

434797

PATENTE DE INVENCION

Le A 15 531-Sp.

3. COPIA

Int. Cl.: C07D 501/10 // A61K 31/545

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CEFALOSPORINAS

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

1

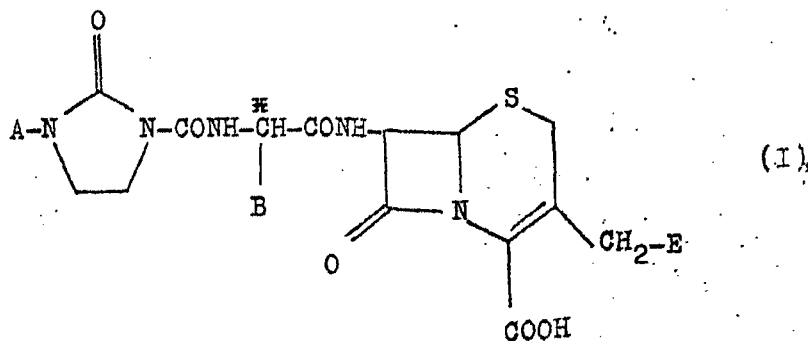
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas cefalosporinas, útiles como medicamentos, particularmente como agentes antimicrobianos y como agentes para la activación del crecimiento de animales y para mejorar el aprovechamiento del forraje.

5

POOR
QUALITY

1 Ya se dió a conocer que determinados ácidos
acetamidocefalosporánicos, tales como cefaloglicina, que
tienen en la posición α del grupo acetamido un radical
arilo y un grupo amino, son obtenibles sintéticamente y
5 pueden ser aplicados como agentes antibacterianos (compá-
rense: por ejemplo. Patentes publicadas no examinadas de
la República Federal Alemana Nos. 1.670.625, 1.795.188 y
1.195.292, Patentes norteamericanas Nos. 3.303.193, 3.352.858,
3.485.819 y 3.634.416, Solicitud de Patente japonesa
10 16871/66, así como la Patente británica No. 1.073.530).
Sin embargo, no son capaces de combatir infecciones que son
provocadas por ejemplo, por bacterias del grupo de Pseudo-
monas.

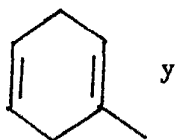
15 Se ha encontrado que muestran fuertes propie-
dades antimicrobianas, particularmente antibacterianas, las
nuevas cefalosporinas de la fórmula general I



25 en la cual representan:

1 A hidrógeno; alquilo eventualmente sustituido; arilo ó el grupo
R₁-X, en el cual X significa el grupo -CO ó el grupo -SO₂ y
R₁ significa hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, arilo,
5 tienilo, furilo, amino, monoalquilamino; dialquilamino, pirro-
lidilo ó piperidilo pudiendo R₁ representar además alcoxi, si X
representa el grupo -CO;

B fenilo, metilfenilo, clorofenilo, hidroxifenilo ó el radical

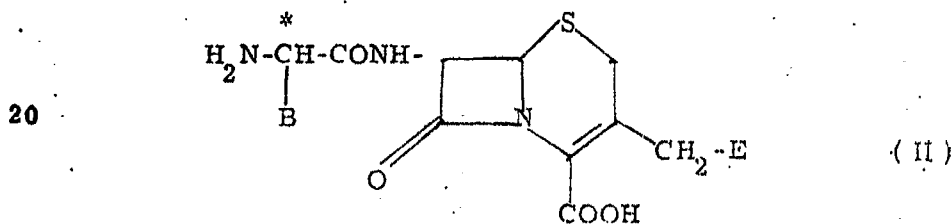


10

E hidrógeno, hidroxilo ó acetoxilo,
pudiendo estos compuestos, en cuanto al centro de quiralidad C*,
existir en las dos posibles configuraciones R y S ó como mezclas de los
diastereómeros de ellas resultantes,

15 así como sus sales atóxicas farmacéuticamente tolerables.

Además se ha encontrado que se obtienen las cefalosporinas de la fórmula general I, si compuestos de la fórmula general II

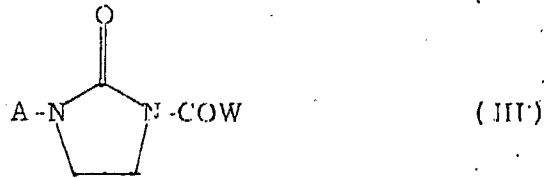


en la cual

B, E y C* tienen los significados arriba indicados,

25 se hacen reaccionar en presencia de una base con compuestos de la fórmu-

1 la general III



5

en la cual

A tiene el significado arriba definido, y

W representa halógeno, azida, fenoxi, nitrofenoxi, dinitrofenoxi,
monó- hasta pentahalogenofenoxi o bencilio,

10

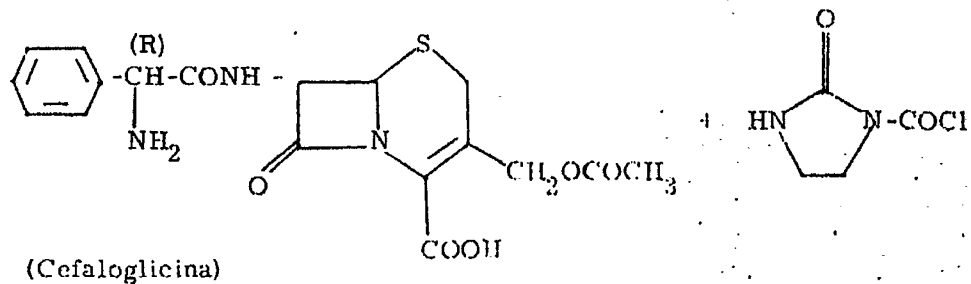
y los antibióticos de β -lactama obtenidos se transforman eventualmente
en los ácidos libres o las sales atóxicas farmacéuticamente tolerables.

15

Sorprendentemente, los compuestos según la invención muestran un efecto antibacteriano considerablemente superior, particularmente contra bacterias de las familias de Enterobacteriaceae y Pseudomonadaceae, a aquél de las cefalosporinas cefaloglicina y cefalotina conocidas del estado de la técnica. Las sustancias de acuerdo con el invento, por consiguiente, representan un enriquecimiento de la farmacia.

20

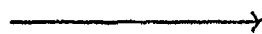
Si, como sustancias de partida, se emplean cefaloglicina y 1-cloro-carbonil-2-oxo-imidazolidina, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:



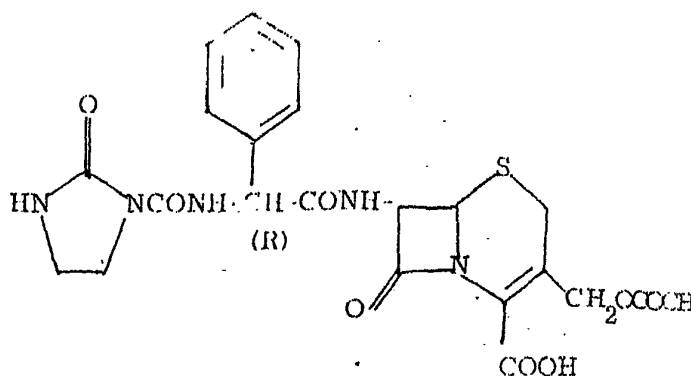
25

1

tetrahidrofurano/H₂O



0 - 20°C, pH 7



5

En las fórmulas generales, alquilo eventualmen-
te sustituido A y R₁ significa alquilo lineal o ramificado con preferi-
blemente 1 a 4, más particularmente 1 o 2 átomos de carbono. A tí-
tulo de ejemplo, sean mencionados metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,
10 n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo eventualmente subs-
tituidos.

Los radicales alquilo A y R₁ pueden llevar uno o
varios substituyentes, preferiblemente 1 a 5, particularmente 1 a 3
substituyentes iguales o distintos. Como substituyentes sean citados,
15 a título de ejemplo: halógeno, preferiblemente fluor, cloro, bromo y
yodo, particularmente fluor, cloro y bromo; ciano y nitro. Como radica-
les alquilo sustituido A y R₁ pueden mencionarse, por ejemplo: cloro-
metilo, fluormetilo, trifluormetilo, clorodifluormetilo, β,β,β-trifluor-
etilo, pentafluoretilo, cianometilo, β-cianoetilo, γ-cianopropilo, nitro-
20 metilo, β-nitroetilo, γ-nitropropilo. El radical alquilo R₁, además, pue-
de llevar un grupo R₂-SO, representando R₂ alquilo lineal o ramificado
con 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono, tal como metilo,
etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo. De pre-
ferencia, el alquilo A sustituido representa metilo, etilo, cianometilo
25 y β-cianoetilo. El alquilo R₁ eventualmente sustituido representa prefe-

1 riblemente metilo, etilo, cianometilo, cianoetilo, trifluormetilo, penta-
fluoretilo y metilsulfonilmetilo.

Los radicales arilo A y R_1 significan fenilo o nafa-
tilo, preferiblemente fenilo.

5 Los radicales monoalquilamino y dialquilamino R_1
contienen preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono
por grupo alquilo. A título de ejemplo, sean mencionados: metilamino,
dietilamino, dimetilamino y metil-etilamino. Son preferidos metilamino,
etilamino y dimetilamino.

10 Los radicales pirrolidilo y piperidilo R_1 están liga-
dos a X preferiblemente mediante el átomo de nitrógeno.

Si X representa el grupo CO, R_1 puede significar
también alcoxi. El radical alcoxi R_1 es alcoxi lineal o ramificado con pre-
feriblemente 1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono. A título de
15 ejemplo, sean mencionados: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-
butoxi, isobutoxi y ter-butoxi. Es preferido metoxi.

Los radicales tienilo y furilo R_1 están ligados pre-
feriblemente en la posición 2.

20 En metilfenilo, clorofenilo e hidroxifenilo B, metilo,
cloro e hidroxilo pueden estar situados en la posición orto, para o meta con
relación a la ligadura del anillo de fenilo. Preferida es la posición para.


B representa preferiblemente hidrógeno o acetoxi,
particularmente acetoxi.

25 Halógeno W es preferiblemente fluor, cloro, bromo,
y yodo, particularmente cloro y bromo y más particularmente cloro.

1 es preferiblemente fluor, cloro, bromo y yodo, particularmente cloro y bromo y más particularmente cloro.

En nitrofenoxi y dinitrofenoxi W, los grupos nitro pueden estar situados en la posición orto, meta y/o para al objeto de la
5 ligadura del anillo de fenilo al átomo de oxígeno.

Los radicales mono hasta pentahalogenofenoxi W contienen 1 a 5, preferiblemente 1 o 2 átomos de halógeno iguales o distintos, siendo los átomos de halógeno preferiblemente átomos de fluor, cloro y/o bromo, particularmente átomos de cloro y/o bromo.

10 A representa preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, metilsulfonilo, β -cianoetilsulfonilo, fenilsulfonilo, 2-tienilsulfonilo, trifluormetilsulfonilo, metilaminosulfonilo, formilo, metilcarbonilo, trifluormetilcarbonilo, pentafluoretilcarbonilo, cianometilcarbonilo, β -cianoetilcarbonilo, fenilcarbonilo, 2-tienilcarbonilo, 2-furilcarbonilo o
15 metilsulfonilmetilsulfonilo; B representa preferiblemente fenilo, p-hidroxi fenilo y  , particularmente fenilo; E representa preferiblemente hidrógeno o acetoxi y W preferiblemente cloro y C significa preferiblemente la configuración R.

20 A las sales atóxicas farmacéuticamente tolerables de los compuestos de la fórmula I, a las cuales se hizo referencia, pertenecen las sales del grupo carboxilo ácido, p. ej. sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y amonio, y las sales de amonio substituidas atóxicas con aminas, tales como di y trialquil (inferior)-aminas (preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alquilo), procaina,
25

1 dibencilamina, N,N'-dibenciletildiamina, N-bencil- β -fenil-etilamina,
N-metil- y N-etil-morfolina, 1-efenamina, dehidroabietilamina, N,N'-
bis-dehidroabietiletildiamina, N-alkil(inferior)-piperidina y otras ami-
nas usualmente empleadas en la química farmacéutica, p. ej. tales que
5 fueron empleadas también para la formación de sales de penicilinas.

Todas las formas cristalinas, sales y formas de
hidrato de los compuestos de la fórmula general I son del mismo modo
aptas como agentes antibacterianos en el sentido de la presente invención.
Así son apropiados igualmente bien por ejemplo, los ácidos libres y
10 p. ej. las sales sódicas tanto en estado amorfo, como también en forma
cristalina y no solamente en condición anhidra, sino también en diversas
formas de hidrato, por ejemplo como monohidrato, como agentes antibac-
terianos en el sentido de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula general II pueden ser
15 empleados en todas sus formas cristalinas, en forma de hidratos, de
sales, de compuestos N-silílicos y de los derivados fácilmente desdobra-
bles del grupo carboxilo ácido, tales como p. ej. los ésteres, amidas o
hidracidas fácilmente desdoblables, como materiales de partida para la
presente invención.

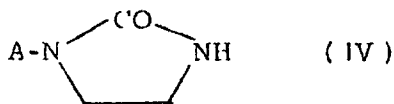
20 Las sustancias de partida de la fórmula general II
ya son conocidas. Están descritas p. ej. en las Patentes publicadas no
examinadas de la Rep. Fed. Alemana Nos. 1.670.625, 1.795.188 y
1.795.292, en las Patentes norte-americanas Nos. 3.303.193, 3.352.858,
3.485.819 y 3.634.416, en la solicitud de patente japonesa No. 16871/66,
25 así como en la Patente británica No. 1.073.530. Como ejemplos sean

- 1 mencionados:
- ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico,
- ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-hidroximetil-cef-3-em-4-carboxílico,
- ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-(α -amino-4-metilfenilacetamido)-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico,
- ácido 7-(α -amino-4-metilfenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico,
- 4-carboxílico,
- ácido 7-(α -amino-4-metilfenilacetamido)-3-hidroximetil-cef-3-em-4-
- 10 carboxílico,
- ácido 7-(α -amino-4-clorofenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico,
- ácido 7-(α -amino-4-clorofenilacetamido)-3-hidroximetil-cef-3-em-
- 4-carboxílico,
- ácido 7-(α -amino-4-clorofenilacetamido)-3-acetoximetil-cef-3-em-4-
- 15 carboxílico,
- ácido 7-(α -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-acetoximetil-cef-3-em-
- 4-carboxílico,
- ácido 7-(α -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico,
- ácido 7-(α -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-hidroximetil-cef-3-em-
- 20 4-carboxílico,
- ácido 7-(α -amino-ciclohexa-1,4-dienil(1)acetamido)-3-acetoximetil-cef-
- 3-em-4-carboxílico,
- ácido 7-(α -amino-ciclohexa-1,4-dienil(1)acetamido)-3-metil-cef-3-em-4-
- carboxílico,
- 25 ácido 7-(α -amino-ciclohexa-1,4-dienil(1)acetamido)-3-hidroximetil-cef-

1 3-em-4-carboxílico.

Los compuestos de la fórmula general III

empleados como sustancias de partida son conocidos o son
producidos según métodos generalmente usuales a partir
5 de los compuestos conocidos o fácilmente obtenibles según
métodos usuales de la fórmula general IV



10 en la cual A tiene el significado arriba indicado, y de por
ejemplo fosgeno. Aquellos compuestos de la fórmula general
III, en los cuales W es azida, son obtenidos a partir de los
correspondientes compuestos de la fórmula III, en los cua-
les W es halógeno, por ejemplo cloro, por reacción con por ej.
15 azidas alcalinas. Aquellos compuestos de la fórmula general
III, en los cuales W es un radical fenilo sustituido o no sus-
tituido o un radical bencilítico, son preparados a partir de los
compuestos de la fórmula general III en los cuales W es ha-
lógeno, y de los correspondientes fenoles o bencilmercaptano,
20 o por reacción de compuestos de la fórmula general IV con los
correspondientes ésteres de ácido clorocarbónico o de ácido
clorotiocarbónico.

