



PATENTE DE INVENCION
=====

Le A 14 739-Spanien.
=====

421006

FC-5-2-76

Int. Cl. CO7D; A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE HIDROXI-BENCIL
PENICILINAS SUSTITUIDAS

=====

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

=====

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevas penicilinas útiles como medicamentos en la medicina humana y veterinaria, como productos terapéuticos para aves mamíferos y pescados, como aditamentos para forrajes y como agentes estimulantes del crecimiento de animales

421006



- 2 -

particularmente a su administración oral y parenteral como agentes antibacterianos, sobre todo en el caso de enfermedades infecciosas provocadas por bacterias de las familias de las enterobacteriaceae, de las bacterias pseudomonas y aeromonas.

5. En cuanto a estas penicilinas, se trata de tales ácidos 6-(α -3-acilureidoacetamido)-penicilánicos, en los cuales el átomo de hidrógeno del átomo de nitrógeno del grupo acilureido está reemplazado por radicales hidrocarburos y la posición α del grupo acetamido está substituída por un radical hidroxilo, dihidroxilo ó 2,5-dihidrofénilo.

10. Ya se dió a conocer que ácidos 6-(α -3-acilureidoacetamido)-penicilánicos son sintéticamente obtenibles y aplicables como agentes antibacterianos. Esto surge detalladamente de los siguientes párrafos:

15. Ácidos 6-(α -3-acilureidoacetamido)-penicilánicos están descriptos en las solicitudes de patentes holandesas Nos. 69,01646 y 69,08909 y en las Patentes norteamericanas Nos. 3.479.339 y 3.481.922, pero todos los ácidos 3-acilureidoacetamidopenicilánicos descriptos en esas patentes, tienen en el grupo acilureido un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno situado en la posición 3. La presencia de este átomo de hidrógeno y la ausencia de otro substituyente en este punto del grupo acilureido resultan obligatoriamente del distinto camino de síntesis de esas penicilinas.

20. Ácidos 6-(α -3-acilureidoacetamido)-penicilánicos, en los cuales el átomo de hidrógeno del átomo de nitrógeno situado en la posición 3 del grupo acilureido está reemplazado por radicales hidrocarburos, están descriptos en las Patentes publicadas no examinadas de la Rep. Fed. Alemana Nos.

25. 2.025.414 y 2.104.580, así como en la Patente belga No.767.647,

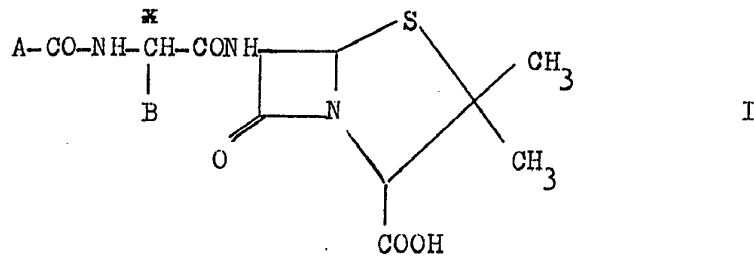


421006

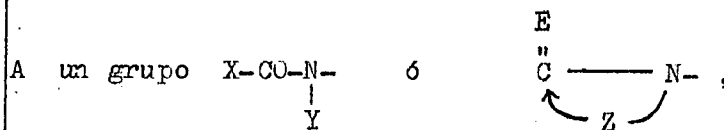
pero las penicilinas ahí descritas y reivindicadas no contienen ningún radical hidroxilo, dihidroxilo ó 2,5-dihidrofenoilo en la posición α del radical acetamido.

- Acidos 6-(α -3-acilureidoacetamido)-penicilánicos,
5. en los cuales el átomo de hidrógeno del átomo de nitrógeno situado en la posición 3, del grupo acilureido está reemplazado por radicales hidrocarburos y que llevan un radical hidroxifenilo ó 2,5-dihidrofenoilo en la posición α del grupo acetamido, ya se mencionan en las Patentes publicadas no examinadas de la
10. Rep. Fed. Alemana Nos. 2.025.415 y 2.104.579, así como en la Patente belga No. 767.648.

Se ha encontrado que las nuevas penicilinas de la fórmula general I



15. en la cual representan



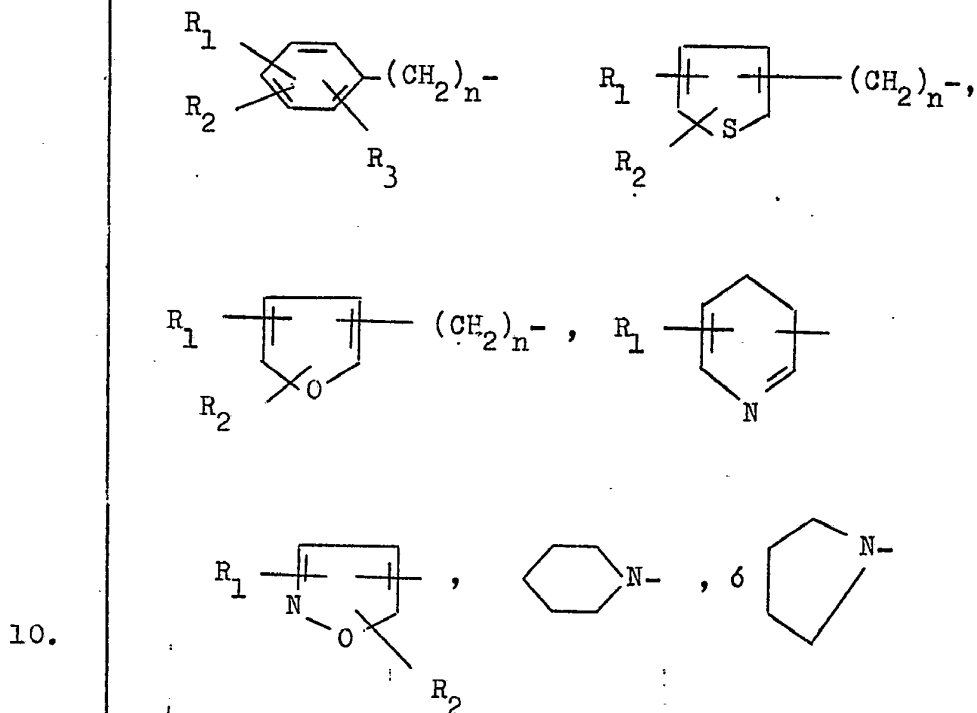
- X hidrógeno; alquilo con hasta 10 átomos de carbono;
 alquilo con hasta 6 átomos de carbono, estando un átomo de hidrógeno del grupo alquilo substituído por un grupo nitro,
 20. amino, monoalquilo (inferior)-amino, dialquilo (inferior)-

421006

- 4 -



- amino ó un grupo 1-piridinio; alqueno con hasta 10 átomos de carbono, vinilo, cicloalquilo y cicloalqueno con hasta 10 átomos de carbono, arilvenilo, mono-, di- y trihalogenoalquilo inferior, monoalquil (inferior)-amino, dialquil (inferior)-amino, monoarilamino, aril-alquil (inferior)-amino, alcoxi con hasta 8 átomos de carbono, cicloalcoxi con hasta 7 átomos de carbono, aralcoxi con hasta 8 átomos de carbono, ariloxi,



- n un número entero de cero hasta 2 inclusive y R₁, R₂ y R₃ cada uno hidrógeno, nitro, nitrilo, amino, dialquil(inferior)-amino, dialquil (inferior)-aminocarbonilo, alcanoil (inferior)-amino, alcoxi (inferior)-carbonilo, alcanoiloxi inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, sulfamilo, cloro, bromo, yodo, fluor ó trifluorometilo,
- 15.

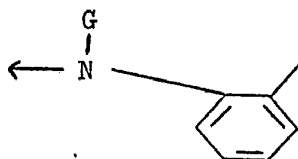
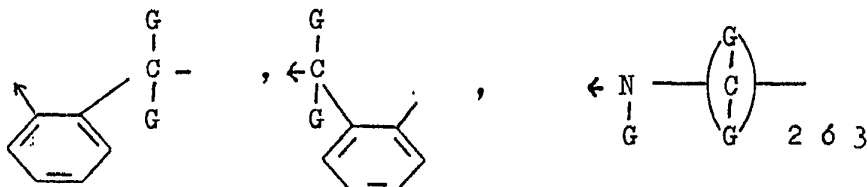
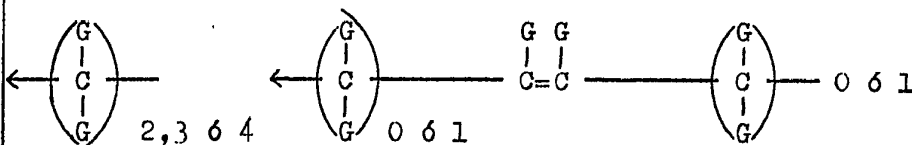


421006

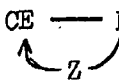
Y alquilo con hasta 4 átomos de carbono, alquenilo con hasta 4 átomos de carbono, vinilo, propenilo, cicloalquilo y cicloalquenilo con hasta 6 átomos de carbono, mono-, di- y trihalogenoalquilo inferior, aralquilo con hasta 8 átomos de carbono o arilo,

5.

← Z - un grupo bivalente



10. G hidrógeno o alquilo de bajo peso molecular con hasta 3 átomos de carbono, indicando la flecha en el grupo bivalente ← Z — que en el enlace de las dos valencias libres de ← Z — con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del grupo

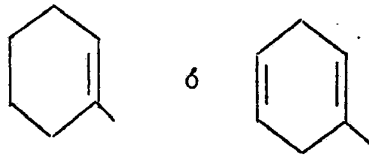
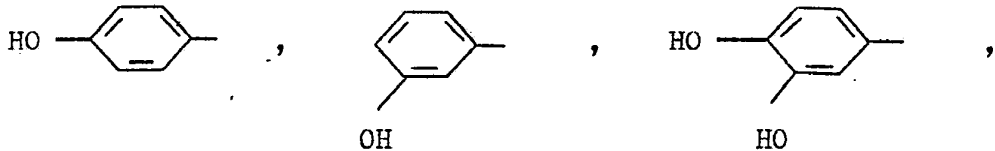


15. forma caracterizada por la flecha, oxígeno o azufre,

421006



- 6 -



5. y las cuales, en cuanto al centro de quiralidad C, pueden presentarse en las dos posibles configuraciones R y S y como mezclas de los diastómeros de ellas resultantes, así como sus sales atóxicas farmacéuticamente tolerables, muestran fuertes propiedades antibacterianas.

10. A las premencionadas sales atóxicas farmacéuticamente tolerables pertenecen sales del grupo carboxilo ácido, tales como las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y amonio y sales de amonio substituidas atóxicas con aminas, tales como di- y trialquil (inferior)-aminas, procaína, dibencilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-bencil-β-feniletilamina, N-metil- y N-etilmorfolinas, l-efenamina, de hidro
15. abietilamina, N,N'-bis-dehidroabietilendiamina, N-alkil (inferior)-piperidina y otras aminas que fueron empleadas para la formación de sales de penicilinas.

20. En la memoria descriptiva del presente invento, bajo el término y alquilo inferior ha de entenderse un grupo alquilo tanto lineal, como ramificado con hasta 6 átomos de carbono. En conexión con otros grupos, p.ej. en "dialquil (inferior)-amino"; el término "(inferior)" se refiere tan sólo a la

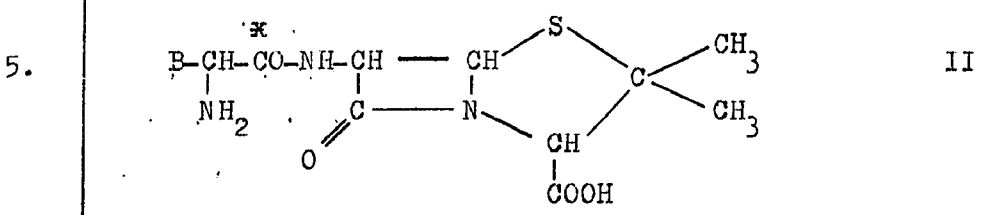
421006



parte alquilo del respectivo grupo.

