



417461

P.- 55.092

B 26852  
Case 5422  
LH/MK(SDG)

f.c. 10-7-75

Int. Cl.:	C07D, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVAS

417461

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York 17,  
Nueva York, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS 6-(4)-(AMI  
DINO- E IMIDOILAMINOALCANOILAMINO)ARACILAMINO)  
PENICILANICOS".

(Clase Internacional C07d)

Prioridad reivindicada: Estados Unidos de América  
2 de Agosto de 1.972 Nº 277.064

POOR  
QUALITY

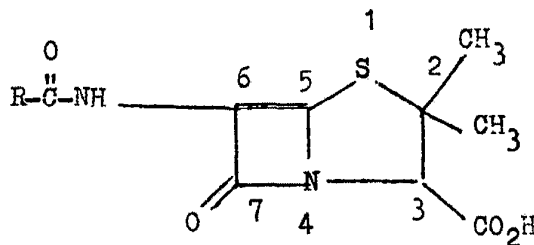
417461

7 33092



Esta invención se relaciona con una serie de penicilinas y en particular con los ácidos 6- $\beta$ -2-aryl-2-(amidino e imidoilaminoalcanoilamino)acetamido/penicilánicos y con las sales básicas farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen actividad elevada antibacteriana, especialmente contra los microorganismos gran-negativos.

Los compuestos en el grupo que pertenecen a la familia de las penicilinas difieren uno del otro en la naturaleza de la variable R y poseen la fórmula general indicada a continuación en donde la mitad de acilo en el ácido 6-aminopenicilánico



se deriva de un ácido carboxílico o un derivado funcional del mismo tal como un haluro o anhídrido de acilo.

Las propiedades farmacodinámicas y el perfil anti-

417461



- 2 -

biótico desde una penicilina específica se determinan hasta un grado considerable por medio de la naturaleza del grupo R. Las penicilinas más extensamente usadas son aquellas en donde la mitad de R es representada mediante bencilo, fenoximetilo, o alfa-fenoxietilo. Aún cuando estos análogos bien conocidos son muy antagonísticos hacia los microorganismos gram-positivos, tienen actividad gram-negativa limitada. Consecuentemente, las drogas que combaten un surgimiento en infecciones gram-negativas, v.gr., E. coli, Pseudomonas o Klebsiella, son valiosas para la profesión médica.

Los esfuerzos recientes para mejorar el perfil de la actividad dentro de la familia de penicilinas, ha dado por resultado la síntesis de varios agentes nuevos. La alfa-carboxibencilpenicilina (Patente Norteamericana Número 3,142,673) un antibiótico de espectro amplio, se informa que tiene gran eficacia contra las bacterias gram-negativas, mediante la vía de administración parenteral, pero tienen utilidad limitada, mediante la administración oral. Las alfa-aminoarilmetilpenicilinas y los congéneres de las mismas (patentes Norteamericanas Números 2,985,648, 3,140,282, 3,373,156, 3,308,023 y 3,342,677), ya son conocidas, pero tienen un espectro de actividad limitado contra ciertos microorganismos gram-negativos. Se da a conocer actividad tanto gram-negativa como gram-positiva para los derivados del ácido 6-ureidopenicilánicos en las patentes Norteamericanas Números

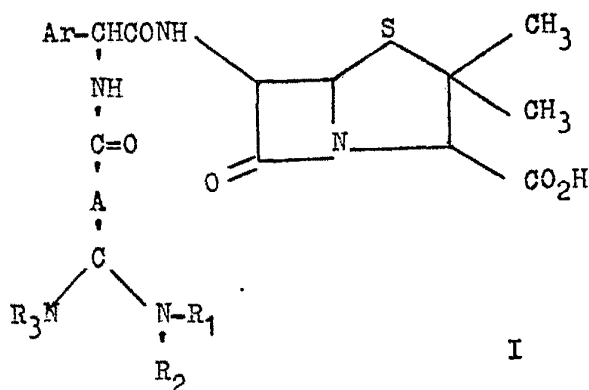
417461



- 3 -

3,180,863, 3,120,512 y 3,118,877 y para las alfa-ureidopenicilinas en la patente Norteamericana Número 3,352,851. La actividad contra las bacterias gram-negativas especialmente aquellas del género Pseudomonas, se reivindica para las alfa-carbamilureidopenicilinas (patente Norteamericana Número 3,483,118) y las alfa-alcoxicarbonilureidopenicilinas (patente Norteamericana Número 3,481,922). Más particularmente, se han dado a conocer las alfa-guanilureidopenicilinas (patente Norteamericana Número 3,579,501) y alfa-imidollureidopenicilinas (patente Norteamericana Número 3,634,405) como siendo útiles contra las enfermedades infecciosas, especialmente aquellas ocasionadas por el género Pseudomonas.

Se ha encontrado ahora una familia de penicilinas, representadas mediante las fórmulas:

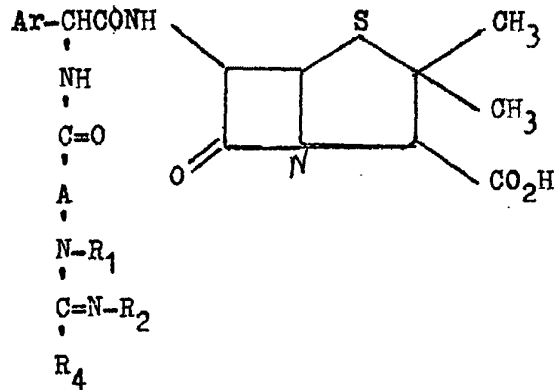


y

417461



- 4 -



II

y las sales básicas, farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde Ar es fenilo, 4-hidroxifenilo, 2-tienilo ó 3-tienilo; A es 1,4-fenileno, alquileno que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o alquilideno que contiene de 2 a 3 átomos de carbono;  $R_1$  y  $R_2$  cuando se consideran separadamente cada uno es hidrógeno o alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono;  $R_3$  y  $R_4$  cada uno es tienilo, furilo, piridilo, naftilo, pirrilo, fenilo, bencilo, o fenilo o bencilo substituído en donde el substituyente es cloro, flúor, bromo, metilo, metoxi, trifluometilo, 3,4-dicloro ó 3,5-dicloro;  $R_1$  y  $R_2$  cuando se consideran juntos son alquileno conteniendo de 2 a 6 átomos de carbono;  $R_2$  y  $R_3$  cuando se consideran juntos son alquileno conteniendo de 2 a 4 átomos de carbono; y  $R_2$  y  $R_4$  cuando se consideran juntos son alquileno conteniendo de 3 a 5 átomos de carbono.

Un grupo preferido de congéneres de la presente invención, son aquellos de la fórmula I, en donde Ar es fenilo, A es alquileno que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,  $R_1$  es

417461



- 5 -

hidrógeno y  $R_2$  y  $R_3$  cuando se consideran separadamente cada uno es hidrógeno, ó  $R_2$  y  $R_3$  cuando se consideran juntos son alquileo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono.

Una segunda clase de compuestos preferidos de la presente invención son aquellos de la fórmula II en donde Ar es fenilo, A es alquileo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,  $R_1$  y  $R_2$  cada uno es hidrógeno y  $R_4$  es hidrógeno o alquileo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

Una tercera clase de compuestos preferidos de la presente invención, son aquellos de la fórmula II en donde Ar es fenilo, A es metileno,  $R_1$  y  $R_2$  cada uno es hidrógeno y  $R_4$  es furilo, tienilo, fenilo o fenilo substituído mediante flúor, cloro, bromo, 3,4-dicloro ó 3,5-dicloro.

Como puede apreciar una persona experta en el ramo, el átomo de alfa-carbono de la cadena secundaria en la penicilina, a la cual está fijada la mitad de amidino ó imidoil-aminoalcanoilamino, es un átomo de carbono asimétrico permitiendo la existencia de dos isómeros ópticamente activos, los D- y L-diastereoisómeros, así como el racemato, la forma DL. De conformidad con los descubrimientos anteriores relacionados con la actividad de dichas penicilinas que poseen átomos de alfa-carbono asimétricos, los compuestos de la presente invención que poseen la configuración D, son más activos de aquellos de la configuración L y son compuestos preferidos, aún cuando también se consideran dentro del alcance de la pre-

417461



- 6 -

sente invención, las formas L y DL de los compuestos presentes.

Los compuestos de la solicitud presente en donde A es alquilideno, que se deriva de un alfa-aminoácido, tienen un átomo de carbono asimétrico, permitiendo las formas D, L y DL. Aún cuando la forma natural del aminoácido de partida, la forma L es la preferida, las formas DL y D se consideran dentro del alcance de la presente invención.

Además de las definiciones variables anteriormente mencionadas, el alcance de la presente invención se destina a incluir los congéneres de las fórmulas I y II en donde Ar es 1,4-ciclohexadien-1-ilo; A es 1,3-fenileno, un anillo heterocíclico bivalente, cicloalquileno, cicloalquilideno, arileno, aralquileno, alquilenaralquileno o alquilenarileno; A, en la fórmula II, cuando se toma junto con el nitrógeno al cual está fijado, puede formar un anillo heterocíclico; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> cuando se consideran separadamente cada uno es aroflo, cicloalquilo, alcanoflo, alquil- y aril-sulfonilo, arilo o alquilo sustituido mediante halógeno o amino; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno es heterocíclico, fenilo sustituido mediante dimetilamino, alcanoiloxi, carboxi, carbamoflo, carbamoflo sustituido mediante N- y N,N-alquilo, alcanoilamino o carboalcoxi o fenilo disustituido mediante dos radicales orgánicos; R<sub>4</sub> es carboalcoxi, carboxi o alquilo sustituido mediante halógeno, alcoxi, carboalcoxi, carboxi, sulfamilo o carbamoflo; y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> cuando se consideran junto con el nitrógeno al cual están fijados forman

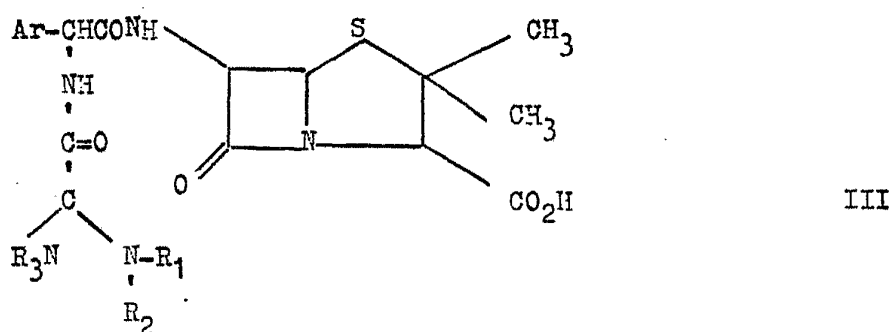
417461



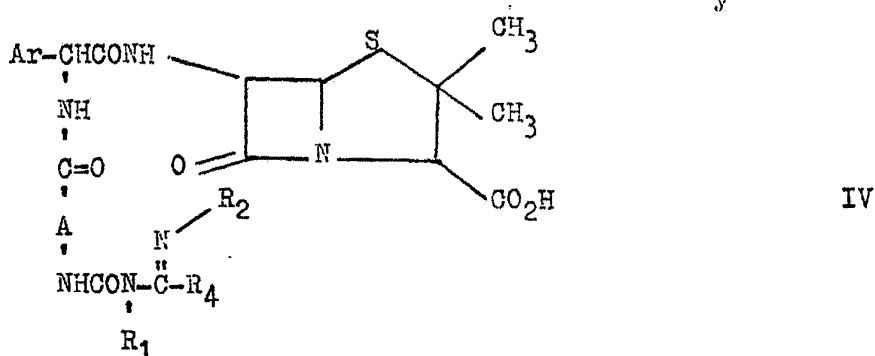
- 7 -

un anillo heterocíclico interrumpido mediante un heteroátomo que se selecciona del grupo que consiste de oxígeno, azufre y nitrógeno, estando substituído opcionalmente el nitrógeno, mediante alquilo, alquilo substituído, arilo, acilo o sulfonilo. Se incluyen también los ésteres de alquilo y 1-alcanciloxialquilo de estas penicilinas reivindicadas y dadas a conocer.