Como ejemplos de com-
puestos de la fórmula III aplicables según el invento, sean
25 mencionadas:

- 1 1-clorocarbonil-2-oxo-imidazolidina,
1-azidocarbonil-2-oxo-imidazolidina,
1-fenoxicarbonil-2-oxo-imidazolidina,
1-p-nitrofenoxicarbonil-2-oxo-imidazolidina,
5 1-o-clorofenoxicarbonil-2-oxo-imidazolidina,
1-clorocarbonil-2-oxo-3-metil-imidazolidina,
1-azidocarbonil-2-oxo-3-metil-imidazolidina,
1-azidocarbonil-2-oxo-3-etil-imidazolidina,
1-clorocarbonil-2-oxo-3-etil-imidazolidina,
10 1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidina,
1-azidocarbonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidina,
1-clorocarbonil-2-oxo-3-metilsulfonil-imidazolidina,
1-clorocarbonil-2-oxo-3-cianometilsulfonil-imidazolidina,
1-clorocarbonil-2-oxo-3-β-cianoetilsulfonil-imidazolidina,
15 1-clorocarbonil-2-oxo-3-trifluormetilsulfonil-imidazolidina,
1-clorocarbonil-2-oxo-3-metilaminosulfonil-imidazolidina,
1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenilsulfonil-imidazolidina,
1-clorocarbonil-2-oxo-3-tienil(2)sulfonil-imidazolidina,
1-clorocarbonil-2-oxo-3-furil (2)sulfonil-imidazolidina,
20 1-clorocarbonil-2-oxo-3-formil-imidazolidina,
1-clorocarbonil-2-oxo-3-metilcarbonil-imidazolidina,
1-clorocarbonil-2-oxo-3-etilcarbonil-imidazolidina,
1-clorocarbonil-2-oxo-3-trifluormetilcarbonil-imidazolidina,
1-clorocarbonil-2-oxo-3-pentafluoretilcarbonil-imidazolidina,
25 1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenilcarbonil-imidazolidina,

- 1 1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenilcarbonil-imidazolidina,
- 1-clorocarbonil-2-oxo-3-furilcarbonil-imidazolidina,
- 1-clorocarbonil-2-oxo-3-cianometilcarbonil-imidazolidina,
- 1-clorocarbonil-2-oxo-3-β-cianoetilcarbonil-imidazolidina,
- 5 1-clorocarbonil-2-oxo-3-metilsulfonil-metilsulfonil-imidazolidina,

Como diluyentes en la reacción según el invento de los compuestos de la fórmula general II con aquellos de la fórmula general III, son apropiadas las mezclas de agua con tales disolventes orgánicos que son miscibles con agua, tales como cetonas, por ejemplo acetona y metiletilcetona, éteres, por ejemplo tetrahidrofurano y dioxano; alquilnitrilos de bajo peso molecular, por ejemplo acetónitrilo, dimetilformamida; alcoholes alquílicos, por ejemplo isopropanol y/o sulfoxido de dimetilo, como también estos disolventes orgánicos (individualmente o como mezclas) sin adición de agua. Si debido a la existencia de agua es posible una medición de valor pH durante la reacción según el invento, se mantiene el valor pH por adición de bases o por el empleo de mezclas amortiguadoras preferiblemente entre 6,5 y 7,5. Sin embargo, la reacción según el invento puede llevarse a cabo también dentro de otro margen pH, por ejemplo de pH de 4,5 a 9 o de 2,0 a 4,5. Además, es posible realizar la reacción en disolventes inmiscibles con agua, tales como hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloroformo o cloruro de metileno, bajo adición de aminas orgánicas, preferiblemente trietil-

1 amina, dietilamina o N-etilpiperidina. Además puede llevar-
se a cabo la reacción en una mezcla de agua y de disolventes
orgánicos inmiscibles con agua, tales como por ejemplo
éteres (éter dietílico), hidrocarburos halogenados, por
5 ejemplo cloroformo, además cloruro de metileno, sulfuro
de carbono, cetonas inmiscibles con agua, por ejemplo iso-
butilmetilcetona, ésteres, por ejemplo éster etílico de áci-
do acético, hidrocarburos, por ejemplo benceno, siendo con-
veniente agitar fuertemente y mantener el valor pH entre
10 aproximadamente 4, 5 y 9, 0 o por ejemplo entre 2, 0 y 3, 0
por adición de una base o por el empleo de soluciones amor-
tiguadoras. Pero también puede realizarse la reacción en
agua solamente, vale decir, en ausencia de disolventes orgá-
nicos, en presencia de una base orgánica o inorgánica o bajo
15 adición de sustancias amortiguadoras.

Como bases orgánicas a
agregar en la reacción según el invento, se emplean conve-
nientemente aminas alifáticas o aromáticas terciarias, por
ejemplo piridina o trialquilaminas de bajo peso molecular, por
20 ejemplo trietilamina, o aminas alifáticas o aromáticas secun-
darias por inhibición estérica difícilmente acilables, por ejem-
plo dicitclohexilamina. El número de bases utilizables, es
por ésto, casi ilimitado.

Como bases inorgánicas
25 entran en consideración, sobre todo, hidróxidos alcalinos y

1 alcalinotérreos, por ejemplo los hidróxidos de sodio, potasio y calcio.

La cantidad de las bases empleadas está determinada por ejemplo por el mantenimiento de un determinado valor pH (compárese las explicaciones precedentes). Donde no se hacen una medición y un ajuste del valor pH o donde tal medición y ajuste, debido a la falta de cantidades suficientes de agua en el diluyente, no son posibles o no son razonables, se agregan de preferencia aproximadamente 1 a 5, particularmente alrededor de 2 equivalentes molares de base.

Como mezclas amortiguadoras pueden emplearse fosfato tampón (fosfato de sodio/ácido fosfórico), acetato tampón (acetato de sodio / ácido acético) y citrato tampón (citrato de sodio/ácido cítrico), pudiendo determinarse fácilmente las proporciones de mezcla para el mantenimiento del valor pH deseado.

Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre aproximadamente -20 y $+ 50^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre 0 y $+ 20^{\circ}\text{C}$. Como en la mayoría de las reacciones químicas, pueden emplearse temperaturas más altas o más bajas que las indicadas en los ejemplos.

La reacción puede ser llevada a cabo a la presión normal, pero también a una presión

1 reducida o elevada. Por lo general, se trabaja a la presión normal.

En la realización del procedimiento, pueden hacerse reaccionar los componentes de reacción uno con otro por ejemplo en cantidades equimolares. Sin embargo, puede ser conveniente emplear uno de los dos componentes de reacción en exceso, a fin de facilitar la purificación o preparación en estado puro de la deseada cefalosporina y de aumentar el rendimiento. Pueden variarse las cantidades de los componentes de reacción de las fórmulas II y III a un grado elevado sin consecuencias desventajosas. Por ejemplo, los componentes de reacción de la fórmula general II pueden aplicarse con un exceso de 0,1 a 0,3 equivalentes molares y lograrse con esto una menor descomposición de los componentes de reacción de la fórmula general III en una mezcla de disolventes conteniendo agua. El exceso de los componentes de reacción de la fórmula general II, gracias a su buena solubilidad en ácidos minerales acuosos, puede ser eliminado fácilmente en la elaboración de la mezcla de reacción.

Por otra parte, pueden aplicarse también ventajosamente los componentes de reacción de la fórmula general III con un exceso de por ejemplo 0,1 a 1,0 equivalente molar. De esta manera, los componentes de reacción de la fórmula general II son mejor apro-

1 vechadas y la descomposición de los componentes de reac-
ción de la fórmula general III que se desarrolla como reac-
ción secundaria en disolventes acuosos, es compensada. En
virtud de que los compuestos de la fórmula general III agre-
5 gados en exceso, en agua se transforman rápidamente en
heterociclos neutros conteniendo nitrógeno, que pueden ser
eliminados fácilmente, con ésto, la pureza de las penicilinas
es apenas afectada.

La elaboración de las

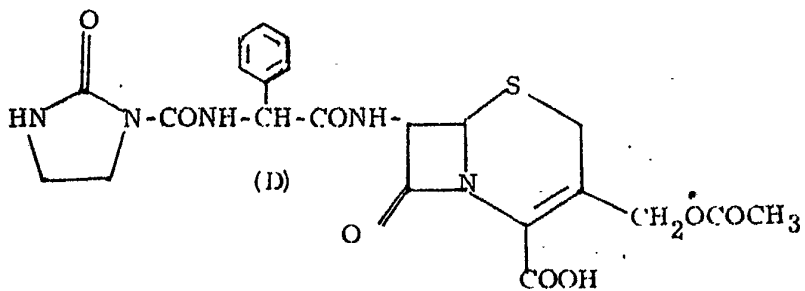
10 mezclas de reacción para la producción de las cefalosporinas
según el invento y de sus sales, así como la purificación de
los nuevos compuestos procede generalmente en la forma ge-
neralmente conocida en la química de cefalosporinas. La pre-
paración de los ácidos libres de la fórmula I puede ser efec-
15 tuada, por ejemplo por acidificación de una solución de las
sales, por ejemplo de las sales sódicas con un ácido inorgá-
nico u orgánico, por ejemplo con ácido acético o ácido clor-
hídrico diluído. Los ácidos libres de la fórmula I pueden ser
transformados en las sales con bases atóxicas, por ejemplo,
20 por adición de la respectiva base a una solución etérea de los
ácidos de la fórmula I.

Como nuevas sustancias,

a título de ejemplo, pueden detallarse las siguientes:

25 ácido 7- { D- α -[(2-oxo-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-
fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico

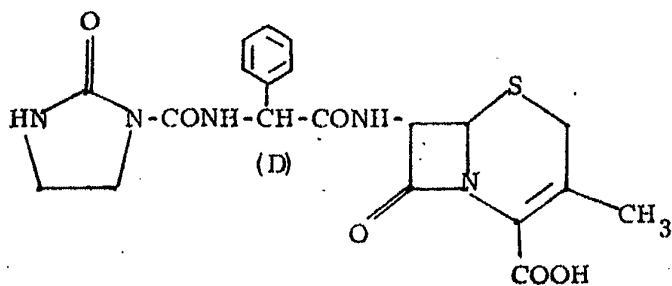
1



5

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-imidazolidin-1-il)-carbonilamino] -
fenilacetamido } -3-metil-cef-3-em-4-carboxílico

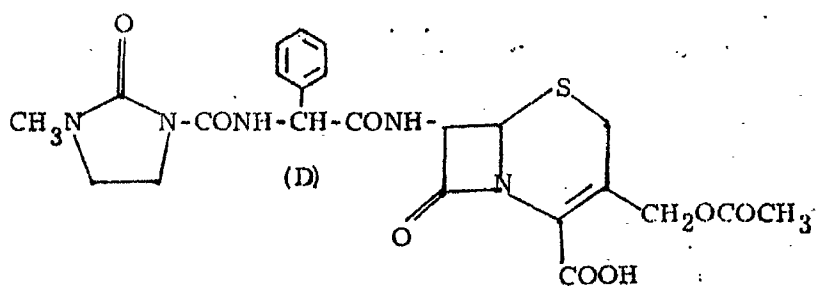
10



15

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonil-
amino] -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxí-
lico

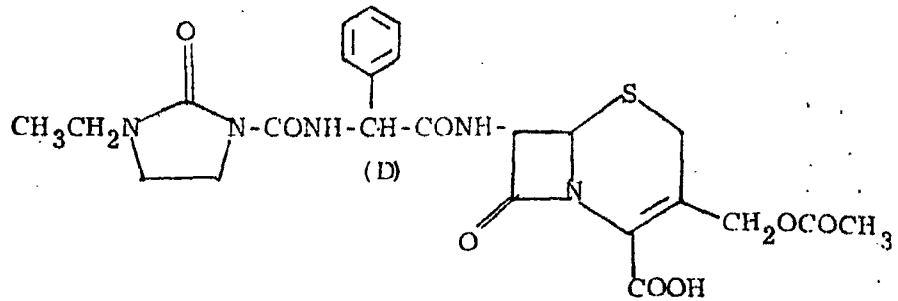
20



ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-etil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino] -
fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico

25

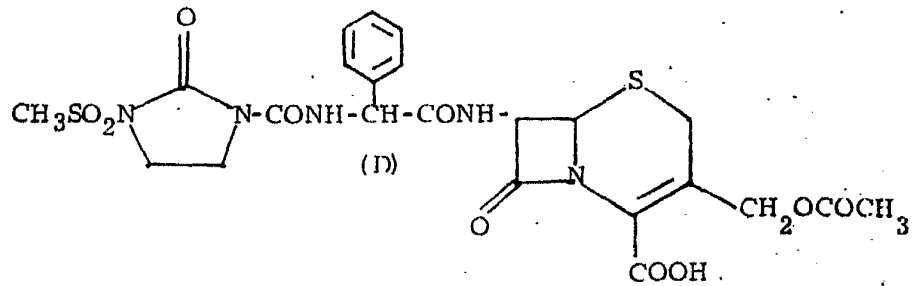
1



5

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbo-
nilamino] -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-car-
boxílico

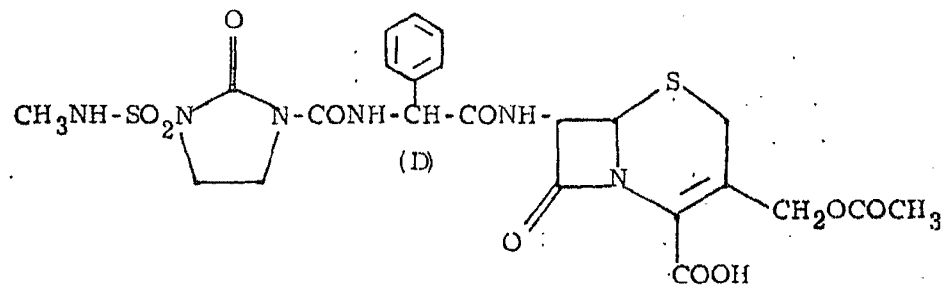
10



15

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-metilaminosulfonil-imidazolidin-
1-il)-carbonilamino] -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-
em-4-carboxílico

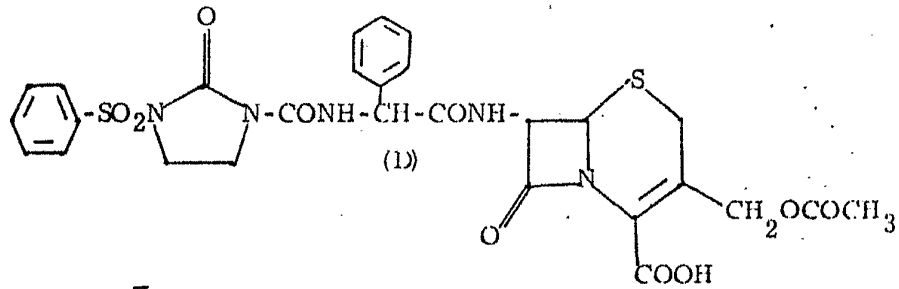
20



ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-fenilsulfonil-imidazolidin-1-il)-car-
bonilamino] -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-
carboxílico

25

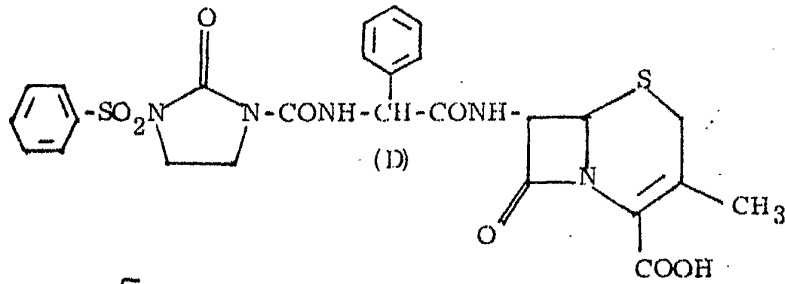
1



5

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-fenilsulfonil-imidazolidin-1-il)-
carbonilamino] -fenilacetamido } -3-metil-cef-3-em-4-carbo-
xílico

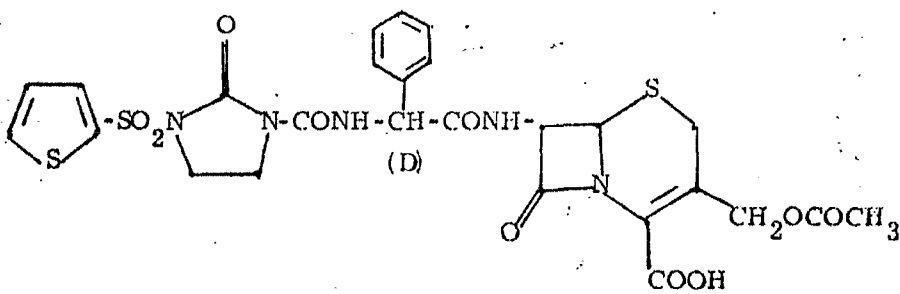
10



15

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-tienil-(2)-sulfonil-imidazolidin-1-il)-
carbonilamino] -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-
carboxílico