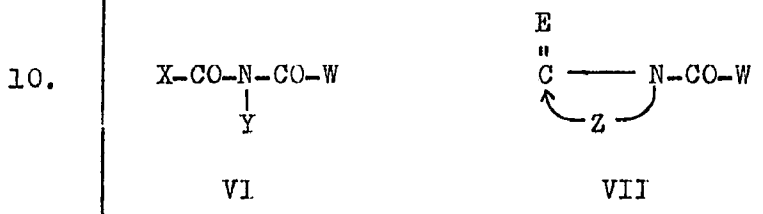
Además se ha encontrado que se obtienen las penicilinas de la fórmula general I, de tal manera que

(a) compuestos de la fórmula general II



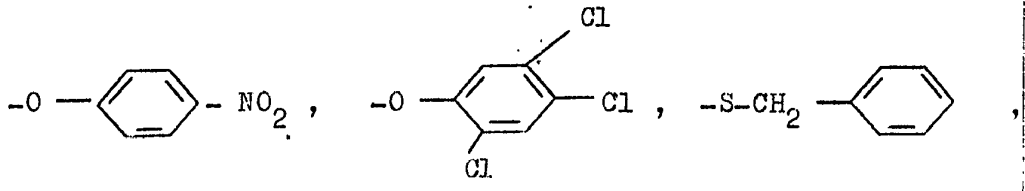
en la cual ^{*}

B y C tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general VI ó VII



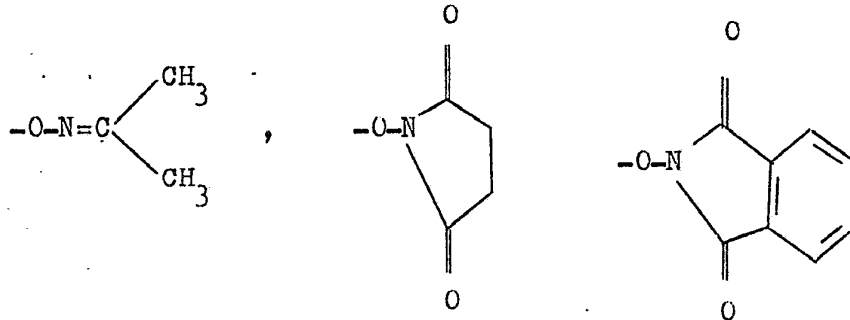
en cuyas fórmulas

X, Y, Z y E tienen los significados arriba definidos y W representa halógeno, ácido, un grupo



421006

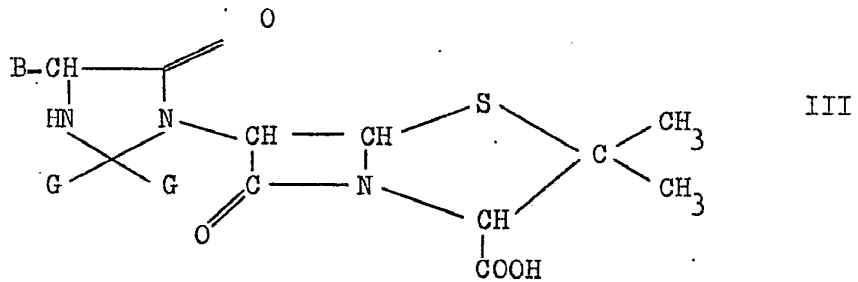
- 8 -



6 -S-alquilo inferior
 ↓
 O

en disolventes anhidros o acuosos en presencia de una base a una temperatura del margen de aproximadamente -20° a $+50^{\circ}\text{C}$, ó

5. (b) compuestos de la fórmula general III



que son productos de condensación de compuestos de la fórmula general II con \bar{x} compuestos de carbonilo y en cuya fórmula III

B, G y C tienen los significados arriba especificados, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general VI ó VII en disolventes anhidros o acuosos en presencia de una base a una temperatura del margen de aproximadamente -20° a $+50^{\circ}\text{C}$, ó

10. (c) compuestos de las fórmulas generales IV y V



421006

solventes conteniendo agua o grupos hidroxilo, con o sin adición de una base a una temperatura del margen de aproximadamente -20° a + 50°C, y las penicilinas así obtenidas eventualmente se transforman en sus sales atóxicas farmacéuticamente tolerables.

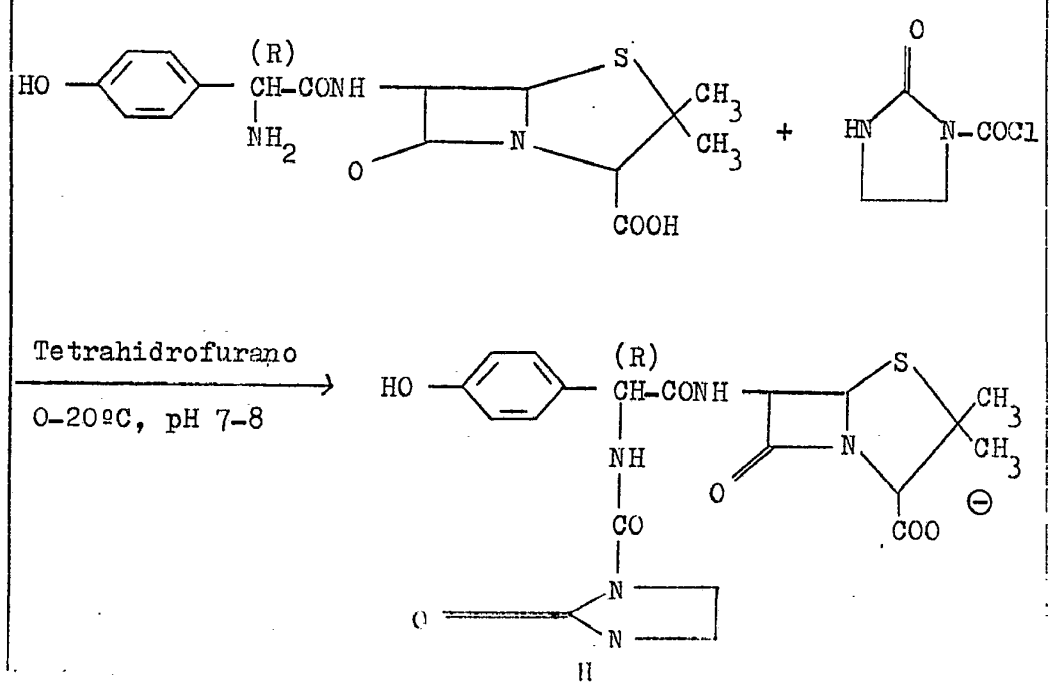
5.

Sorprendentemente, las penicilinas según el invento muestran un efecto antibacteriano considerablemente superior a aquél de p. ej. las penicilinas ampicilina y carbenicilina corrientes en el comercio conocidas del estado de la técnica, particularmente contra bacterias del grupo de las enterobacterias y pseudomonas. Por consiguiente, las sustancias según el invento representan un enriquecimiento de la farmacia.

10.

Si, como sustancias de partida, se emplean D-α-amino-p-hidroxi-bencilpenicilina y l-clorocarbonil-2-oxoimidazolidina, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:

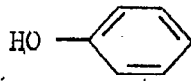
15.



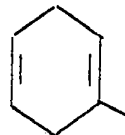


421006

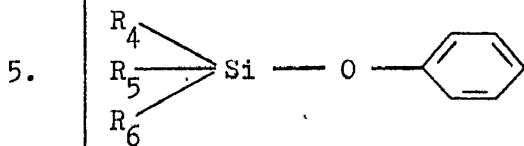
En las fórmulas II y III, B representa preferiblemente
mente



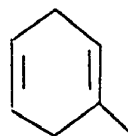
y



en las fórmulas IV y V, B representa preferiblemente



y



Los compuestos de las fórmulas generales II, III, IV y V se presentan, en cuanto a C, preferiblemente en la forma D = R.

10. Los compuestos aplicables según la invención de la fórmula II y algunos de la fórmula III ya son conocidos y están descritos en J. Chem. Soc (C), 1970, 1920; J. Med. Chem. 14 117 (1971) y en la Patente belga No. 737.451.

15. Los compuestos de la fórmula III empleados como sustancias de partida, son conocidos tan sólo en parte y, en cuanto no están descritos en la literatura, pueden ser producidos por condensación de compuestos de la fórmula general II con compuestos de carbonilo





421006

(teniendo G el significado arriba definido) bajo desdoblamiento de agua.

5. Los compuestos de las fórmulas generales IV y V empleados como sustancias de partida, pueden ser producidos por reacción de compuestos de la fórmula general II con agentes de sililación, tales como trimetilclorosilano o hexametildisilazano, en presencia de agentes ligadores de ácidos, tales como trietilamino.

10. Todas las formas cristalinas y sales de los compuestos de las fórmulas generales II y III, son apropiadas como materiales de partida para la presente invención.

15. La configuración de los centros asimétricos del núcleo de ácido 6-amino-penicilánico en los compuestos de las fórmulas generales II, III, IV, V ha de ser idéntico con aquella de los correspondientes centros asimétricos del ácido 6-amino-penicilánico que fué obtenido p.ej. de penicilina-G por procesos de fermentación.

20. Los compuestos de las fórmulas VI y VII empleados como sustancias de partida, siempre que W represente halógeno, fueron preparados según procedimientos descritos en la Patente publicada no examinada de la Rep. Fed. Alemana No. 1.793.287, en la Patente de la Rep. Fed. Alemana No. 1.259.871 en las Patentes norteamericanas Nos. 3.275.618 y 3.337.621, en la Solicitud de patente japonesa No. 12 921/64, en las Patentes publicadas no examinadas de la Rep. Fed. Alemana Nos. 25. 2.025.414 y 2.104.580, en la Patente belga No. 767.647, así como en Doklad, Akad. Nauk, SSSR, 192, 1056-59 (1970). La preparación de compuestos de las fórmulas VI y VII se describe, además, en los ejemplos.

30. Como diluyentes entran en consideración las subs-



421006

tancias mencionadas en los siguientes párrafos.

- Si como materiales de partida para la síntesis de las penicilinas según el invento, se emplean compuestos de las fórmulas generales II y III y se los hacen reaccionar con compuestos de las fórmulas generales VI y VII, estas reacciones se pueden llevar a cabo, por ejemplo, en mezclas de tales disolventes orgánicos que son miscibles con agua, tales como acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o isopropanol, manteniéndose el valor pH de la mezcla de reacción por adición de bases o con el empleo de una solución amortiguadora, p. ej. entre 6,5 y 8,0. La reacción según el invento, sin embargo, puede ser llevada a cabo también dentro de otro margen pH, p.ej. entre 4,5 y 9,0 ó un pH de 2,0 a 3,0. Además, es posible realizar la reacción en disolventes inmiscibles con agua, p.ej. cloroformo o cloruro de metileno, bajo adición de preferiblemente trietilamina, dietilamina o N-etilpiperidina. Además, puede llevarse a cabo la reacción en una mezcla de agua y de un disolvente inmiscible con agua, tal como p.ej. éter, cloroformo, cloruro de metileno, sulfuro de carbono, isobutilmetilcetona, éster etílico de ácido acético, benceno, siendo conveniente agitar fuertemente y mantener el valor pH, por adición de una base o empleo de una solución amortiguadora, entre 4,5 y 9,0, ó p.ej. al pH de 2,0 a 3,0.
- Si se emplean, como material de partida, compuestos de la fórmula general IV ó V y se hacen reaccionar estas substancias con compuestos de la fórmula general VI a VII, en la mayoría de los casos ha de trabajarse en disolventes anhidros y exentos de grupos hidroxilo, por ejemplo, en cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tetrahidrofurano, acetona o di-



421006

metilformamida. Aquí, la adición de bases no es necesaria con ella, sin embargo, en casos individuales pueden mejorarse el rendimiento y la pureza de los productos. Naturalmente también es posible el efecto invertido. Las bases eventualmente

5. agregadas deben ser ya sea aminas terciarias, tales como piridina o trietilamina, o sea aminas secundarias difícilmente acilables por impedimento estérico, tales como dicitclohexilamina. Por esto, el número de bases utilizables es casi ilimitado.

La cantidad de las bases aplicadas es fijada p.ej.

10. por el deseado mantenimiento de un determinado valor pH. Donde no proceden una medición y un ajuste del valor pH o debido a la ausencia de suficientes cantidades de agua en el diluyente no son posibles o no son razonables, en el caso del empleo de los compuestos de la fórmula general II ó III, se agregan

15. preferiblemente 2 equivalentes molares de base y, en el caso del empleo de los compuestos de la fórmula general IV ó V, se agrega ya sea ninguna base o preferiblemente 1 equivalente molar de base.

Las temperaturas de reacción pueden variar de un

20. margen amplio. Por lo general, se trabaja entre aproximadamente -10° y aproximadamente $+50^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre 0°C y $+20^{\circ}\text{C}$. Como en la mayoría de las reacciones químicas, pueden aplicarse temperaturas más altas o más bajas que las indicadas en los ejemplos. Sin embargo, si uno excede considerablemente

25. de los valores ahí indicados, ocurrirán a un grado creciente reacciones secundarias que reducen los rendimientos o ejercen una influencia desventajosa sobre la pureza de los productos. Por otra parte, temperaturas de reacción excesivamente bajadas reducen la velocidad de reacción tan fuertemente que pueden

30. ocurrir reducciones de rendimiento.



421006

La reacción puede ser llevada a cabo a la presión normal, pero también a una presión reducida o elevada. Por lo general, se trabaja a la presión normal.

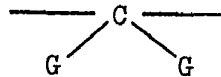
- En la realización del procedimiento según la invención, los componentes de reacción pueden hacerse reaccionar uno con otro en cantidades equimoleculares. Sin embargo, puede ser conveniente aplicar uno de los dos componentes de reacción en exceso, a fin de facilitar la purificación o producción en estado puro de la penicilina deseada y de aumentar el rendimiento. A título de ejemplo, pueden aplicarse los componentes de reacción de la fórmula general II ó III con un exceso de 0,1 a 0,3 equivalentes molares y, con esto, conseguir una menor descomposición de los componentes de reacción de la fórmula general VI ó VII en la mezcla de disolventes conteniendo agua. El exceso de los componentes de reacción de la fórmula general II ó III puede ser eliminado fácilmente en la elaboración de la mezcla de reacción debido a la buena solubilidad de dichos componentes en ácidos minerales acuosos. Por otra parte, sin embargo, también pueden aplicarse con ventaja los componentes de reacción de la fórmula general VI ó VII con un exceso de p. ej. 0,1 a 1,0 equivalente molar. Con esto, los componentes de reacción, p. ej. de la fórmula general II ó III, son mejor aprovechados y la descomposición de los componentes de reacción de la fórmula general VI ó VII que se desarrolla como reacción secundaria en disolventes acuosos, es compensada. En vista de que los compuestos agregados en exceso de la fórmula general VI ó VII, en agua se transforman rápidamente en amidas, úreas o tióúreas neutras que pueden ser removidas fácilmente, con esto, la pureza de las penicilinas es apenas afectada.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



421006

La elaboración de las mezclas de reacción para la producción de las nuevas penicilinas o sus sales, procede por lo general en la forma generalmente conocida para penicilinas.

