

407852

PATENTE DE INVENCION

Le A 14 038-Sp.

407852

21 OCT



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, útiles como medicamentos en la medicina humana, como productos terapéuticos para aves y mamíferos, como aditivos para alimentos de animales y como agentes promovedores del

5

POOR
QUALITY

407852

- 2 -



1 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 causadas por bacterias grampositivas y gramnegativas y particularmente por bacterias del grupo de las enterobacterias y pseudomonas. Son administrables oral y parenteralmente.

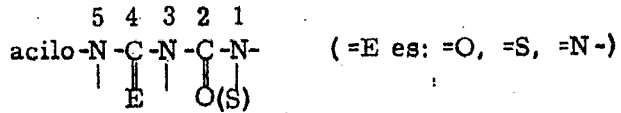
Los productos antibacterianos, tales como la ampicilina (Patente norte-americana No. 2.985.648) comprobaron ser muy eficaces en la terapéutica de infecciones provocadas por bacterias grampositivas y gramnegativas. Sin embargo, no son capaces de combatir infecciones que son causadas por bacterias del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

La carbenicilina (Patentes norte-americanas Nos. 3.124.673 y 3.282.926) es eficaz en seres humanos en el caso de infecciones con Klebsiella aerobacter, solamente si es administrada en dosis permanentemente elevadas, tales como las alcanzadas tan solo por infusión.

La presente invención se refiere a metilpenicilinas substituídas en el grupo metilo por un radical B y un radical acilobiureido, cuya función de carbonilo en el grupo acilo puede estar reemplazada por un grupo $-SO_2$:

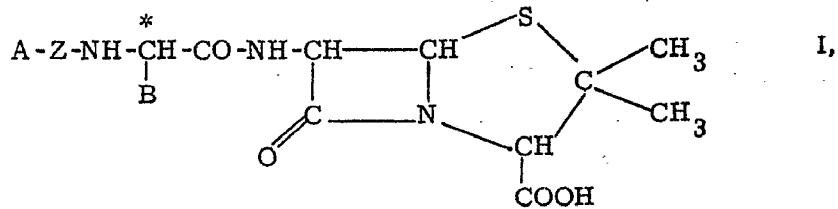
25

407852



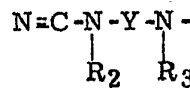
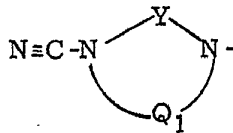
Los ácidos 6-(α -biureído)-acetamido-penicilánicos
 están descriptos en la Patente norte-americana No. 3.483.188 y en la
 Patente alemana publicada y no examinada No. 1.959.920, pero todos los
 6-(α -biureído)-acetamido-penicilánicos descriptos y reivindicados en
 esas patentes, no tienen un radical acilo ligado al átomo de nitrógeno
 del resto biureído, situado en la posición 5.

Constituyen el objeto de la presente invención, com-
 puestos de la fórmula general I:



en la cual representan

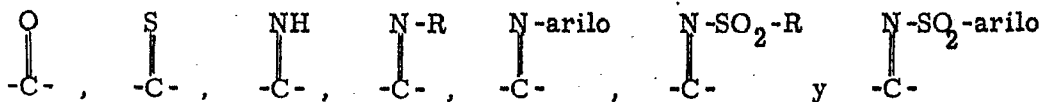
A uno de los grupos:



407852

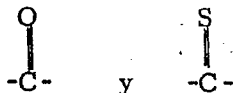


1



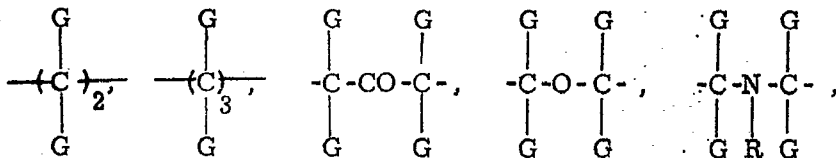
Z uno de los grupos:

5

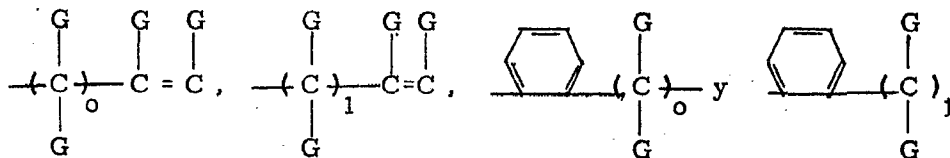


Q₁ uno de los grupos:

10

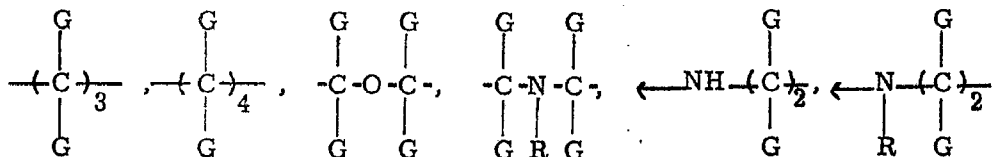


15

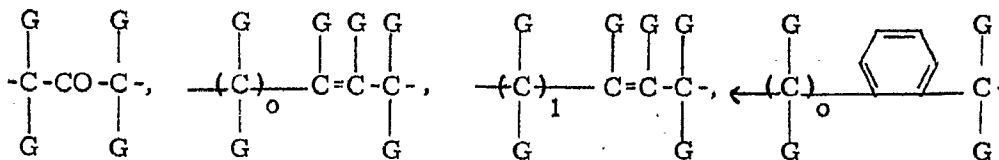


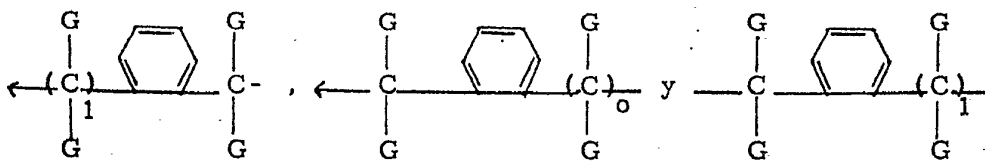
Q₂ uno de los grupos:

20



25



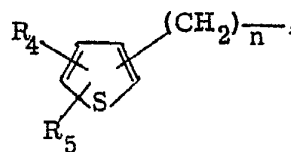
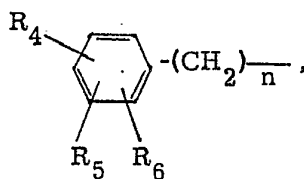
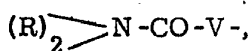


5 R un radical alquilo tanto lineal como ramificado con hasta 5 átomos de carbono,

R₁ un miembro del grupo consistente en 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 carbono, vinilo, arilvinilo, mono-, di- y trihalogenoalquilo inferior

10 H₂N-, R-NH-, (R)₂>N-, arilo-NH-, arilalquil(inferior)-amino, alcoxi, con hasta 8 átomos de carbono, siempre que X₂ no sea al mismo tiempo -SO₂-, aralcoxi con hasta 8 átomos de carbono, siempre que X₂ no sea al mismo tiempo -SO₂-, cicloalcoxi con hasta 7 átomos de carbono, siempre que X₂ no sea al mismo tiempo -SO₂-, ariloxi, siempre que X₂ no sea al mismo tiempo -SO₂-, así como uno de los grupos:

15 R-O-V-, R-S-V-, N≡C-V-, R-O-CO-V-, H₂N-CO-V-,
R-NH-CO-V-,



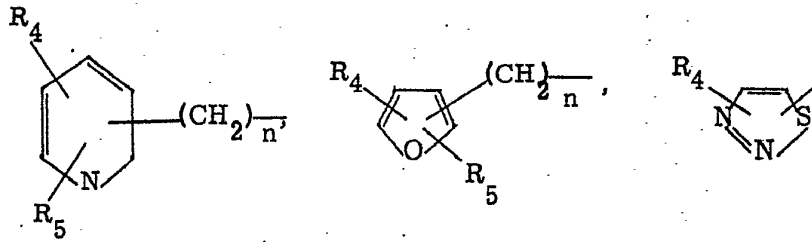
25

407852

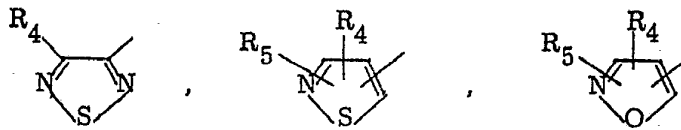
- 7 -



1



5



10

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

n un número entero de 0 a 2 inclusive,

R₂ y R₃ miembros del grupo consistente en hidrógeno; alquilo y alquenilo

cada uno con hasta 8 átomos de carbono; vinilo, alilo, propenilo;

cicloalquilo y cicloalquenilo cada uno con hasta 6 átomos de carbono;

mono-, di- y trihalogenoalquilo inferior, arilo,

15

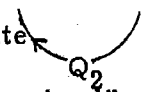
R₄, R₅ y R₆ miembros del grupo consistente en hidrógeno, nitro, nitrilo,

(R)₂>N-, (R)₂>N-CO-, R-CO-NH-, R-, R-CO-O-, R-O-CO-,

R-O-, H₂N-SO₂, cloro, bromo, yodo, fluor y trifluormetilo,

G un miembro del grupo consistente en hidrógeno y

20

R significando la flecha en la pieza intermedia divalente , que

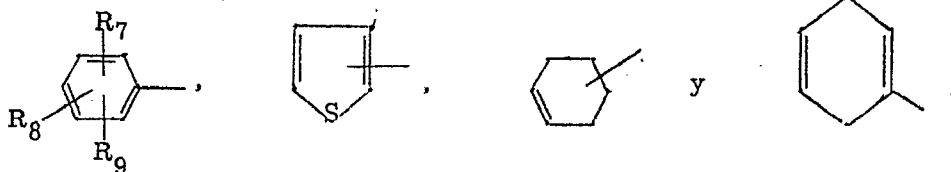
la ligadura de dos átomos producida por las dos valencias libres de

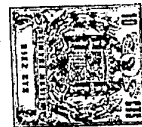
esta pieza intermedia no es arbitraria, sino que procede en el senti-

do indicado por la flecha,

B uno de los grupos

25



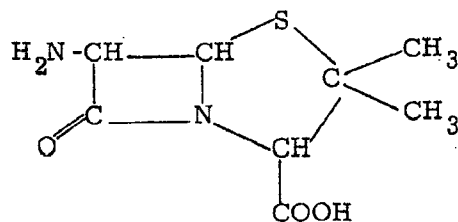


- 1 R_7 , R_8 y R_9 miembros del grupo consistente en hidrógeno, halógeno,
 R-, R-O-, R-S-, R-SO-, R-SO₂-, nitro,
 $(R)_2 > N$ -, R-CO-NH-, HO y R-CO-O-, teniendo
 R el significado arriba indicado,
 5 y sus sales atóxicas farmacéuticamente tolerables.

Las penicilinas de la fórmula general I y sus sales atóxicas farmacéuticamente tolerables pueden presentarse, en cuanto al centro de quiralidad C*, en las dos posibles configuraciones R y S y como mezclas de los diasterómeros de ellas resultantes.

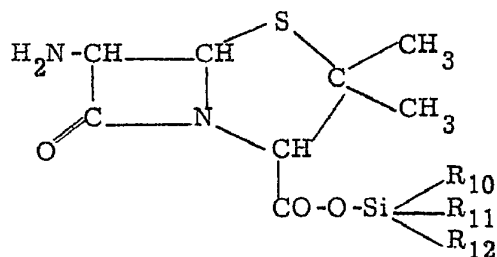
- 10 De acuerdo con la invención, ahora se ha proporcionado un procedimiento para la preparación de las penicilinas de la fórmula I, caracterizado porque ácido 6-aminopenicilánico (fórmula II) o compuestos de las fórmulas generales III y IV

15



II

20

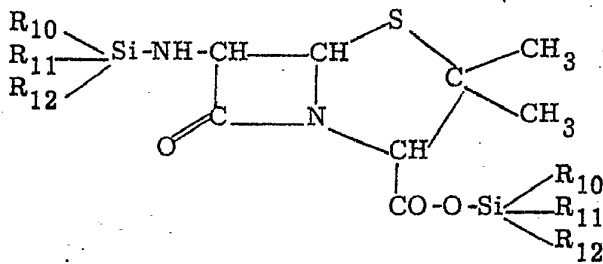


III

25

407852

- 9 -

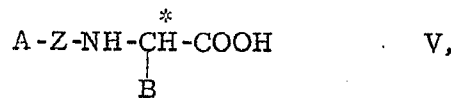


IV

en las cuales

R_{10} , R_{11} y R_{12} representan cada uno alquilo con hasta 6 átomos de carbono,

se hacen reaccionar con ácidos carboxílicos modificados de un modo especial en el grupo carboxilo (véanse las explicaciones dadas mas abajo) de la fórmula general V



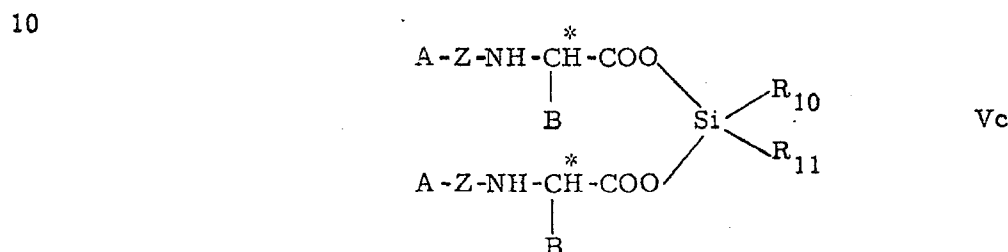
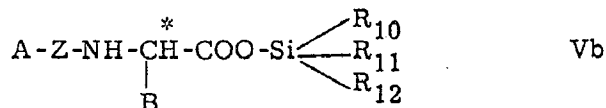
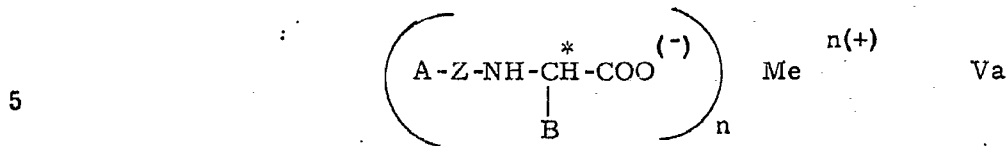
en la cual

A, Z, B y C* tienen los significados arriba definidos, en el caso de la aplicación del ácido 6-aminopenicilánico, en disolventes anhidros o acuosos en presencia de una base, y en el caso de la aplicación de los compuestos de las fórmulas generales III y IV, en disolventes anhidros y exentos de grupos hidroxilo sin o con la adición de una base, a temperaturas del margen de aproximadamente -70° a $+50^{\circ}C$ preferiblemente de -50° a $0^{\circ}C$.

Si se trata de la reacción del ácido 6-aminopenicilánico con los ácidos carboxílicos modificados en el grupo carboxilo de la fórmula V, esta reacción puede ser llevada a cabo en disolventes acuosos dentro del margen pH de aproximadamente 2 a 9, preferiblemente a un valor pH de 2-3 o de 6,5 a 8,5. En la transformación de los ácidos



1 carboxílicos V en los ácidos carboxílicos V modificados en el grupo
 carboxilo, pueden emplearse como compuestos de las sales de la fórmu-
 la general Va o los ésteres silícicos de la fórmula general Vb o Vc.



en las cuales

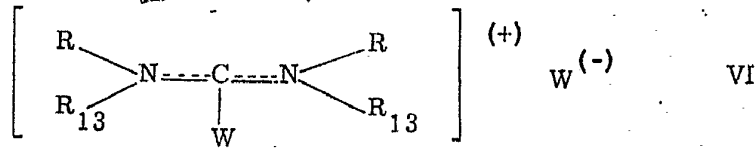
15 A, Z, B, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y C* tienen los significados arriba definidos y
 Meⁿ⁽⁺⁾ representa un catión de un álcali o de un metal alcalino-térreo o
 un catión del elemento aluminio, siendo
 n cada vez un número entero de 1 a 3.

Ahora los ácidos carboxílicos de la fórmula general
 20 V o sus sales Va o sus ésteres silícicos Vb o Vc pueden transformarse
 en los ácidos carboxílicos modificados en el grupo carboxilo, de tal ma-
 nera que se los hacen reaccionar con aproximadamente un equivalente
 molar de uno de los compuestos de las fórmulas VI, VII, VIII y IX

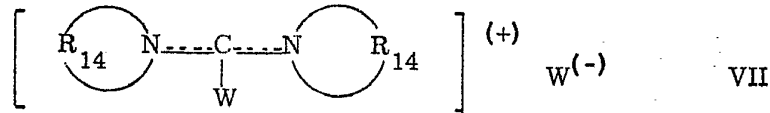
407852



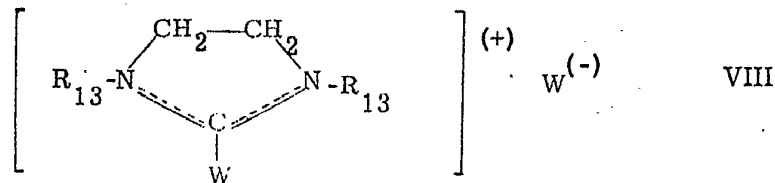
1



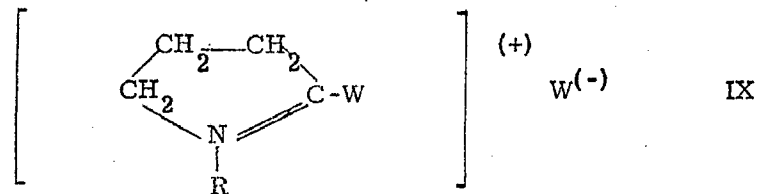
5



10



15



en las cuales

R tiene el significado arriba indicado,

R₁₃ tiene ya sea el mismo significado que R o sea representa fenilo,

20

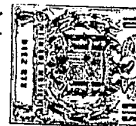
R₁₄ representa uno de los radicales divalentes $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ y $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ y

W representa halógeno,

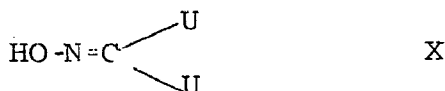
en el caso de la aplicación de los compuestos V o Va, en un disolvente orgánico acuoso o anhidro, y en el caso de la aplicación de los compues-

25

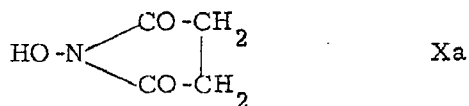
tos Vb o Vc, en un disolvente orgánico indiferente anhidro y exento de



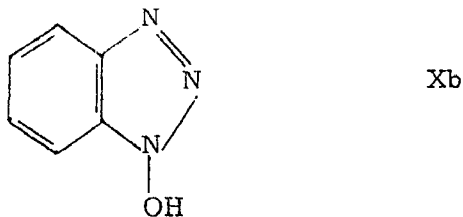
1 grupos hidroxilo, en presencia o en ausencia de una base, a temperatu-
 ras de -70° a $+30^{\circ}$ C, preferiblemente de -50° a 0° C. En esta reacción
 y en la reacción subsiguiente con los compuestos de las fórmulas gene-
 5 rales II, III y IV, puede ser ventajoso hacer proceder esta reacción en
 presencia de aproximadamente un equivalente molar de un N-hidroxi-
 compuesto de la fórmula general, respectivamente especial X, Xa o
 Xb.



