



(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	449141	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	- 28 JUN 1976	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 25 28 079.9	24.6.75	República Federal Alemana

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	<i>E07D//A61K</i>	

(54) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PENICILINAS

(71) SOLICITANTE (S)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)
Dr. Hans-Bodo König, Dr. Karl Georg Metzger, Dr. Wilfried Schröck.

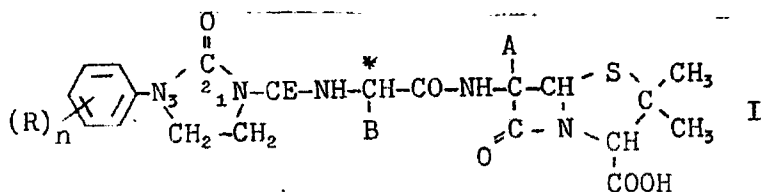
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

La presente invención se refiere a nuevas penicilinas, a un procedimiento para su obtención así como a su empleo como medicamentos, especialmente como medio antibacterial y como medio para fomentar el crecimiento y para mejorar el aprovechamiento de los piensos en los animales.


Ya es conocido que determinadas α -(imidazolidin-2-oxo-1-il-carbonilamino)-bencilpenicilinas tienen eficacia antibacterial (véanse las publicaciones alemanas DOS 2 104 580, 2 152 967, 2 258 973). Las nuevas penicilinas de la presente invención se diferencian químicamente de los compuestos conocidos por el actual estado de la técnica, debido a que el N₃ del resto imidazolidinona está enlazado con un resto arilo.


Se ha descubierto que las nuevas penicilinas de fórmula I



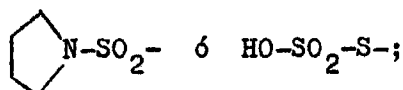
donde A significa hidrógeno o metoxi; B significa fenilo; fenilo sustituido por hidroxilo, halógeno, metoxi, -CN y CH₃-SO₂-; tienilo; ciclohexenilo ó 1,4-ciclohexadien-1-ilo; R puede ser igual o diferente y significar hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes; -COOH; -CHO; -CO-alquilo inferior; -COO-alquilo inferior; -C≡N; -CO-NH₂; -CO-NH-alquilo inferior; (alquilo inferior)₂N-CO-;

amino; mono-alquilo inferior-amino; dialquilo inferior-amino; pirrolidilo; piperidilo; HCO-NH-; alquilo inferior-CO-NH; H-CO-N(alquilo inferior)-; alquilo inferior-CO-N(alquilo inferior)-; (alquilo inferior)₂C=N-; alquilo inferior-SO₂-NH-; alquilo inferior-SO₂-N(alquilo inferior)-; HO-SO₂-NH-; HO-SO₂-N(alquilo inferior)-; amidino; (alquilo inferior)₂=N-CH=N-;

N-CH=N-; guanido; nitro; azido; alquilo inferior-O-CO-NH-; alquilo inferior-O-CO-N(alquilo inferior)-; hidroxí; alquilo inferior-ox., H-CO-O-; alquilo inferior-CO-O-; alquilo inferior-O-CO-O-; H₂N-CO-O-; alquilo inferior-NH-CO-O-; (alquilo inferior)₂N-CO-O-;

N-CO-O-; H₂N-SO₂-O-; alquilo inferior-NH-SO₂-O-; (alquilo inferior)₂N-SO₂-O-; alquilo inferior-O-CO-O-; HS-; alquilo inferior-S-; CF₃-S-; alquilo inferior-S-; HO₃-S-;

alquilo inferior-SO₂-; CF₃SO₂-; H₂N-SO₂-; alquilo inferior-NH-SO₂-; (alquilo inferior)₂N-SO₂-;



n representa los números 1, 2 ó 3; y E significa oxígeno o azufre; y donde las penicilinas de fórmula I con respecto al centro de quiralidad C* en las dos configuraciones R y S posibles y como mezcla de los diastereómeros de ello resultantes, así como sus sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles, tienen fuertes propiedades antibacteriales.

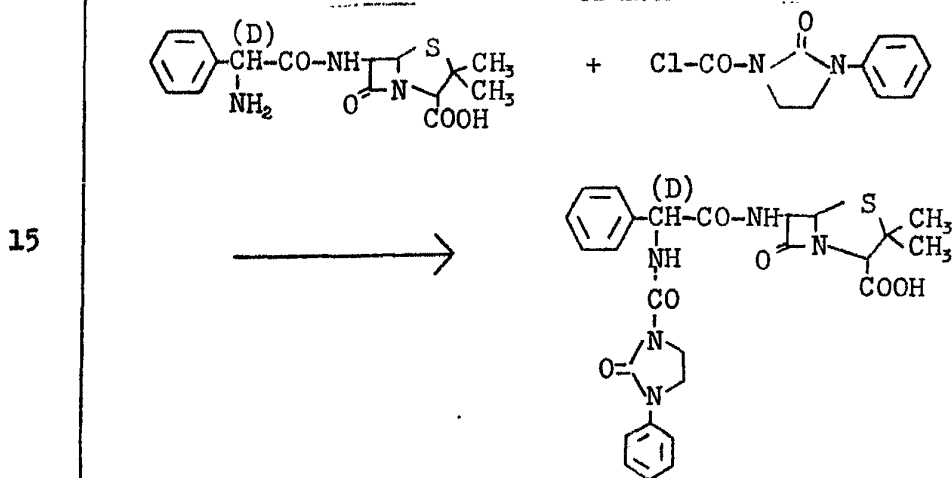
Asimismo se ha descubierto que las penicilinas de fórmula general I se obtienen si compuestos de fórmula II

deseado, en sus sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles.

5 Sorprendentemente presentan las penicilinas de la presente invención un efecto antibacterial considerablemente superior, especialmente contra las clases Escherichia Coli y Klebsiella que, por ejemplo, las penicilinas Ampicilina y Carbenicilina conocidas por el actual estado de la técnica que se encuentran en el mercado. Las sustancias de la presente invención representan, por lo tanto, un enriquecimiento de la farma

10 cimiento de la farma

Empleando D- α -amino-bencilpenicilina y 1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenil-imidazolina como producto de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



Con la expresión "alquilo inferior" se define más arriba, así como también a continuación, un grupo alquilo tanto de cadena recta como también ramificado con

1 a 5, preferentemente 1 a 3, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono. En relación con otros grupos, tal como en "dialquilo inferior-amino" se refiere la expresión "-alquilo inferior-" sólo a la parte alquilo del grupo correspondiente.

En las fórmulas generales significa A preferentemente hidrógeno.

Halógeno, como posible sustituyente del resto fenilo B, significa flúor, cloro, bromo y iodo, preferentemente flúor y cloro. En la definición de B están los sustituyentes del anillo fenílico en la posición o, m ó p, preferentemente en la posición p. Preferentemente está B por fenilo, p-hidroxifenilo y 1,4-ciclohexadien-1-ilo.

A continuación se explican los márgenes preferentes de aquellos restos R, que han sido definidos en general más arriba:

Halógeno significa preferentemente flúor, cloro, bromo y iodo, especialmente flúor, cloro y bromo; alquilo inferior significa preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, especialmente metilo y etilo. Alquilo inferior sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes (preferentemente flúor, cloro, bromo, especialmente flúor y cloro) es preferentemente trifluórmétilo, cloro-di-fluórmétilo y 2,2,2-tri-fluóretilo;

-CO-alquilo inferior significa preferentemente $-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, especialmente $-\text{CO}-\text{CH}_3$; -COO-alquilo inferior significa preferentemente $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, especialmente $-\text{COOCH}_3$ y $-\text{COOC}_2\text{H}_5$.

-CO-NH-alquilo inferior significa preferentemen-

te $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. (Alquilo inferior) $_2\text{N}-\text{CO}-$ es especialmente $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CO}-$ y $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{CO}-$.

Mono-alquilo inferior-amino significa preferentemente metilamino, etilamino, especialmente metilamino;

5 di-alquilo inferior-amino significa preferentemente dimetilamino, dietilamino, especialmente dimetilamino; alquilo inferior- $\text{CO}-\text{NH}-$ es preferentemente $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{NH}-$; $\text{H}-\text{CO}-\text{N}(\text{alquilo inferior})-$ significa preferentemente $\text{H}-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $\text{H}-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-$; alquilo inferior- $\text{CO}-\text{N}(\text{alquilo inferior})-$ significa
10 preferentemente $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-$; (alquilo inferior) $_2\text{C}=\text{N}-$ es preferentemente $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{N}-$; alquilo inferior- $\text{SO}_2-\text{NH}-$ significa preferentemente $\text{CH}_3-\text{SO}_2-\text{NH}-$, $\text{C}_2\text{H}_5-\text{SO}_2-\text{NH}-$, especialmente $\text{CH}_3-\text{SO}_2-\text{NH}-$; alquilo inferior- $\text{SO}_2-\text{N}(\text{alquilo inferior})-$ significa preferentemente $\text{CH}_3-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$; $\text{HO}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{alquilo inferior})-$ significa preferentemente $\text{HO}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $\text{HO}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-$; (alquilo inferior) $_2=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$ significa especialmente $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$; alquilo inferior- $\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ significa especialmente $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$; alquilo inferior- $\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{alquilo inferior})-$ es especialmente
20 $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-$.

