ppm (4 H).

C) 1-bencenosulfonil-2-oxo-imidazolidina:



Se agitaron 86 partes en peso de 2-oxo-  
imidazolidina, 194 partes en peso de sulfocloruro de benceno, 800 par-  
tes en volumen de tetrahidrofurano, 500 partes en volumen de cloroformo  
15 y 101 partes en peso de trietilamina durante la noche a 50°C y sub-  
siguientemente se concentró la mezcla por evaporación en vacío hasta  
la sequedad. Se agregó el residuo poco a poco bajo agitación a 1000 par-  
tes en volumen de agua helada, se recogió por succión y se recristalizó  
el residuo en etanol. P.f. = 155°C.

20 Rendimiento: 35 %

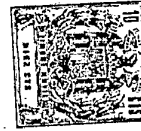
Calculado: C 47,7 H 4,4 N 12,4 S 14,2

encontrado: C 47,8 H 4,5 N 12,2 S 14,3.

Bandas IR a 3280, 1740, 1700, 1280, 1178, 1095 y 1060 cm<sup>-1</sup>

(en Nujol).

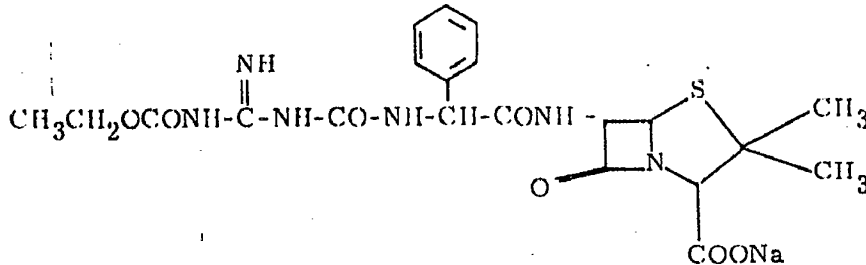
25 Señales NMR a  $\tau$  = 1,8-2,6 (6 H), 6,1 (2 H) y 6,7 ppm (2 H)



(en DMSO-d<sub>6</sub>).

Ejemplo 28

Sal sódica de D-α-(4-imino-5-etoxicarbonil-biureido)-bencilpenicilina.



10 A la solución agitada de 16,3 partes en pe-

so de ampicilina y de 5,7 partes en peso de trietilamina en 100 partes en volumen de agua, se agregaron en porciones dentro de 15 minutos 8 partes en peso de 1-(N-nitroso-N-metil-aminocarbonil)-3-etoxicarbonil-guanidina. La mezcla al principio espumante fué agitada durante 4 horas a la temperatura ambiente; por filtración a succión se separó lo no disuelto, se cubrió el filtrado con una capa de 200 partes en volumen de éster acético y bajo enfriamiento con hielo se acidificó hasta el valor pH de 2. De la solución de éster acético del ácido penicilínico se aisló, como se ha descrito en el Ejemplo 1 A, la penicilina como sal sódica por precipitación con una solución de 2-etilhexanoato de sodio.

15 Rendimiento: 15 %

Contenido de β-lactama: 66 %

Bandas IR a 3250, 1760 y 1665 cm<sup>-1</sup>.

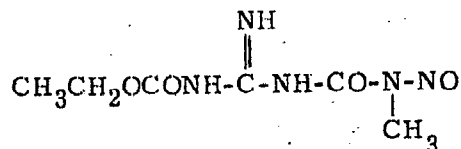
Señales NMR a τ = 2,4-2,8 (5 H), 4,4 (1 H), 4,5 (2 H), 5,8 (3 H)

25 8,4 (3 H), 8,5 (3 H) y 8,8 ppm (3 H).

407851-93 -



1 B) 1-(N-nitroso-N-metil-aminocarbonil)-3-etoxicarbonil-guanidina:



5 En la solución enfriada con hielo de 11 partes en peso de 1-(metilaminocarbonil)-3-etoxicarbonil-guanidina en 58 partes en volumen de ácido clorhídrico 5-normal, se instiló dentro de 20 minutos la solución de 7,3 partes en peso de nitrito de sodio en 13 partes en volumen de agua. Se siguió agitando durante una hora a 0°C,  
10 se recogió por succión el precipitado amarillo formado y se lo aisló por lavado con un poco de agua helada.

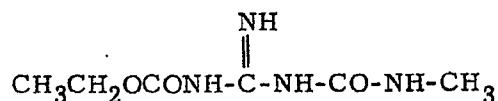
Rendimiento: 8,4 partes en peso. El producto se hizo reaccionar en estado húmedo en forma correspondiente al Ejemplo 28 A, a formar la penicilina. Una pequeña prueba tomada fue secada en vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.  
15 P.f. = 116°C (descomposición).

Calculado: (en la calculación, se tomo en consideración un contenido de 15 % de NaCl):

	C 28,1	H 4,3	N 27,4
encontrado:	C 27,0	H 4,3	N 28,2.

20 Bandas IR a 3400-2400, 1790, 1762 y 1725 cm<sup>-1</sup>.

C) 1-(metilaminocarbonil)-3-etoxicarbonil-guanidina



25 A la suspensión de 10 partes en peso de



1 etoxicarbonilguanidina (preparada según Isr. J. Chem. 8, 651 [1970])  
 en 60 partes en volumen de dioxano anhidro, se agregaron 5,1 partes en peso  
 de isocianato de metilo, subiendo la temperatura a 45°C y disolviéndose el  
 precipitado. Al cabo de poco tiempo, volvió a separarse un precipitado  
 5 cristalino que, después del enfriamiento, se recogió por succión y que se  
 lavó con agua. Se lo secó en vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y virutas de parafina.

P.f. = 150°C. Rendimiento: 80 %.

Calculado: C 38,2 H 6,4 N 29,8

encontrado: C 38,8 H 6,4 N 29,1.

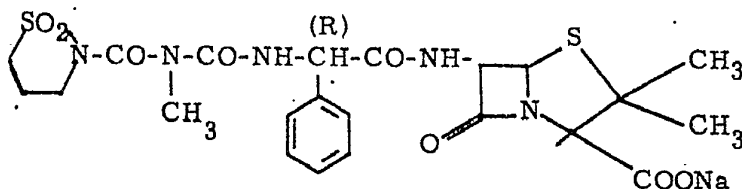
10 Bandas IR a 3380, 3300, 1730, 1700-1600, 1580-1520, 1300

1260 y 1155 cm<sup>-1</sup> (en Nujol).

Señales NMR a τ = 1,0 (3 H), 2,8 (1 H), 5,95 (2 H), 7,3 (3 H) y  
 8,8 ppm (3 H).

#### Ejemplo 29

15 A) Sal sódica de D-α-{3-[N-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-carbonil]-  
 3-metil}-ureido-bencilpenicilina:



20 Esta penicilina fué preparada de la manera  
 descripta en el Ejemplo 20, a partir de 12,0 partes en peso de ampicili-  
 na y de 6,3 partes en peso de cloruro de ácido N-[ (1,1-dioxo-isotiazolo-  
 lidin-2-il)-carbonil]-N-metilcarbámico. En la acidulación de la solu-  
 25 ción de sal de penicilina, sin embargo, se acidificó hasta el valor pH

407851 - 95 -



1 de 2,0, se mantuvo la solución a 0°C y se secó la solución del ácido penicilínico libre en una mezcla de éter/éster acético tan solo durante 15 minutos a 0°C sobre MgSO<sub>4</sub>.

