

431324'431324

PATENTE DE INVENCION

Le A 15 311-Sp.

Int. Cl.: COD: A61K

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PENICILINAS DE  
EFECTO QUIMICO-TERAPEUTICO ANTIMICROBIAL.-

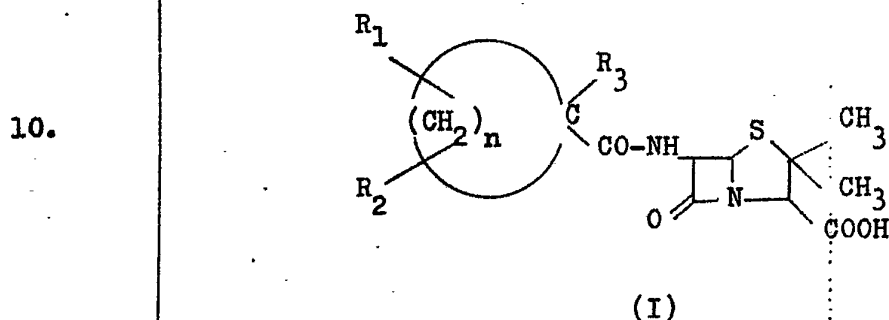
*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.-

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevas penicilinas con efecto químico-terapéutico antimicrobial.

Ya es sabido que determinados derivados del ácido 6-aminopenicilánico tienen buenas propiedades antimicro-  
5.

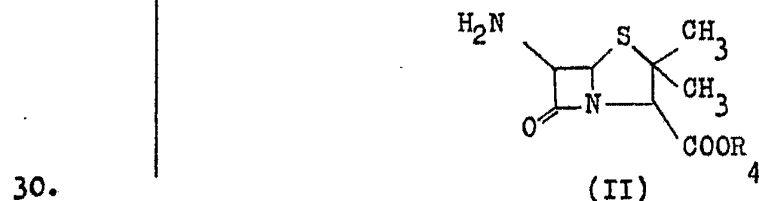
biales. Los compuestos en los cuales, por ejemplo, los ácidos carboxílicos alicíclicos halogeno-sustituidos estén condensados al ácido 6-aminopenicilánico (6-APS) aún no son conocidos.

5. Se ha descubierto que las nuevas penicilinas de fórmula I



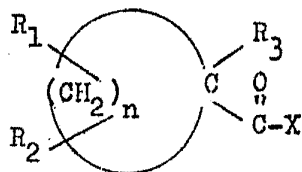
15. donde  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, fluor, cloro o bromo, donde en el caso de que  $R_2$  signifique hidrógeno  $R_1$  puede significar además ciano, hidroxí, azido, amino y nitro; y  $R_1$  y  $R_2$  enlazados a un átomo de carbono de anillo, juntos, pueden significar un átomo de oxígeno;  $R_3$  significa hidrógeno, metilo, ciano, cloro, carboxilo, metoxi o bromo; y  $n$  representa un número entero de 2 a 7; y sus sales no tóxicas farmacéuticamente compatibles, muestran propiedades fuertemente antimicrobiales.

25. Además, se ha descubierto que se obtienen las penicilinas de fórmula I, si ácido 6-aminopenicilánico (6-APS) y sus derivados de fórmula II



donde  $R_4$  significa hidrógeno, trietilamonio, trialquilsililo con 1 a 6 átomos de carbono en cada grupo alquilo, o un catión de metal alcalino, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula III

5.



(III)

10.

donde  $R_1$ ,  $R_2$ , y  $R_3$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados, X significa hidroxilo o un grupo reactivo, que se disocia en la acilación de grupos amino, en caso dado en presencia de una base y, en caso dado, se preparan las sales con bases no tóxicas farmacéuticamente compatibles.

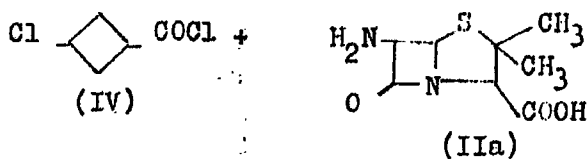
15.

Sorprendentemente muestran las penicilinas de la presente invención, contra determinados gérmenes, un efecto antibacterial considerablemente superior que los conocidos productos comerciales, tales como penicilina G, penicilina V o azidocilina, representando por lo tanto un enriquecimiento de la farmacia.

20.

Empleando cloruro del ácido 3-cloro-ciclobutan-carboxílico (IV) y ácido 6-aminopenicilánico (IIa) como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:

25.

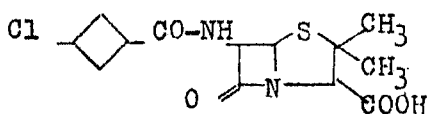


30.

(NaOH)



5.

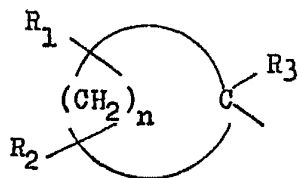


(V)

Se obtiene la sal sódica del ácido 6-(3-clorociclo-butylcarboxamido)-penicilánico (V).

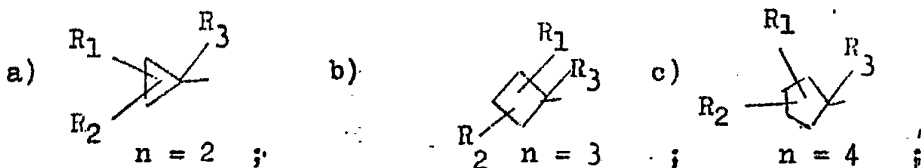
10.

En las fórmulas significa el elemento estructural

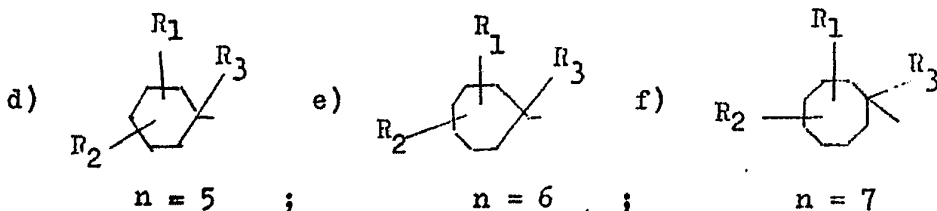


los restos siguientes:

15.



20.



25.

$R_1$  significa preferentemente hidrógeno, cloro y bromo, así como ciano (en el caso de que  $R_2$  signifique hidrógeno);  $R_2$  significa preferentemente hidrógeno, cloro o bromo.

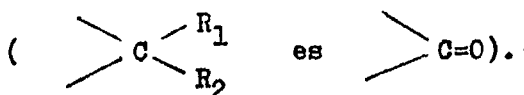
En el caso de que  $R_1$  y  $R_2$  sean, ambos, distintos a hidrógeno, representaran  $R_1$  y  $R_2$  preferentemente restos iguales, por ejemplo,  $R_1$  y  $R_2$  significan cloro o  $R_1$  y  $R_2$  significan bromo.

30.

Cuando  $R_1$  y  $R_2$ , enlazados conjuntamente a un átomo

de carbono de anillo representan un átomo de oxígeno, forman estos, junto con el átomo de carbono del anillo, un grupo carboxilo

5.



$R_3$  significa preferentemente hidrógeno, metilo, cloro, bromo o ciano.

10.

En el trialquilsililo  $R_4$  los grupos alquilo son iguales o diferentes, preferentemente iguales. Como ejemplos sean mencionados metilo, etilo y n-propilo, preferentemente metilo. Como catión alcalino  $R_4$  representa preferentemente el catión sodio o potasio.

$n$  representa preferentemente un número entero de 2 a 5.

15.

Como X está hidroxilo o, preferentemente un grupo activo que, en la acilación de aminas (especialmente del grupo amino de ácido 6-aminopenicilánico y sus derivados), se disocia junto con un átomo de hidrógeno del grupo amino. Aquí puede significar X todos los grupos que, por ejemplo, se emplean en la química de los péptidos. X puede significar, por ejemplo, el grupo azido, un grupo alcoxi, preferentemente con 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono, que puede estar sustituido por grupos activadores, tal como el grupo cianometoxi, un grupo  $-\text{C}-\text{COY}$ , donde Y puede significar un grupo alquilo (especialmente con 1 a 4 átomos de carbono), un grupo arilo (por ejemplo, fenilo) o un grupo alcoxi, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi). Con especial preferencia X significa un átomo de halógeno, especialmente cloro o bromo.

20.

25.

30.

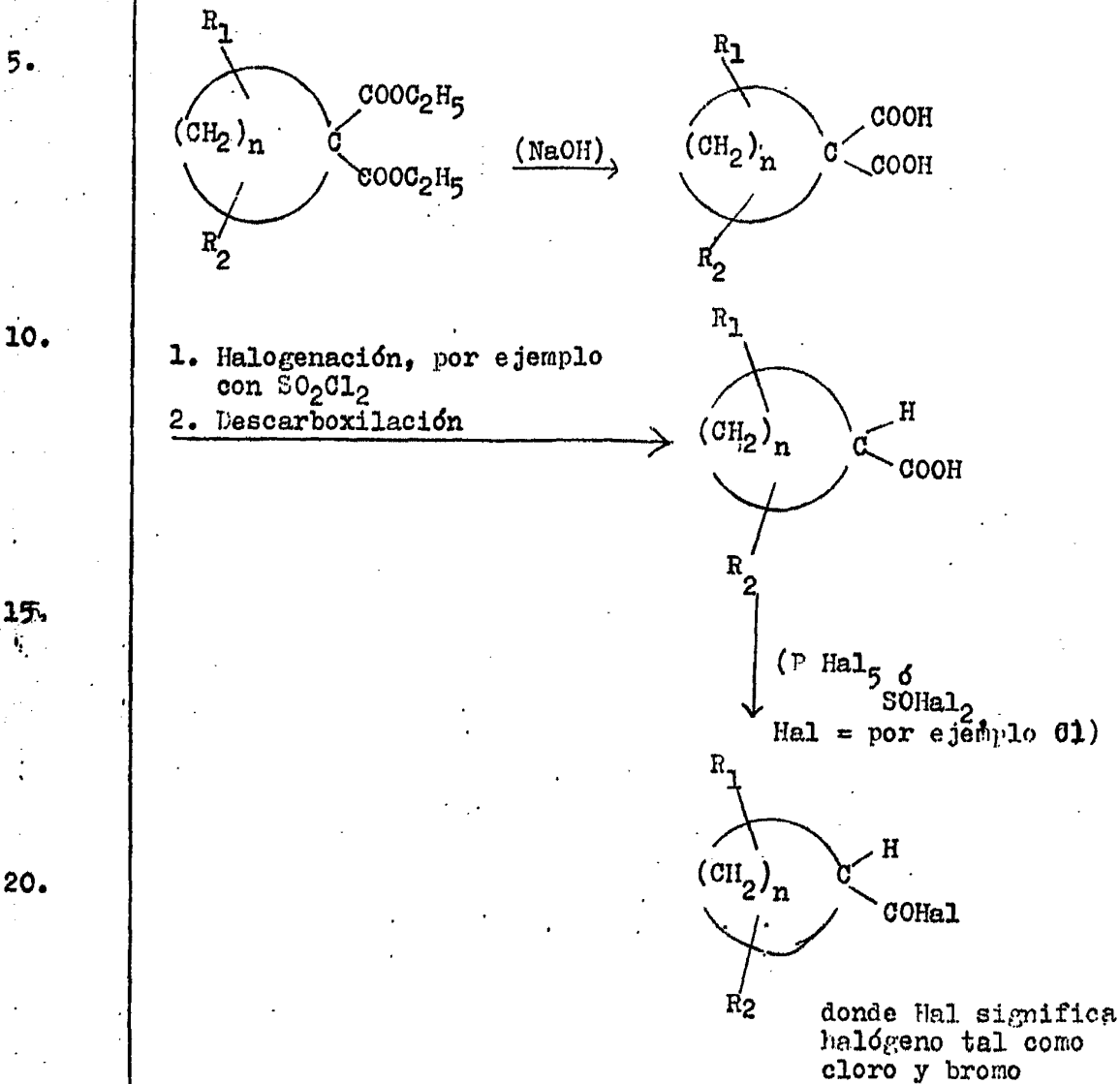
Como ejemplos de sales no tóxicas, farmacéuticamen-

