

PATENTE DE INVENCION  
3. COPIA  
Le A 16 505-SP.

443008

Int. Cl.: 07D; A61K
---------------------

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ANTIBIOTICOS DE  $\beta$ -LACTAMA

---

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

---

1

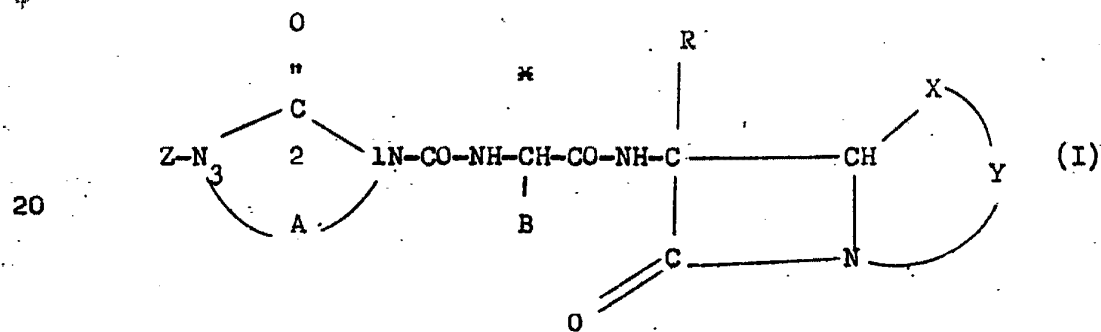
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos antibióticos de  $\beta$ -lactama, útiles como medicamentos, particularmente como agentes antibacterianos y como agentes para la estimulación

1 del crecimiento de animales y para el mejoramiento del aprovechamiento del forraje por animales.

5 Ya se ha dado a conocer que determinados  $\alpha$ -(imidazolidin-2-oxo-1-il-carbonilamino)-bencilpenicilinas son eficaces contra bacterias (compárese: Patentes belgas No. 767.647 y 767.648, así como Patentes holandesas No. 7.114.254 y Patente publicada no examinada de la Rep. Fed. Alemana No. 2.152.968).

10 Los nuevos antibióticos de  $\beta$ -lactama según la invención se distinguen químicamente de los compuestos conocidos del estado de la técnica, sobre todo, por el hecho de que el N<sub>3</sub> del radical de imidazolinona está ligado con el átomo de nitrógeno de un grupo imino.

15 Se ha encontrado que los nuevos antibióticos de  $\beta$ -lactama de la fórmula I



en las cuales representan

25

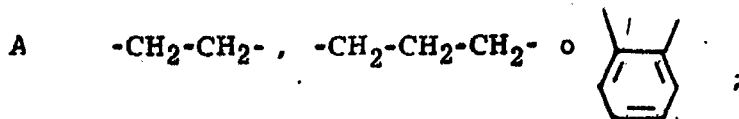
R hidrógeno o metoxi,

Z los grupos  $\begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ C=N- \\ \diagup \\ R^2 \end{matrix} \delta$

$\begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ C-NH- \\ \diagup \\ R^2 \\ | \\ OH \end{matrix}$ , en los cuales

1  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo o al-  
quenilo eventualmente sustituido, cicloalquilo, cicloalquenilo y  
cicloalcadienilo eventualmente sustituidos, aralquilo eventualmente  
5 sustituido, arilo eventualmente sustituido, heterociclilo eventual-  
mente sustituido, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ciano,  
nitro, alquil (inferior)-carbonilo,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{-NHCH}_3$  o  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  y

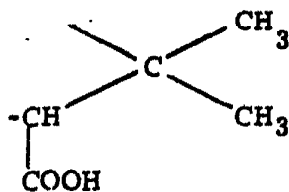
$R^1$  y  $R^2$  conjuntamente con el átomo de carbono con que están ligados,  
pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o in-  
10 saturado de 3 a 7 miembros que puede estar sustituido;



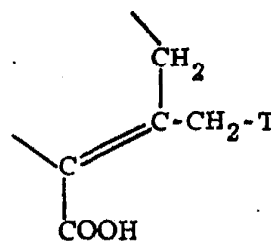
B fenilo eventualmente sustituido, ciclohexenilo o ciclohexadienilo; y

X S, O, SO,  $\text{SO}_2$  o  $-\text{CH}_2-$  ;

15 Y los grupos



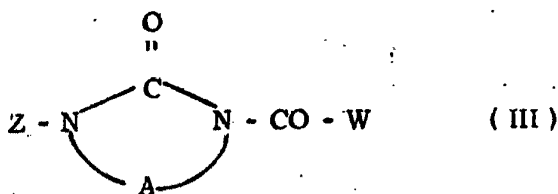
y



20 en cuyas últimas fórmulas, el átomo de carbono que lleva el grupo  
carboxilo, está ligado al átomo de nitrógeno del anillo de  $\beta$ -lacta-  
ma, y

T hidrógeno, alquilo-CO-O, piridinio, aminopiridinio, carbamoiloxi,  
25 azido, ciano, hidroxilo, el grupo -S-fenilo que puede estar sustituido,





5 en la cual

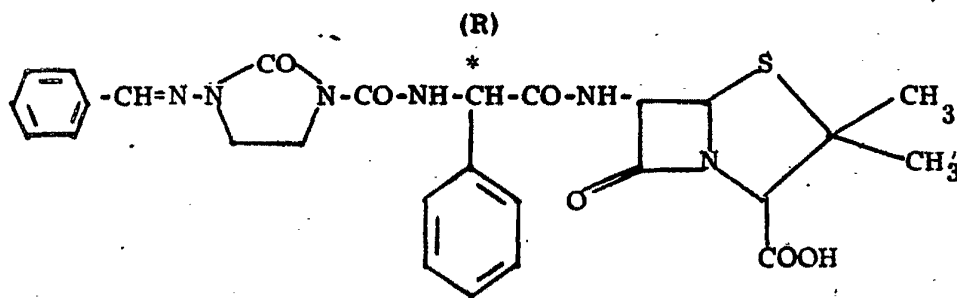
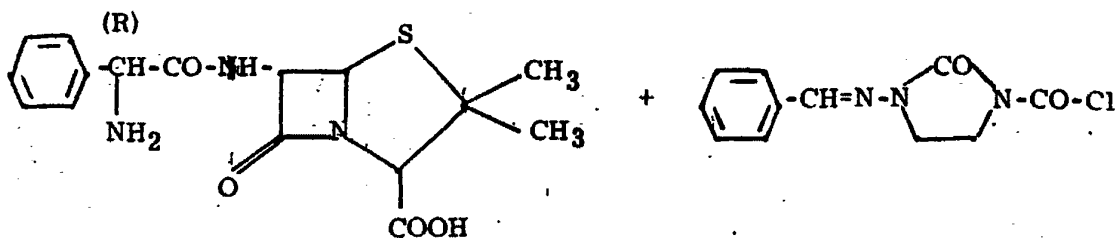
Z y A tienen los significados arriba indicados y

W representa halógeno, azido u otro grupo nucleóforo de salida,

10 en presencia de un disolvente y eventualmente de un agente ligador de ácidos a temperaturas de aproximadamente  $-20^{\circ}$  a aproximadamente  $+50^{\circ}\text{C}$ , y los antibióticos de  $\beta$ -lactama obtenidos se transforman eventualmente en sus sales atóxicas farmacéuticamente tolerables o de las sales obtenidas, en el caso deseado, se preparan los ácidos libres.

15 Sorprendentemente, los compuestos según la invención muestran un efecto antibacteriano considerablemente superior y, sobre todo, más amplio, vale decir, un efecto contra varias familias de bacterias del margen gramnegativo, que los antibióticos de  $\beta$ -lactama conocidos del estado de la técnica. Por consiguiente, las sustancias según el invento representan un enriquecimiento de la farmacia.

20 Si, como sustancias de partida, se emplean a título de ejemplo D- $\alpha$ -aminobencilpenicilina y 1-clorocarbonil-3-bencilpenimino-imidazolidin-2-ona, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:



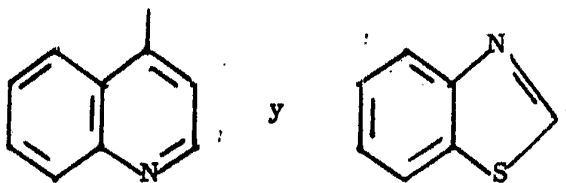
En las fórmulas generales, los radicales alquilo eventualmente sustituidos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son radicales alquilo lineales o ramificados con preferiblemente 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo sean mencionados: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo eventualmente sustituidos.

Los radicales alquenilo eventualmente sustituidos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son radicales alquenilo lineales o ramificados con preferiblemente 2 a 6, particularmente 2 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo sean mencionados: etenilo, propenilo-(1), propenilo-(2) y butenilo-(3) eventualmente sustituidos.

1 Los radicales cicloalquilo, ciclo-  
alqueniilo y cicloalcadieniilo eventualm<sup>ente</sup> sustituidos  $R^1$  y  $R^2$  son mono-,  
bi- y triciclicos y contienen preferiblemente 3 a 10, particularmente 3, 5  
5 o 6 átomos de carbono. A título de ejemplo sean mencionados ciclopropilo,  
ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopenteniilo, ciclohexilo, ciclohexeniilo, ciclo-  
hexadieniilo, cicloheptilo, biciclo-[2, 2, 1]-heptilo, biciclo-[2, 2, 2]-oc-  
tilo y adamantilo.

Los radicales arilo eventualmente  
sustituidos  $R^1$  y  $R^2$  son radicales arilo con preferiblemente 6 a 10 átomos  
10 de carbono en la parte arilo. A título de ejemplo sean mencionados fenilo o  
naftilo eventualmente. Sustituyentes en el anillo de fenilo están situados en  
la posición orto, meta o para. Además sean mencionados los radicales

15



Los radicales aralquilo eventualmen-  
te sustituidos  $R^1$  y  $R^2$  son radicales aralquilo eventualmente sustituidos.  
en la parte arilo y/o en la parte alquilo con preferiblemente 6 o 10, parti-  
20 cularmente 6 átomos de carbono en la parte arilo y con preferiblemente  
1 a 4, particularmente 1 o 2 átomos de carbono en la parte alquilo, pudien-  
do la parte alquilo ser de cadena recta o ramificada. A título de ejemplo  
sean mencionados bencilo y feniletilo eventualmente sustituidos.