Se consideran también dentro del alcance de la invención, los compuestos de las fórmulas III y IV,



y



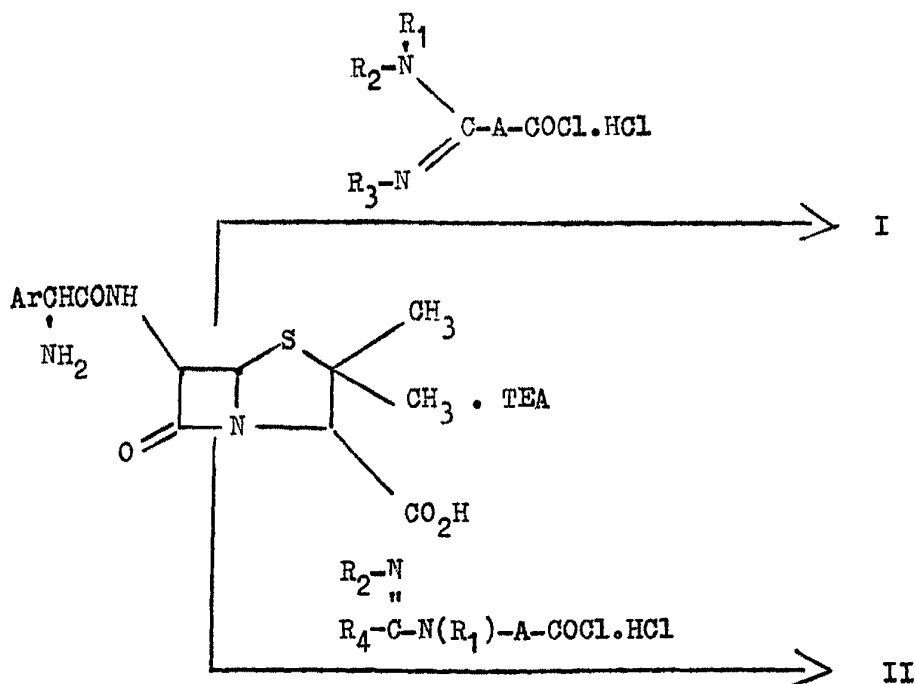
en donde Ar, A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub><sup>m</sup>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se ha definido anteriormente.

417461



- 8 -

De conformidad con el procedimiento empleado para sintetizar las penicilinas de la presente invención son posibles dos vías de preparación. La primera se ilustra de la siguiente manera:



En la práctica, el hidrocloreto de cloruro de ácido y la sal de la trietilamina (TEA) de la alfa-aminoarilmetilpenicilina requerido en donde Ar, A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se ha indicado anteriormente, se ponen en contacto con un solvente aprótico inerte a la reacción, en presencia de un limpiador de haluro de hidrógeno tal como una amina terciaria a temperatura de -30° a 0° C. Por lo general es ventajoso emplear

417461



- 9 -

un exceso del cloruro del ácido tan elevado así como de 100 a 200 por ciento. Bajo estas condiciones, es necesario añadir una cantidad suficiente de una amina terciaria, de preferencia trietilamina, a fin de neutralizar el cloruro de hidrógeno del cloruro de ácido así como el cloruro de hidrógeno que se genera mediante la interacción del cloruro de ácido con el grupo de alfa-amino de la penicilina apropiada.

El solvente inerte a la reacción que comprende la fase líquida de la mezcla de reacción, puede ser un solvente que no reaccione hasta un grado apreciable con cualesquiera de los reactivos o el producto de la reacción. Los solventes preferidos deben ser solventes polares apróticos anhidros, tales como dimetilformamida o hexametilfosforamida.

Aún cuando el contacto inicial del reactivo se lleva a cabo a una temperatura de baño de hielo a fin de reducir la incidencia de los subproductos, frecuentemente es deseable después de unos cuantos minutos de mezclado, permitir que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente hasta que se complete o casi se complete la reacción. El tiempo de reacción que variará dependiendo de la temperatura, la concentración y la reactividad inherente de los reactivos de partida, usualmente es de 0.5 a 12 horas.

Al completarse la reacción anteriormente mencionada, cualesquiera de los materiales insolubles se filtran y el producto se precipita añadiendo el filtrado a un volumen conside-

417461



- 10 -

rable de éter de dietilo o cierto otro solvente en donde sea insoluble el producto. El producto crudo se aísla mediante filtración por succión y secado. Una suspensión del producto crudo en cloruro de metileno se libera de cualesquiera de las cantidades vestigiales de la alfa-aminoarilmetilpenicilina de partida mediante la adición de una cantidad pequeña de trietilamina, que convierte la penicilina de partida en la sal de trietilamina soluble en cloruro de metileno. El producto puro se filtra y se seca subsecuentemente. Los reactivos de partida que conducen a los productos de la presente invención se preparan fácilmente mediante métodos conocidos por aquellas personas expertas en el ramo. Las alfa-aminoarilmetilpenicilinas ya se conocen y se han descrito en las patentes Norteamericanas Números 2,985,648 y 3,342,677 y por Long y otros en el Diario de la Sociedad Americana Química, 1920 (1971), mientras que los hidroclozuros de cloruro de ácido se sintetizan fácilmente de los ácidos correspondientes empleando cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo. Los ácidos correspondientes a su vez, se preparan mediante métodos sintéticos bien conocidos para aquellas personas expertas en el arte. Son notables a este respecto las preparaciones dadas a conocer por Ried y otros. Ann. 661, 76, (1963), Ried y otros. Chem. Ber., 95, 728 (1962), McElvain y otros, Diario de la Sociedad Americana Química, 71, 40 (1949), Bauer y otros, Diario de la Química Orgánica, 27, 4382 (1962) y de Cardellini y otros,

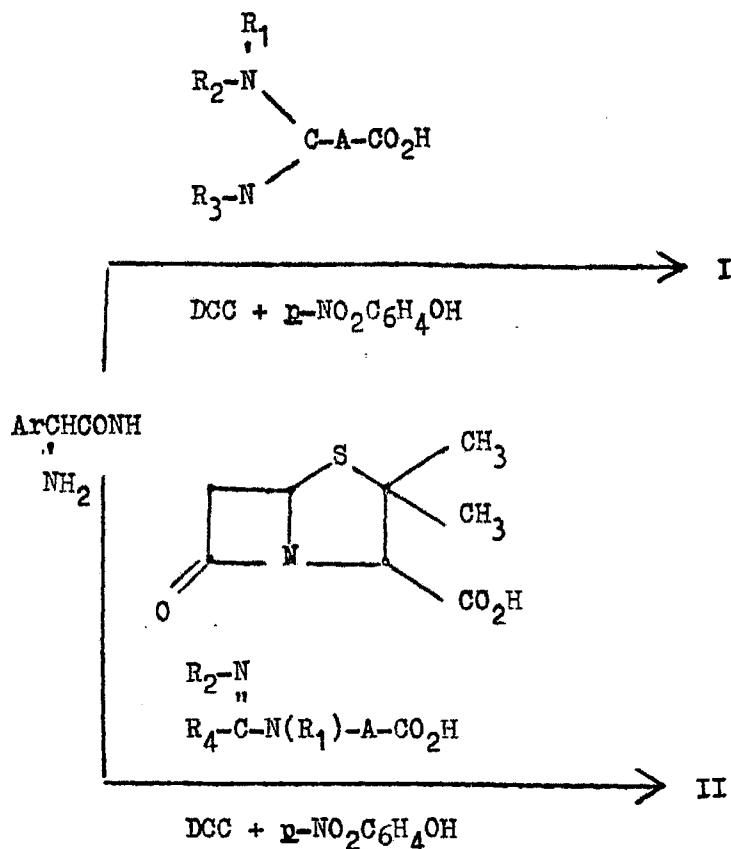
417461



- 11 -

Ann. Chim. (Roma), 58, 183, 1199 (1958).

El procedimiento de síntesis alternativo que se emplea en la preparación de los compuestos de la presente invención en donde Ar, A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se ha indicado anteriormente, se ilustra de la siguiente manera:



De conformidad con el sistema sintético señalado en lo que antecede, las cantidades equimolares del hidrocloreuro del ácido alcanóico requerido, *p*-nitrofenol y dicitclohexilcarbodiimida (DCC), se ponen en contacto con un solvente inerte

417461



- 12 -

a la reacción tal como aquellos indicados en el procedimiento de preparación anteriormente discutido, a temperaturas ambiente. Después de 1 a 3 horas, el éster de *p*-nitrofenilo intermedio generado in situ, se trata con una cantidad equimolar, o una cantidad ligeramente menor de la alfa-aminoarilmetilpenicilina apropiada, de preferencia como una sal de amina terciaria básica. El período de tiempo de reacción puede variar de 1 a 6 horas, dependiendo de la temperatura, la concentración y la reactividad de los reactivos empleados.

El producto se aísla después de filtrar la mezcla de reacción mediante la adición del filtrado de la reacción a un gran volumen de éter de dietilo. El producto puede purificarse cuando se requiera, empleando trietilamina, tal y como se ha mencionado en el método de preparación anteriormente discutido.

Como una persona en el ramo puede reconocerlo, las mitades de amidino e imidoilamino de los compuestos reivindicados presentes, puede existir en varias formas tautoméricas, todas las cuales se consideran dentro del alcance de la presente invención.

Como se ha manifestado anteriormente, una particularidad característica de los compuestos acídicos de la presente invención es su capacidad para formar sales básicas. Los congéneres de ácido de la presente invención se convierten en sales básicas mediante la interacción del ácido con una base apropiada en un medio acuoso o no acuoso. Dichos reactivos bá-

417461



- 13 -

sicos empleados apropiadamente en la preparación de las sales pueden variar en su naturaleza y se destinan a incluir aquellas bases como aminas orgánicas, amoníaco, hidróxidos de metal alcalino, carbonatos, bicarbonatos, hidruros y alcóxidos, así como hidróxidos, hidruros, alcóxidos y carbonatos de metal alcalinotérreo. Son representativas de dichas bases el amoníaco, aminas primarias tales como n-propilamina, n-butilamina, anilina, ciclohexilamina, bencilamina, p-toluidina, etilamina, octilamina, aminas secundarias tales como dicitolohexilamina y aminas terciarias tales como dietilanilina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y 1,5-diazabicyclo- $\langle 4,3,0 \rangle$ -5-noneno; hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidruro de calcio, e hidróxido de bario.

Como una persona experta en el ramo puede apreciar, los compuestos de la presente invención son lo suficientemente básicos, debido a las mitades de amidino e imidoilamino como para formar sales de adición de ácido; las sales, especialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, se consideran asimismo dentro del alcance de esta invención.

En la utilización de la actividad quimioterapéutica de aquellos compuestos de la presente invención que forman sales básicas, se prefiere desde luego utilizar sales farmacéuticamente aceptables. Aún cuando la insolubilidad de agua, alta toxicidad o falta de naturaleza cristalina, puede hacer

417461



- 14 -

que algunas de las especies de sal sean inapropiadas o menos deseables para usarse en una aplicación farmacéutica determinada, las sales tóxicas o insolubles en agua pueden convertirse en los ácidos correspondientes mediante descomposición de las sales tal y como se ha descrito en lo que antecede, o alternativamente pueden convertirse en cualquier sal básica farmacéuticamente aceptable deseada. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen las sales de sodio, aluminio, potasio, calcio, magnesio, amonio y amonio sustituido, v.gr., procaína, dibencilamina, N,N-bis(dehidrobietil)etilendiamina, 1-efenamina, N-etilpiperidina, N-bencil-beta-fenetilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, trietilamina, así como sales con otras aminas que se han utilizado para formar las sales con penicilina de bencilo.

Las penicilinas novedosas descritas en la presente exhiben actividad in vitro, contra una amplia variedad de microorganismos, incluyendo las bacterias gram-positiva y gram-negativa. Su actividad útil puede demostrarse fácilmente, mediante pruebas in vitro contra varios organismos en un medio de infusión de cerebro-corazón mediante la técnica de dilución en serie doble. La actividad in vitro de los compuestos descritos en la presente, los hace útiles para aplicación tópica en la forma de ungüentos, cremas y semejantes, o para fines de esterilización, v.gr., utensilios en las habitaciones de enfermos.

417461



- 15 -

Estas penicilinas novedosas son también agentes antibacterianos eficaces in vivo en los animales, incluyendo el hombre, no solamente a través de la vía de administración parenteral, sino también mediante la vía de administración oral.

Evidentemente, el médico determinará finalmente, la dosificación que sea más apropiada para una persona individual específica y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente específico así como la naturaleza y grado de los síntomas, la naturaleza de la infección bacteriana que se está tratando y las características farmacodinámicas del agente específico que vaya a administrarse. Frecuentemente se encontrará que, cuando la composición se administra oralmente, se requerirán cantidades más grandes del ingrediente activo para producir el mismo nivel que se produce mediante una cantidad pequeña administrada parenteralmente.

Teniendo en cuenta todos los factores anteriormente citados, se considera que una dosis oral diaria efectiva de los compuestos de la presente invención en los seres humanos, de aproximadamente 10 a 100 miligramos por kilogramo por día, siendo la escala preferida de aproximadamente 50 a 75 miligramos por kilogramo por día en una sola dosis o dosis divididas, y una dosis parenteral de 25 a 100 miligramos por kilogramo por día, con una escala preferida de aproximadamente 20 a 75 miligramos por kilogramo por día, aliviarán eficazmente los síntomas de infección. Estos valores son ilustrativos, y puede

417461



- 16 -

desde luego haber casos individuales, en donde se requieran escalas de dosis más elevadas o más bajas.

Como se ha mencionado anteriormente, las penicilinas de la presente invención, son antibióticos de espectro amplio, que a diferencia de muchos análogos de la penicilina, son altamente antagonísticas a los microorganismos gram-negativos en particular *E. coli*, *Pseudomonas* y *Klebsiella*. Además, parece que son más resistentes que la mayoría de las penicilinas en la destrucción mediante penicilinasas, una enzima que se produce mediante ciertas bacterias que degradan la penicilina hasta un ácido penicilánico activo.