- Si, como material de partida, se emplean compuestos de la fórmula general III, el desdoblamiento hidrolítico del fragmento
- 5.

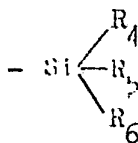


en forma del compuesto de carbonilo



10. originalmente empleado para la preparación del compuesto de la fórmula general III, procede ya inmediatamente después de la reacción del compuesto de la fórmula general III con los compuestos de la fórmula general VI ó VII, si agua está presente en el medio de reacción, respectivamente en el curso de la elaboración acuosa de las mezclas de reacción, si en el medio de reacción no existe agua.
- 15.

Si, como material de partida, se emplean compuestos de la fórmula general IV ó V, el desdoblamiento hidrolítico de los radicales sililo





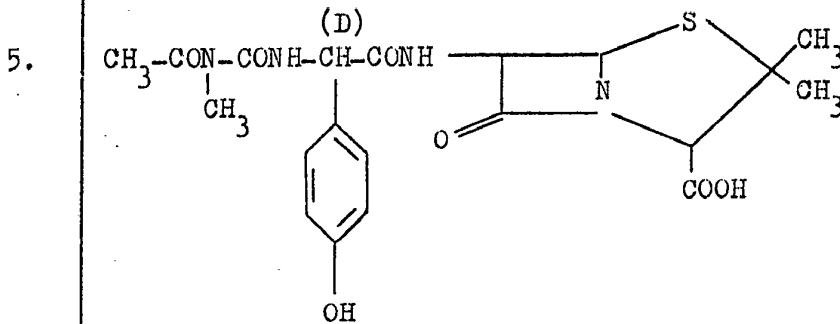
421006

- 17 -

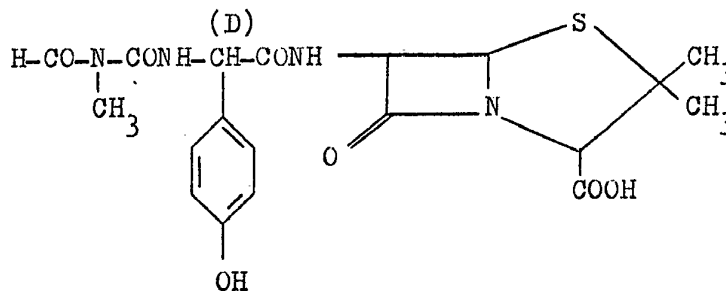
procede en el curso de la elaboración acuosa de las mezclas de reacción.

Como nuevas sustancias activas sean detalladas:

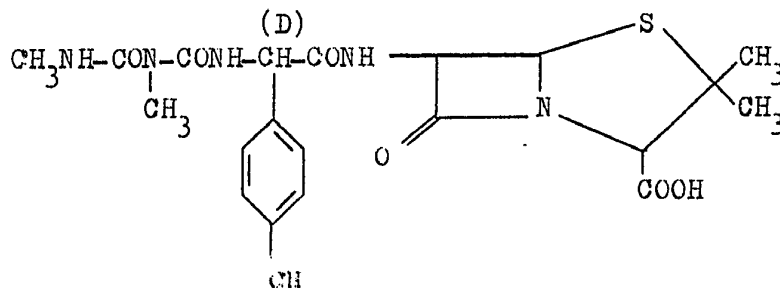
D- α -(3-acetil-3-metil-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina:



D- α -(3-formil-3-metil-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina:



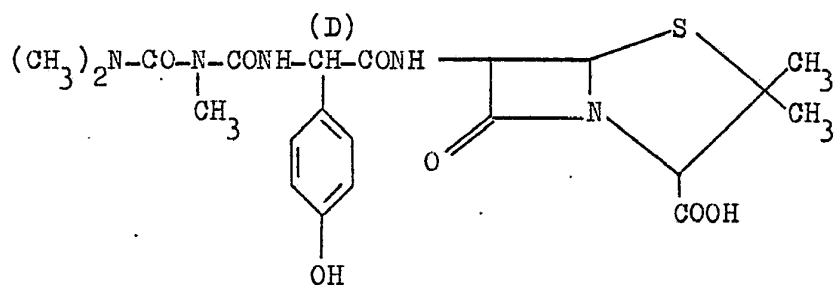
D- α -(3-metilaminocarbonil-3-metil-ureido)-p-hidroxibencilpenicilina:



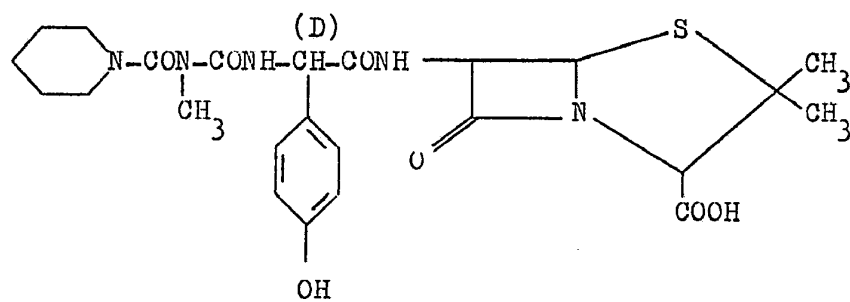


421006

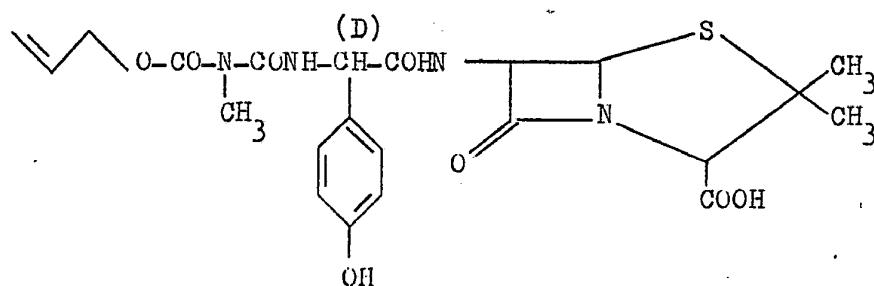
D- α -(3-dimetilamino-carbonil-3-metil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina:



5. D- α -[3-(piperidin-1-il-carbonil)-3-metil-ureido]-p-hidroxi-bencilpenicilina:



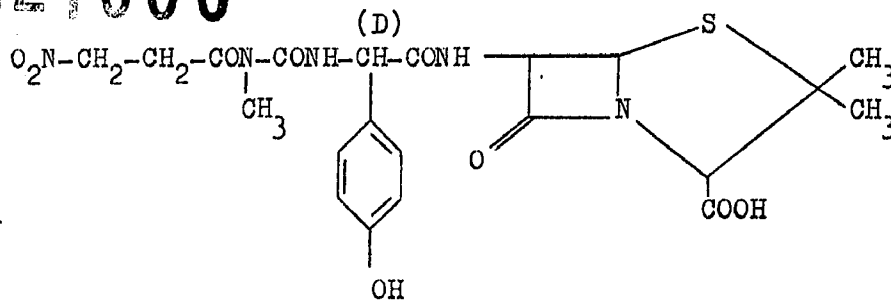
D- α -(3-aliloxycarbonil-3-metil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina:



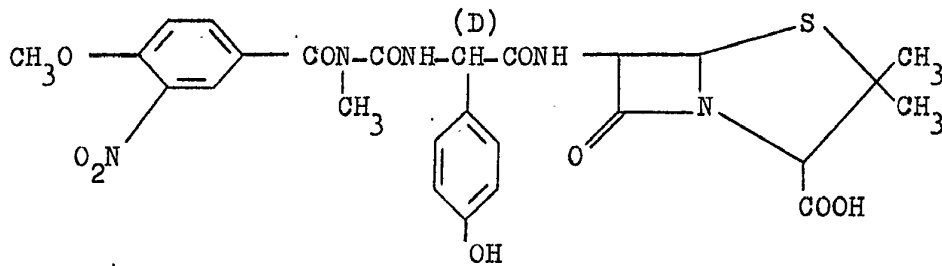
10. D- α -[3-(β -nitropropionil)-3-metil-ureido]-p-hidroxi-bencilpenicilina:



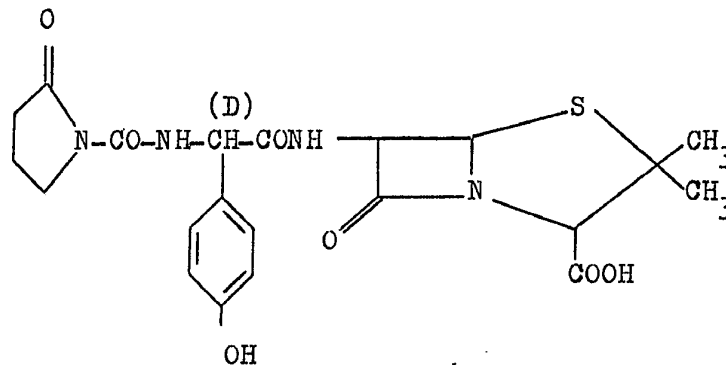
421006



D- α -[3-(m-nitro-p-metoxi-benzoil)-3-metil-ureido]-p-hidroxi-bencilpenicilina:



5. D- α -[2(2-oxo-pirrolidin-1-il)-carbonilamino]-p-hidroxi-bencilpenicilina:

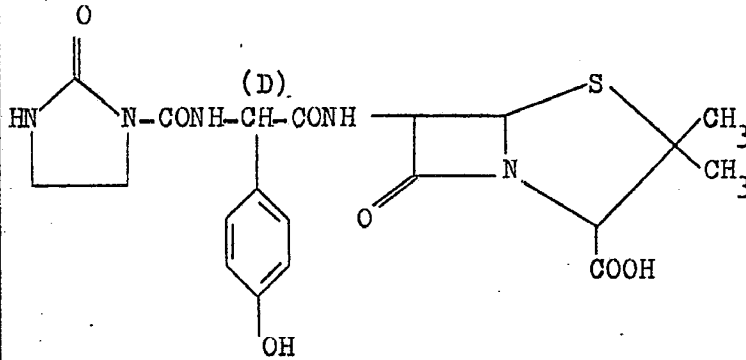


D- α -[2-oxo-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-p-hidroxi-bencilpenicilina:

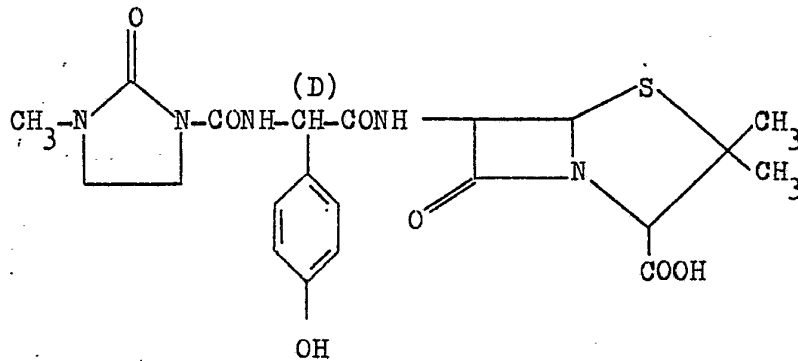


421006

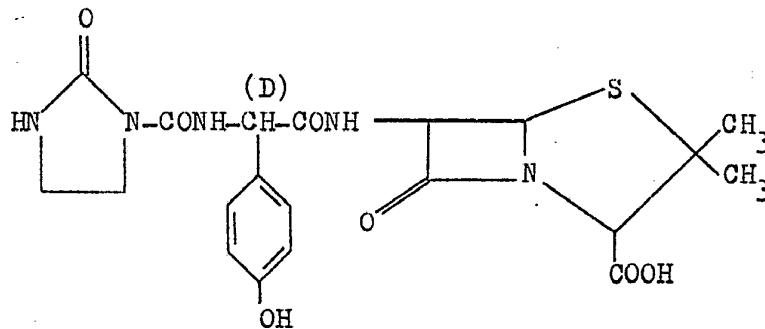
- 20 -



D- α -[(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-p-hidro
xibencilpenicilina:



5. D- α -[(imidazolidin-2-tion-1-il)-carbonilamino]-p-hidroxi-ben-
cilpenicilina:

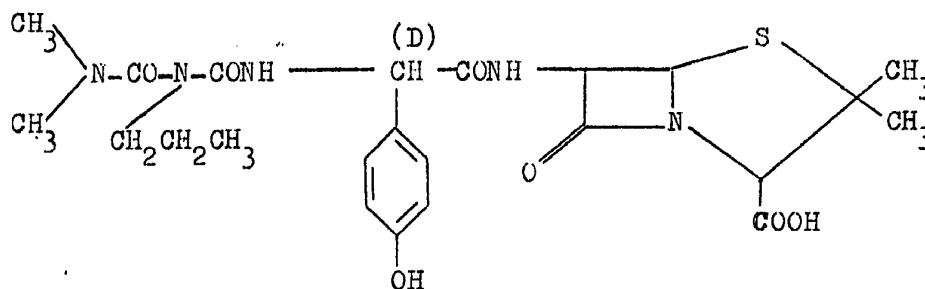


D- α -[(3-dimetilaminocarbonyl-3-n-propil-ureido)-p-hidroxi-ben-
cilpenicilina:

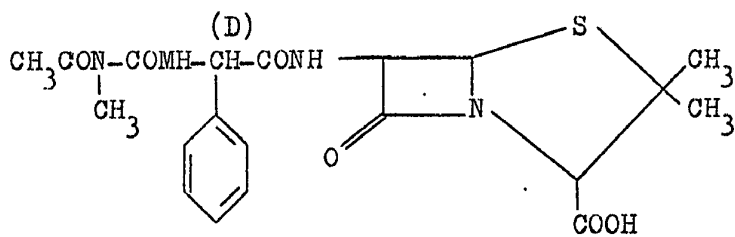
421006



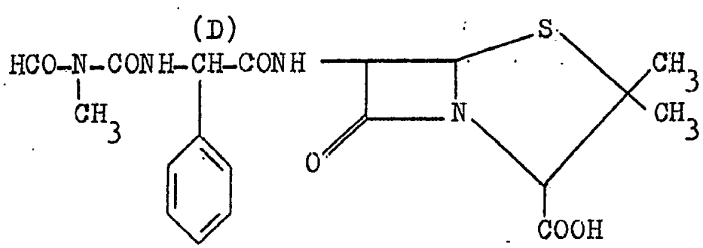
- 21 -



D-α-(3-acetil-3-metil-ureido)-β-(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina:



5. D-α-(3-formil-3-metil-ureido)-β-(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina:

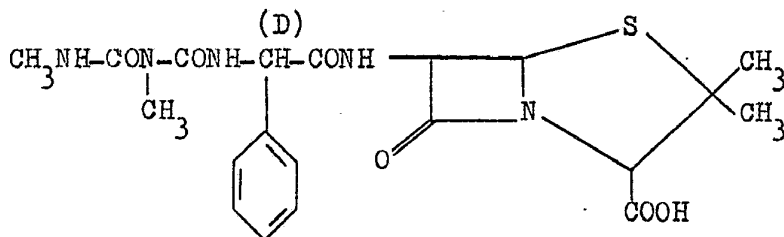


D-α-(3-metilaminocarbonil-3-metil-ureido)-β-(1,4-ciclohexa-

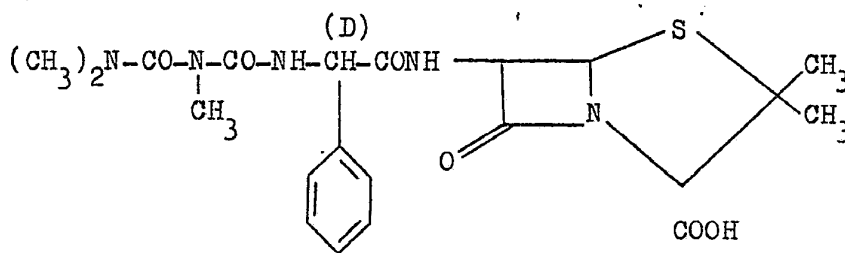


421006

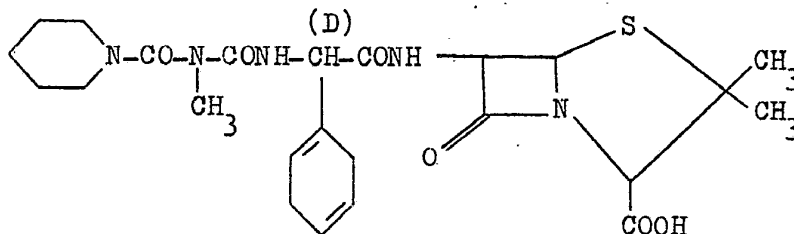
dien-1-il)-metilpenicilina:



D- α -(3-dimetilaminocarbonil-3-metil-ureido)- α -(1,4-ciclohexa
dien-1-il)-metilpenicilina:



D- α -[3-(piperidin-1-il-carbonil)-3-metil-ureido]- α -(1,4-ci-
clohexadien-1-il)-metilpenicilina:

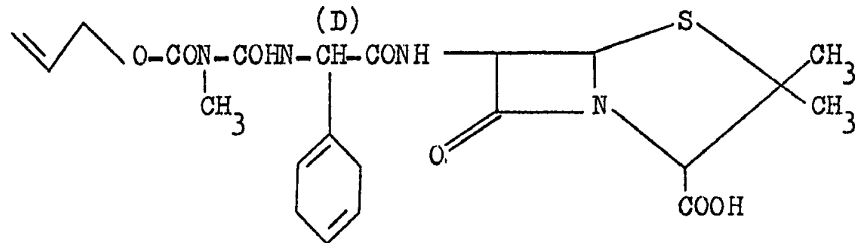


D- α -(aliloxicarbonil-3-metil-ureido)- α -(1,4-ciclohexadien-1-



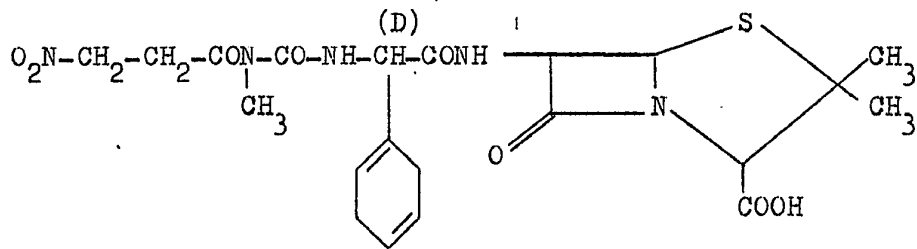
421006₂₃ -

il)-metilpenicilina:

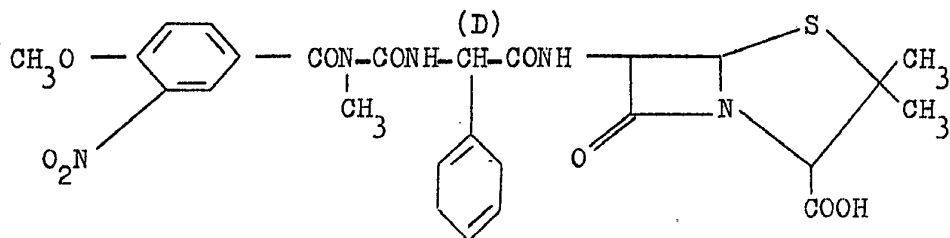


D- α -[3-(β -nitropropionil)-3-metil-ureido]- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina

5.



D- α -[3-(m-nitro-p-metoksi-benzoil)-3-metil-ureido]- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina:

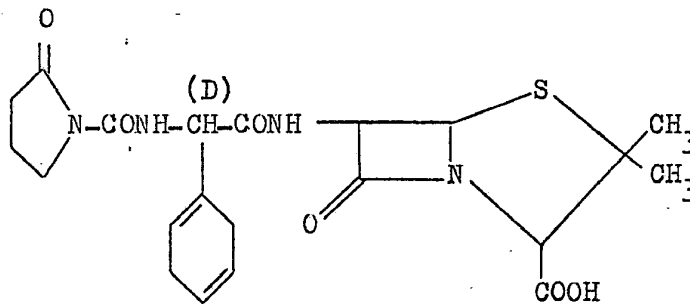


D- α -[2-oxopirrolidin-1-il]-carbonilamino]- α -(1,4-ciclohexa-

421006 - 24 -

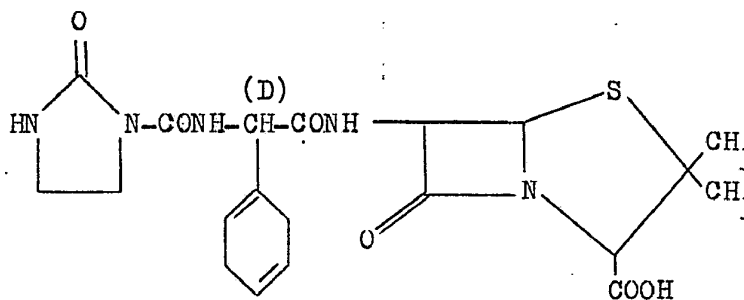


dien-1-il)-metilpenicilina:

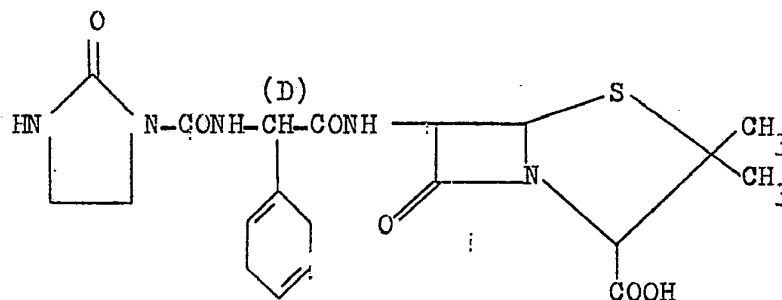


D- α -[2-oxo-imidazolin-1-il)-carbonilamino]- α -(1,4-ciclohexa-
dien-1-il)-metilpenicilina:

5.



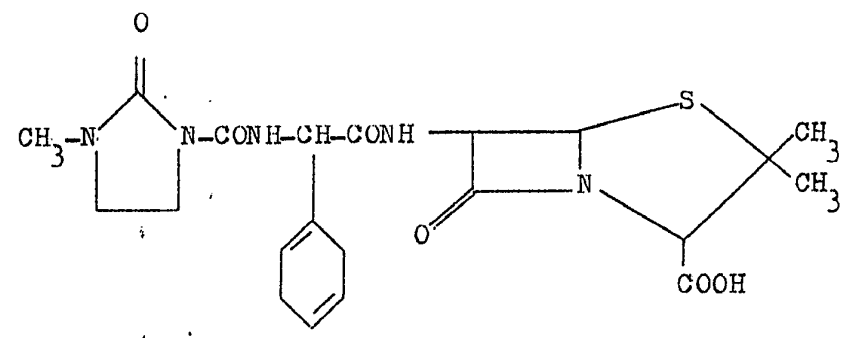
D- α -[(imidazolin-2-tion-1-il)-carbonilamino]- α -(1,4-ciclohe-
xadien-1-il)-metilpenicilina:



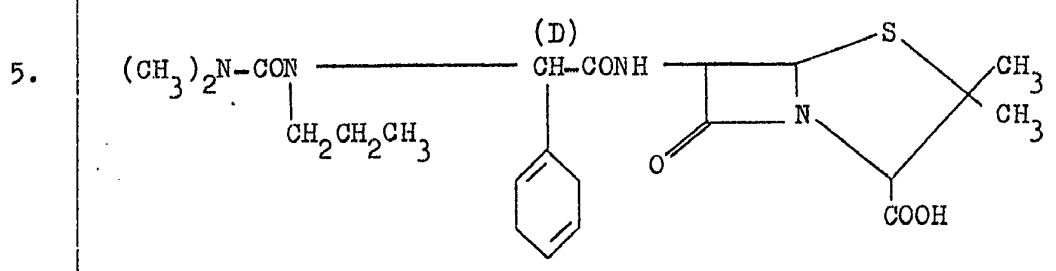


421006

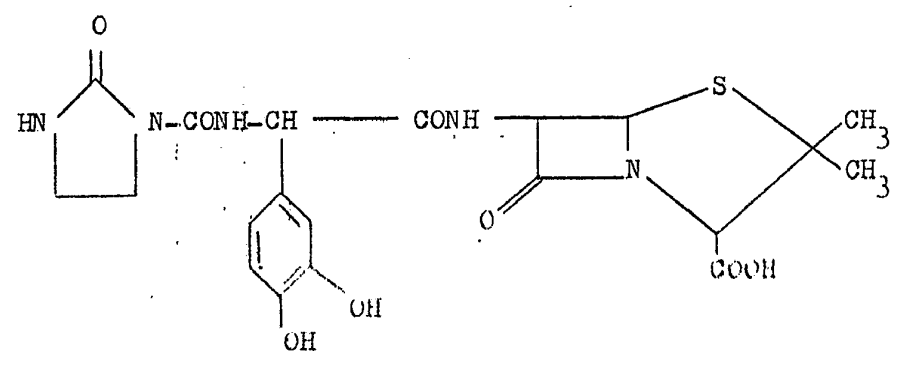
D- α -[(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina:



D- α -(3-dimetilaminocarbonil-3-n-propil-ureido)- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina:



α -(2-oxo-imidaxolidin-1-il-carbonilamino)-3,4-dihidroxi-bencil penicilina:



421006

- 26 -



Las nuevas sustancias activas muestran fuertes efectos antibacterianos. Pueden ser aplicadas en la medicina humana y veterinaria para tratar y prevenir a todas las enfermedades provocadas por bacterias que son inhibidas por las nuevas penicilinas a una correspondiente dosificación.

5.

Las nuevas sustancias activas pueden ser transformadas de la manera conocida en las formulaciones usuales y pueden ser aplicadas en la forma usual. Pueden ser formuladas y administradas solas o en combinación con una sustancia activa farmacéuticamente inofensiva según la metodología farmacéutica usual.

10.

