



ESPAÑA

5 ENE 1978

ES

11

21

471769

10 A1

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

22

FECHA DE PRESENTACION
14 JUL 1978

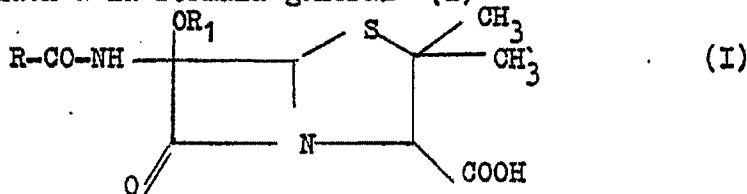
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 32 104.6	15 de julio de 1.977	República Federal Alemana.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	
64 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. Peter Feyen, Dr. Hans-Bodo König, Dr. Karl-Georg Metzger.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ ACEBO.		

La presente invención se refiere a penicilinas, a procedimientos para su obtención así como a su empleo, como medicamentos, especialmente como medios antibacteriales y como medios para fomentar el crecimiento y para mejorar el aprovechamiento de los piensos en los animales.

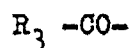
La penicilina de la presente invención tiene una amplia eficacia antibacterial. Son eficaces contra los gérmenes gram-negativos y gram-positivos. Además, los compuestos de la presente invención muestran una gran estabilidad contra α -lactamasas, o bien una alta estabilidad contra aquellas bacterias que forman α -lactamasa. Las penicilinas de la presente invención tienen, además, la propiedad de proteger otras penicilinas contra la destrucción por β -lactamasa.

Los compuestos de la presente invención corresponden a la fórmula general (I)

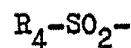


donde R_1 significa hidrógeno, alquilo en caso dado sustituido, de cadena recta o ramificada, preferentemente con 1 a 6, especialmente 1 a 3 átomos de carbono, alqueno de cadena recta o ramificada, en caso dado sustituido, preferentemente con 2 hasta 6, especialmente 3 ó 4 átomos de carbono, alquino de cadena recta o ramificada con el enlace triple en la posición 2 y, preferentemente, con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo, en caso dado sustituido, preferentemente con 3 a 9, especialmente 3 hasta 6, con muy especial preferencia 3 ó 4 átomos de carbono, aralquilo, en caso dado sustituido, preferentemente con 7 a 10 átomos de carbono, arilo, en caso dado sustituido, preferentemente con 6 a 9 átomos de carbono, un res

ral (III) ó (IV)



(III)



(IV)

5 donde R_3 y R_4 son iguales a R_2 ó R_3 significa hidrógeno, alco-
 xi inferior, preferentemente con 1 hasta 4, especialmente 1
 ó 2 átomos de carbono, R_3 y R_4 significan amino, alquilo in-
 ferior-amino, preferentemente con 1 hasta 4, especialmente 1 ó
 2 átomos de carbono, dialquilo inferior, preferentemente con
 10 2 hasta 6, especialmente 2 hasta 4 átomos de carbono, y donde
 los dos restos alquilo pueden estar enlazados entre sí direc-
 tamente o a través de un heteroátomo, tal como O, N ó S, bajo
 formación de un anillo heterocíclico, preferentemente con 4
 hasta 6, especialmente 5 ó 6 miembros de anillo, donde además
 15 R_3 y R_4 significan cicloalquilo, en caso dado sustituido, pre-
 ferentemente con 3 hasta 9, especialmente 3 hasta 6, con es-
 pecial preferencia 3 ó 4 átomos de carbono, aralquilo, en
 caso dado sustituido, preferentemente con 7 hasta 9 átomos de
 carbono, arilo, en caso dado sustituido, preferentemente con
 20 sustituido, que puede tener 3, 4, 5, ó 6 miembros, que puede
 contener el oxígeno, azúfre y nitrógeno como heteroátomo indi-
 vidualmente, combinado, o en múltiples veces, y estar saturado
 o insaturado, y significa especialmente furano, tiofeno, pi-
 rrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, imidazol,
 25 piridina y pirimidina. R_2 significa en el caso de que $n = 2$ ó
 R_1 sea distinto a metido hidrógeno, alquilo en caso dado sus-
 tituido, de cadena recta o ramificada, preferentemente con
 1 a 6, especialmente 1 a 3 átomos de carbono, alqueno de ca-

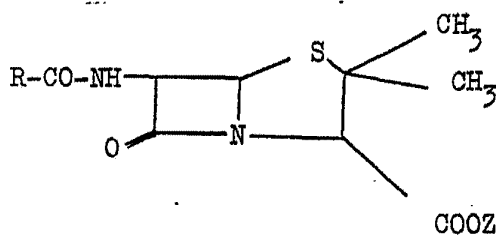
dena recta o ramificada, en caso dado sustituido, preferentemente con 2 a 6, especialmente 3 ó 4 átomos de carbono, alquilo de cadena recta o ramificada, con el enlace triple en la posición 2y, preferentemente, con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo, en caso dado sustituido, preferentemente con 3 a 9, especialmente 3 a 6, con especial preferencia 2 ó 4 átomos de carbono, aralquilo, en caso dado sustituido, preferentemente con 7 a 10 átomos de carbono, arilo, en caso dado sustituido, preferentemente con 6 a 9 átomos de carbono, un heterociclilalquilo, en caso dado sustituido o resto heterocíclico, que en ambos casos puede ser de 3, 4, 5 ó 6 miembros, que puede contener el oxígeno, azúfre y nitrógeno como heteroátomos, individualmente o combinados, o múltiples veces en forma individual, y estar saturado o insaturado, así como las sales de los compuestos según la fórmula (I) especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

Las sales farmacéuticamente utilizables de los compuestos de fórmula (I) son las sales de estos compuestos con bases inorgánicas y orgánicas en el grupo carboxilo ácido o bien en los grupos carboxilo y ácido sulfónico ácidos. Como bases se pueden emplear aquí todas las bases empleadas generalmente en la química farmacéutica, especialmente en la química de los antibióticos. Como bases inorgánicas sean mencionadas como ejemplo: los hidróxidos alquilinos y alcalinotérreos, los carbonatos alcalino y alcalinotérreos y los hidrógenocarbonatos alcalinos, tales como el hidróxido de sodio y potasio, el hidróxido de calcio y magnesio, el carbonato de sodio y potasio, el carbonato de calcio, el hidrógeno carbonato de sodio y potasio; el hidróxido de aluminio y el hidróxido de amonio. Como aminas orgánicas se pueden emplear las aminas ali-

fáticas, primarias, secundarias y terciarias, así como las aminas heterocíclicas. Como ejemplos sean mencionadas: las di- y trialquilo inferior-aminas, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, tri- -hidroxiethylamina, procaina, dibencilamina, N,N'-dibenciletildiamina, N-bencil- β -fenil-etilamina, N-metil- y N-etilmorfolina, 1-efenamina, dehidrocabietilamina, N,N'-bis-dehidrocabietildiamina, N-alquilo inferior-piperidina. También se pueden emplear ventajosamente como bases los aminoácidos básicos tales como lisina o arginina. Sales especialmente preferentes son las sales sódicas.

Posibles sustituyentes para R₁, R₂, R₃ y R₄, como resto alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico y, en caso dado, heterocíclicialquilo son, halógeno, preferentemente fluor, cloro y bromo, con especial preferencia fluor y cloro, alcoxi inferior, preferentemente con 1 ó 2 átomos de carbono, grupos hidróxi, amino, alquilo inferior-amino protegidos, preferentemente con 1 ó 2 átomos de carbono, y grupos carbonilo y ácido sulfónico, grupos dialquilo inferior-amino, preferentemente con 2 a 4 átomos de carbono, grupos ceto y grupos éster, preferentemente con 2 ó 3 átomos de carbono, restos carbonilo y sulfamilo, restos heterocíclicos, tales como furanilo, tienilo, pirrolilo y piridinilo. Posibles sustituyentes de R₁, R₂, R₃ y R₄, como resto heterocíclico o bien resto heterocíclicialquilo son: alquilo, preferentemente con 1 ó 2 átomos de carbono, o grupos metilo o etilo sustituidos por un grupo carboxilo o ácido sulfónico.