Los radicales heterociclico eventual-  
25 mente sustituidos  $R^1$  y  $R^2$  son anillos heteroparafínicos, heteroaromáticos

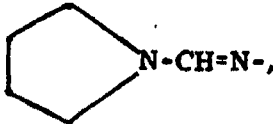
1 y heteroolefínicos de 5 a 7, preferiblemente 5 o 6 miembros con prefe-  
riblemente 1 a 3, particularmente 1 o 2 heteroátomos iguales o diferen-  
tes. Heteroátomos son oxígeno, azufre o nitrógeno. Como ejemplos  
sean citados tienilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo,  
5 pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxdiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo,  
oxtriazolilo, tiatriazolilo, tetrazolilo, piridilo, piracínilo, pirimidínilo,  
tetrahidrofuránilo, dioxanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo,  
pironilo-2 y pironilo-4.

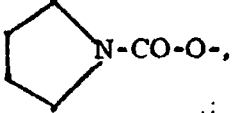
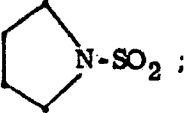
Los radicales alquilo, alquénilo,  
10 cicloalquilo, cicloalquénilo, cicloalcadiénilo, arilo y aralquilo  $R^1$  y  
 $R^2$  pueden llevar uno o varios, preferiblemente 1 a 3, particularmen-  
te 1 o 2 radicales  $R^3$  iguales o diferentes. Bien particularmente pre-  
feridos son los precitados radicales  $R^1$  y  $R^2$  insustituídos o que con-  
tienen un sustituyente.

15 Los radicales heterociclilo  $R^1$  y  
 $R^2$  pueden llevar uno o varios, preferiblemente 1 a 3, particularmen-  
te 1 o 2 radicales  $R^4$  iguales o diferentes. Bien particularmente prefe-  
ridos son los radicales heterociclilo  $R^1$  y  $R^2$  insustituídos o que con-  
tienen un sustituyente  $R^4$ .

20 En las siguientes explicaciones,  
el término "alquilo inferior" significa en todas partes, también en  
combinación con otros átomos o grupos (por ejemplo alcoxi inferior,  
HCON-(alquilo inferior), etc.), alquilo lineal o ramificado con preferi-  
blemente 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono. A título de  
25 ejemplo sean mencionados metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, iso- y

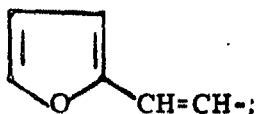
1 ter-butilo eventualmente sustituidos. "Alquilo inferior" puede estar  
sustituido por 1 a 5, particularmente 1 a 3 átomos de halógeno igua-  
les o diferentes, siendo los átomos de halógeno preferiblemente áto-  
mos de fluor, cloro y bromo, particularmente de fluor y de cloro. A  
5 título de ejemplo sean mencionados: trifluormetilo, cloro-di-fluorme-  
tilo, bromometilo, 2, 2, 2-tri-fluoretilo y pentafluoretilo.

R<sup>3</sup> significa de preferencia haló-  
geno, preferiblemente fluor, cloro, bromo y yodo, particularmente  
fluor, cloro y bromo; amino; monoalquil (inferior) amino, preferible-  
mente metilamino, etilamino, particularmente metilamino; dialquil  
10 (inferior) amino, preferiblemente dimetilamino, dietilamino, particu-  
larmente dimetilamino; pirrolidilo; piperidilo; HCO-NH-; alquilo (infe-  
rior)-CO-NH-, preferiblemente CH<sub>3</sub>-CO-NH-; H<sub>2</sub>CO-N(alquilo inferior)-,  
preferiblemente H-CO-N(CH<sub>3</sub>)-, H-CO-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); alquilo inferior-CO-N  
15 (alquilo inferior)-, preferiblemente CH<sub>3</sub>-CO-N(CH<sub>3</sub>)-; (alquilo inferior)<sub>2</sub>  
C=N-; alquilo (inferior)-SO<sub>2</sub>-NH-, preferiblemente CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-,  
C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-, particularmente CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-NH; alquilo (inferior)-SO<sub>2</sub>-N  
(alquilo inferior), preferiblemente CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-; HO-SO<sub>2</sub>-NH-;  
HO-SO<sub>2</sub>- N(alquilo inferior)-, preferiblemente HO-SO<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-,  
20 HO-SO<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-; amidino; (alquilo inferior)<sub>2</sub>-N-CH=N-, particularmen-  
te (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CH=N-;  guanido, nitro, azido,  
hidroxi, alquilo (inferior)-oxi-, preferiblemente CH<sub>3</sub>-O-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-O-,  
particularmente CH<sub>3</sub>O-; H-CO-O-; alquilo (inferior)-CO-O-, preferi-  
25 blemente CH<sub>3</sub>-CO-O, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CO-O, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-CO-O-; alquilo (inferior)-

- 1 O-CO-O-, preferiblemente CH<sub>3</sub>-O-CO-O-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-O-CO-O-,  
(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-O-CO-O-; H<sub>2</sub>N-CO-O-; alquilo (inferior)-NH-CO-O-, preferi-  
blemente CH<sub>3</sub>-NH-CO-O-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-NH-CO-O-; (alquilo inferior)<sub>2</sub>N-CO-O-,  
preferiblemente (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CO-O-, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N-CO-O-,  N-CO-O-,  
5 H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-O-; alquilo (inferior)-NH-SO<sub>2</sub>-O-, preferiblemente CH<sub>3</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-  
O-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-O-; (alquilo inferior)<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-O-, preferiblemente  
(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-O-, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-O-; HOOC-, H<sub>2</sub>N-CO-; (alquilo inferior)<sub>2</sub>  
N-CO-, particularmente (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CO- y (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N-CO-; OHC;  
10 HO-SO<sub>2</sub>-O-, HS-; alquilo (inferior)-S-, preferiblemente CH<sub>3</sub>-S-,  
CF<sub>3</sub>-S-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-S-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-S-; alquilo(inferior)-S-  
O  
preferiblemente CH<sub>3</sub>-S-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-S-;  
O O  
15 HO<sub>3</sub>S-; alquilo (inferior) SO<sub>2</sub>-, preferiblemente CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>,  
C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>-; el grupo H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-; alquilo (inferior)-NH-SO<sub>2</sub>, preferible-  
mente CH<sub>3</sub>NH-SO<sub>2</sub>-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-; (alquilo inferior)<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>, preferi-  
blemente (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>;  el grupo  
20 HO-SO<sub>2</sub>S; alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, par-  
ticularmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o  
ter-butilo, preferiblemente metilo; furilo-2 y fenilo o fenoxi.

En el caso de que el radical R<sup>4</sup>  
está situado en uno o varios átomos de carbono en los radicales hete-  
rociclilo R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> significa de preferencia alquilo inferior, prefe-  
25

1 riblemente metilo, etilo, isopropilo, particularmente metilo; cicloal-  
 quilo con 3 a 7, preferiblemente con 3 a 6 átomos de carbono, parti-  
 cularmente ciclopropilo; el grupo trifluormetilo; halógeno, preferible-  
 mente fluor, cloro, bromo; nitro; amino; alquil(inferior) amino, pre-  
 5 feriblemente  $\text{CH}_3\text{NH}-$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5-\text{NH}-$ ; dialquil(inferior)amino, preferible-  
 mente  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$ ,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-$ ; formilamino; acetilamino;  $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ ,  
 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ ;  $\text{CH}_3-\text{SO}_2-\text{NH}-$ ; hidroxil; metoxil, etoxil; metiltio, etil-  
 tio;  $\text{CH}_3\text{SO}_2-$ ;  $\text{CH}_3-\text{SO}-$ ; alquilo(inferior)- $\text{NH}-\text{SO}_2$ , preferiblemente  
 $\text{CH}_3\text{NH}-\text{SO}_2$ ; alquilo(inferior)-oxil- $\text{CH}_2-$ , particularmente  $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2$  y  
 10  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{CH}_2-$ ; heterociclicil-aldimino (definición de heterociclicilo como en  
 el caso de  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ ), particularmente furil-2-aldimino; alquenoil  
 (definición como en el caso de  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ ), particularmente alilo; y

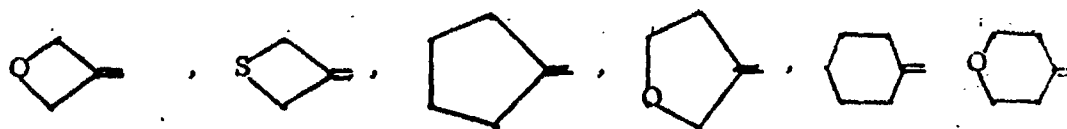
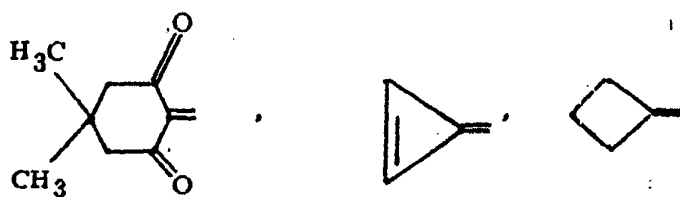
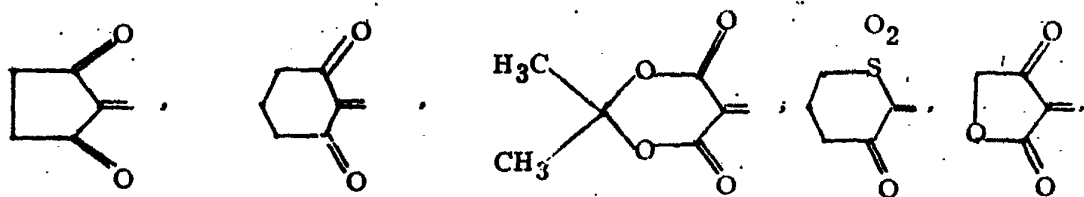


15 los grupos  $\text{HOOC}-$ ,  $\text{HO}_3\text{S}-$ ; alquilo(inferior)- $\text{NHSO}_2-$   
 particularmente  $\text{CH}_3-\text{NH}-\text{SO}_2-$ ; (alquilo inferior) $_2\text{NSO}_2-$ , particularmen-  
 te  $(\text{CH}_3)_2\text{NSO}_2-$ ;  $\text{HCO}-$ ; alquilo(inferior)- $\text{CO}-$ , preferiblemente  $\text{CH}_3-\text{CO}-$ ;  
 alquilo(inferior)- $\text{O}-\text{CO}-$ , preferiblemente  $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CO}-$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{CO}-$ ; y  
 $-\text{CN}$ ; alquilo (inferior)- $\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ , preferiblemente  $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$  o  
 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2$ ; [alquilo (inferior) O] $_2\text{CH}$ , preferiblemente  $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{CH}$ ;  
 20  $\text{HO}-$ alquilo inferior-, preferiblemente  $\text{HO}-\text{CH}_2-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}-$  y  
 $\text{CH}_3-\text{CH}$  ; tienilo, furilo oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo,  
 $\text{OH}$   
 pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxdiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo,  
 oxtiazolilo, tiatriazolilo, tetrazolilo, piridilo, piracinilo, pirimidinilo,  
 25 tetrahidrofuranoil, dioxanoil, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo,

1 preferiblemente furilo.