Alquilo inferior-oxi- significa preferentemente $\text{CH}_3-\text{O}-$, $\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-$, especialmente $\text{CH}_3-\text{O}-$; alquilo inferior- $\text{CO}-\text{O}-$ significa preferentemente $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{O}-$, $\text{C}_2\text{H}_5-\text{CO}-\text{O}-$, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$; alquilo inferior- $\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$ significa preferentemente
25 $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$, $\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$; alquilo inferior- $\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ significa preferentemente $\text{CH}_3-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$, $\text{C}_2\text{H}_5-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$; (alquilo inferior) $_2\text{N}-\text{CO}-\text{O}-$ significa preferentemente $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CO}-\text{O}-$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{CO}-\text{O}-$; alquilo inferior- $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{O}-$ significa preferentemente $\text{CH}_3-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{O}-$,
30 $\text{C}_2\text{H}_5-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{O}-$; (alquilo inferior) $_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{O}-$ significa pre-

ferentemente $(\text{CH}_3)_2\text{N-SO}_2\text{-O-}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N-SO}_2\text{-O-}$;

Alquilo inferior-S- significa preferentemente $\text{CH}_3\text{-S-}$, $\text{CF}_3\text{-S-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-S-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-S-}$; alquilo inferior-S-
 $\text{O}=\text{O}$

significa preferentemente $\text{CH}_3\text{-S-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-S-}$;
 $\text{O}=\text{O}$

5 alquilo inferior-SO₂- significa preferentemente $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-SO}_2\text{-}$; alquilo inferior-NH-SO₂- significa preferentemente $\text{CH}_3\text{-NH-SO}_2\text{-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-NH-SO}_2\text{-}$; y (alquilo inferior)₂N-SO₂- significa preferentemente $(\text{CH}_3)_2\text{N-SO}_2\text{-}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N-SO}_2\text{-}$.

10 n representa preferentemente 1 ó 2, especialmente 1.

E significa preferentemente oxígeno.

Los nuevos compuestos se presentan con especial preferencia en la configuración D.

15 Halógeno W significa flúor, cloro, bromo y iodo, preferentemente cloro y bromo, con especial preferencia cloro. Como W está en los compuestos de fórmula III, con especial preferencia el cloro.

20 En los compuestos sililizados de fórmula II están preferentemente Z₁ y Z₂ por un grupo sililo o Z₁ significa hidrógeno y Z₂ significa un grupo sililo. Con especial preferencia están Z₁ y Z₂ por hidrógeno.

25 Como grupos sililo Z₁ y Z₂ preferentes sean mencionados los grupos tri-alquilo inferior-sililo y los grupos mono-alquilo inferior-di-alquiloxi inferior-sililo, siendo de mencionar, como ejemplo, los grupos $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ y $\text{Si}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)_2$.

Entre las sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles, arriba mencionadas, se cuentan las sales usuales conocidas en la química farmacéutica del grupo carboxilo ácido, tales como las sales de sodio, de potasio, de magnesio, de calcio, de aluminio y de amonio y las sales amónicas no tóxicas, sustituidas por aminas, tales como di- y trialquilo inferior-aminas, procaína, dibencilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-bencil- β -fenil-etilamina, N-metil- y N-etilmorfolina, 1- α -fenamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dihidroabietil- β -fenil-diamina, N-alquilo inferior-piperidina y otras aminas, que han sido empleadas para la formación de las sales de las penicilinas.

Tienen especial preferencia las sales del sodio.

Son especialmente preferentes los compuestos de fórmula I, donde A significa hidrógeno, B significa fenilo, p-hidroxifenilo ó 1,4-diclohexadien-1-ilo; R significa hidrógeno, cloro, ciano, alquilo inferior (preferentemente metoxi) o $\text{CH}_3\text{-NHSO}_2$; n representa 1, E significa oxígeno, y los compuestos se presentan en la configuración D.

Los compuestos de fórmula II, utilizables según la presente invención, son conocidos o se obtienen según métodos en general conocidos (véase, por ejemplo, B. E. H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Academic Press, New York and London, 1972). La transformación de los compuestos de fórmula II, donde Z_1 y Z_2 significan hidrógeno, en derivados de sililo se efectúa en forma conocida con los agentes de sililización usuales, tales como, por ejemplo, trimetilclorosilano o dimetil-t-butil-clorosilano.

Como ejemplos sean mencionados:

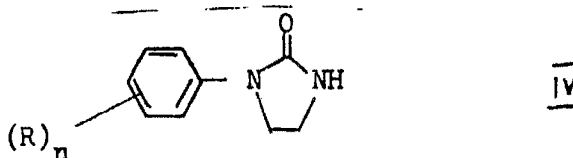
α -aminobencilpenicilina (denominación abreviada: ampicilina).

5 α -amino-p-metilbencilpenicilina, α -amino-p-clorobencil-penicilina, α -amino-p-hidroxi-bencilpenicilina (denominación abreviada: amoxicilina) y ácido 6- $\sqrt{2}$ -amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)-acetamido]-penicilánico (denominación abreviada: epicilina) así como sus derivados mono- y di-trimetilsilílicos.

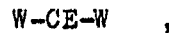
10 Todas las formas cristalinas, formas de hidrato, formas de solvato, complejos moleculares y sales de los compuestos de fórmula general II son adecuados como productos de partida para el procedimiento de la presente invención.

15 La configuración de los centros asimétricos del núcleo del ácido 6-aminopenicilínico en los compuestos de fórmula general II deberá ser idéntica con aquéllos de los centros asimétricos correspondientes del ácido 6-aminopenicilánico, que se obtuvo, por ejemplo, de penicilina-G por procesos fermentativos.

20 Los compuestos empleados como productos de partida de fórmula general III son conocidos o se obtienen según métodos en general usuales. Se pueden obtener, por ejemplo, por la reacción de cantidades molares de los compuestos heterocíclicos de fórmula general IV



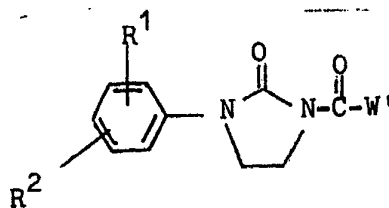
25 donde R y n tienen los significados arriba indicados, con compuestos de fórmula general



5 donde W tiene el significado arriba indicado, tal como, por ejemplo, fosgeno o tiofosgeno, en disolventes orgánicos inertes, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano o en mezclas de agua y disolventes orgánicos inertes, tal como, por ejemplo, cloroformo en presencia de, por ejemplo, una cantidad molar de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina o también bajo ausencia de una base, a temperaturas desde unos -5 hasta unos 25°C, efectuándose el aislamiento y la purificación según métodos en general usuales.

10 Siempre que W no sea halógeno se pueden obtener los compuestos de fórmula III de los compuestos de fórmula general III, donde W significa halógeno, por reacción con compuestos de fórmula general H-W, donde W tiene el significado arriba indicado (excepto halógeno), en presencia de una base, tal como trietilamina en disolventes orgánicos inertes, tal como tetrahidrofurano o mezclas de agua y disolventes orgánicos inertes, tal como cloroformo, según los métodos usuales.

20 Como ejemplos para los compuestos de fórmula III sean mencionados:



<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>W'</u>
H	H	Cl
2-Cl	H	Cl
3-Cl	H	N ₃
4-Cl	H	Cl
2-Cl	4-Cl	Cl

	R ¹	R ²	W'
	2-CH ₃	H	Cl
	3-CH ₃	H	Cl
	4-CH ₃	H	Cl
5	2-CH ₃	3-CH ₃	Cl
	2-C ₂ H ₅	H	Cl
	3-C ₂ H ₅	H	Cl
	2-CH ₃ O	H	Cl
	3-CH ₃ O	H	Cl
10	4-CH ₃ O	H	Cl
	2-C ₂ H ₅ O	H	Cl
	4-C ₂ H ₅ O	H	Cl
	4-C ₂ H ₅ O	2-CH ₃	Cl
	2-CN	H	Cl
15	3-CN	H	Cl
	4-CN	H	Cl
	4-CH ₃ NHSO ₂	H	Cl
	4-HOSO ₂	H	Cl
	2-Br	3-Cl	Cl
20	2-Br	4-Cl	Cl
	3-CF ₃	H	Cl
	2-OH	H	Cl
	3-OH	H	Cl
	4-OH	H	Cl
25	4-COOH	H	Cl

Como diluyentes entran en consideración para el procedimiento de la presente invención todos los disolventes orgánicos inertes, así como agua y las mezclas de agua y disolventes orgánicos.