Rendimiento: 11,2 partes en peso.

5 Contenido de β-lactama: aprox. 100%.

La electroforesis de la penicilina mostró que existió tan solo una substancia antibioticamente eficaz.

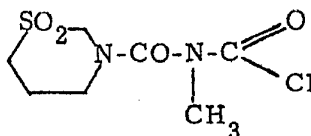
Rotación específica:  $[\alpha]_{589}^{20} + 141^{\circ}$  (metanol/agua)

Señales NMR a  $\tau = 2,4-2,8$  (5 H), 4,3-4,6 (3 H), 5,8 (1 H),

10 5,9-6,3 (2 H), 6,4-6,8 (2 H), 6,6 (3 H), 7,3-7,7 (2 H)

y 8,3-8,5 ppm (6 H).

B) Cloruro de ácido N-[ (1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-carbonil ]-N-metilcarbámico:

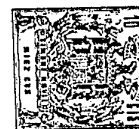


En la solución de 10,0 partes en peso de bis-clorocarbonil-metilamina (Bayer, Patente alemana publicada y no examinada Acta No. 1.932.830) en 100 partes en volumen de tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente, se instiló la solución de 7,7 partes en peso de 1,1-dioxo-isotiazolidin y de 8,8 partes en volumen de trietilamina en 30 partes en volumen de tetrahidrofurano. Se siguió agitando durante una hora a la temperatura ambiente, se recogió por succión el hidrocloreuro de trietilamina formado y se lo lavó con tetrahidrofura-

25

407851

- 96 -



no. Se concentraron los filtrados reunidos totalmente por evaporación en vacío y se recristalizó el residuo en tetrahidrofurano caliente bajo adición de un poco de pentano.

Rendimiento: 13,1 partes en peso. P. f. = 102-103°C.

Calculado: C 30,0, H 3,8, Cl 14,7 N 11,6 S 13,3

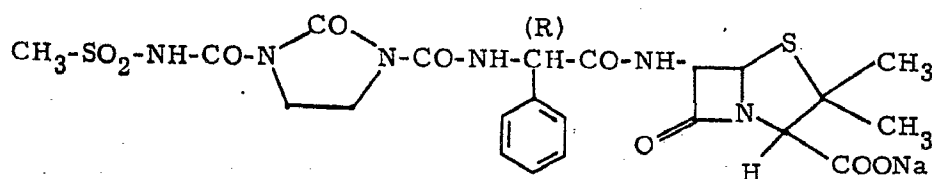
encontrado: C 30,1 H 3,9 Cl 14,3 N 11,6 S 13,3.

Señales NMR a  $\tau$  = 6,15 (triples) (2 H), 6,65 (triples) (2 H), 6,8 (3 H) y 7,3-7,9 ppm (múltiples) (2 H).

Espectro IR: 1700 y 1740  $\text{cm}^{-1}$  (C = O).

### Ejemplo 30

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -{[3-(metilsulfonyl-amino-carbonyl)-imidazolidinon-2-il]-carbonilamino}-bencilpenicilina:



Esta penicilina fué preparada de la manera descrita en el Ejemplo 20, a partir de 10,0 partes en peso de ampicilina y de 5,9 partes en peso de 3-(metilsulfonyl-amino-carbonyl)-1-clorocarbonil-imidazolidona-(2).

Rendimiento: 9,8 partes en peso.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 82 %

Señales NMR a  $\tau$  = 2,4-2,8 (5 H), 4,3-4,65 (3 H), 5,8 (1 H),

6,05-6,45 (4 H), 6,95 (3 H) y 8,35-8,75 ppm (6 H).

Calculado (los contenidos de 5,8 % de 2-etilhexanoato de sodio y de 10 %

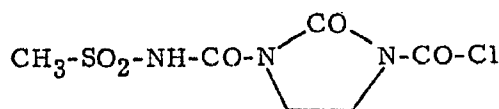


1 de agua fueron tomados en consideración):

C 40,1 H 5,2 N 11,7 S 8,9  
 encontrado: C 40,4 H 5,2 N 11,7 S 8,8.

5 En la electroforesis (evaluación microbiológica con subtilis), la penicilina mostró tan solo una mancha.

B) 1-(metilsulfonil-amino-carbonil-imidazolidona-(2):



10 se disolvieron, respectivamente suspendieron 7,0 partes en peso de 1-clorocarbonil-imidazolidinona-(2) en 50 partes en volumen de tetrahidrofurano, se agregaron 5,7 partes en peso de isocianato de metansulfonilo y se agitó la mezcla primeramente durante 26 horas a la temperatura ambiente. Dado que entonces aún no se había producido prácticamente ninguna reacción, se agregaron 5 gotas de piridina y se agitó durante otras 65 horas a la temperatura ambiente. Entonces se recogió  
 15 por succión un precipitado cristalino.

Rendimiento: 10,5 partes en peso. P.f. = 218-220°C.

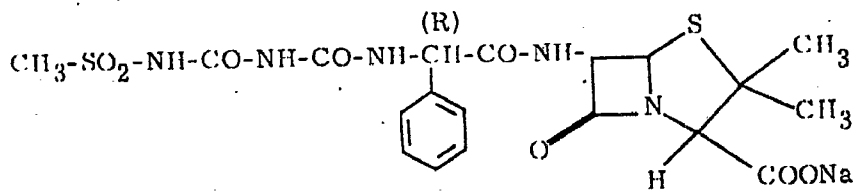
Calculado: C 26,7, H 3,0 Cl 13,1 N 15,6 S 11,9  
 20 encontrado: C 27,2 H 3,2 Cl 12,8 N 15,5 S 11,9

Señales NMR a  $\tau = 5,8-6,2$  (múltiples) (4 H), y 6,7 ppm (3 H).

Espectro IR: 1800 y 1730  $\text{cm}^{-1}$  (C = O).

#### Ejemplo 31

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[3-(metilsulfonil-amino-carbonil)-ureido]-  
 25 bencilpenicilina:



5 Esta penicilina fué preparada de la manera descrita en el Ejemplo 20, a partir de 11,2 partes en peso de ampicilina y de 6,4 partes en peso de N-mesil-N'-clorocarbonil-úrea.

Rendimiento: 3,4 partes en peso.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 66,5 %

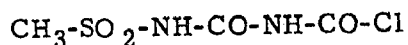
10 Calculado (los contenidos de 6,6% de 2-etilhexanoato de sodio y de 9% de agua fueron tomados en consideración:

C 39,3 H 5,1 N 10,9 S 10,0

encontrado: C 39,6 H 6,1 N 10,2 S 10,0.

15 Un electroferógramo desarrollado microbiológicamente (bacteria Subtilis) mostró, al lado de un foco grande de inhibición, todavía un segundo, si bien muy pequeño foco de inhibición.