En el caso de que  $R^4$ , en un heterociclilo  $R^1$  y  $R^2$  conteniendo nitrógeno, está como sustituyente en uno o varios átomos de nitrógeno,  $R^4$  significa preferiblemente alquilo inferior, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, particularmente metilo y etilo; el grupo  $-C_2N$ ;  $-CHO$ ;  $-COO$ -alquil inferior, preferiblemente  $-COO-CH_3$ ,  $-COOC_2H_5$ ,  $-COOCH(CH_3)_2$ ;  $-COO-C(CH_3)_3$ ;  $-CO-NH_2$ ;  $-CO-NH$ -alquilo inferior, preferiblemente  $-CO-NH-CH_3$ ,  $-CO-NH-C_2H_5$ ,  $-CO-NH-CH(CH_3)_2$ ; y  $-CO$ -alquil inferior, preferiblemente  $-CO-CH_3$ ,  $-CO-C_2H_5$ ,  $-CO-CH(CH_3)_2$ .

Los anillos que pueden ser formados por  $R^1$  y  $R^2$  conjuntamente con el átomo de carbono al que están ligados, están saturados o insaturados. Anillos insaturados contienen preferiblemente 1 o 2 ligaduras dobles. Los anillos pueden contener uno o varios, preferiblemente 1 o 2 heteroátomos o heterogrupos, particularmente un heteroátomo o heterogrupo. Como heteroátomos sean mencionados oxígeno, azufre y/o nitrógeno. Como heterogrupos sean mencionados, a título de ejemplo el grupo  $SO_2$ , así como el grupo alquilo (inferior)-N, encontrándose en el caso de anillos de 6 miembros, preferiblemente un heteroátomo o un heterogrupo en la posición 4 (con relación al átomo de carbono al que están ligados los radicales  $R^1$  y  $R^2$ ). Como anillos particularmente preferidos sean citados:



Los anillos formados por  $R^1$  y  $R^2$

conjuntamente con el átomo de carbono al que están ligados, pueden contener uno o varios, preferiblemente 1 a 3, particularmente 1 o 2 sustituyentes  $R^5$  iguales o diferentes.  $R^5$  significa, de preferencia, halógeno, pre-

1 feriblemente fluor, cloro, bromo; hidroxil inferior, preferiblemente  
metoxi y etoxi; alquiltio inferior, preferiblemente metiltio, etiltio; amino;  
alquil(inferior) amino, preferiblemente  $\text{CH}_3\text{-NH-}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{-NH-}$ ; dialquil (in-  
ferior) amino, preferiblemente dimetilamino y dietilamino; los grupos  
5  $\text{-CN}$ ;  $\text{-COOH}$ ;  $\text{-COOCH}_3$ ,  $\text{-COOC}_2\text{H}_5$ ; y alquilo inferior lineal o ramifi-  
cado, preferiblemente metilo y etilo.

De particular preferencia, por lo  
menos uno de los radicales  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  es hidrógeno

10 De particular preferencia, Z re-  
presenta el grupo  $\begin{array}{l} \text{R}^1 \diagdown \\ \text{C}=\text{N}- \\ \text{R}^2 \diagup \end{array}$ .

Compuestos que contienen el ra-  
dical  $\begin{array}{l} \text{R}^1 \text{ R}^2 \\ | \\ \text{C}-\text{NH} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ , se forman si este radical ya está contenido en los

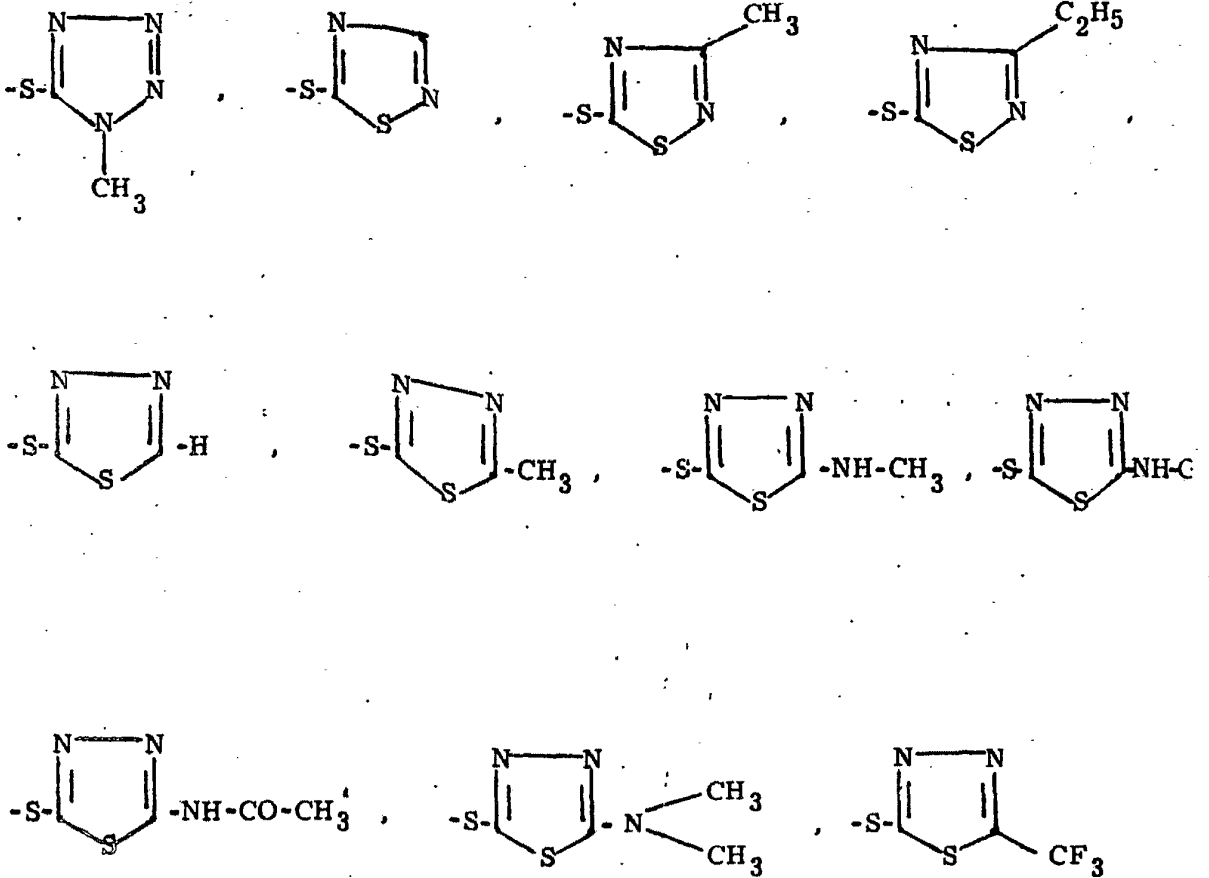
15 compuestos de la fórmula III, o pueden formarse si se trabaja en di-  
solventes acuosos.

El fenilo B puede llevar uno o va-  
rios, preferiblemente 1 a 3, particularmente 1 o 2 sustituyentes iguales  
o diferentes. Los sustituyentes pueden estar en la posición orto, meta  
y/o para. De preferencia, un sustituyente se encuentra en la posición  
20 para o meta. Como sustituyentes sean citados, a título de ejemplo, ha-  
lógeno, tal como fluor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente fluor,  
cloro y bromo; alquilo con 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, particularmen-  
te 1 o 2 átomos de carbono; ciano y metilsulfonilo. Como radicales fe-  
nilo sustituidos B, sean mencionados particularmente el radical hidro-  
25 xifenilo (preferiblemente p-hidroxifenilo), el radical metilfenilo (preferi-

1 blemente p-metilfenilo), el radical cianofenilo (preferiblemente m-  
y p-cianofenilo), el radical metilsulfonilo (preferiblemente p-metilsul-  
fonilfenilo) y el radical fluorfenilo (preferiblemente o-fluorfenilo y  
m-fluorfenilo).

5 En la definición de T, alquilo en  
alquilo-CO-O significa preferiblemente alquilo con 1 a 4, particular-  
mente 1 o 2 átomos de carbono. A título de ejemplo sean mencionados  
metilo y etilo, siendo particularmente preferido metilo.

10 El anillo heterocíclico Het en  
S-Het (definición de T) consta de 5 o 6 miembros de anillo y contiene  
1 a 4, preferiblemente 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes, sien-  
do heteroátomos átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno. De preferen-  
cia, el anillo heterocíclico está insaturado y, de particular preferencia,  
contiene dos ligaduras dobles. El anillo heterocíclico puede contener  
15 uno o varios, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, particularmente un  
sustituyente. Como sustituyentes, a título de ejemplo, sean citados:  
halógeno, tal como fluor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente cloro  
y bromo; amino, alquil (inferior) amino, dialquil(inferior) amino, al-  
quilo inferior, cicloalquilo (con 3 a 7, preferiblemente 5 o 6 átomos de  
20 carbono en la parte cicloalquilo), alquil (inferior) oxi (significado de  
"alquilo inferior", véase más arriba), trifluormetilo, fenilo, bencilo y  
acilamino con preferiblemente 2 a 5, particularmente 2 o 3 átomos  
de carbono. Como anillos -S-Het sean citados como particularmente  
preferidos:



El radical -S-fenilo, en la definición de T, puede llevar uno o varios, preferiblemente 1 a 3, particularmente 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes, siendo preferidos como sustituyentes aquellos arriba citados como posibles sustituyentes del radical -S-Het.