- te compatibles de los compuestos de fórmula I sean mencionadas las sales del grupo carboxilo ácido que se forman con bases inorgánicas u orgánicas y amoniaco. Como bases inorgánicas sean mencionadas como ejemplo: hidróxidos alcalinos y alcalino-térreos, carbonatos e hidrogenocarbonatos, tales como hidróxido de sodio, potasio, magnesio y calcio, carbonato de sodio, potasio y calcio, hidrogenocarbonatos de sodio y potasio, así como hidróxido de aluminio. Como sales de los compuestos de fórmula I con bases inorgánicas sean mencionadas, por ejemplo, las sales del sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y amonio. Como aminas orgánicas entran en consideración para la formación de sal todas las aminas usuales en la química farmacéutica. Como ejemplo sean mencionadas: di- y trialquilo inferior-aminas, tales como trietilamina, etanolamina, procaina, dibencilamina, N,N'-dibenciletildiamina, N-bencil- $\beta$ -feniletildiamina, N-metil y N-etilmorfolina, l-efenamina, dehidroabietildiamina, N,N'-bisdehidroabietiletildiamina y N-alquilo inferior-piperidina.

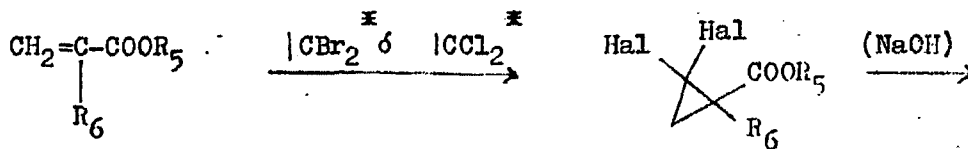
- Los compuestos utilizables según la presente invención de fórmula II ya son conocidos. Se obtienen de la penicilina G por procesos fermentativos o químicos, tal y como describen, por ejemplo, en la patente alemana DAS 111.1778 (27.7.1961), por Doyle, Nayler y Rolinson B.P. Spec. 870.396 (1961) y por F.R. Bathcelor et al. Nature (Lond.) 183, 257 (1959).

- Los compuestos utilizables según la presente invención de fórmula III ya son conocidos o se pueden obtener según métodos en general conocidos (véase Organic Syntheses Vo.. 5, pag. 73 - 75 (1971), A.J.Vogel, J.Chem.Soc. 1929, 1487-1494; H.C.H. Carpenter y W.H. Perkin, J. Chem. Soc. 75, 921-934 (1899), patente belga 777.705).

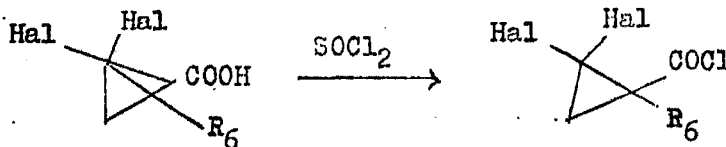
Los compuestos de fórmula III se pueden obtener así, por ejemplo, según el siguiente esquema de fórmulas (donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  tienen el significado arriba indicado):



25. Otros compuestos de fórmula III se pueden obtener, por ejemplo, según el siguiente esquema de fórmulas (donde Hal significa halógeno, por ejemplo, cloro y bromo,  $R_5$  significa metilo o etilo y  $R_6$  significa hidrógeno o metilo):



5.



Hal = halogenocarbonos.

Como ejemplo de los compuestos de fórmula III utilizables según la presente invención sean mencionados:

10.

- Cloruro de ácido 2,2-dicloro-1-metilo-ciclopropanocarboxílico
- Cloruro de ácido 2,2-dibromo-1-metilo-ciclopropanocarboxílico
- Cloruro de ácido 2,2-difluor-1-metilo-ciclopropanocarboxílico
- Bromuro de ácido 2,2-dicloro-1-metil-ciclopropanocarboxilo

15.

- Cloruro de ácido 2,2-dibromo-1-ciclopropanocarboxílico
- Cloruro de ácido 2,2-difluor-1-ciclopropanocarboxílico
- Bromuro de ácido 2,2-difluor-1-ciclopropanocarboxílico
- Cloruro de ácido 2-cian-1-ciclopropanocarboxilio
- Cloruro de ácido 2-cian-1-metil-ciclopropanocarboxílico

20.

- Cloruro de ácido 3-cloro-1-ciclobutancarboxílico
- Cloruro de ácido 3-bromo-1-ciclobutancarboxílico
- Cloruro de ácido 3-fluor-1-ciclobutancarboxílico
- Cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico
- Cloruro de ácido ciclobutancarboxílico

25.

- Cloruro de ácido ciclopentancarboxílico
- Cloruro de ácido ciclohexancarboxílico
- Cloruro de ácido 1-cianciclobutancarboxílico
- Cloruro de ácido 1-metilciclobutancarboxílico
- Cloruro de ácido 1-clorciclobutancarboxílico

30.

- Bromuro de ácido 1-clorciclobutancarboxílico

- Cloruro de ácido 4-cloro-1-ciclopentancarboxílico
- Cloruro de ácido 4-fluor-1-ciclopentancarboxílico
- Cloruro de ácido 4-bromo-1-ciclopentancarboxílico
5. Cloruro de ácido 3,4-dicloro-1-ciclopentancarboxílico
- Cloruro de ácido 3,4-dibromo-1-ciclopentancarboxílico
- Cloruro de ácido 3,4-difluor-1-ciclopentancarboxílico
- Cloruro de ácido ciclopentanon-2-carboxílico
- Cloruro de ácido ciclopentanon-2-cloro-carboxílico
10. Cloruro de ácido 4-cloro-1-ciclohexancarboxílico
- Cloruro de ácido 4-fluor-1-ciclohexancarboxílico
- Cloruro de ácido 4-bromo-1-ciclohexancarboxílico
- Cloruro de ácido 4,5-dicloro-1-ciclohexancarboxílico
- Cloruro de ácido 4,5-dibromo-1-ciclohexancarboxílico
- Cloruro de ácido 4,5-difluor-1-ciclohexancarboxílico
15. Cloruro de ácido 4,5-dimetil-1-ciclohexancarboxílico
- Cloruro de ácido 4-cloro-5-metil-1-ciclohexancarboxílico
- Cloruro de ácido 1-bromo-1-ciclobutancarboxílico
- Cloruro de ácido 1-bromo-1-ciclopentancarboxílico
- Cloruro de ácido 1-cloro-1-ciclohexancarboxílico
20. Cloruro de ácido 1-bromo-1-ciclohexancarboxílico
- Cloruro de ácido 2-bromo-1-ciclohexancarboxílico
- Cloruro de ácido 1-cloro-cicloheptancarboxílico

25. Los compuestos de fórmula III se pueden emplear en la síntesis de penicilina bien como mezcla de isómeros cis/trans o en las formas estereoselectivas puras (compuesto cis o trans). En todos los casos se forman sustancias de alta eficacia microbiológica.

30. Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos. Entre estos se encuentran las alquicetonas inferiores, por ejemplo, acetona, éteres, por ejemplo,

tetrahidrofurano (THF), dioxano, alquilnitrilos inferiores, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), sulfóxido dimetílico e hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro metilénico o también las mezclas de los disolventes mencionados entre sí y con agua.

5.

Como aceptor de ácido se pueden emplear todos los aceptores de ácido usuales. Entre estos se cuentan las bases inorgánicas y orgánicas, tales como hidróxidos alcalinos y alcalino-térreos, los carbonatos o hidrogenocarbonatos, por ejemplo, hidróxido sódico, potásico o cálcico, carbonato sódico, potásico o calcio, hidrogenocarbonato sódico o potásico, las aminas alifáticas inferiores, por ejemplo trietilamina o bases heterocíclicas, por ejemplo, N-metilmorfolina. Con ayuda de estas bases se mantiene el pH de la mezcla de reacción convenientemente en preferentemente un pH de 6,5 a 9,2.

10.

15.

Las temperaturas de reacción se pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre unos  $-20^{\circ}$  a  $+50^{\circ}\text{C}$ , preferentemente entre  $-15^{\circ}$  a  $+20^{\circ}\text{C}$ .

20.

La reacción se puede realizar a presión normal, pero también a presión más elevada. Por lo general se trabaja a presión normal.

25.

En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean los reactantes preferentemente en cantidades equimoleculares entre sí. Sin embargo, puede ser conveniente emplear uno de los reactantes en exceso para facilitar así el aislamiento de la penicilina deseada y/o aumentar el rendimiento.

30.

Por ejemplo, los reactantes de fórmula III se pueden emplear en un exceso de un 10 a 30 %.

El aislamiento y en caso dado la purificación de

los compuestos obtenidos, así como la obtención de las sales se efectúan en forma conocida según los métodos usuales de la química orgánica.

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas:

5. Acido 6-(3-cloro-ciclobutilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(3-bromo-ciclobutilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(3-fluor-ciclobutilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(2,2-dicloro-1-metil-ciclopropilcarboxiamido)-penicilánico,
10. Acido 6-(2,2-dibromo-1-metil-ciclopropilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(2,2-difluor-1-metil-ciclopropilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(2-ciano-1-ciclopropilcarboxiamido)-penicilánico,
15. Acido 6-(1-ciano-1-ciclobutilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(1-ciano-1-ciclopentilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(4-cloro-1-ciclopentilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(4-fluor-1-ciclopentilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(4-bromo-1-ciclopentilcarboxiamido)-penicilánico,
20. Acido 6-(3,4-dicloro-ciclopentilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(3,4-difluor-ciclopentilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(3,4-dibromo-ciclopentilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(ciclopentanon-2-cloro-2-carboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(ciclopentanon-2-metil-2-carboxiamido)-penicilánico,
25. Acido 6-(4-cloro-1-ciclohexilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(4-fluor-1-ciclohexilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(4-bromo-1-ciclohexilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(4,5-dicloro-1-ciclohexilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(4,5-difluor-1-ciclohexilcarboxiamido)-penicilánico,
30. Acido 6-(4,5-dibromo-1-ciclohexilcarboxiamido)-penicilánico,

Acido 6-(1-cloro-1-cicloheptilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(2,4-dicloro-ciclopropilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(2-bromo-2-metilciclopropilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(1-bromo-1-ciclobutilcarboxiamido)-penicilánico,  
5. Acido 6-(1-bromo-1-ciclopentilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(1-cloro-1-ciclohexilcarboxiamido)-penicilánico,  
Acido 6-(1-bromo-1-ciclohexilcarboxiamido)-penicilánico,  
así como las sales sódicas y potásicas de estos compuestos.

10. Las sustancias activas de la presente invención muestran, con reducida toxicidad, una fuerte eficacia antimicrobial. Estas propiedades permiten su empleo como sustancias activas químico-terapéuticas en la medicina, así como sustancias para la conservación de materiales inorgánicos y orgánicos, especialmente de materiales orgánicos de toda clase,  
15. por ejemplo polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera y de alimentos y del agua.