10



15

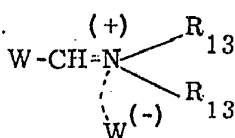


en las cuales

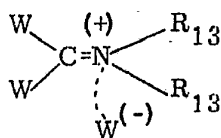
U representa el radical $-\text{C}\equiv\text{N}$ y/o $-\text{COO}$ alquilo inferior.

20

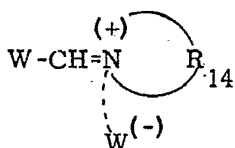
Por otra parte, los ácidos carboxílicos de la fór-
 mula general V, sus sales Va o sus ésteres silílicos Vb o Vc pueden
 transformarse en los ácidos carboxílicos V modificados en el grupo
 carboxilo, de tal manera que se los hacen reaccionar con aproximadamen-
 te un equivalente molar de un compuesto de la fórmula general XI o XIa
 o con medio equivalente o un equivalente molar de un compuesto de la
 25 fórmula general XII o XIIa:



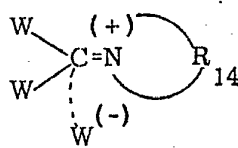
XI



XII



XIa



XIIa

en las cuales

W, R₁₃ y R₁₄ tienen los significados arriba definidos,

10 en presencia de un equivalente molar (calculado sobre el ácido carboxílico de la fórmula general V) de un N-hidroxi-compuesto X, Xa o Xb, en el caso de la aplicación de los compuestos V y Va, en un disolvente acuoso o anhidro, y en el caso de la aplicación de los compuestos Vb y Vc, en un disolvente orgánico indiferente anhidro y exento de grupos

15 hidroxilo, en presencia o en ausencia de una base, a temperaturas de -70° a + 30°C, preferiblemente de -50° a 0°C.

Para el caso de que en el centro de quiralidad haya actividad óptica, a una posible racemización en este punto puede prevenirse de tal manera que en la transformación de los ácidos carboxí-

20 licos V o sus sales Va o sus ésteres silícicos Vb o Vc en los ácidos carboxílicos V modificados en el grupo carboxilo, no se emplea ninguna base o se emplean bases orgánicas relativamente débiles, por ejemplo: N-metilmorfolina, N-etilmorfolina, N,N-dimetilanilina, piridina, o bases inorgánicas o mezclas amortiguadoras. Además, los ácidos carboxí-

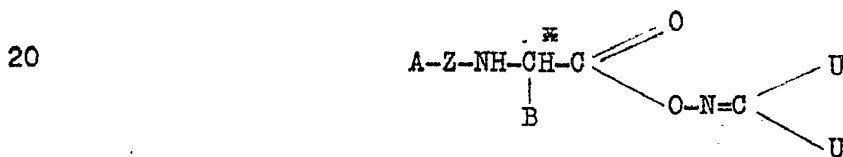
25 licos de la fórmula general V pueden transformarse en ácidos carboxíli-



1 cos modificados en el grupo carboxilo transformando compues-
tos de la fórmula X



5 en la que U tiene el significado arriba indicado, en un disol-
vente orgánico anhidro, indiferente, en presencia de como mí-
nimo un equivalente molar de una base orgánica, que sirve como
receptor de ácido, a temperaturas de unos -40°C a $+25^{\circ}\text{C}$ con un
equivalente molar de cloruro de tionilo bajo formación de un
10 equivalente molar del hidrocioruro de la base en compuestos
intermedios no conocidos y éstos, sin aislar se hacen reaccio-
nar en presencia de otro equivalente molar de una base con un
equivalente molar de los ácidos carboxílicos de la fórmula ge-
neral V, o con un equivalente molar de los compuestos de las
15 fórmulas generales Va, Vb ó Vc, bien no adicionándose ninguna
base o hasta un equivalente molar de una base, a una tempera-
tura de unos -40°C a $+30^{\circ}\text{C}$. Se obtienen así los ácidos carbo-
xílicos (V) modificados en el grupo carboxilo, de la fórmula
general XIII



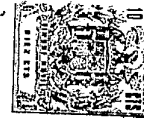
en la cual A, Z, B, C^{*} y U tienen los significados arriba defi-
nidos.

Además, los ácidos carboxílicos de la fórmula general
25 V se pueden transformar en ácidos carboxílicos modificados



1 en el grupo carboxilo de la fórmula general XIII, de tal manera que se
los hacen reaccionar, en presencia de aproximadamente un equivalente
molar de un compuesto de la fórmula general X, con aproximadamente
un equivalente molar de una carbodiimida en un diluyente - en el caso de
5 la subsiguiente aplicación de los compuestos de las fórmulas generales
III y IV en un diluyente anhidro y exento de grupos hidroxilo.

En la reacción según el invento del ácido 6-amino-
penicilánico con los ácidos carboxílicos V modificados en el grupo car-
boxilo, se aplica el ácido 6-aminopenicilánico preferiblemente como so-
lución de su sal con un ácido o una base. Como disolventes se prestan
10 para ello, por ejemplo: agua o mezclas de agua y de disolventes misci-
bles con agua, tales como tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, iso-
propanol, acetona, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o triamida
de ácido hexametilfosfórico. Ácidos apropiados son, por ejemplo: áci-
do clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. A fin de transformar
15 el ácido 6-aminopenicilánico en la sal de una base, disuelta en uno de los
disolventes arriba mencionados, como bases para ésto apropiadas, pue-
den emplearse, por ejemplo, bases inorgánicas, tales como carbonato
de sodio, hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio, los correspondientes
20 compuestos de potasio y de calcio, óxido de calcio, óxido de magnesio,
carbonato de magnesio o mezclas amortiguadoras, así como bases orgá-
nicas, tales como N-metilmorfolina, N-etilpiperidina, N,N-dimetil-
anilina, piridina, trietilamina. Para una disolución del ácido 6-amino
penicilánico en un medio anhidro, como disolvente se presta particular-
25 mente bien el cloroformo o el diclorometano, y para la formación de sal,



1 como bases se prestan bien, por ejemplo:
trietilamina, dietilamina, N-etilpiperidina, N-etilmorfolina y
piridina. Las sales del ácido 6-aminopenicilánico no deben estar total-
mente disueltas en la reacción según el invento con los ácidos carboxíli-
5 cos V modificados en el grupo carboxilo. Pueden estar presentes también
en parte como suspensión. Disolventes preferiblemente apropiados para
la reacción entre los compuestos silflicos del ácido 6-aminopenicilánico
de la fórmula general III o IV con los ácidos carboxílicos V modificados
en el grupo carboxilo, son tales que son indiferentes para radicales sila-
10 nilo situados en átomos de nitrógeno y de oxígeno. A éstos pertenecen
preferiblemente todos los disolventes orgánicos que no contienen grupos
N-H y O-H, vale decir, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, éter
dietílico, acetonitrilo, benceno, tetraclorometano, cloroformo, dicloro-
metano, dimetilformamida o acetona. Si en esta reacción según el inven-
15 to entre los derivados silflicos III o IV del ácido 6-aminopenicilánico y
los ácidos carboxílicos V modificados en el grupo carboxilo, se agregan
bases, éstas deben ser preferiblemente tales que no contienen grupos
N-H y O-H.

Por lo general, la reacción según el invento entre
20 los ácidos carboxílicos modificados en el grupo carboxilo de la fórmula
V y el ácido 6-aminopenicilánico o sus compuestos silflicos III y IV, es
llevada a cabo de tal manera que de los componentes de reacción se apli-
can cantidades equimoleculares. Sin embargo, puede ser conveniente
aplicar uno de los dos componentes de reacción en exceso, a fin de faci-
25 litar la purificación o la preparación en estado puro de la penicilina desea-

407852

- 17 -



1 da. Así, a título de ejemplo, pueden aplicarse el ácido 6-aminopenicilá-
nico o los compuestos de la fórmula general III o IV con un exceso de
0,1 hasta aproximadamente 0,4 equivalentes molares y lograrse así
un mejor aprovechamiento de los ácidos carboxílicos modificados en el
5 grupo carboxilo de la fórmula general V. En la elaboración de la mezcla
de reacción y en el aislamiento de la penicilina, ácido 6-aminopeniciláni-
co eventualmente puede ser removido fácilmente gracias a su buena solubi-
lidad en ácidos minerales. Por otra parte, ácido carboxílico (véase
fórmula V) eventualmente existente puede ser separado mas difícilmente
10 de la penicilina formada.

La cantidad de las bases agregadas en la reacción
según el invento de los ácidos carboxílicos modificados en el grupo car-
boxilo de la fórmula general V con el ácido 6-aminopenicilánico o los
compuestos de las fórmulas generales III y IV, es fijada, por ejemplo
15 por el deseado mantenimiento de un determinado valor pH. Donde una
medición del valor pH y su ajuste no proceden o, a causa de la falta de
cantidades suficientes de agua en el diluyente, no son posibles ni razona-
bles, en el caso de la aplicación de los compuestos de las fórmulas gene-
rales III y IV, si es que se agrega una base, se agregan hasta aproxima-
20 damente 2,0 equivalentes molares de base, en el caso de la aplicación de
ácido 6-aminopenicilánico y de un medio de reacción anhidro, aproxima-
damente 1,5 a 2,5 equivalentes molares de base. También la cantidad
del ácido agregado en esta reacción según el invento, es fijada por ejem-
plo por el deseado mantenimiento de un determinado valor o margen pH.
25 Por lo general, es ventajoso llevar a cabo la reacción según el invento



1 entre los ácidos carboxílicos modificados en el grupo carboxilo V y el
ácido 6-aminopenicilánico o sus derivados silfílicos III y IV, a temperatu-
ras mas bajas posibles. De esta manera pueden obtenerse productos mas
puros, pueden mejorarse los rendimientos y puede protegerse contra la
5 racemización una actividad óptica existente en el centro de quiralidad C*.
Sin embargo, aquí ponen límites no solamente la solubilidad de los com-
ponentes de reacción eventualmente demasiado pequeña a temperaturas
bajas, sino también una cristalización eventualmente comenzante del di-
solvente. Por otra parte, por temperaturas de reacción excesivamente
10 bajadas, la velocidad de reacción llega a ser reducida eventualmente a
un grado tan considerable que pueden ocurrir hasta reducciones del rendi-
miento. Como en la mayoría de las reacciones químicas, las temperatu-
ras indicadas en los ejemplos pueden ser más bajas o más elevadas. Sin
embargo, si uno sobrepasa considerablemente los valores ahí indicados,
15 ha de contarse con reacciones secundarias que reducen los rendimientos
y afectan desventajosamente la pureza de los productos. En la preparación
de los ácidos carboxílicos modificados en el grupo carboxilo, a partir de
los ácidos carboxílicos V o de sus sales Va y de los compuestos de las
fórmulas generales VI, VII, VIII y IX, se emplean preferiblemente disol-
20 ventos indiferentes anhidros o mezclas de estos disolventes tales como
tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, éter, benceno,
acetona, acetonitrilo, dimetilformamida o triamida de ácido hexametil-
fosfórico. Sin embargo, pueden estar presentes cantidades no demasia-
do grandes de agua o de alcoholes, tales como isopropanol o ter-butanol.
25 Sin embargo, si en esta reacción según el invento, se parte de los com-

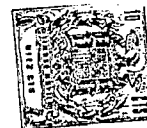


1 puestas silfílicos Vb y Vc, de preferencia, entran en consideración sola-
mente tales disolventes orgánicos que no contienen grupos N-H y O-H,
por ejemplo: diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano,
éter dietílico, acetonitrilo, benceno, acetona o dimetilformamida.

5 Si en la reacción según el invento entre los ácidos
carboxílicos V, sus sales Va o sus compuestos silfílicos Vb o Vc con los
compuestos de la fórmula general VI, VII, VIII o IX, se agregan bases,
para ésto son apropiadas prácticamente todas las bases, siempre que
sean suficientemente indiferentes con respecto a agentes de acilación y
10 siempre que, en el caso de la aplicación de compuestos silfílicos Vb y Vc,
no contengan grupos O-H, preferiblemente que no contengan grupos O-H y
N-H.

En la reacción según el invento entre los ácidos car-
boxílicos de la fórmula general V, sus sales Va o sus compuestos silfi-
15 cos Vb y Vc, y los compuestos de la fórmula general VI, VII, VIII o IX,
de preferencia, se los hacen reaccionar uno con otro en cantidades equi-
moleculares. Sin embargo, puede tener una influencia ventajosa sobre la
pureza de los productos o sobre el rendimiento, el hecho de que uno de
los dos componentes de reacción sea aplicado con un exceso mas o menos
20 grande.

En la transformación de los ácidos carboxílicos de
la fórmula general V en las formas modificadas en el grupo carboxilo,
entonces es ventajoso trabajar a una temperatura mas baja posible, si
ha de protegerse, contra una racemización, una actividad óptica existente
25 en el centro de quiralidad C*. En ésto, son preferidas temperaturas de



1 aproximadamente -40° a -70° C. Por las mismas razones es ventajoso
el hecho de que se mantenga cuanto mas breve posible el tiempo de
reacción para la transformación de los ácidos carboxílicos de la fór-
mula general V en las formas modificadas en el grupo carboxílico. Pue-
5 de ser conveniente observar tiempos de transformación de aproximada-
mente un minuto hasta de unos pocos minutos. La reacción según el in-
vento de los ácidos carboxílicos de la fórmula general V, de sus sales
Va o de sus compuestos silfílicos Vb y Vc con los compuestos de las fór-
mulas generales VI, VII, VIII y IX en presencia de los compuestos N-
10 hidroxí X, Xa y Xb, y la reacción según el invento de los compuestos
V, Va, Vb y Vc con los compuestos de la fórmula general XI, XIa, XII
o XIIa, que es realizado solamente en presencia de un compuesto N-
hidroxí X, Xa o Xb, pueden ser llevadas a cabo de una manera exacta-
mente igual a la de la reacción precedentemente explicada de los ácidos
15 carboxílicos V, de sus sales Va o de sus derivados silfílicos Vb y Vc con
uno de los compuestos VI, VII, VIII o IX, solamente que sea agregado
aproximadamente un equivalente molar de los citados compuestos N-
hidroxí por cada mol de los compuestos de la fórmula V, Va, Vb o Vc.

En la preparación según el invento de los ácidos
20 carboxílicos V modificados en el grupo carboxílico de la fórmula general
XIII, se parte de los compuestos de la fórmula general X que, en disolven-
tes tales como acetona, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano,
cloroformo, benceno, éster etílico de ácido acético, éter dietílico o
dimetilformamida, en presencia de un equivalente molar de una base,
25 tal como trietilamina, piridina, quinolina, N-metilmorfolina, N,N-dimetil-

407852

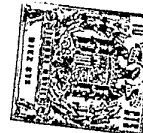
- 21 -



1 anilina, a temperaturas de -40° a $+25^{\circ}$ C, se transforman con un equiva-
lente molar de cloruro de tionilo en un compuesto intermedio de acetona
y, sin aislamiento del último, se lo hace reaccionar en presencia de un
equivalente molar ulterior de las mismas bases y en los mismos disolven-
5 tes con un equivalente molar de los ácidos carboxílicos V o sin adición
ulterior de las bases o con hasta un equivalente molar de las bases, con
un equivalente molar de una sal Va o de un compuesto silfíco Vb o Vc a
una temperatura de -40° a $+30^{\circ}$ C. Los compuestos de la fórmula general
XIII pueden entonces aislarse por evaporación del disolvente, eventualmen-
10 te después de la eliminación del hidrocloreuro de la base formada en la
reacción y precipitado, y purificarse por cristalización en disolventes in-
diferentes o, en el caso de no ser cristalina la substancia, por un breve
lavado de una solución, por ejemplo, etérea o bencénica con una solución
acuosa de bicarbonato de sodio a una temperatura mas baja posible.

15 La preparación de los ácidos carboxílicos modifica-
dos en el grupo carboxilo de la fórmula general XIII, sin embargo, puede
proceder también de tal manera que los ácidos carboxílicos de la fórmula
general V en presencia de un compuesto de la fórmula general X se hace
reaccionar en forma en si conocida con una carbodiimida, por ejemplo
20 dicitclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o N-etil-N'-3-dimetil-
aminopropilcarbodiimida en un disolvente acuoso o una mezcla de disol-
ventes que puede contener por ejemplo acetona, tetrahidrofurano, dioxa-
no, acetonitrilo, dimetilformamida, triamida de ácido hexametilfosfóri-
co, ter-butanol, isopropanol o éster metílico de ácido fórmico, o en un
25 disolvente anhidro o mezcla anhidra de disolventes que, además de los

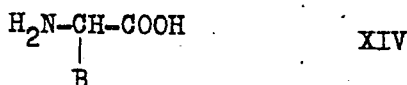
POOR
QUALITY



1 disolventes mencionados, también puede contener diclorometano,
 2 cloroformo, éster de etilo del ácido acético, éter, benceno,
 3 tolueno o tetraclorometano.

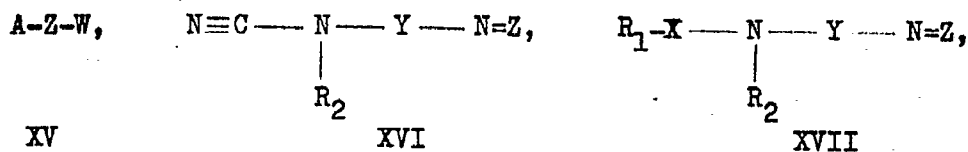
4 La elaboración de los preparados de reac-
 5 ción para la obtención de las penicilinas según la presente
 6 invención y de sus sales se efectúa en general en la forma en
 7 general conocida para las penicilinas.

8 El ácido 6-aminopenicilánico empleado en
 9 la presente invención como material de partida se obtiene se-
 10 gún los procedimientos conocidos por disociación de penicilina
 11 G, bien por procedimientos fermentativos o por una disociación
 12 química (véase la patente holandesa nº 67/13 809 y la publica-
 13 ción de la solicitud de patente alemana nº 2 062 925). Los
 14 ácidos carboxílicos de la fórmula general V se obtienen de los
 15 aminoácidos de la fórmula general XIV

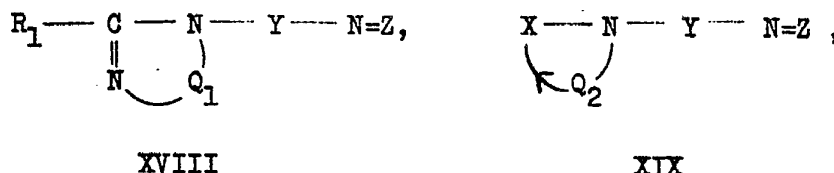


16 por reacción con los compuestos de las fórmulas generales XV,
 17 XVI, XVII, XVIII ó XIX

20



25





1 en las cuales

A, B, Q₁, Q₂, R₁, R₂, X, Y, Z, C* y W tienen los significados arriba definidos,

5 La producción de los compuestos de las fórmulas generales XV, XVI, XVII, XVIII y XIX está descrita en los ejemplos individuales.

La preparación de los compuestos de las fórmulas generales VI, VII y IX está descrita en la literatura (compárese: J. med. Chem. 9 (1966) página 80; Ber. 96 (1963) página 2681; 10 Tetrahedron 17 (1962) página 114). Un compuesto de la fórmula general VIII fue obtenido a partir de N,N'-dimetiletilendiamina, después de la transformación en el compuesto N,N'-bis-trimetilsilílico, de la transformación del último con fosgeno en la correspondiente úrea cíclica y de la reacción de éste con fosgeno.