Son bien particularmente preferidos los compuestos según la invención, en los cuales  $\overset{*}{C}$  existe en la configuración D = R.

Todas las formas cristalinas y formas de hidrato de los compuestos según la invención de la fórmula I y

1 sus sales son igualmente eficaces con efecto antibacteriano.

El halógeno W representa fluor, cloro y bromo, preteriblemente bromo o cloro, particularmente cloro.

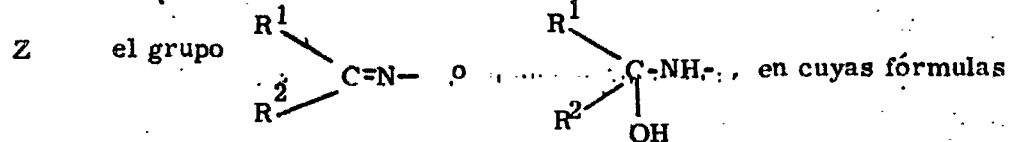
5 Bajo grupos nucleófugos de salida en la definición de W han de entenderse todos los grupos nucleófugos empleados usualmente en la química orgánica y sobre todo aquellos que están descritos en *Angewandte Chemie*, 81 (1969), página 543.

10 Sales atóxicas farmacéuticamente tolerables de los compuestos de la fórmula I, son sales de estos compuestos con bases inorgánicas y orgánicas en el grupo carboxilo ácido, respectivamente en los grupos carboxilo ácido y ácido sulfónico. Como bases pueden aplicarse para ésto todas las bases usualmente empleadas en la química farmacéutica, particularmente en la química de los antibióticos. Como bases inorgánicas sean mencionados, a título de ejemplo: hidroxidos  
15 alcalinos y alcalinotérreos, carbonatos alcalinos y alcalinotérreos y carbonatos de álcali e hidrógeno, tales como los hidróxidos de sodio y de potasio, los hidróxidos de calcio y de magnesio, los carbonatos de sodio y de potasio, el carbonato de calcio, los carbonatos de sodio e hidrógeno y de potasio e hidrógeno; hidróxido de aluminio e hidróxido de amonio. Como aminas  
20 orgánicas pueden aplicarse aminas alifáticas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas heterocíclicas. A título de ejemplo, sean mencionados: di- y trialquil(inferior) aminas, por ejemplo dietilamina, trietilamina, tri- $\beta$ -hidroxietilamina, procaina, dibencilamina, N,N-dibenciletilendiamina, N-bencil- $\beta$ -fenil-etilamina, N-metilmorfolina y N-etilmorfolina,  
25 1-efenamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dehidroabietiletildiamina,

1 N-alquil(inferior)piperidina. También los llamados aminoácidos básicos  
ventajosamente pueden encontrar aplicación como bases. Sales particular-  
mente preferidas son las sales sódicas.

5 Compuestos bien particularmente  
preferidos de la fórmula I son tales en los cuales la definición de los radi-  
cales es como sigue:

R representa hidrógeno y



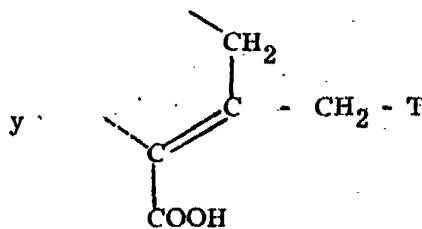
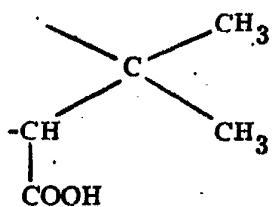
10 R<sup>1</sup> representa hidrógeno y

R<sup>2</sup> fenilo eventualmente sustituido por halógeno (particularmente  
fluor, cloro y bromo), por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono  
(particularmente metilo), por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono  
(particularmente metoxi), por nitro, por ciano, por alquilsulfonilo  
15 con 1 a 4 átomos de carbono (particularmente metilsulfonilo, o  
por CH<sub>3</sub>OOC-; o furilo o tienilo eventualmente sustituido por  
halógeno (particularmente cloro o bromo), por NO<sub>2</sub>, por alquilo o  
alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono o por CH<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>,  
preferiblemente en la posición 4 o 5, estando el anillo de furilo o  
de tienilo ligado preferiblemente en la posición 2 o 3; o piridilo  
20 (preferiblemente pirídilo-3); y

A representa -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y

B fenilo, hidroxifenilo (preferiblemente p-hidroxifenilo) o ciclohexa-  
dienilo (preferiblemente ciclohexa-1, 4-dien-1-ilo); e

25 Y representa los grupos



representando

T hidrógeno, -O-CO-CH<sub>3</sub>, hidroxilo; triazolilítio o tetrazolilítio eventualmente sustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o por CF<sub>3</sub>; y

\*  
C existe en la configuración D = R;

así como las sales sódicas de estos compuestos.

Los compuestos de la fórmula general II empleados como sustancias de partida, ya son conocidos o son obtenibles según métodos conocidos.

15 Todas las formas cristalinas, las formas de hidrato y las sales de los compuestos de la fórmula general II son apropiadas como materiales de partida para el procedimiento según la invención.

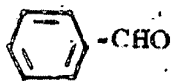
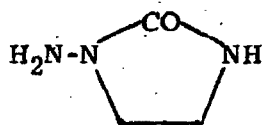
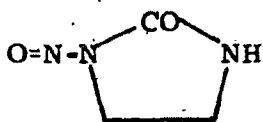
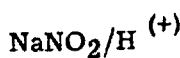
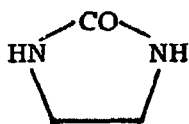
Como ejemplos sean mencionadas:

20  $\alpha$ -aminobencilpenicilina,  $\alpha$ -amino-p-hidroxibencilpenicilina,  $\alpha$ -amino-p-metilbencilpenicilina,  $\alpha$ -amino-p-clorobencilpenicilina, ácido 6-[2-amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)-acetamido]-penicilánico, ácido 7-( $\alpha$ -amino-fenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico, ácido 7-( $\alpha$ -amino-fenilacetamido)-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico.

25 Como sales de los compuestos de la

1 fórmula II pueden ser aplicadas preferiblemente sales con bases que se  
citan como apropiadas para la formación de sal con compuestos de la  
fórmula I. Particularmente preferidas son las sales sódicas.

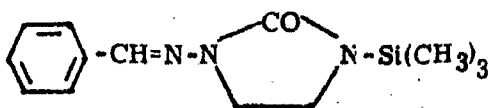
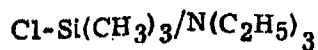
5 Los compuestos de la fórmula ge-  
neral III empleados como sustancias de partida, son obtenibles según me-  
todos conocidos. Pueden ser obtenidos por ejemplo por el siguiente ca-  
mino (compárese: también J.A.C.S. 78 (1956) 5349):



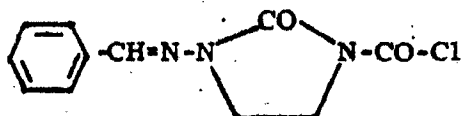
1



5



10



15

Como ejemplos de compuestos de

partida según el invento de la fórmula III, sean mencionadas:

20

1-clorocarbonil-2-oxo-3-benzalimino-imidazolidina,

1-azidocarbonil-2-oxo-3-benzalimino-imidazolidina,

1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-cloro)-benzalimino-imidazolidina,

1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-metoxi)-benzalimino-imidazolidina,

1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-nitro)-benzalimino-imidazolidina,

25

1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-ciano)-benzalimino-imidazolidina,

1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-metilsulfonil)-benzalimino-imidazolidina,

1 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(tiofen-2-aldimino)-imidazolidina,  
1-azidocarbonil-2-oxo-3-(tiofen-2-aldimino)-imidazolidina,  
1-clorocarbonil-2-oxo-3-(furan-2-aldimino)-imidazolidina,  
1-azidocarbonil-2-oxo-3-(furan-2-aldimino)-imidazolidina,

5 Aquellos compuestos de la fórmula general III, en los cuales W es azida, son obtenidos en forma usual, por ejemplo a partir de los correspondientes compuestos III en los cuales W es halógeno, por reacción con por ejemplo azidas de álcali.

10 Como diluyentes en el procedimiento según la invención entran en consideración agua, así como todos los disolventes orgánicos inertes, preferiblemente tales que son miscibles con agua. A éstos pertenecen, sobre todo, dialquilcetonas de bajo peso molecular, por ejemplo acetona, metiletilcetona; éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano y dioxano; nitrilos, por ejemplo  
15 acetonitrilo; dialquilformamidas de bajo peso molecular, por ejemplo dimetilformamidas; alcoholes alquílicos de bajo peso molecular, por ejemplo etanol e isopropanol, así como sulfóxido de dimetilo. Estos disolventes pueden ser empleados también en mezclas entre sí, así como en cualesquiera mezclas de uno o varios de estos disolventes con agua. Por  
20 consiguiente, el procedimiento según la invención puede ser realizado en presencia de (a) agua exclusivamente, (b) uno o varios disolventes orgánicos exclusivamente o (c) agua y uno o varios disolventes orgánicos. Si gracias a la presencia de agua es posible una medición del pH durante la reacción según el invento, se mantiene el pH de la mezcla de reacción, por  
25 adición de bases o por empleo de mezclas amortiguadoras, preferiblemente

entre 6,5 y 7,5. Sin embargo, el procedimiento según la intención puede ser realizado también muy bien dentro de otro margen de pH, por ejemplo, entre 4,5 y 9,0 o al pH de 2,0 a 4,5. Además es posible llevar a cabo la reacción en disolventes inmiscibles con agua, por ejemplo en hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo o cloruro de metileno, bajo adición de bases orgánicas, preferiblemente alquilaminas de bajo peso molecular, por ejemplo trietilamina, dietilamina, o bases cíclicas, por ejemplo N-etilpiperidina. Además puede realizarse la reacción en una mezcla de agua y de un disolvente inmiscible con agua, tales como por ejemplo éteres alquílicos de bajo peso molecular, tales como éter dietílico; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; sulfuro de carbono; isobutilmetilcetona; ésteres, tales como éster etílico de ácido acético; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, siendo conveniente agitar fuertemente y mantener el valor pH por adición de bases o por empleo de soluciones amortiguadoras usuales, por ejemplo fosfato, acetato o citrato tampón, entre 4,5 y 9,0 o por ejemplo entre 2,0 y 4,5. Pero se puede llevar a cabo la reacción también en agua solamente, en ausencia de disolventes orgánicos, en presencia de una base orgánica o inorgánica o bajo adición de sustancias amortiguadoras usuales.