Si como productos de partida para la síntesis de las penicilinas de la presente invención se emplean compuestos de fórmula general II, donde Z₁ y Z₂ significan hidrógeno o Z₁ significa hidrógeno y Z₂ significa un grupo silylo relativamente estable contra la solvólisis o Z₁ y Z₂ signi-

fican grupos sililo relativamente estables contra la solvólisis (por ejemplo, grupos sililo de los tipos $\text{Si}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)_2$ y $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{OCH}_3)$), entonces se pueden realizar estas reacciones en mezclas arbitrarias de agua con aquellos disolventes orgánicos que sean miscibles con agua, tales como cetonas, por ejemplo, acetonas, éteres de anillo, por ejemplo, tetrahydrofurano o dioxano, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo, formamidas, por ejemplo, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico o alcoholes, por ejemplo, isopropanol. Aquí se mantiene el pH de la mezcla de reacción mediante adición de bases o empleando soluciones tampón dentro de un margen pH desde 1,5 a 9,5, por ejemplo, entre un pH de 6,5 y 8,0. La reacción de la presente invención se puede realizar, sin embargo, también en otro margen pH, por ejemplo, entre 4,5 y 9,0 o en un pH entre 2,0 hasta 4,5. Además es posible realizar la reacción en disolventes no miscibles con agua, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo o cloruro metilénico bajo adición de bases, preferentemente trietilamina, dietilamina, o N-etilpiperidina. Asimismo se puede realizar la reacción en una mezcla de agua y un disolvente no miscible con agua, tal como éter, por ejemplo, dietiléter, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloroformo o cloruro metilénico, sulfuro de carbono, cetonas, por ejemplo, isobutilmetilcetona, ésteres, por ejemplo, acetato de etilo, disolventes aromáticos, por ejemplo, benceno, siendo conveniente agitar fuertemente para mantener el pH mediante adición de bases o el empleo de sustancias de tampón en un margen pH entre aproximadamente 1,5 hasta 9,5 aproximadamente, por ejemplo, entre 4,5 y 9,0, o entre 2,0 y 3,0. La reacción se puede realizar también en agua sólo bajo ausencia de disolventes orgánicos en

presencia de una base orgánica o inorgánica o bajo adición de sustancias tampón.

5 Al emplear como productos de partida, para el procedimiento de la presente invención, los compuestos de fórmula general II, en los cuales Z_1 significa hidrógeno y Z_2 significa un grupo sililo menos estable contra la solvólisis, o en los cuales Z_1 y Z_2 significan grupos sililo menos estables contra la solvólisis (por ejemplo, del tipo $Si(CH_3)_3$), y se hace reaccionar con compuestos de fórmula
10 general III, entonces se trabaja convenientemente en disolventes libres de agua y grupos hidroxilo, por ejemplo, en hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro metilénico o cloroformo, benceno, tetrahidrofurano, acetona o dimetilformamida, etc. Aquí no es necesaria la adición de bases, pero, sin embargo, en algunos casos pudiera ser ventajoso para mejorar el rendimiento y la pureza de los productos. Sin embargo, también es posible un efecto inverso. Las bases, en caso dado adicionadas, deberán ser bien aminas terciarias alifáticas o aromáticas, tales como piridina o
20 alquilaminas terciarias, por ejemplo, trietilamina o aminas secundarias difícilmente acilables por impedimento estérico, tales como dicitclohexilamina. Las bases, en cada caso óptimas, se pueden determinar fácilmente por cualquier especialista.

25 La cantidad de las bases empleadas está fijada, por ejemplo, por el mantenimiento de un pH determinado deseado. Donde se efectúe una medición y ajuste del pH o donde debido a la falta de cantidades suficientes de agua en el diluyente no es posible o no tiene sentido, se emplearán
30 en el caso de utilizar los compuestos de fórmula general II, donde Z_1 y Z_2 significan hidrógeno, preferentemente 1 a 2,5,

especialmente 1,5 a 2,0 moles-equivalentes de base. En el caso de emplear compuestos de fórmula general II, donde Z_1 significa hidrógeno y Z_2 significa un grupo sililo, o en los cuales Z_1 y Z_2 son grupos sililo, o bien no se emplea ninguna base o, preferentemente, 0,5 a 2, especialmente 1 mol-equivalente de base.

Como bases se pueden emplear, en principio, todas las bases orgánicas e inorgánicas empleadas generalmente en la química orgánica, tales como los hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos, óxidos alcalinotérreos, carbonatos alcalinos y alcalinotérreos, e hidrógenocarbonatos, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, alifáticas y aromáticas, así como las bases heterocíclicas. Como ejemplos sean mencionados el hidróxido de sodio, de potasio y de calcio, el óxido de calcio, el carbonato de sodio y de potasio, el hidrógenocarbonato sódico y potásico, etilamina, metiletilamina, trietilamina, hidroxietilamina, anilina, piridina y piperidina. Al emplear los productos de partida sililados se deberán observar, sin embargo, las limitaciones arriba indicadas con respecto a la clase de las bases.

Como sistemas tampón se pueden emplear todas las mezclas tampón usuales, por ejemplo, tampón de fosfato, tampón de citrato y tampón de tris-(hidroximetil)amino-metano.

Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un mayor margen. Por lo general, se trabaja entre unos -20 y unos $+50^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre 0 y $+20^{\circ}\text{C}$.

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

En la realización del procedimiento de la presente invención se pueden hacer reaccionar los reactantes entre sí en cantidades equimolares. Sin embargo, pudiera ser conveniente emplear uno de los dos reactantes en exceso para facilitar la purificación o la obtención pura de la penicilina deseada y aumentar el rendimiento.

Por ejemplo, los reactantes de fórmula general II se pueden emplear en un exceso de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1, preferentemente desde 0,1 hasta 0,3 mol-equivalentes, referido al compuesto de partida de fórmula III y lograr de esta manera una descomposición más reducida de los reactantes de fórmula general III en una mezcla de disolventes que contenga agua. El exceso de los reactantes de fórmula general II se puede retirar fácilmente debido a la buena solubilidad en ácidos minerales acuosos al elaborar la mezcla de reacción.

Por otra parte, se pueden emplear también, sin embargo, ventajosamente los reactantes de fórmula general III en un exceso de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1,5, preferentemente 0,1 hasta 1,0 mol-equivalentes. De esta manera se aprovechan mejor los reactantes de fórmula general II y se compensa la descomposición que se desarrolla como reacción secundaria en disolventes acuosos de los reactantes de fórmula general III. Como los compuestos de fórmula general III agregados en exceso se transforman en agua rápidamente en heterociclos nitrogenados neutros, que se pueden eliminar con facilidad, casi no se influencia por esta razón la pureza de las penicilinas. Por lo tanto, por lo general se emplearán en cada caso, en exceso, los reactantes menos valiosos.

La elaboración de los preparados de reacción para la obtención de las penicilinas de la presente invención y de sus sales se efectúa en la forma generalmente usual y conocida en la química de las penicilinas, por ejemplo, por
5 eliminación del disolvente y disolución y precipitación o bien recristalización. Las sales se pueden precipitar con especial facilidad de soluciones etéricas. Así, las nuevas penicilinas se pueden precipitar en forma especialmente favorable de la solución etérica con ayuda de 2-etilhexanoato
10 sódico como sales sódicas.

Si, como compuesto de partida, se emplean compuestos de fórmula general II, donde Z_1 y Z_2 o sólo Z_2 representan los grupos sililo se efectuará la disociación hidrolítica de los restos sililo en el transcurso de la usual elaboración acuosa de los preparados de reacción, en caso dado
15 bajo un pH ácido, por ejemplo, 1,5 a 5.

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas en detalle:

20 D- α -[3-fenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina;

D- α -[3-fenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-hidroxibencilpenicilina;

D- α -[3-fenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- α -(ciclohexa-1,4-dien-1-il)-metilpenicilina;

25 D- α -[3-m-clorofenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-bencilpenicilina;

D- α -[3-m-clorofenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-hidroxibencilpenicilina;

30 D- α -[3-m-clorofenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- α -(ciclohexa-1,4-dien-1-il)-metilpenicilina;

- D- α -[3-m-cianofenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
bencilpenicilina;
- D- α -[3-m-cianofenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
p-hidroxi-bencilpenicilina;
- 5 D- α -[3-m-cianofenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilami-
no]- α -(ciclohexa-1,4-dien-1-il)-metilpenicilina;
- D- α -[3-p-metoxifenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilami-
no]-bencilpenicilina;
- D- α -[3-p-metoxifenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilami-
10 no]-p-hidroxi-bencilpenicilina;
- D- α -[3-o-metoxifenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilami-
no]-bencilpenicilina;
- D- α -[3-o-metoxifenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilami-
no]-p-hidroxi-bencilpenicilina;
- 15 D- α -[3-o-metoxifenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilami-
no]- α -(ciclohexa-1,4-dien-1-il)-metilpenicilina;
- D- α -{ [3-(p-metilaminosulfonil)-fenil-imidazolidin-2-on-1-
il]-carbonilamino } -bencilpenicilina;
- D- α -{ [3-(p-metilaminosulfonil)-fenil-imidazolidin-2-on-1-
20 il]-carbonilamino } -p-hidroxi-bencilpenicilina;
- D- α -{ [3-(p-metilaminosulfonil)-fenil-imidazolidin-2-on-1-
il]-carbonilamino } - α -(ciclohexa-1,4-dien-1-il)-metil-pe-
nicilina;
- D- α -[3-p-sulfofenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilami-
25 no]-bencilpenicilina;
- D- α -[3-p-sulfofenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-
p-hidroxi-bencilpenicilina;
- D- α -[3-p-sulfofenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilami-
no]- α -(ciclohexa-1,4-dien-1-il)-metilpenicilina;
- 30 D- α -[3-p-hidroxifenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilami-

no/-bencilpenicilina;

D- α -[(3-p-hidroxifenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-p-hidroxi-bencilpenicilina;

5 D- α -[(3-p-hidroxifenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]- α -(ciclohexa-1,4-dien-1-il)-metilpenicilina;