20. Las sustancias activas de la presente invención son eficaces contra un espectro de microorganismos muy amplio. Con su ayuda se pueden combatir bacterias gram-negativas y gram-positivas y los microorganismos similares a las bacterias, así como evitar, mejorar y/o curar las enfermedades provocadas por estos agentes patógenos. Las sustancias activas de la presente invención son especialmente eficaces contra bacterias y microorganismos similares a las bacterias. Son por  
25. lo tanto, especialmente adecuadas para la profilaxis y quimioterapia de infecciones locales y sistémicas en la medicina humana y veterinaria provocadas por estos agentes patógenos. Por ejemplo, se pueden tratar y/o evitar enfermedades locales y/o sistémicas provocadas por los siguientes agentes patógenos o por mezclas de los siguientes agentes patógenos:  
30.

- micrococcaceae, tales como estafilococos, por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. aerogenes* y *Gafkya tetragena* (*Staph.* = *Staphylococcus*);
5. Lactobacteriaceae, tales como estreptococos, por ejemplo, *Streptococcus pyogenes*, estreptococos  $\alpha$ - o bien,  $\beta$ -hemolizantes, estreptococos no ( $\gamma$ -)-hemolizantes, *Str. viridans*, *Str. faecalis* (enterococos) *Str. agalactiae*, *Str. lactis*, *Str. aquii*, *Str. anaerobis* y *Diplococcus pneumoniae* (pneumococos) (*Str.* = *streptococcus*);
10. Neisseriaceae, tales como neisserios, z.B. *Neisseria gonorrhoeae* (gonococos), *N. meningitidis* (meningococos), *N. catarrhalis* und *N. flavida* (*N.* = *Neisseria*);
- Corynebacteriaceae, tales como corinebacterias, por ejemplo, *Corynebacterium diphtheriae*, *C. pyogenes*, *C. diphtheroides*, *C. acnes*, *C. parvum*, *C. bovis*, *C. renale*, *C. ovis*, *C. murisepticum*,
15. Listeria-bacterias, por ejemplo, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix*-bacterias, por ejemplo, *Erysipelothrix indidiosa*, *Kurthia*-bacterias, por ejemplo, *Jurtia zoofii* (*C.* = *Corynebacterium*);
20. Enterobacteriaceae, tales como *Escherichia*-bacterias del grupo coli;
- Escherichia*-bacterias, por ejemplo, *Escherichia coli*, *Enterobacter*-bacterias, por ejemplo, *E. aerogenes*, *E. cloacae*,
- Klebsiella*-bacterias, por ejemplo, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*,
25. *Erwinia*, por ejemplo, *Erwinia spec.*, *Serratia*, por ejemplo, *Serratia marcescens* (*E.* = *Enterobacter*) (*K.* = *Klebsiella*);
- Protoae - bacterias del grupo *Proteus*: *Proteus*, por ejemplo, *Proteus vulgaris*, *Pr. morganii*, *pr. rettgeri*, *Pr. mirabilis*, *Providencia*, por ejemplo, *Providencia sp.* (*Pr.* = *Proteus*),
30. Salmonelleae : *Salmonella*-bacterias, por ejemplo, *Salmonella paratyphi A* y *B*, *S. typhi*, *S. enteritidis*, *S. cholerae suis*,

- S.typhimurium (S. = Salmonella), Shigella-bacterias, por ejemplo, Shigella dysenteriae, Sh.ambigua, Sh.flexneri, Sh.boydii, Sh.sonnei (Sh. = Shigella);
5. Pseudomonadaceae, tales como Pseudomonas-bacterias, por ejemplo, Pseudomonas aeruginosa, Ps.pseudomellei, (Ps. = pseudomonas), Aeromonas-bacterias, por ejemplo, Aeromonas liquefacines, A.hydrophila, (a. = Aeromonas);
10. Spirillaceae, tales como Vibrio-bacterias, por ejemplo, Vibrio cholerae, V.proteus, V.fetus (V. = Vibrio), Spirillum-bacterias, por ejemplo, Spirillum minus;
15. Parvobacteriaceae o Brucellaceae, tales como Pasteurella-bacterias, por ejemplo, Pasteurella multocida, Past. pestis, (Yersinia), Past. pseudotuberculosis, Past.tularensis (Past. = Pasteurella), Brucella-bacterias, por ejemplo, Brucella abortus, Br.melitensis, Br.suis (Br. = Brucella);
- Haemophilus-bacterias, por ejemplo, Haemophilus influenzae, H.ducreyi, H.suis, H.canis, H.aegypticus (H. = Haemophilus), Bordetella-bacterias, por ejemplo, Bordetella pertussis, B. bronchiseptica (B. = Bordetella);
20. Moraxella-bacterias, por ejemplo, Moraxella lacutana;
- Bacterioidaceae, tales como Bacteroides-bacterias, por ejemplo, Bacteroides fragilis, B.serpens (B. = Bacteroides), Fusiforme-bacterias, por ejemplo, Fusobacterium fusiforme, Sphaerophorus-bacterias, por ejemplo, Sphaerophorus necrophorus, Sph.necroticus, Sph.pyrogenes (Sph. = Sphaerophorus);
25. Achromobacteriaceae, tales como Flavobacterium, Alcaligenes faecalis, Achromobacter, por ejemplo, Achromobacter anitratus; Bartonellas, tales como, por ejemplo, Bartonella bacilliformis; Miamo, tales como las Mima-bacterias, por ejemplo, polimorpha;
30. Herellea-bacterias, por ejemplo, Herellea vaginocola;

5. Bacillaceae, tales como formadores de esporas aerobos, por ejemplo, Bacillus anthracis, (B.subtilis, B.cereus) (B. = Bacillus); formadores de esporas anaerobos clostridios, por ejemplo, Clostridium perfringens, Cl.septicium, Cl.oedematiens, Cl.histolyticum, Cl.tetani, Cl.botulinum (Cl. = Clostridium);

10. Spirochaetaceae, tales como Borrelia-bacterias, por ejemplo, Borrelia recurrentia, B.vincentii (B. = Borrelia), Treponema-bacterias, por ejemplo, Treponema pallidum, Tr.pertinue, Tr.carateum (Tr. = Treponema), Leptospira-bacterias Leptospira interrogans, por ejemplo, Leptospira icterohaemorrhagiae, L.canicola, L.grippotyphosa, L.pomona, L.mitis, L.bovis (L. = Leptospira);

15. Micoplasmos, tales como por ejemplo, Mycoplasma pneumoniae, M.Hominis, M.suis pneumoniae, M.gallisepticum, M.hyorhinis (M. = Mycoplasma).

La enumeración de los agentes patógenos de arriba es solo ejemplar y no se debe considerar como limitativa.

20. Como enfermedades que se pueden evitar, mejorar y/o curar mediante las sustancias activas de la presente invención sean mencionadas como ejemplo: las enfermedades de las vías respiratorias y de la boca: otitis, faringitis, pneumonie, peritonitis, pielonefritis, cistitis, endocarditis, infecciones sistémicas, bronquitis, artritis.

25. La presente invención comprende los preparados farmacéuticos que junto con excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente compatibles, contienen una o varias sustancias activas de la presente invención o que se componen de una o varias de las sustancias activas de la presente invención, así como a procedimientos para la obtención de estos prepara-

30.

dos.

5. La presente invención comprende asimismo los preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Esto significa que los preparados se presentan en forma de piezas individuales, por ejemplo, tabletas, gráneas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas, cuyo contenido en sustancia activa es una fracción o un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales o  $1/2$ ,  $1/3$  ó  $1/4$  de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferentemente la cantidad de sustancia activa que se administra en una aplicación y que generalmente corresponde a una dosis diaria total, a  $1/2$  o a  $1/3$  o a  $1/4$  de una dosis diaria.

10. Bajo excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente compatibles se entienden los diluyentes, materiales de carga y auxiliares de formulación de toda clase, sólidos, semisólidos o líquidos.

15. Como preparados farmacéuticos preferentes sean mencionadas las tabletas, gráneas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, las pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos y sprays.

20. Las tabletas, gráneas, cápsulas, píldoras y granulados pueden contener la o las sustancias activas junto con los excipientes usuales tales como (a) materiales de carga, y diluyentes, por ejemplo, féculas, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo, celulosa carboximetilica, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) humectantes, por ejemplo, glicerina, (d) desintegrantes, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico y

25.  
30.

5. bicarbonato sódico, (e) facilitadores de la solución, por ejemplo, compuestos amónicos cuaternarios, (g) agentes tensioactivos, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, (h) agentes de adsorción, por ejemplo, caolina y bentonita y (i) lubricantes por ejemplo, talco, estearato de calcio y de magnesio y polietilenglicoles sólidos o mezclas de las sustancias mencionadas bajo (a) a (i).

10. Las tabletas, grágeas, cápsulas, píldoras y granulados pueden estar dotados de los revestimientos y envolturas conteniendo los agentes opaquizadores en caso dado usuales y estas compuestos de manera que cedan la o las sustancias activas solo o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, en caso dado en forma retardada, empleándose como sustancia de encamado, por ejemplo, sustancias polímeras y ceras.

15. La o las sustancias activas se pueden presentar, en caso dado, con uno o varios de los excipientes arriba mencionados también en forma microcapsulada.

20. Los supositorios contienen además de la o las sustancias activas, los excipientes hidrosolubles o hidroinsolubles usuales, por ejemplo, polietilenglicoles, grasas, por ejemplo, grasa de cacao, ésteres superiores (por ejemplo, alcohol-C<sub>14</sub> con ácido graso-C<sub>16</sub>) o mezclas de estas sustancias.

25. Los ungüentos, pastas, cremas y geles, pueden contener, además de la o las sustancias activas, los excipientes usuales, por ejemplo, grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, féculas, traganta, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonita, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estas sustancias.

30. Los polvos y sprays, pueden contener, además de la

5. o las sustancias activas, los excipientes usuales, por ejemplo, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los sprays pueden contener adicionalmente los agentes de propulsión usuales, por ejemplo, hidrocarburos clorofluorados.

10. Las soluciones y las emulsiones pueden contener, además de la o las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como disolventes, facilitadores de la solución y emulsionantes, por ejemplo, agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato etílico, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, especialmente aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, glicerinformal, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso del sorbitano o mezclas de estas sustancias.

15. Las suspensiones pueden contener, además de la o de las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbita y sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y traganta o mezclas de estas sustancias.

20. Las formas de formulación mencionadas pueden contener también colorantes, agentes de conservación, así como aditivos mejoradores del olor y sabor, por ejemplo, aceite de menta y aceite de eucalipto y edulcorantes, por ejemplo, saca-

30.

rina.

5. Los compuestos terapéuticamente eficaces deberán presentarse en los preparados farmacéuticos arriba mencionados preferentemente en una concentración de un 0,1 a 99,5, preferentemente de un 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

Los preparados farmacéuticos arriba mencionados pueden contener, además de las sustancias activas de la presente invención, ulteriores sustancias activas farmacéuticas.

10. La preparación de los preparados farmacéuticos arriba mencionados se efectúa en la forma usual según métodos conocidos, por ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con el o los excipientes.

15. La presente invención comprende también el empleo de los compuestos de fórmula I y/o de sus sales, así como de los preparados farmacéuticos que contienen uno o varios de los compuestos de fórmula I y/o de sus sales, en la medicina humana y veterinaria para evitar, mejorar y/o curar las enfermedades arriba indicadas.