15 Los compuestos de las fórmulas generales XI y XIa fueron preparados en la forma descrita para dimetilformamida (compárese: Helv. 42, 1653 (1959)) a partir de las correspondientes formamidas. La preparación de los compuestos de las fórmulas generales XII y XIIa, esta descrita en la literatura (compárese: Angew. Chem. 83 (1971), 20 página 614).

Las nuevas penicilinas pueden ser obtenidas también a partir de los ácidos carboxílicos de la fórmula general V, de sus sales de la fórmula general Va o de sus compuestos silílicos Vb y Vc y del ácido 6-amino-penicilánico, respectivamente de los ácidos 6-aminopenicilánicos sililados (véanse las fórmulas generales III y IV) según los mé-

25



1 todos usuales de la química de péptidos (compárese: E. Schröder, K.
Lübke, The Peptids, Methods of Peptide Synthesis, Vol. I. páginas 76 a
128), pero tan solo en una forma menos ventajosa.

5 A las sales atóxicas farmacéuticamente tolerables
arriba mencionadas pertenecen sales del grupo carboxilo ácido, tales
como las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y amonio,
y sales de amonio substituídas atóxicas con aminas, tales como di- y
trialquil(inferior)-aminas, procaina, dibencilamina, N,N'-dibenciletilen-
diamina, N-bencil-β-fenil-etilamina, N-metil- y N-etilmorfolinas, 1-
10 efenamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dehidroabietil-etilendiamina,
N-alkuil(inferior)-piperidina y otras aminas que fueron empleadas para
la formación de sales de penicilina.

Bajo la expresión "alkuil(inferior)" utilizada en la
memoria descriptiva del presente invento, ha de entenderse un grupo
15 alkilo, tanto lineal, como ramificado, con hasta 6 átomos de carbono.
En conexión con otros grupos, tales como "dialkuil(inferior)-amino", la
expresión "alkuil(inferior)" se refiere tan solo a la parte alkilo del
respectivo grupo.

La eficacia quimioterapéutica de las nuevas penicili-
20 nas fue examinada in vivo e in vitro. La determinación de los valores de
inhibición in vitro (CMI = concentración mínima de inhibición) (véase
Tabla 1) procedió en un medio líquido en el ensayo de series de dilucio-
nes en tubitos, haciéndose la lectura al cabo de 24 horas de incubación
a 37°C. La CMI queda indicada por el tubito sin enturbiamiento en la se-
25 rie de diluciones. Como medio de cultivo se utilizó un medio general de

1 la siguiente composición:

	Cuajo Lemco (OXOID)	10 g
	Peptona (DIFCO)	10 g
	NaCl	3 g
5	D-(+)-dextrosa (MERCK)	10 g
	Tampón pH 7,4 suficiente para completar	1000 ml

407852

El espectro de eficacia comprende bacterias tanto gramnegativas, como grampositivas. La ventaja especial de las penicilinas según el invento reside en que son eficaces tanto in vitro, como también en ensayos con animales, contra bacterias resistentes a la ampicilina y a la carbenicilina del grupo Klebsiella-Aerobacter, contra bacterias Providencia y Proteus indolpositivas resistentes a la ampicilina y a la carbenicilina, contra cepas de Escherichia coli resistentes a la ampicilina y a la carbenicilina, contra bacterias Pseudomonas aeruginosa y Serratia marcescens resistentes a carbenicilina.

El efecto generalmente excelente es logrado tanto con una sola administración, como también con varias administraciones. Las penicilinas según el invento son estables contra el ácido gástrico. Algunas de las nuevas penicilinas son excelentemente tolerables, lo que queda particularmente manifiesto por la dosis extremadamente elevada que, en los casos de una administración a ratones por vía intravenosa en la vena de la cola, es tolerada sin complicaciones.

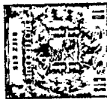
407852

- 26 -

T A B L A I

Penicilina No.	Clase de Bacterias										
	E. coli 14 A 261		C 165	183/58	Proteus vulg. 1017	morg. 932	Fsdm. aerug. F. 41 Walter		Klebsiella K 10 63	Staph. aureus 1756E 133	Strept. faec. ATCC 9790
1	<0,8	200	3,1	1,6	3,1	-	50	6,2	400	<0,8	25
2	<1	256	4	4	8	8	128	32	64	<1	64
3	<1	256	4	4	4	16	64	16	128	<1	32
4	1,6	200	12,5	6,2	12,5	-	200	50	200	<0,8	100
5	256	>256	>256	256	256	32	>256	>256	>256	4	256
6	8	>512	32	16	32	64	256	128	128	2	128
7	4	512	16	8	32	16	128	32	64	<1	64
8	2	512	8	8	16	32	128	32	~64	<1	64
9	2	512	8	8	8	8	64	32	64	2	64
10	128	>512	512	256	256	256	>512	>512	512	16	>512
11	<1	512	4	2	4	16	64	16	128	2	64
13	4	>256	8	4	16	128	128	32	256	4	128
18	1	>256	8	16	4	>1	256	32	64	<1	32
19	4	>256	8	16	32	4	64	32	128	<1	32
20	4	>256	8	8	8	32	64	32	64	<1	16
Ampi- cilina	0,8	>400	6	200	400	-	200	100-200	-	<1	12,5

407852



407852

T A B L A I

Penicilina No.	Clase de Bacterias						Fsdm. ae F. 41
	E. coli			Proteus			
	14	A 261	C 165	183/58	vulg. 1017	morg. 932	
1	<0,8	200	3,1	1,6	3,1	-	50
2	<1	256	4	4	8	8	128
3	<1	256	4	4	4	16	64
4	1,6	200	12,5	6,2	12,5	-	200
5	256	>256	>256	256	256	32	>256
6	8	>512	32	16	32	64	256
7	4	512	16	8	32	16	128
8	2	512	8	8	16	32	128
9	2	512	8	8	8	8	64
10	128	>512	512	256	256	256	>512
11	<1	512	4	2	4	16	64
13	4	>256	8	4	16	128	128
18	1	>256	8	16	4	>1	256
19	4	>256	8	16	32	4	64
20	4	>256	8	8	8	32	64
Ampicilina	0,8	>400	6	200	400	-	200



407852

Psdm. aerug. F, 41 Walter		Klebsiella K 10 63		Staph. aureus 1756 E 133		Strept. faec. ATCC 9790
50	50	6, 2	12, 5	400	< 0, 8	25
128	64	32	128	64	< 1	64
64	64	16	256	128	< 1	32
200	200	50	100	200	< 0, 8	100
256	≥256	≥256	≥256	≥256	4	256
256	128	128	256	128	2	128
128	64	32	128	64	< 1	64
128	64	32	128	~64	< 1	64
64	64	32	128	64	2	64
512	>512	>512	>512	512	16	>512
64	64	16	16	128	2	64
128	128	32	64	256	4	128
256	256	32	32	64	< 1	32
64	64	32	4	128	< 1	32
64	32	32	32	64	< 1	16
-	200	100-200	100-200	-	< 1	12, 5



1 La Tabla 1 indica las concentraciones mínimas de
inhibición (CMI) en U (unidades)/ ml de algunas penicilinas según
el presente invento contra una serie de clases de bacterias. De la tabla
surge, además, la superioridad de muchas de las nuevas penicilinas
5 en comparación con la penicilina comercial ampicilina en su eficacia
contra muchas bacterias gramnegativas. Los números aquí dados a las
penicilinas corresponden a los números de los ejemplos en que está
descripta la preparación de las respectivas penicilinas.

Las penicilinas según el procedimiento de esta
10 invención pueden ser formuladas y administradas solas o en combina-
ción con una substancia de vehículo farmacéuticamente inofensiva.
Para la administración oral, pueden ser dadas en forma de pastillas
que pueden contener adicionalmente por ejemplo almidón, lactosa, cier-
tos tipos de arcilla, etc., o en forma de cápsulas, gotas o granulados,
15 solas o conjuntamente con los mismos aditivos o con aditivos equivalen-
tes. Además, pueden ser administradas oralmente en forma de jugos
o suspensiones que pueden contener correctivos de sabor o colorantes
usuales para tales fines.

Además, las penicilinas según el procedimiento
20 de la invención pueden ser administradas parenteralmente, por ejemplo
intramuscular, subcutánea o intravenosamente, eventualmente como
infusión permanente.

En el caso de la administración parenteral, ésta se
hace óptimamente como solución esteril que puede contener todavía otros
25 componentes de solución, tales como cloruro de sodio o glucosa, a fin



1 de hacer isotónica la solución. Para preparar tales soluciones, convenientemente pueden emplearse estas penicilinas en forma de ampollas secas. En la administración oral y parenteral es conveniente una dosificación de 25 000 a 1 000 000 U/kg de peso de cuerpo/por día (U= unidades - 1 mol de una penicilina tiene $5,9514 \times 10^8$ U.). Pueden darse las
5 penicilinas como administración individual o como infusión de goteo permanente o bien repartidas en varias dosis. Para un tratamiento local, pueden prepararse y administrarse las penicilinas como ungüentos o polvos.

10 Los siguientes ejemplos han de explicar el invento sin limitarla.

El contenido de β -lactama de las penicilinas fue determinado yodométricamente. Todas las sustancias aquí descritas muestran un espectro IR (infrarrojo) correspondiente. La toma de los
15 espectros NMR (resonancia magnética nuclear) de las penicilinas procedió en solución de CD_3OD ; las señales indicadas en los ejemplos corresponden a la escala τ ; concuerdan con la respectiva constitución. En la calculación de los valores de análisis, se tomó en consideración el contenido de agua de las penicilinas.

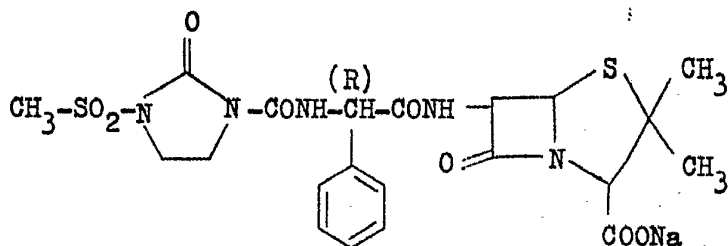
20 Parte experimental

Ejemplo 1

A) Sal sódica D- α -[(3-metilsulfonil-imidazolin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-7-bencilpenicilina



1



- 5 6,8 partes en peso de ácido D- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-il)-carbonilamino]-fenilacético se disolvieron en 40 partes en volúmen de cloruro de metileno bajo adición de algo de tetrahidrofurano, se enfrió a -40°C y bajo fuerte agitación se mezcló con 2,0 partes en peso de N-metilmorfolina. A continuación se añadió bajo fuerte agitación, en una sola vez, la solución, asimismo enfriada a -40°C de 3,75 partes en peso de cloruro de tetrametilcloroformamida en 15 partes en volúmen de cloruro de metileno, se agitó durante 5 minutos a -40°C y después se reunió con la solución enfriada a 0°C y mantenida a un pH de 2,5 de 4,7 partes en peso de ácido 6-aminopenicilánico en 30 partes en volúmen de tetrahidrofurano acuoso al 80 %. Después de agregar más N-metilmorfolina se mantuvo el pH de la mezcla en 2,5. Se agitó durante 30 minutos sin enfriar, manteniéndose asimismo el pH en 2,5. A continuación se agregaron 40 partes en volúmen de agua, después se ajustó el pH a 7, en el evaporador de rotación se extrajeron el cloruro de metileno y el tetrahidrofurano y la solución se extrajo una vez con 50 partes en volúmen de éster acético y la fase acuosa se recubrió con éster acético fresco. Bajo agitación y enfriando con hielo se acidificó con ácido clorhídrico
- 10
- 15
- 20
- 25

407852 - 30 -



1 diluido hasta un pH= 1,5, se separó el éster acético, se extrajo la fase
acuosa todavía dos veces con éster acético, se lavaron las fases orgáni-
cas reunidas con agua y se las secaron sobre $MgSO_4$. Subsiguientemente
se filtró, se mezcló con 20 partes en volúmen de una solución molar de
5 2-etil hexanoato de sodio en éter que contiene metanol, se concentró
por evaporación en vacío hasta aproximadamente la sequedad, se disolvió
el residuo en la cantidad justamente necesaria de metanol y se precipitó
la sal sódica de la penicilina por adición con 10 veces su cantidad de
éter absoluto bajo agitación. Se recogió por succión, se lavó a fondo con
10 éter absoluto y se secó sobre P_2O_5 en el secadero de vacío.

Rendimiento: 84 %

Contenido de β -lactama: 74%

Calculado: C 43,4 , H 4,8 , N 11,3 , S 10,4 ,

Encontrado: C 43,4 , H 5,4 , N 11,3 , S 10,3 .

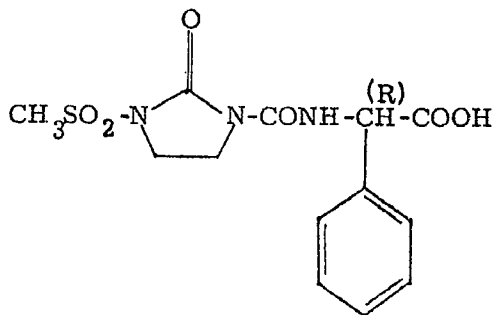
15 Bandas IR a 3325, 3055, 3025, 3002, 2965, 2924, 2865,

1771, 1738, 1679, 1610, 1529, 1398 y 1171 cm^{-1} .

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

6,15 (4H), 8,4 (3H) y 8,5 ppm (3H).

B. 1) Acido D- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
20 amino]-fenilacético:



25



1 16, 6 partes en peso de (D)-C-fenilglicina se disolvie-
ron en 150 partes en volúmen de dioxano acuoso al 50% bajo adición de
una cantidad suficiente de lejía de sosa 2-normal. Ahora por adición de
ácido clorhídrico 2-normal, se bajo el valor pH de la solución a 7, 5,
5 volviendo a precipitarse en parte el amino-ácido en forma finamente
dividida. Ahora bajo enfriamiento con hielo se agregó en porciones 1-
clorocarbonil-3-metilsulfonil-imidazolidona-(2) y por adición simultánea
de lejía de sosa 2-normal se mantuvo el valor pH de 7, 5. Sin enfriamien-
to se agitó hasta que el valor pH se mantuvo constante a 7, 5 sin adición
10 de lejía de sosa (aproximadamente 10 minutos). Subsiguientemente se
mezcló con 50 partes en volúmen de agua, se concentró en el evaporador
de vacío hasta la mitad del volúmen original y se extrajo una vez con 50
partes en volúmen de éster acético, después de haberse separado por
filtración la C-fenilglicina no reaccionada. Subsiguientemente se acidi-
15 ficó hasta un valor pH de 2, se extrajo varias veces con éster acético,
se lavaron las fases reunidas de éster acético con agua, se secó sobre
MgSO₄, se filtró, se concentró por evaporación hasta la sequedad y se
recristalizó en acetona/nitrometano, P. f. = 250°C.

Rendimiento: 56%

20 Calculado: C 45, 7 , H 4, 4 , N 12, 3 , S 9, 4 ,

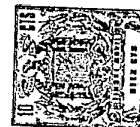
Encontrado: C 45, 7 , H 4, 5 , N 12, 3 , S 9, 2 ,

Bandas IR a 3345, 3600-2300, 1731, 1652, 1538, 1210 y

(en Nujol) 1168 cm⁻¹.

Señales NMR a τ = 1, 2 (1H), 2, 55 (5H), 4, 6 (1H), 6, 2 (4H) y 66 ppm (3H).

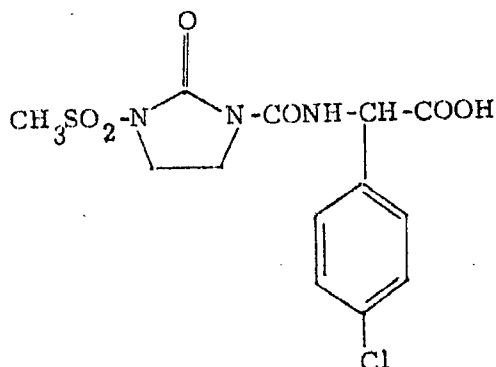
25 B. 2) Acido D, L- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-



1

carbonilamino]-4-cloro-fenilacético:

5



10

Este ácido carboxílico fue preparado de la manera
 descripta en el Ejemplo 1B1), a partir de 5, 8 partes en peso de 4-cloro-
 C-fenilglicina y de 6, 8 partes en peso de 1-clorocarbonil-3-metilsulfo-
 nilimidazolidon (2). P. f. = 190°C.

Rendimiento: 88%.

Calculado: C 41,6, H 3,7, Cl 9,4, N 11,2, S 8,5,

Encontrado: C 40,8, H 3,7, Cl 9,2, N 11,1, S 8,9.

15

Bandas IR a 3700-2200, 3310, 1730, 1654, 1540 y 1168 cm⁻¹

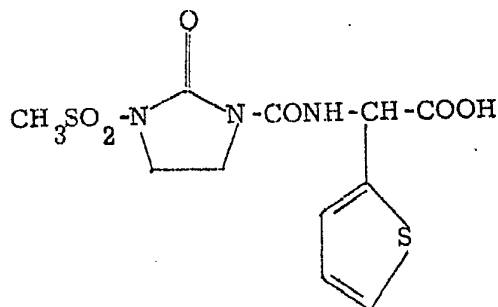
(en Nujol).

Señales NMR a τ = 1,1 (1H), 2,55 (4H), 4,5 (1H), 6,1 (4H) y 6,65 ppm (3H)

B. 3) Acido D, L- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-

carbonilamino]- α -tienil-(2)-acético

20



25

407852

- 33 -



1 Este ácido carboxílico fue preparado de la manera
descripta en el Ejemplo 1B.1), a partir de 5.5 partes en peso de α -tienil-
(2)-glicina y de 6,8 partes en peso de 1-clorocarbonil-3-metilsulfonil-
imidazolidin(2).

5 Rendimiento: 88%

P.f. = aproximadamente 110°C, producto en bruto.

Calculado: C 38,0 , H 3,8 , N 12,1 , S 18,4,

Encontrado: C 38,2 , H 4,8 , N 10,8 , S 17,0.

Bandas IR a 3600-2200, 3315, 1740, 1725, 1664, 1525 y

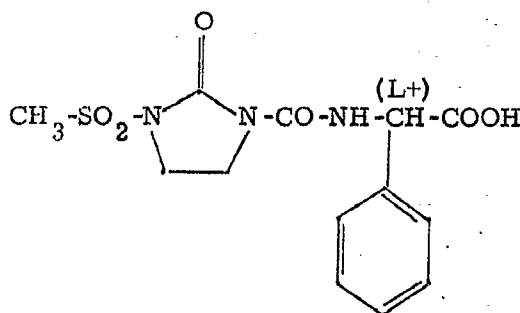
10 (en Nujol) 1170 cm⁻¹,

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

6,07 (4H) y 6,67 ppm (3H).

B.4) Acido L- α [(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-
carbonilamino]-7-fenilacético:

15



20

Este ácido carboxílico fue preparado de la manera
descripta en el Ejemplo 1B.1) , a partir de 5,3 partes en peso de (L+)-
C-fenilglicina y de 6,8 partes en peso de 1-clorocarbonil-3-metilsulfonil-
imidazolidona (2).