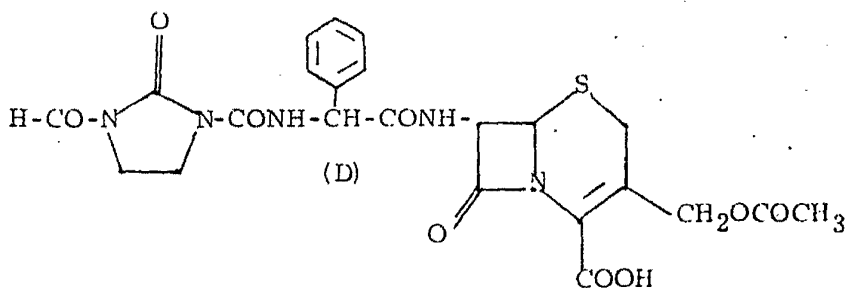
20



25

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-formil-imidazolidin-1-il)-carbo-
nilamino] -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-car-
boxílico

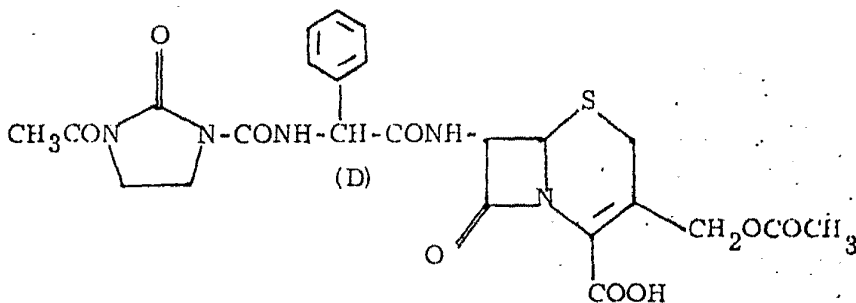
1



5

ácido 7- { D- α -[(2-oxo-3-acetil-imidazolidin-1-il)-carbo-
nilamino]-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-
carboxílico

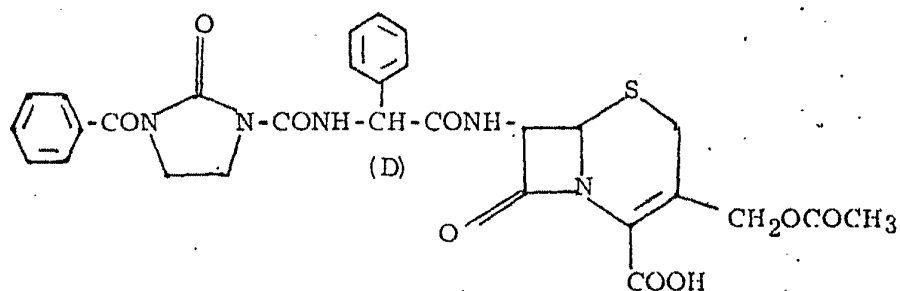
10



15

ácido 7- { D- α -[(2-oxo-3-benzoil-imidazolidin-1-il)-carbo-
nilamino]-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-car-
boxílico

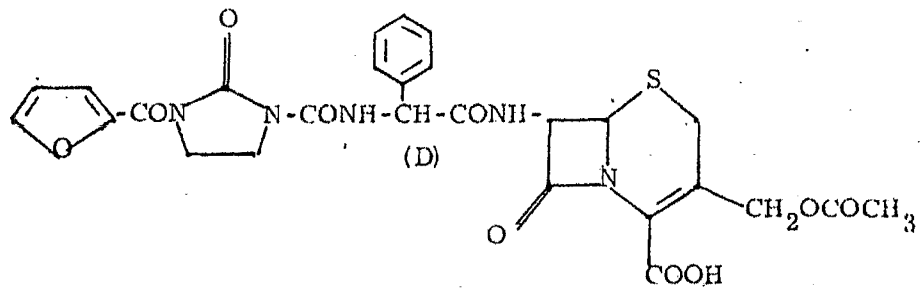
20



25

ácido 7- { D- α -[(2-oxo-3-furoil(2)-imidazolidin-1-il)-car-
bonilamino]-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-
carboxílico

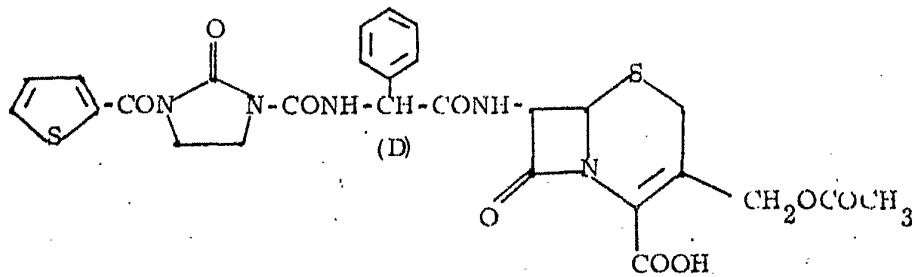
1



5

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-tienil(2)-carbonil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino] -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico

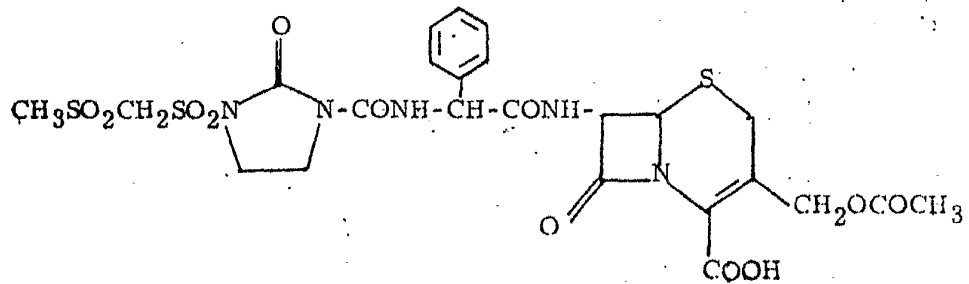
10



15

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-(mesil)-mesil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino] -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico

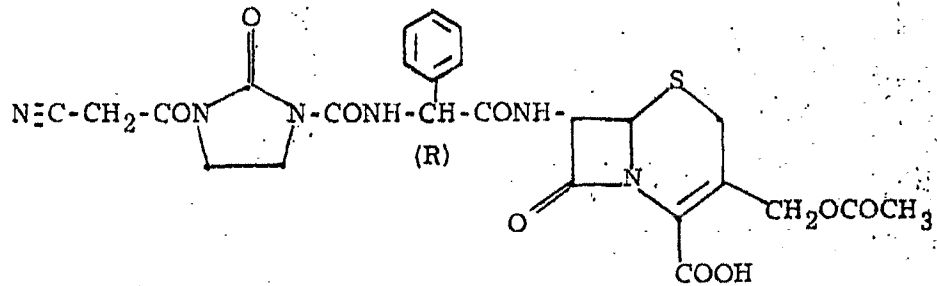
20



25

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-cianoacetil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino] -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico

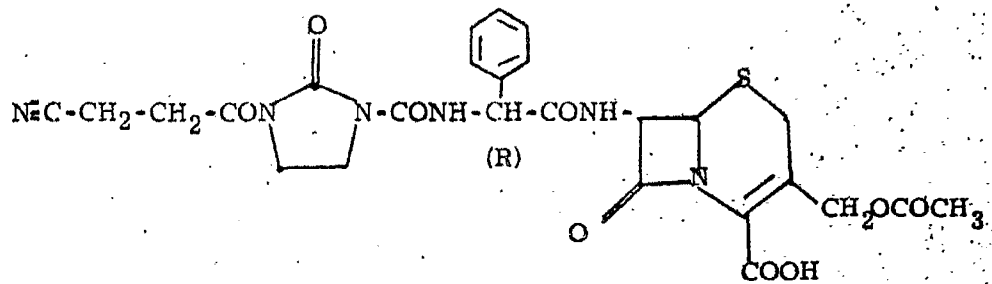
1



5

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3- β -cianopropionil-imidazolidin-1-il)-
carbonilamino] -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-
4-carboxílico

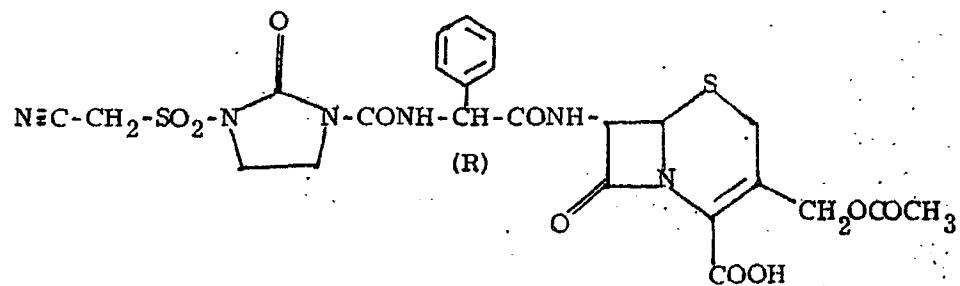
10



15

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-cianometilsulfonil-imidazolidin-1-
il)-carbonilamino] -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-
em-4-carboxílico

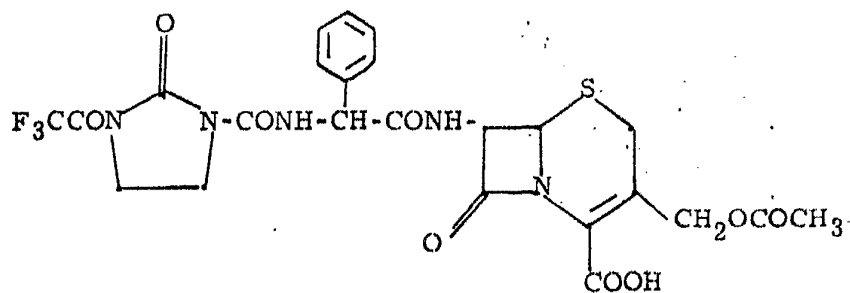
20



25

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-trifluoracetil-imidazolidin-1-il)-
carbonilamino] -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-
4-carboxílico

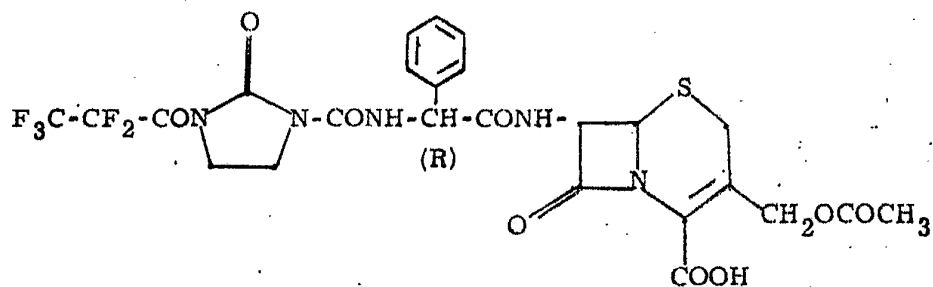
1



5

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-pentafluoropropionil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino] -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico

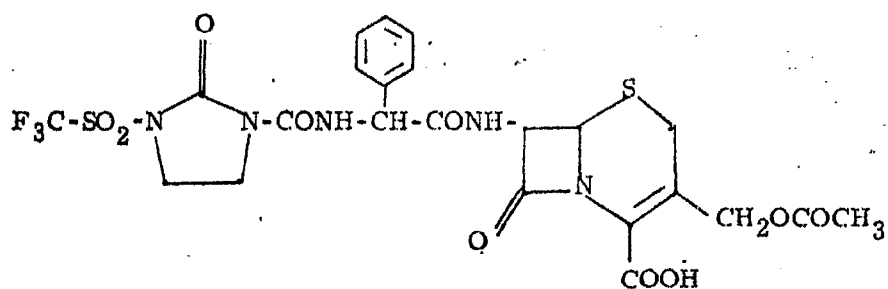
10



15

ácido 7- { D- α - [(2-oxo-3-trifluorometilsulfonil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino] -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico

20



En combinación con una

baja toxicidad y una buena tolerabilidad, las nuevas sustancias activas muestran una fuerte eficacia antimicrobiana.

25

1 Estas propiedades permiten su aplicación no solamente en la
medicina, sino también como agentes para la conservación
de materiales orgánicos de toda clase, por ejemplo de polí-
meros, lubricantes, pinturas, fibras, cueros, papel y ma-
5 dera, de víveres y de agua.

Las nuevas sustancias
activas son eficaces contra un amplio espectro de microor-
ganismos. Con las mismas pueden combatirse por ejemplo
bacterias gramnegativas y grampositivas y microorganismos
10 similares a bacterias, y con las mismas pueden prevenirse a mejorarse y/o curarse enfermedades provocadas por
estos agentes provocadores.

Las nuevas sustancias
producidas según el invento son particularmente eficaces
15 contra bacterias y microorganismos similares a bacterias.
Por ésto, se prestan particularmente bien para la profilaxis
y quimioterapia de infecciones locales y sistemáticas en la
medicina humana y veterinaria, que son provocadas por es-
tos agentes provocadores.

20 A título de ejemplo, pueden tratarse y/o prevenirse a enfermedades locales y/o siste-
máticas causadas por los siguientes agentes provocadores o
mezclas de los siguientes provocadores:

Micrococcaceae, tales como estafilococos, por ejemplo
25 Staphylococcus aureus, Staph. epidermitis, Staph. aerogenes y

1 Gaffkya tetragena (Staph. = Staphylococcus);

Lactobacteriaceae, tales como estreptococos, por ejemplo Streptococcus pyogenes, estreptococos α - o β -hemolíticos, estreptococos no (γ)-hemolizantes, Str. viridans, Str. faecalis (enterococos), Str. agalactias, Str. lactis, 5 Str. equi, Str. anaerobis y Diplococcus pneumoniae (neumococos) (Str. = Streptococcus);

Neisseriaceae, tales como diplococos o gonococos de Neisser, por ejemplo Neisseria gonorrhoeae (gonococos), 10 N. meningitidis (meningococos), 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, 15 C. murisepticum, bacterias de Listeria, por ejemplo Listeria monocytogenes, bacterias de Erysipelothrix, por ejemplo Erysipelothrix insidiosa, bacterias de Kurthia, por ejemplo Kurthia zopfii (C. = corynebacterium);

Mycobacteriaceae, tales como agentes provocadores 20 de micobacteriosis, por ejemplo Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. avium, las llamadas micobacterias atípicas de los grupos de Runyon I, II, III y IV, M. Leprae (M. = mycobacterium);

Enterobacteriaceae, tales como bacterias Escherichiae 25 del grupo Coli, bacterias Escherichia, por ejemplo Escheri-

1 chia coli, bacterias Enterobacter, por ejemplo E. aerogenes,
E. cloacae, bacterias Klebsiella, por ejemplo K. pneumoniae,
K. ozaenae, Erwiniae, por ejemplo Erwinia spec., Serratia,
por ejemplo Serratia marcescens (E. = Enterobacter)
5 (K. = Klebsiella), bacterias Proteae del grupo Proteus,
Proteus, por ejemplo Proteus vulgaris, Pr. morganii, Pr.
rettgeri, Pr. mirabilis (Pr. = Proteus), Providencia, por
ejemplo Providencia sp., Salmonelleae, bacterias de Salmo-
nella, por ejemplo Salmonella paratyphi A y B, S. typhi,
10 S. enteritidis, S. cholerae suis, S. Typhimurium (S. = salmo-
nella), bacterias de Shigella, por ejemplo Shigella dysen-
teriae, Sh. ambigua, Sh. flexneri, Sh. boydii, Sh. sonnei
(Sh. = Shigella);

Pseudomonadaceae, tales como bacterias pseudomo-
15 nas, por ejemplo Pseudomonas aeruginosa, Ps. pseudoma-
lleii (Ps. = Pseudomonas), bacterias aeromonas, por ejem-
plo, Aeromonas liquefaciens, A. hydrophila (A. = aeromonas);

Spirillaceae, tales como bacterias de Vibrio, por
ejemplo Vibrio cholerae, V. proteus, V. fetus (V. = Vibrio),
20 bacterias de Spirillum, por ejemplo Spirillum minus;

Parvobacteriaceae o Brucellaceae, tales como bacte-
rias de Pasteurella, por ejemplo Pasteurella multocida,
Past. pestis (Yersinia), Past. pseudotuberculosis, Past.
tularensis (Past. = Pasteurella), bacterias de Brucella,
25 por ejemplo Brucella abortus, Br. melitensis, Br. suis

1 (Br. = Brucella), bacterias de Haemophilus, por ejemplo
Haemophilus influenzae, H. ducreyi, H. suis, H. canis,
H. aegypticus (H. = Haemophilus), bacterias de Bordetella,
por ejemplo Bordetella pertussis, B. bronchiseptica
5 (B. = Bordetella), bacterias de Moraxella, por ejemplo
Moraxella lacunata;

Bacteriodaceae, tales como bacterias de Bacteroi-
des, por ejemplo Bacteroides fragilis, B. serpeus (B. =
Bacteroides), bacterias fusiformes, por ejemplo Fuso-
10 bacterium fusiforme, bacterias de Sphaerophorus, por
ejemplo Sphaerophorus necrophorus, Sph. necroticus,
Sph. pyrogenes (Sph. = Sphaerophorus).