Los compuestos preferidos de la presente invención son ácido 6- $\overline{\text{Z}}$ -2-fenil-2-(amidinoacetamido)acetamido $\overline{\text{Z}}$ penicilánico, ácido 6- $\overline{\text{Z}}$ -2-fenil-2-(3-amidinopropionamido)acetamido $\overline{\text{Z}}$ penicilánico, ácido 6- $\overline{\text{Z}}$ -2-fenil-2-(2-imidazolinilacetamido)acetamido $\overline{\text{Z}}$ penicilánico, ácido 6- $\overline{\text{Z}}$ -2-fenil-2-(2-{imidazolinil}propionamido)-acetamido $\overline{\text{Z}}$ penicilánico, ácido 6- $\overline{\text{Z}}$ -2-fenil-2-(formimidaminoacetamido)acetamido $\overline{\text{Z}}$ penicilánico, ácido 6- $\overline{\text{Z}}$ -2-fenil-2-(acetimidaminoacetamido)acetamido $\overline{\text{Z}}$ penicilánico, ácido 6- $\overline{\text{Z}}$ -2-fenil-2-(propionimidaminoacetamido)acetamido $\overline{\text{Z}}$ penicilánico, ácido 6- $\overline{\text{Z}}$ -2-fenil-2-(butirimidaminoacetamido)acetamido $\overline{\text{Z}}$ penicilánico, ácido 6- $\overline{\text{Z}}$ -2-fenil-2-(iso-butirimidaminoacetamido)acetamido $\overline{\text{Z}}$ penicilánico, ácido 6- $\overline{\text{Z}}$ -2-fenil-2-(bencimidaminoacetamido)acetamido $\overline{\text{Z}}$ penicilánico, ácido 6- $\overline{\text{Z}}$ -2-fenil-2-(p-clorobencimidaminoacetamido)acetamido $\overline{\text{Z}}$ peni-

417461



cilánico, ácido 6- $\overline{\Delta}$ 2-fenil-2-(p-fluobencimidaminoacetamido)-acetamido/penicilánico, ácido 6- $\overline{\Delta}$ 2-fenil-2-(p-bromobencimidaminoacetamido)acetamido/penicilánico, ácido 6- $\overline{\Delta}$ 2-fenil-2-(2-furoimidaminoacetamido)acetamido/penicilánico, ácido 6- $\overline{\Delta}$ 2-fenil-2-(2-tenoimidaminoacetamido)acetamido/penicilánico, ácido 6- $\overline{\Delta}$ 2-fenil-2-(3,4-diclorobencimidaminoacetamido)acetamido/penicilánico y ácido 6- $\overline{\Delta}$ 2-fenil-2-(3,5-diclorobencimidaminoacetamido)acetamido/penicilánico. Se prefieren adicionalmente dentro de este grupo de compuestos notables aquellos diaestereoisómeros de la configuración D.

Los espectros antimicrobianos de un número de compuestos de la presente invención, se proporcionan en los siguientes cuadros. El Cuadro I compara el perfil in vitro del ácido 6- $\overline{\Delta}$ D-2-fenil-2-(amidinopropionamido)acetamido/penicilánico (PAP) con ampicilina (AMP) y carbenicilina (CARB). Las pruebas se llevaron a cabo bajo condiciones normalizadas en donde un caldo nutritivo que contenía varias concentraciones del material de prueba, se contaminó con el organismo predeterminado especificado y se observó y registró la concentración mínima (CIM) a la cual no ocurrió el crecimiento de cada organismo.

417461



- 18 -

CUADRO I

Datos de Comparación In Vitro para PAP, AMP y CAR (CIM; micro-gramos por mililitro)

<u>Organismo</u>	<u>PAP</u>	<u>AMP</u>	<u>CAR</u>
E. coli 51A266	1.56	3.12	3.12
E. coli 51A002	200	200	200
Ps. aeruginosa 52A490	2.56	0.78	0.6
Ps. aeruginosa 52A104	12.5	200	50
Ps. aeruginosa 52A173	0.78	38	75
Kleb. pneumoniae 53A009	25	100	200
Kleb. pneumoniae 53A015	>200	250	>200
A. aerogenes 55A002	100	100	25
A. aerogenes 55A004	6.25	5	50
Ser. Marcescens 63A001	3.12	200	25
P. mirabilis 57C015	6.25	1.56	1.25
P. vulgaris 57A059	1.56	6	12.5
S. aureus	-	0.09	1.56

El Cuadro II presenta los datos de comparación in vivo para los tres compuestos contenidos en el Cuadro I contra varias infecciones experimentales en los ratones.

Los valores (% de sobrevivientes) se obtienen bajo condiciones normales conocidos para aquellas personas expertas en el ramo. Para los organismos E. coli, el compuesto de

417461



- 19 -

prueba, se administra al ragón infectado mediante un régimen de dosificación múltiple, en donde la primera dosis se administra a las 0.5 horas después de la inoculación y se repite a las cuatro y veinticuatro horas después.

CUADRO II

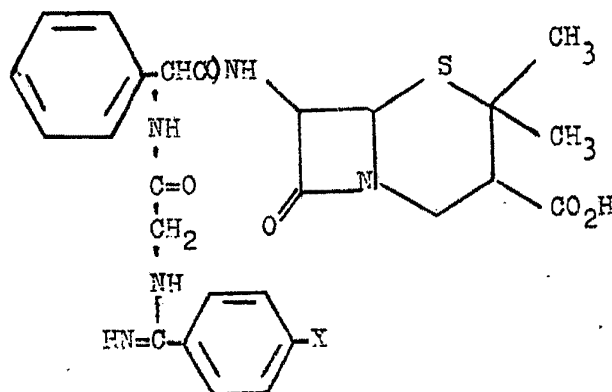
<u>Organismo</u>	<u>Vía</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>% de Protección<sup>+</sup></u>		
			<u>PAP</u>	<u>AMP</u>	<u>CAR</u>
E. coli 51A266	PO	200	30	90	70
		50	20	80	10
E. coli 51A266	SC	200	80	90	90
		50	80	80	90

\*PO = oral; SC = vía de administración subcutánea

+ % de sobrevivientes.

El Cuadro III presenta datos in vitro adicionales para los compuestos relacionados de la presente invención.

CUADRO III



417461



- 20 -

<u>Organismo</u>	<u>CIM (microgramos/mililitro)</u>			
	<u>X = H</u>	<u>X = F</u>	<u>X = Cl</u>	<u>X = Br</u>
S. aureus 01A005	0.78	0.39	0.39	0.39
Ps. aeruginosa 52A104	25	12.5	25	25
Ps. aeruginosa 52A490	12.5	3.12	12.5	6.25
Kleb. pneumoniae 53A009	100	25	12.5	12.5
A. aerogenes	25	25	3.12	3.12
P. mirabilis 57C015	12.5	3.12	3.12	3.12
Ser. marcescens 63A001	12.5	6.25	6.25	6.25
E. coli 51A266	12.5	1.56	0.78	0.39

El Cuadro IV presenta los datos de comparación in vivo para los cuatro compuestos en el Cuadro III contra las infecciones de E. coli en los ratones.

Los valores, dados a conocer como el porcentaje de sobrevivientes, se obtienen bajo condiciones normales, ya conocidas para aquellas personas expertas en el ramo. El compuesto de prueba se administra al ratón infectado mediante un régimen de dosificación múltiple, en donde la primera dosis se administra a las 0.5 horas después de la inoculación y se repite a las cuatro y veinticuatro horas después.

417461



- 21 -

CUADRO IV

Organismo	vía	Dosis (mg/kg)	% de protección			
			X = H	X = F	X = Cl	X = Br
E. coli 51A266	PO	200	10	10	0	0
		50	0	0	0	0
		25	0	10	0	10
E. coli 51A266	SC	200	90	90	70	90
		50	70	70	60	60
		25	10	50	50	50

Los productos novedosos de esta invención son valiosos como agentes antibacterianos y son notablemente efectivos para tratar un número de infecciones ocasionadas mediante bacterias gram-negativas y gram-positivas susceptibles en las aves de corral y animales, incluyendo el hombre. Para dichos objetos, pueden emplearse los materiales puros o mezclas de los mismos con otros antibióticos. Pueden administrarse solos o en combinación con un portador farmacéutico sobre la base de la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, pueden administrarse oralmente en la forma de pastillas que contienen excipientes tales como almidón, lactosa, ciertos tipos de arcilla, etc., o en cápsulas solas o mezcladas con excipientes iguales o equivalentes. Pueden también administrarse oralmente en la forma de elixires o suspensiones orales, que pueden contener agentes de sabor

417461



- 22 -

o colorantes o inyectarse parenteralmente, es decir, intramuscular o subcutáneamente. Para administración parenteral se utilizan mejor en la forma de una solución acuosa estéril que puede ya sea ser acuosa como el agua, salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de Ringer o no acuosa, tal como los aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón), aceite de cacahuete, de maíz, de ajonjolí (y otros vehículos no acuosos que no interferirán con la eficiencia terapéutica de la preparación y que son no tóxicos en el volumen o proporción que se utilice (glicerol, propilenglicol, sorbitol). Además, las composiciones apropiadas para preparaciones extemporáneas de las soluciones antes de la administración pueden elaborarse ventajosamente. Dichas composiciones diluyentes líquidos, por ejemplo propilenglicol, carbonato de dietilo, glicerol, sorbitol, etc.; agentes amortiguadores así como anestésicos locales y sales inorgánicas, para proporcionar las propiedades farmacológicas deseables.

Se proporcionan los siguientes ejemplos únicamente para el objeto de ilustración y no deben interpretarse como limitaciones de esta invención, muchas variaciones de los cuales son posibles sin desviarse del espíritu ni del alcance de la presente.

EJEMPLO 1

417461



- 23 -

Acido 6- $\bar{L}$ -D-2-fenil-2-(amidinoacetamido)acetamido/penicilánico

(I: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; A = -CH<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> = H

A 10 mililitros de dimetilformamida seca a temperatura ambiente y mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno, se añaden 910 miligramos (6 milimoles) de p-nitrofenol, 1.24 gramos (6 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida y 830 miligramos (6 milimoles) de hidrocioruro amidinoacético, y la mezcla se agita durante 2 horas. Se añade a la suspensión color amarillo, la sal de trietilamina de la aminobencilpenicilina (1.8 gramos, 4 milimoles) y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtran y el filtrado cristalino se vacía en 200 mililitros de éter de dietilo. El producto amarillo precipitado se filtra, y se suspende en 100 mililitros de cloruro de metileno al cual se añaden 2 mililitros de trietilamina. Después de agitarse durante una hora, el producto purificado se filtra y se seca al vacío, 910 miligramos (rendimiento del 52.5 por ciento).

Crestas del espectro infrarrojo (micrones; KBr: 3.0(b), 3.4, 5.6, 6.0, 6.25, 6.6, 6.85, 7.15, 7.4, 8.1 y 8.85

Crestas del espectro de resonancia magnética nuclear (PPM; DMSO-D<sub>6</sub>): 1.48(d, 6H), 3.95(s, 2H); 4.04(1H), 5.2-5.8 (c, 3H), 7.36(7H( y 8-9(b, 3H).

417461



- 24 -

BIENPO 2

Acido 6- $\bar{\text{L}}$  D-2-fenil-2-(3-amidinopropionamido)acetamido $\bar{\text{P}}$ penicilánico (I: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; A = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> = H).

A una suspensión de 1.35 gramos (3 milimoles) de la sal de trietilamina de D-alfa-aminobencilpenicilina, en 15 mililitros de dimetilformamida seca mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió 0.63 mililitros (4.5 milimoles) de trietilamina y la mezcla se enfrió en un baño de hielo a temperatura de 0° C. Se añade hidrocloreto de cloruro de 3-amidinopropionilo (770 miligramos, 4.5 milimoles) y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura de 0° C., y una hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla se enfría luego a temperatura de 0° C., y se agregan 237 miligramos adicionales (1.5 milimoles) de hidrocloreto de cloruro de ácido y 0.21 mililitros (1.5 milimoles) de trietilamina y la mezcla de reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente. Los sólidos se filtran, y el filtrado se añade por gotas en 200 mililitros de éter de dietilo con agitación. El producto secado crudo, 1.2 gramos, se disuelve en 200 mililitros de cloruro de metileno y se trata con 1 mililitro de trietilamina. Después de agitarse durante 30 minutos, el producto purificado se filtra y se seca bajo presión reducida 640 miligramos (rendimiento del 47.4 por ciento).

Crestas del espectro infrarrojo (micrones; KBr):

417461



- 25 -

3.0(b), 3.35, 5.6, 6.0, 6.2, 6.6, 6.85, 7.15, 7.65, 8.0, 8.15  
y 8.85.

Crestas del espectro de resonancia magnética nuclear  
(PPM; DMSO-D<sub>6</sub>): 1.5(d, 6H), 2.55(b, 4H), 4.0(s, 1H), 5.24-5.85  
(c, 3H), 7.4(7H) y 9.0(b, 3H).

### EJEMPLO 3

Acido 6- $\alpha$ -DL-2-(2-tienilo)-2-N-metilamidinoacetamido)penicilá-  
nico (I: Ar = C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S; A = -CH<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> = H).