B) N-mesil-N'-clorocarbonil-úrea:



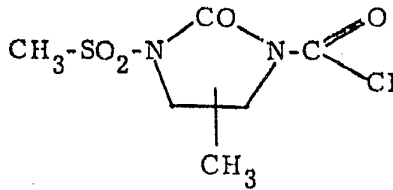
20 En la mezcla de 10,5 partes en peso de N-mesil-úrea, de 60 partes en volumen de diclorometano y de 15,0 partes en peso de fosgeno, bajo enfriamiento, se instilaron 6,1 partes en volumen de piridina, al cabo de unas horas a 0°C, se eliminó el exceso del fosgeno, se recogió por filtración a succión el precipitado existente

25 y se concentró el filtrado totalmente en vacío. Quedó un aceite viscoso



407851

- 100 -



5

13,4 partes en peso de 1-metansulfonil-4-

o -5-imidazolidinona-(2) se agregaron a la solución de 15,0 partes en peso de fosgeno en 60 partes en volumen de diclorometano y a 0°C se instilaron en la solución 6,1 partes en volumen de piridina. Entonces se dejó la mezcla en reposo durante la noche a la temperatura ambiente, se eliminó el fosgeno todavía existente mediante una corriente de aire seco y entonces se concentró la solución totalmente en vacío. Se secó el residuo, un aceite, sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> en el secadero.

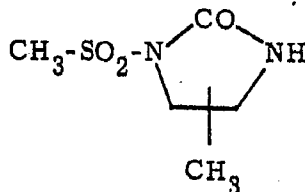
10

Rendimiento: 27 partes en peso.

Bandas IR en la zona de carbonilo: 1800, 1760 y 1720 cm<sup>-1</sup>.

15

C) 1-metilsulfonil-4- o -5-metil-imidazolidinona-(2)



20

Se calentó la mezcla de 53,8 partes en peso de 4-metilimidazolidinona-(2) y de 64,6 partes en peso de cloruro de ácido metansulfónico en un baño de 90°C hasta la terminación del desarrollo de HCl (aprox. 7 horas). El producto en bruto obtenido (Rendimiento: 34,2 partes en peso) fundió a 131-133°C. Por recristalización en agua sobre el baño de Maria, se obtiene un producto con el punto de

25

407851 - 101 -



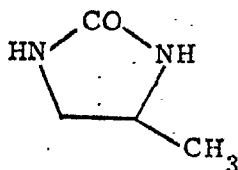
fusión de 135°C:

Calculado: C 33,7, H 5,7 N 15,7 S 18,0

encontrado: C 33,5 H 5,5 N 15,3 S 18,2

Señales NMR a  $\tau$  = 5,9-6,7 (múltiples) (3 H), 6,75 (3 H) y  
8,65 y 8,75 ppm (dobles) (3 H).

D) 4-metilimidazolidinona-(2):



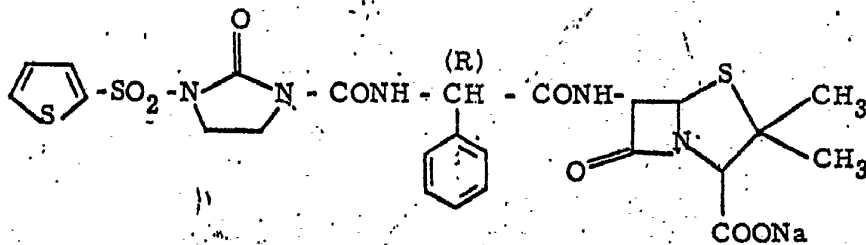
Esta sustancia fué obtenida por calentamiento, durante 10 horas en un autoclave a 180°C, de una mezcla de 383 partes en peso de 1,2-diaminopropano y de 611 partes en peso de éster dietílico de ácido carbónico y por recristalización en isopropanol y metanol.

Rendimiento: 109 partes en peso.

P.f. = 130°C.

### Ejemplo 33

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[3-(tienil(2)-sulfonil)-imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino]-bencilpenicilina:



407851

- 102 -



1

Esta penicilina fué preparada de la manera descrita en el Ejemplo 1 A, a partir de 3,3 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(tienil(2)-sulfonil)-imidazolidina y de 5,0 partes en peso de ampicilina.

5

Rendimiento: 89 %

Contenido de  $\beta$ -lactama: 83 %.

Calculado: \* C 43,4 H 4,4 N 10,2 S 14,1

encontrado: C 43,7 H 4,2 N 10,0 S 14,1

\* (en la calculación de los valores de análisis, se tomaron en consideración el contenido de agua de 6,4 % y el contenido de 2-etilhexanoato de sodio de 2,1 %).

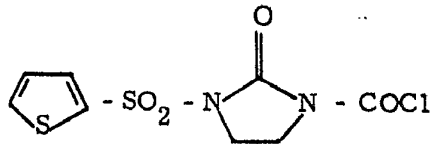
10

Bandas IR a 3320, 1770, 1742, 1680, 1610, 1530, 1258 y 1188  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales NMR a  $\tau$  = 2,0-2,2 (2 H), 2,4-2,9 (6 H), 4,4 (1 H), 4,5 (2 H)  
5,8 (1 H), 6,2 (4 H), 8,45 (3 H) y 8,5 ppm (3 H).

15

B) 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(tienil(2)-sulfonil)-imidazolidina:



Este cloruro de ácido carbámico fué prepara-

20

rado de la manera descrita en el Ejemplo 27 B, a partir de 2,9 partes en peso de 1-(tienil(2)-sulfonil)-2-oxo-imidazolidina y de 2,7 partes en peso de fosgeno.

Rendimiento: 80 %. P.f. = 166°C

Bandas IR a 3080, 1800, 1728, 1300 y 1178  $\text{cm}^{-1}$  (en Nujol).

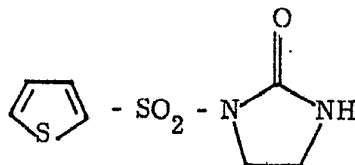
25

407851

- 103 -



C) 1-(tienil(2)-sulfonil)-2-oxo-imidazolidina:



14 partes en peso de 2-clorosulfonil-tio-

feno y 6,6 partes en peso de imidazolidona se calentaron bajo agitación a 150°C hasta la terminación del desarrollo de HCl (aprox. 4 horas).

Subsiguientemente se enfrió, se agitó con 150 partes en volumen de cloroformo / H<sub>2</sub>O (2:1), se separó la capa clorofórmica, se la seco sobre MgSO<sub>4</sub>, se la calentó con carbón animal, se la filtró a succión y se la concentró hasta la sequedad. Se recristalizó el residuo en acetona.

Rendimiento: 20,2 %. P.f. = 174°C.

Calculado: C 36,1 H 3,5 N 12,0 S 27,5

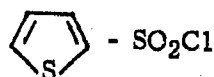
encontrado: C 35,8 H 3,5 N 11,9 S 27,5.

Bandas IR a 3230, 3060, 1738, 1705, 1172 y 1062 cm<sup>-1</sup> (en Nujol).