Achromobacteriaceae, tales como Flavobacterium
Alcaligenes faecalis, Achromobacter, por ejemplo Achro-
15 mobacter anitratus;

Bacillaceae, tales como formadores de esporos
de aerobios, por ejemplo Bacillus anthracis, B. Subtilis,
B. cereus (B. = Bacillus), clostridios formadores de es-
poros de anaerobios, por ejemplo Clostridium perfrin-
20 gens, Cl. Septicum, Cl. oedematiens, Cl. histolyticum,
Cl. tetani, Cl. botulinum (Cl. = Clostridium);

Spirochaetaeae, tales como bacterias de borrelia,
por ejemplo Borrelia recurrentia, B. vincentii (B. =
Borrellia), bacterias de Treponema, por ejemplo Trepo-
25 nema pallidum, Tr. pertinue, Tr. carateum (Tr. = Treponema),

1 bacterias de Leptospira, Leptospira interrogans, por ejem-
plo Leptospira icterohaemorrhagiae, L. canicola, L. grippo-
typhosa, L. pomona, L. mitis, L. bovis (L. = Leptospira).

5 La enumeración prece-
dente de agentes provocadores ha de considerarse tan solo
a título de ejemplo y de ninguna manera en sentido limita-
tivo.;

Como enfermedades que
pueden ser evitadas, mejoradas y/o curadas por las nuevas
10 sustancias, a título de ejemplo, sean mencionadas:

Enfermedades de las vías respiratorias y de la cavi-
dad faríngea:

Otitis, faringitis, neumonia, peritonitis, pielonefri-
tis; cistitis, endocarditis, infecciones sistémicas, bron-
15 quitis, artritis,

Al presente invento
pertenecen también preparaciones farmacéuticas que, ade-
más de vehículos atóxicos inertes farmacéuticamente apro-
piados, contienen una o varias de las nuevas sustancias ac-
20 tivas según el invento o que constan de una o varias de las
nuevas sustancias activas, así como procedimientos para
la producción de estas preparaciones.

Al presente invento per-
tenecen también preparaciones farmacéuticas en unidades
25 de dosificación. Esto significa que las preparaciones existen

1 en forma de piezas individuales, por ejemplo pastillas, gra-
geas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas, cuyo con-
tenido de sustancia activa corresponde a una fracción o a un
múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosifica-
5 ción pueden contener por ejemplo 1, 2, 3 o 4 dosis indivi-
duales o bien una mitad, una tercera o una cuarta parte de
una dosis individual. Una dosis individual es preferiblemen-
te la cantidad de sustancia activa que se administra en una
aplicación y que corresponde usualmente a una dosis diaria
10 entera o a una mitad o a una tercera o cuarta parte de una
dosis diaria.

Bajo vehículos atóxi-
cos inertes farmacéuticamente apropiados se entienden di-
luyentes sólidos, semisólidos o líquidos, sustancias de re-
15 lleno y sustancias auxiliares de formulación de toda índole.

Como preparaciones
farmacéuticas preferidas sean mencionadas pastillas, gra-
geas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, solu-
ciones, suspensiones y emulsiones, pastas, ungüentos, ge-
20 les, cremas, lociones, polvos y preparaciones pulverizables
(sprays).

Las pastillas, grageas,
cápsulas, píldoras y granulados pueden contener la sustan-
cia activa o las sustancias activas además de los usuales
25 vehículos, tales como (a) sustancias de relleno y diluyentes,

1 por ejemplo almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, ma-
nita y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo carboxime-
tilcelulosa, alginatos, gelatinas, polivinilpirrolidona, (c)
agentes conservadores de humedad, por ejemplo glicerina,
5 (d) agentes de rociada, por ejemplo agar-agar, carbonato de
calcio y bicarbonato de sodio, (e) agentes retardadores de
disolución, por ejemplo parafina y (f) agentes aceleradores
de resorción, por ejemplo compuestos cuaternarios de amo-
nio, (g) humectantes, por ejemplo alcohol cetílico, monoes-
10 tearato de glicerina, (h) agentes de adsorción, por ejemplo
caolín y bentonita e (i) lubricantes, por ejemplo talco, es-
tearato de calcio y estearato de magnesio y polietilenglico-
les sólidos, o mezclas de las sustancias citadas bajo (a)
hasta (i).

15 Las pastillas, grageas,
cápsulas, píldoras, y granulados pueden estar provistos
de los usuales revestimientos y envolturas que eventualmen-
te contienen agentes opalizantes y pueden estar compuestos
también de tal modo que ceden o entregan, eventualmente
20 en forma retardada, la sustancia activa tan solo o preferi-
blemente en una determinada parte del intestino, pudiendo
emplearse como masas de incrustación, por ejemplo sus-
tancias polímeras y ceras.

La sustancia activa o las
25 sustancias activas pueden presentarse, eventualmente en com-

1 binación con una o varias de las sustancias de vehículo arriba indicadas, también encerrada en microcápsulas.

Los supositorios pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, los usuales vehículos solubles o insolubles en agua, por ejemplo polietilenglicoles, grasas, por ejemplo manteca de cacao, y ésteres de elevado peso molecular (por ejemplo alcohol de 14 átomos de carbono con ácidos grasos de 16 átomos de carbono) o mezclas de estas sustancias.

Ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, los usuales vehículos, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafina, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco, óxido de zinc o mezclas de estas sustancias.

Los polvos y preparados pulverizables (sprays) pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, los usuales vehículos, por ejemplo lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los preparados pulverizables (sprays) pueden contener adicionalmente los usuales agentes impelentes, por ejemplo hidrocarburos de cloro-fluor.

1 Las soluciones y emul-
siones pueden contener, además de la sustancia activa o de
las sustancias activas, los usuales vehículos, tales como
disolventes, agentes solubilizantes y emulsivos, por ejem-
5 plo agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato
de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de
bencilo, propilenglicol, 1, 3-butilenglicol, dimetilformami-
da, aceites, particularmente aceite de semillas de algodón,
aceite de maní, aceite de germen de maíz, aceite de oliva,
10 aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, glicerina me-
tilal, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y és-
teres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sus-
tancias.

Para la administración
15 parenteral, las soluciones y emulsiones pueden prepararse
también en forma esteril e isotónica con la sangre.

Las suspensiones pueden
contener, además de la sustancia activa o de las sustancia
activas, los usuales vehículos, tales como diluyentes líqui-
dos, por ejemplo agua, alcohol etílico, propilenglicol, agen-
tes suspendedores, por ejemplo alcoholes isoestearílicos
20 etoxilados, ésteres de sorbitán y de sorbita de polioxietile-
no, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio,
bentonita, agar-agar y tragacanto o mezcla de estas sustan-
cias.
25

1 Las formas de formula-
ción precedentemente descriptas pueden contener también
agentes colorantes, sustancias de conservación, así como
aditivos mejorantes del olor y del sabor, por ejemplo acei-
5 te de menta y aceite de eucalipto y edulcorantes, por ejem-
plo sacarina.

Los compuestos terapéu-
ticamente eficaces deben estar presentes en las preparacio-
nes farmacéuticas arriba mencionadas preferiblemente en
10 una concentración de aproximadamente 0,1 a 99,5 %, prefe-
riblemente de 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

Las preparaciones far-
macéuticas arriba detalladas pueden contener, además de
las sustancias activas según el invento, también otras sus-
15 tancias activas farmacéuticas.

La producción de las
preparaciones farmacéuticas arriba especificadas es
efectuada según métodos conocidos, por ejemplo por mez-
clarse la sustancia activa o las sustancias activas con el
20 vehículo o con los vehículos.

Del presente invento
forma parte también la aplicación de las sustancias acti-
vas según la invención, así como de preparaciones farma-
céuticas que contiene una o varias de las sustancias activas
25 según el invento, en la medicina humana y veterinaria al ob-

1 en otros casos uno debe exceder de la cantidad arriba espe-
cificada de sustancia. La determinación de la dosis óptima
necesaria en cada caso y del tipo de aplicación de las sus-
tancias activas puede ser hecha facilmente por cualquier ex-
5 pto en base a sus conocimientos profesionales.

En el caso de la aplica-
ción como aditivos a forrajes, los nuevos compuestos pueden
ser administrados en forma usual con el forraje o con prepa-
raciones de forraje o con el agua potable. De esta manera
10 puede prevenirse a una infección por bacterias gramnegati-
vas y grampositivas y también puede lograrse un mejor apro-
vechamiento del forraje.

Las nuevas cefalospori-
nas se distinguen por fuertes efectos antibacterianos que fue-
ron ensayados in vivo e in vitro, y por la susceptibilidad de
15 ser resorbidas oralmente.

Las cefalosporinas según
el invento pueden ser combinadas, al objeto de una ampliación
de su espectro de actividad y un aumento de su efecto, con an-
tibióticos de aminoglicósidos, tales como Gentamicin, Kana-
20 micin, Amikamicin o Tobramicin.

La eficacia de las cefalos-
porinas según el invento puede ser demostrada, a título de
ejemplo, por el siguiente ensayo in vitro e in vivo:

25 a) Ensayo in vitro.

1 Las cefalosporinas de los
Ejemplos 3, 6 y 7 que pueden ser consideradas representan-
tes típicos de los compuestos según la invención, fueron di-
luidas con caldo de cultivo según Müller-Hinton bajo adición
5 de 0,1 % en peso de glucosa hasta un contenido de 100 µg/ml.
En la solución de cultivo se encontraron cada vez 1×10^5 hasta
 2×10^5 bacterias por milímetro. Los tubitos con esta prepa-
ración se sometieron cada uno a la incubación durante 24 ho-
ras y subsiguientemente se determinó el grado de enturbia-
10 miento. La ausencia de enturbiamiento indica efecto. A la
dosificación de 100 µg/ml, los siguientes cultivos de bacte-
rias eran exentos de enturbiamiento (Sp. = Species):

Klebsiella pneumoniae; Enterobacter aerogenes sp. ;
Providencia; Serratia marcescens; Escherichia coli BE;
15 Salmonella sp. ; Shigella sp. ; Proteus, indolnegativo y
indolpositivo sp. ; Pasteurella pseudotuberculosis; Brucella
sp. ; Haemophilus influenzae; Bordetella bronchiseptica;
Staphylococcus aureus 133; Neisseria catarrhalis sp. ;
Diplococcus pneumoniae sp. ; Streptococcus pyogenes W. ;
20 Enterococcus sp. ;
Lactobacillus sp. ; Corynebacterium diphtheriae gravis;
Corynebacterium pyogenes M; Clostridium botulinum; Clos-
tridium tetani; Borrelia sp. ;

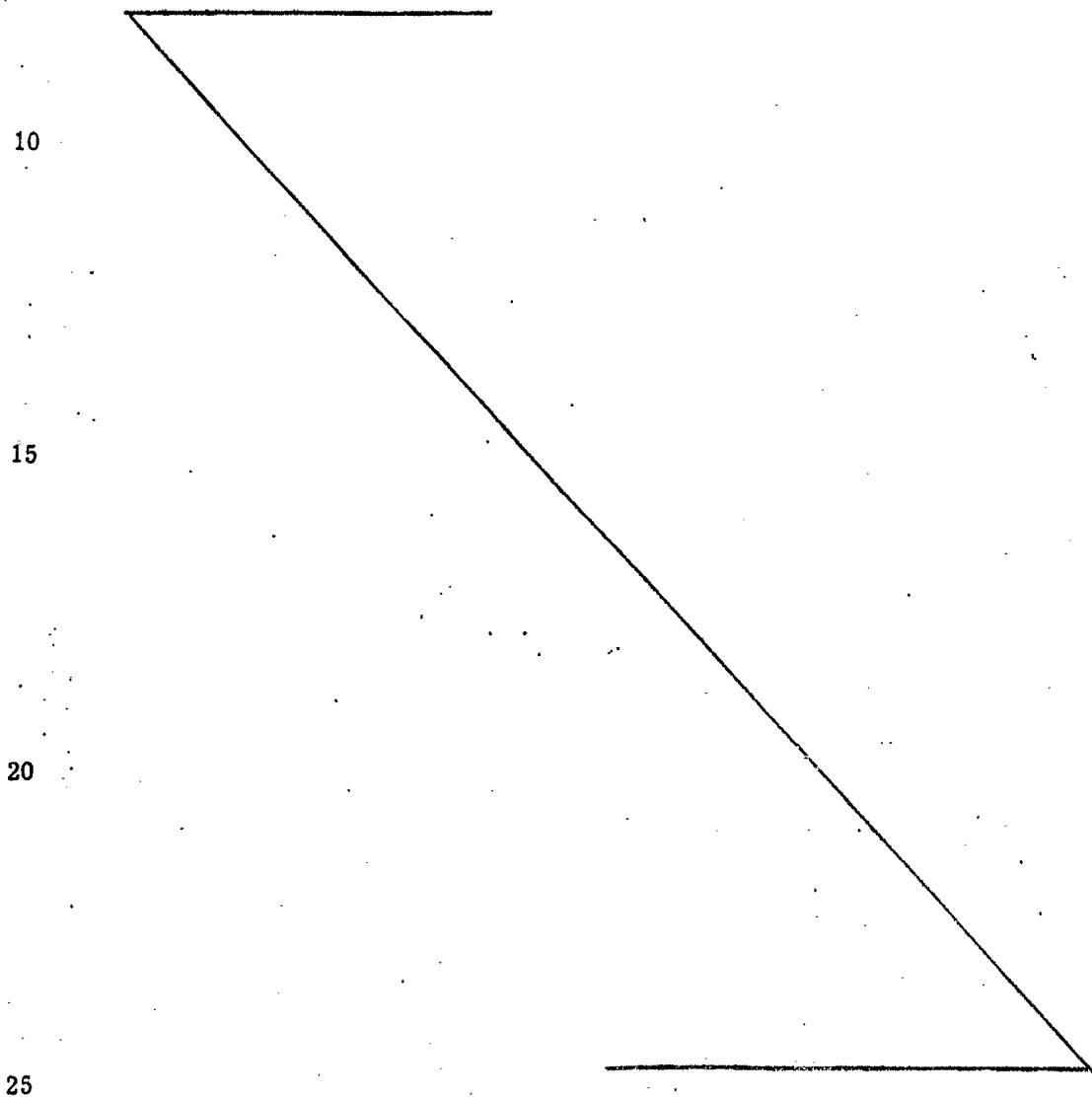
b) Ensayo in vivo.

25

De la siguiente Tabla 1

1 surge el efecto de una cefalosporina según la invención que
ha de considerarse típica de los nuevos compuestos, contra
una serie de bacterias en el ensayo con ratones blancos de
la raza CF₁ como animales de ensayo, que fueron infectados
5 intraperitonealmente con la clase de bacterias indicada en
cada caso.

Sigue tabla 1 en la página treinta y ocho.



1. T A B L A . 1

Ensayo con animales/ratones blancos:

Determinación de la dosis de sobrevivencia DS_{50} al cabo de 24 horas.

| Germen | Dosis en mg de la cefalosporina del Ejemplo 6 por kg del peso de cuerpo (subcutánea) |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Escherichia coli C 165 | 1 x 200 |
| Staphylococcus aureus 133 | 1 x 10 |
| Klebsiella | 1 x 150 |

10 Terapéutica: una sola administración a los 30 minutos de la infección.

La dosis DS_{50} es la dosis, a la cual 50% de los animales infectados viven todavía después de 24 horas.

La producción de los nuevos compuestos según la invención de la fórmula I es explicada ahora en base a los siguientes ejemplos.

15 Explicación de las abreviaturas empleadas:

éster acético = éster etílico de ácido acético

éter = éter dietílico

SODM = sulfóxido de dimetilo

20 mesil = metilsulfonilo.

Todas las indicaciones de rendimiento en % se refieren a % de la teoría.

El ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico empleado en los siguientes ejemplos, contenía aproximadamente 5% de agua, pero del mismo buen modo puede emplearse también ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-metil-cef-3-

1 em-4-carboxílico anhídrido

El ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico empleado en los ejemplos, contenía 8% de agua, pero del mismo buen modo puede emplearse también ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico.

Bajo "cefalexina" se entiende aquel ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico y bajo "cefaloglicina" aquel ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico con la configuración D=R en la cadena lateral.