20. Las sustancias activas o los preparados farmacéuticos se pueden aplicar en forma local, oral, parenteral, intraperitoneal y/o reoanal, preferentemente oral o parenteralmente, así como intravenosa o intramuscularmente.

25. Por lo general ha demostrado ser ventajoso, tanto en la medicina humana como también en la medicina veterinaria, administrar la o las sustancias activas de la presente invención en cantidades totales de aproximadamente unos 6 hasta unos 900, preferentemente 20 a 300 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, en caso dado en forma de administraciones individuales, para lograr los resultados deseados. Una administración individual contiene la o las sustancias activas de la
- 30.

5. presente invención, preferentemente, en cantidades de aproximadamente 2 a unos 300, especialmente 5 a 100 mg/kg de peso corporal. Sin embargo pudiera ser necesario variar las dosificaciones mencionadas y esto en dependencia de la clase y el peso corporal del objeto a tratar, de la clase y la gravedad de la enfermedad, de la clase del preparado y de la aplicación del medicamento, así como del periodo o bien intervalo dentro del cual se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente una cantidad inferior de sustancia activa a la arriba mencionada, mientras en otros casos se ha de superar la cantidad de sustancia activa arriba mencionada. La fijación de la dosificación óptima necesaria y la clase de aplicación de las sustancias activas se puede efectuar por cualquier especialista en base de sus conocimientos.

10. Las sustancias activas de la presente invención se pueden emplear también para acelerar el crecimiento y para mejorar el aprovechamiento de los piensos en la cría y en el mantenimiento de animales. Para ello se pueden administrar los nuevos compuestos preferentemente junto con los piensos o bien con los preparados de pienso o con el agua de beber.

15. Las nuevas penicilinas se caracterizan por fuertes efectos antimicrobiales, especialmente antibacteriales, que se pueden demostrar in vivo e in vitro, y por resorción oral.

20. En la tabla 1 a continuación se indican las concentraciones de inhibición (MIHK) mínimas in vitro en U/cc de caldo de cultivo. La determinación se efectuó en medio líquido en el ensayo de dilución en series en tubitos efectuándose la lectura después de incubar durante 24 horas a 37°C.

25. Los números adjudicados a las penicilinas en la tabla corresponden a los números de los ejemplos en los cuales

30.

se describe la obtención de la penicilina en cuestión.

El MHK está dado por el tubito libre de enturbiamiento en la serie de diluciones. Como medio de crecimiento se empleó un medio completo de la siguiente composición:

5.	Lab Lemco (Oxoid)	10 g.
	Pepton (Difco)	10 g
	NaCl	3 g
	D(+) Dextrosa (Merck)	10 g
	Tampón pH 7.4	100 cc.

10. **Tabla 1: MHK en U/cc**

Cepas de bacterias					
Compuesto de penicilina del Ejemplo No.	E.coli			Staph. aureus	
	14	C 165	1756	133	Ent. ATCC 9790
15. 1	128	-	32-64	0.2	16-32
2	128	-	128	0.2	32
3	128-256	-	-	2-4	64-128
4	32-64	128-256	32-64	2-4	8-16
20. 5	32-64	128	128	0.2	8
6	32	128	32-64	0.1	8-16
7	32	128	32-64	0.1	8-16
8	128	-	-	2-4	128
25. 9	64	-	64	0.1	8-16
10	128	-	128	0.1	8-16

30. E. = Escherichia  
Staph. = Staphylococcus

De esta tabla se desprende que las nuevas penicilinas según la presente invención tienen fuertes efectos químico-terapéuticos, especialmente antibacteriales. Su eficacia se extiende a las bacterias gram-positivas y gram-negativas.

5. Las penicilinas de la presente invención se pueden combinar, para aumentar el espectro de eficacia y lograr un aumento de la misma, especialmente en las bacterias formadoras de penicilinas, con otras penicilinas, por ejemplo, aquellas que son resistentes a la penicilina. Una combinación de estas serie posible por ejemplo, con oxacilina o dicicloxacilina.
- 10.

Las penicilinas de la presente invención también son eficaces contra otras clases de bacterias. Esto se demuestra mediante el siguiente ensayo que se realizó con la penicilina del ejemplo 1.

15. La penicilina del ejemplo 1 se diluyó con caldo de cultivo Müller-Hinton bajo adición de un 0,1 % de glucosa a un contenido de 100 µg/l. En el caldo de cultivo se encontraban en cada caso  $1 \times 10^5$  a  $2 \times 10^5$  bacterias por mililitro. Los tubitos con este preparado se incubaron, en cada caso, durante 24 horas y a continuación se determinó el grado de turbiedad. La libertad de enturbiamiento indica efecto. En la dosificación de 100 µg/cc se encontraban libres de enturbiamiento las siguientes cultivos de bacterias (sp = species):
- 20.

25. E.coli BE; Salmonella sp.; Shigella sp.; Proteus, indolnegativ sp.; Pasteurella pseudotuberculosis; Brucella sp.; Haemophilus influenzae; Bordetella bronchiseptica; Staphylococcus aureus 133; Neisseria catarrhalis sp.; Diplococcus pneumoniae sp.; Streptococcus pyogenes W.; Enterococcus sp.; Lactobacillus sp.
30. Corynebacterium diphtheriae gravis; Corynebacterium pyogenes M;

*Clostridium botulinium*; *Clostridium tetani*; *Borrelia* sp.

5. De la tabla 2 a continuación se desprende el efecto de una de las penicilinas de la presente invención contra una serie de bacterias en el ensayo con animales en el ratón blanco. Los ratones blancos de la cepa CF<sub>1</sub> se infectaron intraperitonealmente con la clase de bacteria indicada en cada caso.

Tabla 2

Ensayo con animales en el ratón blanco:

10. Determinación del ED<sub>50</sub> después de 24 horas.

Germen	Dosis en unidades de penicilina del ejemplo 1 por kg	
	subcutáneo	oral
E.coli C 165	1 x 200.000	-
15. Staphylococcus aureus 133	1 x 5.000	10.000

Terapia: 1 vez : 30 minutos después de la infección.

20. El ED<sub>50</sub> es la dosis en la que, después de 24 horas, aún sobreviven un 50 % de los animales infectados.

La obtención de los compuestos de la presente invención se explica a base de los ejemplos siguientes no teniendo estos ejemplos ningún carácter limitador, sino solamente explicativo.

25. El contenido en  $\beta$ -lactama de las penicilinas se determinó iodométricamente.

Todos los compuestos intermedios y penicilinas aquí descritos dieron en el espectro infrarrojo las bandas correspondientes a la constitución esperada.

30. Las penicilinas se sometieron a una distribución

análitica de contra-corriente a través de 29 escalones, empleando éter de petróleo/acetato de etilo/dimetilformamida/agua como sistema de distribución.

5. La recogida de los espectros de RMN de los ejemplos de penicilina representados se efectuó en soluciones de  $CD_3OD$ .

La cromatografía de gas sirvió como comprobación analítica de la pureza para muchos compuestos intermedios.

10. En el cálculo de los análisis elementales se ha tenido en consideración el contenido en agua de los derivados de 6-APS.

A continuación significan:

THF = tetrahidrofurano

Min. = minutos

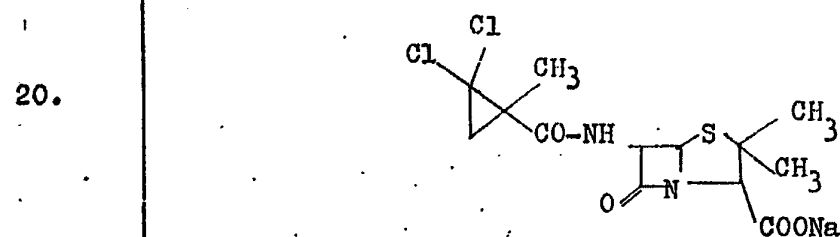
EE = acetato de etilo

e.v. = en vacío.

15. 6-APS = ácido 6-aminopenicilánico

Las indicaciones de los rendimientos significan % de la teoría.

Ejemplo 1



25. A) 7 g de (0,0323 moles) de ácido 6-aminopenicilánico (6-APS) se suspenden en una mezcla (120 cc) de THF y agua (1:1). La suspensión se ajusta mediante NaOH 2-n a un pH de 7,8 a 8,0 bajo enfriamiento con hielo y se mezcla con 6,95 g (0,0371 moles) de cloruro de ácido 2,2-dicloro-1-metilciclopropanecarboxílico en 35 cc de THF puro, en el plazo de 30. 25 minutos a +2 a +5°C. El pH de la solución de reacción se

5. mantiene mediante adición de ulterior lejía sódica 2-n en 7,2 - 7,5 hasta terminar el ensayo. La mezcla de reacción se agita aún durante 20 minutos a +5°C y durante 20 minutos a +15°C. Después de separar por destilación del THF se diluye la solución residual con 200 cc de agua y se extrae una vez con acetato de etilo (EE).

10. La fase acuosa separada se enfría a 0°C, se recubre con 200 cc de acetato de etilo bajo adición de 70 cc de metilacetona y se acidifica en HCl 2-n hasta un pH de 2,0. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae aún una vez con 150 cc de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lava neutro con agua y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durante 20 minutos.

15. Después de separar el disolvente por destilación queda un producto claro, gomoso, que se recogió en 80 cc de metanol absoluto y una cantidad equivalente de 2-etilhexanoato sódico 1-molar en éter metanólico.

20. La solución se concentra cuidadosamente e.v. hasta sequedad y el residuo se recristaliza en éter/n-pentano. Rendimiento (referido al 6-APS): 10,5 g (83,3%).

Sal sódica del ácido 6-(2,2-dicloro-1-metil-ciclopropilcarboxamido)-penicilánico,

Contenido en β-lactama: 74,5 %

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SNa ( 389.236)

25. Calculado: C 40.14 H 3.89 Cl 18.22 S 8.24 N 7.20

Hallado: C 39.6 H 4.5 Cl 18.1 S 7.9 N 6.1

Señales RMN en δ (disolvente CD<sub>3</sub>OD):

1.4 (1H); 1.5-1.7 (9H); 2.1-2.2 (1H); 4.2 (1H); 5.5 ppm (2H).

30. B) Acido 2,2-dicloro-1-metil-ciclopropancarboxílico.

5. A 102 cc de lejía sódica al 50 % (1,27 moles) se agregan 4 h (0,0176 moles) de cloruro benciltrietil-amónico. Bajo agitación a una velocidad de 500-600 revoluciones/minuto y enfriamiento a 5 a 10°C se agregan 50 g (0,5 moles) de acrilato metílico y 119,5 g (0,1 mol) de cloroformo. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 20-25°, a continuación se diluye con agua fría (500 cc) y se extrae cuatro veces con 150 cc de éter de petróleo y éter. La fase acuosa se acidifica con HCl concentrado, se extrae con cloroformo/metil-otilcetona y los extractos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

10. El producto final se aísla por destilación e.v.

p.eb.: 0,25 76°C

Rendimiento: 37.5 g (4,4 %)

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (169.013)

15. Calculado: C 35.54 H 3.58 Cl 41.96

Hallado: C 34.9 H 3.6 Cl 42.0

Señales RMN en δ (disolvente CDCl<sub>3</sub>):

1.4 (1H); 1.55-1.7 (3H); 2.3-2.4 (1H); 12.1 ppm (1H).