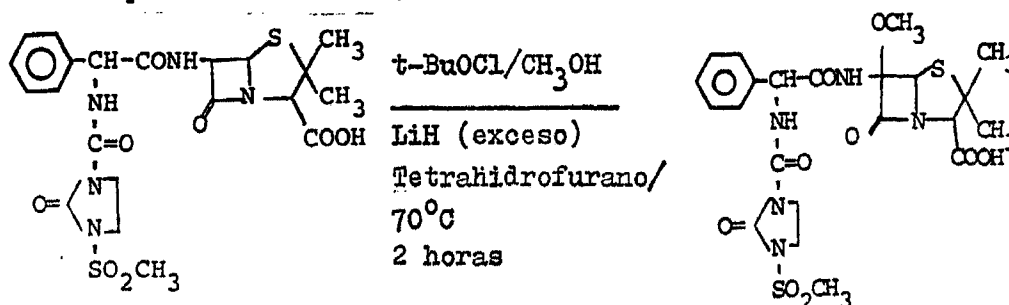
Asimismo se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) se obtienen si penicilinas de fórmula (V)



5 donde R tiene el significado arriba indicado y Z significa hidrógeno, acetoximetilo, un grupo formador de éster fácilmente eliminable o el resto catiónico de una base, preferentemente de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, se hacen reaccionar con 2-10 equivalentes, por equivalente de la penicilina, de una base en presencia de un exceso de alcohol de fórmula R_1OH , donde R_1 tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico inerte, se agregan entre 10 1 hasta 8 equivalentes de un agente de N-halogenación y el compuesto de fórmula 1, se aísla, en caso dado después de haber separado el grupo protector ácido y/o transformar en una sal. Especialmente el modo de trabajo directo, es decir, la reacción de los compuestos de fórmula (V) sin proteger ofrece 15 ventajas con respecto a la sencillez de la realización de la reacción.

Los productos de partida de fórmula (V), así como de fórmula R_1-OH son conocidos o se pueden obtener según procedimientos conocidos.

20 El procedimiento sea explicado a base del siguiente esquema de reacción:



En el procedimiento de la presente invención se emplean, como agentes de N-halogenación, preferentemente los compuestos que transmiten cloro positivo, tales como t-butil-hipoclorito o cloroacetamida.

5 Como bases son adecuados los compuestos organometálicos complejos y sencillos, preferentemente, sin embargo, los hidruros alcalinos y alcalinotérreos, así como los compuestos de Grignard. Como ejemplos sean mencionados hidruro de litio, hidruro de sodio, butillito, fenillitio, bromuros alquil-
10 magnésicos, por ejemplo, bromuro de metil-magnesio u otros aceptores de ácido conocidos, tales como alcoholatos o carbonatos alcalinos y alcalinotérreos, bicarbonatos u óxidos alcalinos y alcalinotérreos; tal como por ejemplo bicarbonato sódico y otros aceptores de ácido tales como Borax o bases orgánicas de cadena abierta o cíclicas, tales como triarquil-
15 o ararquilaminas, amidinas cíclicas, tales como 2,3,4,6,7,8-hexahidro-pirroló/1,2-a/pirimidina (DBN) ó 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-pirimido/1,2-a/azepima (DBU).

20 Como disolventes son adecuadoso por ejemplo, los éteres de cadena abierta o cíclicos, los hidrocarburos alifáticos y aromáticos o los hidrocarburos halogenados o los alcoholes R₁-OH. Especialmente adecuado es el tetrahidrofurano.

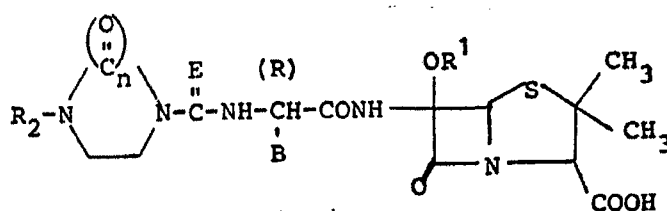
Las temperaturas de reacción se mantendran en lo posible por debajo de 0°C, preferentemente entre -100°C y -45°C.

25 En la realización del procedimiento de la presente invención se agrega un mol-equivalente del compuesto de fórmula general (V) a la mezcla de, preferentemente, 3 hasta 8 mol-equivalentes de base, 2 hasta más de 100 mol equivalentes de alcohol R₁OH (en caso de que éste mismo sirva como disolvente) y el disolvente a las temperaturas bajas indicadas que, inmediatamente
30

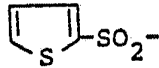
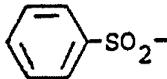
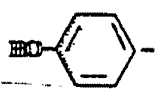
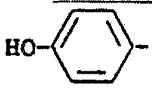



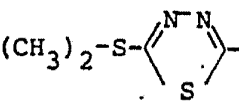
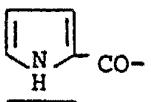
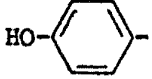
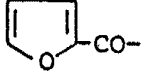
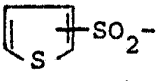
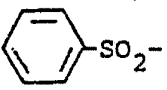

a continuación, se agregan 1 hasta 5, preferentemente 1 hasta 2 mol-equivalentes de agente de halogenización (por ejemplo, t-butilhipoclorito). Los tiempos de reacción ascienden por lo general desde unos 10 minutos hasta varias horas a -70°C .





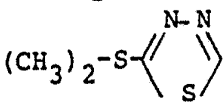
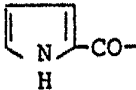
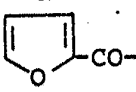
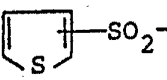
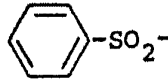
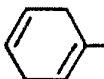

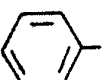
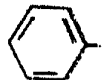
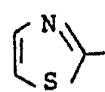
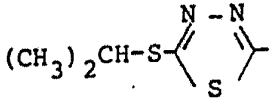
Primeramente se retiran entonces en un pH neutro las impurezas de extracción con un disolvente orgánico. Después se extrae el producto del procedimiento de la presente invención bajo un pH ácido de la mezcla de reacción.

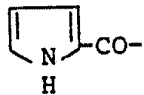
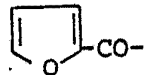
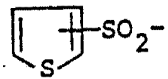
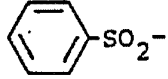


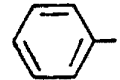
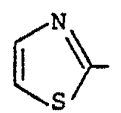
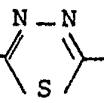
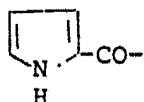
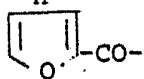
Como ejemplos de los compuestos de la presente invención sean mencionados:

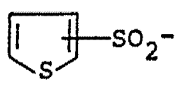
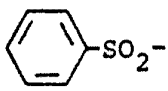
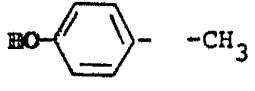

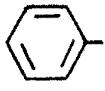
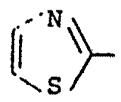
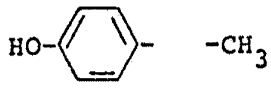
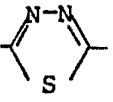
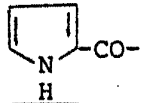
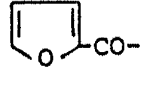
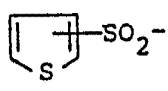
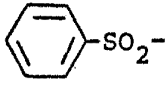




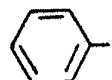
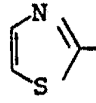

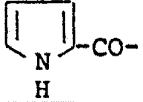
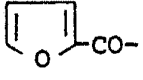
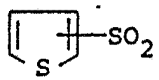
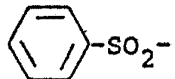
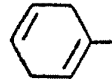