Los espectros RMN (resonancia magnética nuclear) de las cefalosporinas, salvo indicación contraria en los ejemplos, fueron tomados en solución CD_3OD , significando los símbolos entre paréntesis:

- s = simple o sea serie simple,
 - d = doble o sea serie doble,
 - t = triple o sea serie triple,
 - q = cuádruple o sea serie cuádruple, y
 - 20 m = múltiple o sea serie múltiple de un espectro de líneas.
- AB = sistema AB, AX = sistema AX, A_2B_2 = sistema A_2B_2 .

Los espectros IR de las cefalosporinas fueron tomados en una suspensión de Nujol (aceite de parafina pesado refinado).

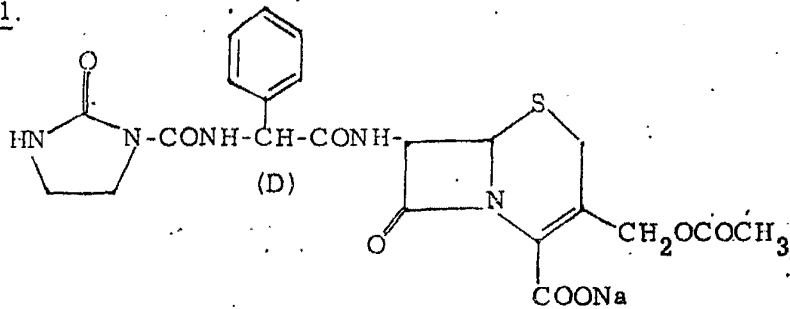
25 El contenido de β -lactama de las cefa-

1 losporinas fue determinado de la extinción de las bandas de β -lacta-
mcarbonilo de espectro IR así como del espectro RMN.

Ejemplo 1.

A)

5



10

15

20

25

Se ajustó la suspensión de 1,3 partes en peso de dihidrato de cefaloglicina en 15 partes en volumen de tetrahydrofurano acuoso al 80% con trietilamina al valor pH de 7,5 y en la misma se distribuyeron en porciones en el transcurso de 10 minutos a temperaturas entre 10 y 20°C 0,51 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxoimidazolidina, manteniéndose con trietilamina el valor pH a 7-8. Se siguió agitando hasta que dejó ser necesario agregar trietilamina para mantener el pH de 7-8. Ahora se introdujeron 20 partes en volumen de agua, se eliminó el tetrahydrofurano a la temperatura ambiente en el evaporador/rotatorio, se extrajo la solución acuosa una vez con éster acético y se filtró. Se la cubrió con una capa de 20 partes en volumen de éster acético y se acidificó bajo refrigeración con hielo con HCl 2-normal hasta un valor pH de 2, precipitándose el ácido libre de la cefalosporina difícilmente soluble en agua y éster acético como un precipitado cristalino. Se lo recogió por filtración a succión y se lo lavo con éster acético. Se secó el producto brevemente en el evaporador rotatorio y entonces se lo disolvió en 5 partes en volumen de dimetilacetamida y en la solución se distribuyeron 3 partes en volumen de

1 una solución 1-molar de 2-etilhexanoato de sodio en éter que contenía
un poco de metanol. Ahora se introdujo la solución bajo agitación y
refrigeración con hielo, en 30 partes en volúmen de una mezcla de
éter/metanol (10;1). Se dejó sedimentar, se decantó el disolvente,
5 del residuo se hizo con éter una masa fangosa y se lo sometió a la as-
piración hasta la sequedad. Se secó en el desecador al vacío con
 P_2O_5 y virutas de parafina durante 24 horas.

Rendimiento: en 7- $\left\{ \begin{array}{l} D-\alpha-[(2\text{-oxo-imidazolidin-1-il})\text{-carbonilamino}] \\ \text{fenilacetamido} \end{array} \right\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio:

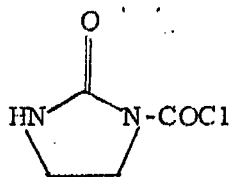
10 80%.

Bandas IR a 3250, 3060, 1765, 1723, 1652, 1607, 1540, 1274, 1235,
y 1032 cm^{-1} .

Señales RMN a $\tau = 2,55$ (s, 2H), 4,27 + 4,95 (AX, 1H + 1H), 4,5 (s,
1H), 5,2(s, 2H), 6,05-6,8 (AX, 4H), 6,5 + 6,8 (AB, 2H) y 7,9 ppm
15 (s, 3H) (en D_2O).

El electroferograma mostró tan solo una mancha con actividad antibió-
tica contra B.Subtilis, Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa.

B)



20

En una solución fuertemente agitada de
3,5 partes en peso de imidazolidona (2) (preparada según Fischer y
Koch, Ann. 232, página 224 (1886)) en 50 partes en volúmen de tetra-
hidrofurano absoluto, se instilaron 4 partes en peso de fosgeno en 10
25 partes en volúmen de tetrahidrofuranó en el transcurso de 15 minutos.

1 Subsiguientemente se agitó durante 3 horas a 10°C y entonces se hizo
pasar la mezcla de reacción por una corriente de aire seco, a fin de
expulsar el ácido clorhídrico formado y restos de fosgeno. Ahora se con-
centró hasta la sequedad en el evaporador giratorio al vacío y se secó
5 el residuo sólido con ácido sulfúrico concentrado a aproximadamente
12 mmHg.

Rendimiento: 93% de 1-clorocarbonil-2-oxo-imidazolidinona

P. f. = 153°C después de la recristalización en acetona/pentano.

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

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

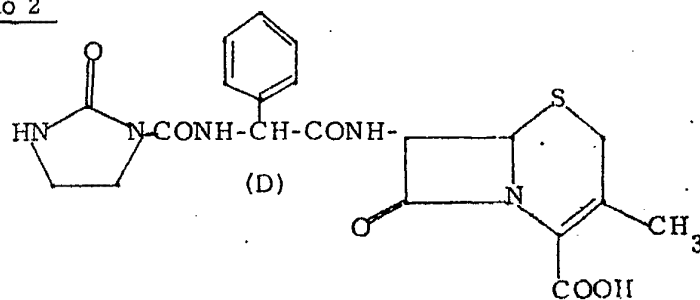
Señales RMN a τ = 5,7 a 6,1 (2H) y 6,3 a 6,7 ppm (2H)

(acetona-d₆ como disolvente) sistema simétrico A₂B₂.

Bandas IR a 3230, 1790, 1700, 1270 y 1150 cm⁻¹.

Ejemplo 2

15



20

Acido 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-} \left[\text{2-oxo-imidazolidin-1-} \right. \right.$
il)-carbonilamino]-fenilacetamido

25 fue preparado en la forma descrita en el Ejemplo 1, a partir de 1,83
partes en peso de monohidrato de cefalexina y de 0,82 partes en peso
de 1-clorocarbonil-2-oxo-imidazolidina, en forma del ácido cefalospo-
rínico libre cristalino.

Rendimiento: 86%.

1 con sulfato de magnesio y mediante una solución aproximadamente 1-mo-
lar de 2-etilhexanoato de sodio en éter conteniendo metanol se precipitó
la sal sódica de la cefalosporina. La sal sódica se separó en forma de
un precipitado a modo de un gel, pero susceptible de ser aislada por
5 aspiración. Después del lavado con éter, fue secada en el desecador.
Rendimiento: 2,1 partes en peso de la sal sódica del ácido 7-
 $\left[\text{(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-carbonilamino} \right]$ -fenilacetamido }
3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico.

Contenido de β -lactama: aproximadamente 75%.

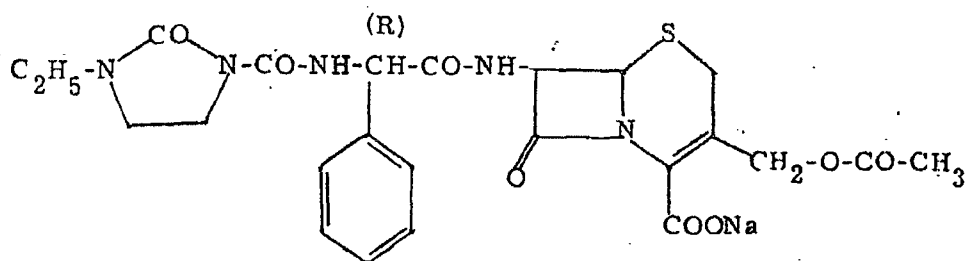
10 Bandas IR en la zona de carbonilo 1780, 1720, 1650, 1610 y 1540 cm^{-1}
(en Nujol).

Señales RMN a τ = 2,4-2,8 (5H); 4,15-4,35(1H); 4,9-5,2(4H); 6,2-
6,8(6H); 7,2(3H) y 7,95 ppm (3H).

La 1-clorocarbonil-2-oxo-3-metil-
15 imidazolidina empleada como compuesto de partida, fue preparada a
partir de 1-metil-2-oxo-imidazolidina y fosgeno en tetrahidrofurano.
P. f. = 94-95°C.

Ejemplo 4

20



25

Esta sal sódica de cefalosporina fue pre-

1 parada de la manera descrita en el Ejemplo 3, a partir de 2,2 partes
en peso de cefaloglicina y de 0,8 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-
oxo-3-etil-imidazolidina. Rendimiento: 1,9 partes en peso de la sal só-
dica del ácido 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-} \left[(3\text{-etil-2-oxo-imidazolidin-1-il})\text{-carbonil-} \right. \right.$
5 $\left. \left. \text{amino} \right] \text{-fenilacetamido} \right\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico.

Contenido de β -lactama: aproximadamente 82%.

Bandas IR en la zona de carbonilo 1780, 1720, 1675, 1610 y 1540 cm^{-1} .

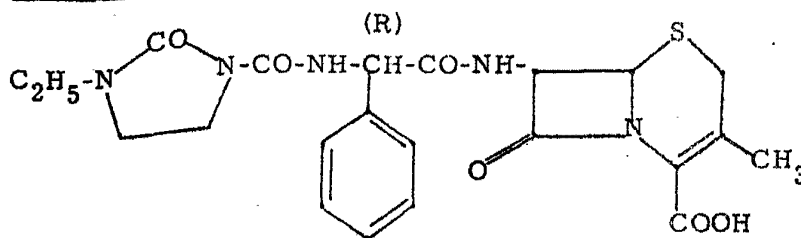
La sal sódica de cefalosporina contenía
aproximadamente 2 moles de agua y como impureza aproximadamente
10 0,5 moles de 2-etilhexanoato de sodio. Esto se tuvo en cuenta en los
valores calculados de análisis.

Calculado: C 49,0 H 5,5 N 10,2 S 4,7

Encontrado: C 48,7 H 5,5 N 10,4 S 4,9.

La 1-clorocarbonil-2-oxo-3-etil-imida-
15 zolidina, punto de fusión de la substancia no del todo analíticamente
pura = 54°C, fue obtenida a partir de 1-etil-2-oxo-imidazolidina por
reacción con fosgeno en tetrahidrofurano. La 1-etil-2-oxo-imidazolidina
fue obtenida a partir de 2-oxo-imidazolidina por reacción con yoduro
de etilo en ter-butanol/ter-butanolato de sodio. Tiene un punto de ebu-
20 llición P.e. = 70-96°C.
0,7-1,0 mm

Ejemplo 5



1

Esta sal sódica de cefalosporina fue

preparada en la forma descripta en el Ejemplo 3, a partir de 2,1 partes en peso de cefalexina y 1,0 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-etil-imidazolidin y aislada como ácido libre. El ácido cefalosporínico se precipitó, en la acidificación, como un precipitado mucoso

5

insoluble en la fase de éter/éster acético. Rendimiento: 3,1 partes en peso de ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-}\alpha\text{-} \left[(3\text{-etil-2-oxo-imidazolidin-1-il})\text{-carbonilamino} \right] \text{-} \\ \text{fenilacetamido} \end{array} \right\}$ -3-metil-cef-3-em-4-carboxílico.

Contenido de β -lactama: aproximadamente 81%.

10

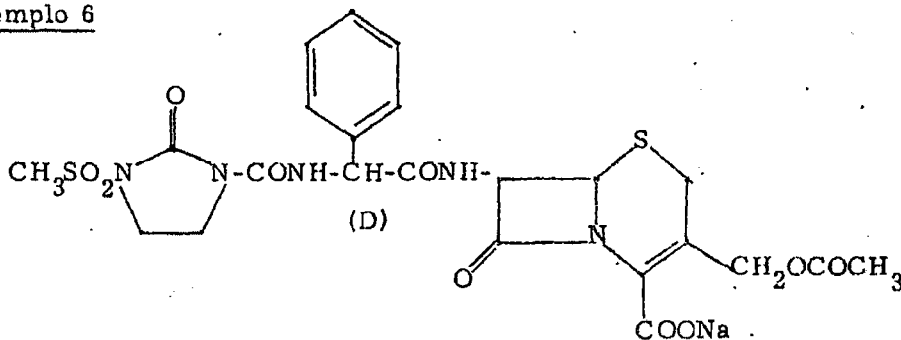
Señales RMN a τ = 2,4-2,8 (5H); 4,1-4,4 (2H); 4,9-5,1 (1H); 6,1-6,9 (8H); 7,8-8,0 (3H) y 8,7-9,0 ppm (3H).

Bandas IR en la zona de carbonilo: 1770, 1710, 1650 y 1530 cm^{-1} .

Ejemplo 6

A)

15



20

El 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-}\alpha\text{-} \left[(2\text{-oxo-3-metil-imidazolidin-} \right. \\ \left. 1\text{-il})\text{-carbonilamino} \right] \text{-} \\ \text{fenilacetamido} \end{array} \right\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-car-

boxilato de sodio fue producido de la manera descripta en el Ejemplo 1, a partir de 1,3 partes en peso de dihidrato de cefaloglicina y de 0,77 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-metil-imidazolidina con un rendimiento de 71%.

25

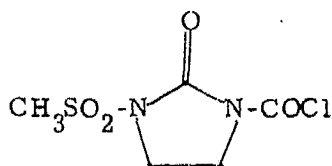
Bandas IR a 3230, 1760, 1727, 1654, 1598, 1518, 1250, 1230, 1157,

1120 y 973 cm^{-1} .

Señales RMN a $\tau = 2,3-2,7$ (m, 5H); 4,25 + 4,95 (AX, 1H + 1H);
4,4(s, 1H); 5,1(d, 2H); 6,05(s, 4H); 6,6(m, 5H) y
7,9 ppm (3H).

En el electroferograma se presenta tan solo una mancha de eficacia
antibiótica.

B) 1-clorocarbonil-3-metilsulfonil-imidazolidinona (2):



10

Se calentaron a la temperatura de ebullición

durante 3 días 16, 4 partes en peso de 1-metilsulfonil-imidazolidinona (2) en dioxano con 27 partes en peso de trimetilclorosilano y 20

partes en peso de trietilamina. Se separó por filtración el hidrocloreuro de trietilamina, se mezcló el filtrado con 11 partes en peso de fosgeno

15

y se dejó la mezcla en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. Subsiguientemente se concentró por evaporación hasta la sequedad y se recristalizó en acetona en ebullición.

Rendimiento: 70%. P.f. = 178 $^{\circ}$ C.

20

Calculado: C 26,5; H 3,1; Cl 15,7; N 12,4; S 14,1;

Encontrado: C 27,2; H 3,4; Cl 15,3; N 12,0; S 14,1.

Señales RMN a $\tau = 5,6-6,2$ (4H) y 6,6 ppm (3H).

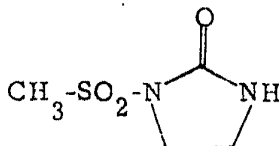
Bandas IR a 3010, 1807, 1721, 1360, 1165, 984 y 742 cm^{-1} .

El mismo producto puede ser preparado bien también a partir de 1-metilsulfonilimidazolidinona (2) y de fosgeno

25

1 en exceso en cloruro de metileno.

C) N-metilsulfonil-imidazolidinona(2):



5 Prescripción 1.

En la suspensión de 43 partes en peso de imidazolidinona-2 en 400 partes en volumen de tetrahydrofurano seco se instilaron a la temperatura ambiente 63 partes en peso de sulfocloruro de metano, se agitó durante una hora a 30-40°C y entonces se calentó durante una hora con reflujo. Subsiguientemente se eliminó el disolvente por destilación en vacío y se mantuvo el residuo durante una hora a 60°C con la bomba de aceite. Se recristalizó el residuo en acetona caliente.

Rendimiento: 25%; P.f. = 193°C.

15 Calculado: C 29,3; H 4,9; N 17,1; S 19,5;

Encontrado: C 29,0; H 5,0; N 17,2; S 19,6.

Bandas IR a 3250, 3115, 1715, 1350 y 1160 cm⁻¹.