20. C) Cloruro de ácido 2,2-dicloro-1-metil-ciclopropanocarboxílico  
15 g (0,0887 moles) de ácido 2,2-dicloro-1-metil-ciclopropanocarboxílico se disuelven en 60 cc de cloruro metilénico y se mezcla con 50 cc de cloruro tionílico. La solución se mantiene durante varias horas bajo reflujo. Después de separar por destilación el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el SOCl<sub>2</sub> en exceso se trata el residuo aún dos veces con cloruro metilénico.

25. Rendimiento: 15.4 g (92,8 %)

C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub>O (187.4)

Calculado: C 42.03 H 2.69 Cl 56.72

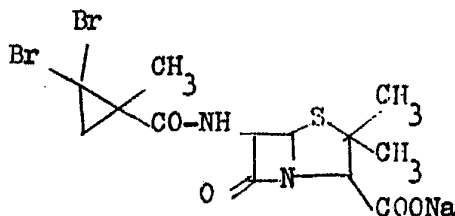
Hallado: C 31.7 H 3.3 Cl 56.2

30. Los demás compuestos de partida de este tipo se

obtienen en forma análoga.

Ejemplo 2

5.



10.

A) Esta penicilina se obtiene análogo al ejemplo

1 A de:

6 g (0,0278 moles) de 6-APS y 9,2 g (0,0332 moles) de cloruro de ácido 2,2-dibromo-1-metil-ciclopropanocarboxílico.

15.

rendimiento: 11,2 g (84,2 %)

Sal sódica de ácido 6-(2,2-dibromo-1-metil-ciclopropilcarboxiamido)-penicilánico,

$C_{13}H_{15}Br_2N_2O_4SNa$  (478.1)

Calculado: C 30.37 H 3.73 N 5.45 S 6.24 Br 31.09

20.

Hallado: C 30.6 H 3.7 N 5.5 S 7.0 Br 32.6

Contenido en  $\beta$ -lactama: 93,8 %

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $CD_3OD$ ):

1.25 (1H); 1.8-1.85 (9H); 2.2-2.4 (1H); 4.25 (1H);

5.5 ppm (2H).

25.

B) Acido 2,2-dibromo-1-metil-ciclopropanocarboxílico.

Análogo al ejemplo 1 B se obtiene el ácido ciclopropanocarboxílico sustituido de 100 g (1 mol) de acrilato de metilo y 253 g (1 mol) de bromoformo en presencia de 102 cc (1,27 moles) de lejía sódica al 50 % y 4 g (0,0176 moles) de cloruro benciltrietilamónico.

30.

Rendimiento: 79.6 g (30,9 %)

p.eb.: 0.2 mm 115-120°C

$C_5H_6Br_2O_2$  (257.9)

Calculado: C 23.29 H 2.34 Br 61.96

5. Hallado: C 23.4 H 2.3 Br 59.9

C) Cloruro de ácido 2,2-dibromo-1-metil-ciclopropanocarboxílico

Análogo al ejemplo 1 C se obtiene el cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico sustituido de 35 g (0,136 moles) de ácido 2,2-dibromo-1-metil-ciclopropanocarboxílico y 110 cc de cloruro tiónílico en presencia de  $CH_2Cl_2$

10.

Rendimiento: 37.3 g (99,3 %)

$C_5H_5Br_2ClO$  (276.4)

Calculado: C 21.73 H 1.82 Br 57.83 Cl 12.83

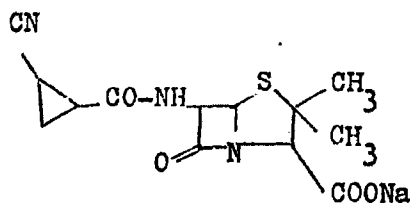
Hallado: C 21.1 H 1.8 Br 57.0 Cl 12.8

15.

Los demás compuestos de partida de este tipo se obtienen en forma análoga.

Ejemplo 3

20.



25.

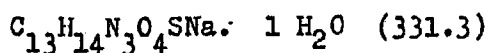
A) Esta penicilina se obtiene análogo al ejemplo 1 A de:

4,88 g (0,0226 moles) de 6-APS y 3,2 g (0,0248 moles) de cloruro de ácido 2-ciano-1-ciclopropan-carboxílico

Rendimiento: 5,2 g (69,5 %)

Sal sódica del ácido 6-(2-ciano-1-ciclopropilcarboxamido)-penicilánico

30.



Calculado: C 44.69 H 4.62 N 12.03 S 9.18

Hallado: C 44.3 H 5.4 N 10.9 S 9.7

Contenido en  $\beta$ -lactama: 60,9 %

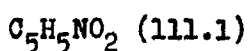
5. Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $CD_3OD$ ):

1.6-1.7 (6H); 1.9 (2H); 3.45 (1H); 3.75 (1H); 4.2 (1H);  
5.5 ppm (2H).

B) Acido 2-ciano-1-ciclopropancarboxílico.

10. 20 g (0,144 moles) de 2-cian-1-ciclopropancarboxi-  
lato de etilo se disuelven en 60 cc de  $CH_3OH$  y a temperatura  
ambiente (unos 20°C) se saponifica durante la noche con 44 cc  
de NaOH 4-n. Después se extrae el disolvente e.v. y el resi-  
duo se mezcla con 100 cc de agua. La fase acuosa se acidifica  
enfriando con hielo con HCl 2-n y el producto se aísla median-  
15. te extracción con acetato de etilo como material blanco sólido.

Rendimiento: 11.7 g (73.1 %)



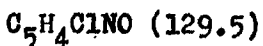
Calculada: C 54.05 H 4.54 N 12.61

20. Hallado: C 53.0 H 4.6 N 11.6

C) Cloruro de ácido 2-cian-1-ciclopropancarboxílico.

Análogo al ejemplo 1 C se obtiene el cloruro de  
ácido de 11,7 g (0,105 moles) de ácido 2-cian-1-ciclopropan-  
carboxílico y 80 cc de  $SOCl_2$ .

25. Rendimiento: 9.8 g (72.0 %)

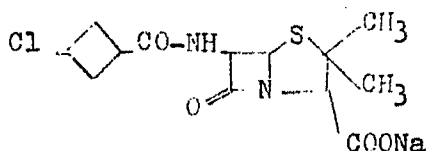


Calculado: C 46.37 H 4.11 N 10.81 Cl 27.37

Hallado: C 47.9 H 4.2 N 10.6 Cl 21.7

30. Los demás compuestos de partida de este tipo se  
obtienen en forma análoga.

Ejemplo 4



A) Esta penicilina se obtiene análogo al ejemplo

1 A de:

6,5 (0,031 moles) de 6-APS y 5,05 g (0,033 moles)

10. de cloruro de ácido 3-cloro-1-ciclobutancarboxílico.

La sal sódica se recristaliza en poco cloroformo y mucho diisopropiléter.

Rendimiento: 7,1 g (72,3 %)

15. Sal sódica de ácido 6-(3-cloro-ciclobutilcarboxamido)-penicilánico.

$C_{13}H_{16}ClN_2O_4Na \cdot 2 H_2O$  (358.8)

Calculado: C 43.52 H 5.62 N 7.80 S 8.94 Cl 9.88

Hallado: C 43.50 H 6.8 N 6.2 S 7.9 Cl 9.6

Contenido en  $\beta$ -lactama: 67,5 %

20. Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $CD_3OD$ ):

1.58-1.67 (6H); 2.5-2.8 (4H); 3.2-3.4 (1H); 4.2 (1H);

4.4-4.6 (1H); 5.5 ppm (2H).

B) Acido 3-cloro-1-ciclobutancarboxílico.

25. 50 g (0,347 moles) de ácido ciclobutan-1,1-dicarboxílico y 435 cc de benceno se presentan en un matraz de 3 cuello de 2 litros de capacidad dotado de refrigerador de reflujo, agitador y tubo de  $CaCl_2$  se calienta durante unas 2 horas bajo reflujo. A continuación se separan por destilación unos 60 cc de la mezcla de benceno-agua. Desde un embudo goteador se le agregan a la solución de reacción 29,5 cc (0,364 moles)

30.

de cloruro sulfurílico en 40 min. Se continua la agitación y el calentamiento. Mientras se gotea cloruro sulfurílico se agregan en pequeñas porciones, a través del refrigerador, 1,16 g (0,004 moles) de peróxido benzofílico.

5. La mezcla de reacción se mantiene durante 22 horas bajo reflujo después de gotear  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  y la adición de peróxido benzofílico.

10. Después de hervir durante 22 horas bajo reflujo se separa benceno por destilación y el residuo que queda se calienta durante 45 minutos a 190 - 210°C para lograr una descarboxilación total. A continuación se destila el residuo negro a través de una columna de Vigreux de 6 cm de longitud.

1) Producto previo: 6,4 g (13,7 %)

2) Producto principal: 20,5 g (44,1 %)

15. p.eb.: 10 mm 125-30°C

$\text{C}_5\text{H}_7\text{ClO}_2$  (134.6)

Calculado: C 44.62 H 5.25 Cl 26.34

Hallado: C 45.4 H 5.4 Cl 26,4

Señales RMN en el producto principal (nº 2) en  $\delta$ (disolvente  $\text{CCl}_4$ ):

20. 2.5-2.8 (4H); 3.1-3.3 (1H); 4.4-4.7 (1H); 12.1 ppm (1H).

C) Cloruro de ácido 3-cloro-1-ciclobutancarboxílico.

25. Análogo al ejemplo 1 C se obtiene el cloruro de ácido de 3 g (0,0223 moles) de ácido 3-cloro-1-ciclobutancarboxílico y 20 cc de cloruro tionílico en presencia de 20 cc de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Rendimiento: 1.6 g (46.8 %)

$\text{C}_5\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}$  (153.0)

Calculado: C 39.25 H 3.29 Cl 46.34

30. Hallado: C 41.4 H 4.5 Cl 46.1

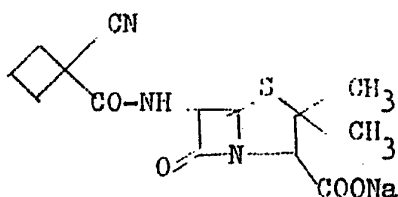
Señales RMN en  $\delta$ (disolvente  $\text{CCl}_4$ ):

2.6-3.0 (4H); 3.1-3.4 (1H); 4.2-4.5 ppm (1H).

Los demás compuestos de partida de este tipo se obtienen en forma análoga.

Ejemplo 5

5.



10.

A) Esta penicilina se obtiene análogo al ejemplo 1 A de:

7,00 (0,0323 moles) de 6-APS y 5,32 g (0,0379 moles) de cloruro de ácido 1-cianol-ciclobutancarboxílico.

15.

Rendimiento: 7,5 g (67,0 %)

Sal sódica de ácido 6-(1-cian-1-ciclobutilcarboxamido)-penicilánico.

$C_{14}H_{16}N_3O_4SNa \cdot 1 H_2O$  (363.4)

Calculado: C 46.28 H 4.99 N 11.56 S 8.82

20.

Hallado: C 46.5 H 4.9 N 11.2 S 7.6

Contenido en  $\beta$ -lactama: 71,8 %

Señales RMN en  $\tau$ (disolvente  $CD_3OD$ ):

1.6-1.68 (6H); 2.15-2.35 (2H); 2.59-2.7 (4H); 4.22 (1H);  
5.38-5.6 ppm (2H).

25.

B) 1-cian-1-ciclobutancarboxilato de etilo.

25 g (1,09 moles) de sodio se disuelven en 350 cc de  $C_2H_5OH$  puro y se enfría a  $+5^\circ C$ . La solución se mezcla primeramente con 125 g (1,11 moles) de cianacetato de etilo y poco después con 141,3 g (0,7 moles) de 1,3-dibromopropano.

30.