Un matraz de capacidad de 150 mililitros equipado con una descarga de nitrógeno, se carga con una suspensión de 3.55 gramos (0.01 moles) de DL-alfa-amino-2-tienilmetilpenicilina en 70 mililitros de dimetilformamida seca y 3.06 mililitros (0.022 moles) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfría a temperatura de 0° C., y se añaden en porciones 1.88 gramos (0.011 moles) de hidrocloreto de cloruro de N-metil-anilinoacetilo. La suspensión se deja calentar a temperatura ambiente y permanece a esta temperatura durante una hora. La mezcla se filtra luego y el filtrado cristalino se añade por gotas a un litro de éter de dietilo agitado rápidamente. La suspensión resultante se agita durante treinta minutos adicionales y luego se filtra y los sólidos se secan al vacío. El producto crudo se suspende en 100 mililitros de cloruro de metileno al cual se añaden 2 mililitros de trietilamina. Des-

417461

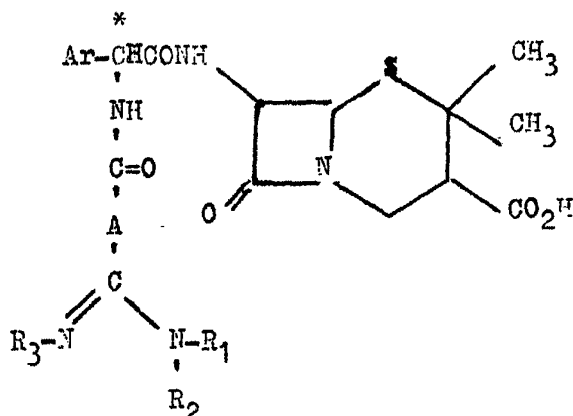


- 26 -

pués de 45 minutos, el producto precipitado se filtra por succión y se seca bajo presión reducida.

#### EJEMPLO 4

A partir de la alfa-aminoarilmetilpenicilina apropiada ó la sal de trietilamina de la configuración indicada y el ácido anilinoalcanóico o cloruro de ácido requerido, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 ó del Ejemplo 2 tal y como se ha indicado, se sintetizan las siguientes penicilinas.



Ar	*	A <sup>+</sup>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Procedi- miento
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H-	H-	Ejemplo 1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	-CH <sub>2</sub> -	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Ejemplo 1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	Ejemplo 1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Ejemplo 2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H-	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	Ejemplo 1

417461



- 27 -

<u>Ar</u>	<u>*</u>	<u>A<sup>+</sup></u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>Procedi-</u> <u>miento</u>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	H/	H-	Ejemplo 2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Ejemplo 2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H-	H-	Ejemplo 2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	-CH <sub>2</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	H-	Ejemplo 1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	CH <sub>3</sub> <sup>1</sup> CH-	CH <sub>3</sub> -	H-	H-	Ejemplo 1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	CH <sub>3</sub> <sup>1</sup> CH-	H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Ejemplo 1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>1</sup> C-	H-	H-	H-	Ejemplo 1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> <sup>1</sup> CH-	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Ejemplo 2
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	H-	H-	Ejemplo 1
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub> -	H-	H-	Ejemplo 1
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Ejemplo 1
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	-CH <sub>2</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	H-	Ejemplo 1
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Ejemplo 2
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H-	H-	Ejemplo 2
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	L	CH <sub>3</sub> <sup>1</sup> CH-	CH <sub>3</sub> -	H-	H-	Ejemplo 1
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> <sup>1</sup> CH-	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Ejemplo 1
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>1</sup> C-	H-	H-	H-	Ejemplo 1
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	L	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	H-	H-	Ejemplo 2
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	H-	H-	Ejemplo 2
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Ejemplo 2
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	Ejemplo 2
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	H-	H-	Ejemplo 1
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	Ejemplo 1
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-CH <sub>2</sub> -	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Ejemplo 1

417461



- 28 -

Ar	*	A <sup>+</sup>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Procedi- miento
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-CH <sub>2</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	H-	Ejemplo 1
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-CH <sub>2</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	H-	Ejemplo 1
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Ejemplo 1
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H-	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	Ejemplo 2
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H-	H-	H-	Ejemplo 2
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H-	H-	Ejemplo 2
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H-	H-	H-	Ejemplo 2
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Ejemplo 2
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Ejemplo 2
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	Ejemplo 2
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>3</sub> CH-	CH <sub>3</sub> -	H-	H-	Ejemplo 2
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	CH <sub>3</sub> CH-	H-	H-	H-	Ejemplo 2
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	CH <sub>3</sub> CH-	H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Ejemplo 2
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Ejemplo 2
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-	H-	H-	H-	Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	H-	H-	Ejemplo 1
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H-	H-	Ejemplo 1
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-CH <sub>2</sub> -	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Ejemplo 1
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	Ejemplo 1
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H-	H-	H-	Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H-	H-	Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Ejemplo 1
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	H-	H-	Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Ejemplo 2

417461



- 29 -

Ar	±	A <sup>+</sup>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Procedi- miento
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	Ejemplo 1
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	CH <sub>3</sub> CH-	H-	H-	H-	Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	CH <sub>3</sub> CH-	CH <sub>3</sub> -	H-	H-	Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	CH <sub>3</sub> CH-	CH <sub>3</sub> -	H-	H-	Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-	H-	H-	H-	Ejemplo 1
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-	CH <sub>3</sub> -	H-	H-	Ejemplo 1
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-	H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Ejemplo 1
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-	H-	H-	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	Ejemplo 2

\* En este y en los cuadros subsecuentes, el grupo A que representa alquileo o alquilideno se escribe de manera tal, que el enlace izquierdo del grupo se fija al grupo  $\text{-C}=\text{O}$  y el enlace derecho del grupo al átomo de carbono de la mitad de amidino.

#### EJEMPLO 5

Empleando el procedimiento del Ejemplo 2 y a partir de los intermedios químicos apropiados, se preparan los siguientes congéneres: ácido 6- $\overline{\text{D}}$ -2-fenil-2-(N-fenilamidinoacetamido)acetamido $\overline{\text{penicilánico}}$ , ácido 6- $\overline{\text{L}}$ -2-fenil-2-(4-(N-p-clorofenil-N'-metilamidino)butiramido)acetamido $\overline{\text{penicilánico}}$ , ácido 6- $\overline{\text{DL}}$ -2-fenil-2-(3-(N-metil-N'-p-bromofenilamidino)propionamido)acetamido $\overline{\text{penicilánico}}$ , ácido 6- $\overline{\text{D}}$ -2-p-hidroxifenil-2-(3-(N-p-metilbencilamidino)propionamido)acetamido $\overline{\text{penicilánico}}$ .

417461



- 30 -

lánico, ácido 6- $\overline{\text{L}}$ -2-*p*-hidroxifenil-2-(*N*-etil-*N'*-*m*-trifluo-  
metilfenilamidino)butiramido)acetamido $\overline{\text{D}}$ penicilánico, ácido 6-  
 $\overline{\text{DL}}$ -2-*p*-hidroxifenil-2-(2-(*N,N*-dimetil-*N'*-*p*-fluobencilamidi-  
no)propionamido)acetamido $\overline{\text{D}}$ penicilánico, ácido 6- $\overline{\text{L}}$ -2-alfa-  
tienil-2-(3-(*N*-2-pirrilamidino)propionamido)acetamido $\overline{\text{D}}$ penici-  
lánico, ácido 6- $\overline{\text{D}}$ -2-alfa-tienil-2-(*N,N*-dimetil-*N*-*p*-metoxife-  
nilamidinoacetamido)acetamido $\overline{\text{D}}$ penicilánico, ácido 6- $\overline{\text{DL}}$ -2-  
alfa-tienil-2-(*N*-*m*-metilfenilamidinoacetamido)acetamido $\overline{\text{D}}$ peni-  
cilánico, ácido 6- $\overline{\text{L}}$ -2-beta-tienil-2-(*N*-*p*-propil-*N'*-*Q*-cloro-  
bencilamidinoacetamido)acetamido $\overline{\text{D}}$ penicilánico, ácido 6- $\overline{\text{L}}$ -  
2-beta-tienil-2-(4-(*N*-beta-tienilamidino)-butiramido)acetamido $\overline{\text{D}}$   
penicilánico y ácido 6- $\overline{\text{D}}$ -2-beta-tienil-2-(*N*-4-piridilamidi-  
noacetamido)acetamido $\overline{\text{D}}$ penicilánico.

#### EJEMPLO 6

Acido 6- $\overline{\text{D}}$ -2-fenil-2-(*p*-amidinobenzamido)acetamido $\overline{\text{D}}$ penicilá-  
nico (I: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; A = 1,4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> = H)

A una suspensión de 806 miligramos (2 milimoles) de trihidrato de D-alfa-aminobencilpenicilina en 10 mililitros de dimetilformamida seca, que contiene 0.56 mililitros de trietilamina bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriada a 0° C., en un baño de hielo, se añaden por gotas 438 miligramos (2 milimoles) de *p*-hidrocloruro de cloruro de *p*-amidinobenzofilo en 10 mililitros del mismo solvente. La solución resultante se

417461



- 31 -

agita durante 10 minutos a temperatura de 0° C., luego durante 50 minutos a temperatura ambiente. El precipitado que se forma durante la reacción se filtra y el filtrado cristalino se añade por gotas a 400 mililitros de éter de dietilo bien agitado. El producto de color canela se purifica suspendiéndose en 30 mililitros de cloruro de metileno, al cual se añaden 0.5 mililitros de trietilamina. Después de agitarse durante 1.5 horas, el producto se filtra y se seca al vacío, 750 miligramos (rendimiento del 75.5 por ciento).

EJEMPLO 7

Se repite el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de la alfa-aminoarilmetilpenicilina y el hidrocloreto del cloruro de ácido para proporcionar los siguientes análogos:



417461



- 32 -

<u>Ar</u>	<u>*</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	CH <sub>3</sub> -	H-	H-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	H-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	H-	H-	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	CH <sub>3</sub>	H-	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	H-	H-	alfa-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	D	H-	H-	H-
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H-	H-
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	H-	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	H-	H-	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	CH <sub>3</sub> -	H-	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	L	H-	H-	2-C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N-
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	L	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	H-	H-	H-
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	CH <sub>3</sub> -	H-	H-
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	CH <sub>3</sub> -	H-	p-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	CH <sub>3</sub> -	H-	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	H-	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	H-	H-	H-
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	H-	H-	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O-

417461



- 33 -

<u>Ar</u>	<u>x</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	H-	H-	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O-
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	H-	H-	alfa-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	H-
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	H-	H-	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	CH <sub>3</sub> -	H-	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	CH <sub>3</sub> -	H-	3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -

EJEMPLO 8

Acido 6- $\overline{\Delta}$ D-2-fenil-2-(2-imidazolinilacetamido)acetamido $\overline{\Delta}$ penicilánico (I: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; A = CH<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

Empleando el procedimiento del Ejemplo I, 825 miligramos (5 milimoles del hidrocioruro del ácido 2-imidazolinilacético, 1.05 gramos (5 milimoles) de dicitohexilcarbodiimida, 695 miligramos (5 milimoles) de p-nitrofenol y 2.25 gramos (5 milimoles) de la sal de trietilamina de la D-alfa-aminobenzoilpenicilina, se hacen reaccionar en 20 mililitros de dimetilformamida seca para rendir 1.2 gramos (rendimiento de 49 por ciento) del producto purificado.

Crestas del espectro infrarrojo (micronesía KBr):  
3.0(b), 3.35, 5.6, 6.0, 6.2, 6.5, 6.85, 7.15, 7.5, 7.7, 8.0 y 8.85.

417461



- 34 -

Crestas de espectro de resonancia magnética nuclear (PPM; DMSO-D<sub>6</sub>): 1.48(d, 6H), 3.73(6H), 3.93(1H), 5.2-5.8(c, 3H), 7.3(7H) y 8.9(1H).

EJEMPLO 9

Acido 6- $\overline{\text{D}}$ -2-fenil-2-3-(2-imidazolinil)-propionamido)acetamido $\overline{\text{A}}$  penicilánico (I: Ar - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; A = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub> - H; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

---

Empleando el procedimiento del Ejemplo 2, 1.8 gramos (4 milimoles) de la sal de trietilamina de la D-alfa-aminobencilpenicilina, 1.97 gramos (10 milimoles) de hidrocioruro de cloruro de 3-(2-imidazolinil)propionilo y 1.4 mililitros (10 milimoles) de trietilamina en 25 mililitros de dimetilformamida seca, proporcionaron al tratarse, 1.55 gramos (rendimiento del 77 por ciento) del producto purificado.

Crestas de espectro infrarrojo (micrones; KBr): 3.0(b), 3.4, 5.62, 6.0, 6.2, 6.6, 6.95, 7.15, 7.55, 7.75, 8.0, 8.3 y 8.8.

Crestas de espectro de resonancia magnética nuclear (PPM; DMSO-D<sub>6</sub>): 1.5(6H), 2.55(b, 4H), 3.75(s, 4H), 4.05(s, 1H), 5.24-5.6(c, 3H), 7.36(5H), 7.8(b, 2H) y 8.4(1H).

EJEMPLO 10

417461



- 35 -

Acido 6- $\bar{\Delta}$  DL-2-fenil-2-(N,N-pentametilenamidinoacetamido)acetamido/penicilánico (I: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; A = -CH<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-; R<sub>3</sub> = H).