Señales RMN a τ = 2,4 (1H); 6,2 (2H); 6,5(2H) y 6,8 ppm (3H).

20 Prescripción 2.

En la suspensión de 43 partes en peso de imidazolidinona-2 en 300 partes en volumen de tetrahydrofurano seco, bajo agitación se instilaron en el transcurso de 30 minutos 80 partes en peso de sulfocloruro de metano y subsiguientemente 56 partes en peso de trietilamina de tal modo que la temperatura interna estaba a

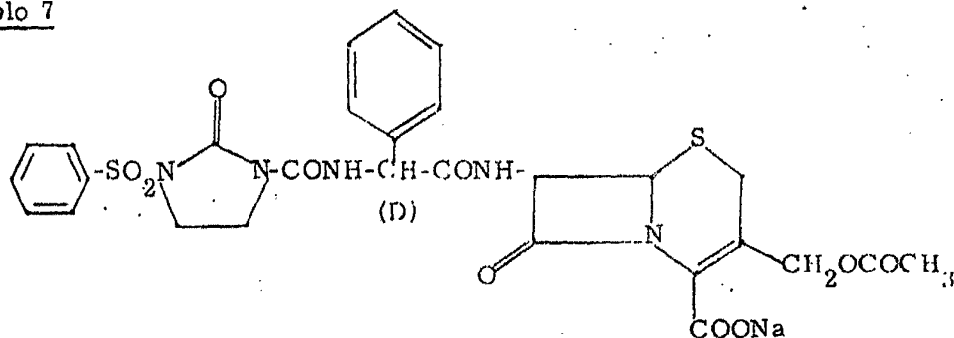
1 35-40°C. Se agitó todavía durante 2 horas a 45°C, entonces se eliminó
el disolvente por destilación rápida en vacío, entonces se extrajo el re-
siduo que quedó, dos veces, cada vez con 150 partes en volumen de
cloroformo y se recrystalizaron los cristales que quedaron, en metanol.
5 Rendimiento: 49%.

Según el punto de fusión y al espectro IR,
el producto es idéntico con la N-metilsulfonil-imidazolidinona-2 arriba
descripta.

Ejemplo 7

10

A)



15

El 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-}\left[\text{(2-oxo-3-fenilsulfonil-} \right. \right.$
 $\left. \left. \text{imidazolidin-1-il)-carbonilamino} \right] \text{-fenilacetamido} \right\}$ 3-acetoximetil-
cef-3-em-4-carboxilato de sodio fue preparado de la manera en el Ejem-
plo 1, a partir de 1,3 partes en peso de dihidrato de cefaloglicina y
1,0 parte en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenilsulfonil-imidazoli-
dina con un rendimiento de 64%.

20

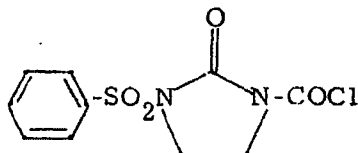
Bandas IR a $\bar{\nu}$ = 3250, 1760, 1728, 1670, 1604, 1515, 1240, 1170, y 1118 cm^{-1} .

Señales RMN a τ = 0,5 (d, 1H); 1,25 (d, 1H); 1,7-2,0 (m, 2H); 2,0-2,3
(m, 3H); 2,3-2,8 (m, 5H); 4,1-4,5 (m, 2H); 4,8-5,1
(m, 3H); 6,05 (s amplia, 4H); 6,6 (m, 2H) y 7,9 ppm
(s, 3H) (en SODM-d₆).

25

1 Contenido de β -lactama según espectros RMN e IR, 60-90%.

B)



5

Una mezcla preparada a 0°C de 86 partes en peso de 1-fenilsulfonil-2-oxo-imidazolidina, 68 partes en peso de fosgeno, 31,6 partes en peso de piridina y 350 partes en volúmen de cloruro de metileno, fue agitada durante la noche a la temperatura ambiente y subsiguientemente fue concentrada por evaporación hasta la sequedad. Subsiguientemente se preparó con 500 partes en volúmen de agua helada una masa fangosa y se la filtró a succión, se recogió el residuo en 500 partes en volúmen de cloruro de metileno, se lo secó con MgSO₄, se filtró y se concentró nuevamente por evaporación. Se

10

recristalizó en acetona/éter de petróleo. P.f. = 161°C.

15

Rendimiento: 64% de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenilsulfonil-imidazolidina,

Calculado: C 41,6; H 3,5; Cl 12,3; N 9,7; S 11,1;

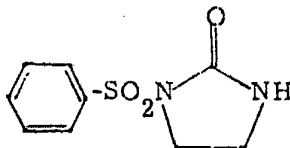
Encontrado: C 41,6; H 3,0; Cl 12,2; N 9,7; S 10,7.

Bandas IR a 1802, 1732, 1318 y 1200 cm⁻¹ (en Nujol).

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

20

C)



Se agitó la mezcla de 86 partes en peso de 2-oxo-imidazolidina, 194 partes en peso de cloruro de benceno-sulfonilo, 800 partes en volúmen de tetrahydrofurano, 500 partes en volú-

25

1 men de cloroformo y 101 partes en peso de trietilamina durante la noche
a 50°C y subsiguientemente se la concentró por evaporación en vacío
hasta la sequedad. Se virtió el residuo poco a poco bajo agitación en
1000 partes en volúmen de agua helada, subsiguientemente se lo aisló
5 por filtración y se lo recristalizó en etanol. P.f. = 155°C.

Rendimiento en 1-fenilsulfonil-2-oxo-imidazolidina: 35%.

Calculado: C 47,7; H 4,4; N 12,4; S 14,2;

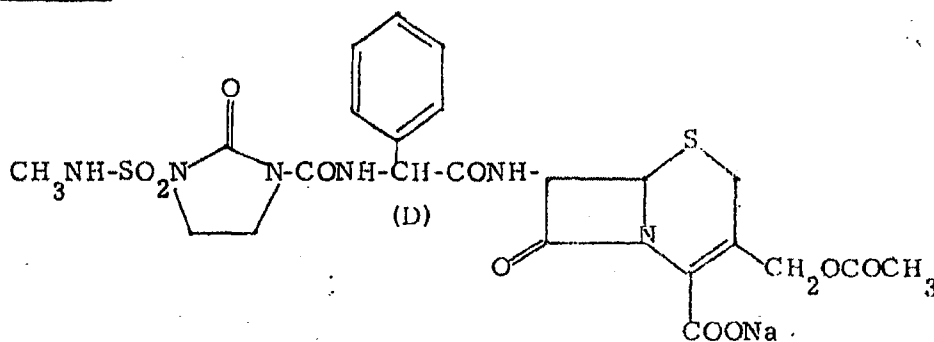
Encontrado: C 47,8; H 4,5; N 12,2; S 14,3.

Bandas IR a 3280, 1740, 1700, 1280, 1178, 1095 y 1060 cm⁻¹ (en Nujol).

10 Señales RMN a τ = 1,8-2,6(6H); 6,1(2H) y 6,7 ppm (2H) (en SODM-d₆).

Ejemplo 8.

A)



Esta cefalosporina fue preparada de la
manera descrita en el Ejemplo 1, a partir de 1,5 partes en peso de
dihidrato de cefaloglicina y de 0,95 partes en peso de 1-clorocarbonil-
20 2-oxo-3-metilaminosulfonil-imidazolidina.

Rendimiento: en 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-} \left[\text{(2-oxo-3-metilaminosulfonil-imidazolidin-1-yl)-carbonilamino} \right] \text{-fenilacetamido} \right\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxi-
lato de sodio: 52%.

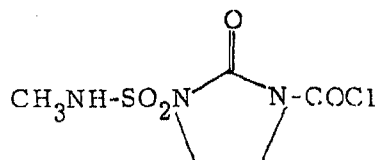
Bandas IR a 3220, 1760, 1718, 1665, 1600, 1518, 1252, 1230 y 1175 cm⁻¹.

25 Señales RMN a τ = 2,4-2,9 (m, 5H); 4,35 + 5,05 (AX, 1H + 1H); 4,45 (s, 1H);

1 5,1 (d, 2H); 6,15 (s, 4H); 6,6 (AB, 2H) y 8,0 ppm (3H).

Contenido de β -lactama según espectros IR y RMN: 85-90%.

B)



5

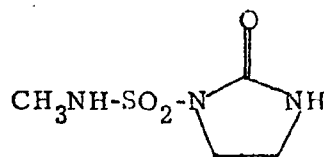
Se mezcló la suspensión de 17,9 partes en peso de 1-metilaminosulfonyl-2-oxo-imidazolidina en 100 partes en volúmen de cloruro de metileno a 10°C gota a gota con la solución de 7,1 partes en volúmen de fosgeno en 30 partes en volúmen de tetra-
10 hidrofurano. Subsiguientemente a 10°C se instilaron 7,9 partes en volúmen de piridina en 30 partes en volúmen de tetrahidrofurano, se agitó durante 30 minutos a 10°C y durante 3 horas a la temperatura ambiente, se concentró por evaporación en vacío hasta la sequedad, se recogió en 100 partes en volúmen de cloruro de metileno, se agitó con 25 partes
15 en volúmen de agua y se secó la solución de cloruro de metileno con MgSO₄. Después de la concentración de la solución por evaporación en vacío., se recristalizó el residuo en benceno. P.f. = 79-80°C.

Rendimiento: 80% de 1-clorocarbonyl-2-oxo-3-metilaminosulfonyl-imidazolidina.

20 Bandas IR a 3250, 1795, 1720, 1285, 1233, 1175, 1140 y 955 cm⁻¹

(en Nujol).

C)



25

Se mezclaron 8,6 partes en peso de 2-

1 oxo-imidazolidina en 70 partes en volúmen de acetonitrilo a 15^oC gota a
gota con 13,0 partes en peso de N-clorosulfonil-metilamina en 20 partes
en volúmen de acetonitrilo, subsiguientemente se instilaron 10,0 partes
5 en peso de trietilamina, se agitó durante una hora a la temperatura
ambiente y durante otra hora a 50^oC. Después del enfriamiento hasta
la temperatura ambiente, se separó por lavado con acetonitrilo y se
concentraron las fases de acetonitrilo reunidas por evaporación en vacío
hasta la sequedad. se recristalizó el residuo en acetona.

Rendimiento: 50%. P.f. = 182^oC.

10 Por una recristalización repetida en
isopropanol se obtuvo la 1-metilaminosulfonil-2-oxo-imidazolidina del
P.f. = 184^oC con un rendimiento de un 44%.

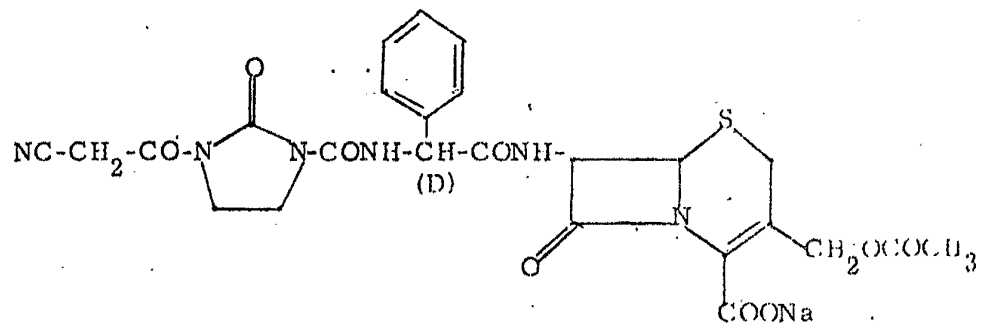
Calculado: C 26,8; H 5,0; N 23,2; S 17,9;

Encontrado: C 27,0; H 5,1; N 23,3; S 17,6,

15 Bandas IR a 3240, 1704, 1260, 1170, 1130 y 1080 cm⁻¹(en Nujol).

Ejemplo 9

A)



25

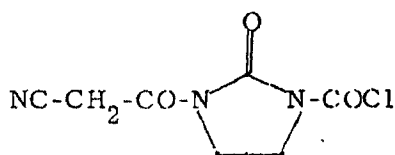
Se suspendieron 2,2 partes en peso de
dihidrato de cefaloglicina en 30 partes en volúmen de cloruro de metil-
eno, se mezcló la suspensión con 1,3 partes en peso de trietilamina,
se enfrió la mezcla hasta -20^oC y se le agrega una solución de 1,0 partes

1 en peso de 1-clorocarbonil-3-cianometilcarbonil-imidazolidinona (2)
en 6 partes en volúmen de cloruro de metileno. Después de agitarse
durante 30 minutos a -10°C y durante 30 minutos a 20°C , se eliminó el
cloruro de metileno por destilación rápida. La elaboración para obtener
5 el 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-}\left[(2\text{-oxo-3-cianoacetil-imidazolidin-1-il})\text{-carbonilamino} \right]\text{-} \right.$
fenilacetamido }-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio fue
efectuada como en el Ejemplo 3.

Contenido de β -lactama: 70-75%.

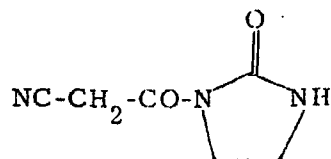
Bandas IR características: 2210, 1760, 1670, 1610 cm^{-1} .

10 B) 1-clorocarbonil-3-cianometilcarbonil-imidazolidinona (2):



Se suspendieron 10,0 partes en peso de
15 1-cianometilcarbonil-imidazolidinona (2) en 100 partes en volúmen de
cloruro de metileno, se enfrió la suspensión hasta -10°C , se la mezcló
con 9,2 partes en peso de fosgeno y se agitó durante 30 minutos a 0°C .
Se instilaron 7,7 partes en peso de piridina y se agitó durante la noche.
Por filtración a succión se separó el hidrocloreto de piridina precipitado,
20 se concentró el filtrado y se recrystalizó el residuo en acetona.

C) 1-cianometilcarbonil-imidazolidinona (2):



25 Se suspendieron 8,6 partes en peso de

1 imidazolidinona (2) en 30 partes en volúmen de tetrahydrofurano y en la
suspensión se instiló bajo refrigeración una solución de 10,4 partes en
peso de cloruro de cianoacetilo en 20 partes en peso de tetrahydrofura-
no, manteniéndose la temperatura entre 25 y 30°C. Subsiguientemente
5 mediante una corriente de nitrógeno, se expulsó el ácido clorhídrico
formado (aproximadamente una hora) y se recogió por succión el
producto de reacción. Después de la recristalización en acetonitrilo, se
obtuvieron 6,3 partes en peso (52%) de 1-cianometilcarbonyl-imidazolidi-
nona (2) del P. f. = 214-217°C.

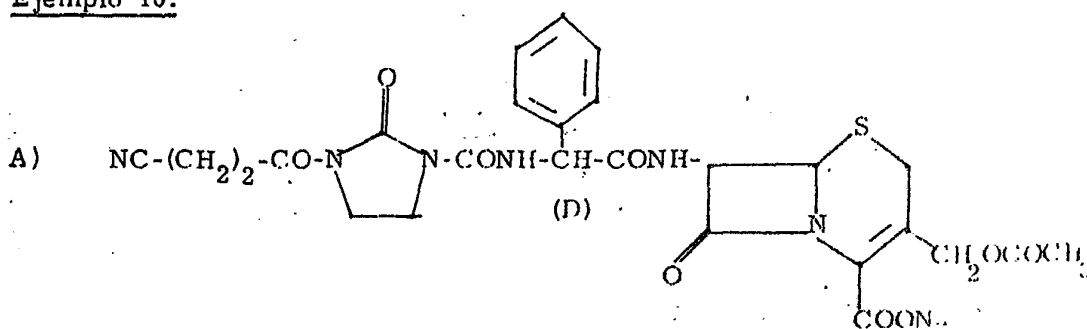
10 Calculado: C 47,06; H 4,61; N 27,44;

Encontrado: C 47,2; H 4,8; N 27,5.

Bandas IR características: 2260, 1750, 1670 cm⁻¹.

Señales RMN en δ (SODM): 7,80 (s, 1H); 4,35 (s, 2H); m centrado a
3,84 (2H); m centrado a 3,35 (2H).

15 Ejemplo 10.



20

2,2 partes en peso de dihidrato de

cefaloglicina se hicieron reaccionar con 1,1 partes en peso de 1-cloro-
carbonyl-3-β-cianopropionil-imidazolidinona (2) en la forma indicada en
el Ejemplo 9A.

25

Rendimiento: 3,2 partes en peso (71%) de

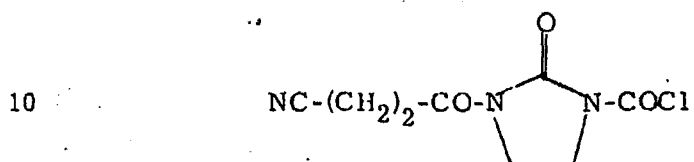
1 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-}\left[(2\text{-oxo-3-}\beta\text{-cianopropionil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino} \right] \right\}$ -
fenilacetamido }-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio del
punto de descomposición de 203°C, con un contenido de β -lactama de
90%.