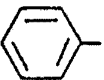
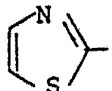
R_2	n	E	B	R_1
H-	1	O		-CH ₃
CH ₃ -	1	O	"	"
C ₂ H ₅ -	1	O	"	"
	1	O	"	"
	1	O	"	"
	1	O	"	"
	1	O	"	"
	1	O	"	"
	1	O	"	"
CH ₃ -SO ₂ -	1	O	"	"

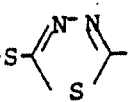
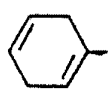
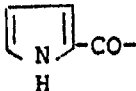
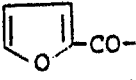
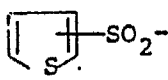
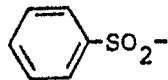
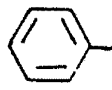

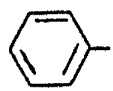
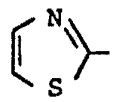
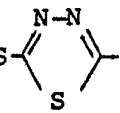
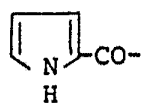
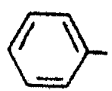
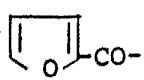
	R ₂	n	E	B	R ₁
5		1	0	"	"
		1	0	"	"
	H-	1	0		-CH ₃
10	CH ₃ -	1	0		-CH ₃
	C ₂ H ₅ -	1	0	"	"
		1	0	"	"
15		1	0	"	"
		1	0	"	"
	(CH ₃) ₂ -S- 	1	0	"	"
20		1	0		-CH ₃
		1	0	"	"
	CH ₃ -SO ₂ -	1	0	"	"
25		1	0	"	"
		1	0	"	"
	H-	1	0		"
30	CH ₃ -	1	0	"	"
	C ₂ H ₅ -	1	0	"	"

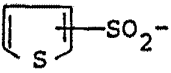
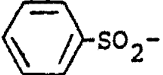
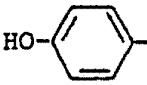


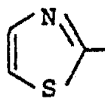
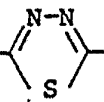
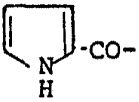
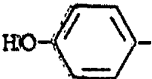
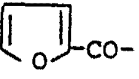
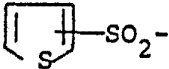
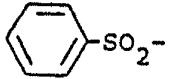

	R_2	n	E	B	R_1
		1	O		-CH ₃
5		1	O	"	"
		1	O	"	"
		1	O	"	"
10		1	O	"	"
		1	O	"	"
	CH ₃ -SO ₂ ⁻	1	O	"	"
15		1	O	"	"
		1	O	"	"
20	H ⁻	1	O		-CH ₃
	CH ₃ ⁻	1	O	"	"
	C ₂ H ₅ ⁻	1	O	"	"
		1	O	"	"
25		1	O		-CH ₃
		1	O	"	"
30		1	O	"	"


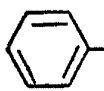
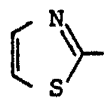
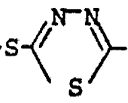
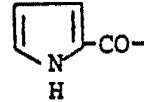
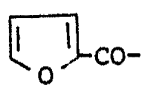

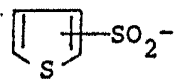
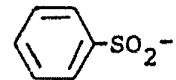
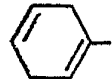


	R_2	n	E	B	R_1
5		1	0	"	"
		1	0	"	"
	$\text{CH}_3\text{-SO}_2^-$	1	0	"	"
10		1	0	"	"
		1	0	"	"
15	H-	2	0		-CH ₃
	CH_3^-	2	0	"	"
	C_2H_5^-	2	0	"	"
20		2	0	"	"
		2	0	"	"
		2	0	-	-CH ₃
25	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-S-}$ 	2	0	"	"
		2	0	"	"
		2	0	"	"
30	$\text{CH}_3\text{-SO}_2^-$	2	0	"	"

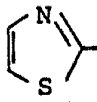
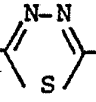
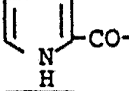
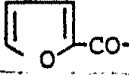
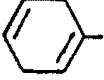
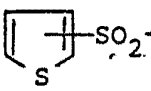
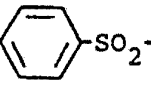
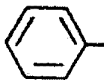

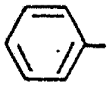
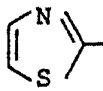
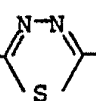
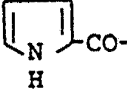
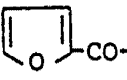
	R_2	n	E	B	R_1
5		2	0	"	"
		2	0	"	"
10	H-	2	0		"
	CH ₃ -	2	0	"	"
	C ₂ H ₅ -	2	0	"	"
15		2	0	"	"
		2	0	"	"
		2	0		"
20	(CH ₃) ₂ CH-S- 	2	0	"	"
		2	0	"	"
		2	0	"	"
25	CH ₃ -SO ₂ -	2	0	"	"
		2	0	"	"
		2	0	"	"
30	H	2	0		-CH ₃
	CH ₃ -	2	0	"	"

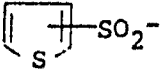
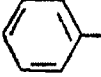
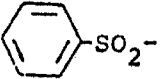
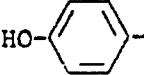

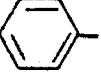

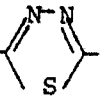
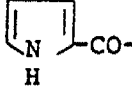
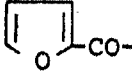
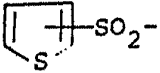

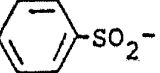
	R_2	n	E	B	R_1
	$C_2H_5^-$	2	O	"	"
5		2	O	"	"
		2	O	"	"
		2	O	"	"
10	(CH_3CH-S-)	2	O		$-CH_3$
		2	O	"	"
15		2	O	"	"
	$CH_3-SO_2^-$	2	O	"	"
20		2	O	"	"
		2	O	"	"
	H-	2	O		$-CH_3$
	CH_3^-	2	O	"	"
25	$C_2H_5^-$	2	O	"	"
		2	O	"	"
		2	O	"	"
30		2	O	"	"





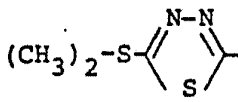
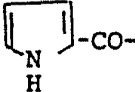
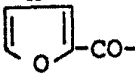
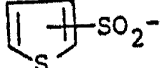

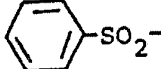


	R_2	n	E	B	R_1
	$(CH_3)_2CH-S-$ 	2	0		$-CH_3$
5		2	0	"	"
		2	0	"	"
	CH_3-SO_2-	2	0	"	"
10		2	0	"	"
		2	0	"	"
15	H-	1	0		$-C_2H_5$
	CH_3-	1	0	"	"
	C_2H_5-	1	0	"	"
20		1	0	"	"
		1	0	"	"
		1	0	"	"
25	$(CH_3)_2CH-S-$ 	1	0	"	"
		1	0		$-C_2H_5$
30		1	0	"	"

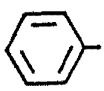
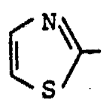
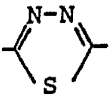
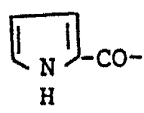
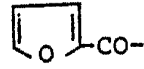
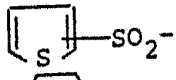
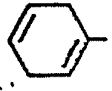
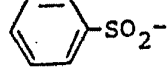

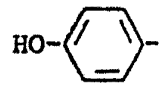
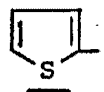
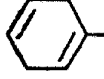
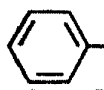
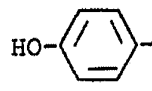

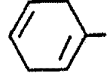
	R_2	n	E	B	R_1
	$\text{CH}_3\text{-SO}_2^-$	1	0	"	"
5		1	0	"	"
		1	0	"	"
10	H-	1	0		$-\text{C}_2\text{H}_5$
	CH_3^-	1	0	"	"
	C_2H_5^-	1	0	"	"
15		1	0	"	"
		1	0	"	"
		1	0	"	"
20	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-S-}$ 	1	0	"	"
		1	0		$-\text{C}_2\text{H}_5$
		1	0	"	"
25	$\text{CH}_3\text{-SO}_2^-$	1	0	"	"
		1	0	"	"
		1	0	"	"
30	H-	1	0		"