Como agentes ligadores de ácidos pueden emplearse todos los ligadores de ácidos empleados usualmente en la química de antibióticos. A éstos pertenecen bases inorgánicas y bases orgánicas que, por ejemplo por impedimento estérico, son difícilmente acilables. Como ejemplos de bases inorgánicas sean mencionados los hidróxidos de sodio y de potasio. Como bases orgánicas entran en considera-

1 ción prácticamente todas las aminas de cadena abierta o cíclicas no  
acilables o difícilmente acilables y también bases heteroaromáticas.  
Como bases sean mencionadas, a título de ejemplo, aminas terciarias,  
preferiblemente alquilaminas de bajo peso molecular, por ejemplo tri-  
5 etilamina, y/o bases cíclicas, por ejemplo piridina, así como dicio-  
hexilamina como amina secundaria difícilmente acilable.

En el procedimiento según la in-  
vención, la adición de una base es tan solo necesaria, si durante la reac-  
ción se forman compuestos ácidos, por ejemplo en el caso de que W re-  
10 presenta halógeno o azida.

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

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

20 En la realización de los procedi-  
mientos según la invención, las proporciones de los componentes de reac-  
ción de las fórmulas II y III pueden variar dentro de límites amplios. Las  
sustancias de partida pueden hacerse reaccionar entre sí por ejemplo en  
cantidades equimoleculares. Sin embargo, es conveniente emplear uno de  
25 los dos componentes de reacción en exceso, a fin de facilitar la purifica-

1 ción o la producción en puro de la penicilina deseada y de aumentar el  
rendimiento.

A título de ejemplo, pueden apli-  
carse los componentes de reacción de la fórmula general II con un exce-  
5 so de 0, 1 a 0, 3 equivalentes molares y con ésto puede lograrse una me-  
nor descomposición de los componentes de reacción de la fórmula gene-  
ral III en una mezcla acuosa de disolventes. El exceso de los componen-  
tes de reacción de la fórmula general II puede ser removido facilmente,  
debido a la buena solubilidad en ácidos minerales acuosos, en la elabora-  
10 ción de la mezcla de reacción.

Por otra parte, pueden aplicarse  
también con ventaja los componentes de reacción de la fórmula general  
III con un exceso de por ejemplo 0, 1 a 1, 0 equivalentes molares. De esta  
manera, los componentes de reacción de la fórmula general II son mejor  
15 aprovechados y la descomposición de los componentes de reacción de la  
fórmula general III que se desarrolla como reacción secundaria en disol-  
ventes acuosos, es compensada. En vista de que los compuestos de la fór-  
mula general III agregados en exceso, en agua, se transforman rapidamen-  
te en heterociclos neutros conteniendo nitrógeno que pueden removerse  
20 facilmente, la pureza de los antibióticos es con ésto apenas afectada.

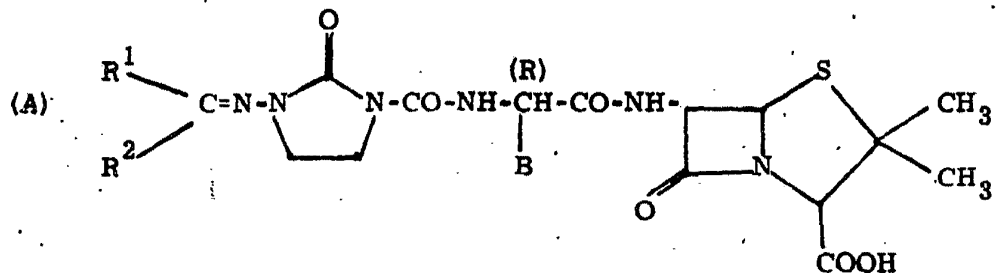
La cantidad de las bases eventual-  
mente empleadas queda determinada por ejemplo por el deseado manteni-  
miento de un determinado valor pH. Donde no se hace una medición del  
valor pH y su ajuste o donde la misma, debido a la ausencia de suficientes  
25 cantidades de agua en el diluyente, no es posible o no es razonable, se

1 agregan preferiblemente 2 equivalentes molares de base.

La elaboración de las mezclas de  
reacción para la preparación de los compuestos según la invención y de  
sus sales procede generalmente en la forma generalmente conocida para  
5 estos cuerpos. También el aislamiento y la purificación de los compues-  
tos según la invención, así como la liberación de los ácidos libres de las  
sales o la transformación de los ácidos libres en sales se realizan según  
métodos generalmente usuales de la química orgánica que son familiares  
a cualquier experto.

10 Los compuestos de la fórmula gene-  
ral I tienen, en forma de los ácidos libres tanto cristalinos, como amor-  
fos y tanto anhidros, como en diversas formas de hidrato, una eficacia  
antibacteriana igualmente buena. También los compuestos de la fórmula  
general I tienen, en forma de sus sales, por ejemplo sales sódicas, tanto  
15 cristalinas, como amorfas y tanto anhidras, como acuosas, por ejemplo  
como hidrato, una eficacia antibacteriana igualmente buena.

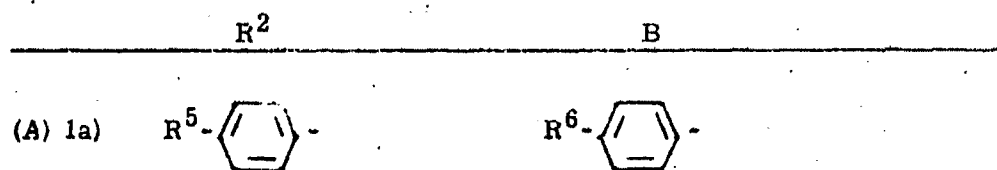
Como nuevas sustancias activas  
sean citadas (fórmulas IV y V):



(A) 1) R<sup>1</sup> representa hidrógeno

(IV)

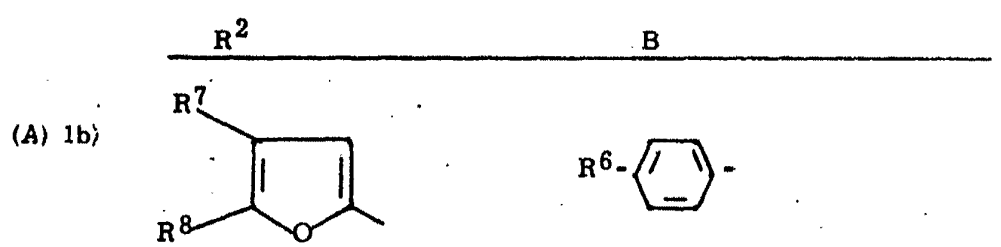
1




5

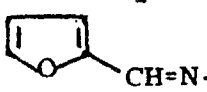

	$R^5$	$R^6$
	H	H
	4-Cl	4-HO-
	4-CH <sub>3</sub> O	H
	4-NO <sub>2</sub>	H
10	4-CN	H
	4-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	H
	4-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	4-HO-

15



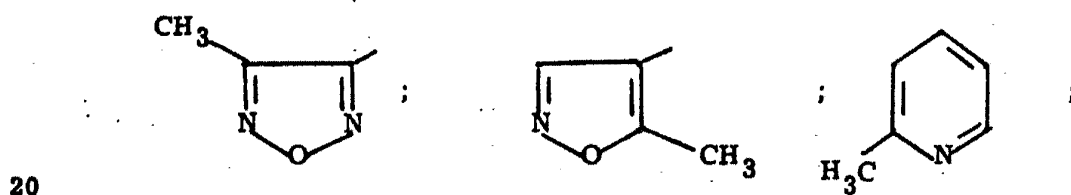
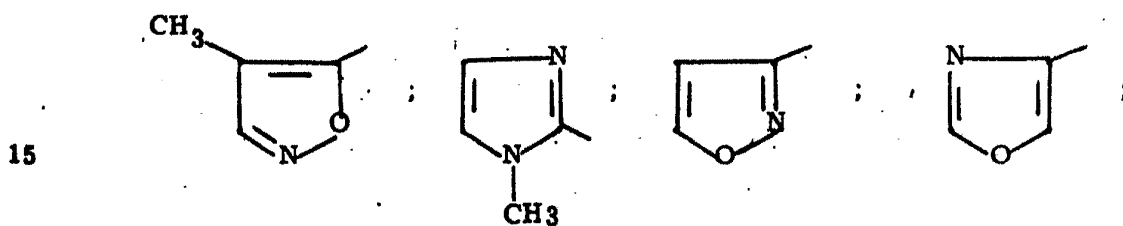
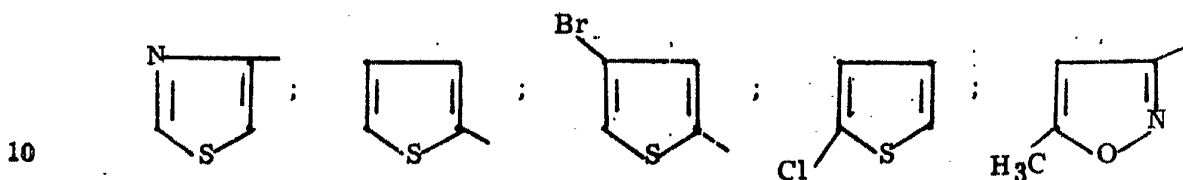
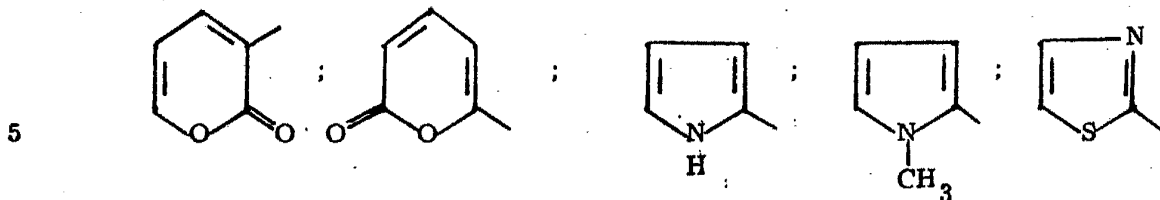
20