Señales NMR a  $\tau$  = 2,1-2,4 (2 H), 2,8-3,0 (1 H), 4,0 (1 H),

5,9-6,2 (2 H) y 6,3-6,7 ppm (2 H) (en CDCl<sub>3</sub>).

D) 2-clorosulfonil-tiofen:



El compuesto fué obtenido conforme a la prescripción para sulfocloruro de metiltiofeno en J. org. Chem. 33, 1357 (1968), a partir de tiofeno, ácido clorosulfónico y PCl<sub>5</sub> con un rendimien-

1 to a 70 % como sustancia sólida de bajo punto de fusión. P. e. <sub>8</sub> = 117°C.

Calculado: C 26,3 H 1,6 Cl 19,4 S 35,0

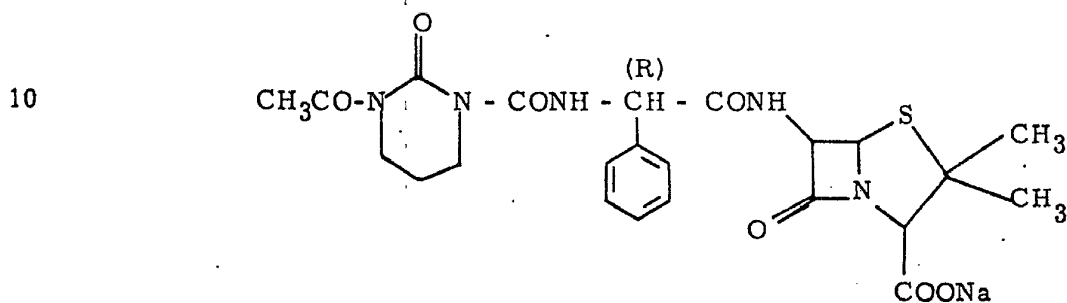
encontrado: C 25,9 H 2,6 Cl 19,4 S 34,2

Bandas IR a 3110, 1196, 1032 y 740 cm<sup>-1</sup>

5 Señales NMR a  $\tau$  = 2,08 (2 H) y 2,75 ppm (1 H).

Ejemplo 34

A) Sal sódica D- $\alpha$ -[(2-oxo-3-acetil-1,3-diaza-ciclohex-1-il)-carbo-  
nilamino]-bencilpenicilina.



15 Esta penicilina fué preparada de la manera  
descripta en el Ejemplo 1 A, a partir de 7,6 partes en peso de 1-cloro-  
carbonil-2-oxo-3-acetil-1,3-diaza-ciclohexano y de 16,5 partes en peso  
de ampilina.

Rendimiento: 93 %

Contenido de  $\beta$ -lactama: 94 %

20

Calculado:\* C 48,1 H 5,2 N 12,2 S 5,5

encontrado: C 48,0 H 5,5 N 12,2 S 6,2

\* (en la calculación se tomó en consideración el contenido de agua de 6%)

Bandas IR a 3250, 1772, 1700, 1615, 1520, 1305 y 1180 cm<sup>-1</sup>

Señales NMR a  $\tau$  = 2,3-2,8 (5 H), 4,4 (1 H), 4,5 (2 H), 5,8 (1 H)

25

407851-105 -



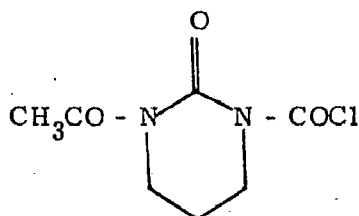
1

6,0-6,4 (4 H), 7,5 (3 H), 7,8-8,3 (2 H),

8,4 (3 H) y 8,5 ppm (3 H).

B) 1-clorocarbonil-2-oxo-3-acetil-1,3-diaza-ciclohexano.

5



10

Este cloruro de ácido carbámico fué preparado de la manera descripta en el Ejemplo 27 B, a partir de 7,1 partes en peso de 1-acetil-2-oxo-1,3-diaza-ciclohexano en 10 partes en peso de fosgeno. Aceite.

Rendimiento: 89 %.

Calculado: C 41,1 H 4,4 Cl 17,4 N 13,7

encontrado: C 41,1 H 4,5 Cl 17,1 N 13,3

15

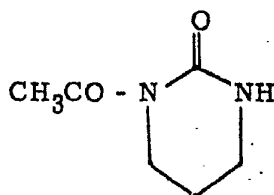
Bandas IR a 2950, 1800, 1730, 1706, 1400, 1376, 1320, 1295,

1202, 1178 y 1054  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales NMR a  $\tau$  = 5,9-6,3 (4 H), 7,45 (3 H) y 7,65-8,15 ppm (2 H).

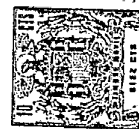
C) 1-acetil-2-oxo-1,3-diaza-ciclohexano:

20



25

Se agitó durante 24 horas a la temperatura ambiente la mezcla de 10 partes en peso de 1,3-diaza-ciclohexano-2-ona,



1 11,8 partes en peso de cloruro de acetilo, 8,7 partes en peso de piridina,  
 50 partes en volumen de tetrahidrofurano y 50 partes en volumen de cloro-  
 formo, se recogió por succión y se lavó con tetrahidrofurano/cloroformo  
 (1 : 1). Se evaporaron las soluciones reunidas hasta la sequedad, se re-  
 5 cristalizó en acetona/etanol; se mezcló con 50 partes en volumen de una  
 solución semisaturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo 3 veces cada vez con 50  
 partes en volumen de éster acético. Se concentraron por evaporación  
 los extractos secados sobre  $\text{MgSO}_4$ ; se recrystalizó el residuo en acetona/  
 éter de petróleo.

10 Rendimiento: 53 %. P. f.  $132^\circ\text{C}$

Calculado: C 50,7 H 7,0 N 19,7

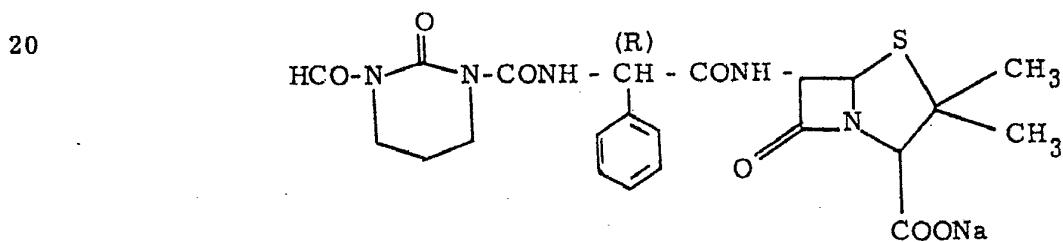
encontrado: C 50,5 H 7,1 N 20,1

Bandas IR a 3345, 1708, 1664, 1320, 1281, 1250, 1175, 1130 y  
 1022  $\text{cm}^{-1}$  (en Nujol)

15 Señales NMR a  $\tau$  = 6,1-6,4 (2 H), 6,6-6,85 (2 H), 7,5 (3 H) y  
 7,8-8,3 ppm (2 H) (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

#### Ejemplo 35

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-formil-1,3-diaza-ciclohexan-2-on-1-il)-  
 carbonilamino]-bencilpenicilina:



25 Esta penicilina fué preparada de la manera

407851-107-



1 descripta en el Ejemplo 1 A, a partir de 8,1 partes en peso de 1-cloro-  
carbonil-2-oxo-3-formil-1,3-diaza-ciclohexano y de 18,9 partes en pe-  
so de ampicilina.