	R_2	n	E	B	R_1
	CH_3^-	1	O	"	"
5	C_2H_5^-	1	O	"	"
		1	O	"	"
		1	O	"	"
10		1	O	"	"
	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-S-}$ 	1	O	"	"
		1	O	"	"
15		1	O		$-\text{C}_2\text{H}_5$
	$\text{CH}_3-\text{SO}_2^-$	1	O	"	"
20		1	O	"	"
		1	O	"	"
	H-	1	O		$-\text{C}_2\text{H}_5$
25	CH_3^-	1	O	"	"
	C_2H_5^-	1	O	"	"
		1	O	"	"
30		1	O	"	"

	R_2	n	E	B	R_1
		1	0	"	"
5	$(CH_3)_2CH-S-$ 	1	0	"	"
		1	0	"	"
		1	0	"	"
10	CH_3-SO_2-	1	0		$-C_2H_5$
		1	0	"	"
		1	0	"	"
15	H-	2	0		$-C_2H_5$
	CH_3-	2	0	"	"
	C_2H_5-	2	0	"	"
20		2	0	"	"
		2	0	"	"
		2	0	"	"
25	$(CH_3)_2CH-S-$ 	2	0	"	"
		2	0	"	"
30		2	0	"	"

	R_2	n	E	B	R_1
	$\text{CH}_3\text{-SO}_2^-$	2	0	"	"
5		2	0		$-\text{C}_2\text{H}_5$
		2	0	"	"
10	H-	2	0		$-\text{C}_2\text{H}_5$
	CH_3^-	2	0	"	"
	C_2H_5^-	2	0	"	"
15		2	0	"	"
		2	0	"	"
		2	0	"	"
20	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-S-}$ 	2	0	"	"
		2	0	"	"
		2	0	"	"
25	$\text{CH}_3\text{-SO}_2^-$	2	0	"	"
		2	0		$-\text{C}_2\text{H}_5$
30		2	0	"	"

	R_2	n	E	B	R_1
5	H-	2	0		$-C_2H_5$
	CH_3^-	2	0	"	"
	$C_2H_5^-$	2	0	"	"
10		2	0	"	"
		2	0	"	"
		2	0	"	"
		2	0	"	"
15		2	0	"	"
		2	0	"	"
20	$CH_3-SO_2^-$	2	0	"	"
		2	0		$-C_2H_5$
		2	0	"	"
25	H-	2	0		$-C_2H_5$
	CH_3^-	2	0	"	"
	$C_2H_5^-$	2	0	"	"
30		2	0	"	"

	R_2	n	E	B	R_1
		2	O	"	"
5		2	O	"	"
	$(CH_3)_2CH-S-$ 	2	O	"	"
		2	O	"	"
10		2	O	"	"
	CH_3-SO_2-	2	O	"	"
		2	O		$-C_2H_5$
15		2	O	"	"
	H	1	S		CH_3-
	H	1	S		CH_3-
20	H	1	S		CH_3-
	H	1	S		CH_3-
	H	1	S		C_2H_5-
25	H	1	S		C_2H_5-
	H	1	S		C_2H_5-
30	H	1	S		C_2H_5-

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, por ejemplo, polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera y de alimentos y del agua.

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 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.:

Micrococcaceae, tales como estafilococos, por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. aerogenes* (*Staph.* = *Staphylococcus*);

Lactobacteriaceae, tales como estreptococos, por ejemplo, *Streptococcus puogenes*, estreptococos α - o bien, β -hemolizantes, estreptococos no (γ)-hemolizantes, *Str. viridans*, *Str. faecalis* (enterococos) *Str. agalactiae*, *Str. lactis*, *Str. equi*, *Str. anaerobis* t *Diplococcus pneumoniae* (pneumococos)

(Str. = streptococcus);

Neisseriaceae, tales como neisserios, por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae* (gonococos), *N-meningitidis* (meningococos), *N-catrrhalis* y *N.flava* (*N. = Neisseia*);

5 *Corynebacteriaceae*, tales como corinebacterias, por ejemplo, *Corynebacterium diphteriae*, *C.pyogenes*, *C. diphterooides*, *C. acnes*, *C. parvum*, *C. bovis*, *C. renale*, *C. ovis*, *C. murisepticum*; *Enterobacteriaceae*, tales como *Escherichia-bacterias* del grupo coli;

10 *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, *Serratia marcescens* (*E. Enterobacter*) (*K. = Klebsiella*); *Proteus - 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 suis*,
20 *S. typhimurium* (*S. = Salmonella*), *Shigella-bacterias*, por ejemplo, *Shigella dysenteriae*, *Sh. ambigua*, *Sh. flexneri*, *Sh. boydii*, *Sh. sonnei* (*Sh. = Shigella*);

25 *Pseudomonadaceae*, tales como *Pseudomonas-bacterias*, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Ps. pseudomellei*, (*ps. = Pseudomonas*), *Aeromonas-bacterias*, por ejemplo, *Aeromonas liquefacines*, *A. hidrophila*. (*A. = Aeromonas*);

Spirillaceae, tales como *Vibrio-bacterias*, por ejemplo, *Vibrio cholerae*, *V. proteus*, *V. fetus* (*V. = Vibrio*);

30 *Parvobacteriaceae* o *Brucellaceae*, tales como *Pasteurella-bacterias*, por ejemplo, *Pasteurella multocida*, *Past. pes-*

5 tis, (*Yersinia*), *Past. pseudotuberculosis*, (*Past.* = *Pasteurella*),
Haemophilus-bacterias, por ejemplo, *Haemophilus influenzae*,
H. ducreyi, *H. suis*, *H. canis*, *H. aegyptius* (*H.* = *Haemophilus*).
Bordetella-bacterias, por ejemplo, *Bordetella bronchiseptica*
(*B.* = *Bordetella*);

10 Bacterioidaceae, tales como *Bacteroides*-bacterias,
por ejemplo, *Bacteroides fragilis*, *B. serpens* (*B.* = *Bacteroides*),
Fusiforme-bacterias, ppr ejemplo, *Fusobacterium fusiforme*,
Sphaerophorus-bacterias, por ejemplo, *Sphaerophorus necropho*
15 rus, *Sph. pecroticus*, *Sph. pyrogenes* (*Sph.* = *Sphaerophorus*);
Bacillaceae, tales como formadores de esporas aerobos, por
ejemplo, *Bacillus anthracis*, *B. subtilis*, *B. cereus* (*B.* = *Baci*-
llus); formadores de esporas anaerobos clostridios, por ejem-
plo, *Clostridium perfringens*, *Cl. tetani*, *Cl. botulinum* (*Cl.* =
20 *Clostridium*);

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, pe-
ritonitis, pielonefritis, cistitis, endocarditis, inferriones
sistémicas, bronquitis, artritis.

25 La presente invención comprende los preparados
farmacéuticos que junto con excipientes no tóxicos, inertes,
farmacéuticamente compatibles, contienen una o varias sustan-
cias 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.

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 ó $1/2$, $1/3$, $1/4$ 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 ejem-

5 plo, 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, 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 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-C₁₄ con ácido graso-C₁₆) 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 o las sustancias activas, los excipientes usuales, por ejemplo, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, si-

licato 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.

5 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, 10 dimetilformamida, aceites, especialmente aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maiz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, glicerinformal, alcohol tetrahydrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso del sorbitano o mezclas de estas sus- 15 tancias.

Para la aplicación parenteral se pueden presentar las soluciones y emulsiones también en forma esterilizada y sangre-isotónica.

20 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 25 sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y traganta - 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 30 menta y aceite de eucalipto y edulcorantes, por ejemplo sacarina.

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.