Después de hervir al reflujo durante unas 3 horas

se separa el etanol, por destilación, el residuo que queda se trata con H<sub>2</sub>O y la solución acuosa se extrae con éter. Las fases etéricas reunidas se lavan con agua, dos veces con solución al 10 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se seca sobre CaCl<sub>2</sub>. Después de separar por destilación del éter se obtiene un aceite incoloro que se destila con vapor de agua. Todos los destilados de vapor de agua se saturan con (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se extrae con éter.

Después de secar los extractos etéricos sobre CaCl<sub>2</sub> se evapora el disolvente quedando un aceite que se destila dos veces fraccionadamente.

p.eb.: 208°C.

Rendimiento: 35 g (32.7 %)

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (153.2)

Calculado: C 62.72 H 7.24 N 9.14

15. Hallado: C 59.3 H 7.0 N 9.3

C) Acido 1-cian-1-ciclobutanocarboxílico.

20 g (0,131 moles) de 1-cian-1-ciclobutanocarboxilato de etilo se disuelven en 60 cc de metanol y se saponifica durante unas 12 horas con 40 cc de NaOH 4-n a 23°C. Se aísla un residuo blanco, resinoso, que después de frotar en éter de petróleo seco se puede separar fácilmente por succión y secar.

Rendimiento: 11,0 g (67,5 %)

25. Durante el secado a 80-100°C en alto vacío se sublima en CN-CH<sub>2</sub>-COOH formado como producto secundario.

C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> (125.1)

Calculado: C 57.60 N 5.64 N 11.20

Hallado: C 55.4 N 5.6 N 11.1

Señales RMN en δ(disolvente CDCl<sub>3</sub>):

30. 2.15-2.55 (2H); 2.7-2.9 (4H), 10.3 ppm (1H).

D) Cloruro de ácido 1-cian-1-ciclobutancarboxílico.

Análogo al ejemplo 1 C se obtiene el cloruro de ácido de 9,6 g (0,076 moles) de ácido 1-cian-1-ciclobutancarboxílico y 60 cc de  $\text{SOCl}_2$ .

5. Rendimiento: 8.3 g (76.1 %)

$\text{C}_6\text{H}_6\text{ClNO}$  (143.6)

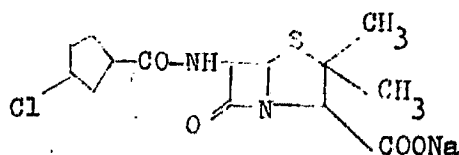
Calculado: C 50.19 H 4.21 Cl 24.69

Hallado: C 49.7 H 4.4 Cl 24.8

Los compuestos de partida de este tipo se obtienen en forma análoga.

10.

Ejemplo 6



15.

A) Esta penicilina se obtiene análogo al ejemplo 1 A de:

5,0 g (0,0232 moles) de 6-APS y 4,65 g (0,0278 moles) de cloruro de ácido 4-cloro-1-ciclopentancarboxílico. Después de recristalizar en THF/diisopropiléter se obtienen 7,1 g (58,6 %) de sal sódica de ácido 6-(4-cloro-1-ciclopentilcarboxamido)-penicilánico.

20.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{SNa} \cdot 1 \text{H}_2\text{O}$  (386.8)

Calculado: C 43.47 H 5.21 N 7.24 S 8.29 Cl 9.16

Hallado: C 44.5 H 5.4 N 6.7 S 7.8 Cl 10.5

Contenido en  $\beta$ -lactama: 75.3 %

Señales IRN en  $\zeta$  (disolvente:  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

1.6-1.7 (6H); 2.05-2.35 (4H); 2.55-2.75 (2H); 3.3-3.4 (1H);

3.5-3.7 (1H); 4.2 (1H); 5.45-5.6 ppm (2H).

30.

B) Acido 4-cloro-1-ciclopentancarboxílico y ácido 3,4-dicloro-1-ciclopentancarboxílico.

5. Análogo al ejemplo 4 B se obtienen estos ácidos ciclopentancarboxílicos cloro-sustituidos de 46,0 g (0,291 moles) de ácido ciclopentan-1,1-dicarboxílico disueltos en 450 cc de benceno, 49,5 cc (0,611 moles) de  $\text{SO}_2\text{C}_2$  y 2,46 g (0,0101 moles) de peróxido benzoílico.

10. El aislamiento de los productos clorados se efectúa como descrito en el ejemplo 4 B anterior; después de descarboxilar se destila el residuo en alto vacío a través de una columna de Vigreux de 10 cm de longitud. Se obtienen 4 fracciones:

1. Fracción:  $Kp_{0.4 \text{ mm}}$  : 92-94°C
2. Fracción:  $Kp_{0.3 \text{ mm}}$  : 94-98°C
15. 3. Fracción:  $Kp_{0.3 \text{ mm}}$  : 98-102°C
4. Fracción:  $Kp_{0.3 \text{ mm}}$  : 102°C

En detalle significan:

1ª - 2ª fracción: = ácido 4-cloro-1-ciclopentancarboxílico.

Rendimiento: 12.9 g (30 %)

20.  $\text{C}_6\text{H}_9\text{ClO}_2$  (148.6)

Calculado: C 48.50 H 6.11 Cl 23.85

Hallado: C 45.8 H 4.7 Cl 24.3

Señales RMN en  $\delta(\text{CDCl}_3)$ :

25. 2.1-2.3 (4H); 2.7-2.9 (2H); 3.5-3.7 (1H); 4.35-4.8 (1H);  
11.65 ppm (1H).

3ª fracción = contiene en parte ácido 3,4-dicloro-1-ciclopentancarboxílico; la sustancia se desecha

4ª fracción = ácido 3,4-dicloro-1-ciclopentancarboxílico.

Rendimiento: 4.5 g (8.5 %)

30.  $\text{C}_6\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_2$  (183.0)

Calculado: C 39.38 H 4.41 Cl 38.75

Hallado: C 39.9 H 4.0 Cl 37.8

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $CDCl_3$ ):

2.2-3.1 (4H); 3.2-3.4 (1H); 4.34-4.5 (2H); 11.2 ppm (1H).

5.

C) Cloruro de ácido 4-cloro-1-ciclopentancarboxílico.

Análogo al ejemplo 1 C se obtiene el cloruro de ácido de 12,9 g (0,0868 moles) de ácido 4-cloro-1-ciclopentancarboxílico y 85 cc de cloruro tióníico en presencia de  $CH_2Cl_2$ .

10.

Rendimiento: 12.9 g (89.0 %)

$C_6H_8Cl_2O$  (167.0)

Calculado: C 43.15 H 4.83 Cl 42.46

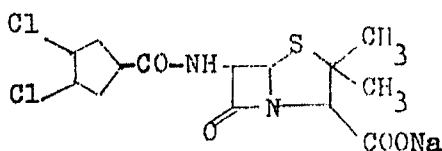
Hallado: C 40.1 H 3.7 Cl 42.2

Los demás compuestos de partida de este tipo se obtienen en forma análoga.

15.

### Ejemplo 7

20.



25.

A) Esta penicilina se obtiene análogo al ejemplo 1 A de:

4,32 g (0,02 moles) de 6-APS y 4,8 g (0,0239 moles)

de cloruro de ácido 3,4-dicloro-1-ciclopentancarboxílico.

Después de recristalizar en THF/éter se obtienen 6,4 g

(80,6 %) de sal sódica del ácido 6-(3,4-diclorociclopentilcarboxamido)-penicilánico.

$C_{14}H_{17}Cl_2N_2O_4SNa \cdot H_2O$  (421.3)

30.

Calculado: C 39.91 H 4.55 N 5.65 S 7.61 Cl 16.83

Hallado: C 39.9 H 4.9 N 5.9 S 7.1 Cl 17.5

Contenido en  $\beta$ -lactama: 74.7 %

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $CD_3OD$ ):

5. 1.25-1.6 (6H); 2.2-3.1 (5H); 3.55 (1H); 4.35-4.55 (2H);  
5.0-2.1 ppm (2H).

B) Cloruro de ácido 3,4-dicloro-1-ciclopentancarboxílico.

10. Análogo al ejemplo 1 C se obtiene en cloruro de ácido de 4,5 g (0,0246 moles) de ácido 3,4-dicloro-1-ciclopentancarboxílico (véase el ejemplo 6 B) y 80 cc de cloruro tionílico en presencia de  $CH_2Cl_2$ .

Rendimiento: 4,7 g (97,0 %)

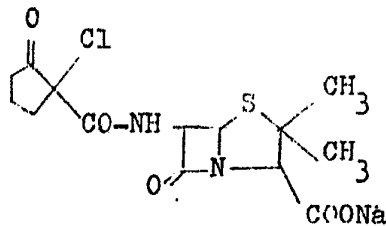
Cromatograma de gas: unitario

15. (Columna: 2 m de longitud, 2 mm  $\phi$ ; material soporte Cromosorb 3, 100 - 200 mesh, fase líquida: aceite de silicona; horno isoterma: 150°C).

Los demás compuestos de partida de este tipo se obtienen en forma análoga.

Ejemplo 8

20.



25.

A) Esta penicilina se obtiene análogo al ejemplo 1 A de:

8 g (0,037 moles) de 6-APS y 8,05 g (0,0443 moles) de cloruro de ácido ciclopentanon-2-cloro-2-carboxílico.

Rendimiento: 8,9 g (63,0 %).

30.

Sal sódica de ácido 6-(ciclopentanon-2-cloro-2-carboxamido)-

penicilánico.

$C_{14}H_{17}ClN_2O_5SNa \cdot 1 H_2O$  (382.8)

Calculado: C 41.95 H 4.52 N 6.99 S 8.02 Cl 8.84

Hallado: C 42.0 H 5.2 N 6.4 S 7.6 Cl 8.8

5. Contenido en  $\beta$ -lactama: 73.9 %

Señales RMN en  $\delta$  ( $CCl_3O$ ):

1.6-1.68 (6H); 2.05-2.55 (6H); 4.25 (1H); 5.5-5.62 ppm (2H).

B) Cloruro de ácido ciclopentanon-2-cloro-2carboxílico.

10. Análogo al ejemplo 1 C se obtiene el cloruro de ácido de 9 g (0,0554 moles) de ácido ciclopentanon-2-cloro-2-carboxílico y 80 cc de  $SOCl_2$ .

Rendimiento: 9.8 g (98 %)

$C_6H_6Cl_2O_2$  (181.0)

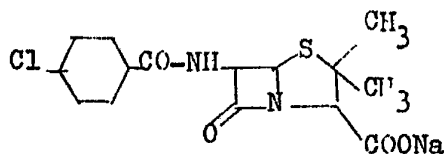
Calculado: C 39.82 H 3.34 Cl 39.17

15. Hallado: C 41.2 H 3.8 Cl 36.7

Los demás productos de partida de este tipo se obtienen en forma análoga.

Ejemplo 9

20.



25.

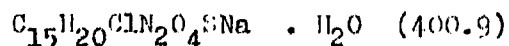
A) Esta penicilina se obtiene análogo al ejemplo 1 A de:

4,9 g (0,0227 moles) de 6-APS y 5,0 g (0,0272 moles) de cloruro de ácido 4-cloro-1-ciclohexancarboxílico.

Rendimiento: 4,7 g (54,2 %)

30. Sal sódica de ácido 6-(4-cloro-1-ciclohexilcarboxamido)-pe-

nicilánico.



Calculado: C 44.95 H 5.53 N 6.99 S 8.02 Cl 8.84

Hallado: C 45.6 H 6.4 N 6.4 S 8.0 Cl 8.7

5. Contenido en  $\beta$ -lactama: 75.6 %

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $CD_3OD$ ):

1.58-2.4 (16H); 4.2 (1H); 5.48-5.63 ppm (2H).