D- α -[(3-p-carboxifenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-bencilpenicilina;

D- α -[(3-p-carboxifenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]-p-hidroxi-bencilpenicilina;

10 D- α -[(3-p-carboxifenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-amino]- α -(ciclohexa-1,4-dien-1-il)-metilpenicilina,

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
15 sustancias para la conservación de materiales inorgánicos y orgánicos, especialmente de materiales orgánicos de toda clase, 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 efica-
25 caces contra bacterias y microorganismos similares a las bacterias. Son, por lo tanto, especialmente adecuadas para la profilaxis y quemoterapia de infecciones locales y sistémicas en la medicina humana y veterinaria provocadas por
30

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: micrococcaceae, tales como

5 estafilococos, por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. aerogenes* y *Gaffkya tetragena* (*Staph.* = *Staphylococcus*);

Lactobacteriaceae, tales como estreptococos, por ejemplo, *Streptococcus pyogenes*, estreptococos α - o bien, β -hemolizantes, estreptococos no (γ)-hemolizantes, *Str. viridans*,

10 *Str. faecalis* (enterococos) *Str. agalactiae*, *Str. lactis*, *Str. aquii*, *Str. anaerobis* y *Diplococcus pneumoniae* (pneumococos) (*Str.* = *streptococcus*);

Neisseriaceae, tales como neisserios, por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae* (gonococos), *N. meningitidis* (meningococos),

15 *N. catarrhalis* y *N. flava* (*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*,

20 *Listeria*-bacterias, por ejemplo, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix*-bacterias, por ejemplo, *Erysipelothrix indidiosa*, *Kurthia*-bacterias, por ejemplo, *Kurtia zoofii* (*C.* = *Coryne-bacterium*);

Enterobacteriaceae, tales como *Escherichiae*-bacterias del

25 grupo coli;

Escherichia-bacterias, por ejemplo, *Escherichia coli*, *Enterobacter*-bacterias, por ejemplo, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *Klebsiella*-bacterias, por ejemplo, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *Erwiniae*, por ejemplo, *Erwinia spec.*, *Serratia*, por ejemplo,

30 *Serratia marcescens* (*E.* = *Enterobacter*) (*K.* = *Klebsiella*);

- Proteae - bacterial del grupo Proteus: Proteus, por ejemplo, Proteus vulgaris, Pr. morgani, pr. rettegeri, Pr. mirabilis, Providencia, por ejemplo, Providencia sp. (Pr. = Proteus), Salmonelleae : Salmonella-bacterias, por ejemplo, Salmonella paratyphi A y B, S.thyphi, S.enteritidis, S.cholerae 5 suis, S.typhimurium (S. = Salmonella), Shigella-bacterias, por ejemplo, Shigella dysenteriae, Sh.ambigua, Sh.flexneri, Sh.boydii, Sh.sonnei (Sh. = Shigella);
- Pseudomonadaceae, tales como Pseudomonas-bacterias, por ejemplo, Pseudomonas aeruginosa, Ps.pseudomellei, (ps. = pseudomonas), Aeromonas-bacterias, por ejemplo, Aeromonas liquefacines, A.hydrophila, (a. = Aeromonas);
- 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 20 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);
- Moraxella-bacterias, por ejemplo, Moraxella lacutana; 25
- 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); 30

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*);

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

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

La enumeración de los agentes patógenos de arriba es sólo 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; infecciones
25 locales.

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
30 de una o varias de las sustancias activas de la presente in-

vención, así como a procedimientos para la obtención de estos preparados.

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, grageas, 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.

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.

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

Las tabletas, grageas, 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 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).

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

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

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-C₁₄ con ácido graso-C₁₆) o mezclas de estas sustancias,

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.

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

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.

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.

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, sacarina.

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 rectal, 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 5 hasta unos 1000, preferentemente 10 a 200 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, en caso dado en forma de administraciones
30 individuales, para lograr los resultados deseados. Una admi-

nistración individual contiene la o las sustancias activas de la presente invención, preferentemente, en cantidades de aproximadamente 1 a unos 250, especialmente 13 a 60 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 período 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.

En el caso de emplear los nuevos compuestos como aditivos a los piensos se pueden agregar éstos en las concentraciones y preparados usuales junto con el pienso o con los preparados de pienso o con el agua de beber. De esta manera se pueden evitar, mejorar y/o curar las infecciones originadas por bacterias gram-negativas o gram-positivas y, asimismo, alcanzarse un fomento del crecimiento y una mejora en el aprovechamiento del pienso.

Las nuevas penicilinas se caracterizan por fuertes efectos antibacteriales, que se comprobaron in vivo e in vitro y por una resorcpción oral.

Las penicilinas de la presente invención se pueden combinar para ampliar el espectro de eficacia y para lograr un aumento en la eficacia especialmente en las bac-

terias formadoras β -lactamasa con otras sustancias activas antimicrobiales, por ejemplo, con penicilinas que sean especialmente resistentes a la penicilinasa. Una combinación de éstas sería, por ejemplo, con oxacilina o dicloxacilina.

5 Las penicilinas de la presente invención se pueden combinar para ampliar el espectro de eficacia y para lograr un aumento de la eficacia también con antibióticos de aminoglicósido, tales como, por ejemplo, gentamicina, sisomicina, canamicina, amicacina o tobramicina.

10 La eficacia de los antibióticos de β -lactama de la presente invención se puede demostrar como ejemplo mediante los ensayos in vitro e in vivo siguientes:

1. Ensayos in vitro

15 Las penicilinas de los ejemplos 1, 5 y 11, que se pueden considerar como representantes típicos de los compuestos de la presente invención se diluyeron con caldo de cultivo de Müller-Hinton bajo adición de un 0,1 % de glucosa a un contenido de 100 $\mu\text{g}/\text{cc}$. En el caldo del cultivo se encontraban, en cada caso, 1×10^5 hasta 2×10^5 de bacterias por mililitro. Los tubitos con este preparado se incubaron, en cada caso, durante 24 horas y a continuación se determinó el grado de enturbiamiento. La libertad de enturbiamiento indica eficacia. Con una dosificación de 100 $\mu\text{g}/\text{cc}$ estaban libres de enturbiamiento los siguientes cultivos de bacterias (sp. = species);

20
25

Klebsiella pneumoniae; Enterobacter aerogenes sp.; Providencia; Serratia marcescens; E.coli BE; Salmonella sp.; Shigella sp.; Proteus, indolnegativ e indolpositiv; Pasteurella pseudotuberculosis; Brucella sp.; Haemophilus influenzae;

30 Bordetella bronchiseptica; Staphylococcus aureus 133; Neisse-

ria catarrhalis sp.; Diplococcus pneumoniae sp.; Streptococcus pyogenes W.; Enterococcus sp.; Lactobacillus sp.; Corynebacterium dphtheriae gravis; Corynebacterium pyogenes M; Clostridium tetani; Pseudomonas aeruginosa sp.

5 2. Ensayos in vivo

De la tabla 1 a continuación se desprende el efecto de uno de los compuestos del ejemplo 1 contra las bacterias en el ensayo en el ratón blanco. Los ratones blancos de la cepa CF₁ se infectaron intraperitonealmente con la
10 cepa de bacterias indicada en cada caso.

Tabla 1

Ensayo con el ratón blanco

Determinación del ED₁₀₀ después de 24 horas

Germen	Dosis en mg del β -lactam-antibiótico por kg/peso corporal (subcutáneamente)
Escherichia coli Neum.	2 x 150
Klebsiella 63	2 x 100

20 Terapia: dos veces: 30 y 90 minutos después de la infección. El ED₁₀₀ es la dosis, bajo la cual 100 % de los animales infectados sobreviven después de 24 horas.

El procedimiento de la presente invención se explica mediante los ejemplos siguientes:

25 La α -aminobencilpenicilina empleada en los ejem-

plos siguientes contenía aproximadamente un 14 % de agua, pero igualmente se puede emplear α -aminobencilpenicilina anhídrido [véase patente US 3 144 445].

5 La α -amino-p-hidroxibencil-penicilina empleada en los ejemplos contenía aproximadamente un 13 % de agua, pero igualmente se puede emplear también α -amino-p-hidroxibencilpenicilina anhídrido.

10 El ácido 6-[2-amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)-acetamido]-penicilánico empleado en los ejemplos era ampliamente anhídrido.

El contenido en agua en los compuestos de partida no tiene importancia alguna para la realización del procedimiento de la presente invención.

15 Con "Ampicilina" se designa la α -aminobencilpenicilina, con "Amoxicilina" la α -amino-p-hidroxibencilpenicilina y con "Epicilina" la α -amino- α -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina con la configuración D = R en la cadena lateral.

20 Los espectros de resonancia magnético-nuclear RMN de los compuestos de la presente invención se recogieron, siempre que no se indique otra cosa, en solución CD₃OD. Aquí las designaciones entre los paréntesis significan:

s = Singlet
d = Dublet
25 t = Triplet
q = Cuartet
m = Multiplet

30 Los espectros infrarrojo de los compuestos de la presente invención se recogieron, siempre que no se indique cosa, en suspensiones en aceite de parafina (Nujol).