Para la administración oral pueden ser dadas en forma de pastillas que pueden contener adicionalmente p. ej. almidón, lactosa, ciertos tipos de arcilla, etc., o en forma de cápsulas, gotas o granulados, solas o conjuntamente con los mismos o equivalentes aditamentos. Además, pueden ser administradas oralmente en forma de jugos o suspensiones que, para tales propósitos, pueden contener los usuales agentes correctores de sabor o colorantes.

15.

Además, las nuevas sustancias activas pueden ser administradas por aplicación parenteral. p. ej. intramuscular, subcutánea o intravenosa, eventualmente por infusión gota a gota. En el caso de la administración parenteral, esta procede de la mejor manera como solución estéril que puede contener todavía otros componentes de solución, tales como cloruro de sodio o glucosa, a fin de hacer isotónica la solución. Para preparar tales soluciones, convenientemente pueden emplearse las nuevas sustancias activas en forma de productos secos en ampollas. En la administración oral y parenteral es adecuada una dosis de 25.000 a 1.000.000 U/kg del peso de cuerpo por día.

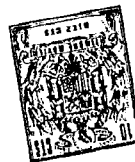
20.

25.

30.

421006

- 27 -



1 mol de penicilina corresponde, como es sabido, a 5, 9514, 10⁸ unidades (U). Se le puede dar como dosis única o como infusión gota a gota o bien distribuida como dosis parciales. Para un tratamiento local pueden prepararse y aplicarse las nuevas substancias activas con unguentos o polvos.

5. En la medicina veterinaria, las nuevas penicilinas pueden ser administradas con el forraje, mediante preparaciones o con el agua potable.

10. Las penicilinas según el invento tienen eficacia antibacteriana. Esto queda demostrado por el siguiente ensayo que fué realizado con la penicilina del Ejemplo 1:

15. La penicilina del Ejemplo 1 fué diluida con el caldo de cultivo de Müller-Hinton bajo adición de 0,1 % de glucosa hasta un contenido de 100 μ g/ml. En la solución de cultivo se encontraron cada vez 1×10^5 a 2×10^5 bacterias por mililitro. Los tubitos con esta preparación fueron sometidos a la incubación cada vez durante 24 horas y subsiguientemente se determinó el grado de enturbiamiento. La ausencia de enturbiamiento indica efecto. A la dosificación de 100 μ g/ml, los cultivos de las siguientes bacterias eran exentos de enturbiamien-

20. to: E. coli 14; E. coli 65; Proteus vulgaris 1017; Klebsiella K 10; Klebsiella 63; Salmonella sp.; Shigella sp. Enterobacter sp.; Serratia sp.; Proteus, indolnegativ, sp.;

25. Proteus, indolpositiv, sp.; Pasteurella pseudotuberculosis; Brucella sp.; Haemophilus influenzae; Bordetella brochiseptica; Bacteroides sp.; Staphylococcus aureus 133; Neisseria catarrhalis sp.; Diplococcus pneumoniae sp.; Streptococcus pyogenes W; Enterococcus sp.; Lactobacillus sp.; Corynebacterium diphtheriae gravis; Corynebacterium pyogenes M; Clostridium botulinum; Clostridium botulinum; Borrelia sp.; Pseudomo-

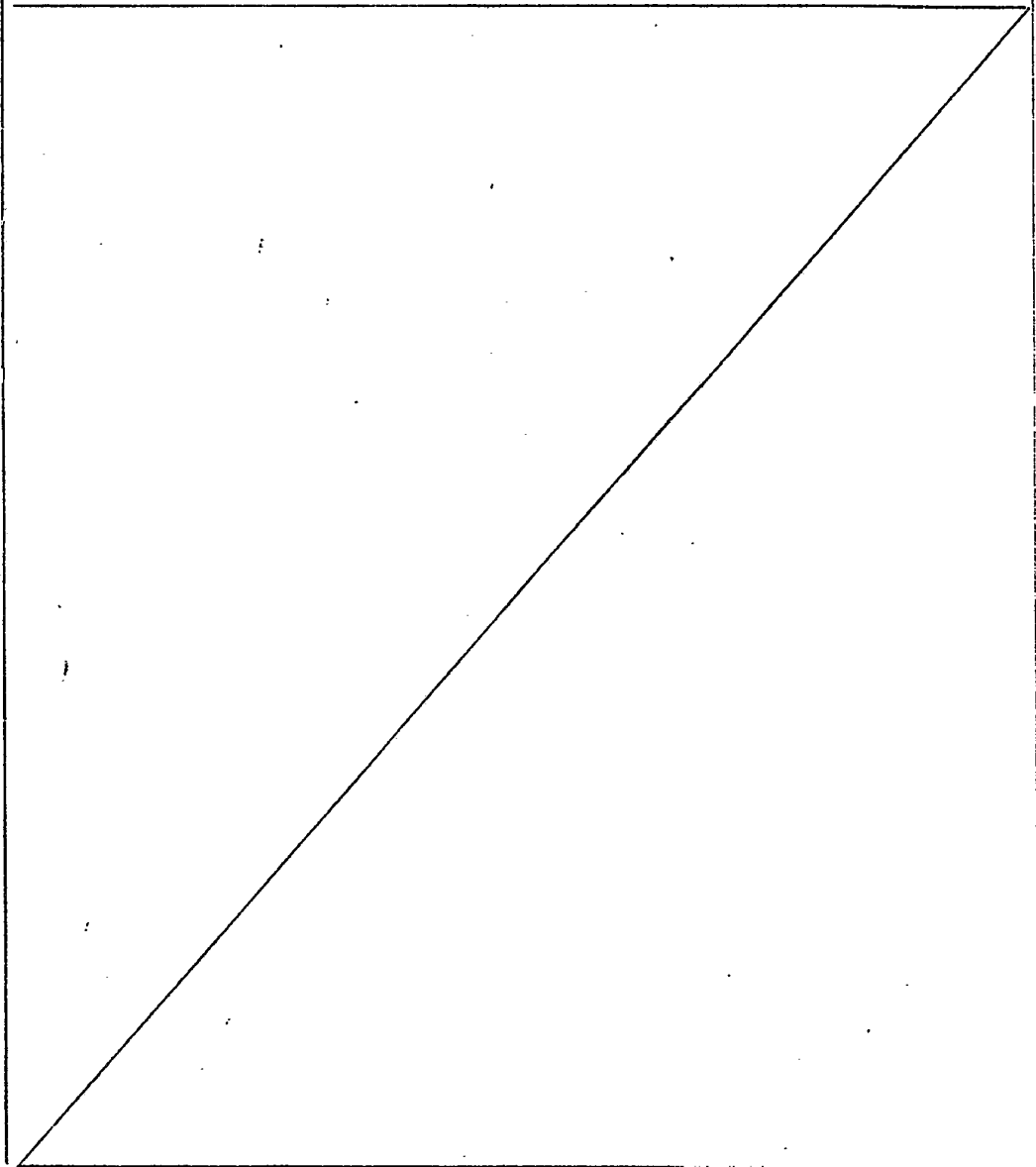
30.



421006 - 28 -

nas aeruginosa sp; Aeromonas Hydrophila sp.

De la siguiente Tabla 1 surge el efecto de una de las penicilinas según el invento contra un espectro amplio de bacterias en el ensayo con ratones blancos. Los ratones blancos de la raza CF_1 fueron infectados intraperitonealmente con la respectiva clase de bacterias indicada.





1421006

1421006

TABLA I

Ensayo con animales / ratones blancos

dosis en unidades de la penicilina del ejemplo 1 por Kg, subcutánea

% de animales sobrevivientes después de la infección

Germen	dosis en unidades de la penicilina del ejemplo 1 por Kg, subcutánea	% de animales sobrevivientes después de la infección						
		1er	2do.	3er	5to.	día	1er.	2do.
E. coli O 165	1 x 200.000	70	70	70	70	15	15	15
Klebsiella 63	2 x 150.000	100	70	20		15	15	
Staphylococcus aureus	1 x 10.000	100	80	80	80	50	40	
Pseudomonas aeruginosa W	4 x 150.000	50	30	30	30	15	10	
Pseudomonas aeruginosa F 41	4 x 150.000	80	30	30	30	15	10	

Terapia: Administración única: 30 minutos después de la infección

Dos administraciones: 30 y 90 minutos después de la infección

Cuatro administraciones: 30 minutos, 2, 4 y 6 horas después de la infección

421006

TABLA I

Ensayo con animales /ratones blancos

Germen	dosis en unidades de la penicilina del ejemplo 1 por kg, subcutánea	% de		
		1er	2do.	3er
E. coli C 165	1 x 200.000	70	70	70
Klebsiella 63	2 x 150.000	100	70	20
Staphylococcus aureus	1 x 10.000	100	80	80
Pseudomonas aeruginosa W	4 x 150.000	50	30	30
Pseudomonas aeruginosa F 41	4 x 150.000	80	30	30

Terapia: Administración única: 30 minutos después de la infección
Dos administraciones: 30 y 90 minutos después de la infección
Cuatro administraciones: 30 minutos, 2, 4 y 6 horas después de :



1421006

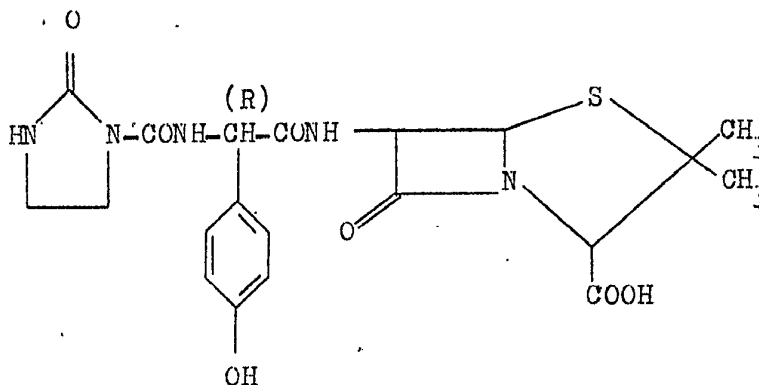
% de animales sobrevivientes después de la infección

3er	5to.	día	1er.	2do.	día
70	70		15	15	
20			15	15	
80	80		50	40	
30	30		15	10	
30	30		15	10	

cción
 infec ción
 despu és de la infección

1421006

- 30 -

EJEMPLO 1

- 2,0 partes en peso de trihidrato de D- α -amino-p-hidroxi-bencilpenicilina se disolvieron en 25 partes en volumen de tetrahidrofurano acuoso al 80% por adición de trietilamina hasta un valor pH de 8,5. Bajo agitación se agregaron en porciones 0,7 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-imidazolidina y se mantuvo el valor pH a 7 - 8 por adición de trietilamina. Después de una agitación ulterior hasta quedarse constante el valor pH, se agregaron 20 partes en volumen de agua, se eliminó el tetrahidrofurano en el evaporador giratorio, se extrajo la solución acuosa una vez con éster acético, se vertió encima nuevo éster acético y se acidificó, bajo enfriamiento con hielo, mediante ácido clorhídrico hasta un valor pH de 1,5, formándose la penicilina en su mayor parte como ácido libre cristalino difícilmente soluble en agua y éster acético que se recogió por succión y se lavó con agua. De la fase acuosa se separó la solución de éster acético que quedó en la lejía madre, se la lavó con un poco de agua, se secó con $MgSO_4$ se mezcló con 2,0 partes en volumen de una solución 1-molar de 2-etilhexanoato de sodio en éter conteniendo metanol, se concentró por evaporación en vacío hasta casi la sequedad, se di-

1421006

- 31 -



5. solvió en un poco de metanol y se virtió la solución en 10 veces su cantidad de éter helado que contenía 10 % de metanol. Se recogió por succión, se extrajo con éter conteniendo metanol y luego con éter puro y se secó sobre P_2O_5 y virutas de parafina en el secadero de vacío.

Rendimiento: 0,3 partes en volumen = 12,5 %.

10. El ácido penicilínico recogido por succión se disolvió en 10 partes en volumen de dimetilacetamida, en la solución se distribuyeron 4 partes en volumen de una solución de etilhexanoato de sodio y se introdujo en la mezcla bajo agitación éter helado (70 partes en volumen). Se recogió por succión precipitado formado y se lo extrajo por lavado con éter conteniendo metanol y luego con éter puro y se lo secó en el secadero sobre P_2O_5 y virutas de parafina.

15. Rendimiento: 1,9 partes en peso = 80 % de la sal sódica de $D-\alpha-(2\text{-oxo-imidazolidin-1-il})\text{-carbonilamino-}p\text{-hidroxi-bencilpenicilina}$.

20. Las dos fracciones así obtenidas de la sal sódica de penicilina eran idénticas según los espectros IR (infrarrojos).

Contenido de β -lactama: 88 y 90 % (en contenido surgía de los espectros IR y RMN (resonancia magnética nuclear).

Bandas IR a 3280, 1765, 1722, 1660, 1605, 1538, 1330 y 1284 cm^{-1} (en Nujol).

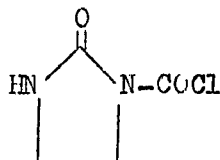
25. Señales RMN a $\tau = 2,7$ (2H), 3,2 (2H), 4,5 (2H), 4,55 (1H), 5,8 (1H), 5,9-6,35 (2H), 6,4-6,8 (2H), 8,4 (3H) y 8,5 ppm (3H).