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

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

La presente invención comprende también el empleo de las sustancias activas de la presente invención, así como de los preparados farmacéuticos que contienen una o varias de
15 las sustancias activas de la presente invención, en la medicina humana y veterinaria para evitar, mejorar y/o curar las enfermedades arriba indicadas.

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

Por lo general ha mostrado 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
25 unos 800, preferentemente 15 a 300 mg/kg de peso sorporal cada 24 horas, en caso dado en forma de varias, por ejemplo de 3 administraciones individuales, para lograr los resultados deseados. Una administración individual contiene la o las sus-
30 tancias activas de la presente invención, preferentemente, en

cantidades de aproximadamente 2 a unos 300, especialmente 10 a 150, 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.

La invención se refiere por lo tanto también a un pienso para animales que contiene las nuevas penicilinas en presencia de excipientes o aditivos utilizables para la alimentación de los animales, así como a un procedimiento para la obtención de tal medio.

Las nuevas penicilinas se caracterizan por fuertes efectos antibacteriales que se comprobaron in vivo e in vitro así como por resorbición oral.

Las penicilinas de la presente invención se pueden combinar, para ampliar el espectro de eficacia o para aumentar la eficacia, por ejemplo, también con antibióticos de aminoglicósidos, tales como gentamicina, sisomicina, canamicina, amicacina o tobramicina.

La eficacia de las penicilinas de la presente invención se puede demostrar como ejemplo mediante los ensayos *in vitro* e *in vivo* siguientes:

1. Ensayos *in vitro*.

Los ejemplos 2, 5 y 8, que se pueden considerar como representantes típicos de los compuestos de la presente invención se diluyeron en caldo de cultivo de Miller-Hinton 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);

Klebsiella pneumoniae; *Enterobacter aerogenes* sp.; *Providencia*; *Serratia marcescens*; *E. coli* BE; *Salmonella* sp.; *Shigella* sp. = *Proteus*, indolnegativo e indolpositivo; *Pasteurella pseudotuberculosis*; *Haemophilus influenzae*; *Bordetella bronchiseptica*; *Staphylococcus aureus* 133; *Neisseria catarrhalis* sp.; *Diplococcus pneumoniae* sp. = *Streptococcus pyogenes* W.; *Enterococcus* sp. = *Lactobacillus* sp. = *Corynebacterium diphtheriae* gravis; *Corynebacterium pyogenes* M; *Clostridium tetani*; *Pseudomonas aeruginosa* sp.

2. Ensayos *in vivo*.

De la tabla 1 a continuación se desprende el efecto de uno de los compuestos de la presente invención contra una serie de bacterias en ensayo con animales en el ratón blanco. Los ratones blancos de la cepa .CF, se infectaron intraperitonealmente con la clase de bacteria indicada en cada caso.

Tabla 1.

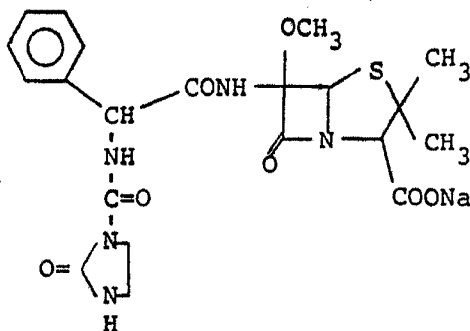
Ensayos con animales en el ratón blanco.

Determinación del ED₁₀₀ después de 24 horas:

Gérmen	Dosis en mg de la penicilina de los ejemplos 1, 2, 9 por kg de peso corporal (subcutáneamente)
Escherichia coli C 165	2 x 150
Klebsiella 63	2 x 150

Terapia: dos veces: 30 y 90 minutos después de la infección. El ED₁₀₀ es la dosis, en la que un 100% de los animales infectados aún sobreviven después de 24 horas.

EJEMPLO 1.-



Bajo nitrógeno se presentan 150 partes en volúmen de THF y 0,57 partes en peso de hidruro de litio, disueltos en 100 partes en volúmen de metanol a -70°C y se agrega 8,3 partes en peso de D- α - (imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino)-bencilpenicilina. Directamente a continuación se agregan finalmente 5,9 partes en peso de hipoclorito t-butílico. Se sigue agitando entonces durante 4 horas a -60°C . La elaboración se

efectua mediante introducción de la solución de reacción en 200 partes en volumen de agua bajo adición simultánea de ácido clorhídrico diluido de manera que el pH se mantenga en 7,5.

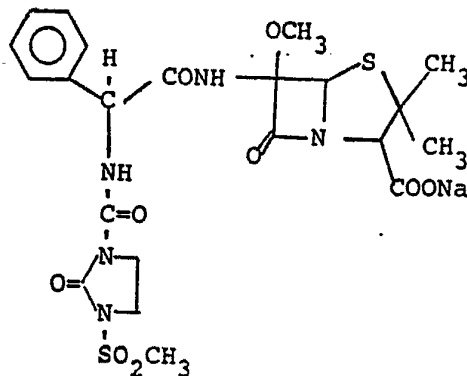
Después de extraer las impurezas orgánicas con éster acético, ajustar ácido (pH 1,8) y extracción del producto con éster acético se cubren estas últimas fases esteracéticas con agua y se agrega lentamente, bajo enfriamiento, tanta lejía sódica diluida hasta obtener un pH de 6,5-7,5.

Esta fase acuosa se seca por congelación. Se obtienen 7,2 g (78%) de ácido 6- α -metoxi-6- β -[D-2-(imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino)-fenilacetamido]-penicilínico (sal sódica).

El cromatograma de capa delgada muestra un compuesto prácticamente limpio. (Como sistema eluyente se emplearon: 200 cc de n-butylacetato/36 cc de n-butanol/100 cc de ácido acético, agitado con 60 cc de tampón de fosfato pH 7, $\frac{1}{15}$ M. Se empleo la fase orgánica).

El espectro infrarrojo contiene las bandas de β -lactama necesarias en 1760 cm^{-1} . Espectro RMN ^1H 100 MHz (acetona/ D_2O) (valores Shift δ' , TMS como standard interno: 0,8 s 3H, 1,1 s 3H, 3,1-3,3 m 2H, 3,3 s 3H, 3,5-3,65 m 2 H (al- go cubierto señal H_2O). 3,85 s 1 H, 5,3 s 1 H, 5,4 s 1 H, 7,2 m 5 H.

EJEMPLO 2.-



Modo de trabajo análogo al ejemplo 1.

Se emplearon:

22,5 partes en peso de D- α - β -(metilsulfonil)-imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino γ -bencilpenicilina,

5 1,27 partes en peso de hidruro de litio,

4,34 partes en peso de hipoclorito t-butílico,

500 partes en volumen de TMF y

500 partes en volumen de metanol.

Tiempo de reacción 2 horas a -60°C .

10 Rendimiento: 20,1 partes en peso (85%) de ácido 6- α -metoxi-6- β - γ -D-2-(3-metilsulfonil)-imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino γ -fenilacetamido-penicilánico (sal sódica)

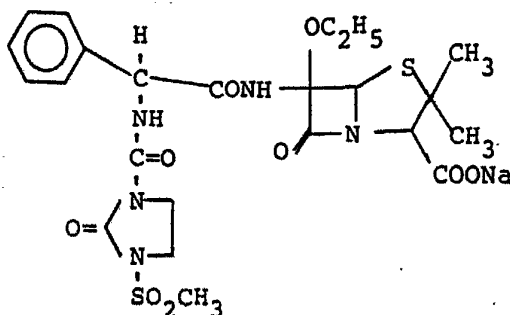
DC: compuesto unitario, espectro IR: bandas de β -lactama en 1760 cm^{-1} ,

15 Espectro RMN (D_2O)

1,2 s 3H, 1,6 s 3 H, 3,6 s 3 H, 3,8 s 3 H, 4,1 m 4 H, 4,4 s 1 H, 5,7 s 1 H, 5,8 s 1 H, 7,2 s 5 H.

EJEMPLO 3.-

20



Modo de trabajo análogo al ejemplo 1.