	$R^7$	$R^8$	$R^6$
	H	H	H
20	H	H	4-OH
	H	CH <sub>3</sub>	H
	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
	H		H
25	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub>	H

1	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>6</sup>
	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub>	H
	H	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub> CH	H
	H	CH <sub>3</sub> S	H
5	H	CH <sub>3</sub> O	H
	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H
	H	OHC-	H
	H	O <sub>2</sub> N	H
	H	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	H
10	H	CH <sub>3</sub> CO	H
	H	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	H
	H	CH <sub>3</sub> OCO	H
	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO	H
	H	F	H
15	H	Cl	H
	H	Br	H
	H	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH	H
	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
	H	HOCH <sub>2</sub>	H
20	H	CH <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub>	H
	H		H
	H		H

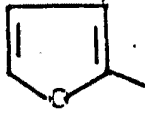
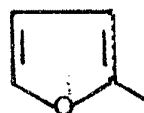
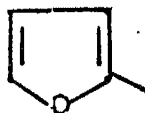
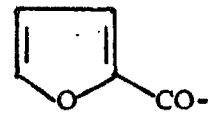
1 (A) 2)  $R^1$  representa hidrógeno; B representa fenilo

$R^2$  representa:



$CH_3$ ;  $C_2H_5$ ;  $1-C_3H_7$ ;  - ;  $CH_3-CH=CH-$ ;  $(CH_3)_2NCO-$  ;

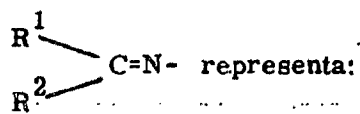
1 (A) 3) B representa fenilo

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	
	
CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Ciclohexilo	H
	H

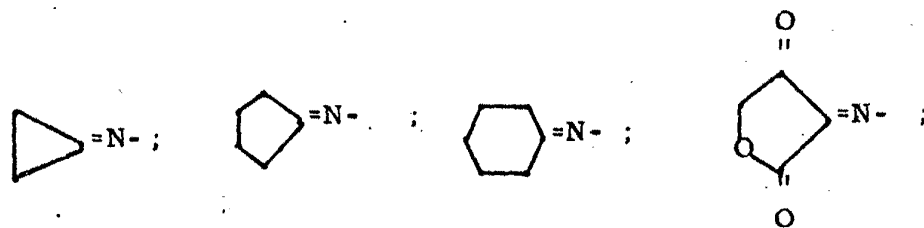
15 (A) 4) B representa ciclohexa-1,4-dien-1-ilo

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
H	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
H	4-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

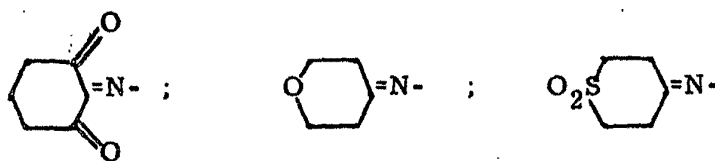
20 (A) 5) B representa fenilo y



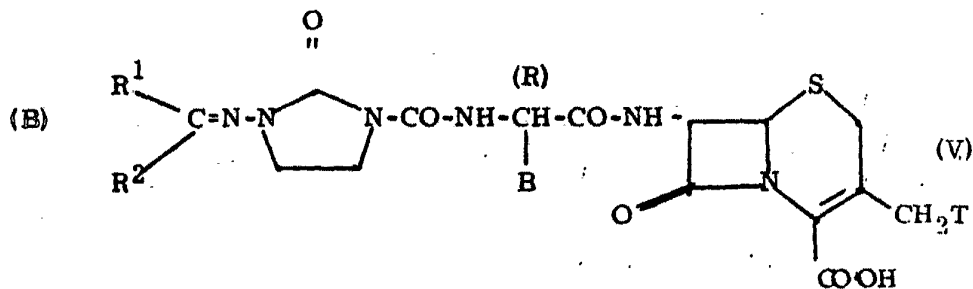
1



5

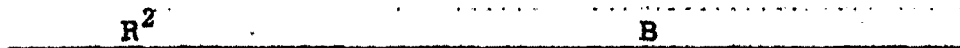


10



(B) 1) R<sup>1</sup> representa hidrogeno; T representa -O-COCH<sub>3</sub> ;

15



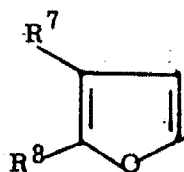
20

R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
H	H
4-Cl	4-HO-
4-CH <sub>3</sub> O	H
4-NO <sub>2</sub>	H
4-CN	H

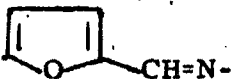

25

	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
1	4-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	H
	4-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	4-HO-

5 (B) 1b)



	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>6</sup>
10	H	H	H
	H	H	4-OH
	H	CH <sub>3</sub>	H
	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
	H	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
15	H		H
	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub>	H
	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub>	H
	H	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub> CH	H
	H	CH <sub>3</sub> S	H
20	H	CH <sub>3</sub> O	H
	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H
	H	OHC-	H
	H	O <sub>2</sub> N	H
	H	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	H
25	H	CH <sub>3</sub> CO	H

	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>6</sup>
1	H	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	H
	H	CH <sub>3</sub> OCO	H
	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO	H
5	H	F	H
	H	Cl	H
	H	Br	H
	H	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH	H
	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
10	H	HOCH <sub>2</sub>	H
	H	CH <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub>	H
	H		H
	H		H

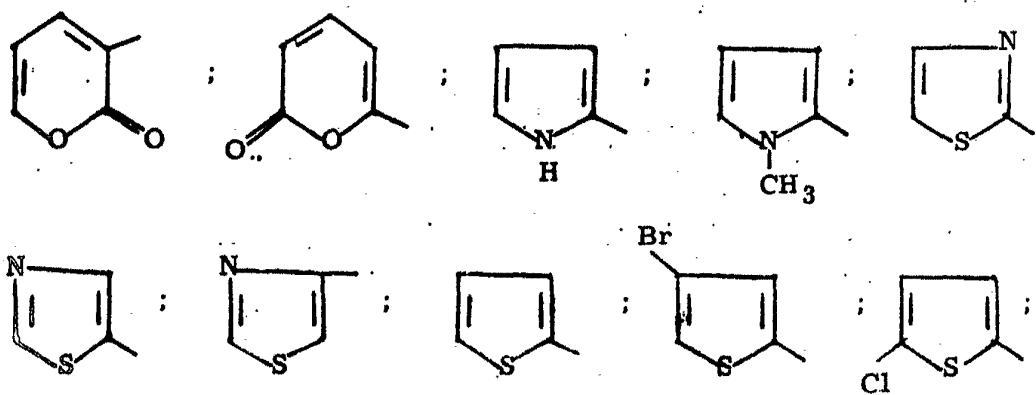
15

(B) 2) R<sup>1</sup> representa hidrógeno; B representa fenilo;

T representa -O-CO-CH<sub>3</sub> ;

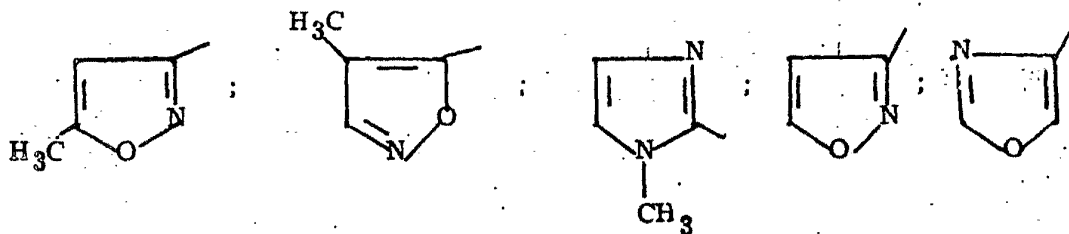
R<sup>2</sup> representa :

20

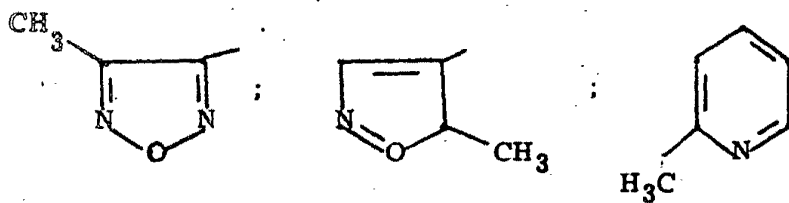


25

1



5



10

$\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_2\text{H}_5$ ;  $i\text{-C}_3\text{H}_7$ ; - ;  $\text{CH}_3\text{-CH=CH}$ ;  $(\text{CH}_3)_2\text{NCO-}$  ;

15

(B) 3) B representa fenilo; T representa  $-\text{O-CO-CH}_3$

$\text{R}^1$	$\text{R}^2$
$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$
$\text{CH}_3$	
$\text{CF}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$
Ciclohexilo	H
	H