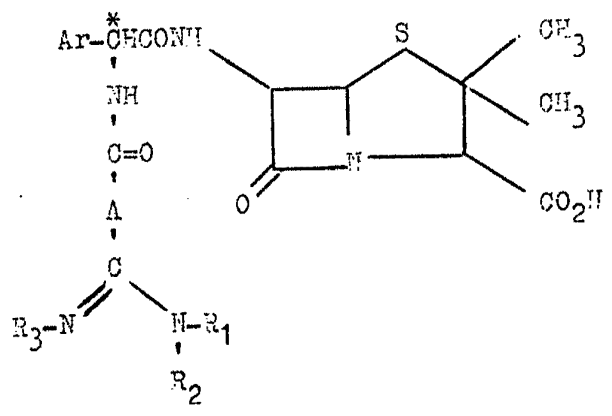
---

Se añade dicitclohexilcarbodiimida (1.04 gramos, 5 milimoles) con agitación a una solución de 695 gramos (5 milimoles) de p-nitrofenol y 1.03 gramos (5 milimoles) de hidrocioruro del ácido N,N-pentametilenamidinoacético en 20 mililitros de dimetilformamida y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añade luego la sal de trietilamina de la DL-alfa-aminobencilpenicilina (2.25 gramos, 5 milimoles) y la solución se continua agitando durante 24 horas. La mezcla se filtra y el filtrado se vacía en 300 mililitros de éter de dietilo. El precipitado resultante, se filtra y se purifica mediante suspensión en 300 mililitros de cloruro de metileno, al cual se añaden 1.5 mililitros de trietilamina. El producto purificado se filtra y se seca al vacío.

#### EJEMPLO 11

Empleando el procedimiento indicado y a partir de la alfa-aminoarilmetilpenicilina requerida y el ácido o el cloruro de ácido, se sintetizan los siguientes congéneres:

417461



<u>Ar</u>	<u>*</u>	<u>A</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>Procedi-</u> <u>miento</u>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	CH <sub>3</sub> CH-	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Ejemplo 1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Ejemplo 1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Ejemplo 2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Ejemplo 2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Ejemplo 2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Ejemplo 2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 2
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 1
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 1
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Ejemplo 2
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Ejemplo 2
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Ejemplo 1

417461



Ar	*	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Procedi- miento
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 1
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Ejemplo 2
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 2
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Ejemplo 2
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Ejemplo 2
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	CH <sub>3</sub> CH-	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 1
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	CH <sub>3</sub> CH-	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 1
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 1
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Ejemplo 1
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 1
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		Ejemplo 2
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 2
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 1
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 1
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	CH <sub>3</sub> CH-	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-CH <sub>2</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ejemplo 2
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		Ejemplo 2

EJEMPLO 12

417461

- 1 A



- 38 -

Acido 6- $\bar{L}$ -D-2-fenil-2-(acetimidoilaminoacetamido)acetamido $\bar{L}$   
penicilánico (II: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; A = CH<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>)

Una suspensión de 1.58 gramos (3.5 milimoles) de la sal de trietilamina de la D-alfa-aminobencilpenicilina, en 35 mililitros de dimetilformamida seca, se trata con 0.5 mililitros (3.5 milimoles) de trietilamina, y la mezcla se enfría a temperatura de 0° C., en un baño de hielo mientras que se agita vigorosamente. Se añade hidrocloreto de cloruro de acetimidoilaminoacetilo (595 miligramos, 3.5 milimoles) y la mezcla de reacción se agita en frío durante 30 minutos. Se agregan 595 miligramos adicionales (3.5 milimoles) del cloruro de ácido y 0.5 mililitros (3.5 milimoles) de trietilamina y se continúa la agitación durante 30 minutos a temperatura de 0° C., y a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtra, y el filtrado cristalino se vacía en 400 mililitros de éter de dietilo. El producto crudo, después de filtrarse, se suspende en 5 mililitros de cloruro de metileno al cual se añade luego un mililitro de trietilamina. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 horas, el producto se filtra y se seca al vacío, 755 miligramos (rendimiento del 48 por ciento).

Crestas de espectro infrarrojo (micrones; KBr):

3.0(b), 3.3, 5.62, 6.0, 6.2, 6.5, 6.85, 7.2, 7.6, 8.1 y 8.85.

Crestas de espectro de resonancia magnética nuclear

(PPM; DMSO-D<sub>6</sub>): 1.47(d, 6H), 2.18(3H), 4.0(s, 1H), 4.15(2H),

417461



- 39 -

5.25-5.84(c,3E), 7.38(7E) y 9.2(b,2H).

### EJEMPLO 13

Empleando el procedimiento del Ejemplo 12, 1.35 gramos (3 milimoles) de la sal de trietilamina de la D-alfa-aminobencilpenicilina, 1.1 gramos (7 milimoles) de hidrocloreto de cloruro de formimidoilaminoacetilo y .98 mililitros (7 milimoles) de trietilamina en 15 mililitros de dimetilformamida seca, rindieron 913 miligramos (rendimiento del 72 por ciento) del producto desecado, el ácido 6- $\bar{\wedge}$  D-2-fenil-2-(formimidoilaminoacetamido)acetamido $\bar{\wedge}$ penicilánico (II: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; A = -CH<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> = H).

### Ejemplo 14

Acido 6- $\bar{\wedge}$  D-2-fenil-2-(propionimidoilaminoacetamido)acetamido $\bar{\wedge}$ penicilánico (II: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; A = -CH<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> = H; R<sub>4</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-).

Una mezcla de 4.5 gramos (10 milimoles) de la sal de trietilamina de la D-alfa-aminobencilpenicilina y 1 gramo (10 milimoles) de trietilamina en 80 mililitros de dimetilformamida, enfriada a temperatura de -30° C., se trata con 1.0 gramo (5.2 milimoles) de hidrocloreto de cloruro de propionimidoilaminoacetilo y la mezcla se agita a temperatura de -20°

417461



- 40 -

a  $-30^{\circ}$  C., durante 20 minutos en cuyo período de tiempo se añade 1 gramo más de cloruro de ácido y la agitación se continúa durante 20 minutos. Se agrega 1 gramo más de trietilamina y 1 gramo de cloruro de ácido y el procedimiento se repite de nuevo después de 20 minutos de agitación en frío haciendo un total de 4.0 gramos de cloruro de ácido y 3 gramos de amina. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de  $20^{\circ}$  C., se filtra y el filtrado de color amarillo se añade a 1 litro de cloroformo. El producto crudo, después de lavarse con cloroformo y secarse (al vacío), se disuelve en 20 mililitros de dimetilformamida, al cual se añade un mililitro de trietilamina. Los insolubles se filtran y el filtrado se añade a 200 mililitros de cloroformo. El producto se filtra y el procedimiento de purificación se repite de nuevo para proporcionar 1.6 gramos del material deseado. Se remueven cantidades vestigiales del solvente mediante trituración del producto con éter de dietilo y secado subsecuente al vacío 1.5 gramos (rendimiento del 33 por ciento).

Crestas del espectro de resonancia magnética nuclear (PPM:  $D_2O$ ): 1.3(t, 3H), 1.4(d, 6H), 2.65(q, 2H), 4.2(s, 1H), 4.25(s, 2H), 5.45(s, 2H), 5.58(s, 1H) y 7.5(s, 5H).

#### EJEMPLO 15

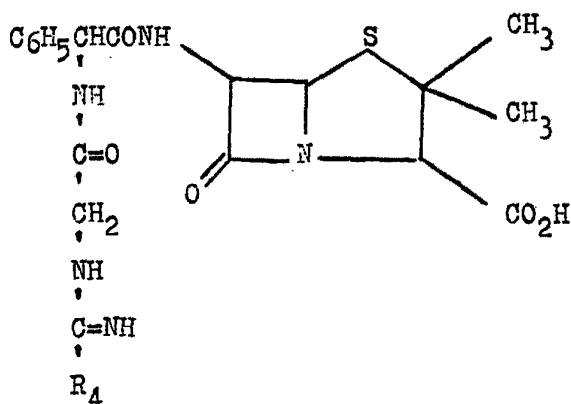
Comenzando con los reactivos químicos requeridos y

417461



- 41 -

empleando el procedimiento del Ejemplo 14, se sintetizan los siguientes homólogos:

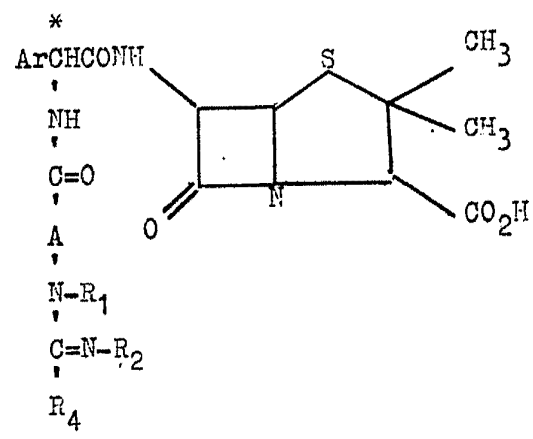


R <sub>4</sub>	Rendimien- to %	RMN <sup>+</sup>
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	36.5	0.9(t,3H), 1.4(s,6H), 1.2-2.0(q,2H), 2.2-2.6 (t,2H), 3.8(s,1H), 4.2(d,2H), 5.3(s,2H), 5.4(s,1H) y 7.3(s,5H).
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	38.0	1.0-1.6(2xd,12H), 2.4-3.0(2H), 3.8(s,1H), 4.2(d,2H), 5.35(s,2H), 5.5(s,1H) y 7.3(s,5H).

<sup>+</sup>crestas del espectro de resonancia magnética nuclear - PPM-D<sub>2</sub>O.

#### EJEMPLO 16

Empleando el procedimiento del Ejemplo 14, y comenzando con los reactivos requeridos, se preparan las siguientes penicilinas:



<u>Ar</u>	<u>*</u>	<u>A</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H-	H-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	-CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H-	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	H-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H-	H-	H-
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -	L	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	CH <sub>3</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	CH <sub>3</sub> CH-	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	H-	H-	CH <sub>3</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	H-	H-
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	H-	H-
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	H-	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	H-	H-

# 417461



- 43 -

<u>A<sub>r</sub></u>	<u>*</u>	<u>A</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	L	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	CH <sub>3</sub> -
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	L	CH <sub>3</sub> CH-	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	L	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	H-	H-	H-
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	H-	H-
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	H-
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	H-	H-
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	H-	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H-	H-
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H-	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	H-	H-
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	CH <sub>3</sub> CH-	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	H-	H-
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	H-
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H-	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	CH <sub>3</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	H-	H-	CH <sub>3</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	H-	H-	H-
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	H-	H-
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	H-	H-
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -

417461



- 44 -

EJEMPLO 17

Acido  $\beta$ -D-2-fenil-2-(p-clorofenilacetimidoilaminoacetamido)-  
acetamido/penicilánico (II: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; A = CH<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> = H;  
R<sub>4</sub> = p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-).

---

A 13.5 gramos, (0.03 moles) de la sal de trietilamina de la D-alfa-aminobencilpenicilina y 3 gramos (0.03 moles) de trietilamina en 240 mililitros de dimetilformamida seca, enfriada a temperatura de -30° C., se añaden 4.2 gramos (0.015 moles) de hidrocioruro de cloruro de p-clorofenilacetimidoilaminoacetilo. Después de agitarse en frío durante 45 minutos, se añaden 4.2 gramos (0.015 moles) más del cloruro de ácido seguido, después de 45 minutos por la adición de 3 gramos (0.03 moles) de trietilamina. Se continúan las adiciones alternativas a intervalos de 45 minutos hasta que se haya añadido un total de 16.8 gramos (0.06 moles) de cloruro de ácido y 9.09 gramos (0.09 moles) de trietilamina a la sal de penicilina. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y subsecuentemente se filtra y el filtrado se vacía en 2.5 litros de cloroformo. El precipitado resultante se filtra, se lava sucesivamente con cloroformo y éter y se seca al vacío, 5.6 gramos. El producto crudo se disuelve luego en 50 mililitros de dimetilformamida, conteniendo 4 gramos de trietilamina. Una pequeña cantidad de los materiales insolubles se filtra, el filtrado se añade a 700 mililitros de cloroformo y el producto

417461



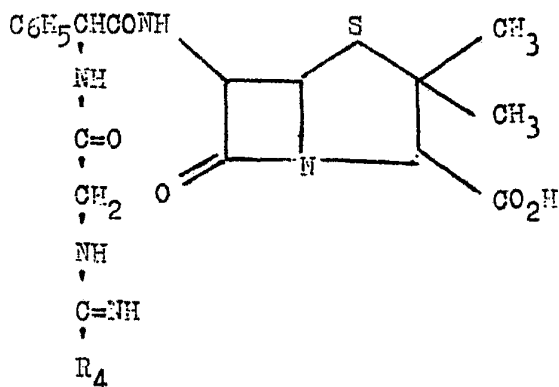
- 45 -

precipitado se filtra por succión. El producto se purifica adicionalmente mediante trituración dos veces en 80 mililitros de cloruro de metileno que contiene 2 gramos de trietilamina y finalmente, mediante trituración en cloruro de metileno solo. El producto puro se seca al vacío, 4.8 gramos (rendimiento del 28 por ciento).