P.f. = 245°C

25

407852

- 34 -

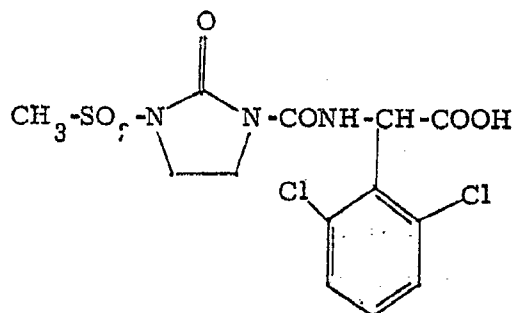


1 Calculado: C 45,7, H 4,4, N 12,3, S 9,4,

Encontrado: C 44,9, H 4,5, N 11,9, S 9,4.

Los espectros IR y NMR son idénticos con aquellos del producto del Ejemplo 1B. 1).

5 B. 5) Acido D, L- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-2, 6-diclorofenilacético:



Este ácido carboxílico fue preparado de la manera descripta en el Ejemplo 1B. 1), a partir de 7,7 partes en peso de 2,6-dicloro-C-fenilglicina y de 6,8 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-metilsulfonil-imidazolidona (2).

15

P. f. = $>260^{\circ}\text{C}$

Rendimiento: 69 %

Bandas IR a 3400-2200, 3290, 1742, 1714, 1646, 1580, 1522,

(en Nujol) 1260, 1170, 1130, 783 y 763 cm^{-1} .

20 Señales NMR a τ = 0,9 (1H), 2,4-2,65 (3H), 3,4 (1H),

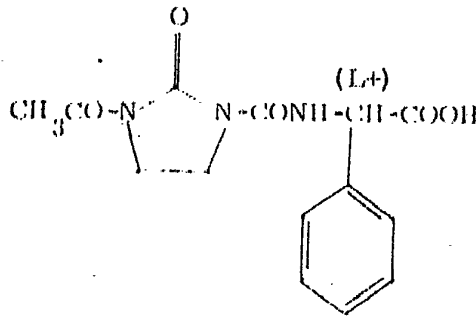
5,8-6,2 (4H) y 6,65 ppm (3H).

B. 6) Acido L- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-il)-carbonilamino]-fenilacético:

25

407852

- 35 -



Este ácido carboxílico fue preparado de la manera
 descripta en el Ejemplo 1B. 1), a partir de 5, 0 partes en peso de (L+)-C-
 fenilglicina y de 5, 7 partes en peso de 1-clorocarbonil-3-acetilimidazo-
 lidon (2).

10 P. f. = 214°C

Rendimiento: 69%

Calculado: C 55, 0 , H 4, 9 , N 13, 8 ,

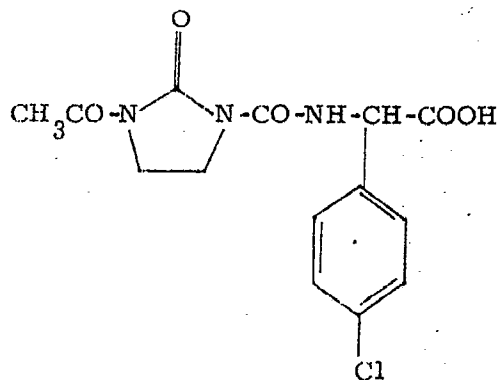
Encontrado: C(53, 5) , H 5, 2 , N 13, 7 ,

15 Bandas IR a 3650-2250, 3500, 1735, 1665 y 1252 cm⁻¹ (en Nujol).

Señales NMR a τ = 1, 0 (1H), 2, 3-2, 8 (5H), 4, 5 (1H),

6, 2 (4H) y 7, 6 ppm (3H).

B. 7) Acido D, L- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-il)-carbonilamino]-4-
 cloro-fenilacético:



407852

- 36 -



1 Este ácido carboxílico fue preparado de la manera
 descripta en el Ejemplo 1B. 1), a partir de 6, 2 partes en peso de
 D, L-4-cloro-C-fenilglicina y de 5, 7 partes en peso de 1-clorocarbonil-
 3-acetil-imidazolidon (2).

5 P. f. = 194°C.

Rendimiento: 53%

Calculado: C 49, 5 , H 4, 1 , Cl 10, 4 , N 12, 4 ,

Encontrado: C 49, 6 , H 4, 6 , Cl 9, 4 , N 12, 2.

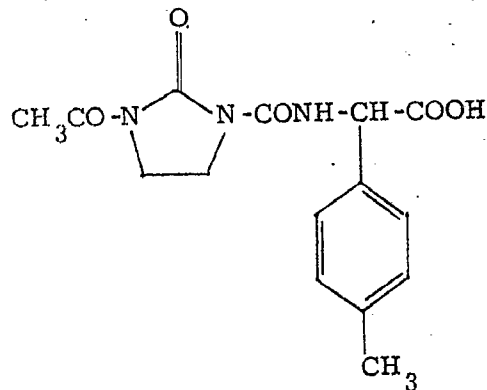
Bandas IR a 3700-2300, 3290, 1725, 1685, 1648 y

10 (en Nujol) 1252 cm⁻¹.

Señales NMR a τ = 0, 9 (1H), 2, 55 (4H), 4, 45 (1H),

6, 2 (4H) y 7, 55 ppm (3 H).

B. 8) Acido D, L- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
 4-metilfenilacético:



25 Este ácido carboxílico fue preparado de la manera
 descripta en el Ejemplo 1B. 1), a partir de 5, 4 partes en peso de 4-
 metil-C-fenilglicina y de 5, 7 partes en peso de 1-clorocarbonil-3-acetil-
 imidazolidona (2).



1 Rendimiento: 42%

Bandas IR a 3600-2200, 3310, 1738, 1712, 1678, 1666 y

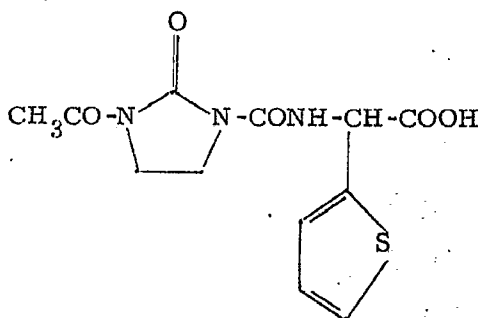
(en Nujol) 1256 cm^{-1}

Señales NMR a $\tau = 1,0$ (1H), 2,6 (2H), 2,8 (2H), 4,5 (1H),

5 (en acetona $-d_6$) 6,2 (4H), 7,6 (3H) y 7,7 ppm (3H)

B. 9) Acido D, L- α - [(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
 α -tienil-(2)-acético:

10



Este ácido carboxílico fue preparado de la manera
descripta en el Ejemplo 1B. 1), a partir de 8,6 partes en peso de tienil-
15 (2)-acético y de 9,5 partes en peso de 1-clorocarbonil-3-acetil-imidazoli-
dona (2).

P.f. = 197°C

Rendimiento: 62%

20 Calculado: C 46,3 , H 4,2 , N 13,5 , S 10,3 ,

Encontrado: C 47,1 , H 4,4 , N 13,8 , S 9,7 .

Bandas IR a 3280, 3080, 3450-2300, 1728, 1680, 1652, 1522,

(en Nujol) 1260 y 705 cm^{-1} .

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

7,6 ppm (3H)

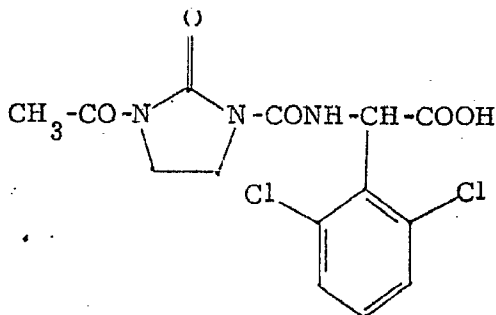
25

407852

- 38 -



1 B. 10) Acido D, L- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
2, 6-dicloro-fenilacético:



10 Este ácido carboxílico fue preparado de la manera
descripta en el Ejemplo 1B. 1), a partir de 6, 7 partes en peso de 2, 6-
dicloro-C-fenilglicina y de 5. 3 partes en peso de 1-clorocarbonil-3-
acetilimidazolidona (2).

P. f. = 250°C

Rendimiento: 74%

15 Calculado: C 44, 9 , H 3, 5 , Cl 19, 0 , N 11, 2 ,

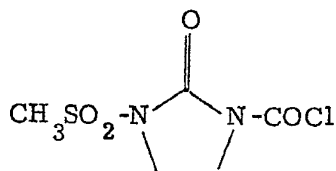
Encontrado: C 45, 2 , H 3, 7 , Cl 18, 5 , N 11, 4.

Bandas IR a 3600-2200, 3302, 1735, 1682, 1625, 1520

(en Nujol) y 1255 cm⁻¹.

20 Señales NMR a τ = 0, 7 (1H), 2, 3-2, 7 (3H), 3, 4 (1H), 6, 2 (4H) y
7, 6 ppm (3H).

C.) 1-clorocarbonil-3-metilsulfonil-imidazolidona (2):





1 Se calentaron a la temperatura de ebullición 16, 4
partes en peso de 1-metilsulfonil-imidazolidona (2) durante 3 días en
dioxano con 27 partes en peso de trimetilclorosilano y 20 partes en peso
de trietilamina. Se separó por filtración el hidrocloreuro de trietilamina
5 precipitado, se mezcló el filtrado con 11 partes en peso de fosgeno y se
dejó en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. Subsiguiente-
mente se concentró por evaporación hasta la sequedad y se recrystalizó
en acetona en ebullición.

Rendimiento: 70% . P. f. = 173°C.

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

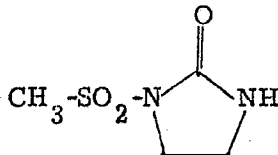
Encontrado: C 27,2 , H 3,4 , Cl 15,3 , N 12,0 , S 14,1.

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

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

El mismo producto puede prepararse también del
15 mismo buen modo a partir de 1-metilsulfonil-imidazolidona (2) y de
fosgeno en exceso en cloruro de metileno en presencia de piridina.

D.) N-metilsulfonil-imidazolidona-2.



20

Prescripción 1.

En la suspensión de 43 partes en peso de imida-
zolidona-2 en 400 partes en volúmen de tetrahidrofurano seco, se insti-
laron a la temperatura ambiente 63 partes en peso de sulfocloruro de me-
25 tano, se agitó durante una hora a 30-40°C y entonces se calentó durante



1 una hora con reflujo. Subsiguientemente se eliminó el disolvente por destilación en vacío y se secó durante una hora a 60°C con la bomba de aceite. Se recristalizó el residuo en acetona caliente.

Rendimiento: 25%. P.f. = 193°C.

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

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

Bandas IR a 3250, 3115, 1715, 1350 y 1160 cm⁻¹.

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

Prescripción 2.

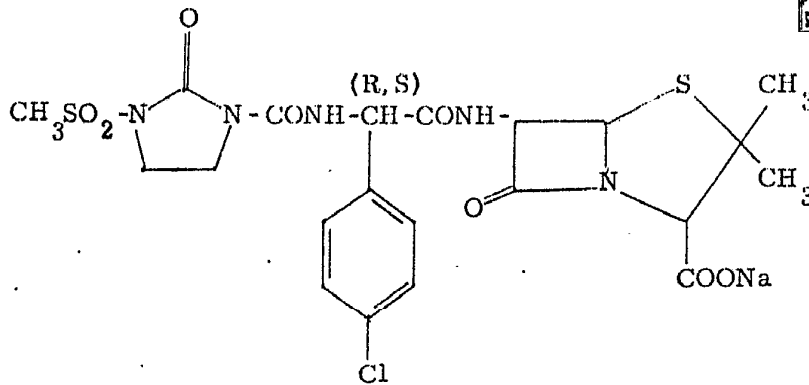
10 En la suspensión de 43 partes en peso de imidazolidona-2 en 300 partes en volumen de tetrahidrofurano seco, se instilaron en el transcurso de 30 minutos bajo agitación 80 partes en peso de sulfocloruro de metano y subsiguientemente 56 partes en peso de trietilamina, de tal modo que la temperatura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

Rendimiento: 49%.

20 Según el punto de fusión y el espectro IR, el producto concuerda con la N-metilsulfonilimidazolidona-2.

Ejemplo 2

Sal sódica de D, L- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-4-cloro-bencilpenicilina:



Esta penicilina fue preparada de la manera descrita en el Ejemplo 1A), a partir de 7,5 partes en peso de ácido D, L- α -[(3-metilsulfonilimidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-clorofenilacético, de 3,75 partes en peso de cloruro de tetrametilcloroformamidio y de 4,7 partes en peso de ácido 6-aminopenicilánico. En lugar de N-metilmorfolina, se emplearon 2,02 partes en peso de trietilamina.

Rendimiento: 65%

Contenido de β -lactama: 62%.

En base al espectro NMR, el producto contenía todavía 24% de ácido metilsulfonilimidazolidonil-carbonilamino-clorofenilacético que, sin embargo, puede ser eliminado por acidificación fraccionada de la solución acuosa de la sal sódica de la penicilina.

Bandas IR a 3310, 1760, 1722, 1670, 1605 y 1170 cm^{-1} .

(en Nujol)

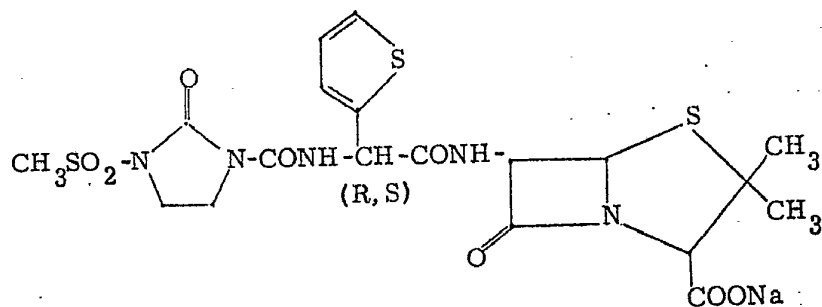
Señales NMR a $\tau = 2,53$ (2H), 2,67 (2H), 4,4 (1H), 4,5 (2H),

(en metanol d_4) 5,8 (1H), 6,1 (4H), 6,65 (3H) y 8,3-8,5 ppm (6H).



Ejemplo 3

Sal sódica de D, L- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-
carbonilamino]- α -tienil-(2)-metilpenicilina:



Esta penicilina fue preparada de la manera descrip-
ta en el Ejemplo 1A), a partir de 7,0 partes en peso de ácido D, L- α -
[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- α -tienil-(2)-
acético, 3,75 partes en peso de cloruro de tetrametilcloroformamidinio
y de 4,8 partes en peso de 6-aminopenicilánico.

Rendimiento: 38%

15 Contenido de β -lactama: 68%

Bandas IR a 3310, 1758, 1722, 1650, 1605 y 1170 cm^{-1} .

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

6,7 (3H) y 8,25-8,5 ppm (6H).

El producto en bruto contenía todavía aproximada-
mente 30% de D, L- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
amino]- α -tienil-(2)-acetato de sodio que, sin embargo, puede ser elimi-
nado por acidificación fraccionada.

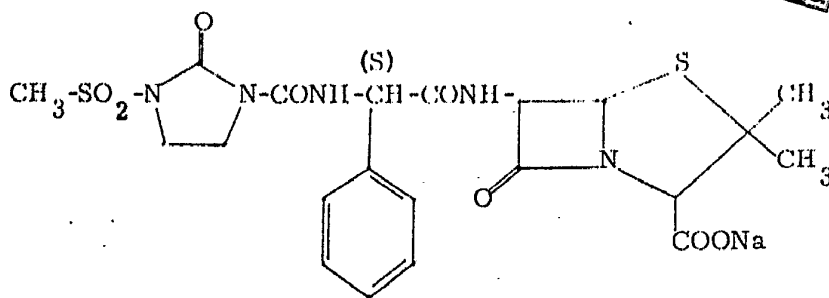
Ejemplo 4

Sal sódica de L- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidina-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-bencilpenicilina:

25

407852

- 43 -



Esta penicilina fue preparada de la manera descrita en el Ejemplo 1A), a partir de ácido L- α -[3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-fenilacético, de 3,75 partes en peso de cloruro de tetrametilcloroformamidinio y de 4,7 partes en peso de ácido 6-aminopenicilánico.

Rendimiento: 72%

Contenido de β -lactama: 66%

Calculado: C 44,1 , H 4,7 , N 11,5 , S 10,6 ,

Encontrado: C 43,5 , H 5,5 , N 11,5 , S 10,1.

En la calculación de los valores de análisis, se tomaron en consideración un contenido de agua de 3% y un contenido de 2-etilhexanoato de sodio de 2%.

Bandas IR a 3310, 1760, 1722, 1665, 1602 y 1168 cm^{-1} .

Señales NMR a τ = 2,6 (5H), 4,35-4,8 (3H), 5,8 (1H),

6,2 (4H), 6,7 (3H) y 8,4 ppm (6H).

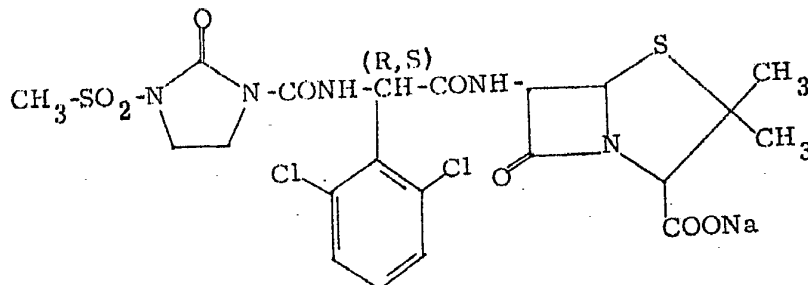
Ejemplo 5

Sal sódica de D, L- α -[3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-2,6-dicloro-bencilpenicilina:

25

407852

- 44 -



Esta penicilina fue preparada de la manera descrita en el Ejemplo 1A), a partir de 7,0 partes en peso de ácido D, L- α - α -[3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-2,6-diclorofenilacético, de 3,2 partes en peso de cloruro de tetrametilcloroformamidinio y de 4,3 partes en peso de ácido 6-aminopenicilánico.

Sin embargo, la reacción del ácido fenilacético sustituido con el cloruro de tetrametilcloroformamidinio no fue llevada a cabo a -40°C como en el Ejemplo 1A), sino a -20°C .

Rendimiento: 77%

Contenido de β -lactama: 61,5%

Calculado: C 38,5, H 4,0, Cl 12,2, N 10,0, S 8,7

Encontrado: C 36,0, H 4,0, Cl 12,0, N 10,5, S 9,3

Bandas IR a 3310, 1764, 1720, 1678, 1607, 1512, 1255 y

(en Nujol) 1167 cm^{-1} .

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

6,15 (4H), 6,7 (3H) y 8,3-8,6 ppm (6H).