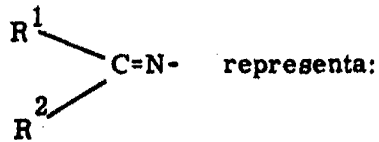
20

25

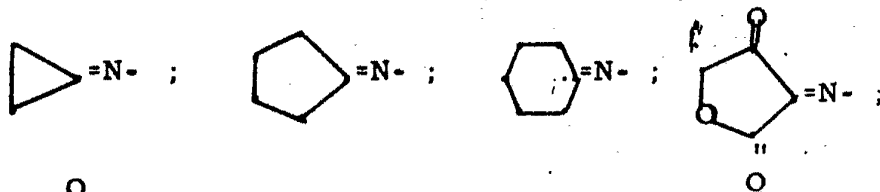
1 (B) 4) B representa ciclohexa-1,4-dien-1-ilo; T representa -O-COCH<sub>3</sub>

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
H	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
5 H	4-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

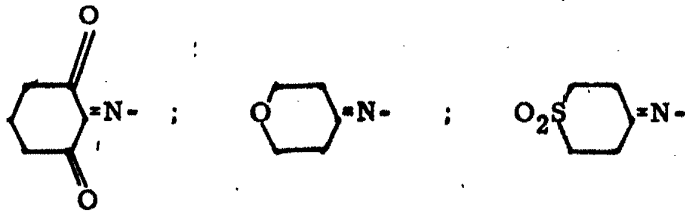
(B) 5) B representa fenilo; T representa -O-COCH<sub>3</sub>



10



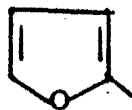
15



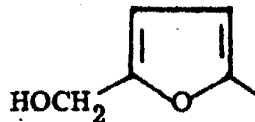
(B) 6) R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> B T

20

H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OH



H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OH



25

1

(B) 6)

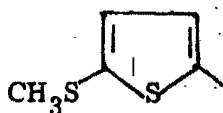
R<sup>1</sup>

R<sup>2</sup>

B

T

H

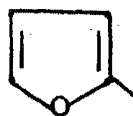


C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

OH

5

H



Ciclohexa-  
1,4-dien-1-  
ilo

H

10

(B) 7)

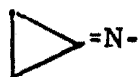
B representa fenilo

R<sup>1</sup>

C=N-

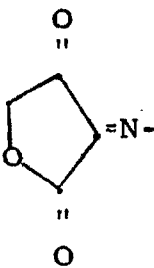
R<sup>2</sup>

T



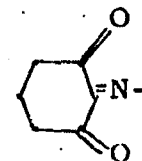
-OCOCH<sub>3</sub>

15



-OCOCH<sub>3</sub>

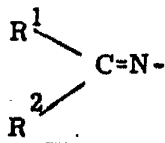
20



-OCOCH<sub>3</sub>

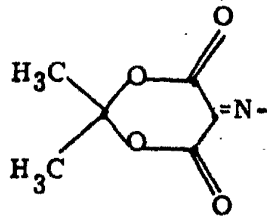
25

1



T

5



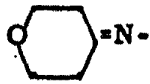
-OCOCH<sub>3</sub>

10



-OCOCH<sub>3</sub>

15



-OCOCH<sub>3</sub>

20

25

1

Las sustancias activas según el invento muestran, a una baja toxicidad, una eficacia antimicrobiana fuerte y amplia. Estas propiedades permiten su empleo como sustancias activas quimioterapéuticas en la medicina, así como

5 sustancias para la conservación de materiales inorgánicos y orgánicos, particularmente de materiales orgánicos de toda clase, por ejemplo polimeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera, de víveres y de agua.

5

10

Las sustancias activas según el invento son eficaces contra un espectro muy amplio de microorganismos. Mediante las mismas pueden combatirse bacterias gramnegativas y grampositivas y microorganismos similares a bacterias, así como pueden evitarse, mejorarse y/o curarse enfermedades provocadas por estos agentes patógenos:

15

Las sustancias activas según el invento son particularmente eficaces contra bacterias y microorganismos similares a bacterias. Por ésto son particularmente buenas para la profilaxis y quimioterapia de infecciones locales y sistemáticas en la medicina humana y veterinaria provocadas por estos agentes patógenos.

20

A título de ejemplo, pueden tratarse y/o evitarse enfermedades locales y/o sistemáticas provocadas por los siguientes agentes patógenos o por mezclas de los siguientes agentes patógenos:

25

Micrococcaceae, tales como estafilococos, por ejemplo Staphylococcus

- 1 aureus, Staph. epidermidis. Staph. aerogenes y Graffkya  
tetragena (Staph = Staphylococcus).
- Lactobacteriaceae, tales como estreptococos, por ejemplo  
Streptococcus pyogenes, estreptococos  $\alpha$ -respectivamente  $\beta$ -  
5 hemolizantes, no estreptococos  $\gamma$ -hemolizantes, Str. viridans,  
Str. faecalis (enterococos), Str. agalactiae, Str. lactis, Str.  
equi, Str. Anaerobis y Diplococcus pneumoniae (neumococos)  
(Str. = Streptococcus);
- Neisseriaceae, tales como neisserias, por ejemplo Neisseria  
10 gonorrhoeae (gonococos), N. meningitidis (meningococos), N.  
catarrhalis y N = flava (N=Neisseria);
- Corynebacteriaceae, tales como corinebacterias, por ejemplo,  
corynebacterium diphtheriae, C. Pyogenes, C. diphtheroides, C.  
agnes, C. Parvum, C. bovis, C. renale, C. ovis, C.  
15 murisepticum bacteria de Listeria, por ejemplo Listeria mono=  
cytogenes, bacterias de Erysipelothrix, por ejemplo Erysipelothrix  
insidiosa, bacterias de Kurthia, por ejemplo Kurthia zophia (C =  
Corynebacterium);
- Mycobacteriaceae, tales como agentes provocadores de microbac=  
20 teriosis, por ejemplo Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M.  
avium, las llamadas microbacterias atípicas de los grupos de Runyon  
I, II, III, y IV, M. leprae (M = Mycobacterium);
- Enterobacteriaceae, tales como bacterias Escherichiae del grupo  
colibacterias Escherichia, por ejemplo Escherichia coli, bacterias  
25 Enterobacter, por ejemplo E. aerogenes, E. Cloacae, bacterias

- 1 Klebsiella, por ejemplo *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *Erwinia*,  
por ejemplo *Erwinia spec.*, *Serratia*, por ejemplo *Serratia mar-*  
*cescens* (E = *Enterobacter*) *K. = Klebsiella*), bacterias Proteae del  
grupo Protens: Protens, por ejemplo *Protens vulgaris*, *Pr. morga-*  
5 *nii*, *Pr. rettgeri*, *Pr. mirabilis*, *Providencia*, por ejemplo *Provi-*  
*dencia sp.* (*Pr. = Priotens*), *Salmonelleae*; bacterias de salmonella,  
por ejemplo *Salmonella paratyphi A y B*, *S. typhi*, *S. enteritidis*, *S.*  
*cholerae*, *suis*, *S. typhimurium* (*S. = Salmonella*), bacterias de  
*Shigella*, por ejemplo *Shigella dysenteriae*, *Sh. ambigua*, *Sh. flexneri*,  
10 *Sh. boydii*, *Sh. sonnei* (*Sh. = Shigella*);  
*Pseudomonadaceae*, tales como bacterias de *Pseudomonas*, por ejem-  
plo *Pseudomonas aeruginosa*, *Ps. pseudomallei* (*Ps. = Pseudomonas*),  
bacterias de *Aeromonas*, por ejemplo. *Aeromonas liquefaciens*, *A.*  
*hydrophila* (*A. = Aeromonas*);  
15 *Spirillaceae*, tales como bacterias de *Vibrio*, por ejemplo *Vibrio*  
*cholerae*, *V. protens*. *V. fetus* (*V. = vibrio*), bacterias de *Spirillum*,  
por ejemplo, *Spirillum minus*;  
*Parvobacteriaceae* o *Brucellaceae*, tales como bacterias de *Pasteurella*,  
por ejemplo, *Pasteurella multocida*, *Past. pestis* (*Yersinia*), *Past.*  
20 *pseudotuberculosis*, *Past. tularensis* (*Past. = (Pasteurella)*), bacterias  
de *Brucella*, por ejemplo *Brucella abortus*, *Br. melitensis*, *Br. suis*  
(*Br. = Brucella*), bacterias de *Haemophilus*, por ejemplo *Haemophilus*  
*influenzae*, *H. ducreyi*, *H. suis*, *H. canis*, *H. aegyptiens* (*H. =*  
*Haemophilus*), bacterias de *Bordetella*, por ejemplo *Bordetella pertussis*  
25 *B. Bronchiseptica* (*B. = Bordetella*), bacterias de *Moraxella*, por ejemplo

- 1            *Moraxella lacunata*;
- Bacterioidaceae, tales como bacterias de Bacteroides, por ejemplo *Bacteroides fragilis*, *B. serpens* (B. = Bacteroides), bacterias fusiformes, por ejemplo *Fusobacterium fusiforme*, bacterias de
- 5            *Sphaerophorus*, por ejemplo, *Sphaerophorus necrophorus*, *Sph. necrotiens*, *Sph. Pyrogenes* (*Sph.* = *Sphaerophorus*);
- Bacillaceae, tales como formadores de esporas aerobias, por ejemplo *Bacillus anthracis* (*B. subtilis*, *B. cereus*) (*B.* = *Bacillus*), clostridios formadores de esporas aerobias, por ejemplo *Clostridium*
- 10           *perfringens*, *Cl. septicum*, *Cl. oedematis*, *Cl. histolyticum*, *Cl. tetani*, *Cl. Botulinum* (*Cl.* = *Clostridium*);
- Spirochaetaceae, tales como bacterias de *Borrelia*, por ejemplo *Borrelia recurrentia*, *B. vincentii* (*B.* = *Borrelia*), bacterias de *Treponema*, por ejemplo, *Treponema pallidum*, *Tr. pertinax*, *Tr.*
- 15           *carateum* (*Tr.* = *Treponema*), bacterias de *Leptospira*, *Leptospira interrogans*, por ejemplo *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. grippityphosa*, *L. pomona*, *L. mitis*, *L. bovis* (*L.* = *Leptospira*).

La enumeración precedente de agentes patógenos es tan solo a título de ejemplo y de ninguna manera ha de ser interpretada en forma limitativa.