1-clorocarbonil-2-oxo-imidazolidina:



421006

- 32 -



- En la solución intensivamente agitada de 3,5 partes en peso de imidazolidona (2) (preparada según Fisher y Koch, Ann, 232, página 224 (1886) en 50 partes en volumen de tetrahidrofurano absoluto, se instilaron 4 partes en peso de fosgeno en 10 partes en volumen de tetrahidrofurano absoluto dentro de 15 minutos. Subsiguientemente se agitó a 10°C durante 3 horas y luego se hizo pasar por la mezcla de reacción una corriente de aire seco para eliminar por sopladura el ácido clorhídrico formado y restos de fosgeno. Ahora se concentró en el evaporador giratorio en vacío hasta la sequedad y se secó el residuo sólido mediante ácido sulfúrico concentrado y a aproximadamente 12 mm Hg.

10. Rendimiento: 93 %. P.f. = 150°C después de la recristalización en acetona/pentano.

Calculado: C 32,3 H 3,4 N 18,8 Cl 23,9

Encontrado: C 32,3 H(4,5) N 18,7 Cl 23,9

Señales RMN a $\tau = 5,7 - 6,1$ (2H) y $6,3$ a $6,7$ (2H),

(Acetona- d_6 como disolvente) sistema A_2B_2 simétrico.

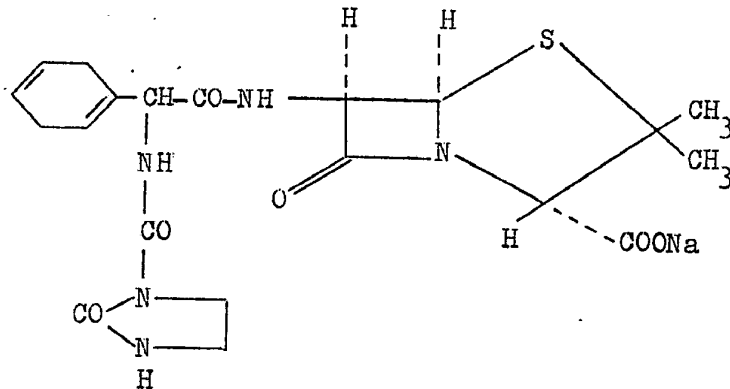
20. Bandas IR a 3230, 1790, 1700, 1270 y 1150 cm^{-1} .

EJEMPLO 2



421006

- 33 -



- 2,0 partes en peso de D- α -amino- α -(1,4-ciclohexa
dien-1-il)-metil-penicilina (epicilina) se suspendieron en 45
partes en volumen de tetrahidrofurano acuoso al 80 %. Enton-
ces bajo agitación se introdujeron 1,4 partes en peso de cloru
ro de imidazolin-2-on-1-carbonilo, manteniéndose el valor pH
5. mediante trietilamina a 7,5 - 8,0. Subsiguientemente se agitó
hasta que, para el mantenimiento del pH 7,5 - 8,0, ya no hacía
falta agregar trietilamina. Después de la dilución con unas
10. 80 partes en volumen de agua, se eliminó el tetrahidrofurano
en el evaporador giratorio; sobre la solución acuosa que quedó
se virvió una capa de éster etílico de ácido acético y bajo
agitación se la acidificó con ácido clorhídrico 2-normal hasta
el valor pH de 1,5, separándose la cantidad principal de la pe
15. nicilina formada como precipitado cristalino.

Rendimiento: 1,2 partes en peso = 43 % de la teoría de la sal
sódica de D- α -(imidazolin-2-on-1-il-carbonil-amino)- α -(1,4-
ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina.

Contenido de β -lactama: 80 %.

20.	Calculado:	C 49,5	H 5,0	N 14,4	S 6,6
	Encontrado:	C 49,9	H 5,9	N 14,2	S 6,6

421006-34-



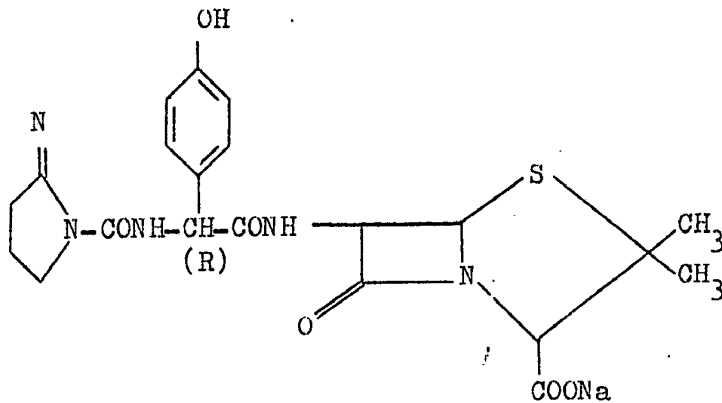
Bandas IR en el margen de carbonilo a: 1785, 1730, 1680 y 1635 cm^{-1} (Nujol)

Para la transformación de la penicilina en la sal

sódica, se la disolvió en metanol o dimetilacetamida en forma más concentrada posible, se agregó la cantidad calculada de una solución etérea de 2-etilhexanoato de sodio que contiene unos pocos porcientos de metanol, y entonces se introduce la mezcla bajo agitación en aproximadamente 6 veces la cantidad de éter. Se recogió por succión la sal sódica precipitada, se la lavó primeramente con éter conteniendo metanol y luego con éter y se la secó.

Señales RMN a τ : 4,1 (1H), 4,2-4,5 (4H), 5,0 (1H), 5,7 (1H), 5,9-6,7 (4H), 7,3 (4H) y 8,2-8,6 ppm (6H).

EJEMPLO 3



Mediante la reacción de 1,75 partes en peso de trihidrato de D- α -amino-p-hidroxi-bencilpenicilina con 0,74 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-pirrolidina, en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtuvo la sal sódica de la D- α -[(2-oxo-pirrolidin-1-il)-carbonilamino-p-hidroxibencilpenicili

421006

- 35 -



na con un rendimiento al 91 %.

Contenido de β -lactama: 91 % (el contenido fué determinado en base a los espectros IR y RMN).

Bandas IR a 3300, 1772, 1716, 1669, 1610, 1532 y 1270 cm^{-1} (en Nujol),

Señales RMN a $\tau = 2,7$ (2H), 3,15 (2H), 4,50 (1H), 4,53 (2H), (en CD_3OD) 5,8 (1H), 6,2 (2H), 7,4 (2H), 7,95 (2H), 8,4 (3H) y 8,47 ppm (3H).

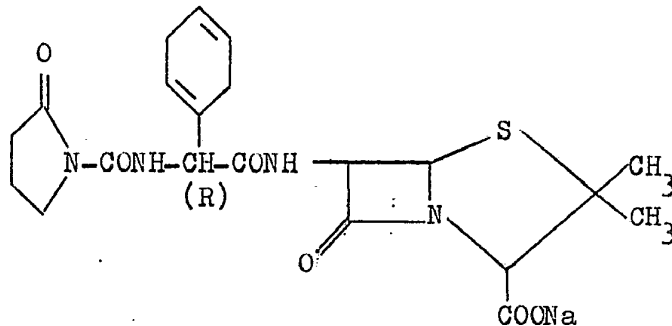
Concentración mínima de inhibición en el ensayo de diluciones en serie en tubitos contra: E. Coli 14: 4-8 U/ml.

Pseudomonas aeruginosa Walter: 8-16 U/ml

Pseudomonas aeruginosa F41 : 32-64 U/ml

Klebsiella 63 : 32-64 U/ml.

EJEMPLO 4



Mediante la reacción de 1,25 partes en peso de D- α -amino- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina con 0,6, partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-pirrolidina, en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtuvo la sal sódica de la D- α -2-oxo-pirrolidin-1-il)-carbonilamino- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-me-

421006

- 36 -



til-penicilina con un rendimiento al 71 %.

Contenido de β -lactama: 87 % (el contenido fue determinado a base de los espectros IR y RMN).

Bandas IR a 3304, 1773, 1713, 1665, 1610, 1530, 1327, 1268 y 1232 cm^{-1} (en Nujol).

5.

Señales RMN a τ = 4,1 (1H), 4,3 (2H), 4,5 (2H), 5,0 (1H), 5,8 (en CD_3OD) (1H), 6,2 (2H), 7,1-7,6 (6H), 7,7-8,2 (2H) 8,35 (3H) y 8,45 ppm (3H).

Concentración mínima de inhibición contra:

10.

E. Coli 14: 8-16 U/ml

Pseudomonas aeruginosa Walter: 32-64 U/ml

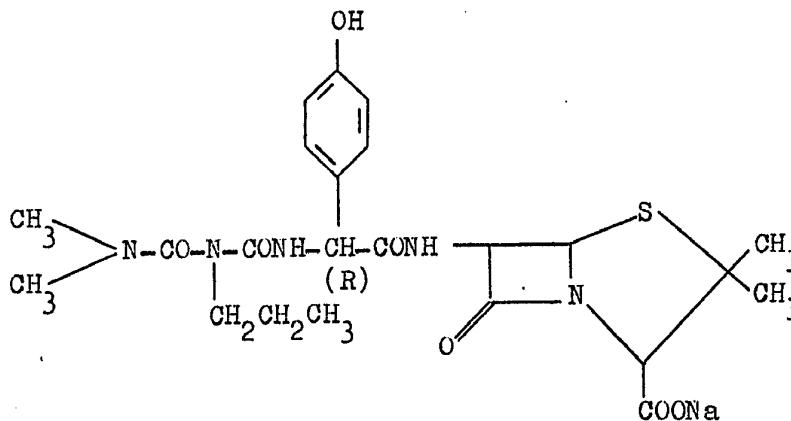
Pseudomonas aeruginosa F 41: 32-64 U/ml

Klebsiella K 10: 32-64 U/ml

Klebsiella 63 : 32-64 U/ml.

15.

EJEMPLO 5



Mediante la reacción de 1,75 partes en peso de trihidrato de D- α -amino-p-hidroxi-bencilpenicilina con 0,96 partes en peso de N-clorocarbonil-N-n-propil-N'-dimetil-úrea, en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtuvo la sal sódica de

20.

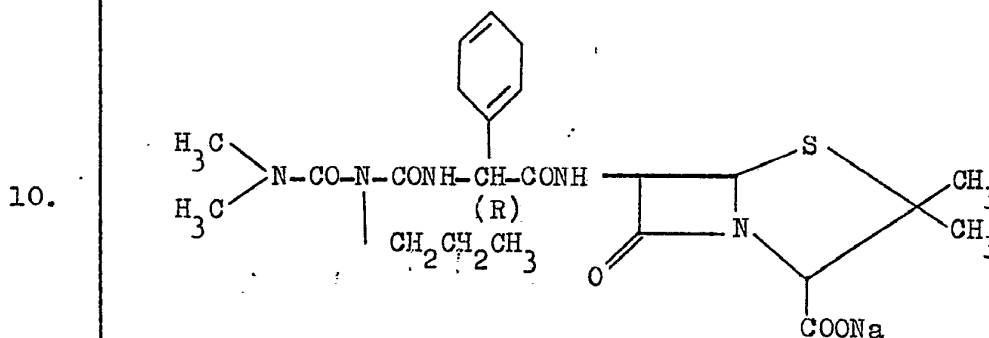


la D- α -[3-(dimetil-aminocarbonil)-3-(n-propil)-ureido]-p-hidroxibencilpenicilina con un rendimiento al 86 %.

Contenido de β -lactama: 91 % (el contenido fué determinado a base de los espectros IR y RMN)

5. Bandas IR a 3260, 1760, 1635, 1500, 1240 y 1126 cm^{-1} (en Nujol)
 Señales RMN a τ = 2,7 (2H), 3,17 (2H), 4,48 (2H), 4,55 (1H),
 (en CD_3OD) 5,8 (1H), 6,5 (2H), 7,03 (6H), 8,2-8,7 (2H)
 8,4 (3H), 8,47 (3H), y 9,06 ppm (3H).

EJEMPLO 6



Mediante la reacción de 1,25 partes en peso de D- α -amino- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina con 0,77 partes en peso de N-clorocarbonil-N-n-propil-N'-dimetilúrea, en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtuvo la sal sódica de la D- α -[3-dimetilaminocarbonil)-3-(n-propil)-ureido]- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina con un rendimiento al 76 %.

Contenido de β -lactama: 90 % (el contenido fué determinado a base de los espectros IR y RMN).

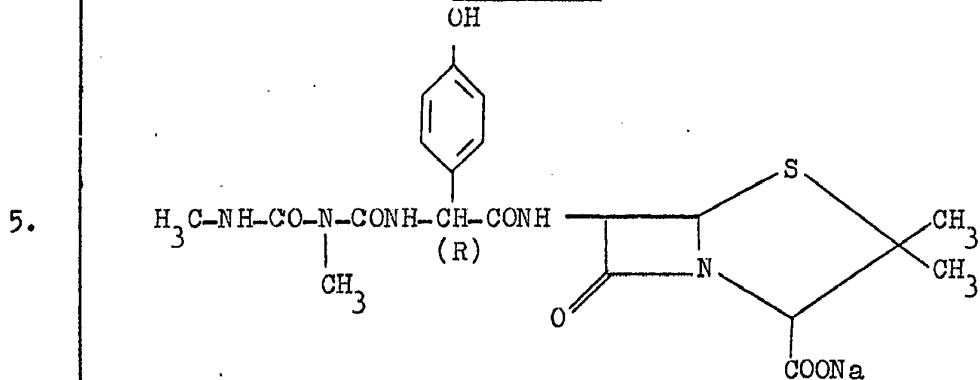
20. Bandas IR a 1762, 1680-1570, 1204, 1125 y 963 cm^{-1} (en Nujol).
 Señales RMN a τ = 4,1 (1H), 4,25 (2H), 4,45 (2H), 5,05 (1H),



421006-38 -

(en CD₃OD) 5,74 (1H), 6,45 (2H), 7,0 (6H), 7,25 (4H),
8,2-8,8 (2H), 8,33 (3H), 8,4 (3H) y 9,03 ppm
(3H).