Rendimiento: 41 %

5 Contenido de  $\beta$ -lactama: 94 %

Calculado: \* C 48,7 H 4,8 N 12,9 S 5,9

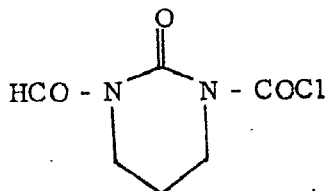
encontrado: C 48,4 H 5,4 N 11,3 S 6,5

\* (en la calculación se tomó en consideración el contenido de agua de 3%)

Bandas IR a 3270, 1765, 1700, 1675, 1603, 1310 y 1183  $\text{cm}^{-1}$ .

10 Señales NMR a  $\tau$  = 0,6 (1 H), 2,3-2,8 (5 H), 4,4 (1 H), 4,5 (2 H),  
5,8 (1 H), 6,0-6,5 (4 H), 7,75 (2 H), 8,4 (3 H)  
y 8,5 ppm (3 H)

B) 1-clorocarbonil-2-oxo-3-formil-1,3-diaza-ciclohexano:

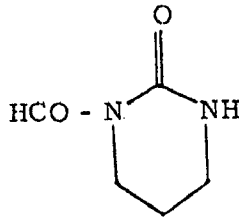


Este cloruro de ácido carbámico fué prepara-  
do de la manera descripta en el Ejemplo 27 B, a partir de 5 partes en pe-  
so de 1-formil-2-oxo-1,3-diaza-ciclohexano y de 6 partes en peso de  
20 fosgeno. El aceite formado se hizo reaccionar directamente con ampici-  
lina, como se ha descripto en el Ejemplo 35 A.

Bandas IR a 1790, 1685, 1300 y 1165  $\text{cm}^{-1}$ .

C) 1-formil-2-oxo-1,3-diaza-ciclohexano:

25



5 Se calentó la mezcla de 10 partes en peso de 1,3-diaza-ciclohexan-2-ona, 49 partes en peso de trimetilclorosilano, 25 partes en peso de trietilamina y 150 partes en volumen, durante 3 días a la temperatura de ebullición bajo agitación y exclusión de humedad, subsiguientemente se filtró, se concentró en vacío hasta 50 partes en volumen y se agitó durante la noche a la temperatura ambiente con 11,5 partes en peso de anhídrido de ácido fórmico-ácido acético. Se concentró la mezcla por evaporación en vacío hasta la sequedad y se recrystalizó el residuo en etanol/éter.

10 Rendimiento: 40 %. P.f. = 100°C

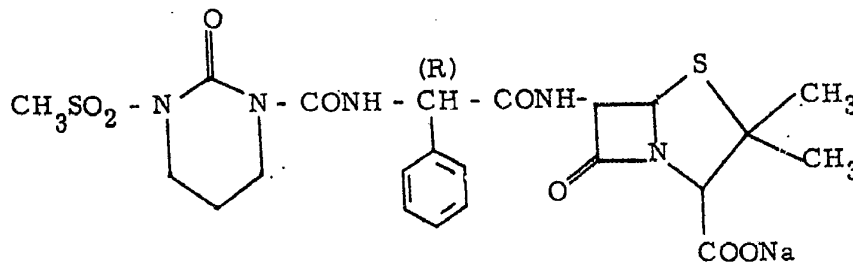
15 Calculado: C 46,9 H 6,9 N 21,9

encontrado: C 46,7 H 6,3 N 22,0

Bandas IR a 3250, 3120, 1690, 1312 y 1166  $\text{cm}^{-1}$  (en Nujol).

### Ejemplo 36

20 A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-metil-1,3-diaza-ciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina:



407851

- 109 -



1 Esta penicilina fué preparada de la manera  
descripta en el Ejemplo 1 A, a partir de 5,6 partes en peso de 1-clorocarbo-  
nil-2-oxo-3-mesil-1,3-diaza-ciclohexano y de 10 partes en peso de ampi-  
cilina.

5 Rendimiento: 52 %.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 94 %

Calculado: \* C 44,8 H 4,8 N 11,4 S 10,4

encontrado: C 44,9 H 5,1 N 11,0 S 10,3

10 \* (en la calculación de los valores de análisis, se tomaron en considera-  
ción el contenido de agua de 2,9 % y el contenido de 2-etilhexanoato de  
sodio de 2,9 %)

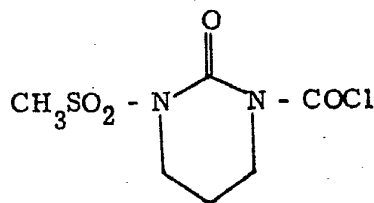
Bandas IR a 3300, 1765, 1705-1665, 1605, 1515, 1345 y 1164  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales NMR a  $\tau$  = 2,3-2,8 (5 H), 4,4 (1 H), 4,5 (2 H), 5,8 (1 H)

6,0-6,4 (4 H), 6,6 (3 H), 7,7-8,3 (2 H), 8,4 (3 H)

15 y 8,5 ppm (3 H).

B) 1-clorocarbonil-2-oxo-3-mesil-1,3-diaza-ciclohexano:



20

Este cloruro de ácido carbámico fué pre-  
parado de la manera descripta en el Ejemplo 4 B, a partir de 4,5 par-  
tes en peso de 1-mesil-2-oxo-1,3-diaza-ciclohexano, 6,9 partes en pe-  
so de trimetilclorosilano y 5,2 partes en peso de fosgeno. El producto  
25 en forma de aceite fué aplicado como tal para la reacción con ampicilina.

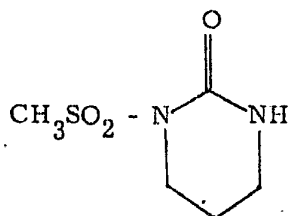


1 (Ejemplo 36 A).

Rendimiento: 83 %

Bandas IR a 2980, 2950, 1790, 1760-1680, 1472, 1355, 1215,  
1162, 982 y 855  $\text{cm}^{-1}$ .

5 C) 1-mesil-2-oxo-1,3-diaza-ciclohexano.



10 Este compuesto fué preparado de la manera  
descripta en el Ejemplo 35 C, a partir de 10 partes en peso de 1,3-diaza-  
ciclohexan-2-ona, de 49 partes en peso de trimetilclorosilano y de 30 par-  
tes en peso de cloruro de mesilo. El producto recristalizado a una tem-  
peratura baja en acetona y subsiguientemente en acetona/etanol, fué ob-  
tenido con el rendimiento de un 34 %. P.f. = 172°C.