Crestas del espectro de resonancia magnética nuclear (PPM; DMSO<sub>6</sub>): 1.4(d, 6H), 3.4-4.3(s, 6H), 5.3 (s, 2H), 5.8 (s, 1H), 7-7.7(s, 11H) y 9.0 (s, 2H).

EJEMPLO 18

Empleando el procedimiento del Ejemplo 17 y comenzando con la sal de trietilamina de la D-alfa-aminobencilpenicilina y el cloruro de ácido apropiado se sintetizan los siguientes congéneres:



417461



- 46 -

<u>R<sub>4</sub></u>	<u>Rendimien- to, %</u>	<u>RNM<sup>+</sup>*</u>
<u>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-</u>	4.7	1.5(d, <sup>6</sup> H), 4.0-5.2(m, 9H), 5.3(s, 2H), 5.8(s, 1H), y 7-8.0(m, 12H).
<u>p-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-</u>	9.8	*1.4(d, <sup>6</sup> H), 3.8(s, 3H), 3.95(s, 1H), 4.3 (s, 3H), 5.3(s, 2H), 5.8(s, 1H) y 6.8-8.0 (m, 10H).
<u>p-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-</u>	6.8	*1.4(d, <sup>6</sup> H), 4.0(s, 1H), 4.2(s, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.7(s, 1H) y 6.8-8(m, 14H).
<u>p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-</u>	12.0	1.3(d, <sup>6</sup> H), 3.8(s, 1H), 4.1(s, 2H), 5.2(s, 2H) 5.62(s, 1H), 5.8-7.0(s, 3H), 7.0-7.8(m, 9H) y 8.35(s, 2H).
<u>2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S-</u>	17.0	1.4(d, <sup>6</sup> H), 4.0(s, 3H), 5.2-5.5(s, 2H), 5.7(d, 1H), 7-7.6(s, <sup>6</sup> H), 7.6-7.9(5H) y 8.6-9.3(t, 2H).
<u>p-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-</u>	16.0	1.4(d, <sup>6</sup> H), 4(s, 1H), 4.3(s, 2H), 4-5.3(s, <sup>6</sup> H), 5.3(s, 2H), 5.8(s, 1H), 7-7.6(s, 7H), y 7.6-8(m, 2H).
<u>p-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-</u>	8.5	1.45(d, <sup>6</sup> H), 3.9(s, 1H), 4.2(s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.4-5.8(s, 7H), 5.8(s, 1H), 7-8(2xs, 12H) y 9.0(s, 2H).
<u>p-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-</u>	5.1	1.4(d, <sup>6</sup> H), 2.4(s, 3H), 4.0(s, 1H), 4.3 (s, 2H), 5.25(s, 2H), 5.3-6.2(m, 8H) y 7-8(m, 10H).
<u>m-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-</u>	8.7	1.4(d, <sup>6</sup> H), 3.9(s, 1H), 4.2(s, 2H), 5-6.6 (m, 8H), 7-8(m, 11H) y 9.05(t, 2H).

417461



- 47 -

$R_4$	Rendimiento %	RMEI+*
$2-C_4H_3O-$	8.4	*1.5(d, 6H), 4.0(s, 1H), 4.2(s, 2H), 5.4 (s, 2H), 5.9(s, 1H), 4.7-6.2(s, 6H), 6.9 (s, 1H), 7.2-7.7(s, 5H), 7.8(s, 1H), y 8.15 (s, 1H).
$3,4-Cl_2C_6H_3-$	6.5	*1.4(d, 6H), 3.9(s, 1H), 4.1(s, 2H), 4.8-6 (m, 11H), 7.2(s, 7H), 7.7(s, 2H) y 8.0 (s, 1H).
$3,5-Cl_2C_6H_3-$	7.4	*1.4(d, 6H), 4.0(s traslapante, 3H), 5.0- 7.0(m, 9H), 7.4(s, 5H), 7.8(s, 3H), y 9.0 (t, 2H).

+ Crestas del espectro de resonancia magnética nuclear - PPM;

DMSO-D<sub>6</sub>

\* No explorado a más de 500 Hz.

#### EJEMPLO 19

De nuevo se repite el procedimiento del Ejemplo 17, comenzando con los reactivos requeridos para proporcionar los siguientes análogos de penicilina:

Ácido 6- $\sqrt{D}$ -2-fenil-2-(N-{o-clorobencimidóil})N-metil-aminoacetamido)acetamido/penicilánico, ácido 6- $\sqrt{DL}$ -2-fenil-2-(N-{N'-etil-m-fluobencimidóil})amidoacetamido/penicilánico, ácido 6- $\sqrt{D}$ -2-fenil-2-(N-{m-metoxifenilacetimidóil})-aminoacetamido)acetamido/penicilánico, ácido 6- $\sqrt{DL}$ -2-fenil-2-(2-N-{o-tri-

417461



- 48 -

fluometilbencimidoil}aminopropionamido)acetamido/penicilánico, ácido  $6-\text{DL-2-fenil-2-(4-N-(N'-n-propil-m-bromofenilacetimidoil})aminobutiramido)acetamido/penicilánico}$ , ácido  $6-\text{D-2-p-hidroxifenil-2-(N-(N'-metil-p-trifluofenilacetimidoil})aminoacetamido)acetamido/penicilánico}$ , ácido  $6-\text{D-2-p-hidroxifenil-2-(N-(m-metoxibencimidoil})aminoacetamido)acetamido/penicilánico}$ , ácido  $6-\text{L-2-p-hidroxifenil-2-(3-N-(o-clorobencimidoil})aminobutiramido)acetamido/penicilánico}$ , ácido  $6-\text{D-2-alfa-tienil-2-(N-(o-clorobencimidoil)-N-metilaminoacetamido)-acetamido/penicilánico}$ , ácido  $6-\text{DL-2-alfa-tienil-2-(N-(N'-etil-m-fluobencimidoil})aminoacetamido)acetamido/penicilánico}$ , ácido  $6-\text{L-2-alfa-tienil-2-(N-(N-(m-metoxifenilacetimidoil})aminoacetamido)acetamido/penicilánico}$ , ácido  $6-\text{DL-2-alfa-tienil-2-(2-N-(o-trifluometilbencimidoil})aminopropionamido)acetamido/penicilánico}$ , ácido  $6-\text{D-2-beta-tienil-2-(4-N-(N'-n-propil-m-bromofenilacetimidoil})aminobutiramido)acetamido/penicilánico}$ , ácido  $6-\text{D-2-beta-tienil-2-(3-N-(o-clorobencimidoil})aminobutiramido)acetamido/penicilánico}$ , ácido  $6-\text{DL-2-beta-tienil-2-(N-(N'-etil-m-fluobencimidoil})aminoacetamido)acetamido/penicilánico}$ , ácido  $6-\text{D-2-fenil-2-(N-(N'-metil-3,5-diclorobencimidoil})aminoacetamido)acetamido/penicilánico}$  y ácido  $6-\text{D-2-p-hidroxifenil-2-(N-(3,5-diclorobencimidoil})aminoacetamido)acetamido/penicilánico}$ .

EJEMPLO 20

417461



- 49 -

Acido  $\beta$ -[D-2-fenil-2-(2-pirrolinilaminoacetamido)acetamido] $\gamma$   
penicilánico (II: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; A = -CH<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> jun-  
= -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-).

Una suspensión de 4.5 gramos (0.01 mol) de sal de trietilamina de D-alfa-aminobencilpenicilina en 85 mililitros de dimetilformamida seca se enfrió a temperatura de -10° C., en un baño de hielo de sal y subsecuentemente se trató con 985 miligramos (0.01 mol) de hidrocloruro de cloruro de 2-pirrolinilaminoacetilo y 1.01 gramo (0.01 mol) de trietilamina. Después de 30 minutos de agitación continua y enfriamiento se agregan 985 miligramos (0.01 moles) adicionales de cloruro de ácido y 1.01 gramo (0.01 mol) de trietilamina y la mezcla se agita durante una hora. El baño de hielo se quita luego y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 45 minutos. Los sólidos se filtran y el filtrado cristalino se añade por gotas a 1 litro de éter de dietilo con agitación vigorosa. El producto crudo se filtra y se suspende en 20 mililitros de cloruro de metileno que contiene 3 mililitros de trietilamina. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 horas, el producto purificado se filtra, se lava con éter de dietilo y se seca al vacío.

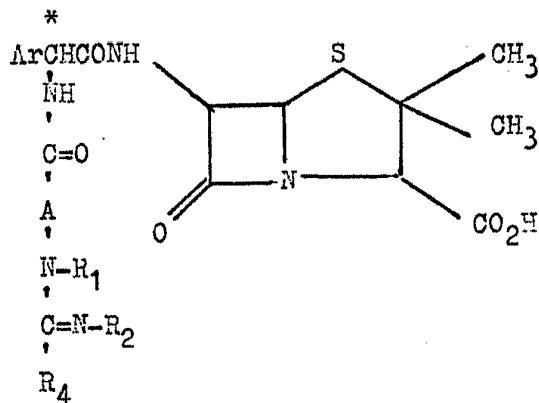
#### EJEMPLO 21

Empleando el procedimiento del Ejemplo 20 y a partir

417461



del cloruro de ácido apropiado y de la alfa-aminoarilmetilpenicilina, se preparan los siguientes congéneres:



<u>Ar</u>	<u>*</u>	<u>A</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	D	-CH <sub>2</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	CH <sub>3</sub> CH-	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -

417461



<u>Ar</u>	<u>*</u>	<u>A</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	p-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	CH <sub>3</sub> <sup>1</sup> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> <sup>1</sup> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	m-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	alfa-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	3-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	beta-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O-	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	L	CH <sub>3</sub> <sup>1</sup> CH-	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	L	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H-	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	L	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> <sup>1</sup> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	m-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	alfa-C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N-	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	alfa-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	alfa-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O-	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	

417461



- 52 -

<u>Ar</u>	<u>*</u>	<u>A</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-CH <sub>2</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	CH <sub>3</sub> CH-	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H-
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		beta-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		4-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		alfa-C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N-
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		alfa-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O-
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>3</sub> -

417461

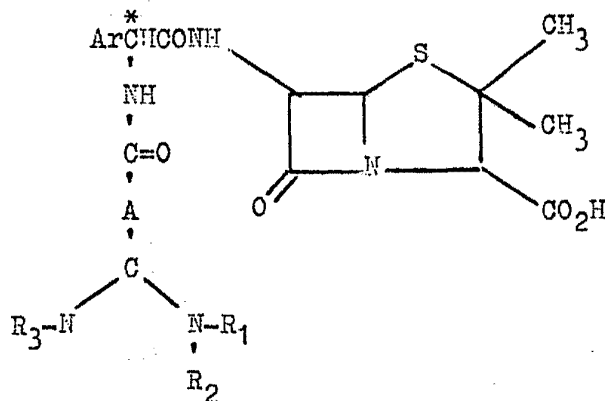


- 53 -

<u>Ar</u>	<u>*</u>	<u>A</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	CH <sub>3</sub> CH-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	-CH <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -

EJEMPLO 22

Se repite de nuevo el procedimiento del Ejemplo 1 a partir de los reactivos químicos requeridos, a fin de proporcionar las siguientes penicilinas:



<u>Ar</u>	<u>*</u>	<u>A</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	m-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -

417461



- 54 -

<u>Ar</u>	<u>*</u>	<u>A</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	I	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	o-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	alpha-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	L	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	beta-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O-	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	m-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	alpha-C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N-	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	m-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	3-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	L	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	m-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	beta-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -	
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	p-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	beta-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O-	
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	
2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	DL	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H-	
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	m-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	

417461



- 55 -

<u>Ar</u>	<u>*</u>	<u>A</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	<i>o</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	L	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	<i>m</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	DL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	alfa-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -
3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	D	-CH <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H

EJEMPLO 23

Sal de sodio del ácido  $\alpha$ -[D-2-fenil-2-(2-tenoimidoilaminoacetamido)acetamido]penicilánico

A una solución de 1.0 gramo (9 milimoles) del ácido  $\alpha$ -[D-1-fenil-2-(2-tenoimidoilaminoacetamido)acetamido]penicilánico en 7 mililitros de dioxano y 40 mililitros de agua enfriada a temperatura de 10° C., se añaden 100 miligramos (19 milimoles) de bicarbonato de sodio disuelto en 10 mililitros de agua. La solución se agita durante 10 minutos, se dializa durante 30 minutos y el filtrado se seca por congelación. El sólido resultante se forma en una suspensión en 40 mililitros de cloroformo, se filtra y se seca al vacío, 880 miligramos.

De manera semejante, a partir de una base apropiada, se preparan las sales de potasio, calcio, magnesio correspon-

417461



- 56 -

dientes y otras sales de metal farmacéuticamente aceptables del ácido 6- $\left[ \text{D-2-fenil-2-(\text{tenoimidolaminoacetamido})acetamido} \right]$ -penicilánico y se preparan las penicilinas descritas en la presente.

EJEMPLO 24

Sal de trietilamina del ácido 6- $\left[ \text{D-2-fenil-2-(3-amidinopropionamido)acetamido} \right]$ -penicilánico

Una suspensión espesa de 1.7 gramos (3.8 milimoles) del ácido 6- $\left[ \text{D-2-fenil-2-(3-amidinopropionamido)acetamido} \right]$ -penicilánico en 20 mililitros de agua se tratan con 0.5 mililitros (3.8 milimoles) de trietilamina. Después de agitarse durante 5 minutos, una cantidad pequeña de los materiales insolubles se filtran, y el filtrado se seca por congelación.