5 Calculado: C 50,32; H 4,06; N 13,54; S 5,17;

Encontrado: C 49,6; H 4,2; N 13,6; S 5,2.

Bandas IR características: 2250, 1765, 1735, 1675, 1610 cm^{-1} .

B) 1-clorocarbonil- β -cianopropionil-imidazolidinona(2):



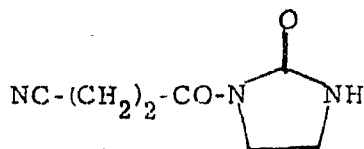
8,5 partes en peso de 1- β -cianopropio-
nil-imidazolidinona(2) se hicieron reaccionar con 9,9 partes en peso
de fosgeno como en el Ejemplo 9B. Se frotó el producto con un poco
de agua fría y se lo secó. 5,1 partes en peso (44%) del punto de des-
composición = 127-130°C.

Cálculado: C 41,85; H 3,51; N 18,30; Cl 15,44;

Encontrado: C 42,2; H 3,4; N 17,9; Cl 15,8.

Bandas IR características. 2250, 1795, 1715, 1685 cm^{-1} .

20 C) 1- β -cianopropionil-imidazolidinona (2):



5,3 partes en peso de cloruro de ácido
 β -cianopropiónico se hicieron reaccionar con 3,9 partes en peso de

25

1 imidazolidinona(2) como en el Ejemplo 9c.

Recristalización en acetona, 3,6 partes en peso (48%) del P.f. = 130-132°C.

Calculado: C 50,30; H 5,43; N 25,15;

Encontrado: C 50,2; H 5,5; N 25,1.

5 Bandas IR características: 2250, 1750, 1670 cm^{-1} .

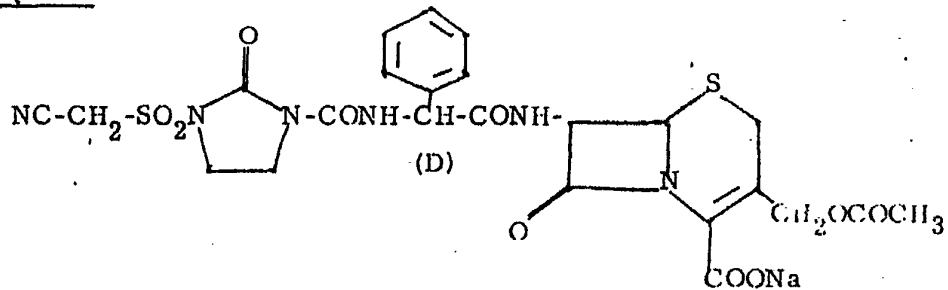
Señales RMN en δ (SODM): 7,62 (s, 1H); 3,80(t, 2H)

m centrado a 3,3(4H); 2,67 (t, 2H).

Ejemplo 11.

A)

10



2,2 partes en peso de dihidrato de cefalogli-

cina se hicieron reaccionar en la forma indicada en el Ejemplo 9A con

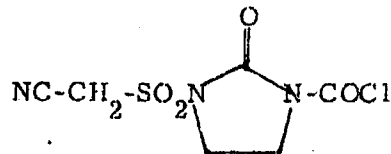
15

1,3 partes en peso de 1-clorocarbonil-3-cianometilsulfonil-imidazolidino-
na (2) a formar 7 { D- α -[(2-oxo-3-cianometilsulfonil-imidazolidin-1-il)-
carbonilamino]-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-carboxilato
de sodio (contenido de β -lactama, según el espectro IR, 70 a 75%).

Bandas IR características: 2210, 1760, 1735, 1675, 1610 cm^{-1} .

20

B)



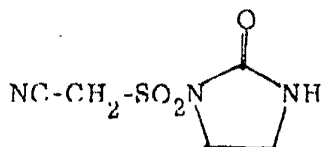
1-clorocarbonil-3-cianometilsulfonil-imidazolidinona(2).

9,5 partes en peso de 1-cianometilsulfo-

25 nil-imidazolidinona(2) se hicieron reaccionar con 9,9 partes en peso de

1 fosgeno como en el Ejemplo 9B.

C)



5 1-cianometilsulfonil-imidazolidinona(2).

13,4 partes en peso de cloruro de ciano-
metilsulfonilo se hicieron reaccionar con 8,6 partes en peso de imidazo-
lidinona (2) como en el Ejemplo 9C.

Recristalización en metiletilcetona, 4,1
partes en peso (21,6%) del punto de descomposición = 168-172°C.

Calculado: C 31,75; H 3,73; N 22,21; S 16,95;

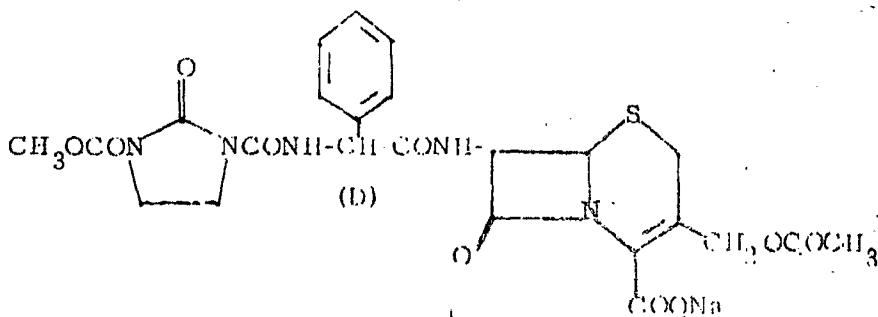
Encontrado: C 31,8; H 3,8; N 22,2; S 16,9.

Bandas IR características: 2260, 1730 cm^{-1} .

Señales RMN en δ (acetona): 4,90 (s, 2H); 4,12(t, 2H); 3,64 ppm (t, 2H).

15 Ejemplo 12.

A)



20 El 7- β -D- α -(2-oxo-3-metoxicarbonil
imidazolidin-1-yl)-carbonilamino- γ -fenilacetamido } 3-acetoximetil cet-
3-em-4-carboxilato de sodio fue producido de la manera descrita en
el Ejemplo 1, a partir de 1,55 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-
25 oxo-3-metoxicarbonil-imidazolidina y de 3,0 partes en peso de cefalo

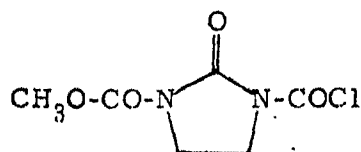
1 glicina, con un rendimiento de un 23%.

Bandas IR a 3270, 1760, 1750, 1670, 1610 y 1525 cm^{-1} (en Nujol).

Señales RMN a $\tau = 2,3-2,9(5\text{H}); 4,25(1\text{H}); 4,43(1\text{H}); 4,95(1\text{H}); 5,3(2\text{H});$

5,9-6,4(7H); 6,6(2H) y 7,8 ppm (3H) (en D_2O).

5 B) 1-clorocarbonil-2-oxo-3-metoxicarbonil-imidazolidina



Este cloruro de ácido carbámico fue

10 preparado en la forma descrita en el Ejemplo 14B, a partir de 8 partes en peso de N-metoxicarbonil-imidazolidona-2, 9,7 partes en peso de trimetilclorosilano, 9 partes en peso de trietilamina y 6,2 partes en peso de fosgeno.

Rendimiento: 72%. P.f. = 129°C.

15 Calculado: C 34,8; H 3,4; Cl 17,2; N 13,6;

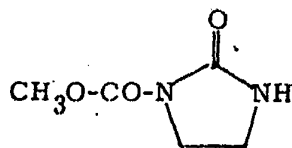
Encontrado: C 34,8; H 3,4; Cl 17,1; N 13,6.

Bandas IR a 1820, 1737, 1690 y 1260 cm^{-1} .

Señales RMN a $\tau = 5,7-6,3(4\text{H})$ y 6,1 ppm(3H).

C) N-metoxicarbonil-imidazolidona-2.

20



25

14,5 partes en peso de N-clorocarbonil-imidazolidona-2 fueron introducidas en 70 partes en volúmen en metanol helado y agitadas durante una hora a la temperatura ambiente y subsiguientemente durante otra hora a 40-50°C. Después de la eliminación

1 Este cloruro de ácido carbámico fue
preparado de la manera descrita en el Ejemplo 14B, a partir de 4,8
partes en peso de N-benzoil-imidazolidona-2, 4,4 partes en peso de
trimetilclorosilano y 2,8 partes en peso de fosgeno.

5 Rendimiento: 100%. P.f. = 153-154°C.

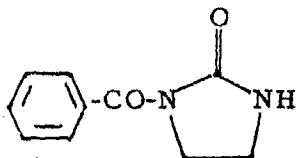
Calculado: C 52,2; H 3,6; Cl 14,9; N 11,1;

Encontrado: C 51,2; H 4,4; Cl 13,2; N 11,1.

Bandas IR a 3060, 1768, 1725 y 1672 cm^{-1} .

Señales RMN a $\tau = 2,5(5\text{H})$ y $0,0$ ppm (4H).

10 C) N-benzoil-imidazolidona-2.



8,6 partes en peso de imidazolidona-2

15 en 100 partes en volúmen de tetrahydrofurano fueron mezcladas en el
transcurso de 15 minutos a 5 a 10°C con 15,5 partes en peso de clo-
ruro de benzoilo en 30 partes en volúmen de tetrahydrofurano y sub-
siguientemente se agitó la mezcla durante 3 horas a 10°C. Se eliminó
el disolvente por destilación rápida, se agito el residuo durante 15
20 minutos con una mezcla de cloroformo y una solución acuosa de
NaHCO₃, se separó el cloroformo y se extrajo el agua nuevamente con
cloroformo, se lavaron las fases orgánicas reunidas con agua, se las
secaron con MgSO₄ y se las concentraron por evaporación. Se recrista-
lizó el residuo en éster acético/éter.

25 Rendimiento: 30%. P.f. = 169-170°C.

1 Calculado: C 63,2; H 5,3; N 14,9;

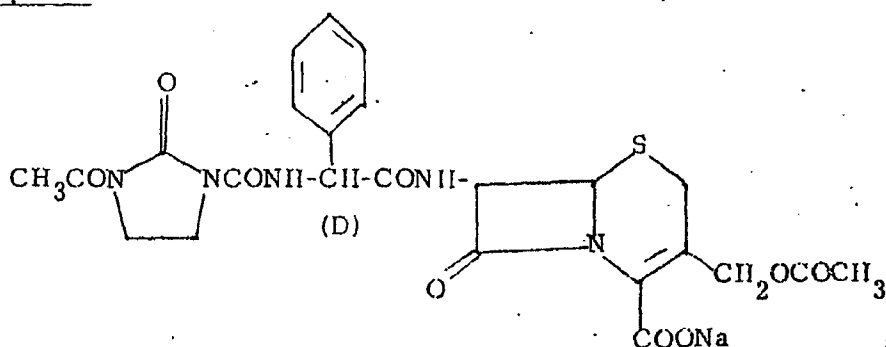
 Encontrado: C 63,0, H 5,3; N 14,8.

 Bandas IR a 3190, 3110, 1742, 1718 y 1655 cm^{-1}

 Señales RMN a τ = 2,2-2,9(5H); 3,9(1H); 6,0(2H) y 6,6 ppm (2H).

5 Ejemplo 14

A)



10

El 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-}\alpha\text{-} \left[\text{2-oxo-3-acetil-imidazolidin-} \right. \\ \left. \text{1-il)-carbonilamino} \right] \text{-fenilacetamido} \end{array} \right\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carbo-

xilato de sodio fue producido en la forma descrita en el Ejemplo 1, a.

15 partir de 1,43 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-acetilimidazol-
idina y 3,0 partes en peso de cefaloglicina.

 Rendimiento: 65%.

 Bandas IR a 3260, 1750, 1735, 1680, 1615, 1520, 1315, 1260,

1240-1215 y 750 cm^{-1} (en Nujol).

 Señales RMN a τ = 0,35 (1H); 0,9 (1H), 2,3-2,8(5H), 4,1-4,35 (2H),

20

5,03(3H), 6,2(4H); 6,65(2H), 7,5(3H) y 7,9 ppm (3H)

(en dimetilformamida- d_7).

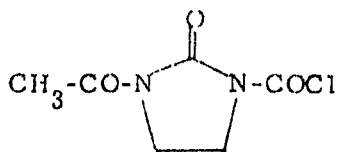
 Calculado C 49,5; H 4,1; N 12,0; S 5,5,

 Encontrado: C 48,7; H 5,3; N 11,4; S 5,6.

B) 1-clorocarbonil-2-oxo-3-acetil-imidazolidina

25

 Sigue fórmula en la página sesenta y tres.



5 Se preparó una mezcla de 20 partes en peso de N-acetil-imidazolidona-2 con 24 partes en peso de trietilamina y 150 partes en volúmen de benceno seco y en la misma se instilaron en el transcurso de 30 minutos bajo agitación a la temperatura ambiente 27 partes en peso de trimetilclorosilano en 40 partes en volúmen de benceno. Subsiguientemente, bajo exclusión de humedad se calentó durante 10 18 horas a la temperatura de ebullición con reflujo; después del enfriamiento se separó por filtración el hidrocloreuro de trietilamina precipitado (22 partes en peso = 100%) que se lavó cuidadosamente con benceno seco. En la solución bencénica así obtenida se distribuyó a 15 5°C la solución de 17 partes en peso de fosgeno en 50 partes en volúmen de benceno y se la dejó en reposo durante la noche a 5°C. Subsiguientemente se eliminó el disolvente por destilación rápida en vacío y se secó el residuo con la bomba de aceite. Se lo recrystalizó en una mezcla de acetona /pentano.

Rendimiento: 81%. P.f. = 104°C.

20 Calculado C 37,7; H 3,7; Cl 13,6; N 14,7;

Encontrado C 39,3, H 4,3; Cl 17,7; N 14,7

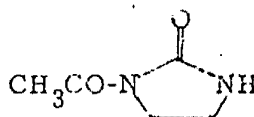
Bandas IR a 1798, 1740, 1690 y 1660 cm⁻¹.

Señales RMN a τ = 5,65-6,3 (4H) y 7,45 ppm (3H).

Según el espectro RMN, el producto contenía todavía 5 a 10% de N-acetil-
25 imidazolidona, lo que, sin embargo, no molesta en la reacción con

1 cefaloglicina.

C) N-acetil-imidazolidona-2.



5 En la suspensión de 25,8 partes en peso de imidazolidona -2 en 350 partes en volúmen de tetrahidrofurano seco, se instilaron en el transcurso de 60 minutos a 0°C 23,6 partes en peso de cloruro de acetilo en 100 partes en volúmen de tetrahidrofurano. Se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente; subsiguientemente durante cierto tiempo se sopló aire seco a través de la solución y entonces se recristalizó en nitrometano en ebullición.

10 Rendimiento: 52%. P.f. = 188°C,

Calculado: C 46,9; H 6,9; N 21,9;

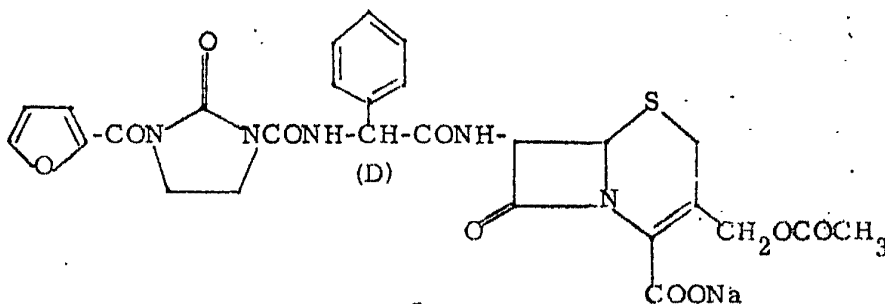
Encontrado: C 47,0; H 6,2; N 22,5.

Bandas IR a 3230, 1730 y 1640 cm⁻¹

Señales RMN a τ = 6,2 (2H), 6,5 (2H) y 7,6 ppm (3H).

15 Ejemplo 15

A)



20

El 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-} \left[(2\text{-oxo-3-furoil-(2)-} \right. \right.$

imidazolidin-1-il)-carbonilamino $\left. \right]$ -fenilacetamido $\left. \right\}$ -3-acetoximetil-

cef-3-em-4-carboxilato de sodio fue preparado de la manera descripta

en el Ejemplo 1, a partir de 1,82 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-

25 oxo-3-furoil-(2)-imidazolidina y de 3 partes en peso de cefaloglicina.