15 Bandas IR a 3210, 3070, 1692, 1340 y 1170  $\text{cm}^{-1}$ . (en Nujol)

Señales NMR a  $\tau$  = 6,25 (2 H), 6,5-6,8 (2 H), 6,7 (3 H) y

7,8-8,3 ppm (2 H) (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

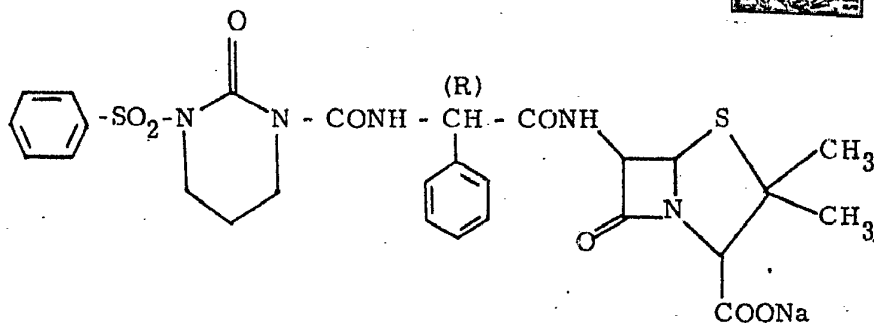
20 Calculado: C 33,7 H 5,6 N 15,8 S 18,0

encontrado: C 33,4 H 5,7 N 15,6 S 17,3.

#### Ejemplo 37

A) Sal sódica de D- $\alpha$ -[(3-fenilsulfonil-1,3-diaza-ciclohexan-2-on-  
1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina:

407851 - 111 -



Esta penicilina fué preparada de la manera descrita en el Ejemplo 1 A, a partir de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenilsulfonil-1,3-diaza-ciclohexano y de 3,8 partes en peso de ampicilina.

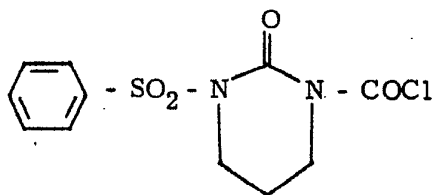
10 Rendimiento: 82 %.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 85 %

Bandas IR a 3370, 1770, 1695, 1610, 1520 y 1180  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales NMR a  $\tau$  = 1,9-2,1 (2 H), 2,3-2,6 (3 H), 2,6 (5 H), 4,54 (1 H),  
4,6 (2 H), 5,85 (1 H), 5,9-6,5 (4 H), 7,8-8,25 (2 H)  
15 8,47 (3 H) y 8,52 ppm (3 H).

B) 1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenilsulfonil-1,3-diaza-ciclohexano:



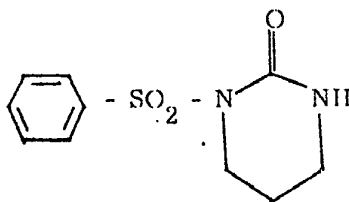
Este cloruro de ácido carbámico fué preparado de la manera descrita en el Ejemplo 27 B, a partir de 6 partes en peso de 1-fenilsulfonil-2-oxo-1,3-diaza-ciclohexano y de 5 partes en peso de fosgeno. El producto recristalizado en acetona/éter de petróleo del P.f. = 123°C, fué obtenido con el rendimiento de un 35 %.

25



1 Bandas IR a 3350, 1790, 1692 y 1162  $\text{cm}^{-1}$  (en Nujol)

C) 1-fenilsulfonil-2-oxo-1,3-diaza-ciclohexano:



10 En la mezcla agitada de 10 partes en peso de 1,3-diaza-ciclohexan-2-ona, 80 partes en volumen de tetrahidrofurano y 80 partes en volumen de cloroformo, se instilaron en el transcurso de 15 minutos a 10-15°C 20,4 partes en peso de cloruro de ácido benzenosulfónico en 20 partes por volumen de tetrahidrofurano, y subsiguientemente a la misma temperatura 10,1 partes en peso de trietilamina. Se agitó durante 30 minutos a 10-15°C y entonces durante la noche a 50°C.

15 Ahora se concentró por evaporación hasta la sequedad, se amasa el residuo con 100 partes en volumen de agua, se recogió por succión, se agitó nuevamente con agua, otra vez se recogió por succión y se lavó con etanol.

Rendimiento: 28 %. P.f. = 207°C.

20 Calculado: C 50,0 H 5,0 N 11,7 S 13,3

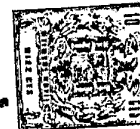
encontrado: C 49,0 H 5,0 N 11,7 S 12,5

Bandas IR a 3320, 1665, 1348, 1300 y 1175  $\text{cm}^{-1}$  (en Nujol).

Señales NMR a  $\tau$  = 1,8-2,2 (2 H), 2,3-2,7 (3 H), 6,0 (2 H),

6,7 (2 H) y 8,0 ppm (2 H) (en  $\text{CDCl}_3$ ).

407851



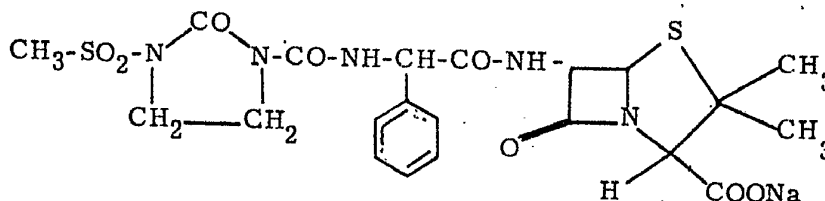
- 113 -

1

Ejemplo 38

Sal sódica de D- $\alpha$ -[ (3-metilsulfonil-imidazolidinon-(2)-il-1)-carbonilamino]-1,4-ciclohexadien-il-1-metilpenicilina:

5



10

Esta penicilina fué preparada de la manera descrita en el Ejemplo 20, a partir de 2,5 partes en peso de D- $\alpha$ -amino-1,4-ciclohexadien-il-1-metilpenicilina y de 1,6 partes en peso de 1-metilsulfonil-3-clorocarbonil-imidazolidinona-(2).

Rendimiento: 2,6 partes en peso.

15

Contenido de  $\beta$ -lactama: 87 %.

Señales NMR a  $\tau = 4,0$  (1 H), 4,3 (2 H), 4,4 (2 H), 4,0 (1 H), 5,8 (1 H), 6,0 (4 H), 6,6 (3 H), 7,2 (4 H) y 8,2-8,4 ppm (6 H).