Preparado:

8,1 partes en peso de D- α - β -(metilsulfonil)-imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino γ -bencilpenicilina

25 0,48 partes en peso de hidruro de litio,

32 partes en peso de hipoclorito t-butílico,

80 partes en volumen de THF,

100 partes en volúmen de metanol

Tiempo de reacción: 2 horas a -60°C ,

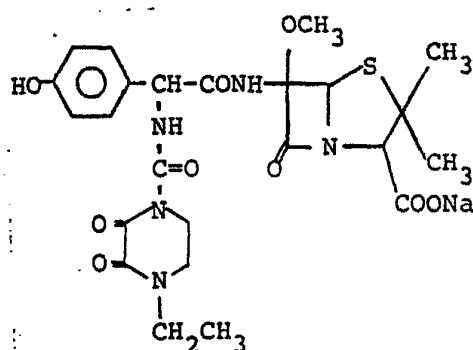
Rendimiento: 7,5 partes en peso (82%) de ácido 6- α -etoxi-6- β -
 [D-2- β -(3-metilsulfonil)-imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino]-
 5 fenilacetamido]-penicilánico (sal sódica)

DC: contiene aún algo de producto de partida, por lo demás
 compuesto limpio (aproximadamente al 90%) con un valor
 R_f considerablemente superior que el compuesto de partida.

IR: 1760 cm^{-1}

10 RMN: 1,0 s 3 H, 1,2 s 3 H, 1,3 s doble t 3 H, 3,3 s 3 H,
 cubierto debajo m 2 H, 3m8 m 4 H, 4,05 s 1 H, 5,45 s 1 H,
 5,5 s 1 H, 7,4 m 5 H.

EJEMPLO 4.-



15 Realización del ensayo veáse el ejemplo 1.

Preparado:

3partes en peso de ácido 6/[D- α -(4-alkil-2,3-dioxo-1-pipera-
 zino-carbonilamino)p-hidroxifenil-acetamido]-penicilánico,

1,3 partes en volúmen de hipoclorito t-butílico,

20 120 partes en volúmen de TMF

120 partes en volúmen de CH_3OH

0,22 partes en peso de LiH,

Tiempo de reacción: 3 horas a -60° hasta -70°C ,

Rendimiento: 2,3 partes en peso (75%) de ácido 6- α -metoxi-6-

25 β -[D-2-(4-etil-2,3-dioxopiperazinocarbonilamino)p-hidroxifenil-

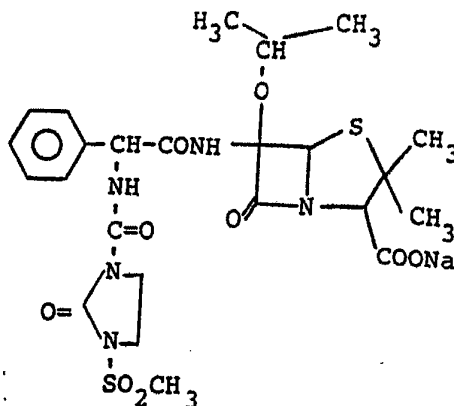
acetamido γ -penicilánico (sal sódica)

Espectro IR: 1750 cm^{-2} , (Nujol),

Espectro RMN: (δ -acetona/ D_2O): 1,0-1,6 m 3H+ 3H+ 3H, 3,3-3,9 m 4H+2H+3H, 4,1 s 1H (algo cubierto el disolvente), 5,6 ancho s 1H+1H, 7,0-7,6 m 4H.

5

EJEMPLO 5.-



Realización del ensayo como en el ejemplo 1.

Preparado:

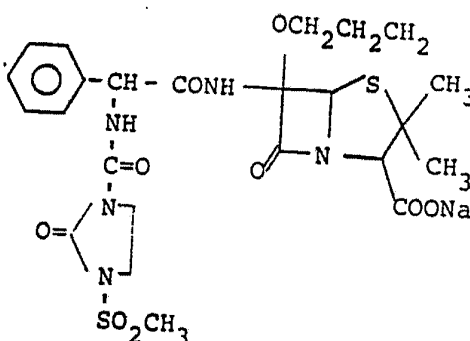
- 10 10,8 partes en peso de D- α - β -(metilsulfonil)imidazolin-2-on-1-il-carbonilamino γ -bencilpenicilina,
- 100 partes en volúmen de THF,
- 48,75 partes en volúmen de una solución al 15% de n-butillitio en n-hexano,
- 15 100 partes en volúmen de i-propanol,
- 2,17 partes en peso de hipoclorito t-butílico.

La solución de alcoholato se prepara convenientemente antes, en forma independiente de butillitio e i-propanol y después se agrega a la solución de THF enfriada,

- 20 Tiempo de reacción: 4,5 horas a -60°C ,
- Rendimiento: 8,8 partes en peso (71%) de ácido 6- α -isopropoxi-6- β - β - β -(metil-sulfonil)-imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino γ -fenilacetamido γ -penicilánico (sal sódica),
- Espectro IR: escalon en 1760 cm^{-1} (Nujol)
- 25 Espectro RMN: 0,95 s 3H, 1,1-1,25 doble 3H, 1,33 s 3H, 1,55 d 3H, 3 = 4Hz, 3,35 s 3H, escondido debajo 1H, 3,9

ancho s 4H, 4,00 s 1H (estas dos últimas se-
ñales parcialmente cubiertas por disolvente)
5,49 s 1H, 5,5 s 1H, 7,2-7,6 m 5H

EJEMPLO 6.-



Modo de trabajo como en el ejemplo 1.

Preparado:

8,1 partes en peso de D- α -[3-(metilsulfonil)-imidazolidin-2-
on-1-il-carbonilamino]bencilpenicilina,

36 partes en volumen de una solución al 15% de n-butillitio en
n-hexano,

100 partes en volumen de THF

100 partes en volumen de n-propano

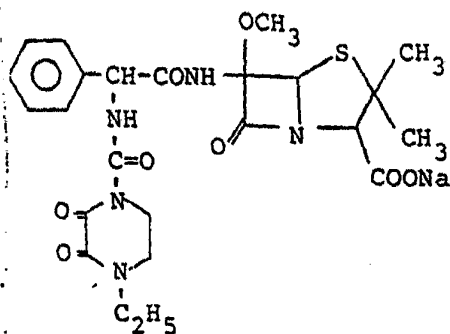
3,2 partes en peso de hipoclorito t-butílico.

15 Previamente se prepara de nuevo la solución alco-
holato (veáse el ejemplo 5).

Tiempo de reacción: 2 horas a -60° hasta -70° C.

Rendimiento: 5,5 partes en peso (60%) de ácido 6- α -(1-propoxi)-
6- β -[D-2-[3-(metilsulfonil)imidazolidin-2-on-1-
il-carbonilamino]-fenilacetamido]-penicilánico (sal
20 sódica).

EJEMPLO 7.-



Se trabaja descrito en el ejemplo 1.

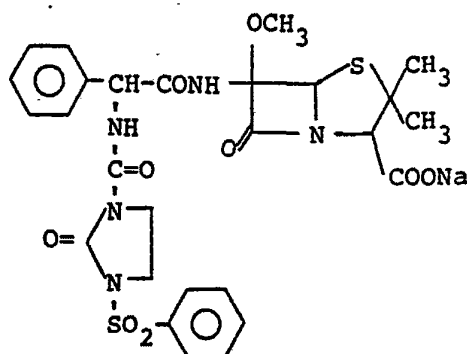
Preparado:

- 5 2,2 partes eso de ácido 6- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbnilamino)fenilacetamido- β -penicilánico,
 0,48 partes volumen de hipoclorito t-butílico,
 100 partes volumen de THF
 100 partes volumen de CH₃OH
 0,13 partes eso de hidruro de litio
 10 Tiempo de reacción: 3 horas a -70°C.

15 Recipitación como sal sódica se efectuó agregando bajo fuerte agitación la solución de éster acético concentrada (después de la extracción ácida) a una solución eté-rica/metanólica de sodio, 2-etilhexanoato, que contenía 2/3 de la cantidad teórica de 2-etilhexanoato sódico.