De manera semejante, las sales de amonio y las sales farmacéuticamente aceptables que se derivan de las aminas orgánicas de la penicilina anteriormente descrita y las otras descritas en la presente, se preparan a continuación.

EJEMPLO 25

Se prepara una base de pastilla mezclando los siguientes ingredientes en las proporciones en peso indicadas.

Sucrosa, Farmacopea de los.E.U.

80.0

417461



- 57 -

Almidón de tapioca 12.5

Estearato de magnesio 7.5

Se mezcla en la base una cantidad suficiente del ácido 6- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \text{D-2-fenil-2-(3-amidinopropionamido)acetamido} \\ \diagdown \end{array} \right]$ penicilánico para proporcionar pastillas que contienen 25, 100 y 250 miligramos del ingrediente activo.

EJEMPLO 26

Se prepara una suspensión de la sal de sodio del ácido 6- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \text{D-2-fenil-2-(amidinoacetamido)acetamido} \\ \diagdown \end{array} \right]$ penicilánico con la siguiente composición:

Compuesto de Penicilina	31.42 g.
Sorbitol acuoso al 70%	714.29 g.
Glicérina, Farmacopea de los E.U.	185.35 g.
Goma de acacia (solución al 10%)	100.00 ml.
Pirrolidona de polivinilo	0.50 g.
Para-hidroxibenzoato de propilo	0.072 g.
Agua destilada para completar un litro	0.094 g.

Deben añadirse a esta composición, varios agentes edulcorantes y de sabor, así como coloración aceptable. La suspensión contiene aproximadamente 25 miligramos del compuesto de penicilina por mililitro.

EJEMPLO 27

417461



- 58 -

Se preparan cápsulas que contienen 25, 100 y 250 miligramos del ingrediente activo mezclando una cantidad suficiente del ácido 6- $\beta$ -D-2-fenil-2-(p-clorobencimidaminoacetamido)acetamido/penicilánico en la siguiente mezcla (las proporciones se suministran en partes en peso):

Carbonato de calcio, Farmacopea de los Estados Unidos	17.5
Fosfato de dicalcio	18.9
Trisilicato de magnesio	4.2
Lactosa, Farmacopea de los Estados Unidos	0.2
Almidón de papa	5.2
Esterato de magnesio	1.0

#### EJEMPLO 28

Se prepara una forma parenteral de la sal de sodio del ácido 6- $\beta$ -D-2-fenil-2-(acetimidaminoacetamido)acetamido/penicilánico, disolviendo la mezcla íntima del compuesto de penicilina y citrato de sodio (4 por ciento en peso) en una cantidad suficiente de polietilenglicol 200, de manera tal que la concentración final del compuesto de penicilina es de 25 miligramos del ingrediente activo por mililitro. La solución resultante se esteriliza mediante filtración y se tapa de manera estéril en frascos.

De manera semejante, se elaboran formulaciones de los

417461



- 59 -

productos de esta invención.

### Preparación A

#### Acidos Amidinoalcanóicos

##### 1. Hidrocloruro del ácido 3-amidinopropiónico

###### a. Hidrocloruro de metil-beta-carbometoxipropionimidato

En una solución de 8.2 gramos (0.256 moles) de metanol anhidro y 29 gramos (0.256 moles) de 3-cianopropionato de metilo comercial en 20 mililitros de éter de dietilo enfriado a temperatura de 0° C. se burbujea gas de cloruro de hidrógeno anhidro. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica del gas (aproximadamente 9.4 gramos) la introducción del gas se detiene y la mezcla de reacción encerrada se coloca en una caja fría durante la noche. El precipitado resultante se filtra, se lava con éter y se seca al vacío, 36.2 gramos (rendimiento del 78 por ciento) de temperatura de fusión de 80.° a 82°C.

###### b. Hidrocloruro de beta-carbometoxipropionamidina

A una suspensión de 16.5 gramos (0.09 moles) de hidrocloruro de beta-carbometoxipropionimidato de metilo en 20 mililitros de metanol a temperaturas de baño, se añaden 12 mililitros del mismo solvente que contiene 1.7 gramos de gas de amoníaco disuelto. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido por filtración de

417461



- 60 -

cierta cantidad del material insoluble y la concentración del filtrado hasta casi sequedad. Los sólidos residuales de color blanco se tratan con etanol, se filtran y se secan, 7.8 gramos (rendimiento del 51.5 por ciento) de temperatura de fusión de 132° a 134° C.

c. Hidrocloruro del ácido 3-amidinopropiónico

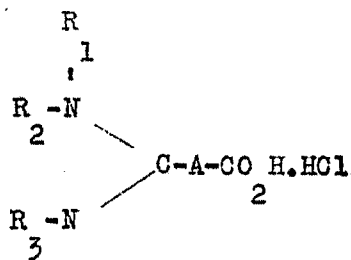
Una solución de 7.8 gramos (0.047 moles) de hidrocloruro de beta-carbometoxipropionamida en 217 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 2N se calienta a temperaturas de baño de vapor durante una hora. La solución se enfría, se evapora al vacío hasta sequedad y el producto residual se tritura varias veces con dicloruro de etileno y se filtra, 7.1 gramos (rendimiento del 99 por ciento), temperatura de fusión de 138° a 140° C. (McElvain y otros, Diario de la Sociedad Americana Química, 71, 40 (1949) da a conocer una temperatura de fusión para el producto crudo de 131° a 137°C. ).

2. A partir del nitrilo y amina o amoníaco apropiados, y siguiendo el procedimiento general de la Preparación A-la-c, se preparan los siguientes hidrocloruros del ácido amidinoalcanóico como intermedios, los cuales conducen a los productos de la presente invención:

417461



- 61 -



<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>A</u>
H-	H-	H-	-CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> - <sup>6</sup>	H-	H-	-CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> - <sup>3</sup>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	n-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	n-	n-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	n-	n-	-CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> -	n-	n-	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -
n-	n-	n-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-
CH <sub>3</sub> -	n-	n-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-
n-	n-	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-
n-	n-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	*-CH <sub>2</sub> -
n-	CH <sub>3</sub> -	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
n-	n-	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
n-	n-	2-C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
n-	H-	m-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
n-	n-	beta-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
H-	H-	4-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	-CH <sub>2</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	n-	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	n-	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -

417461



- 62 -

<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>A</u>
CH <sub>3</sub> -	H-	H-	1,4-C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> -
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H-	1,4-C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> -
i-C <sub>3</sub> <sup>H</sup> <sub>7</sub> -	H-	H-	1,4-C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> -
H-	n-C <sub>3</sub> <sup>H</sup> <sub>7</sub> -	O-ClC <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	p-ClC <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> -
H-	H-	alfa-C <sub>10</sub> <sup>H</sup> <sub>7</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> -
C <sub>2</sub> <sup>H</sup> <sub>5</sub> -	H-	H-	1,4-C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> -
H-	H-	C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>5</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> -
H-	H-	o-ClC <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> -
H-	H-	2-C <sub>4</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> N-	1,4-C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> -
H-	H-	C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> -
H-	H-	2-C <sub>4</sub> <sup>H</sup> <sub>3</sub> O-	1,4-C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> -
CH <sub>3</sub> -	H-	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>3</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> -
n-C <sub>3</sub> <sup>H</sup> <sub>7</sub> -	H-	3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>3</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>4</sub> -

\*En la síntesis de aquellos intermedios en donde A es metileno o alquilideno que contiene 2 a 3 átomos de carbono y R<sub>3</sub> es arilo o un material heterocíclico la vía de síntesis preferida emplea el éster de butilo terciario, que convenientemente se remueve en el paso final, empleando ácido diluido o ácido trifluoacético a temperatura ambiente.

### 3. Hidrocioruro del ácido N,N'-dietilamidinoacético

#### a. N-etil-carboetoxiacetamida

A 15.0 gramos (0.1 mol) de cloruro de carboetoxi

417461



- 63 -

acetilo en 150 mililitros de benceno se añaden con enfriamiento 9.9 gramos (0.22 moles) de etilamina en 50 mililitros del mismo solvente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, seguido por filtración. El filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. El producto residual se lava varias veces con éter de diisopropilo y se seca al vacío. El producto crudo se emplea en la siguiente reacción, sin purificación adicional.

b. N-etil-carboetoxiacetimidato de metilo

A una solución agitada a reflujo de 9.54 gramos (0.06 moles) de N-etilcarboetoxiacetamida en 20 mililitros de benceno, se añaden 5.69 mililitros (0.06 moles) de sulfato de dimetilo a través de un período de 2.5 horas y la mezcla resultante se somete a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se neutraliza cuidadosamente con una solución de hidróxido de sodio de concentración 6N y la fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. La separación del solvente bajo presión reducida proporciona el producto crudo, que se emplea en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

c. Hidrocioruro de N,N'-dietil-carboetoxiacetamidina

A una solución de 3.46 gramos (0.02 moles) de N-etil-carboetoxiacetimidato de metilo en 13 mililitros de éter de metilo se añaden 900 miligramos (0.02 moles) de etilamina y la mezcla de reacción se agita durante varias horas a temperatura

417461

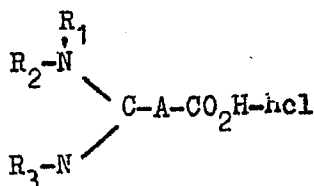


ambiente. Se introduce lentamente gas de cloruro de hidrógeno anhidro en la mezcla de reacción hasta que cesa la formación de hidrocioruro de anilina. El producto se filtra y se seca al vacío.

d. Hidrocioruro del ácido N,N'-diethylamidinoacético

Una solución de 2.2 gramos (0.01 mol) de hidrocioruro de N,N'-diethyl-carboetoxiacetamidina en 60 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 2N se convierte en el ácido libre de una manera semejante a la del procedimiento de la Preparación A-1c.

4. Empleando el procedimiento de la preparación A-2a-d y comenzando con los reactivos apropiados, se preparan los siguientes intermedios empleados en la síntesis de los compuestos materia objeto:



<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>A</u>
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
n-	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
n-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
n-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -
n-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -

417461



<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>A</u>
H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH
H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
H-	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> -	H-	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H-	m-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> CH-
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
CH <sub>3</sub> -	H-	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
CH <sub>3</sub> -	H-	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
CH <sub>3</sub> -	H-	p-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1,-4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	m-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	o-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	alfa-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	beta-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	alfa-C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	m-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	3-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -

417461



- 66 -

<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>A</u>
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	beta-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	p-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	alfa-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

5. Hidrocloreuro del ácido 3-(2-imidazolinil)propiónico

A una solución de 7.65 mililitros (0.114 moles) de etilendiamina en 120 mililitros de etanol anhidro se añaden 21.8 gramos (0.12 moles) de hidrocloreuro de beta-carbometoxi-propionimidato de metilo y la mezcla resultante se calienta a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla se enfría y el filtrado se concentra hasta formar un aceite.

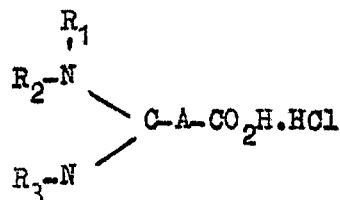
Se añade ácido clorhídrico concentrado (600 mililitros) al producto residual y la solución resultante se calienta a temperatura de baño de vapor durante 1.5 horas. La solución se concentra bajo presión reducida hasta formar un aceite que al triturarse con dicloruro de etileno y luego acetona proporciona el producto como un sólido color blanco, 15.0 gramos.

417461



- 67 -

6. A partir del éster de imino requerido que se prepara mediante los procedimientos descritos en la presente y las diaminas apropiadas y empleando las condiciones experimentales generales de la Preparación A-5, se preparan los siguientes intermedios que conducen a los productos de la presente invención:

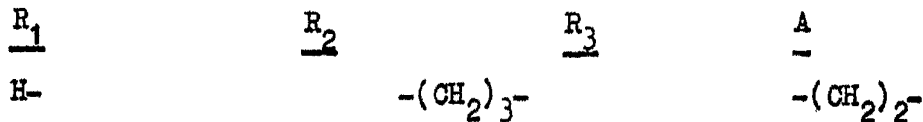


<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>A</u>
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		-CH <sub>2</sub> -
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub> CH-
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-CH <sub>2</sub> -
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		-CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		-CH <sub>2</sub> -
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1,4-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> -
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -

417461



- 68 -

Preparación BCloruro del Acido Amidinoalcanóico1. Hidrocloruro de cloruro de 3-amidinopropionilo

Una solución de 1.52 gramos (0.01 mol) de hidrocioruro del ácido 3-amidinopropiónico en 18 mililitros de cloruro de tionilo se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se remueve luego el exceso de solvente reactivo, bajo presión reducida y el producto se aísla como una goma de amarillo color, que se cristaliza al dejarse reposar, 1.5 gramos.

2. Siguiendo el procedimiento anterior y a partir del hidrocioruro del ácido apropiado y cloruro de tionilo, se preparan convenientemente los cloruros de ácido que se emplean para la acilación de las alfa-aminoarilmetilpenicilinas.