En la calculación de los valores de análisis, se tomaron por base los contenidos de 62% de penicilina, de 30% de ácido α -[3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-2,6-dicloro-



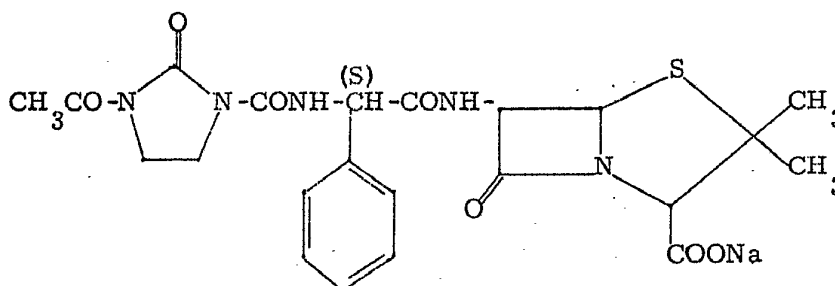
1 fenilacético, de 4,0 % de 2-etilhexanoato de sodio y de 3,6 % de agua.
 Estos contenidos resultan del espectro NMR del producto en bruto. Por
 acidificación fraccionada de la solución acuosa del producto en bruto,
 puede obtenerse la penicilina en forma pura.

5

Ejemplo 6

A) Sal sódica de [(3-acetilimidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
 bencilpenicilina:

10



15

Esta penicilina fue preparada de la manera descrip-
 ta en el Ejemplo 1A), a partir de 5,0 partes en peso de ácido L- α -
 [(3-acetilimidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacético, de 3,1
 partes en peso de cloruro de tetrametilcloroformamidinio y de 4,3 par-
 tes en peso de ácido 6-aminopenicilánico.

Rendimiento: 74%

Contenido de β -lactama: 75%

20

Bandas IR a 3305, 1765, 1730, 1675, 1605, 1520 y 1258 cm^{-1} .

(en Nujol)

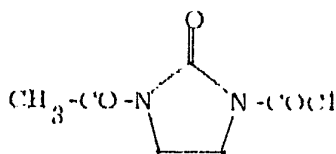
Señales NMR a τ = 2,4-2,8 (5H), 4,5-4,8 (3H), 5,8 (1H),

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

25

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

407852



Se preparó una mezcla de 20 partes en peso de N-acetilimidazolidona-2 con 25 partes en peso de trietilamina y 150 partes en volúmen de benceno seco y en el transcurso de 30 minutos bajo agitación a la temperatura ambiente se instilaron 27 partes en peso de trimetilclorosilano en 40 partes en volúmen de benceno. Bajo exclusión de humedad, subsiguientemente se calentó durante 18 horas a la temperatura de ebullición con reflujo; después del enfriamiento, se separó por filtración el hidrocioruro de trietilamina precipitado (22 partes en peso= 100%) que se lavó cuidadosamente con benceno seco. La solución bencénica se mezcló a 5°C con la solución de 17 partes en peso de fosgeno en 50 partes en volúmen de benceno y se dejó 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 recristalizó en una mezcla de acetona/pentano.

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⁻¹.

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

El producto contenía, según el espectro NMR, todavía 5 a 10% de N-acetil-imidazolona, lo que, sin embargo, no estorba en la reacción con C-fenilglicina y otros amino-ácidos (como en el Ejemplo

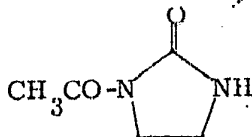
407852

- 47 -



1B. 6).

C) N-acetil-imidazolidona-2:



En la suspensión de 25,8 partes en peso de imidazolidona-2 en 350 partes en volumen de tetrahidrofurano se instilaron en el transcurso de 60 minutos a 0°C 23,6 partes en peso de cloruro de aceto en 100 partes en volumen de tetrahidrofurano. Se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente; subsiguientemente durante cierto tiempo se sopló aire seco a través de la solución, entonces se eliminó el disolvente en vacío y se recristalizó el residuo en nitrometano en ebullición.

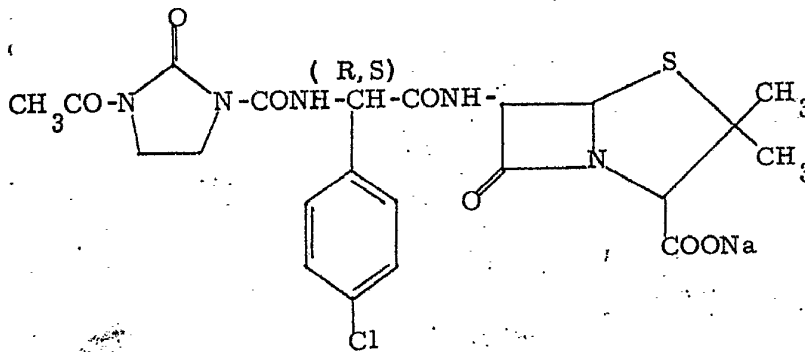
Rendimiento: 52%, P. f. = 188°C.

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

Encontrado: C 47,0 , H 6,2 , N 22,5 .

Bandas IR a 3230, 1730 y 1640 cm⁻¹.Señales NMR a τ = 6,2 (2H), 6,5 (2H) y 7,6 ppm (3H).Ejemplo 7

Sal sódica de D, L- α -[(3-acetilimidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-clorobenzilpenicilina:





1 Esta penicilina fue preparada de la manera descrip-
ta en el Ejemplo 1A), a partir de 4,0 partes en peso de ácido D, L- α -
[(3-acetilimidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-clorofenilacético,
de 2,2 partes en peso de cloruro de tetrametilcloroformamidinio y de
5 3,25 partes en peso de ácido 6-aminopenicilánico.

Rendimiento: 76%

Contenido de β -lactama: 89%

Bandas IR a 3310, 1760, 1670, 1600, 1518 y

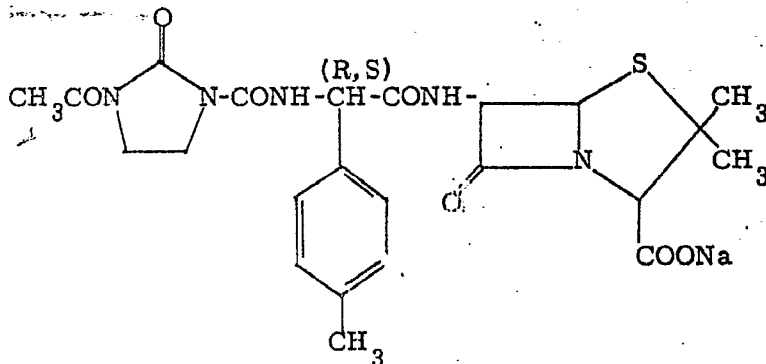
(en Nujol) 1259 cm^{-1} .

10 Señales NMR a τ = 2,4-2,9 (4H), 4,4(1H), 4,5(2H), 5,8 (1H),

6,2 (4H), 7,5 (3H) y 8,3-8,5 ppm (6H).

Ejemplo 8

Sal sódica de D, L- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
4-metil-bencilpenicilina:



25 Esta penicilina fue preparada de la manera descrip-
ta en el Ejemplo 1A), a partir de ácido D, L- α -[(3-acetil-imidazolidin-
2-on-i-il)-carbonilamino]-4-metilfenilacético de 1,9 partes en peso de
cloruro de tetrametilcloroformamidinio y de 2,6 partes en peso de ácido



1 6-aminopenicilánico.

Rendimiento: 45%

Contenido de β -lactama: 83%

Bandas IR a 3305, 1760, 1725, 1672, 1600, 1515 y

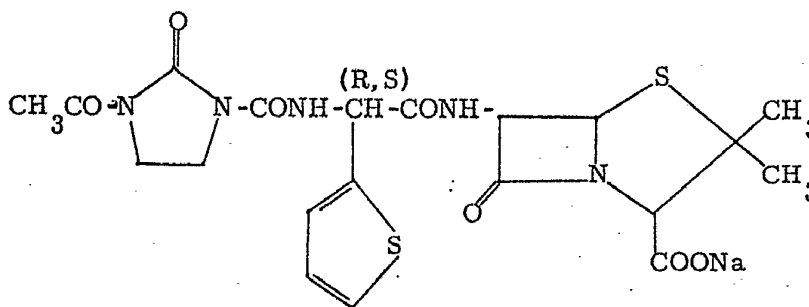
5 (en Nujol) 1255 cm^{-1} .

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

$7,5$ (3H), $7,7$ (3H) y $8,3-8,6$ ppm (6 H).

Ejemplo 9

10 Sal sódica de D, L- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
amina]- γ -tienil-(2)-metilpenicilina:



20 Esta penicilina fue preparada de la manera descrip-
ta en el Ejemplo 1A), a partir de 8 partes en peso de ácido D, L- α -[(3-
acetilimidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- γ -tienil-(2)-acético, de 4,9
partes en peso de cloruro de tetrametilcloroformamidinio y de 6,5 partes
en peso de ácido 6-aminopenicilánico.

Rendimiento: 88%

Contenido de β -lactama: 87%

Bandas IR a 3302, 1760, 1732, 1678, 1605, 1520, 1315 y

25 (en Nujol) 1261 cm^{-1} .

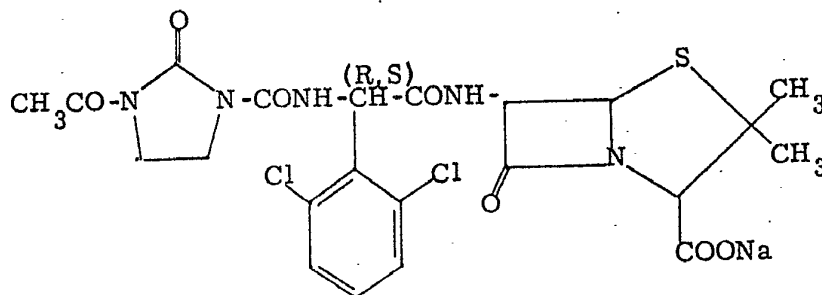
407852⁻⁵⁰⁻



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

Ejemplo 10

5 Sal sódica de D, L- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
2, 6-dicloro-bencilpenicilina:



10

Esta penicilina fue preparada de la manera descripta
en el Ejemplo 1A), a partir de 6, 5 partes en peso de ácido D, L- α -
[(3-acetilimidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-2, 6-dicloro-fenilacéti-
15 co, de 3, 2 partes en peso de cloruro de tetrametilcloroformamidinio y de
4, 3 partes en peso de ácido 6-aminopenicilánico, efectuándose la reacción
de ácido fenilacético sustituido con el cloruro de tetrametilcloroforma-
midinio a -10°C .

Rendimiento: 29%

20

Contenido de β -lactama: 66%

Bandas IR a 3310, 1765, 1735, 1685, 1615, 1520, 1265

(en Nujol) 1100, 1028 y 805 cm^{-1} .

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

7, 5 (3H) y 8, 2-8, 6 ppm (6H).

25

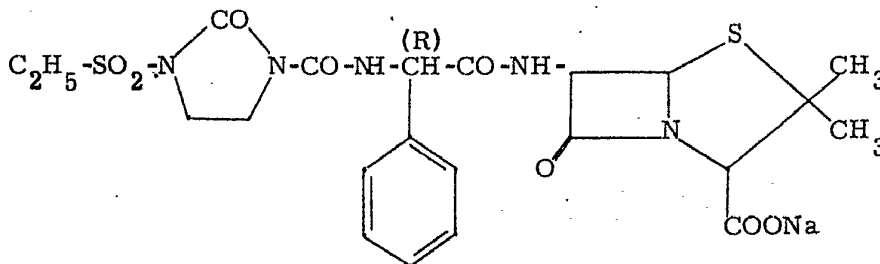
Según el espectro NMR, el producto en bruto contenía



1 27% de la sal sódica de ácido D, L- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-
carbonilamino]-2,6-dicloro-fenilacético que puede ser eliminado del pro-
ducto por acidificación fraccionada de la solución acuosa.

Ejemplo 11

5 Sal sódica de D- α -[(3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
bencilpenicilina:



2, 9 partes en volúmen de ácido D- α -[(3-etilsulfo-
nil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacético (la substancia
contenía 1 mol de isopropanol y 1 mol de H₂O en el cristal) se disolvie-
ron en 30 partes en volúmen de tetrahidrofurano. Entonces se enfrió la
15 solución hasta -30°C y se reunió con la solución enfriada hasta -40°C
de 1,6 partes en peso de cloruro de tetrametilcloroformamidinio en 30
partes en volúmen de diclorometano. Subsiguientemente se llevó la mez-
cla a -25°C y se agregaron 0,9 partes en peso de N-metilmorfolina y,
20 al cabo de 3 minutos, una mezcla enfriada hasta -5°C de 2,3 partes en
peso de ácido 6-aminopenicilánico y de 25 partes en volúmen de tetra-
hidrofurano acuoso al 90%, cuya mezcla fue ajustada al valor pH de 2,5.
Subsiguientemente se dejó subir la temperatura a 0°C y se mantuvo la
mezcla al valor pH de 2,5 por adición correspondiente de N-metilmorfo-
25 lina o de lejía de sosa diluída. Al cabo de una hora dejó de ser necesaria

407852-52--



1 la adición de una base para el mantenimiento del pH de 2,5. Ahora se
ajustó la mezcla al valor pH de 7,0 se eliminó en vacío la mayor parte
del tetrahidrofurano; la solución acuosa que quedó, se agitó una vez con
éter (se desechó la fase etérea) y, después de cubrir la misma con una
5 capa de una mezcla de éter-vinagre, se la acidificó hasta un valor pH
de 1,5. Se separó la fase orgánica, se la lavó con agua y se la secó du-
rante una hora sobre $MgSO_4$ a $0^\circ C$. Entonces se eliminó el secante y
con una solución etérea metanólica de 2-etilhexanoato de sodio se preci-
pitó la sal sódica de la penicilina.

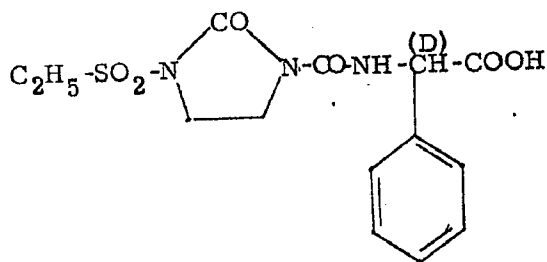
10 Rendimiento: 3,2 partes en peso.

Contenido de β -lactama: 81,9%

Señales de NMR a $\tau = 2,4-2,85$ (5H), $4,4-4,8$ (3H), $5,8$ (1H), $6,15$ (4H),

$6,3-6,7$ (2H) y $8,3-8,8$ ppm (9H).

15 Acido D- α -[3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-
fenilacético:



20

A una solución de 5,5 partes en peso de ácido D-
bis-trimetilsilil- α -aminofenílico en 40 partes en volumen de tetracloro-
metano se agregaron a aproximadamente $0^\circ C$ 4,5 partes en peso de clo-
ruro de 3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo; entonces se dejó
25 la mezcla en reposo durante 4 horas a $20^\circ C$, luego se eliminó el disolven-

POOR
QUALITY



1 te y se trabajó el residuo intensivamente en un mortero con HCl 1-normal, se recogió por succión el producto sólido, se lo lavó con agua se lo secó y se lo recristalizó en isopropanol.

Rendimiento: 6,0 partes en peso.

5 P. f. = 102°C; volviendo a solidificarse, entonces P. f. = 211°C (banco calentador).

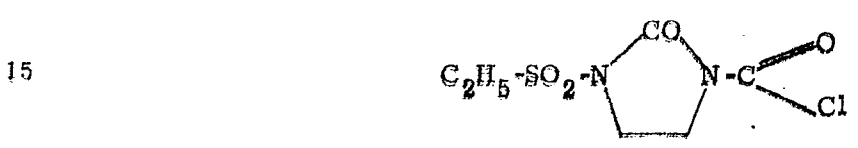
El contenido de un mol de isopropanol y de un mol de H₂O se tomó en consideración en los datos de análisis calculados:

Calculado: C 47,1 , H 6,3 , N 9,7 , S 7,4 ,

10 Encontrado: C 47,1 , H 5,7 , N 9,7 , S 7,6 .

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

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



Este producto fue preparado a partir de 3-etilsulfonilimidazolidin-2-ona y de fosgeno en diclorometano y en presencia de piridina a 20°C.

20 P. f. = 174°C.

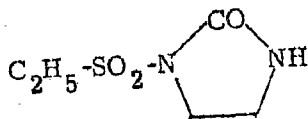
Calculado: C 29,9 , H 3,8 , Cl 14,8 , N 11,6 , S 13,3 ,

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

Señales NMR a τ = 5,5-6,1 (4H), 6,2-6,65 (2H) y 8,4-8,75 ppm (3H).

1-etilsulfenil-imidazolidin 2-ona

407852 - 54 -



Esta sustancia fue obtenida por calentamiento de cantidades molares de imidazolidin-2-ona y de cloruro de etilsulfonilo a 150-180°C (hasta la terminación del desarrollo de HCl). La sustancia pura fue obtenida del producto en bruto por extracción con benceno caliente, acetona y éster acético y por recristalización en acetona (bajo adición de carbón activo).

P.f. = 114°C

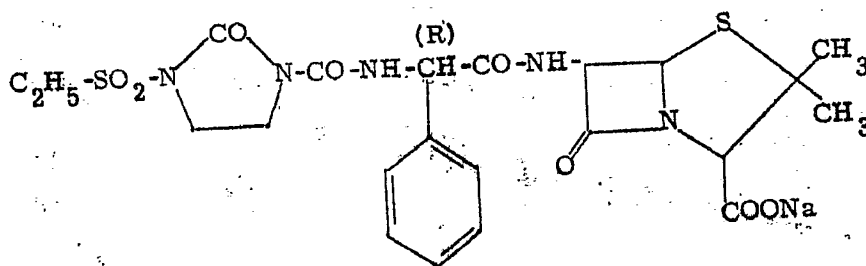
Calculado: C 33,7 , H 5,7 , N 15,7 , S 18,0 ,

Encontrado: C 33,1 , H 5,7 , N 16,3 , S 17,7 .

Señales NMR a τ = 5,9-6,7 (6H) y 8,5-8,8 ppm (3H).

Ejemplo 12

Sal sódica de D- α -[(3-etilsulfonil-imidazolidin-2-en-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina.



Se enfrió hasta 0°C la solución de 8,6 partes en peso de ácido D-bis-trimetilsilil- α -aminofenilacético en diclorometano, entonces bajo enfriamiento ulterior se agregó gota a gota la solución de

407852

- 55 -



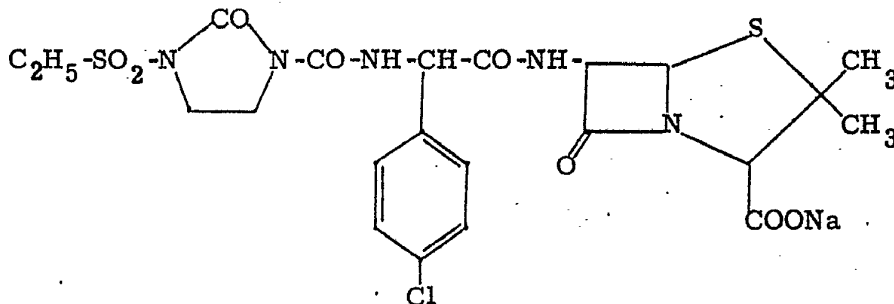
1 7,0 partes en peso de cloruro de 3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-
carbonilo en 15 partes por volúmen de diclorometano y subsiguientemen-
te se dejó la mezcla durante la noche a 0°C. Entonces se agregó la solu-
ción de 5,0 partes en peso de cloruro de tetrametilcloroformamidinio en
5 15 partes en volúmen de diclorometano y se dejó la mezcla en reposo du-
rante una hora a 0°C. Entonces se instiló esta mezcla de reacción en la
suspensión de 8,2 partes en peso de ácido 6-aminopenicilánico en 85 par-
tes en volúmen de tetrahidrofurano acuoso al 80%, enfriada hasta 0°C y
llevada con ácido clorhídrico diluído al valor pH de 2,5, manteniéndose
10 durante la instilación el pH de 2,5 por adición correspondiente de NaOH
diluída. Entonces se agitó todavía durante una hora a 0°C y, en cuanto
era necesario, por adición ulterior de lejía de sosa diluída, se mantuvo
el pH a 2,5. Ahora se ajustó el valor pH a 7,0, se eliminaron en vacío
los disolventes orgánicos volátiles y se aisló la mezcla de sales sódicas
15 de la penicilina de la manera descrita en el ejemplo precedente.