EJEMPLO 7



Mediante la reacción de 1,75 partes en peso de trihidrato de D- α -amino-p-hidroxi-bencilpenicilina con 0,75 partes en peso de N-clorocarbonil-N,N'-dimetil-úrea, en la forma descripta en el Ejemplo 1, se obtuvo la sal sódica de la D- α - β -(metilaminocarbonyl)-3-(metil)-ureido-p-hidroxi-bencilpenicilina con un rendimiento al 82 %.

Contenido de β -lactama: 90 % (el contenido fué determinado a base de los espectros IR y RMN).

Bandas IR a 3240, 1755, 1672, 1605, 1500 y 1310 cm⁻¹ (en Nujol)

15. Señales RMN a τ = 2,75 (2H), 3,2 (2H), 4,55 (2H), 4,65 (1H),
en CD₃OD 5,85 (1H), 6,85 (3H), 7,25 (3H), 8,4 (3H) y
8,5 ppm (3H).

Concentración mínima de inhibición contra:

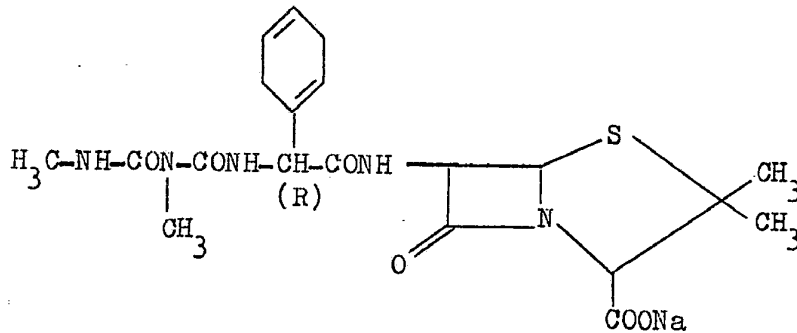
E. Coli 14: 4-8 U/ml

20. E. Coli C 165: 8-16 U/ml

Pseudomonas aeruginosa F 41: 36-64 U/ml.

1421006

- 39 -

EJEMPLO 8

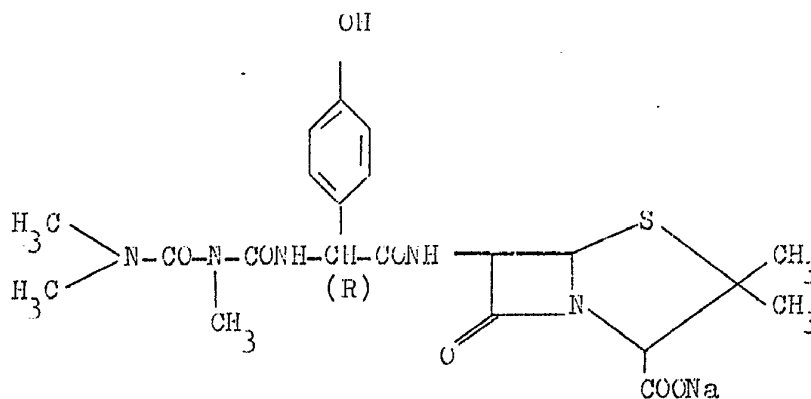
- Mediante la reacción de 1,25 partes en peso de D- α -amino- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina con 0,56 partes en peso de N-clorocarbonil-N,N'-dimetil-úrea, en la forma descrita en el ejemplo 1, se obtuvo la sal sódica de la D- α -[3-(metilaminocarbonil)-3-(metil)-ureido]- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina con un rendimiento al 85 %.
- Contenido de β -lactama: 87 % (el contenido fué determinado a base de los espectros IR y RMN).
- Bandas IR a 3260, 1760, 1675, 1604, 1500 y 1310 cm^{-1} (en Nujol)
- Señales RMN a τ = 4,1 (1H), 4,3 (2H), 4,5 (2H), 5,1 (1H), 5,8 (1H), 6,8 (3H), 7,2 (3H), 7,3 (4H), 8,35 (3H) y 8,43 ppm (3H).
15. Concentración mínima de inhibición contra:
- | | | |
|----------------|---|-----------|
| E. Coli 14 | : | 8-16 U/ml |
| E. Coli C 165: | | 8-16 U/ml |

EJEMPLO 9



1421006

- 40 -



Mediante la reacción de 1,75 partes en peso de trihidrato de D- α -amino-p-hidroxi-bencilpenicilina con 0,85 partes en peso N-clorocarbonil-N-metil-N'-dimetil-úrea, en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtuvo la sal sódica de la D- α -[3-dimetilaminocarbonil]-3-(metil)-ureido]-p-hidroxi-bencilpenicilina con un rendimiento al 91 %.

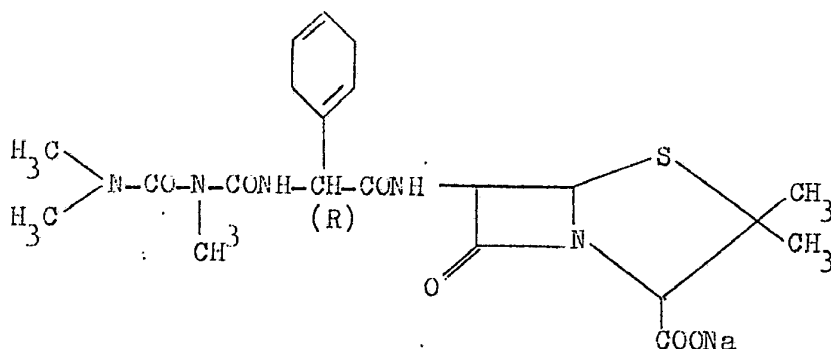
Contenido de β -lactama: 87 % (el contenido fué determinado a base de los espectros IR y RMN).

10. Bandas IR a 3260, 1760, 1670-1590, 1315, 1270-1230 y 1125 cm^{-1} (en Nujol).

Señales RMN a τ = 2,7 (2H), 3,2 (2H), 4,5 (1H), 4,54 (2H), 5,8 (en CD_3OD) (1H), 6,92 (3H), 7,06 (6H), 8,4 (3H) y 8,46 ppm (3H).

15.

EJEMPLO 10

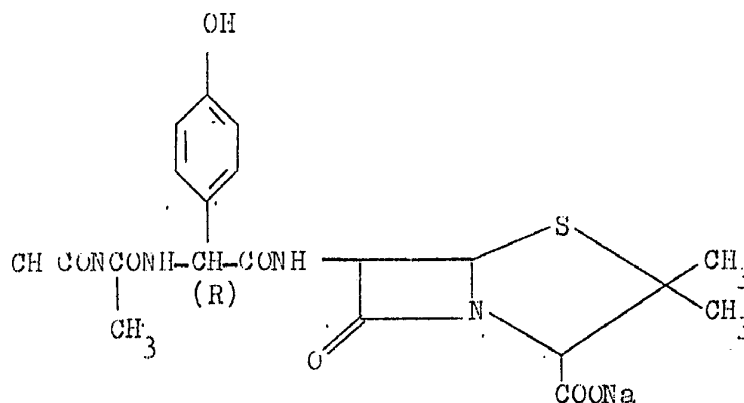


- Mediante la reacción de 1,25 partes en peso de D- α -amino- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina con 0,61 partes en peso de N-clorocarbonil-N-metil-N'-dimetilúrea, en la forma descrita en el ejemplo 1, se obtuvo la sal sódica de la D- α -[3-(dimetilaminocarbonyl)-3-(metil)ureido]- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina con un rendimiento al 85 %.
- Contenido de β -lactama: 90 % (el contenido fué determinado a base de los espectros IR y RMN).
- Bandas IR a 3300, 1775, 1690-1610, 1530, 1320 y 1140 cm^{-1} (en Nujol).
- Señales RMN a τ = 4,1 (1H), 4,2 (2H), 4,45 (2H), 5,05 (1H), 5,8 (1H), 6,9 (3H), 7,02 (6H), 7,3 (4H), 8,36 (3H) y 8,43 ppm (3H).

EJEMPLO 11

421006

- 42. -



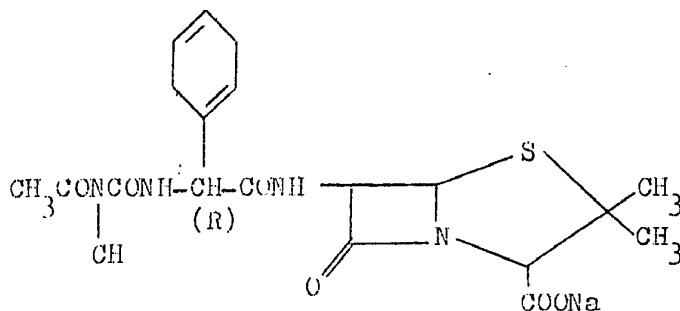
5. Mediante la reacción de 1,75 partes en peso de trihidrato de D- α -amino-p-hidroxi-bencilpenicilina con 0,82 partes en peso de cloruro de ácido N-acetil-N-metil-carbámico, en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtuvo la sal sódica de la D- α -(3-acetil-3-metil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina con un rendimiento al 71 %.

Contenido de β -lactáma: 84 % (el contenido fué determinado a base de los espectros IR y RMN).

10. Bandas IR a 3220, 1758, 1678, 1602, 1508, 1306, 1235 cm^{-1} (en NaJol).

Señales RMN a τ = 2,73 (2H), 3,2 (2H), 4,55 (3H), 5,8 (1H), (en CD_3OD) 6,75 (3H), 7,7 (3H), 8,42 (3H) y 8,49 ppm (3H).

15.

EJEMPLO 12

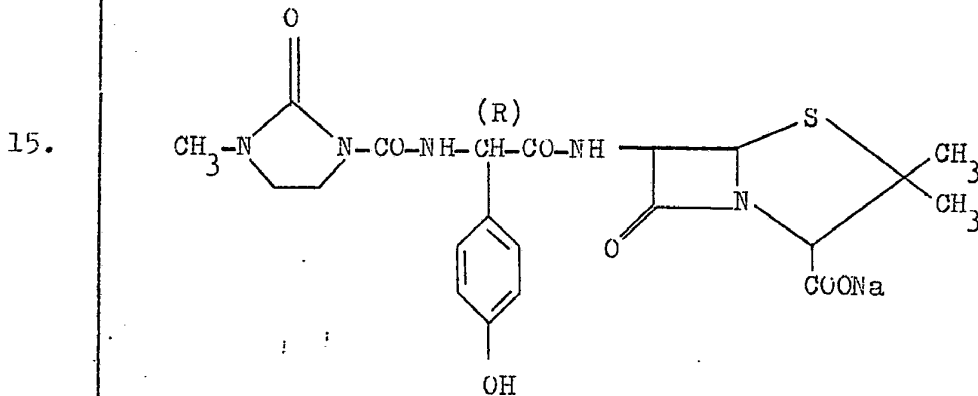
421006

- 43 -



- Mediante la reacción de 1,25 partes en peso de D- α -amino- α -amino- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina con 0,6 partes en peso de cloruro de ácido N-acetil-N-metil-carbámico, en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtuvo la
5. sal sódica de la D- α -(3-acetil-3-metil-ureido)- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina con un rendimiento al 84 %.
- Contenido de β -lactama: 90 % (el contenido fué determinado a base de los espectros IR y RMN).
10. Bandas IR a 3220, 1760, 1680, 1603, 1508 y 1322 cm^{-1} (en Nu-jol).
- Señales RMN a $\tau = 4,07$ (1H), 4,27 (2H), 4,47 (2H), 5,0 (1H), (en CD_3OD) 5,8 (1H), 6,7 (3H), 7,3 (4H), 7,65 (3H), 8,35 (3H) y 8,42 ppm (3H).

EJEMPLO 13



- Esta penicilina fué preparada, en la forma descrita en el Ejemplo 2, a partir de 2,0 partes en peso de trihidrato de D- α -amino-p-hidroxi-bencilpenicilina y de 0,8 partes en peso de cloruro de 3-metil-imidazolidin-2-on-1-carbonilo.
20. Rendimiento: 2,1 partes en peso de la sal sódica de la D- α -

1421006

- 44 -



(3-metil-imidazolidin-2-on-1-il-carbonil-amino)-p-hidroxi-bencilpenicilina.

Contenido de β -lactama: 90%.

Señales RMN a τ = 2,6-3,2 (4H), 4,3-4,5 (3H), 5,8 (1H), 6,1-
5. metanol- d_4 6,6 (4H), 7,1 (3H) y 8,2-8,5 ppm (6H).