Preparación CAcidos Imidoilaminoalcanóicos1. Hidrocloruro del Acido Isobutirimidoilaminoacéticoa. Hidrocloruro de isobutirimidato de etilo

Se hace burbujear lentamente gas de cloruro de hidrógeno hacia la solución de 34.5 gramos (0.5 moles) de iso-

417461



- 69 -

butironitrilo en 25.3 gramos de etanol absoluto que se mantiene a temperatura de 0° C., en un baño de agua helada. Después de 1.5 horas, el tubo de adición se extrae y la mezcla se deja permanecer a temperatura ambiente durante varios días. El solvente se remueve bajo presión reducida y el aceite cristalino residual se trata con 400 mililitros de éter de dietilo. El precipitado resultante, después de agitarse durante la noche se filtra, se lava con éter, se seca al vacío, 51.8 gramos (rendimiento del 68 por ciento), temperatura de fusión de 100° a 101.5° C.

b. Hidrocioruro del ácido isobutirimidoilaminoacético

A 250 mililitros de una solución de carbonato de potasio al 33 por ciento en agua, se añaden 51.0 gramos (0.33 moles) de hidrocioruro de isobutirimidato de etilo y la base libre se extrae con 300 mililitros de éter de dietilo. El extracto de éter se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta formar un aceite y la base residual, 27.7 gramos, se combina con 9.0 gramos de glicina y 24 mililitros de alcohol amílico. Después de calentarse a reflujo durante dos horas, la mezcla se enfría y el producto precipitado se filtra, se lava con éter y se seca, 16.4 gramos, temperatura de fusión de 208° a 210° C., (con descomposición).

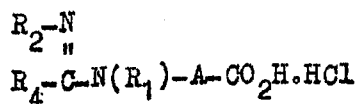
Ocho gramos (0.055 moles) de la base libre en 200 mililitros de éter se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso. Después de agitarse durante 30 minutos, el producto se filtra y se seca, 9,9 gramos, de temperatura de fusión de 153° a

417461



170° C., (con descomposición).

2. Los hidroccloruros del ácido siguientes, se sintetizan como intermedios que conducen a los productos de la presente invención, repitiendo el procedimiento anterior de la Preparación B-1a-b, a partir de los reactivos químicos requeridos.



<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>A</u>
*H-	H-	H-	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
*CH <sub>3</sub> -	H-	H-	-CH <sub>2</sub> -
*1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
*H-	H-	H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	*1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-
H-	H-	CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -
*H-	H-	H-	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
CH <sub>3</sub> -	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
*H-	H-	H-	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-
*n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	H-	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
*1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	H-	-CH <sub>2</sub> -

417461



- 71 -

$\underline{R_1}$	$\underline{R_2}$	$\underline{R_4}$	A
H-	H-	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	p-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O-	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> -	H-	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	m-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	o-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> CH-
H-	H-	m-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-

\* Para la síntesis de aquellos intermedios en donde R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> cada uno es H, la preparación preferida emplea la condensación de formamidina con el aminoácido requerido, de acuerdo con el procedimiento de Uyeda y otros, Diario de la Química Biológica, 240, 1701, (1965).

3. Hidrocloreuro del ácido N-(N'-metilacetimidiloil)aminoacético

417461

- 1



- 72 -

a. N-metilacetimidato de etilo

A una solución de fluoborato de trietiloxonio, que se prepara a partir de 91 gramos (0.64 moles) de eterato de trifluoruro de boro y 44.4 gramos (0.48 moles) de epíclorohidrina en 300 mililitros de éter, empleando el procedimiento de Meerwein y otros, J. prakt., 154, 83 (1940), disueltos en 75 mililitros de cloruro de metileno y enfriados a temperatura de 10° a 15° C., se añaden por gotas 23.6 gramos (0.04 moles) de N-metilacetamida disueltos en 200 mililitros del mismo solvente. La solución resultante se agita a temperatura ambiente y se deja reposar durante la noche. A la solución agitada se añaden lentamente 76 gramos de una solución de carbonato de potasio al 50 por ciento. La mezcla se filtra y el filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida hasta formar un aceite. El producto residual se emplea en la siguiente reacción sin purificación adicional.

b. Hidrocloreuro del ácido N-(N'-metilacetimidóil)aminoacético

Una solución de 10.1 (0.12 moles) de N-metilacetimidato de etilo y 4.5 gramos (0.06 moles) de glicina en 36 mililitros de alcohol amílico se calienta a temperatura de reflujo durante 1.5 horas. El producto precipitado que se forma al enfriarse la mezcla de reacción, se filtra, se lava varias veces con éter de dietilo y se seca al vacío.

El producto, suspendido en 250 mililitros de éter de

417461



- 73 -

dietilo se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso, hasta que se convierte en la sal de hidrocioruro que luego se filtra y se seca.

4. A partir de la amina de aminoácido apropiadamente substituída y repitiendo el procedimiento de la Preparación C-3a-b, se sintetizan los siguientes intermedios que se emplean en la preparación de los productos finales:

<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>A</u>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	<u>n</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	<u>n</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
H-	<u>i</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> CH-
H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
H-	<u>i</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	<u>m</u> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	<u>n</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	<u>m</u> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
H-	CH <sub>3</sub> -	<u>p</u> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	<u>m</u> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	CH <sub>3</sub> -	3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
H-	H-	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

5. Hidrocioruro de 2-(N-n-propil-N-carboximetil-



417461



- 75 -

<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>A</u>
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub> CH-
CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-CH <sub>2</sub> -

7. Hidrocioruro de N-carboximetilimidazolina

a. N-carbobenciloximetilimidazolina

A una solución de 14.0 gramos (0.2 moles) de imidazolina en 150 mililitros de dimetilformamida seca, se añaden por gotas con enfriamiento 22.9 gramos (0.1 mol) de bromoacetato de bencilo. Cuando se completa la adición, la reacción se calienta a temperatura de 50° a 80° C., durante varias horas y luego se enfría y se diluye con agua (250 mililitros). El producto se extrae con éter de dietilo y los extractos se combinan y se lavan con una solución de salmuera saturada varias veces. La fase de éter se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta formar un aceite que se utiliza en la siguiente reacción sin purificación.

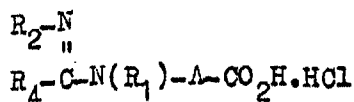
417461



b. Hidrocioruro de N-carboximetilimidazolina

Una suspensión de 10.9 gramos (0.05 moles) de N-carbobenciloximetilimidazolina y 50 miligramos de paladio sobre carbono en 100 mililitros de etanol, se agita en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. Cuando se ha absorbido una cantidad teórica del hidrógeno, el catalizador agotado se filtra, y el filtrado se trata con un equivalente de cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo. La solución resultante se concentra luego hasta sequedad al vacío y el producto residual se tritura con éter y se filtra.

8. Empleando los procedimientos de alquilación e hidrogenación de la Preparación C-7a-b y comenzando con los reactivos químicos apropiados, se sintetizan los siguientes intermedios que conducen a los productos de la presente invención:



<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>A</u>
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	p-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> CH-
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	m-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-

417461



- 77 -

<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	A
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		alfa-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	-CH <sub>2</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		3-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	-CH <sub>2</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		beta-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		alfa-C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N-	-CH <sub>2</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		alfa-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		alfa-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O-	-CH <sub>2</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		beta-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		4-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	-CH <sub>2</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>3</sub> -	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Preparación D

Cloruros del Acido Imidoilaminoalcanóico

1. Hidrocioruro de cloruro de formimidoilaminoacetilo

417461



- 78 -

Una suspensión de 1.05 gramos (7.6 milimoles) de hidrocioruro del ácido formimidoilaminoacético en 30 mililitros de cloruro de metileno seco, se trata con 1.57 gramos (7.6 milimoles) de pentacloruro de fósforo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El producto se recoge mediante filtración por succión y se seca al vacío, 1.09 gramos (rendimiento del 91 por ciento).

2. Hidrocioruro de cloruro de bencimidoilaminoacetilo

Al hidrocioruro del ácido bencimidoilaminoacético (2.2 gramos, 10 milimoles) en 40 mililitros de cloruro de metileno seco se añaden 2.5 gramos (12 milimoles) de pentacloruro de fósforo y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. El producto se filtra, se lava sucesivamente con cloruro de metileno (50 mililitros), cloroformo (2 veces 75 mililitros) y hexano (50 mililitros) y se seca al vacío, 2.5 gramos (rendimiento del 99 por ciento).

3. Siguiendo los procedimientos anteriores y a partir del hidrocioruro del ácido apropiado, se preparan convenientemente los hidrocioruros de cloruro de ácido imidoilaminoalcanóico que se emplean en la acilación de las alfa-aminoarilmetilpenicilinas.

Preparación E

1,3-Diazacicloalq-2-enos

417461



- 79 -

1. Los 1,3-diazacicloalq-2-enos utilizados como los reactivos de partida en la Preparación C-8 se preparan mediante métodos conocidos por aquellas personas expertas en el ramo; en particular, los procedimientos de Faust y otros Diario de la Sociedad Americana Química, 81, 2214 (1959); Baganz y otros, Ber. 95, 1840 (1962), y Oxley y otros, Diario de la Sociedad Química, 497 (1947) y 859 (1950).

Preparación F

Aminoácidos

1. Los aminoácidos empleados como intermedios que conducen a la presente invención son reactivos comerciales o se sintetizan mediante métodos comúnmente conocidos, por ejemplo de acuerdo con las vías sintéticas dadas a conocer por Greenstein y otros, "Química de los Aminoácidos" John Wiley & Sons., Inc., Nueva York, N.Y., 1961, Volúmenes 1, 2 y 3.

Preparación G

Haloésteres

1. Los haloésteres preparados como intermedios son sustancias químicas comerciales o pueden sintetizarse fácilmente mediante uno o más de los procedimientos de preparación dados a conocer por Wagner y otros, "Química Orgánica Sintética"

417461



John Wiley & Sons., Inc. Nueva York, N.Y., 1953, Capitulo 14.

417461

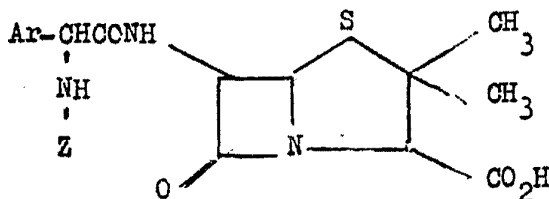
23 JUN 1951



- 81 -

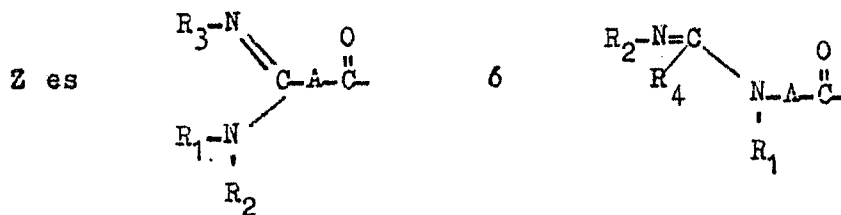
REIVINDICACIONES

Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula;



y las sales básicas farmacéuticamente aceptables del mismo en donde

Ar es fenilo, 4-hidroxifenilo, 2-tienilo ó 3-tienilo;



en donde

A es 1,4-fenileno, alquileno que contiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilideno que contiene de 2 a 3 átomos de carbono;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> cuando se consideran separadamente, cada

417461



- 82 -

uno es hidrógeno o alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono;

$R_3$  y  $R_4$  cada uno son hidrógeno, alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, naftilo, tienilo, pirrilo, furilo, piridilo, fenilo, bencilo, fenilo sustituido o bencilo sustituido en donde el sustituyente es cloro, bromo, flúor, metilo, metoxi, trifluometilo, 3,4-dicloro ó 3,5-dicloro;

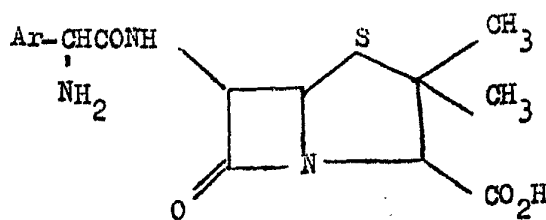
$R_1$  y  $R_2$  cuando se consideran juntos son alquileno que contiene de 2 a 6 átomos de carbono;

$R_2$  y  $R_3$  cuando se consideran juntos son alquileno que contiene de 2 a 4 átomos de carbono; y

$R_2$  y  $R_4$  cuando se consideran juntos son alquileno que contiene de 3 a 5 átomos de carbono,

caracterizado por

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



o una sal del mismo,

con un compuesto de la fórmula

Z- X

417461



- 83 -

en donde Z es como se ha definido en lo que antecede, y

X es -OH ó Cl

en presencia de un limpiador para remover los elementos del agua o del HCl, respectivamente, y si se desea, formar las sales básicas farmacéuticamente aceptables del mismo.

2ª.- Un procedimiento para preparar ácidos 6-(4-(amidino-2 imidoilaminoalcanoilamino) aracilamino)penicilánicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ochenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara,

1 AGO. 1973

Madrid,

P.A.

Fernando de Barbero  
Per F. de B.

*[Handwritten signature]*