Rendimiento: 8,0 partes en peso

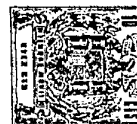
Contenido de β -lactama: 58% .

Ejemplo 13

20 Sal sódica de α -[(3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
p-clorobencilpenicilina:



25



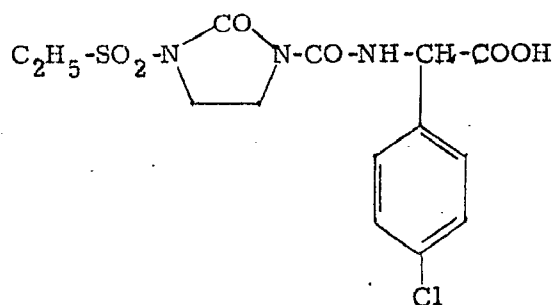
1 Esta penicilina fue preparada de la manera descrip-
ta en el Ejemplo 11, a partir de 4,5 partes en peso de ácido α -[3-etil-
sulfonilimidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-clorofenilacético, de
2, 3 partes en peso de cloruro de tetrametilcloroformamidinio y de 3, 2
5 partes en peso de ácido 6-aminopenicilánico, efectuándose, sin embargo,
la reunión con el ácido 6-aminopenicilánico, no al cabo de 3 minutos, si-
no al cabo de 6 minutos.

Rendimiento: 4,4 partes en peso.

Bandas IR a 3300, 1765, 1725, 1670, 1600, 1500-1520,

10 1260, 1165, 1130 cm^{-1} (Nujol).

Acido α -[3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-
clorofenilacético:



A la suspensión de 11,0 partes en peso de ácido p-
20 cloro- α -aminofenilacético en 110 partes en volúmen de dioxano acuoso al
50% se agregó tanta lejía de sosa concentrada que el ácido se disolvió
justamente. Entonces bajo agitación se agregó ácido clorhídrico diluído
hasta que se alcanzó un valor pH de 7,5 a 8,0. Ahora a aproximadamente
0°C se agregaron en porciones 13,0 partes en peso de cloruro de 3-etil-
25 sulfonilimidazolidin-2-on-1-carbonilo y, mediante lejía de sosa diluída,



1 se mantuvo el valor pH de la mezcla a 7,5-8,0. Subsiguientemente se
agitó por tanto tiempo que para mantener el pH de 7,5-8,0 era necesaria
una adición oportuna de lejía sódica. Entonces al valor pH de 8,5 se eli-
minó en vacío la cantidad principal del dioxano, se agregaron aproximada-
5 mente 200 partes en volúmen de agua, al valor pH de 9 se extrajo una vez
con éter (el extracto de éter fue desechado), se cubrió con una capa de
éter nuevo y bajo agitación se llevó el pH a 0,5. Entonces se separó la
fase orgánica, se la lavó, se la secó y se la concentró totalmente por
evaporación en vacío. Se disolvió el residuo en éster acético caliente, sub-
10 siguientemente se agregó igual cantidad de benceno y de éter de petróleo
hasta que el enturbiamiento vuelva a desaparecer justamente, y se deja
en reposo para la cristalización.

Rendimiento: 4,9 partes en peso

P. f. = 168°C

15 Señales NMR a τ = 2,6 (4H), 4,6 (1H), 6,1 (4H), 6,3-6,7 (2H) y 8,4-8,8
ppm (3H).

Bandas IR a 3300, 1720, 1650, 1540, 1350, 1160 cm^{-1} (Nujol).

Ejemplo 14

Si de la manera descripta en el Ejemplo 1A, se
20 hacen reaccionar cada vez 0,02 moles de :
ácido de D- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
4-clorofenilacético,
ácido de D- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
4-metilfenilacético,
25 ácido de D- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-

- 1 4-nitrofenilacético,
ácido de D- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
4-hidroxifenilacético,
ácido de D- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
- 5 tienil-(2)-acético,
ácido de D, L- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
4-metilsulfonil-fenilacético,
ácido de D- α -[(3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-
cloro-fenilacético,
- 10 ácido de D- α -[(3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-
metil-fenilacético,
ácido de D- α -[(3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-
nitro-fenilacético,
ácido de D- α -[(3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-
15 hidroxi-fenilacético,
ácido de D- α -[(3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
tienil-(2)-acético,
ácido de D, L- α -[(3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
4-metilsulfonil-fenilacético,
- 20 ácido de D- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-cloro-
fenilacético,
ácido de D- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-
metil-fenilacético,
ácido de D- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-
25 nitro-fenilacético,

407852



- 1 ácido de D- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-hidroxi-fenilacético,
ácido de D- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-tienil-(2)-acético,
- 5 ácido de D, L- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-metilsulfonil-fenilacético,
ácido de D- α -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-cloro-fenilacético,
ácido de D- α -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-
- 10 metil-fenilacético,
ácido de D- α -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-nitro-fenilacético,
ácido de D- α -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-hidroxi-fenilacético,
- 15 ácido de D- α -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-tienil-(2)-acético,
ácido de D, L- α -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-metilsulfonil-fenilacético,
ácido de D- α -[(3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-
- 20 cloro-fenilacético,
ácido de D- α -[(3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-metil-fenilacético,
ácido de D- α -[(3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-nitro-fenilacético,
- 25 ácido de D- α -[(3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-



- 1 hidroxi-fenilacético,
ácido de D- α -[3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-
tienil-(2)-acético,
ácido de D, L- α -[3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-4-
- 5 metilsulfonil-fenilacético.
ácido de D- α -[3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-4-
cloro-fenilacético,
ácido de D- α -[3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-4-
metil-fenilacético,
- 10 ácido de D- α -[3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-4-
nitro-fenilacético,
ácido de D- α -[3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-4-
hidroxi-fenilacético,
ácido de D- α -[3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-
- 15 tienil-(2)-fenilacético, o
ácido de D, L- α -[3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-4-
metilsulfonil-fenilacético,
con cada vez 0,02 moles de cloruro de tetrametilcloroformamidinio y
0,022 moles de ácido 6-aminopenicilánico, se obtienen las siguientes pe-
- 20 nicilinas en forma de sus sales sódicas:
D- α -[3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-4-cloro-
bencilpenicilina,
D- α -[3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-4-metil-
bencilpenicilina,
- 25 D- α -[3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-4-nitro-

407852



1

bencilpenicilina,

$D-\alpha$ -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-

hidroxi-bencilpenicilina,

$D-\alpha$ -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- α -tienil-

5

(2)-metilpenicilina,

D, L- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-

metilsulfonil-bencilpenicilina,

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

bencilpenicilina,

10

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

bencilpenicilina,

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

bencilpenicilina,

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

15

bencilpenicilina,

$D-\alpha$ -[(3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- α -tienil-

(2)-metilpenicilina,

D, L- α -[(3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-

metilsulfonil-bencilpenicilina,

20

$D-\alpha$ -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-cloro-bencil-
penicilina,

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

$D-\alpha$ -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-nitro-bencil-
penicilina,

25

407852

- 02 -



- 1 D- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-hidroxi-bencilpenicilina,
D[±]- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- α -tienil-(2)-metilpenicilina,
- 5 D, L- α -[(3-acetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-metil-sulfonil-bencilpenicilina,
D- α -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-cloro-bencilpenicilina,
D- α -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-metil-bencilpenicilina,
- 10 D- α -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-nitro-bencilpenicilina,
D- α -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-hidroxi-bencilpenicilina,
- 15 D- α -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- α -tienil-(2)-metilpenicilina,
D, L- α -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-metilsulfonil-bencilpenicilina ,
D- α -[(3-furoil(2)-,imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-cloro-
- 20 bencilpenicilina,
D- α -[(3-furoil (2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-metil-bencilpenicilina,
D- α -[(3-furoil (2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-nitro-bencilpenicilina,
- 25 D- α -[(3-furoil (2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-hidroxi-



407852

- 1 bencilpenicilina,
D- α -[(3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- α -tienil-(2)-
metilpenicilina,
D, L- α -[(3-furoil (2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-metil-
5 sulfonil-bencilpenicilina,
D- α -[(3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-cloro-ben-
cilpenicilina,
D- α -[(3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-metil-bencil-
penicilina,
10 D- α -[(3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-nitro-bencil-
penicilina,
D- α -[(3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-hidroxi-
bencilpenicilina,
D- α -[(3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- α -tienil(2)-
15 metilpenicilina y
D- α -[(3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-metilsulfo-
nil-bencilpenicilina, respectivamente.

Ejemplo 15

- Si se hacen reaccionar de la manera descrita en el
20 Ejemplo 1A, cada vez 0,02 moles de ácido D- α -[(3-metilaminocarbonil-
imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacético,
ácido D- α -[(3-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
fenilacético,
ácido D- α -[(3-dimetilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
25 amino]-fenilacético,



- 1 ácido D- α -[(3-i-propiloxycarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-fenilacético,
- ácido D- α -[(3-pirrolid-1-il-carbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-fenilacético,
- 5 ácido D- α -[(3-piperid-1-il-carbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-fenilacético,
- ácido D- α -[(3-fenilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-fenilacético,
- 10 ácido D- α -[(3-fenoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacético,
- ácido D- α -[(3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacético,
- ácido D- α -[(3-furoil(2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacético,
- 15 ácido D- α -[(3-n-butiril-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacético,
- ácido D- α -[(2-metilsulfonilamino-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-carbonil-amino]-fenilacético,
- ácido D- α -[(3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacético,
- 20 ácido D- α -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacético,
- ácido D- α -[(3-pivaloil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacético,
- 25 ácido D- α -[(3-etoxicarbonilamino-sulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-



1 carbonilamino]-fenilacético,

ácido D- α -[(3-ciclohexiloxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-fenilacético,

5 ácido D- α -[(3-metilsulfonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-fenilacético,

ácido D- α -[(3-metilsulfonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-fenilacético,

con cada vez 0,02 moles de cloruro de tetrametilcloroformamidinio y
subsiguientemente con cada vez 0,022 moles de ácido 6-aminopeniciláni-
co, se obtienen las siguientes penicilinas en forma de sus sales sódicas:

10 D- α -[(3-metilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
bencilpenicilina,

D- α -[(3-aminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
bencilpenicilina,

15 D- α -[(3-dimetilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
bencilpenicilina,

D- α -[(3-i-propiloxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
bencilpenicilina,

20 D- α -[(3-pirrolid-1-il-carbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
bencilpenicilina,

D- α -[(3-piperidid-1-il-carbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
bencilpenicilina,

D- α -[(3-fenilaminocarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
bencilpenicilina,

25 D- α -[(3-fenoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-



407852

1

bencilpenicilina,

D- α -[(3-benzoil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,

5

D- α -[(3-furoil (2)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,

D- α -[(3-butiril-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,
D- α -[(2-metilsulfonilamino-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,

10

D- α -[(3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,

D- α -[(3-formil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,
D- α -[(3-pivaloil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,

15

D- α -[(3-acetoxicarbonilamino-sulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,

D- α -[(3-ciclohexiloxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,

D- α -[(3-metilsulfonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,

20

D- α -[(3-metilsulfonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,

Ejemplo 16

Si se hacen reaccionar de la manera descrita en

el Ejemplo 1A cada vez 0,02 moles de

25

ácido D- α -(5-benzoil-5-metil-biurefido)-fenilacético,

407852



- 1 ácido D- α -(5-benzoil-5-metil-2-tio-biureído)-fenilacético,
- ácido D- α -(5-acetil-5-metil-biureído)-fenilacético,
- ácido D- α -(5-acetil-5-metil-2-tio-biureído)-fenilacético,
- ácido D- α -[3-(imidazolidin-2-on-1-il-carbonil)-ureído]-fenilacético,
- 5 ácido D- α -[3-(imidazolidin-2-on-1-il-carbonil)-tioureído]-fenilacético,
- ácido D- α -(5-dimetilaminocarbonil-5-metil-biureído)-fenilacético,
- ácido D- α -(5-dimetilaminocarbonil-5-metil-2-tio-biureído)-fenilacético,
- ácido D- α -(5-metilsulfonil-5-metil-biureído)-fenilacético,
- ácido D- α -(5-metilsulfonil-5-metil-2-tio-biureído)-fenilacético,
- 10 ácido D- α -(5-metilaminocarbonil-5-metil-biureído)-fenilacético,
- ácido D- α -(5-metilaminocarbonil-5-metil-2-tio-biureído)-fenilacético,
- ácido D- α -(5-furoil(2)-5-metil-biureído)-fenilacético,
- ácido D- α -(5-furoil(2)-5-metil-2-tio-biureído)-fenilacético,
- 15 ácido D- α -[3-(isotiazolidin-1,1-dioxid-2-il-carbonil)-ureído]-fenilacético,
- ácido D- α -[3-(isotiazolidin-1,1-dioxid-2-il-carbonil)-tioureído]-fenilacético,
- ácido D- α -[3-(pirrolidin-2-on-1-il-carbonil)-ureído]-fenilacético o
- ácido D- α -[3-(pirrolidin-2-on-1-il-carbonil)-tioureído]-fenilacético
- 20 con cada vez 0,02 moles de cloruro de tetrametilcloroformamidinio y
- cada vez 0,022 moles de ácido 6-aminopenicilánico, se obtienen las
- siguientes penicilinas en forma de sus sales sódicas:
- D- α -(5-benzoil-5-metil-biureído)-bencilpenicilina,
- D- α -(5-benzoil-5-metil-2-tio-biureído)-bencilpenicilina,
- 25 D- α -(5-acetil-5-metil-biureído)-bencilpenicilina,

407852

- 00 -



- 1 D- α -(5-acetil-5-metil-2-tio-biureído)-bencilpenicilina,
D- α -[3-(imidazolidin-2-on-1-il-carbonil)-ureído]-bencilpenicilina,
D- α -[3-(imidazolidin-2-on-1-il-carbonil)-tioureído]-bencilpenicilina,
D- α -(5-dimetilaminocarbonil-5-metil-biureído)-bencilpenicilina,
- 5 D- α -(5-dimetilaminocarbonil-5-metil-2-tio-biureído)-bencilpenicilina,
D- α -(5-metilsulfonil-5-metil-biureído)-bencilpenicilina,
D- α -(5-metilsulfonil-5-metil-2-tio-biureído)-bencilpenicilina,
D- α -(5-metilaminocarbonil-5-metil-biureído)-bencilpenicilina,
D- α -(5-metilaminocarbonil-5-metil-2-tio-biureído)-bencilpenicilina,
- 10 D- α -(5-furoil(2)-5-metil-biureído)-bencilpenicilina,
D- α -(5-furoil(2)-5-metil-2-tio-biureído)-bencilpenicilina,
D- α -[3-(isotiazolidin-1,1-dioxid-2-il-carbonil)-ureído]-bencilpenicilina,
D- α -[3-(isotiazolidin-1,1-dioxid-2-il-carbonil)-tioureído]-bencilpenicilina,
- 15 D- α -[3-(pirrolidin-2-on-1-il-carbonil)-ureído]-bencilpenicilina y
D- α -[3-(pirrolidin-2-on-1-il-carbonil)-tioureído]-bencilpenicilina, respectivamente.

Ejemplo 17

- Si de la manera descrita en el Ejemplo 1A se hacen
- 20 reaccibar cada vez 0,02 moles de
ácido D- α -[3-propionil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
fenilacético,
ácido D- α -[3-acetil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
fenilacético,
- 25 ácido D- α -[3-acetil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-



407852

- 1 fenilacético,
- ácido D- α -[(3-acetil-1, 3-diaza-ciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino]-
fenilacético,
- ácido D- α -[(3-n-propilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
5 fenilacético,
- ácido D- α -[(3-etilsulfonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilami-
no]-fenilacético,
- ácido D- α -[(3-etilsulfonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-fenilacético,
- 10 ácido D- α -[(3-etilsulfonil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-fenilacético,
- ácido D- α -[(3-metilsulfonil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-fenilacético,
- ácido D- α -[(3-n-propilsulfonil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-carbonil-
15 amino]-fenilacético,
- ácido D- α -[(3-i-propilsulfonil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-fenilacético,
- ácido D- α -[(3-i-propilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
fenilacético,
- 20 ácido D- α -[(3-i-propilsulfonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbo-
nilamino]-fenilacético,
- ácido D- α -[(3-i-propilsulfonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-fenilacético,
- ácido D- α -[(3-n-propilsulfonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbo-
5 nilamino]-fenilacético,

407852

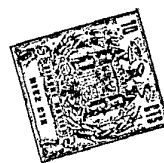


- 1 ácido D- α -[3-n-propilsulfonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbo-
nilamino]-fenilacético,
- ácido D- α -[3-fenilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
fenilacético,
- 5 ácido D- α -[3-p-metilfenilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-fenilacético,
- ácido D- α -[3-ciclohexilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
fenilacético,
- ácido D- α -[3-tienil (2)-sulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
fenilacético,
- 10 ácido D- α -[3-formil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
fenilacético,
- ácido D- α -[3-formil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
fenilacético,
- 15 ácido D- α -[3-formil-1, 3-diaza-ciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino]-
fenilacético,
- ácido D- α -[3-metilaminocarbonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-
carbonilamino]-fenilacético,
- ácido D- α -[3-metilaminocarbonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-
carbonilamino]-fenilacético,
- 20 ácido D- α -[3-metilaminocarbonil-1, 3-diaza-ciclohexan-2-on-1-il)-
carbonilamino]-fenilacético,
- ácido D- α -[3-metoxicarbonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-fenilacético,
- 25 ácido D- α -[3-metoxicarbonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-

407852



- 1 amino]-fenilacético,
ácido D- α -[(3-metoxicarbonil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-fenilacético,
ácido D- α -[(3-i-propoxicarbonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-
5 carbonilamino]-fenilacético,
ácido D- α -[(3-i-propoxicarbonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-
carbonilamino]-fenilacético,
ácido D- α -[(3-i-propoxicarbonil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-car-
bonilamino]-fenilacético,
10 ácido D- α -[(3-metilsulfonil-4, 5-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbo-
nilamino]-fenilacético,
ácido D- α -[(3-metilsulfonil-4, 4-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbo-
nilamino]-fenilacético,
ácido D- α -[(3-metilsulfonil-5, 5-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
15 amino]-fenilacético,
ácido D- α -[(3-formil-4, 5-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-fenilacético,
ácido D- α -[(3-formil-4, 4-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-fenilacético,
20 ácido D- α -[(3-formil-5, 5-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-fenilacético,
con cada vez 0,02 moles de cloruro de tetrametilcloro formamidinio y
cada vez 0,022 moles de ácido 6-aminopenicilánico, se obtienen las si-
guientes penicilinas en forma de sus sales sódicas:
25 D- α -[(3-propionil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenici-