Calculado: (tomado en cuenta un 9,2 % de H_2O)

C 44,6 H 5,3 N 12,4 S 5,7

C 44,9 H 6,0 N 12,0 S 5,6

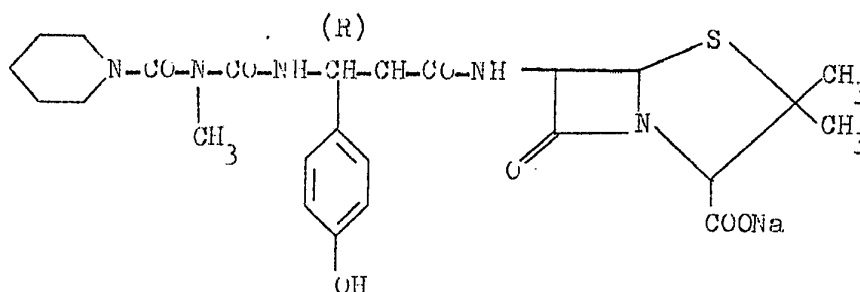
Eficacia contra Pseudomonas aerug. F 41: 8-16 U/ml

10. Eficacia contra Pseudomonas aerug. Walter: 8-16 U/ml

Eficacia contra E. Coli 14: 2-4 U/ml

Eficacia contra E. Coli C 165: 2-4 U/ml.

EJEMPLO 14



15. Esta penicilina fué preparada en la forma descrita en el Ejemplo 2, a partir de 1,5 partes en peso de trihidrato de D- α -amino-p-hidroxi-bencilpenicilina y de 0,81 partes en peso de cloruro de ácido N-(piperidin-1-il-carbonil-N-metil-carbámico).

20. Rendimiento: 1,6 partes en peso de la sal sódica de la D- α -(3-piperidin-1-il-carbonil-3-metil-ureido)-p-hidroxi-bencilpenicilina.

421006



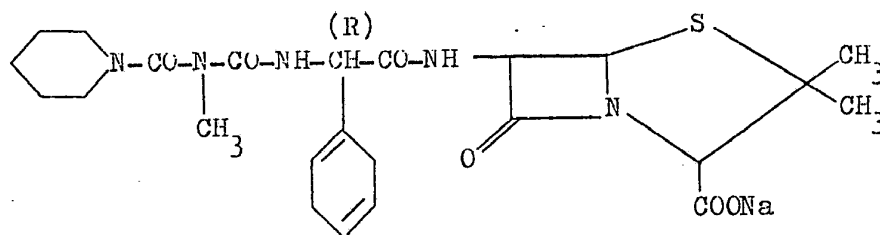
Contenido de β -lactama: 91 %.

Señales RMN a τ = 2,5-3,3 (4H), 4,4-4,6 (3H), 5,8 (1H), 6,4-
(metanol- d_4) 6,6 (4H), 6,9 (3H) y 8,2-8,5 ppm (6H).

Eficacia contra E. Coli 14: 8-16 U/ml

5.

EJEMPLO 15



Esta penicilina fué preparada, en la forma
descripta en el Ejemplo 2, a partir 1,5 partes en peso de D- α -
-amino- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metil-penicilina y de 0,96
partes en peso de cloruro de ácido N-(piperina-1-il-carbonil)-
N-metil-carbámico.

10.

Rendimiento: 1,7 partes en peso de la sal sódica de la D- α -
(3-piperidin-1-il-carbonil)-3-metil-ureido)- α -(1,4-ciclohexa-
dien-1-il)-metilpenicilina.

15.

Contenido de β -lactama: 84 %.

Señales RMN a τ = 4,1 (1H), 4,25 (2H), 4,45 (2H), 5,1 (1H),
(metanol- d_4) 5,8 (1H), 6,4-6,7 (4H), 6,9 (3H), 7,3 (4H) y
8,2-8,5 ppm (6H).

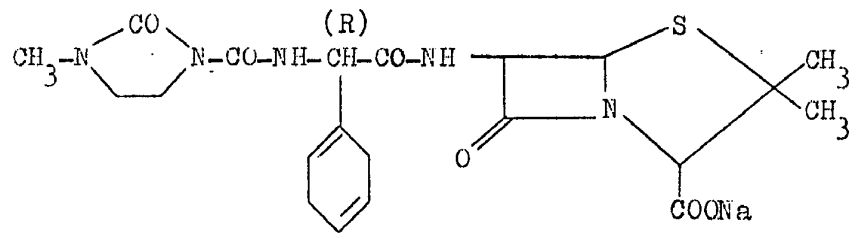
Eficacia contra E. Coli 14: 8 - 16 U/ml.

20.

EJEMPLO 16



421006



Esta penicilina fué preparada, en la forma descrita en el Ejemplo 2, a partir de 1,5 partes en peso de D- α -amino- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina y de 0,77 partes en peso de cloruro de 3-metil-imidazolidin-2-on-1-il-carbonilo.

5. Rendimiento: 1,7 partes en peso de la sal sódica de D- α -(3-metil-imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino)- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina.

10. Contenido de β -lactama: 77%.
Señales RMN a $\tau = 4,05$ (1H), 4,25 (2H), 4,45 (2H), 4,95 (1H), (metanol- d_4) 5,75 (1H), 5,9-6,6 (4H), 7,1 (3H), 7,15-7,35 (4H) y 8,2-8,5 ppm (6H).

Eficacia contra E. Coli 14: 4-8 U/ml.

15. Eficacia contra E. Coli C 165: 8 - 16 U/ml.

Eficacia contra Klebsiella K 10: 32-64 U/ml.

Eficacia contra Klebsiella 63: 32-64 U/ml.

N O T A

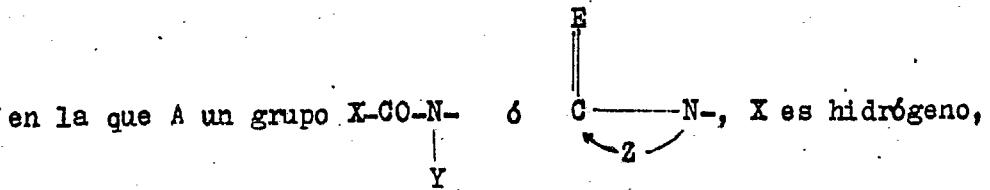
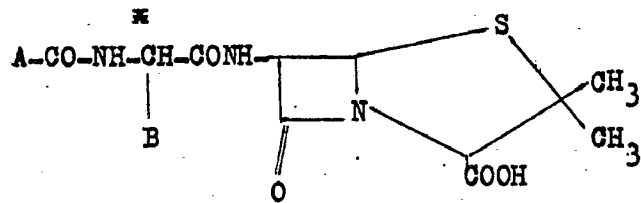
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento



421006

corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania, con el n°. P 22 58 973.7 de fecha 1 de Diciembre de 1.972, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE HIDROXI-BENCIL PENICILINAS SUSTITUIDAS" ; caracterizándose por lo siguiente:

1. Procedimiento para la producción de hidroxibencil penicilinas sustituidas de fórmula general I



alquilo con hasta 10 átomos de carbono, alquilo con hasta 6 átomos de carbono, estando un átomo de hidrógeno del grupo alquilo con hasta 6 átomos de carbono, estando un átomo de hidrógeno del grupo alquilo sustituido por un grupo nitro, amino, monoalquilo (inferior-amino, dialquilo (inferior)-amino o un grupo 1-piridinio; alqueno con hasta 10 átomos de carbono vinilo, cicloalquilo y cicloalqueno con hasta 10 átomos de carbono, arilvinilo, mono-, di- y trihalogenoalquilo inferior, monoalquil (inferior)-amino, dialquil (inferior)-amino, monoarilamino, aril-alquil-(inferior)-amino, alcoxi con hasta 8

5

10

15

20

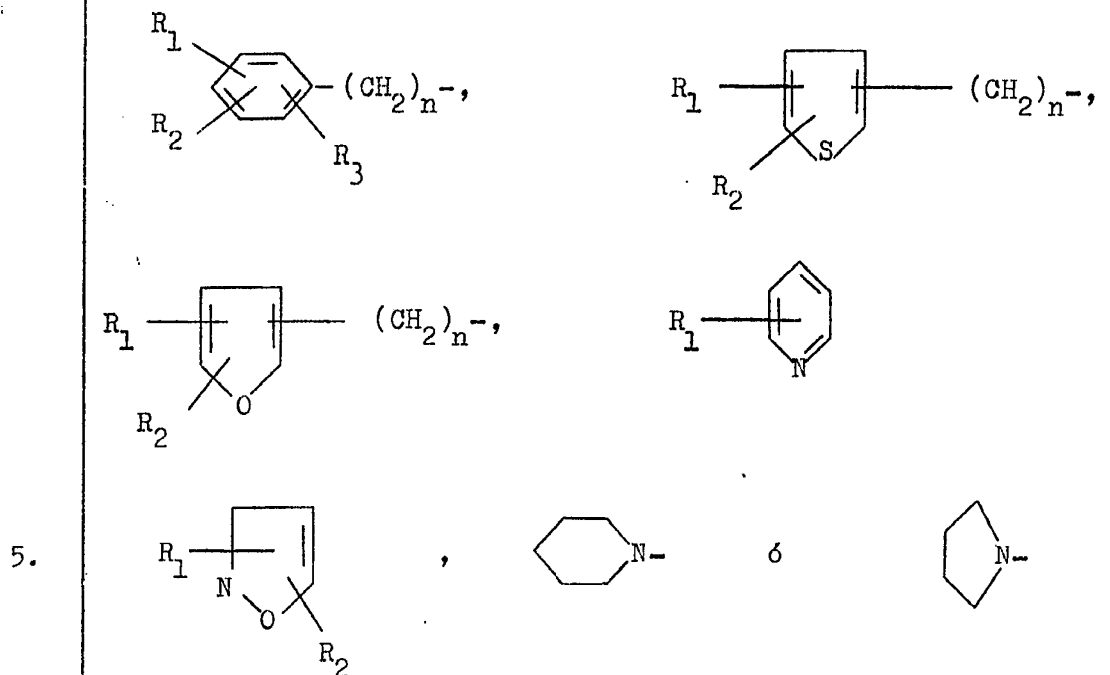
25

30





átomos de carbono, cicloalcoxi con hasta 7 átomos de carbono, aralcoxi con hasta 8 átomos de carbono, ariloxi,

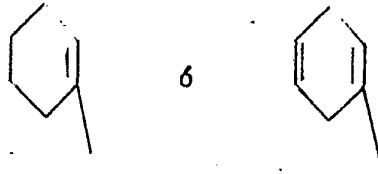


10. n es un número entero de cero hasta 2 inclusive y R_1 , R_2 y R_3 son cada uno hidrógeno, nitro, nitrilo, amino, dialquil (inferior)-amino, dialquil (inferior)-aminocarbonilo, alcanoi (inferior)-amino, alcoxi (inferior)-carbonilo, alcanoi (inferior)-alcoxi inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, sulfamilo, cloro, bromo, yodo, fluor o trifluormetilo, Y es alquilo con hasta 4 átomos de carbono, alqueno con hasta 4 átomos de carbono, vinilo, propenilo, cicloalquilo y cicloalqueno con hasta 6 átomos de carbono, mono-, di- y trihalogenoalquilo inferior, aralquilo con hasta 8 átomos de carbono o arilo, $\leftarrow Z \rightarrow$ es un grupo bivalente





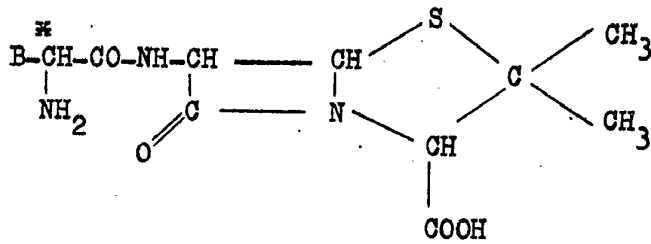
1421006



5

y las cuales, en cuanto al centro de quiralidad C, pueden presentarse en las dos posibles configuraciones R y S y como mezclas de las diastéromeras de ellas resultantes, así como sus sales atóxicas farmacéuticamente tolerables; caracterizado porque compuestos de la fórmula general II

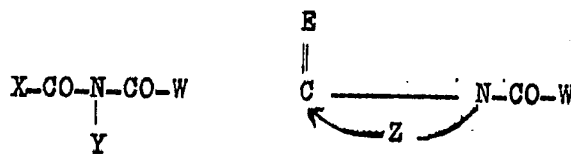
10



15

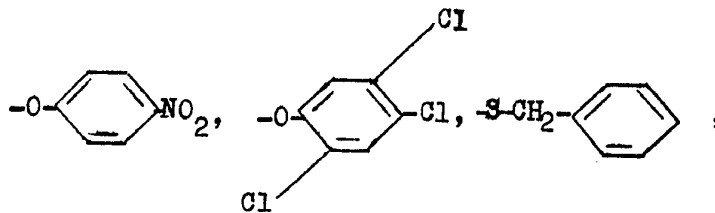
en la cual B y C tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general VI ó VII

20



en cuyas fórmulas X, Y, Z y E tienen los significados arriba indicados y W representa halógeno, ácido, un grupo

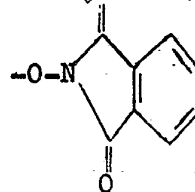
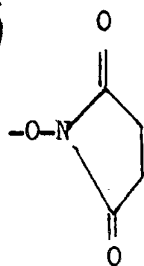
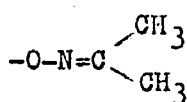
25



30



421006



-S-alkilo inferior, en disolventes anhidros o acuosos en presencia de una base a una temperatura del margen de aproximadamente - 20°C a + 50°C.

2. Procedimiento para la producción de hidroxibencil penicilinas sustituidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria conta de 51 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 16 ENE. 1976

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

L. GÓMEZ ACEROS Y MUDET

Firmados L. Gómez Aceros