NOTA

20

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

25

*Rey*



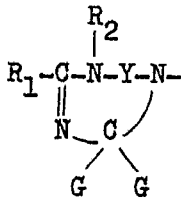
407851



1



5



X representa un grupo  $\begin{array}{c} O \\ || \\ -S- \\ || \\ O \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$  ó  $\begin{array}{c} S \\ || \\ -C- \end{array}$ ,

10

Y un grupo  $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} S \\ || \\ -C- \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} NH \\ || \\ -C- \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} NR \\ || \\ -C- \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} N\text{-arilo} \\ || \\ -C- \end{array}$ ,

15

$\begin{array}{c} N-SO_2-R \\ || \\ -C- \end{array}$  ó  $\begin{array}{c} N-SO_2\text{-arilo} \\ || \\ -C- \end{array}$

Z un grupo  $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$  ó  $\begin{array}{c} S \\ || \\ -C- \end{array}$

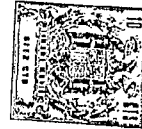
20

$Q_1$  un grupo  $\left( \begin{array}{c} G \\ | \\ C \\ | \\ G \end{array} \right)_{2 \ 6 \ 3}$ ,  $\begin{array}{c} G \quad G \\ | \quad | \\ -C-CO-O- \\ | \quad | \\ G \quad G \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} G \quad G \\ | \quad | \\ -O-O-O- \\ | \quad | \\ G \quad G \end{array}$

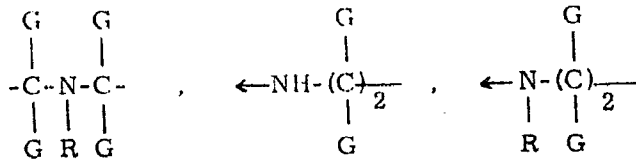
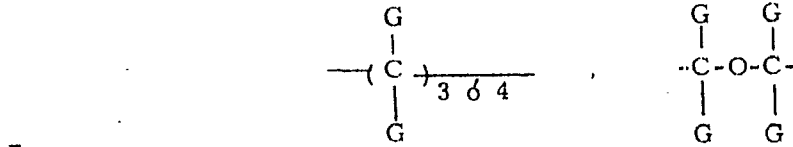
25

$\begin{array}{c} G \quad G \\ | \quad | \\ -C-N-C- \\ | \quad | \quad | \\ G \quad R \quad G \end{array}$ ,  $\left( \begin{array}{c} G \\ | \\ C \\ | \\ G \end{array} \right)_{0 \ 1}$   $\begin{array}{c} G \quad G \\ | \quad | \\ C=C- \end{array}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5 - \left( \begin{array}{c} G \\ | \\ C \\ | \\ G \end{array} \right)_{0 \ 1}$  y

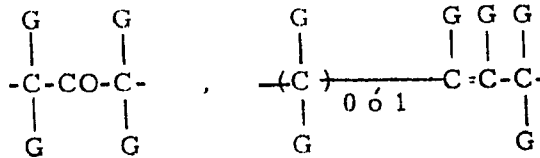
*Res*



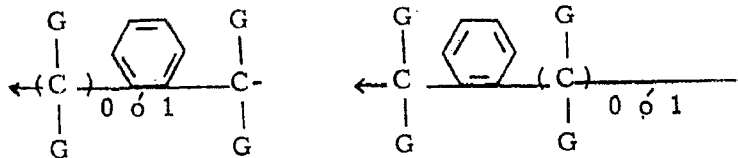
1 Q<sub>2</sub> un grupo



10



15



20

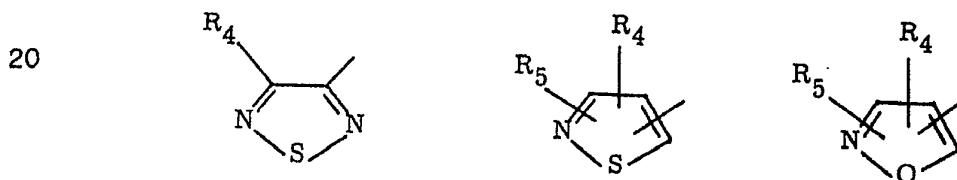
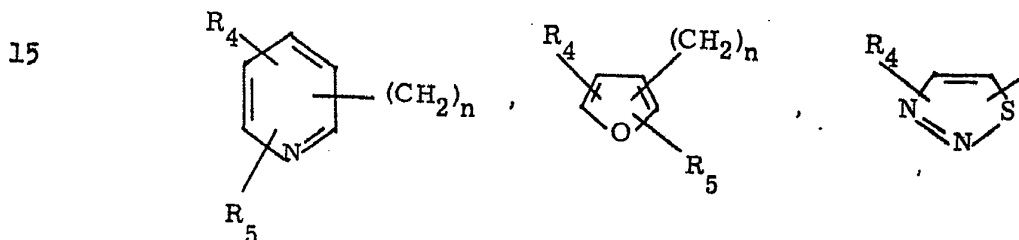
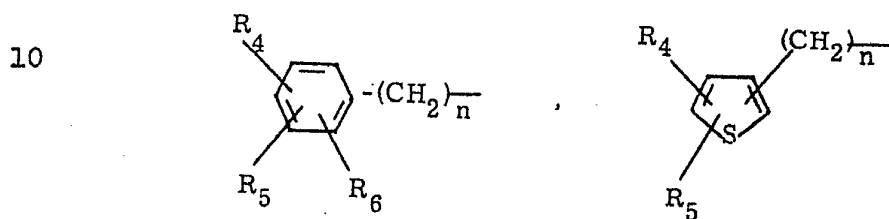
en cuyas fórmulas representan: R un radical alquilo lineal o ramificado con hasta 5 átomos de carbono, R<sub>1</sub> hidrógeno, siempre que X no sea al mismo tiempo -CO-, alquilo con hasta 10 átomos de carbono, cicloalquenilo con hasta 10 átomos de carbono, cicloalquenilo con hasta 10 átomos de carbono, vinilo, arilvinilo, monohalogenoalquilo inferior, dihalogenoalquilo inferior, trihalogenoalquilo inferior H<sub>2</sub>N-, R-NH-, (R)<sub>2</sub>>N-, arilo-NH-, arilalquil(inferior)-amino, alcoxi con hasta 8

25

*Be*



1 átomos de carbono, siempre que X no sea al mismo tiempo  $-SO_2-$ ,  
 aralcoxi con hasta 8 átomos de carbono, siempre que X no sea  
 al mismo tiempo  $-SO_2-$ , cicloalcoxi con hasta 7 átomos de car-  
 5 bono, siempre que X no sea al mismo tiempo  $-SO_2-$ , ariloxi,  
 siempre que X no sea al mismo tiempo  $-SO_2-$ , uno de los grupos  
 $R-O-V-$ ,  $R-S-V-$ ,  $N\equiv C-V-$ ,  $R-O-CO-V-$ ,  $H_2N-CO-V-$ ,  $R-NH-CO-V-$ ,  
 $(R)_2 > N-CO-V-$ ,

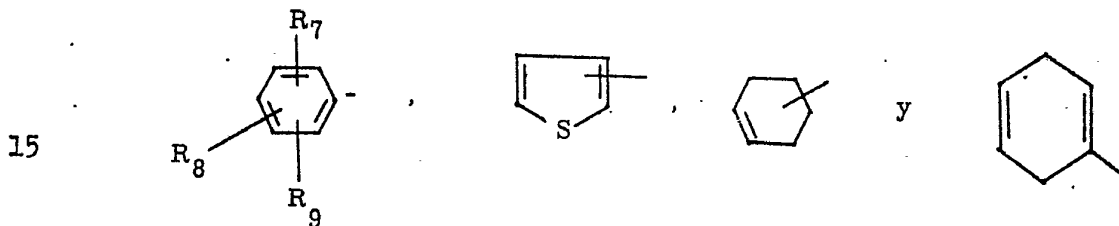


25 V un radical orgánico bivalente con 1 a 3 átomos de carbono,  
 n un número entero de 0 a 2 inclusive,  $R_2$  y  $R_3$  representan ca-  
 da vez hidrógeno, alquilo y alquenilo cada uno con hasta 8