20 El precipitado se separa por succión y después de 20 minutos se agita ulteriormente en CH₃OH/éter al 10%. Después de volver a filtrar se obtienen 1,3 partes en peso de ácido 6- α -metoxi-6- β - β -D-2-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocar-bnilamino)-fenilacetamido- β -penicilánico (sal sódica).

EJEMPLO 8.-



Modo de trabajo véase el ejemplo 1.

Preparado:

9 partes en peso de D- α - β -(fenilsulfonyl)imidazolidin-2-on-
5 1-yl-carbonilamino- β -bencilpenicilina.

0,48 partes en peso de hidruro de litio,

1,6 partes en peso de hipoclorito t-butílico,

100 partes en volúmen de CH₃OH

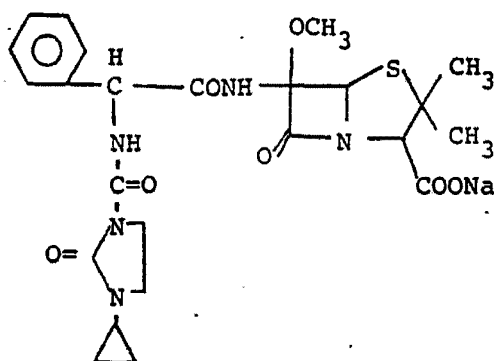
100 partes en volúman de THF.

10 Rendimiento: 7,2 partes en peso (73, 5%) de ácido 6- α -metoxi-
6- β - β -D-2- β -(fenilsulfonyl)imidazolidin-2-on-
1-yl-carbonilamino- β -fenilacetamido- β -penicilánico
(sal sódica),

15 DC: unitario, espectro IR (Nujol), bandas de β -lactama en
1760 cm⁻¹

Espectro RMN: (d-acetona/D₂O) 1,0s 3H, 1,3 s 2H, 3,4 s 3H,
3,9 m 4H, 4,0 s 1H, 5,4 s 1 H, 5,5 s 1H, 7,2-5,0
m 10H.

EJEMPLO 9.-



20

Modo de trabajo como en el ejemplo 1.

Preparado:

2,5 partes en peso de D- α -[3-(ciclopropil)-imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino]bencilpenicilina,

0,16 partes en peso de LiH

5 0,54 partes en peso de hipoclorito butílico,

50 partes en volúmen de THF,

50 partes en volúmen de CH₃OH

Tiempo de reacción 3 horas a -60° hasta -70°C

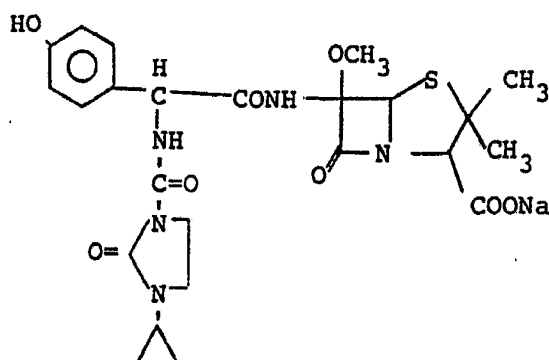
10 Rendimiento: 1,9 partes en peso (68%) de ácido 6- α -6-[2-D-2-(3-ciclopropil-imidazolidin-2-ona-1-il-carbonil-amino)fenilacetamido]-penicilánico (sal sódica)

DC: unitario, IR (nujol): 1760 cm⁻¹

Espectro RMN (CD₃OD): 0,75 d 4H, 0,9 s 3H, 1,3 s 3H, 2,45 p 1H, 3,3 m 2H, 3,45 s 3H, 3,65 m 2H, 4,05 s 1H, 5,4 s 1H, 5,5 s 1H, aproximadamente 7,3 m 5H.

15

EJEMPLO 10.-



Realización del ensayo veáse ejemplo 1.

Preparado:

20 1,92 partes en peso de ácido 6-[D- α -(3-ciclopropil-imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino)p-hidroxifenil-acetamido]penicilánico

0,15 partes en peso de hidruro de litio,

0,8 partes en peso de hipoclorito t-butílico,

25 50 partes en volúmen de THF

50 partes en volúmen de CH₃OH.

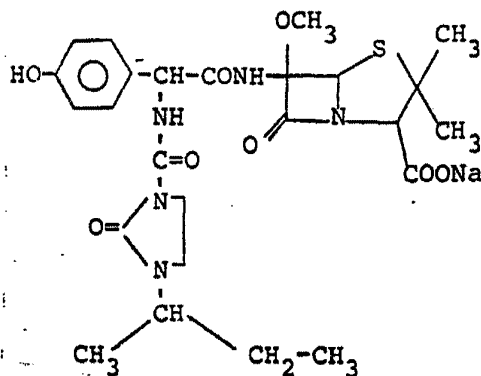
Tiempo de reacción: 3,5 horas a -65°C

Rendimiento: 1,5 partes en peso (71%) de ácido 6- α -metoxi-6- β -[D-2-(3-ciclopropil-imidazolidin-2-ona-1-il-carbonilamino)p-hidroxifenil-acetamido]-penicilánico (sal sódica)

DC: unitario; IR (Nujol): 1760 cm^{-1}

RMN (CD_3OD): 0,73 d 4H, 1,0 s 3H, 1,35 s 3H, 3,5 p 1H, 3,35 m 2H, 3,44 s 3H, 3,7 m 2H, 4,1 s 1H, 5,4 s 1H, 5,5 s 1H, 6,8 m 2H, 7,35 m 2H.

EJEMPLO 11.-

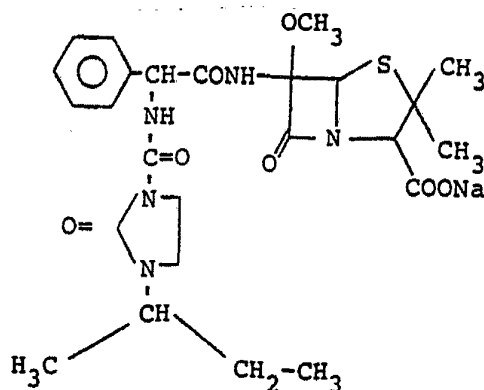


Rendimiento 68% de ácido 6- α -metoxi-6- β -[D-2-[3-(1-metil-1-propil-)imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino]-p-hidroxifenil-acetamido] penicilánico (sal sódica)

DC: unitario, IR (Nujol): 1760 cm^{-1}

Espectro RMN (CD_3OD): 0,85 t 3H, 1,1 m 6H, 1,5 m 5H, 3,4 m 2H, 3,5 s 3H, 3,7 m 2H, 4,1 s 1H, 5,4 s 1H, 5,5 s 1H, 6,8 m 2H, 7,3 m 2H.

EJEMPLO 12.-

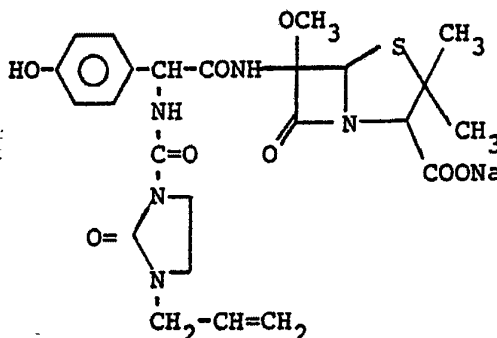


Rendimiento: 64% de ácido 6- α -metoxi-6- β - {D-2- β -(1-metil-1-propil)-imidazolidin-2-ona-1-il-carbonilamino/7-fenilacetamido} -penicilánico (sal sódica)

Espectro IR (Nujol): bandas en 1785 cm^{-1} ,

5 El espectro RMN corresponde a excepción de las señales de protones aromáticas modificadas a las del ejemplo 11.

EJEMPLO 13.-



Rendimiento: 62% del ácido 6- α -metoxi-6- β - {D-2- β -(1-prop-2-enil)imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino/7-p-hidroxifenil-acetamido} -penicilánico (sal sódica)

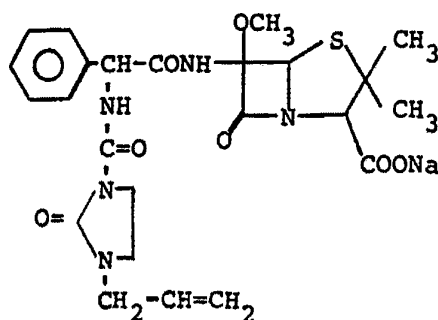
10

DC: casi unitarios, aproximadamente al 90%; espectro IR 1762 cm^{-1} .