407852

1

lina,

D- α -[(3-acetil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-

bencilpenicilina,

5

D- α -[(3-acetil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencil-

penicilina,

D- α -[(3-acetil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencil-

penicilina,

D- α -[(3-n-propilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencil-

penicilina,

10

D- α -[(3-etilsulfonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-

bencilpenicilina,

D- α -[(3-etilsulfonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-

bencilpenicilina,

D- α -[(3-etilsulfonil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino]-

15

bencilpenicilina,

D- α -[(3-metilsulfonil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino]-

bencilpenicilina,

D- α -[(3-n-propilsulfonil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino]-

bencilpenicilina,

20

D- α -[(3-i-propilsulfonil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino]-

bencilpenicilina,

D- α -[(3-i-propilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-

bencilpenicilina,

D- α -[(3-i-propilsulfonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilami-

25

no]-bencilpenicilina,

407852



- 1 D- α -[(3-i-propilsulfonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-bencilpenicilina,
D- α -[(3-n-propilsulfonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-bencilpenicilina,
- 5 D- α -[(3-fenilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,
D- α -[(3-p-metilfenilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,
D- α -[(3-ciclohexilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
- 10 bencilpenicilina,
D- α -[(3-tienil (2)-sulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,
D- α -[(3-formil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,
- 15 D- α -[(3-formil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,
D- α -[(3-formil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina,
D- α -[(3-metilaminocarbonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
- 20 amino]-bencilpenicilina,
D- α -[(3-metilaminocarbonil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-carbonil-amino]-bencilpenicilina,
D- α -[(3-i-propiloxicarbonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-bencilpenicilina,
- 25 D- α -[(3-i-propiloxicarbonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-

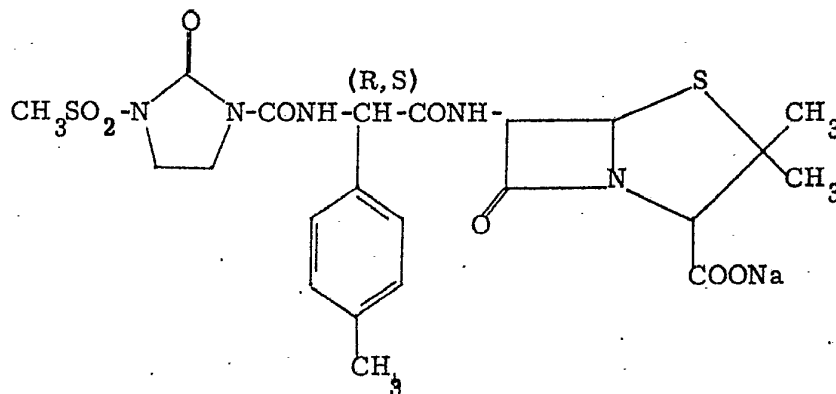


- 1 amino]-bencilpenicilina,
 D- α -[(3-i-propiloxicarbonil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-carbonil-
 amino]-bencilpenicilina,
 D- α -[(3-metilsulfonil-4, 5-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
 5 amino]-bencilpenicilina,
 D- α -[(3-metilsulfonil-4, 4-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
 amino]-bencilpenicilina,
 D- α -[(3-metilsulfonil-5, 5-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
 amino]-bencilpenicilina,
 10 D- α -[(3-formil-4, 5-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
 bencilpenicilina,
 D- α -[(3-formil-4, 4-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
 bencilpenicilina,
 D- α -[(3-formil-5, 5-dimetil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
 15 bencilpenicilina,
 D- α -[(3-metilcarbonil-4-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
 bencilpenicilina,
 D- α -[(3-metilcarbonil-5-metil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
 bencilpenicilina,
 20 D- α -[(3-metilcarbonil-1, 3-diazaciclohexan-2-on-1-il)-carbonilamino]-
 bencilpenicilina, respectivamente.

Ejemplo 18

A) Sal sódica de D, L- α -[(3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-car-
 bonilamino]-4-metil-bencilpenicilina:

407852 - 75 -



Esta penicilina fue preparada de la manera descrip-
ta en el Ejemplo 1A, a partir de 7,0 partes en peso de ácido D, L- α -
10 $[(3\text{-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonilamino}]\text{-4-metilfenil-}$
acético, de 3,8 partes en peso de cloruro de tetrametilcloroformamidi-
nio y de 5,0 partes en peso de ácido 6-aminopenicilánico.

Rendimiento: 57%.

Contenido de β -lactama: 83%.

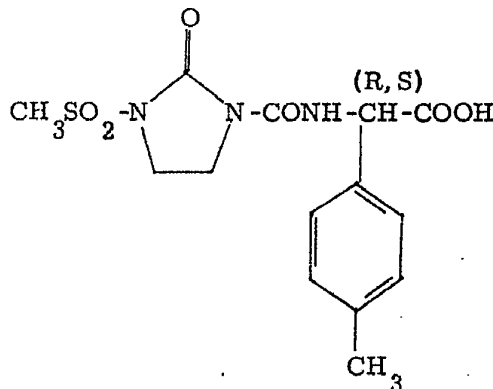
15 Bandas IR a 3320, 1765, 1727, 1674, 1605, 1515, 1255 y

(en Nujol) 1170 cm^{-1} .

Señales NMR a $\tau = 2,65$ (2H), $2,83$ (2H), $4,3\text{-}4,6$ (3H), $5,8$ (1H),

$6,15$ (4H), $6,7$ (3H), $7,7$ (3H) y $8,3\text{-}8,6$ ppm (6H).

B) Acido D, L- α - $[(3\text{-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-carbonil-}$
20 $\text{amino}]\text{-4-metil-fenilacético}$:





1 Este ácido carboxílico fue preparado de la manera
descripta en el Ejemplo 1B. 1), a partir de 11,3 partes en peso de 1-
clorocarbonil-3-metilsulfonil-imidazolidon (2) y de 9,1 partes en peso
de D, L- α -4-(metilfenil)-glicina.

5 Rendimiento: 42%.

Bandas IR a 3700-2200, 3300, 1740-1660, 1540,

(en Nujol) y 970 cm^{-1} .

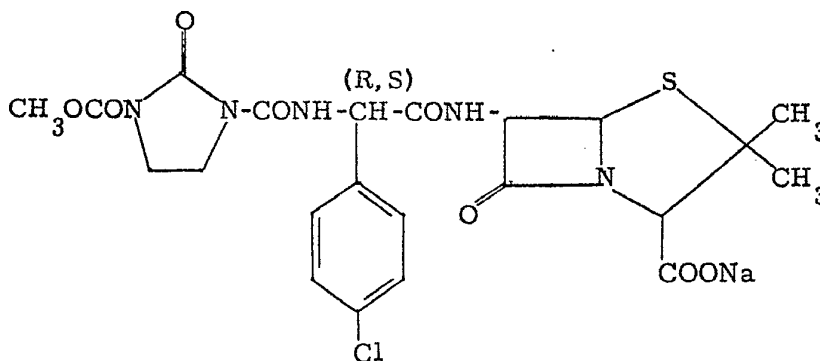
Señales NMR a $\tau = 1,3$ (1H), 2,7 (4H), 4,7 (1H), 6,2 (4H),

6,6 (3H) y 7,7 ppm (3H).

10

Ejemplo 19

A) Sal sódica de D, L- α -[(3-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-
carbonilamino]-4-cloro-bencilpenicilina:



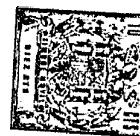
20 Esta penicilina fue preparada de la manera descrip-
ta en el Ejemplo 1A), a partir de 9 partes en peso de ácido D, L- α -
[(3-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-4-cloro-
fenilacético, de 4,85 partes en peso de cloruro de tetrametilclorofo-
ramidinio y de 6,5 partes en peso de ácido 6-aminopenicilánico.

Rendimiento: 80%.

25

Contenido de β -lactama: 85%.

407852-77-



1 Bandas IR a 3300, 3050, 1770, 1742, 1730, 1670, 1605, 1520,
(en Nujol) 1320 y 1260 cm^{-1} .

Señales NMR a $\tau = 2,57$ (2H), 2,65 (2H), 4,35-4,65 (3H), 6,14 (4H),
6,16 (3H) y 8,3-8,6 ppm (6H).

5 B) Acido D, L- α -[(3-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-
amino]-4-cloro-fenilacético:

Este ácido carboxílico fue preparado de la manera
descripta en el Ejemplo 1B. 1) a partir de 10,4 partes en peso de 1-
clorocarbonil-3-metoxicarbonil-imidazolidona (2) y de 10,2 partes en
10 peso de D, L- α -(4-clorofenil)-glicina.

Rendimiento: 61 %.

Calculado: C 47,2 , H 4,0 , Cl 10,0 , N 11,8 ,

Encontrado: C 47,4 , H 4,5 , Cl 9,2 , N 11,2 .

Bandas IR a 3700-2250, 3280, 3060 y 1780-1630 cm^{-1} .

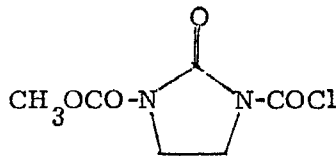
15 (en Nujol)

Señales NMR a $\tau = 1,0$ (1H), 2,5 (4H), 4,5 (1H), 6,15 (4H) y

6,2 ppm (3H).

C) 1-clorocarbonil-3-metoxicarbonil-imidazolidona (2):

20



Este cloruro de ácido carbámico fue preparado de
la manera descripta en el Ejemplo 6B), a partir de 8 partes en peso de
N-metoxicarbonil-imidazolidona-2, de 9,7 partes en peso de trimetil-
25 clorosilano, de 9 partes en peso de trietilamina y de 6,2 partes en peso

407852



1 de fosgeno.

Rendimiento: 72%. P. f. = 129°C.

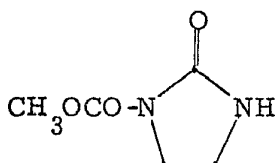
Calculado: C 34,8 , H 3,4 , Cl 17,2 , N 13,6 ;

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

5 Bandas IR a 1820, 1737, 1690 y 1260 cm⁻¹.

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

D) N-metoxicarbonil-imidazolidona-2:



10

Se introdujeron 14,9 partes en peso de N-clorocar-
bonil-imidazolidona-2 en 70 partes en volúmen de metanol helado y se
agitó durante una hora a la temperatura ambiente y subsiguientemente
durante una hora a 40-50°C. Después de la eliminación del metanol en
exceso, se recristalizó en acetona.

15

Rendimiento: 55%. P. f. = 185°C.

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

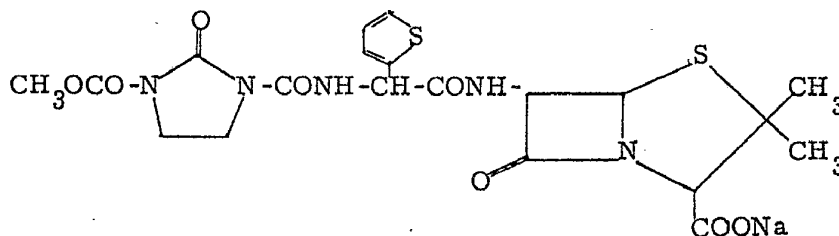
Encontrado: C 41,8 , H 4,8 , N 19,2 .

Bandas IR a 3320, 1745 y 1670 cm⁻¹.

20

Ejemplo 20

A) Sal sódica de D, L- α -[(3-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il)-
carbonilamino]- α -tienil (2)-metilpenicilina:



25

407852

- 79 -



1 Esta penicilina fue preparada de la manera descrip-
ta en el Ejemplo 1A), a partir de 8, 5 partes en peso de ácido D, L- α -
5 $[(3\text{-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-}\alpha\text{-tienil(2)-acético}]$, de 5, 1
partes en peso de cloruro de tetrametilcloroformamidinio y de 6, 9 partes
en peso de ácido 6-aminopenicilánico.

Rendimiento: 72%.

Contenido de β -lactama: 67%.

Bañadas IR a 3310, 1773, 1750, 1730, 1670, 1610, 1520,

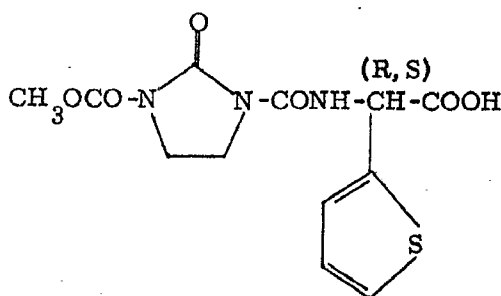
(en Nujol) 1320 y 1265 cm^{-1} .

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

6, 15 (7H) y 8, 3-8, 55 ppm (6H).

Según el espectro NMR, el producto en bruto conte-
nía todavía 23% de ácido D, L- α - $[(3\text{-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-}\alpha\text{-tienil(2)-acético}]$ que, sin embargo, puede elimi-
15 narse por acidificación fraccionada de la solución acuosa.

B) Acido D, L- α - $[(3\text{-metoxicarbonil-imidazolidin-2-on-1-il})\text{-}\alpha\text{-tienil(2)-acético}]$ carbonilamino- α -tienil (2)-acético:



Este ácido carboxílico fue preparado de la manera
descrita en el Ejemplo 1B. 1), a partir de 8, 8 partes en peso de 1-
15 clorocarbonil-3-metoxicarbonil-imidazolidona (2) y de 7, 3 partes en peso



1 de D, L- α -tienil (2)-glicina.

Rendimiento : 73%.

Calculado: C 44,0 , H 4,0 , N 12,8 , S 9,8 ,

Encontrado: C 44,1 , H 4,0 , N 12,0 , S 9,9 .

5 Bandas IR a 3700-2200, 3280, 1775, 1740-1640, 1515 y 1015 cm^{-1} .

(en Nujol)

Señales NMR a $\tau = 0,9$ (1H), 2,5-3,1 (3H), 4,2 (1H), 6,15 (4H) y 6,20.

ppm (3H).

Ejemplo 21

10 Sal sódica de D- α -[(3-etilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-bencilpenicilina:

Se disolvieron 2,9 partes en peso de ácido D- α -

[(3-etilsulfonil-imidazolidina-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacético

en 30 partes en volúmen de tetrahidrofurano; se enfrió la solución hasta

15 -30°C y entonces de una sola vez se agregó la solución preenfriada a

-30°C de 1,0 parte en peso de cloruro de tetrametilcloroformamidinio

en 30 partes en volúmen de diclorometano, precipitandose algo. Después

de dejarse subir la temperatura a -25 hasta -20°C , se había formado

una solución clara. Se dejó esta solución en reposo durante 15 minutos a

20 -25°C . Entonces se agregó esta solución de una sola vez a la suspensión

o solución mantenida a 0° - 5°C de 2,3 partes en peso de ácido 6-amino-

penicilánico en 25 partes en volúmen de tetrahidrofurano acuoso al 90%,

cuya solución había sido ajustada al pH de 2,5 por adición de ácido clor-

hídrico acuoso al 10%. Subsiguientemente se mantuvo el pH a 2,5 por adi-

25 ciones correspondientes de lejía de sosa acuosa 2-normal y se enfrió con

407852⁸¹ -

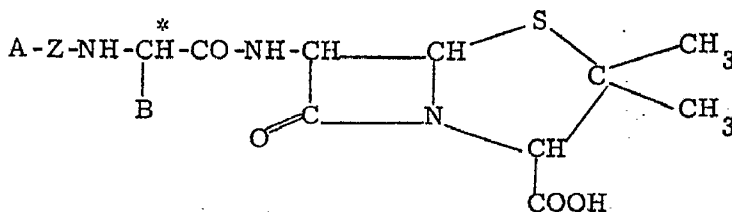


1 una mezcla de hielo y agua, llevándose y manteniéndose la tempe-
ratura a 0°C. Al cabo de una hora se elaboró, aunque para mante-
ner el pH de 2,5, debía agregarse todavía lejía de sosa si bien
5 en poca cantidad. La elaboración fué efectuada como se ha des-
cripto en el Ejemplo 11. Rendimiento: 2,3 partes en peso.
El espectro IR de esta penicilina era idéntico con aquel de la
penicilina del Ejemplo 11.

N O T A

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su
principio fundamental. También se hace constar que el invento
15 corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania
con el nº P 21 52 968.0 de 23 de octubre de 1971, acogiéndose
por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Inter-
nacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del
referido invento por lo que se solicita Patente de Invención
20 por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION
DE PENICILINAS; caracterizándose por lo siguiente:

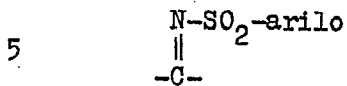
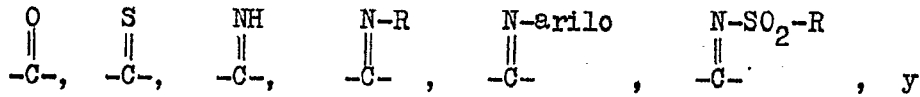
1.- Procedimiento para la obtención de penicilinas,
de fórmula general I



Re



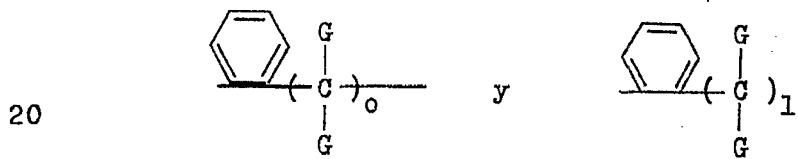
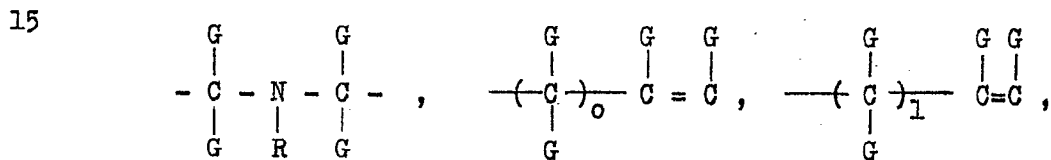
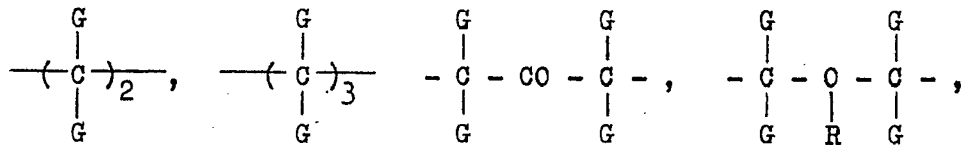
1 Y uno de los grupos:



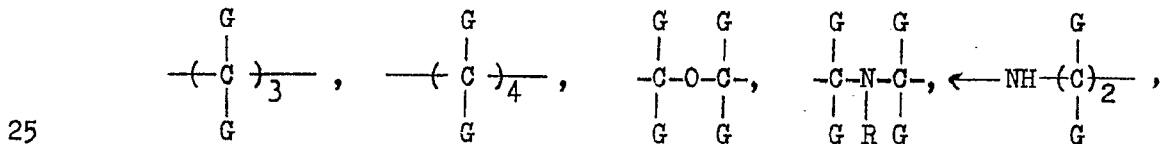
Z uno de los grupos:



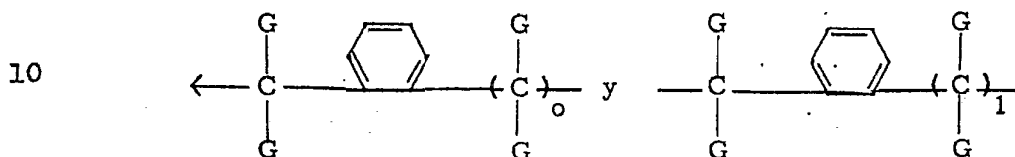
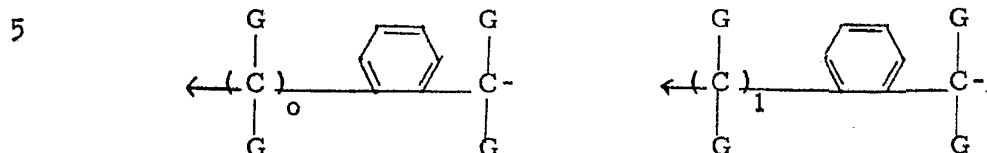
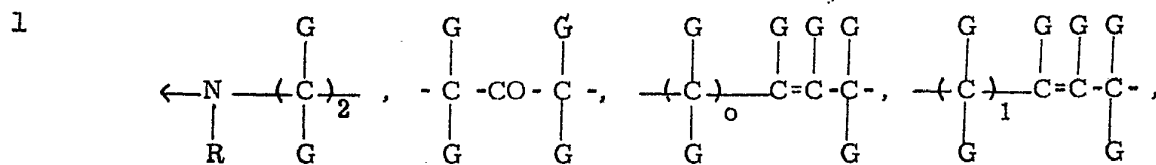
10 Q₁ uno de los grupos:



Q₂ uno de los grupos:



Rg



R un radical alquilo tanto lineal como ramificado con hasta 5 átomos de carbono, R₁ un miembro del grupo consistente en alquilo con hasta 10 átomos de carbono, cicloalquilo con hasta 10 átomos de carbono, alquenilo con hasta 10 átomos de carbono y cicloalquenilo con hasta 10 átomos de carbono, vinilo, arilvinilo, mono-, di- y trihalogenoalquilo inferior, H₂N-, R-NH-, (R₂)>N-, arilo-NH-, arilalquil(inferior)-amino, alcoxi, con hasta 8 átomos de carbono, siempre que X₂ no sea al mismo tiempo -SO₂-, aralcoxi con hasta 8 átomos de carbono, siempre que X₂ no sea al mismo tiempo -SO₂-, cicloalcoxi con hasta 7 átomos de carbono, siempre que X₂ no sea al mismo tiempo -SO₂-, ariloxi siempre que X₂ no sea al mismo tiempo -SO₂-, así como uno de los grupos:

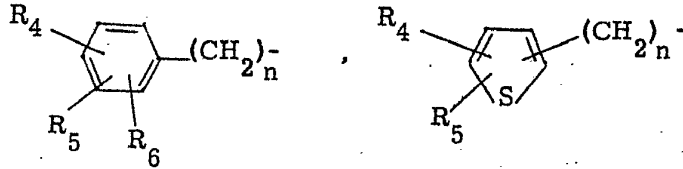
R₂

407852

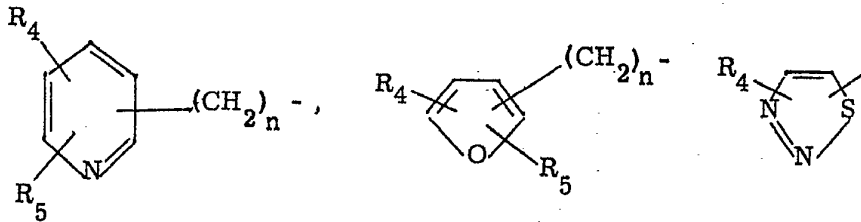
- 85 -



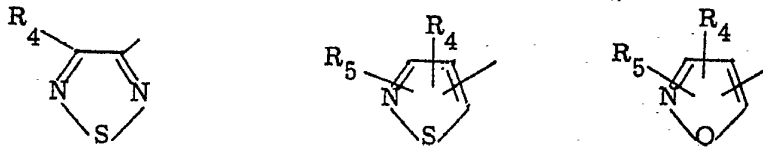
1



5



10



15

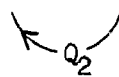
V un radical orgánico bivalente con 1 a 3 átomos de carbono, n un número entero de 0 a 2 inclusive, R₂ y R₃ miembros del grupo consistente en hidrógeno; alquilo y alqueno cada uno con hasta 8 átomos de carbono; vinilo, alilo, propenilo, cicloalquilo y cicloalqueno cada uno con hasta 6 átomos de carbono; mono-, di- y trihalogenoalquilo inferior, arilo;

20

R₄, R₅ y R₆ miembros del grupo consistente en hidrógeno, nitro, nitrilo, (R)₂=N-, (R)₂=N-CO, R-CO-NH-, R-O-CO-, R-CO-O-R-, R-O-, H₂N-SO₂-, cloro, bromo, yodo, fluor y trifluorometilo;

25

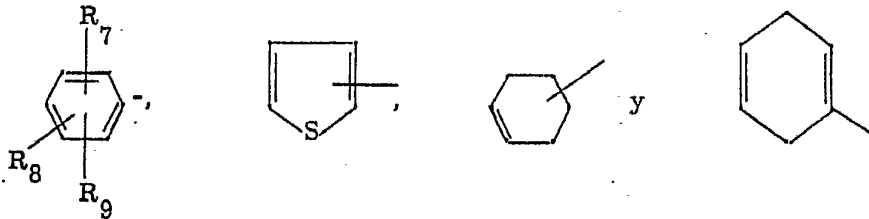
G un miembro del grupo consistente en hidrógeno y R significando la flecha en la pieza intermedia divalente



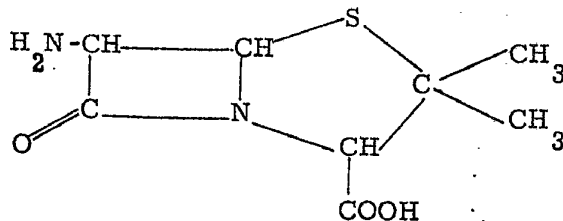
R₂



que la ligadura de dos átomos producida por las dos valencias libres de esta pieza intermedia no es arbitraria, sino que procede en el sentido indicado por la flecha; B uno de los grupos:



R_7 , R_8 y R_9 miembros del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, R-, R-O-, R-S-, R-SO-, R-SO₂-, nitro, $(R)_2=N-$, R-CO-NH-, HO y R-CO-O-, teniendo R el significado arriba indicado, y sus sales atóxicas farmacéuticamente tolerables, pudiendo las penicilinas de la fórmula general I y sus sales atóxicas farmacéuticamente tolerables presentarse en cuanto al centro de quiralidad C^{3*}, en las dos posibles configuraciones R y S y como mezclas de los diasterómeros de ellas resultantes; caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto elegido entre ácido 6-aminopenicilánico (fórmula II) y compuestos de fórmulas generales III y IV



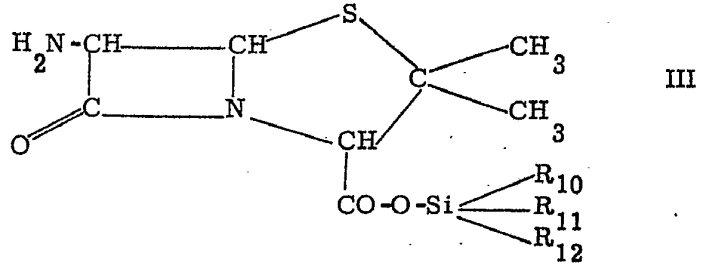
II

Re

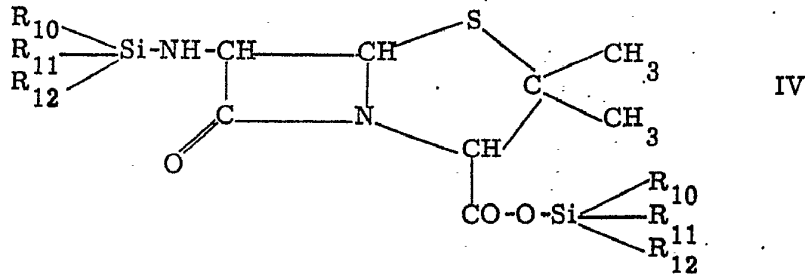
407852



1



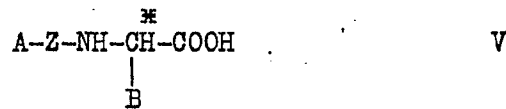
5



10

en cuyas fórmulas, R_{10} , R_{11} y R_{12} representan cada uno alquilo con hasta 6 átomos de carbono; con ácidos carboxílicos modificados en el grupo carboxilo, de fórmula general V

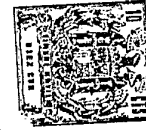
15



en la cual, A, Z, B y C^* tienen los significados arriba definidos; efectuándose la reacción, en el caso de la aplicación del ácido 6-aminopenicilánico, en disolventes anhidros o acuosos, en presencia de una base y, en el caso de la aplicación de los compuestos de las fórmulas generales III y IV, en disolventes anhidros y exentos de grupos hidroxilo con o sin adición de una base, a una temperatura del orden de aproximadamente -70° a $+50^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de -50° a 0°C .

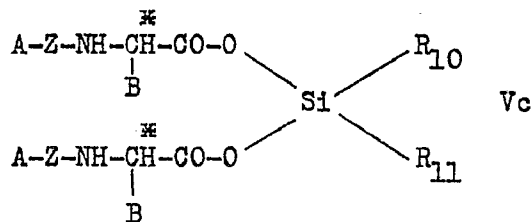
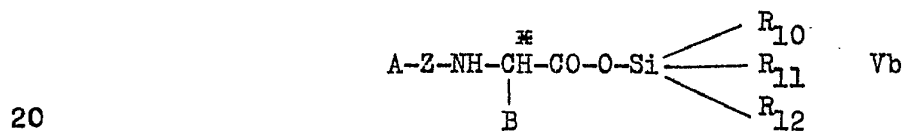
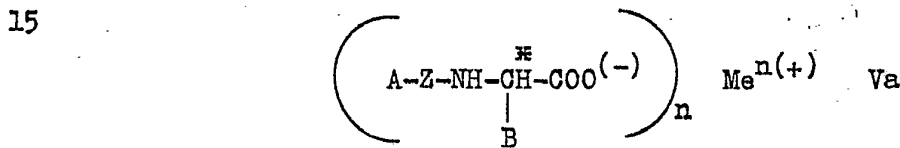
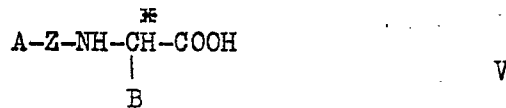
25

Rey



1 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en el caso de la aplicación de ácido 6-amino penicilánico en un disolvente acuoso, se lleva a cabo la reacción con los ácidos modificados en el grupo carboxilo V dentro de un margen pH de aproximadamente 2 a 9, preferiblemente dentro del margen pH de aproximadamente 2 a 3 ó de 6,5 a 8,5.

5
10 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque, en la preparación de los ácidos carboxílicos modificados en el grupo carboxilo V, como sustancias de partida, se aplican estos ácidos carboxílicos, sus sales de la fórmula general Va o sus ésteres silícicos de la fórmula general Vb ó Vc.

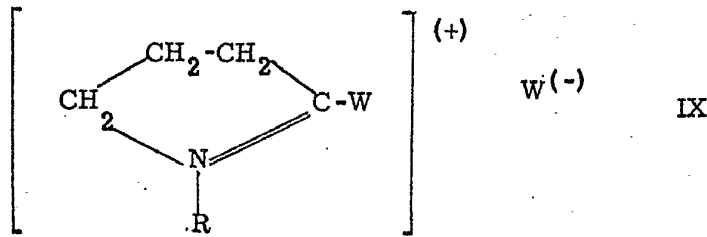


en cuyas fórmulas A, Z, B, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y C[≠] tienen los sig-

Py



1



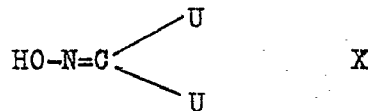
5

en cuyas fórmulas R tiene el significado arriba indicado,
 R_{13} tiene el mismo significado que R o significa fenilo,
 R_{14} representa un radical orgánico divalente $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-\text{O}-$,
 $(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ y W halógeno, en el caso de la aplicación de
 uno de los compuestos V y Va, en un disolvente orgánico anhidro
 o conteniendo agua y, en el caso de la aplicación de uno de
 los compuestos Vb y Vc, en un disolvente orgánico indiferente,
 anhidro y exento de grupos hidroxilo, en presencia o ausencia
 de una base a una temperatura de -70° a $+30^\circ\text{C}$, preferiblemente
 de -50° a 0°C .

15

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4,
 caracterizado porque la reacción de los ácidos carboxílicos
 de la fórmula general V, de sus sales Va o de uno de sus ésteres
 silílicos Vb y Vc con uno de los compuestos de las fórmu-
 las generales VI, VII, VIII y IX, se lleva a cabo en presencia
 de aproximadamente un equivalente molar de uno de los N-hidro-
 xi-compuestos de la fórmula general X

20



25

en la cual U representa por lo menos uno de los radicales

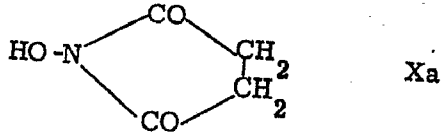
Re

407852

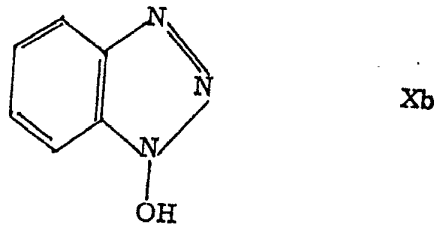
- 91 -



1 -C≡N y -COO alquilo inferior, respectivamente de las fórmulas Xa y Xb



5

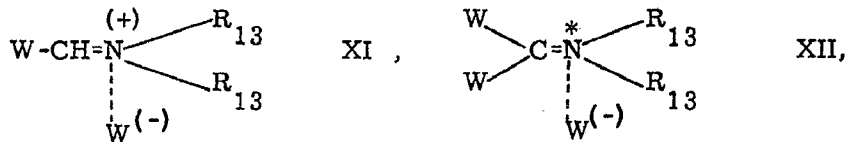


10

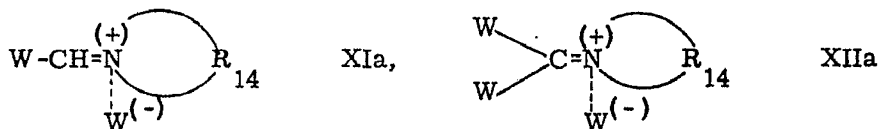
6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los ácidos carboxílicos de la fórmula general V, sus sales Va y sus ésteres silílicos Vb y Vc se transforman en los ácidos carboxílicos modificados en el grupo carboxilo de la fórmula general V, de tal manera que se los hacen reaccionar con aproximadamente un equivalente molar de uno de los compuestos de las fórmulas generales XI y XIa o con medio hasta un equivalente molar de uno de los compuestos de las fórmulas generales XII y XIIa

15

20



25



Re



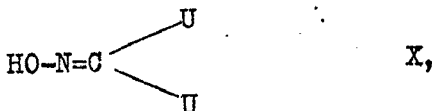
1 en cuyas fórmulas, W, R₁₃ y R₁₄ tienen los significados arriba
indicados, en el caso de la aplicación de los compuestos
de las fórmulas generales XI y XIa, en presencia de aproxima-
5 damente un equivalente molar, en el caso de la aplicación de
los compuestos de las fórmulas generales XII y XIIa, en presen-
cia de medio hasta un equivalente molar de uno de los N-hidro-
xi-compuestos X, Xa y Xb, en el caso de la aplicación de uno
de los compuestos V y Va en un solvente acuoso y en el caso
de la aplicación de uno de los compuestos Vb y Vc, en un di-
10 solvente orgánico indiferente anhidro y exento de grupos hi-
droxilo, tanto en presencia como en ausencia de una base a una
temperatura de -70° a +30°C, preferiblemente de -50° a 0°C.

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2,
4 y 6, caracterizado porque se conserva una actividad óptica
15 existente en el centro de quiralidad C[≠] contra una posible ra-
cemización, de tal manera que en la transformación de los áci-
dos carboxílicos V, de sus sales Va y de sus ésteres silíli-
cos Vb y Vc en los ácidos carboxílicos modificados en el gru-
po carboxilo de la fórmula general V, no se emplea ninguna
20 base o bien se emplean bases orgánicas relativamente débiles,
por ejemplo N-metilmorfolina, N-etilmorfolina, N,N-dimetil-
anilina, piridina; bases inorgánicas y mezclas amortiguadoras.

8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 7,
caracterizado porque se transforman los ácidos carboxílicos
de la fórmula general V en los ácidos carboxílicos modifica-
25 dos en el grupo carboxílico, de tal manera que compuestos

Re

1 de la fórmula general X

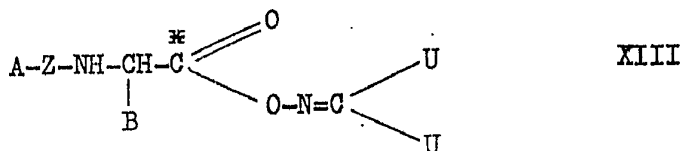


5 en la cual U tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico indiferente anhidro en presencia de por lo menos un equivalente molar de una base orgánica que sirve de agente aceptor de ácidos, a temperaturas de aproximadamente -40° a $+25^{\circ}\text{C}$, se transforman, con un equivalente molar de cloro de tionilo bajo formación de un equivalente molar de hidrocloreto de base en compuestos intermedios desconocidos, y éstos sin aislamiento se hacen reaccionar, en presencia de un equivalente molar ulterior de una base, con un equivalente molar de los ácidos carboxílicos de la fórmula general V, respectivamente, en la ausencia de una base y en la presencia de hasta un equivalente molar de una base, con un equivalente de uno de los compuestos de las fórmulas generales Va, Vb y Vc, a una temperatura de aproximadamente -40° a $+30^{\circ}\text{C}$, obteniéndose los ácidos carboxílicos V modificados en el grupo carboxilo de la fórmula general XIII

10

15

20



25 en la cual, A, Z, B, C^H y U tienen los significados arriba definidos.

Bey

407852

21 OCT 1972



- 94 -

1 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
terizado porque los ácidos carboxílicos de la fórmula general
V se transforman en ácidos carboxílicos modificados en el gru-
5 po carboxilo de la fórmula general XIII, de tal manera que se
los hacen reaccionar, en presencia de aproximadamente un equi-
valente molar de uno de los compuestos de la fórmula general
X, con aproximadamente un equivalente molar de una carbodi-
imida en un diluyente, en el caso de la subsiguiente aplica-
ción de los compuestos de las fórmulas generales III y IV, en
10 un diluyente anhidro y exento de grupos hidroxilo.

10.- Procedimiento para la obtención de penicilinas,
tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memo-
ria.

15 Esta Memoria consta de 94 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

21 OCT. 1972

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MODELL
E. P. Firmado por la Gerencia Ejecutiva