Explicación de las abreviaciones empleadas en los ejemplos:

THF = Tetrahidrofurano

DMF = Dimetilformamida

Eter = Eter dietílico

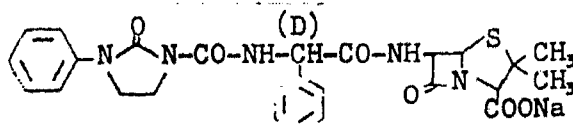
5 Ester acético = Ester etílico del ácido acético

Temperatura ambiente = unos 20°C

abs. = Absoluto.

Las indicaciones de rendimiento en % significan
rendimientos en % de la teoría. Todas las indicaciones de
10 temperatura se hacen en °C.

Ejemplo 1



A la suspensión de 8,0 partes en peso de trihidra-
to de ampicilina en 80 partes en volúmen de tetrahidrofura-
no acuoso al 80 % se agrega bajo agitación tanta trietilami-
na hasta que el pH de la mezcla haya alcanzado 8,0. Bajo en-
friamiento con hielo/agua se introducen entonces 4,4 partes
en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidina y el
pH se mantiene mediante adición correspondiente de trietil-
amina en 7,0 - 7,5. Se sigue agitando hasta que para mante-
ner este pH ya no se necesite agregar más trietilamina
(aproximadamente 1/2 hora). Se diluye con unas 100 partes
en volúmen de agua, el tetrahidrofurano se retira ampliamen-
te mediante un evaporador rotativo y la solución acuosa que
20 queda se acidifica después de recubrir con éster acético
25 bajo enfriamiento y agitación a un pH de 2. La fase orgáni-

ca se separa, se lava con agua y se seca sobre $MgSO_4$. Después de retirar el secador se precipita mediante adición de una solución etérea aproximadamente 1-molar (conteniendo aproximadamente un 10 % de metanol) de ácido 2-etilcaprónico-sódico la D- α -[3-fenil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonil-amino]-bencilpenicilina sódica en forma cristalina.

Rendimiento: 10,2 partes en peso.

Contenido en β -lactama: 95 %.

Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1780,1755,1705,1690,
10 (Nujol) 1600,1545 y 1520 cm^{-1} .

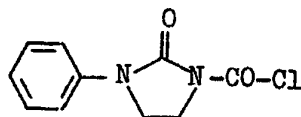
Señales RMN en τ = 2,25-2,9 (m, 10 H), 4,4 (s, 1 H),
(CD_3OD) 4,45-4,65 (AB, 2 H), 5,85 (s, 1 H), 6,05-6,2
(s, 4 H), 8,4 (s, 3 H) y 8,5 ppm (s, 3 H).

La sustancia contiene 1,5 moles de agua de cristal. Esta se tuvo en consideración en los datos de análisis calculados:

calculado : C 53,3 H 5,0 N 11,9 S 5,5
encontrado: C 53,3 H 5,5 N 11,9 S 5,6.

El electroferograma muestra sólo una mancha con eficacia antibiótica contra B.subtilis, E.coli y Pseudomonas aeruginosa.

B)



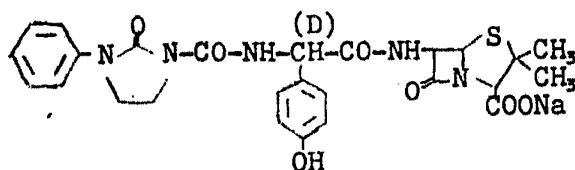
Esta sustancia se obtiene de 1-fenil-2-oxo-imidazolidina y 1,1 hasta 1,3 mol-equivalentes de fosgeno en tetrahidrofurano a 20°C en unas 20 horas como precipitado cristalino.

Punto de fusión: 208°C.

Calculado : C 53,5 H 4,0 Cl 15,8 N 12,5

Encontrado: C 53,4 H 4,3 Cl 16,1 N 11,8.

Ejemplo 2



5

Esta penicilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 2,5 partes en peso de trihidrato de amoxicilina y 1,35 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidina. Después de acidificar una parte del ácido penicilínico libre no se disuelve en el éster acético y cristaliza (1,9 partes en peso). De la fase orgánica se pueden precipitar 0,9 partes en peso de sal sódica de la penicilina. El ácido penicilínico libre se transforma por disolución en dimetilacetamida (10 partes en volumen),

10

15

adición de solución 1-molar de 2-etilhexanoato sódico (3,2 partes en volumen) y vertido en éter (150 partes en volumen) en la sal sódica. En total se obtienen 2,8 partes en peso de D- α -[3-fenil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino-p-hidroxi-bencilpenicilina sódica en forma cristalina.

20 Contenido en β -lactama: 82 %.

Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1775,1755,1700,1650, (Nujol) 1600,1580 y 1530 cm^{-1} .

Señales RMN en τ = 2,3-3,3 (m,9 H),4,4-4,6 (3 H),5,8 (CD₃OD) (s,1 H), 5,9-6,2 (s,4 H) y 8,3-8,6 ppm (d,6 H).

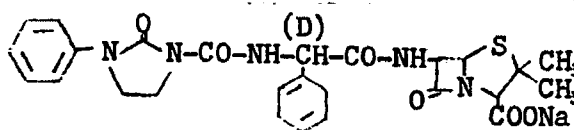
25

Del espectro RMN se desprende que la sustancia contiene aún 0,5 mol-equivalentes de dimetilacetamida, 0,23 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico y 2,5 mol-equivalentes de agua. Esto se tuvo en consideración en los siguientes datos de análisis calculados:

calculado : C 51,1 H 5,6 N 11,0 S 4,6
encontrado: C 51,1 H 5,4 N 10,8 S 4,4

El electroferograma nos presenta una mancha con efecto antibiótico contra B.subtilis, E.coli y Pseudomonas aeruginosa.

Ejemplo 3



Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 1 de 2,5 partes en peso de epicilina y 1,6 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidina. Rendimiento 3,4 partes en peso de D- α -[3-fenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- α -(1,4-ciclohexadienil-1)-metilpenicilina sódica.

Contenido en β -lactama: 85 %.

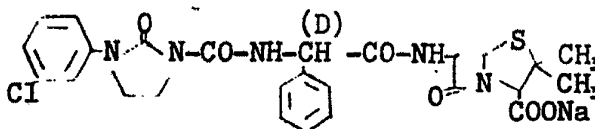
Bandas IR (zona carbonilo) en: 1780,1765,1710(escalón),
(Nujol) 1690,1640,1590 y 1535 cm^{-1} .

Señales RMN en τ = 2,2-2,9 (m,5 H),4,1 (s,1 H),4,3 (s,2 H),
(CD_3OD) 4,5 (s,2 H),5,0 (s,1 H),5,8 (s,1 H),6,0-
6,3 (s,4 H),7,1-7,5(s ancho,4 H) y 8,3-
8,6 ppm (d,6 H).

Del espectro RMN se desprende que la sustancia contiene aproximadamente 1,3 mol-equivalentes de agua, 0,2 mol-equivalentes de éster acético y 0,05 mol-equivalentes de 2-stilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los siguientes datos de análisis calculado:

5 calculado : C 53,5 H 5,6 N 11,4 S 5,2
encontrado: C 53,6 H 6,4 N 11,4 S 5,3.

Ejemplo 4



10 Esta penicilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 4,0 partes en peso de trihidrato de ampicilina y 2,6 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(m-cloro)-fenil-imidazolidina.

Rendimiento: 6,0 partes en peso de D- α -[3-m-clorofenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina

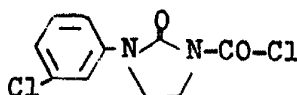
15 sódica.

Contenido en β -lactama: 78 %.

Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1775,1745,1695,1635,
(Nujol) 1580,1530 y 1505 cm^{-1} .

20 Señales RMN en τ = 2,1-2,9 (m, 9 H), 4,3 (s, 1 H), 4,3-4,6 (AB, 2 H), 5,8 (s, 1 H), 5,9-6,2 (s, 4 H) y 8,2-8,6 ppm (d, 6 H).

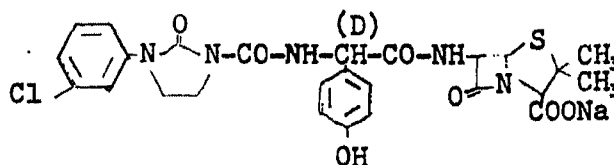
B)



A la solución de 9,8 partes en peso de 1-(m-cloro)-
fenil-2-oxo-imidazolidina en 100 partes en volumen de tetra-
hidrofurano se gotea una solución de 4,6 partes en volumen
de fosgeno en 15 partes en volumen de tetrahidrofurano a
5 8-10°C y a continuación se sigue agitando durante unas 4 ho-
ras a 20°C. El precipitado obtenido se separa por succión,
se lava con éter y en el secador se seca sobre NaOH.
Rendimiento: 3,7 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-
(m-cloro)-fenil-imidazolidina.
10 Punto de fusión: 136°C.

De las lejías madre se pueden obtener otras 4,8
partes en peso de sustancias con el mismo punto de fusión.
calculado : C 46,3 H 3,1 Cl 27,4 N 10,8
encontrado: C 45,9 H 3,1 Cl 27,4 N 10,8.