B) Acido 4-cloro-1-ciclohexancarboxílico y ácido 4,5-dicloro-1-ciclohexancarboxílico.

10. Análogo al ejemplo 4 B se obtienen estos ácidos ciclohexancarboxílicos cloro-sustituídos de 50 g (0,29 moles) de ácido ciclohexan-1,1-dicarboxílico disueltos en 450 cc de benceno, 49,5 cc (0,66 moles) de  $SO_2Cl_2$  y 2,46 g (0,0101 moles) de peróxido benzoílico.

15. El aislamiento de los productos clorados se efectúa como descrito en el ejemplo 4 B anterior; después de descarboxilar el residuo se destila fraccionadamente en alto vacío.

1. Fracción:  $Kp_{0.3 \text{ mm}} = 90^\circ$  (desechado)

20. 2. Fracción:  $Kp_{0.2 \text{ mm}} = 90-99^\circ$

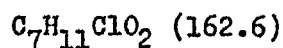
3. Fracción:  $Kp_{0.2 \text{ mm}} = 99-108^\circ$

4. Fracción:  $Kp_{0.1 \text{ mm}} = 108^\circ$

En detalle significan:

2ª fracción: ácido 4-cloro-1-ciclohexancarboxílico.

25. Rendimiento: 10.5 g

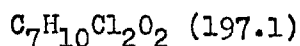


Calculado: C 51.71 H 6.82 Cl 21.80

Hallado: C 54.1 H 6.1 Cl 18.6

4ª fracción: ácido 4,5-dicloro-1-ciclohexancarboxílico

30. Rendimiento: 15.5 g



Calculado: C 42.68 H 5.12 Cl 35.99

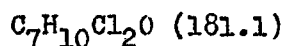
Hallado: C 42.9 H 4.9 Cl 34.7

C) Cloruro de ácido 4-cloro-1-ciclohexancarboxílico.

5.

Análogo al ejemplo 1 C se obtiene el cloruro de ácido de 9,7 g (0,0595 moles) de ácido 4-clorol-ciclohexancarboxílico disueltos en 50 cc de  $CH_2Cl_2$  y 60 cc de  $SOCl_2$ .

Rendimiento: 10.6 g (98.1 %)



10.

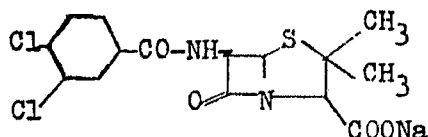
Calculado: C 46.45 H 5.57 Cl 39.17

Hallado: C 48.1 H 4.8 Cl 37.1

Los demás compuestos de partida de este tipo se obtienen en forma análoga.

Ejemplo 10

15.



20.

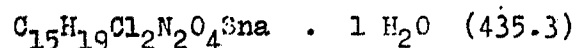
A) Esta penicilina se obtiene análogo al ejemplo 1 A de:

6 g (0,0277 moles) de 6-APS y 6,9 g (0,032 moles) de cloruro de ácido 4,5-dicloro-1-ciclohexancarboxílico.

Rendimiento: 7,7 g (66,5 %)

Sal sódica del ácido 6-(4,5-dicloro-1-ciclohexilcarbozamido)-penicilánico.

25.



Calculado: C 41.39 H 4.86 N 6.44 S 7.37 Cl 16.29

Hallado: C 41.7 H 5.2 N 6.3 S 7.2 Cl 16.6

Contenido en  $\beta$ -lactama: 77.4 %

30.

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $CD_3OD$ ):

1.55-2.67 (6H); 1.9-2.6 (7H); 3.25-3.35 (1H); 3.7 (1H);  
4.2 (1H); 5.4-5.5 ppm (2H).

B) Cloruro de ácido 4,5-dicloro-1-ciclohexancarboxílico.

5. Análogo al ejemplo 1 C se obtiene el cloruro de  
ácido de 14,6 g (0,074 moles) de ácido 4,5-dicloro-1-ciclohexancarboxílico y 60 cc de  $\text{SOCl}_2$  en 50 cc de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Rendimiento: 15.6 g (98,0 %)

$\text{C}_7\text{H}_9\text{Cl}_3\text{O}$  (215.5)

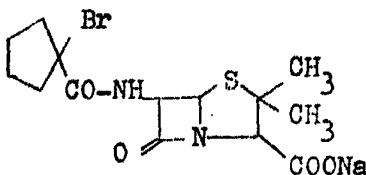
Calculado: C 39.02 H 4.21 Cl 49.35

10. Hallado: C 37.6 H 4.2 Cl 49.2

Los demás compuestos de partida de este tipo se obtienen en forma análoga.

Ejemplo 11

15.



20.

A) Esta penicilina se obtiene análogo al ejemplo 1 de 5 g  
(0,0277 moles) de 6-APS y 7,04 g (0,0333 moles) de cloruro de  
ácido 1-bromo-1-ciclopentan-carboxílico.

Rendimiento: 6,7 g (58,5 %)

Sal sódica del ácido 6-(1-bromo-1-ciclopentilcarboxamido)-penicilánico.

25.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Br N}_2\text{O}_4\text{S Na}$  (413.3)

Calculado: C 40.69 H 4.39 N 6.78 S 7.77 Br 19.33

Hallado: C 40.6 H 4.6 N 5.8 S 8.0 Br 17.4

Contenido en  $\beta$ -lactama: 81,8%

30.

Señales RMN a  $\delta$  (disolvente  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

1.6-1.7 (6H); 1.9-2.05 (4H); 2.3-2.4 (4H); 4.25 (1H);  
5.4-5.65 ppm (2H).

B) Acido 1-bromo-1-ciclopentancarboxílico.

5. 20 g (0,176 moles) de ácido ciclopentancarboxílico se mezclan con fósforo en bruto (2,5 g). En el plazo de 2 horas se gotean 17,9 cc (0,352 moles) de bromo; se observa una fuerte reacción bajo liberación de hidrógeno bromado. A continuación se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a 60°C. El aceite fuertemente teñido oscuro se enfría, se vierte en  
10. agua y la mezcla de reacción resultante se extrae tres veces con éter. Las fases etéricas reunidas se lavan con agua y se seca. Después de separar el éter por destilación se destila el residuo oleaginoso en alto vacío.

(1) Producto previo, P.eb. 2 mm: 90°C

15. Rendimiento: 9,0 g (26,6 %)

(2) Producto principio, p.eb. 2 mm: 102 - 104°C

Rendimiento: 10,2 g (30,2 %)

$C_5H_9BrO_2$  (193.0)

Calculado: C 37.34 H 4.70

20. Hallado: C 40.1 H 5.2

Señales RIN en  $\delta$  (disolvente  $CDCl_3$ ):

1.7-2.0 (4H); 2.2-2.3 (4H); 14.2 ppm (1H).

C) Cloruro de ácido 1-bromo-1-ciclopentancarboxílico.

25. Análogo al ejemplo 1 C se obtiene este cloruro de ácido de 10 g (0,0518 moles) de ácido 1-bromo-1-ciclopentancarboxílico disueltos en 30 cc de  $CH_2Cl_2$  y 50 cc de  $SOCl_2$ .  
Rendimiento: 10,0 g (91,7 %)

$C_5H_8BrClO$  (211.5)

Calculado: C 34.07 H 3.81 Cl 16.76

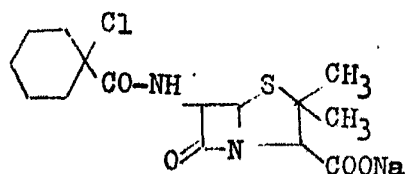
30. Hallado: C 36.4 H 4.2 Cl 15.7

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $\text{CCl}_4$ ):

1.85-2.2 (4H); 2.35-2.45 ppm (4H).

Ejemplo 12

5.



10.

A) Esta penicilina se obtiene análogo al ejemplo 1 A de:

6 g (0,0277 moles) de 6-APS y 6,02 g (0,0332 moles) de cloruro de ácido 1-cloro-1-ciclohexancarboxílico.

Rendimiento: 7,4 g (68,5 %)

Sal sódica de ácido 6-(1-cloro-1-ciclohexilcarboxamido)penicilánico.

15.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl N}_2\text{O}_4\text{S Na} \cdot 1 \text{ H}_2\text{O}$  (400.9)

Calculado: C 44.94 H 5.53 N 6.99 S 8.02 Cl 8.84

Hallado: C 45.6 H 5.9 N 6.8 S 8.3 Cl 6.7

Contenidos en  $\beta$ -lactama: 74,1%

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

20.

1.55-1.68 (6H); 1.7-2.1 (10H); 4.2 (1H); 5.45-5.0 ppm (2H).

B) Cloruro de ácido 1-cloro-1-ciclohexancarboxílico.

80 g (0,547 moles) de cloruro de ácido ciclohexancarboxílico, 30 cc de tetraclorocarbono, 63 cc (0,778 moles) de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  y 1,5 g de peróxido benzoílico se calientan durante 10 horas. A continuación se separa de la mezcla de reacción por destilación en cloruro de ácido clorado.

25.

p.eb.: 14 mm : 95-110°C

Rendimiento: 20,1 g (20,1 %)

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}$  (181.1)

30.

Calculado: C 46.44 H 5.57

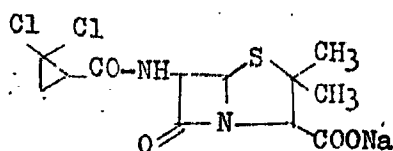
Hallado: C 46.8 H 4.3

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $\text{CCl}_4$ ):

1.45-2.3 ppm (10H).

Ejemplo 13

5.



A) Esta penicilina se obtiene análogo al ejemplo 1 A de:

5 g (0,0231 moles) de 6-APS y 4,6 g (0,0265 moles)

10.

de cloruro de ácido 2,2-diclorociclopropanocarboxílico.

Rendimiento: 6,2 g (71,5 %)

Sal sódica de ácido 6-(2,2-dicloro-ciclopropilcarboxamido)-penicilánico.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (375.2)

15.

Calculado: C 35.05 H 4.17 N 6.82 S 7.80 Cl 17.24

Hallado: C 35.4 H 5.0 N 6.2 S 7.9 Cl 19.0

Contenido en  $\beta$ -lactama: 87,2 %

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

1.7-1.88 (6H); 1.98-2.32 (2H); 2.75-2.95 (1H); 4.32 (1H);

20.

5.65 ppm (2H).

B) 1,1-dicloro-2-vinilciclopropanona.

Según unas instrucciones de R.C. Woodworth y P.S.

Skell [*J. Amer. Chem. Soc.* 79. 2542-2544 (1957)] se hacen reac-

cionar 240 g (4,4 moles) de 1,3-butadieno con cloroformo en

25.

presencia de butilato terc.potásico a  $-10^\circ\text{C}$ . El caldo de reac-

ción se agita durante la noche y después se mezcla con 1

litro de n-pentano y agua y se agita. La fase orgánica se se-

para, se lava con agua fría y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después

de separar el secador y evaporar el disolvente se destila

30.

el residuo.

Rendimiento: 59 g (30.2 %)

p.eb.: 120-121

$C_5H_6Cl_2$  (137.6)

Calculado: C 43.84 H 4.41 Cl 51.76

5. Hallado: C 44.0 H 4.4 Cl 51.4

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $CCl_4$ ):

1.2-2.47 (3H); 5.08-5.82 ppm (3H).

C) Acido 2,2-dicloro-ciclopropan-1-carboxílico.