1 Rendimiento: 78,6%.

Bandas IR a 3310, 3250, 1775, 1750, 1730, 1660, 1520, 1325,

1260-1220 y 753-738 cm^{-1} (en Nujol).

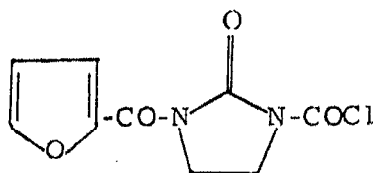
Señales RMN a τ = 0,55 (1H); 1,0 (1H); 1,93 (1H); 2,04-2,75 (6H);

5 3,2 (1H); 4,1-4,6 (2H); 5,05 (3H); 6,1(4H);

6,7 (2H) y 7,98 ppm (3H) (en dimetilformamida- d_7).

B) 1-clorocarbonil-2-oxo-3-furoil-(2)-imidazolidina.

10



Este cloruro de ácido carbámico fue
preparado de la manera descrita en el Ejemplo 14B, a partir de 9
partes en peso de N-furoil(2)-imidazolidona-2, 8,7 partes en peso de
trimetilclorosilano y 6,0 partes en peso de fosgeno. Recristalización
15 en benceno.

Rendimiento: 55%. P.f. = 119°C.

Calculado: C 44,5; H 2,9; Cl 14,6; N 11,5;

Encontrado: C 45,0; H 3,6; Cl 13,4; N 11,5.

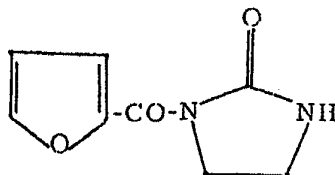
20

Bandas IR a 3150, 3100, 1800, 1745, 1715, 1650, 1620 y 1255 cm^{-1} .

Señales de RMN a τ = 2,3 (1H), 2,5 (1H), 3,4 (1H) y 5,9 ppm (4H).

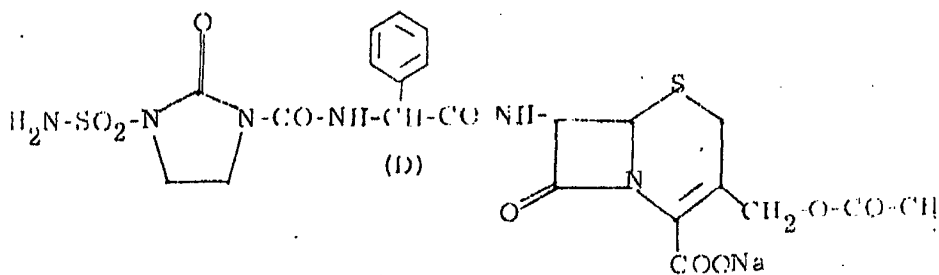
C) N-furoil-(2)-imidazolidona-2

25



1 Ejemplo 17

A)



El 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-} \left[\text{2-oxo-3-sulfamyl-} \right. \right.$
imidazolín-1-il)-carbonilamino $\left. \right]$ -fenilacetamido $\left. \right\}$ -3-acetoximetil-cef-

3-em-4-carboxilato de sodio fue preparada de la manera descrita en
el Ejemplo 3, a partir de 2,2 partes en peso de dihidrato de cefalogli-
10 cina y de 2,2 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-sulfamil-imidazo-
lidina (como solución en 5 partes en volúmen de acetónitrilo) con un
rendimiento de 0,5 partes en peso. Al mismo tiempo se obtuvo el ácido
libre de la misma cefalosporina con un rendimiento de 2,4 partes en
15 peso. Si se disuelve este ácido libre en 7 partes en volúmen de
dimetilformamida y se instila esta solución en una mezcla de 4,8
partes en volúmen de una solución 1-molar de 2-etilhexanoato de sodio
en éter (conteniendo metanol), de 120 partes en volúmen de éter y de
12 partes en volúmen de etanol, se obtienen otras 1,8 partes en peso
de la sal sódica de la cefalosporina.

20 Bandas IR (en la zona de carbonilo) a 1755, 1720, 1655, 1600 y 1520
 cm^{-1} (en Nujol).

Señales RMN a δ 2,3-2,75 (5H); 4,1-4,45 (2H), 4,9-5,2 (3H), 5,9-6,2
(4H), 6,5-6,65 (2H) y 7,9 ppm (3H) (CD_3OD).

Del espectro RMN puede deducirse

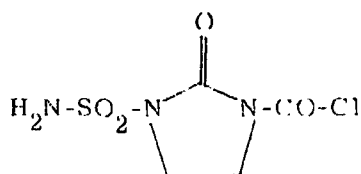
25

1. que la sustancia contiene aproximadamente 3,7 moles de H_2O y 0,7 moles de dimetilformamida. Esto se tuvo en cuenta en los siguientes datos de análisis calculados:

Calculado: C 39,5; H 4,2; N 12,8; S 8,7;

5 Encontrado: C 40,0; H 4,2; N 12,3; S 8,2;

B) 1-clorocarbonil-2-oxo-3-sulfamil-imidazolidina



10

En la mezcla de 100 partes en volumen de diclorometano, 6,15 partes en volumen de fosgeno (condensado) y 7,0 partes en peso de 1-sulfamil-2-oxo-imidazolidina, se instiló a $20^{\circ}C$ en el transcurso de 2 horas la solución de 17,8 partes en volumen de trietilamina en 30 partes en volumen de diclorometano y subsiguientemente se dejó la mezcla en reposo durante 17 horas. El precipitado formado fue separado por filtración, el filtrado fue concentrado por evaporación en vacío y el residuo fue extraído varias veces a $20^{\circ}C$ con éster etílico de ácido acético. Los extractos de éster acético fueron reunidos. Después de su concentración por evaporación formaron una laca dura. El espectro RMN mostró una banda fuerte de cloruro de ácido a 1805 cm^{-1} (Nujol). Además, del espectro IR pudo deducirse que la sustancia contenía todavía cantidades considerables del producto de partida.

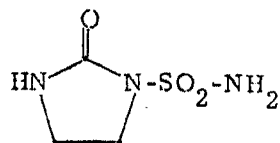
15

20

C) 1-sulfamil-2-oxo-imidazolidina

25

1



5

10

15

A la suspensión de 25,8 partes en peso de 2-oxo-imidazolidina en 180 partes en volúmen de acetonitrilo se instiló a 10°C la solución de 36,3 partes en volúmen de cloruro amido-sulfónico en 90 partes en volúmen de acetonitrilo. Entonces se agitó durante 15 minutos sin refrigeración ulterior y subsiguientemente se calentó durante una hora a 50°C. Después del enfriamiento, se recogió por filtración a succión el precipitado existente, se agito durante unos minutos en 500 partes en volúmen de agua, se recogió por filtración a succión, se concentró el filtrado enteramente por evaporación en vacío, se extrae el residuo por cocción con 400 partes en volúmen de isopropanol, entonces se recogió por succión, con 30 partes de volúmen de agua se preparó del residuo una masa fangosa, se vuelve a recogerlo por succión, se lo lava dos veces, cada vez con 10 partes en volúmen de agua y se lo seca.

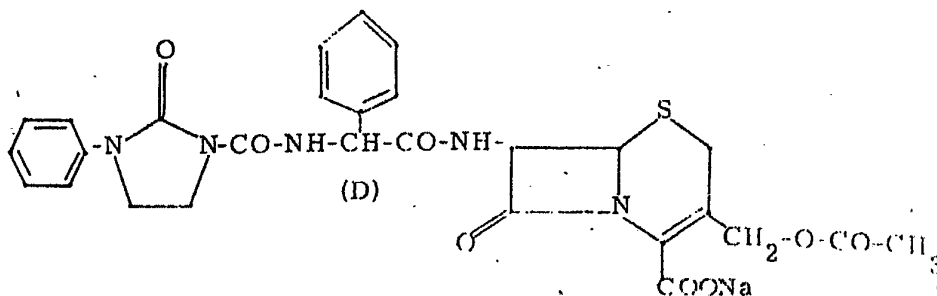
Rendimiento: 15 partes en peso, P. f., = 188°C (lentamente descendente)

Calculado: C 21,8, H 4,2; N 25,5; S 19,4;

20 Encontrado: C 21,8, H 4,3; N 25,4; S 19,6.

Ejemplo 18

A)



25

1 El 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-}\alpha\text{-} \left[\text{(2-oxo-3-fenil-imidazoli-} \right. \\ \left. \text{din-1-il)-carbonilamino} \right] \text{-fenilacetamido} \end{array} \right\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-
4-carboxilato de sodio fue preparado de la manera descripta en el

Ejemplo 3, a partir de 2,2 partes en peso de dihidrato de cefaloglicina
5 y de 1,0 parte en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidina y,
acidificándose hasta el valor pH de 2, fue obtenido primeramente en
forma de un precipitado dificilmente soluble (3,5 partes en peso). Se
disolvió este ácido en 3,5 partes en volúmen de dimetilacetamida, de
la solución se filtro lo no disuelto con un poco de Al_2O_3 hasta la condi-
10 ción clara del filtrado al que se agregó la cantidad calculada de una
solución 1-molar de 2-etilhexanoato de sodio en éter conteniendo me-
tanol, y se introdujo esta mezcla bajo agitación en 100 partes por
volúmen de éter. Se recogió por succión la sal sódica precipitada, se
la lavó con la mezcla de 50 partes en volúmen de éter y de 10 partes
15 en volúmen de metanol.

Rendimiento: 1,6 partes en peso.

La substancia se cristaliza con 1,5 moles de H_2O . Esto se tuvo en
cuenta en los datos calculados de análisis:

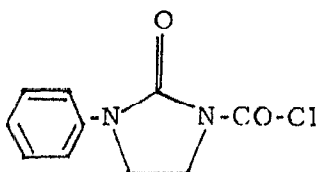
Calculado: C 52,4; H 4,5; N 10,9; S 5,0;

20 Encontrado: C 52,4; H 5,5; N 10,9; S 5,0;

Bandas IR (en la zona de carbonilo): 1760, 1715, 1655, 1600 y 1525 cm^{-1}
(en Nujol).

Señales RMN a $\tau = 2, 1-2, 9$ (10H); 4, 1-4, 5 (2H); 4, 9-5, 15 (3H); 5, 9-6, 1
(2H); 6, 5-6, 7 (2H) y 7, 95 ppm (3H) (en dimetil forma-
25 mida $\text{d}_7(\text{CD}_3\text{OD})$.

1 B) 1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenil-imidazolidina.



5

10

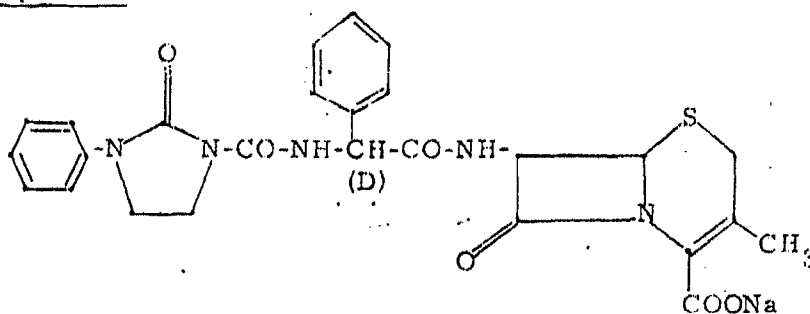
Se suspendieron 16,2 partes en peso de 1-fenil-oxo-imidazolidina en 160 partes en volúmen de tetrahidrofurano y a 10°C se instilaron en la suspensión 12,0 partes en peso de fosgeno disueltas en 30 partes en volúmen de tetrahidrofurano. Subsiguientemente se agitó durante 4 horas a 10°C, se dejó en reposo durante la noche a 20°C, entonces se recogió por succión el precipitado existente, se lava con tetrahidrofurano y se secó.

Rendimiento: 20,3 partes en peso. P. f. = 208°C.

Señales RMNa τ = 2,25-3,0 (5H) y 5,9-6,7 ppm (4H) (en SODM-d₆).

Ejemplo 19.-

15



20

El 7 { D- α -[(2-oxo-3-fenil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido } 3-metil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio fue obtenido de la manera descrita en el ejemplo pre-

cedente, a partir de 2,5 partes en peso de hidrato de cefalexina y de

1,54 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-fenilimidazolidina, prime-

25

ramente como ácido libre y luego como sal sódica con un rendimiento

1 de 3,5 partes en peso.

Bandas IR (en la zona de carbonilo) a: 1755, 1720, 1670, 1595
y 1530 cm^{-1} , (en Nujol).

5 La substancia es cristalina y se presenta como
dihidrato. Esto se tuvo en cuenta en los datos calculados de
análisis:

Calculado: C 52,6; H 4,7; N 11,8; S 5,4;

Encontrado: C 52,6 H 4,7; N 12,0; S 5,4.

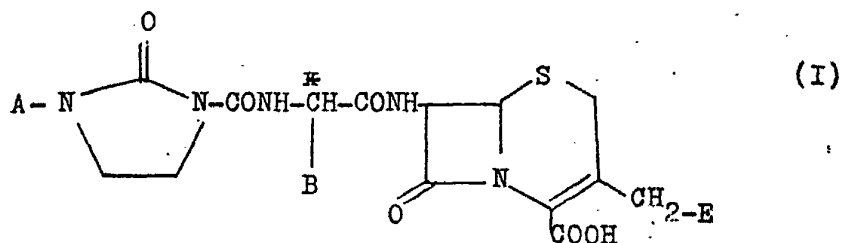
N O T A

=====

10 Descrita suficientemente la naturaleza del
invento, así como la manera de realizarse en la práctica, de-
be hacerse constar que las disposiciones anteriormente indi-
cadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuan-
to no alteren su principio fundamental. También se hace cons-
15 tar que el invento corresponde a una solicitud de Patente
presentada en Alemania con el No. P 24 07 715.4 de 16 de fe-
brero de .974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que
conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo
que constituye la esencia del referido invento por lo que se
20 solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CEFALOSPORINAS; caracterizándose
por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar cefalosporinas,
de fórmula general I

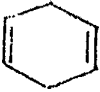
25



1 en la cual representan

A hidrógeno; alquilo eventualmente sustituido; arilo o el grupo R_1-X , en el cual X significa el grupo -CO o el grupo -SO₂ y

5 R_1 significa hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, arilo, tienilo, furilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, pirrolidilo o piperidilo, pudiendo R_1 representar además alcoxi, si X representa el grupo -CO;

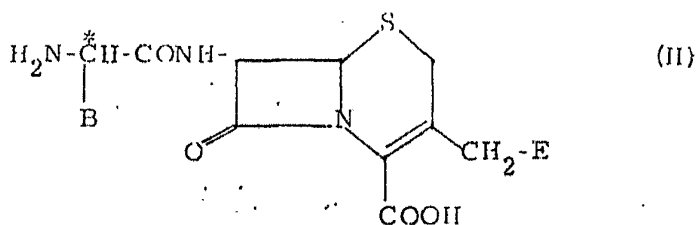
B fenilo, metilfenilo, clorofenilo, hidroxifenilo o el radical  y

E hidrógeno, hidroxilo o acetoxi,

10 pudiendo estos compuestos, en cuanto al centro de quiralidad C*, existir en las dos posibles configuraciones R y S o como mezclas de los diastereómeros de ellas resultantes,

así como sus sales atóxicas farmacéuticamente tolerables, caracterizado porque compuestos de la fórmula general II

15

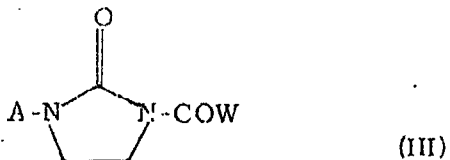


en la cual

B, E y C* tienen los significados arriba indicados,

20

se hacen reaccionar en presencia de una base con compuestos de la fórmula general III



en la cual

A tiene el significado arriba definido, y

25

W representa halógeno, azida, fenoxi, nitrofenoxi, dinitrofenoxi,

1 mono- hasta pentahalogenofenoxi o benciltio, en presencia
de un disolvente orgánico inerte, a una temperatura entre
-20 y +50°C, preferiblemente entre 0 y 20°C; y los antibió-
ticos de β -lactama obtenidos se transforman eventualmente
5 en los ácidos libres o las sales atóxicas farmacéuticamente
tolerables.

2.-Procedimiento para preparar cefalosporinas,
tal y como queda sustancialmente descrito en la presente
Memoria.

10 Esta Memoria consta de 74 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 17 FEB. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

I. GÓMEZ ACEBO Y MOJER
p. Firmador: L. Gasto Fernández