15 Ejemplo 5



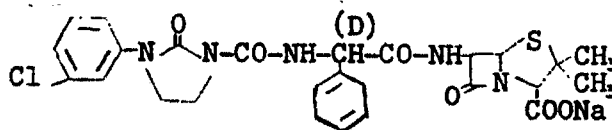
Esta penicilina se puede obtener en la forma des-
crita en el ejemplo 1 de 1,5 partes en peso de trihidrato
de amoxicilina y 0,9 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-
20 oxo-3-(m-cloro)-fenil-imidazolidina.
Rendimiento: 2,3 partes en peso de D- α -[3-m-clorofenil-
imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-p-hidroxibencilpeni-
cilina sódica.
Contenido en β -lactama: 92 %.

Señales RMN en $\tau = 2,2-3,3(m, 8 H), 4,3-4,7(m, 3 H), 5,8(s, 1 H),$
(CD_3OD) $5,9-6,3(s, ancho, 4 H)$ y $8,2-8,6 ppm (d,$
 $6 H).$

5 Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1775,(1750),1700,1680
(Nujol) (escalón), 1640,1580,
1535 y 1500 cm^{-1} .

Del espectro RMN se desprende que la sustancia
contiene aproximadamente 2 mol-equivalentes de agua y 0,1
mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico. Esto se tuvo
10 en consideración en los datos de análisis calculados:
calculado : C 48,6 H 4,7 N 10,6 S 4,8 Cl 5,4
encontrado: C 48,5 H 4,7 N 10,5 S 4,8 Cl 6,1.

Ejemplo 6



15 Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en
el ejemplo 1 de 1,0 partes en peso de epicilina y 0,74 par-
tes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(m-cloro)-fenil-imid-
dazolidina.

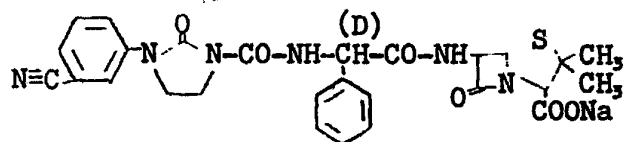
20 Rendimiento: 1,8 partes en peso de D- α -[(3-m-clorofenil-
imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- α -(1,4-ciclohexa-
dienil-1)-metilpenicilina sódica, cristalina.

Contenido en β -lactama: 81 %.

25 Señales RMN en $\tau = 2,1-2,8(m, 4 H), 4,0(s, 1 H), 4,2(s, 2 H), 4,4$
(CD_3OD) $(s, 2 H), 4,9(s, 1 H), 5,7(s, 1 H), 6,0(s, 4 H),$
 $7,2(s, ancho, 4 H)$ y $8,2-8,45 ppm (d, 6 H).$

Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1775,(1750),1700,1695
(Nujol) (escalón), 1640,1685,
1550 y 1500 cm^{-1} .

Ejemplo 7



Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 1 de 4,0 partes en peso de trihidrato de ampicilina y 2,4 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(m-ciano)-fenil-imidazolidina.

Rendimiento: 5,0 partes en peso de D- α -[3-m-cianofenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina sódica.

10 Contenido en β -lactama: 87 %.

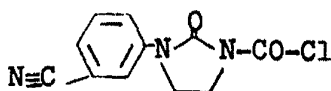
Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1780,1765(escalón),
(Nujol) 1720,1695(escalón),
1650,1590,1540 y 1520
cm⁻¹.

15 Señales RMN. en τ = 1,9-2,7(m,9 H),4,4(s,1 H),4,4-4,65(AB,
(CD₃OD) 2 H),5,8(s,1 H),5,9-6,2(s,ancho,4 H)
y 8,3-8,6 ppm (d,6 H).

20 Del espectro RMN se desprende que la sustancia contiene 1,5 mol-equivalentes de agua, 0,2 mol-equivalentes de éster acético y 0,11 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico. Esta se tuvo en consideración en los datos de análisis calculados:

calculado :	C 53,4	H 5,0	N 13,0	S 5,0
encontrado:	C 53,5	H 5,7	N 13,3	S 5,7.

25 B)



5 A la suspensión de 9,4 partes en peso de 1-(m-ciano)-fenil-2-oxo-imidazolidina en 100 partes en volumen de tetrahidrofurano se gotea a 10°C bajo agitación la solución de 4,6 partes en volumen de fosgeno en 15 partes en volumen de tetrahidrofurano y después se sigue agitando durante 20 horas a 20°C. El producto se separa por succión y se recristaliza en éster acético.

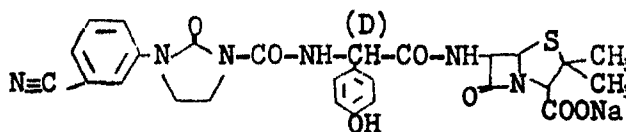
Rendimiento: 7,5 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(m-ciano)-fenil-imidazolidina.

10 Punto de fusión: 170°C.

Calculado : C 52,9 H 3,2 Cl 14,2 N 16,8

Encontrado: C 52,7 H 3,4 Cl 14,2 N 16,7.

Ejemplo 8



15 Esta penicilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 1,5 partes en peso de trihidrato de amoxicilina y 0,89 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(m-ciano)-fenil-imidazolidina.

20 Rendimiento: 2,5 partes en peso de D- α -[3-m-cianofenil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-p-hidroxibencilpenicilina sódica.

Contenido en β -lactama: 92 %.

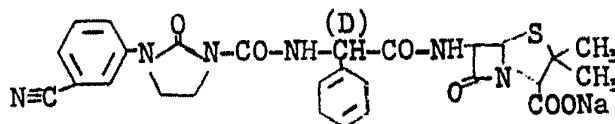
25 Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1775(escalón), 1765, 1715 (Nujol) 1660, 1600, 1540(escalón), 1525(escalón) y 1505 cm⁻¹.

Señales RMN en $\tau = 1,9-3,3$ (m, 8 H), $4,3-4,7$ (m, 3 H), $5,8$ (s, 1 H),
(CD_3OD) $5,9-6,2$ (s, ancho, 4 H) y $8,2-8,6$ ppm (d,
6 H).

Según el espectro RMN la sustancia contiene 2 mol-
5 equivalentes de agua. Esta se tuvo en consideración en los
datos de análisis calculado:

calculado : C 50,9 H 4,6 N 13,2 S 5,0
encontrado: C 50,4 H 4,7 N 13,1 S 5,5.

Ejemplo 9



10

Esta penicilina se obtiene en la reacción de 1,0
partes en peso de epicilina con 0,71 partes en peso de 1-
clorocarbonil-2-oxo-3-(m-ciano)-fenil-imidazolidina, como
descrito en el ejemplo 1.

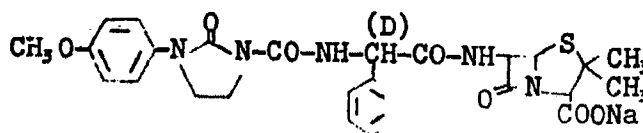
15 Rendimiento: 1,7 partes en peso de D- α -[3-m-cianofenil-
imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- α -(1,4-ciclohexadie-
nil-1)-metilpenicilina sódica, cristalina.

Contenido en β -lactama: 81 %.

20 Señales infrarrojo (zona carbonilo) en: 1775, 1755 (escalón),
(Nujol) 1700, 1690 (escalón),
1635, 1580, 1540 y
1500 cm^{-1} .

25 Señales RMN en $\tau = 1,8-2,6$ (m, 4 H), $4,0$ (s, 1 H), $4,2$ (s, 2 H),
(CD_3OD) $4,4$ (s, 2 H), $4,9$ (s, 1 H), $5,75$ (s, 1 H)
 $5,8-6,15$ (s, ancho, 4 H), $7,05-7,45$ (s, an-
cho, 4 H) y $8,2-8,6$ ppm (d, 6 H).

Ejemplo 10



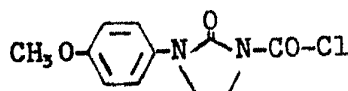
5 Esta penicilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 4,0 partes en peso de trihidrato de ampicilina y 2,5 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(p-metoxi)-fenil-imidazolidina en forma cristalina. Rendimiento: 6,3 partes en peso de D- α -[(3-p-metoxifenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina sódica.

10 Contenido en β -lactama: 84 %.
Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1775,1755,1685,1635, (Nujol) 1585,1525(ancho) y 1500 cm^{-1} .
Señales RMN en τ = 2,4-2,8(7 H), 2,95-3,2(d, 2 H), 4,4-4,6(m, 3 H), 5,85(s, 1 H), 6,1(s, 4 H), 6,25(s, 3 H), 15 (CD₃OD) 8,4(s, 3 H) y 8,5 ppm (s, 3 H).

La sustancia contiene 1,6 mol-equivalentes de agua. Esta se tiene en consideración en los datos de análisis calculados:

20 calculado : C 52,4 H 5,1 N 11,3 S 5,2
encontrado: C 52,0 H 5,1 N 11,3 S 5,6.

B)



33 partes en peso de 1-(p-metoxi)-fenil-2-oxo-imidazolidina se introducen en la mezcla de 23 partes en peso de fosgeno y 500 partes en volúmen de tetrahidrofurano y después se gotea a -5°C la mezcla de 20 partes en peso de trietilamina y 100 partes en volúmen de tetrahidrofurano. Se deja reposar durante 20 horas a 20°C . El cloruro de ácido buscado se ha precipitado, en parte, junto con el hidrocloreto de trietilamina, en parte se ha disuelto. Se obtiene del precipitado hirviéndole con tetrahidrofurano y evaporando los extractos. El filtrado del precipitado existente en la mezcla de reacción se evapora. Queda un producto en bruto que se purifica junto con el producto en bruto obtenido de los extractos de tetrahidrofurano recristalizando dos veces en tolueno.