Según unas instrucciones de M.Orchin y E.C.Herrick

10. J.Org.Chem. 1959 (24) 139-140 se oxidan 12,7 g (0,0926 moles) de ácido 2,2-dicloro-ciclopropanocarboxílico en 130 cc de acetona bajo adición de 2,61 g de  $NaHCO_3$  a 0°C en el plazo de 3 horas mediante 51 g de  $KMnO_4$ . A continuación se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente.

15. La acetona se separa por evaporación en vacío, el residuo se mezcla con 150 cc de solución de  $NaHCO_3$  al 40 % y la solución se mezcla bajo enfriamiento con hielo con tanto ácido sulfúrico de manera que se forme una solución clara. La solución se extrae cuatro veces con éter, los extractos se lavan con solución al 10 % de  $NaHCO_3$ .

20. La fase  $NaHCO_3$  se acidifica cuidadosamente con HCl semi-concentrado y nuevamente se extrae con éter. Los extractos etéricos reunidos se secan directamente sobre  $Na_2SO_4$ , después se separa el  $Na_2SO_4$ , el disolvente se retira i.v. y el residuo se destila en alto vacío.

25. Rendimiento: 7.5 g (52.5 %)

p.eb.: 0.4 mm : 74°C

$C_4H_4Cl_2O_2$  (154.9)

Calculado: C 31.00 H 2.60 Cl 45.75

30. Hallado: C 30.6 H 2.5 Cl 45.5

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $\text{CCl}_4$ ):

1.72-2.2 (2H); 2.4-2.7 (1H); 12.18 ppm (1H).

D) Cloruro de ácido 2,2-diclorociclopropanocarboxílico.

5. Análogo al ejemplo 1 C se obtiene el cloruro de ácido de 12 g (0,0776 moles) de ácido 2,2-dicloro-ciclopropanocarboxílico y 40 cc de  $\text{SOCl}_2$  en 50 cc de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Rendimiento: 8 g (59.8 %)

p.eb.: 12 mm: 58°C

$\text{C}_4\text{H}_3\text{Cl}_3\text{O}$  (173.4)

10. Calculado: C 27.71 H 1.75 Cl 61.34

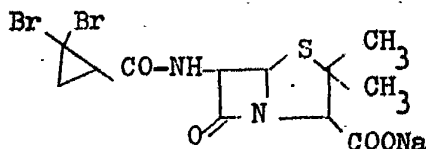
Hallado: C 28.1 H 2.3 Cl 61.0

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $\text{CCl}_4$ ):

1.94-2.4 (2H); 3.0-3.28 ppm (1H).

Ejemplo 14

15.



20.

A) Esta penicilina se obtiene análogo al ejemplo 1 A de:

5 g (0,0231 moles) de 6-APS y 7 g (0,0267 moles) de cloruro de ácido 2,2-dibromociclopropanocarboxílico.

Rendimiento: 62, g (58 %)

25. Sal sódica del ácido 6-(2,2-dibromo-ciclopropilcarboxamido)-penicilánico.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (464.1)

Calculado: C 29.89 H 3.14 N 5.81 S 6.65 Br 33.16

Hallado: C 30.4 H 3.9 N 4.9 S 6.7 Br 32.3

30.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 87.4 %

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

1.7-1.82 (6H); 2.08-2.38 (2H); 2.79-2.95 (1H); 4.3 (1H);  
5.61 ppm (2H).

B) 1,1-dibromo-2-vinilciclopropano.

5. Análogo al ejemplo 13 B se hacen reaccionar 240 g (4,4 moles) de 1,3-butadieno con 358,5 g (1,42 moles) de bromoformo en presencia de terc.butilato potásico (1,6 moles).

El compuesto ciclopropánico se destila a través de una columna de 20 cm de longitud de Vigreux.

10. Rendimiento: 130 g (40.6 %)

p.eb.: 14 mm : 55°C

$\text{C}_5\text{H}_6\text{Br}_2$  (225.9)

Calculado: C 26.58 H 2.68 Br 70.75

Hallado: C 26.3 H 2.6 Br 70.2

15. Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $\text{CCl}_4$ ):

1.44-2.4 (3H); 5.12-5.8 ppm (3H).

C) Acido 2,2-dibromo-ciclopropan-1-carboxílico.

20. Análogo al ejemplo 13 C se efectúa la oxidación del derivado vinilciclopropánico (67,8 g; 0,3 moles) en 425 cc de acetona mediante 8,46 g de  $\text{NaHCO}_3$  y 166 g de  $\text{KMnO}_4$ .  
Rendimiento: 38,7 g (52,8 %)

El producto en bruto se frota con n-pentano haciéndose así cristalizar.

p.f.: 94-95°C

25.  $\text{C}_4\text{H}_4\text{Br}_2\text{O}_2$  (243.9)

Calculado: C 19.70 H 1.65 Br 65.53

Hallado: C 20.4 H 1.6 Br 64.4

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $\text{CCl}_4$ ):

1.9-2.35 (2H); 2.52-2.8 (1H); 11.2 ppm (1H).

30. D) Cloruro de ácido 2,2-dibromociclopropanocarboxílico.

Análogo al ejemplo 1 C se obtiene el cloruro de ácido de 10 g (0,0411 moles) de ácido 2,2-dibromo-ciclopropancarboxílico y 50 cc de  $\text{SOCl}_2$  en 30 cc de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Rendimiento: 7.6 g (70.4 %)

5. p.eb.: 1 mm : 48-50°C

$\text{C}_4\text{H}_3\text{ClBr}_2\text{O}$  (262.3) :

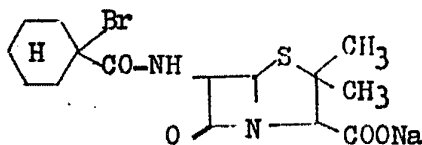
Calculado: C 18.32 H 1.15 Br 60.93 Cl 13.51

Hallado: C 16.7 H 1.2 Br 60.9 Cl 13.6

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $\text{CCl}_4$ ):

10. 2.0-2.45 (2H); 3.0-3.28 ppm (1H).

Ejemplo 15



a) Esta penicilina se obtiene análogo al ejemplo 1 A de:

6 g (0,0278 moles) de 6-APS y 6,9 g (0,0306 moles) de cloruro de ácido 1-bromo-1-ciclohexancarboxílico.

20. Rendimiento: 9,1 g (76,5 %).

Sal sódica de ácido 6-(1-bromo-1-ciclohexilcarboxamido)-penicilánico.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{SNa}$  (27.3)

Calculado: C 42.16 H 4.72 N 6.56 S 7.51 Br 18.70

25. Hallado: C 42.9 H 5.5 N 6.1 S 6.9 Br 16.8

Contenido en  $\beta$ -lactama: 68.4 %

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

1.1-1.2 (6H); 1.54-1.62 (6H); 2.1 (4H); 4.2 (1H); 5.4-5.6 ppm (2H).

30. B) Acido 1-bromo-1-ciclohexancarboxílico.

Este compuesto se obtiene análogo al ejemplo 11 B de:  
35 g (0,274 moles) de ácido ciclohexancarboxílico  
y 28,4 cc (0,548 moles) de bromo bajo adición de 3 g de fósforo  
rojo.

5. De la mezcla de reacción se destila el producto  
principal a 160°C/2mm.

Rendimiento: 19.6 g (34.6 %)

$C_7H_{11}BrO_2$  (207.1)

Calculado: C 40.60 H 5.36 Br 38.58

10. Hallado: C 45.3 H 6.1 Br 37.1

Señales RMN en  $\delta$  (disolvente  $CCl_4$ ):

1.32-1.75 (6H); 2.08-2.18 (4H); 12.45 ppm (1H).

C) Cloruro de ácido 1-bromo-1-ciclohexancarboxílico.

15. Análogo al ejemplo 1 C se obtiene el cloruro de  
ácido de 17,8 g (0,086 moles) de ácido 1-bromo-1-ciclohexan-  
carboxílico disueltos en  $CH_2Cl_2$  ú 60 cc de  $SOCl_2$ .

Rendimiento: 18.7 g (96.7 %)

$C_7H_{10}ClBrO$  (225.5)

Calculado: C 37.28 H 4.47 Cl 15.72 Br 35.44

20. Hallado: C 39.7 H 4.9 Cl 15.8 Br 33.2

#### NOTA

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento,  
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse  
constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son  
susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alte-  
ren su principio fundamental. También se hace constar que  
el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presenta-  
da en Alemania, con fecha 25 de Octubre de 1.973, bajo el  
número P 23 53 584.4; acogiéndose por lo tanto a los benefi-  
cios que conceden los Convenios Internacionales en vigor,

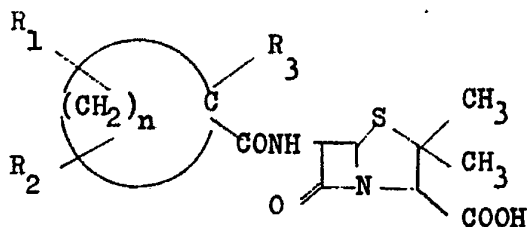
30.

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 OBTENCION DE PENICILINAS DE EFECTO QUIMICO-TERAPEUTICO ANTIMICROBIAL; caracterizándose por lo siguiente:

5.

1.- Procedimiento para la obtención de penicilinas de efecto químico-terapéutico antimicrobial, de fórmula:

10.

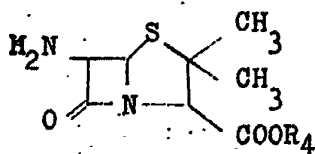


15.

donde  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, fluor, cloro o bromo, donde en el caso de que  $R_2$  signifique hidrógeno  $R_1$  puede significar además ciano, hidroxilo, azido, amino y nitro; y  $R_1$  y  $R_2$  enlazados a un átomo de carbono de anillo, juntos, pueden significar un átomo de oxígeno;  $R_3$  significa hidrógeno, metilo, ciano, cloro, carboxilo, metoxi o bromo; y  $n$  representa un número entero de 2 a 7; y sus sales, caracterizado porque ácido 6-aminopenicilánico (6-APS) y sus derivados de fórmula II

20.

25.

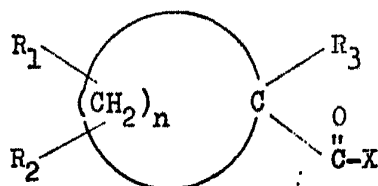


30.

donde  $R_4$  significa hidrógeno, trietilamonio, trialquilsililo

con 1 a 6 átomos de carbono en cada grupo alquilo, o un catión de metal alcalino, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula III

5.



donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados, X significa hidroxilo o un grupo reactivo, que se disocia en la acilación de grupos amino, en caso dado en presencia de una base, en presencia de un disolvente orgánico, inerte, a una temperatura de  $- 20$  a  $+ 50^{\circ}\text{C}$ , preferentemente entre  $- 15$  y  $+ 20^{\circ}\text{C}$ .

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente orgánico, inerte, se emplean preferentemente las alquilcetonas inferiores, por ejemplo, acetona, éteres, por ejemplo tetrahydrofurano (THF), dioxano, alquilnitrilos inferiores, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), sulfóxido dimetílico e hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro metilénico y las mezclas de los disolventes mencionados entre sí y con agua.

15.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un aceptor de ácido.

20.

4.- Procedimiento para la obtención de penicilinas de efecto químico-terapéutico antimicrobial, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25.

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

30.

Madrid,

24 OCT. 1974

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

J. GOMEZ ACEBO Y ASOCIADOS

Elaborador: L. Casla Fernández