15

El espectro RMN concuerda con la estructura supuesta.

EJEMPLO 14.-

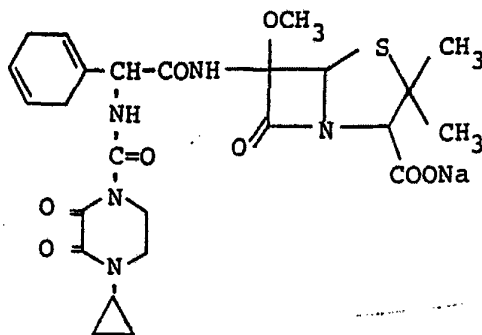


Rendimiento 72% de ácido 6- β {D-2- β -(1-prop-2-enil)imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino/7-fenilacetamido} -6- α -metoxi-penicilánico (sal sódica),

20

DC: compuesto unitario; Espectro IR (Nujol) 1765 cm^{-1} ,

Espectro RMN (CD_3OD): 0,9 s 3H, 1,15 s 3H, 3,4 m 2H (parcial-



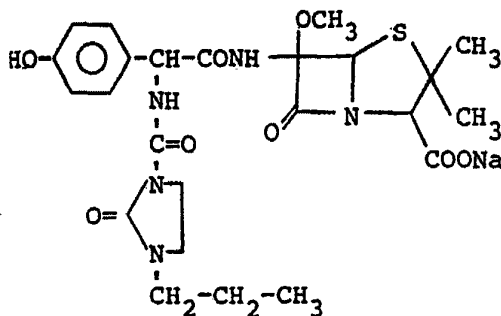
Rendimiento: 58% de ácido 6- α -metoxi-6 β -D-2-(4-ciclopropil-2,3-dioxido-1-piperazinocarboilamino)1,4-ciclohexadienilacetamido γ penicilánico (sal sódica),

5 DC: aproximadamente 90%, contiene 2 pequeñas impurezas, espectro IR 1760 cm^{-1} ,

RMN (CD_3OD): 0,7 d 4H, 0,9 s 3H, 1,15 s 3H, 3,65 ancho 4H, 3,8 (parcialmente cubierto) m 1H, 3,2 m 2H, 3,4 s 3H, 3,65 m 2H, 4,05 s 1H, 5,5 s 1H, 5,6 s 1H, 5,6-5,8 (parcialmente cubierto) m 3H.

10

EJEMPLO 17.-



Rendimiento: 64% de ácido 6- α -metoxi-6 β -D-2-[3-(1-propil)-imidazolidin-2-on-1-il-carbonilamino] γ -p-hidroxifenil-acetamido δ

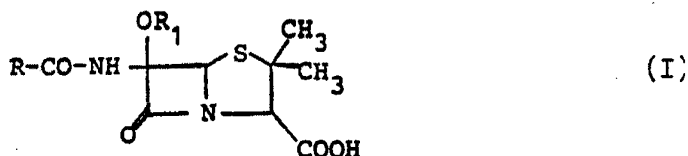
15

DC: unitario, espectro IR: 1765 cm^{-1} .

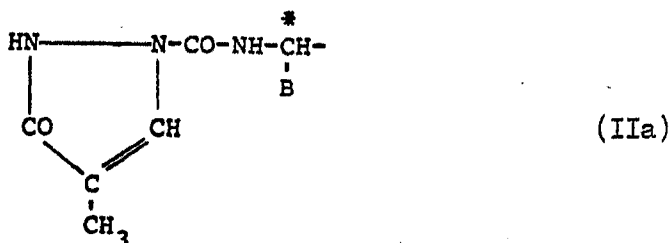
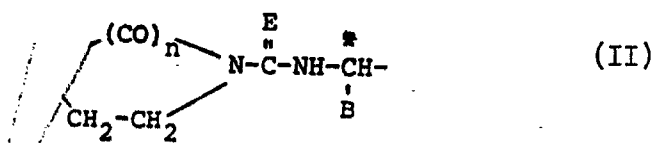
EJEMPLO 18.-

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de penicilinas de fórmula (I)



5 donde R₁ significa hidrógeno, alquilo en caso dado sustituido, alquenoilo en caso sustituido, alquinilo, con el enlace triple en la posición 2, cicloalquilo, en caso dado sustituido, aralquilo, en caso dado sustituido, arilo, en caso dado sustituido, heterociclicilalquilo, en caso dado sustituido o heterociclicilo, 10 en caso dado sustituido, R significa un resto de fórmula (II) ó (IIa)



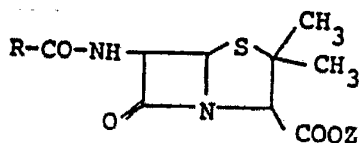
15 donde C* significa un centro de quiralidad que se puede presentar en la forma R ó S, E significa oxígeno o azúfre, B significa fenilo, en caso dado sustituido, 1-ciclohexenil-(1) ó 1,4-ciclohexadienil-(1), n representa 1 ó 2 y R₂, en el caso de que n = 1 y R₁ = metilo, alquilo, en caso dado sustituido, alquenoilo, en caso dado sustituido, con el enlace doble en la posición 2, 3, 4 ó 5, alquinilo con el enlace triple en la po-

[Handwritten signature]

sición 2, 3 o 4, o el resto de fórmulas 3 ó 4



donde R_3 significa hidrógeno o alcoxi inferior, R_3 , R_4 significan alquilo, en caso dado sustituido, alquenilo en caso
 5 dado sustituido, con el doble enlace en la posición 2, 3, 4 ó 5, alquinilo con el enlace triple en la posición 2, 3 ó 4, amino, alquilo inferioramino, dialquiloinferioramino, donde los dos restos alquilo pueden estar enlazados directamente o a través de un heteroátomo bajo formación de un anillo heterocíclico, cicloalquilo, en caso dado sustituido, aralquilo, en caso dado sustituido, arilo, en caso dado sustituido, un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros, en caso dado sustituido, que puede contener O, S y/o N como heteroátomos y R_2 , en el caso de que $n = 2$ y R_1 sea distinto a metilo, significa hidrógeno, alquilo, en caso dado sustituido, alquenilo, en caso
 15 dado sustituido, alquinilo con el enlace triple en la posición 2, cicloalquilo, en caso dado sustituido, aralquilo, en caso dado sustituido, arilo, en caso dado sustituido, heterociclilalquilo, en caso dado sustituido, heterociclilo, en caso dado
 20 sustituido, donde el anillo heterocíclico en ambos casos puede tener 3, 4, 5 ó 6 miembros y contener O, S y/o N como heteroátomos, así como las sales, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables de los compuestos de la fórmula (I), caracterizado porque compuestos de fórmula (V)



(V)

25

J. Brown

5 donde R tiene el significado arriba indicado y Z significa hidrógeno, acetoximetilo, un grupo formador de éster fácilmente eliminable, o el resto catiónico de una base, se hace reaccionar con 2-10 equivalentes de una base por equivalente de la penicilina en presencia de un exceso de un alcohol de fórmula R_1OH , donde R_1 tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico inerte, se agregan entre 1 hasta 8 equivalentes de un agente N-halogenización y el compuesto de fórmula (I) se aísla, en caso dado después de haber disociado el grupo protector ácido y/o transformación en una sal.

10

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

15 Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

14 JUL 1978

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. M. GOMEZ ACESO Y CAJAL
p. p. Firmado J. Suarez