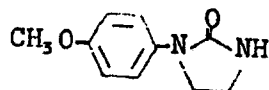
Rendimiento: 28 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(p-metoxi)-fenil-imidazolidina.

Punto de fusión: $182-83^{\circ}\text{C}$.

calculado: C 51,9 H 4,3 N 11,0 Cl 14,0

encontrado: C 51,7 H 4,6 N 11,0 Cl 14,2.

20 C)



31,3 partes en peso de hidrazida del ácido N-(p-metoxifenil)-1-amino-etan-2-carboxílico se disuelven en caliente en una mezcla 1 : 1 de etanol y diclorometano (1500 partes en volúmen), se agregan 5,5 partes en peso (disueltas en etanol) de hidrógeno clorado y después se gotean a 0°C 17,5 partes en peso de nitrito isoamílico. Se deja reposar durante 18 horas a 4°C , se separa por destilación bajo presión normal hasta alcanzar 78°C en el vapor. Se hierve entonces durante 20 horas bajo reflujo, se extrae todo lo

volátil y el residuo se trata con nitrometano. El precipitado cristalino que se forma se separa por succión y se recristaliza en etanol.

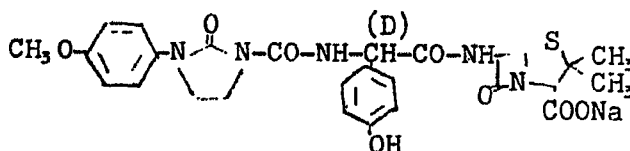
5 Rendimiento: 7,8 partes en peso de 1-(p-metoxi)-fenil-2-oxoimidazolidina.

Punto de fusión: 210-212°C.

calculado : C 62,5 H 6,3 N 14,6 O 16,7

encontrado: C 62,8 H 6,2 N 15,2 O 16,7.

Ejemplo 11



10

Esta penicilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 1,5 partes en peso de trihidrato de amoxicilina y 0,91 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(p-metoxi)-fenil-imidazolidina.

15 Rendimiento: 2,1 partes en peso de D- α -[3-p-metoxifenil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]-p-hidroxibencilpenicilina sódica.

Contenido en β -lactama: 93 %.

20 Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1770(escalón), 1750, 1700, 1650, 1580-1600, 1540(escalón) y 1500 cm^{-1} .

25 Señales RMN en $\tau = 2,5-3,35$ (m, 8 H), 4,4-4,7(m, 3 H), 5,85(s, 1 H), (CD₃OD) 6,2(s, 4 H), 6,25(s, 3 H), 8,4(s, 3 H) y 8,5 ppm (s, 3 H).

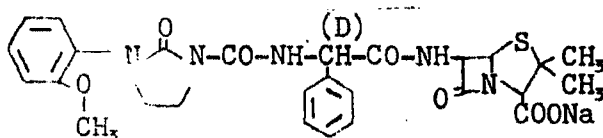
Del espectro RMN se desprende que la sustancia contiene aproximadamente 1,9 mol-equivalentes de agua, 0,02

mol-equivalentes de éster acético y 0,035 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico. Esto se ha tenido en consideración en los datos de análisis calculados:

calculado : C 50,7 H 5,1 N 10,8 S 5,0

5 encontrado: C 50,4 H 6,2 N 10,8 S 5,2.

Ejemplo 12



Esta penicilina se obtiene si en la forma descrita en el ejemplo 1 4,0 partes en peso de trihidrato de empicilina se hacen reaccionar con 2,5 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(o-metoxi)-fenil-imidazolidina.

10

Rendimiento: 5,4 partes en peso de D- α -[3-p-metoxifenil-imidazolidin-2-on-1-il)carbonilamino]-bencilpenicilina sódica.

15

Contenido en β -lactama: 79 %.

Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1755,1710,1650,1590,
(Nujol) 1530(escalón),1515

(escalón) y 1490 cm^{-1} .

Señales RMN en τ = 2,4-3,2(m,9 H),4,4(s,1 H),4,45-4,65

20

(AB,2 H),5,85(s,1 H),6,15(ancho,s,7 H),

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

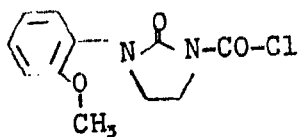
La sustancia contiene según el RMN aproximadamente 0,125 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico y aproximadamente 1,45 mol-equivalentes de agua. Esta se tuvo en consideración en los datos de análisis calculados:

25

calculado : C 52,8 H 5,2 N 11,0 S 5,0

encontrado: C 52,9 H 5,4 N 10,7 S 5,0.

B)



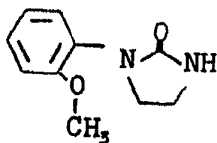
Esta sustancia se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 14 B de 15,0 partes en peso de 1-(o-metoxi)-fenil-2-oxo-imidazolidina, 8,0 partes en volumen de fosgeno, 9,0 partes en peso de trietilamina y unas 300 partes en volumen de tetrahidrofurano.

Rendimiento: 12,0 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(o-metoxi)fenil-imidazolidina.

Punto de fusión: 88-91°C.

calculado: C 51,9 H 4,3 N 11,0 Cl 14,0
encontrado: C 51,9 H 4,2 N 11,0 Cl 14,3.

C)



Esta sustancia se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 14 C de 34,0 partes en peso de hidrazida del ácido N-(o-metoxifenil)-1-aminoetan-2-carboxílico, 6,0 partes en peso de hidrógeno clorado y 19,0 partes en peso de nitrito isoamílico en etanol/diclorometano.

Rendimiento: 5,5 partes en peso de 1-(o-metoxi)fenil-2-oxo-imidazolidina,

Punto de fusión: 143-46°C.

La sustancia contiene 0,33 mol-equivalentes de agua. Esta se tuvo en consideración en los datos de análisis calculados:

el ejemplo 1 de 1,0 partes en peso de epicilina y 0,73 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(o-metoxi)fenil-imidazolona.

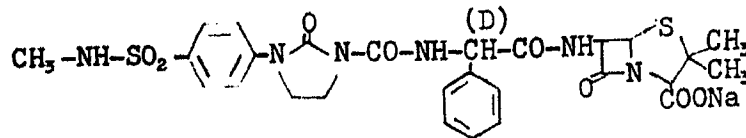
5 Rendimiento: 1,6 partes en peso de D- α -[3-o-metoxifenil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]- α -(1,4-ciclohexadienil-1)-metilpenicilina sódica.

Contenido en β -lactama: 80 %.

10 Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1755,1705,1650,1590, (Nujol) 1530 (escalón),1520 (escalón) y 1485 cm^{-1} .

15 Señales RMN en τ = 4,5-3,1(m,4 H),4,1(s,1 H),4,3(s,2 H),4,5 (CD₃OD) (s,2 H),5,0(s,1 H),5,8(s,1 H),6,15(s, ancho,7 H),7,3(s,4 H),8,35(s,3 H) y 8,45 ppm (s,3 H).

Ejemplo 15



20 Esta penicilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 2,5 partes en peso de trihidrato de ampicilina y 2,0 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(p-metilaminosulfonil)-fenil-imidazolidina.

Rendimiento: 3,5 partes en peso de D- α -[3-p-metilaminosulfonil-fenilimidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina sódica.

25 Contenido en β -lactama: 93 %.

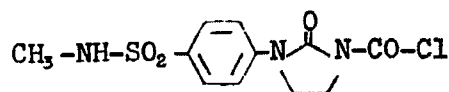
Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1755,1705,1650,1585,
(Nujol) 1535(escalón) y 1520
cm⁻¹.

5 Señales RMN en τ = 1,9-2,8(m,9 H),4,3(s,1 H),4,35-4,6(AB,
(CD₃OD) 2 H),5,8(s,1 H),6,1(s,ancho,4 H),7,4
(s,3 H),8,4(s,3 H) y 8,5 ppm (s,3 H).

Del espectro RMN se desprende que la sustancia
contiene aproximadamente 1 mol-equivalente de agua y 0,06
mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en
10 consideración en los datos de análisis calculados:

calculado : C 48,5 H 4,7 N 12,3 S 9,4
encontrado: C 48,7 H 5,1 N 11,8 S 9,2.

B)

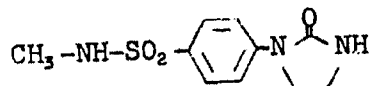


15 A la suspensión de 5,0 partes en peso de 1-(p-me-
tilaminosulfonyl)-fenil-2-oxo-imidazolidina en 35 partes
en volúmen de benzonitrilo se agrega la solución de 2,5 par-
tes en peso de fosgeno en 10 partes en volúmen de benzonit-
trilo y después se calienta durante unos 90 minutos a 80°C.
Después se enfría, el precipitado obtenido se separa por
20 succión, se lava con éter y se seca sobre NaOH en el secador.
Rendimiento: 6,0 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-
(p-metilaminosulfonyl)-fenil-imidazolidina.

Punto de fusión: 194-195°C.

25 calculado : C 41,6 H 3,8 Cl 11,2 N 13,2 S 10,1
encontrado: C 41,5 H 3,9 Cl 11,0 N 12,7 S 10,1.