*Rey*



1 átomos de carbono, vinilo, alilo, propenilo, cicloalquilo  
 y cicloalquenilo cada uno con hasta 6 átomos de carbono,  
 mono-, di- y trihalogenoalquilo inferior o arilo,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$   
 representan cada vez hidrógeno, nitro, nitrilo,  $(R)_2 \text{>N-}$ ,  
 5  $(R)_2 \text{>N-CO-}$ ,  $R\text{-CO-NH-}$ ,  $R\text{-O-CO-}$ ,  $R\text{-CO-O-}$ ,  $R\text{-}$ ,  $R\text{-O-}$ ,  $H_2N\text{-SO}_2\text{-}$ ,  
 cloro, bromo, yodo, fluor o trifluorometilo, y G representa  
 hidrógeno ó R, significando la flecha en la pieza intermedia  
 divalente  $\text{<O}_2\text{>}$  que la ligadura de dos átomos provocada  
 10 por las dos valencias libres de esta pieza intermedia no es  
 arbitraria, sino que ha de proceder en la forma caracterizada  
 por la flecha, B es un grupo de la fórmula



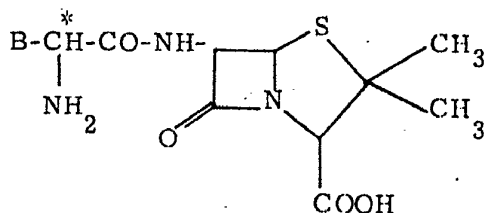
20  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  representan hidrógeno, halógeno,  $R\text{-}$ ,  $R\text{-O-}$ ,  $R\text{-S-}$ ,  
 $R\text{-SO-}$ ,  $R\text{-SO}_2\text{-}$ , nitro,  $(R)_2 \text{>N-}$ ,  $R\text{-CO-NH-}$ ,  $HO$ ,  $R\text{-CO-O-}$ , te-  
 niendo R el significado arriba indicado, y sus sales atóxicas  
 farmacéuticamente aceptables, pudiendo las penicilinas de la  
 fórmula general I y sus sales atóxicas farmacéuticamente tole-  
 rables presentarse, en cuanto al centro de quiralidad  $C^*$ , en  
 las dos posibles configuraciones R y S y como mezclas de los  
 diastereómeros de ellas resultantes; caracterizado porque  
 25 se hace reaccionar un compuesto elegido entre compuestos de  
 fórmula general II

Boz

407851



1

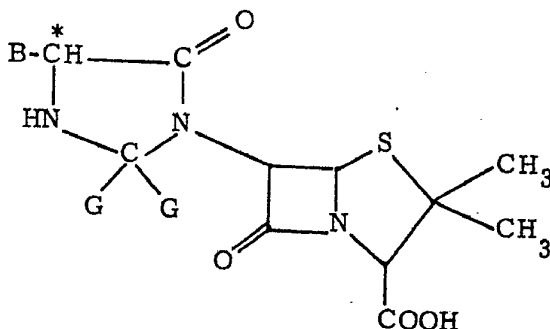


II

5

y los productos de condensación de compuestos de la fórmula general II con compuestos de carbonilo, tales como acetona, elegidos entre compuestos de fórmula general III

10

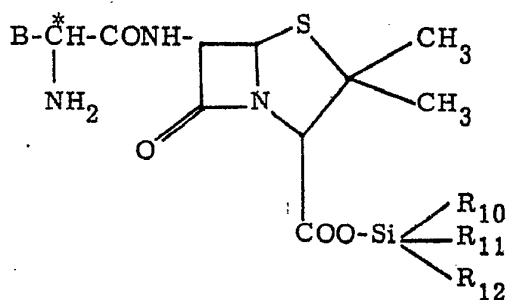


III

15

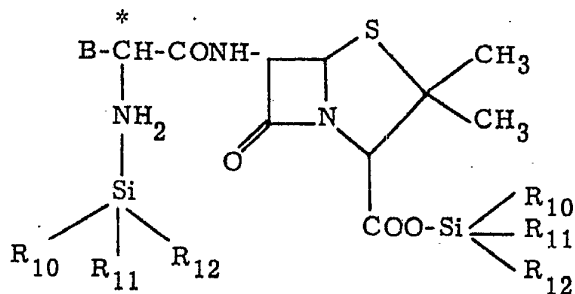
y compuestos de fórmulas generales IV y V

20



IV

25

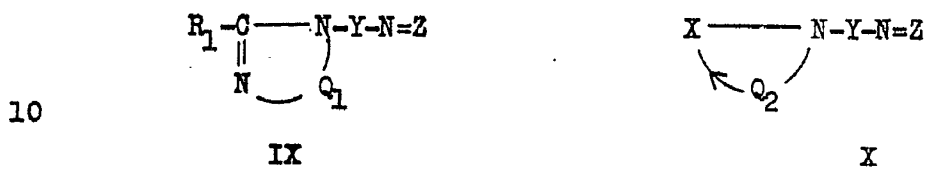
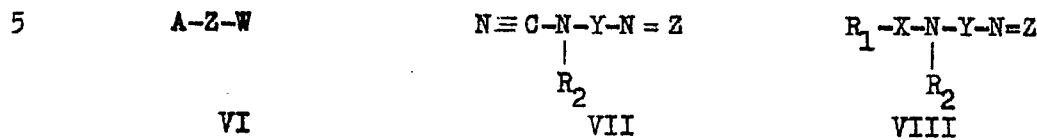


V

*Handwritten signature or mark.*



1 en cuyas fórmulas B y G tienen los significados arriba in-  
 dicados y R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> representan alquilo con hasta 6  
 átomos de carbono, con compuestos elegidos entre las fórmu-  
 las generales VI, VII, VIII, IX y X



en las cuales A, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, Y y Z tienen los signi-  
 ficados arriba indicados, y W representa halógeno, azida o  
 15 un grupo -N NO efectuándose la reacción,  
alquilo inferior,

en el caso de la aplicación de los compuestos de las fórmulas  
 generales II y III, en disolventes anhidros o acuosos, en  
 presencia de una base, y en el caso de la aplicación de com-  
 20 puestos de las fórmulas generales IV y V, en disolventes  
 anhidros y exentos de grupos hidroxilo con o sin adición de  
 una base, a temperaturas del margen de aproximadamente -50º  
 a +50ºC.

25 2.- Procedimiento según la reivindi-  
 cación 1, caracterizado porque W significa cloro.

*pey*

407851



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

5. Esta Memoria consta de 121 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 OCT. 1972

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO  
p. p. Firmado: L. Gaeta Fernández

A handwritten signature in dark ink, written over the typed name and company information.

pey