C)



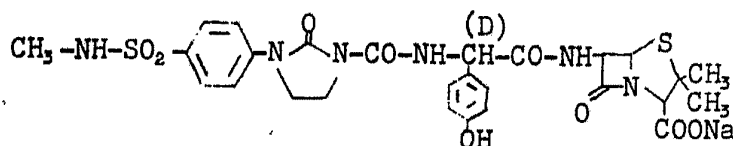
A 12-15°C se introducen en 33 partes en volúmen de ácido clorosulfónico 16,0 partes en peso de 1-fenil-2-oxo-imidazolidina. A continuación se deja subir a temperatura ambiente hasta que ceda el desarrollo de HCl. Se calienta entonces aún durante 10 minutos a 40°C, después de enfriar se vierte en 300 partes en peso de hielo, el precipitado amarillo se separa por succión, se lava bien con agua y se le introduce bajo agitación en la mezcla de 60 partes en volúmen de solución acuosa al 30-40 % de metilamina y 60 partes en volúmen de metanol. Se sigue agitando aún durante una hora, el precipitado se separa por succión y después de secar se recristaliza en acetonitrilo.

Rendimiento: 19,3 partes en peso de 1-(p-metilaminosulfonyl)-fenil-2-oxo-imidazolidina.

Punto de fusión: 213-14°C.

calculado (x 0,66 moles H₂O): C 44,9 H 5,2 N 15,7 S 12,0
encontrado : C 44,9 H 4,8 N 16,0 S 12,3.

Ejemplo 16



Esta penicilina se obtiene si en la forma descrita en el ejemplo 1 1,5 partes en peso de trihidrato de amoxicilina se hacen reaccionar con 1,1 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(p-metilaminosulfonyl)-fenil-imidazolidina.

Rendimiento: 1,8 partes en peso de D-α-[3-p-metilaminosulfonyl-fenil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino-7-p-hidroxibencilpenicilina sódica.

Contenido en β -lactama: 90 %.

Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1750,1706,1650,1600
(Nujol) (escalón),1580,1530
(escalón),y 1515 (es-
calón) cm^{-1} .

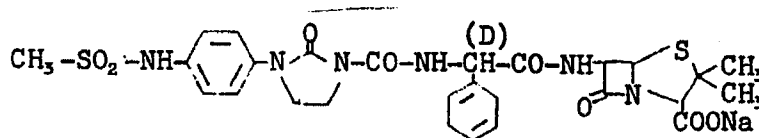
Señales RMN en $\tau = 2,2(\text{s},4 \text{ H}), 2,5-2,8(\text{d},2 \text{ H}), 3,0-3,3(\text{d},2 \text{ H}),$
(CD_3OD) $4,5(\text{s},\text{ancho},3 \text{ H}), 5,8(\text{s},1 \text{ H}), 6,1(\text{s},\text{ancho},$
 $4 \text{ H}), 7,45(\text{s},3 \text{ H}), 8,4(\text{s},3 \text{ H})$ y $8,5 \text{ ppm}$
($\text{s},3 \text{ H}$).

Según el espectro RMN contiene la sustancia aún
0,3 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico y 2,5 mol-
equivalentes de agua. Esta se tuvo en consideración en los
datos de análisis calculados:

calculado : C 46,3 H 5,1 N 11,0 S 8,4

encontrado: C 46,4 H 5,3 N 11,1 S 8,5.

Ejemplo 17



Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en
el ejemplo 1 de 2,0 partes en peso de epicilina y 1,8 par-
tes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(p-metilaminosulfo-
nil)-fenil-imidazolidina.

Rendimiento: 3,4 partes en peso de D- α -[3-p-metilamino-
sulfonilfenil-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino]- α -(1,4-
ciclohexadienil-1)-metilpenicilina sódica.

Contenido en β -lactama: 92 %.

Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1750,1705,1650,1580,
(Nujol) 1530 (escalón) y 1515
(escalón) cm^{-1} .

5 Señales RMN en $\tau = 2,2(\text{s}, 4 \text{ H}), 4,05(\text{s}, 1 \text{ H}), 4,3(\text{s}, 2 \text{ H}), 4,5(\text{s}, 2$
(CD_3OD) $\text{H}), 5,0(\text{s}, 1 \text{ H}), 5,8(\text{s}, 1 \text{ H}), 6,0(\text{s}, \text{ancho}, 4 \text{ H}),$
 $7,3(\text{s}, \text{ancho}, 4 \text{ H}), 7,45(\text{s}, 3 \text{ H}), 8,35(\text{s}, 3 \text{ H})$
y $8,45 \text{ ppm} (\text{s}, 3 \text{ H})$.

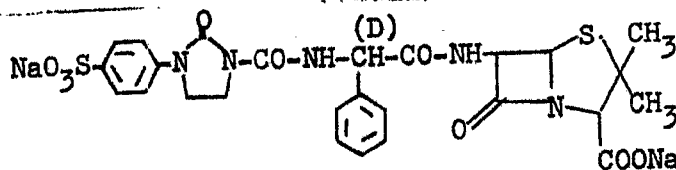
10 Según el espectro RMN contiene la sustancia aproximadamente 0,14 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico y 1,0 mol-equivalentes de agua. Esto se tuvo en consideración en los datos de análisis calculados:

calculado : C 47,8 H 5,0 N 11,9 S 9,1

encontrado: C 47,9 H 5,0 N 11,7 S 9,1.

Ejemplo 18

A)



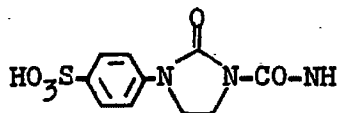
15

Esta penicilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 2,0 partes en peso de trihidrato de ampicilina y 1,5 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(p-sulfonil)-fenil-imidazolidina.

20 Contenido en β -lactama: 84 %.

Bandas infrarrojo (zona carbonilo) en: 1760,1705,1660,1600 y
1540 - 1510 cm^{-1} .

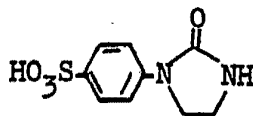
B)



Esta sustancia se obtiene como precipitado de
1-(p-sulfo)-fenil-2-oxo-imidazolidina y fosgeno en benzoni-
trilo a temperaturas más elevadas y después de retirar el
5 disolvente y recristalizar.

Bandas infrarrojo (Nujol) (zona carbonilo) en 1780 y 1580
cm⁻¹.

C)



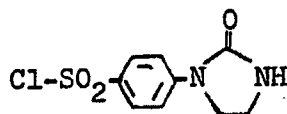
Esta sustancia se obtiene de 1-(p-clorosulfonil)-
10 fenil-2-oxo-imidazolidina (24,0 partes en peso), NaOH 1-n
(110 partes en volúmen) y 150 partes en volúmen de agua a
temperatura de reflujo.

Punto de fusión: > 250°C


15 Bandas infrarrojo (Nujol) (zona carbonilo) en 1770 y 1580
cm⁻¹.


Señales RMN (D₂O) en τ = 2,0 - 2,6 (g,4 H) y 6,1 - 6,8 ppm
(m,4 H)


D)



-CO-alquilo inferior; -COO-alquilo inferior; -C≡N; -CO-NH₂;
-CO-NH-alquilo inferior (alquilo inferior)₂N-CO-;
amino; mono-alquilo inferior-amino; dialquilo inferior-amino;
pirrolidilo; piperidilo; HCO-NH-; alquilo inferior-CO-NH-;
5 H-CO-N(alquilo inferior)-; alquilo inferior-CO-N(alquilo inferior)-;
(alquilo inferior)₂C=N-; alquilo inferior-SO₂-NH-;
alquilo inferior-SO₂-N(alquilo inferior)-; HO-SO₂-NH-;
HO-SO₂-N(alquilo inferior)-; amidino; (alquilo inferior)₂N-
CH=N-;

10  N-CH=N-; guanido; nitro; azido; alquilo inferior-O-CO-
NH-; alquilo inferior-O-CO-N(alquilo inferior)-; hidroxilo;
alquilo inferior-oxi-; H-CO-O-; alquilo inferior-CO-O-;
alquilo inferior-O-CO-O-; H₂N-CO-O-; alquilo inferior-NH-
CO-O-; (alquilo inferior)₂N-CO-O-;

15  N-CO-O-; H₂N-SO₂-O-; alquilo inferior-NH-SO₂-O-;
(alquilo inferior)₂N-SO₂-O-; alquilo inferior-O-CO-O-;
HS-; alquilo inferior-S-; CF₃-S-; alquilo inferior-S-; HO₃-S-;
alquilo inferior-SO₂-; CF₃SO₂-; H₂N-SO₂-; alquilo inferior-
NH-SO₂-; (alquilo inferior)₂N-SO₂-;

20  N-SO₂- ó HO-SO₂-S-;

n representa los números 1, 2 ó 3; y E significa oxígeno o
azufre; y donde las penicilinas de fórmula I con respecto
al centro de quiralidad C en las dos configuraciones R y S
posibles y como mezcla de los diastereómeros de ello resul-
25 tantes, así como sus sales no tóxicas, farmacéuticamente com-
patibles, caracterizado porque compuestos de fórmula II

sus sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles.

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

Esta Memoria consta de 56 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 JUN 1946

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

D. JOSÉ ACEBO Y HOUET
P. e. Plazuela La Casita Fernández