20

Como enfermedades que pueden ser evitadas, mejoradas y/o curadas por las sustancias activas según el invento, a título de ejemplo, sean mencionadas:

Enfermedades de las vías respiratorias y de la faringe; otitis, faringitis, neumonía, peritonitis, pielonefritis,

25



1 ridas, pueden mencionarse pastillas, grageas, cápsulas, píldoras  
granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones  
pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos y sprays.

Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden contener la sustancia activa o las sustancias activas, además de los usuales vehículos, tales como (a) aditivos y diluyentes, por ejemplo almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico; (b) aglutinantes, por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatinas, polivinilpirrolidona; (c) agentes conservadores de humedad, por ejemplo glicerina; (d) agentes facilitadores de disgregación, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio y bicarbonato de sodio, (e) agentes retardores de disolución por ejemplo parafina, (f) agentes aceleradores de resorción, por ejemplo compuestos cuaternarios de amonio; (g) humectantes, por ejemplo alcohol cetílico, monoestearato de glicerina; (h) agentes de adsorción, por ejemplo caolin y bentonita, e (i) lubricantes, por ejemplo talco, estearato de calcio o de magnesio, y polietilenglicoles o mezclas de las sustancias citadas bajo (a) hasta (i).

Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, y granulados pueden estar provistos de revestimientos o envolturas usuales conteniendo eventualmente agentes opalizantes, y también pueden estar compuestos de tal modo que ceden la sustancia activa o las sustancias activas tan solo o preferiblemente en una determinada parte del tracto intestinal, eventualmente en forma retardada, en lo que pueden emplearse como masas de incrustación, por ejemplo, sustancias

1           polímeras y ceras.

La sustancia activa o las sustancias activas pueden presentarse, eventualmente con uno o varios de los precitados vehículos, también en forma microencapsulada.

5           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  $C_{14}$  con ácido graso de  $C_{16}$ ) o mezclas de estas sustancias.

10           Los 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, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estas sustancias.

15           Los polvos y 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 sprays pueden contener adicionalmente los usuales agentes impelentes, por ejemplo, hidrocarburos clorados-fluorados.

20           Las soluciones y emulsiones pueden contener, además de la sustancia activa, o de las sustancias activas, los usuales vehículos, tales como disolventes, agentes solubilizantes

25

1 y emulsivos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, alcohol isopro-  
pílico, carbonato etílico, acetato etílico, alcohol bencílico, benzoa-  
to bencílico, propilenglicol, 1, 3-butilenglicol, dimetilformamida,  
5 aceites, particularmente aceite de semillas de algodón, aceite de  
maní, aceite de gérmenes de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino,  
y aceite de sésamo, glicerina, formal de glicerina, alcohol tetrahidro-  
furfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos del sorbitan  
o mezclas de estas sustancias.

Las sustancias activas y las preparacio-  
10 nes farmacéuticas pueden ser aplicadas local, oral, parenteral, intra-  
peritoneal y /o rectalmente, de preferencia oral o parenteralmente,  
por ejemplo intravenosa o intramuscularmente.

Por lo general, tanto en la medicina huma-  
na, como también en la medicina veterinaria, se ha comprobado ser  
15 ventajoso administrar la sustancia activa o las sustancias activas  
en cantidades totales de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamen-  
te 1000 mg de preferencia, en cantidades de 20 a 200 mg/kg del peso  
del cuerpo por día, eventualmente en forma de varias administracio-  
nes individuales, a fin de lograr los resultados deseados. Una dosis  
20 individualmente administrada contiene la sustancia activa o las subs-  
tancias activas según el invento, de preferencia, en cantidades de apro-  
ximadamente 1 mg hasta alrededor de 250 mg, particularmente de 10  
a 100 mg/kg del peso del cuerpo. Sin embargo, puede ser necesario  
que uno se aparte de las dosificaciones indicadas, y es decir, en de-  
25 pendencia de la clase y del peso de cuerpo del objeto a tratar, de la

1 clase y de la gravedad de la enfermedad, del tipo de la preparación  
y de la aplicación del medicamento, así como del espacio de tiempo  
o del intervalo dentro del cual se hace la administración. Así en  
algunos casos puede ser suficiente administrar menos que la canti-  
5 dad de substancia activa arriba indicada, mientras que en otros ca-  
sos es necesario sobrepasar la cantidad de substancia activa arriba  
indicada. La determinación de la dosificación óptima necesaria en  
cada caso y el modo de aplicación de las substancias activas pueden  
ser hechas fácilmente por cualquier experto en base a sus conoci-  
10 mientos profesionales.

En el caso del empleo como aditivos a  
forrajes, los nuevos compuestos pueden ser dados en las concentra-  
ciones y preparaciones usuales conjuntamente con el forraje o pre-  
paraciones de forraje o con el agua potable. De esta manera, una in-  
15 fección por bacterias gramnegativas o grampositivas puede ser evitada,  
mejorada y/o curada y también pueden ser logradas una estimulación  
del crecimiento y un mejoramiento del aprovechamiento del forraje.

Las nuevas penicilinas y cefalosporinas  
se distinguen por fuertes efectos antibacterianos que fueron ensayados  
20 in vivo e in vitro, y una resorbilidad oral.

Las penicilinas y cefalosporinas según el  
invento, al objeto de la ampliación del espectro de acción y a fin de  
lograr un aumento del efecto especialmente en el caso de bacterias  
formadoras de  $\beta$ -lactamasa, pueden ser combinadas con otras subs-  
25 tancias activas antimicrobianas, por ejemplo con penicilinas que son

1 particularmente resistentes a penicilinas. Una combinación de  
esta índole sería por ejemplo aquella con oxacilina o dicloxacilina.

Al objeto de la ampliación del espectro de  
acción y a fin de lograr un aumento del efecto, las penicilinas y cefa-  
5 losporinas según el invento, pueden ser combinadas también con anti-  
bióticos de aminoglucósido, tales como por ejemplo "Pentamicin",  
"Kanamycin", "Amikacin" o "T obramicin".

La eficacia de los antibióticos de  $\beta$ -lac-  
tama según la invención puede ser demostrada, a título de ejemplo,  
10 por los siguientes ensayos in vitro en in vivo:

1. Ensayos in vitro

Los ejemplos 1. 3. , 2. 3. y 2. 4. que pue-  
den ser considerados representantes típicos de los compuestos según  
la invención, fueron diluidos con el caldo de cultivo de Müller-Hinton  
15 bajo adición de 0,1% de glucosa hasta un contenido de 100  $\mu$ g/ml. En  
la solución de cultivo se encontraban cada vez  $1 \times 10^5$  a  $2 \times 10^5$  bacte-  
rias por mililitro. Los tubitos con esta preparación fueron incubados  
cada uno durante 24 horas y subsiguientemente fué determinado el gra-  
do de enturbiamiento. La ausencia de enturbiamiento indica efecto.

20 A la dosificación de 100  $\mu$ g/ml, los siguientes cultivos de bacterias  
eran exentos de enturbiamiento (sp. = species):

*Klebsiella pneumoniae*; *Enterobacter aerogenes* spp; *Providencia*;

*Serratia marcescens*; *E. coli* BE; *Salmonella* sp.; *Shigella* sp.;

*Proteus*, indolnegativo = indolpositivo; *Pasteurella pseudotuberculosis*;

25 *Brucella* sp.; *Haemophilus influenzae*; *Bordetella bronchiseptica*;

- 1 Staphylococcus aureus 133; Neisseria catarrhalis sp. ;  
Diplococcus pneumoniae sp. ; Streptococcus pyogenes W. ;  
Enterococcus sp. ; Lactobacillus sp. ; Corynebacterium  
diphtheriae gravis; Corynebacterium pyogenes M; Clostridium  
5 tetani; Pseudomonas aeruginosa sp.

2. Ensayos in vivo.

De la siguiente Tabla surge el efecto de uno de los compuestos según la invención contra una serie de bacterias en ensayos con ratones blancos. Los ratones blancos de la raza CF<sub>1</sub> fueron infectados intraperitonealmente con la clase de bacterias cada vez indicada.

T A B L A 1

Ensayos con ratones blancos.

15 Determinación de la ED<sub>100</sub> al cabo de 24 horas

Germen	Dosis en mg del antibiótico de $\beta$ -lactama de los Ejemplos 1. 3, 2. 3, 2. 4 por kg del peso de cuerpo (subcutánea)
--------	---

20 Escherichia coli C 165	2 x 150
Klebsiella 63	2 x 150

Terapia : 2 veces: a los 30 y 90 minutos de la infección.

La ED<sub>100</sub> es la dosis, con la cual el 100% de los animales infectados sobrevive al cabo de 24 horas.

25

El procedimiento de acuerdo con la inven-

1 ción sea explicados por los siguientes ejemplos:

La  $\alpha$ -aminobencilpenicilina empleada en los siguientes ejemplos contenía aproximadamente 14% de agua, sin embargo, asimismo puede emplearse también  $\alpha$ -aminobencilpenicilina anhidra [compárese: Patente norte-americana No. 3.144.445].

5 La  $\alpha$ -amino-p-hidroxibencilpenicilina empleada en los ejemplos contenía aproximadamente 13% de agua, pero asimismo puede emplearse también  $\alpha$ -amino-p-hidroxibencilpenicilina anhidra.

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

15 El ácido 7-( $\alpha$ -amino-fenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico empleado en los ejemplos, contenía aproximadamente 5% de agua, pero asimismo puede emplearse también ácido 7-( $\alpha$ -amino-fenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico anhidro.

20 El ácido 7-( $\alpha$ -amino-fenilacetamido)-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico empleado en los ejemplos contenía 8% de agua, pero asimismo puede emplearse también ácido 7-( $\alpha$ -amino-fenilacetamido)-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico.

25 El contenido de agua de los compuestos de partida es sin importancia para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención.

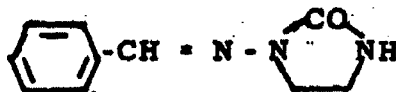


1	vol	=	volumen
	p. en peso	=	partes en peso
	p. en vol	=	partes en volumen
	hs	=	horas
5	h	=	hora
	abs	=	absoluto
	THF	=	tetrahidrofurano
	DMF	=	dimetilformamida
	éter	=	éter dietílico
10	éster acético	=	éster etílico de ácido acético
	temperatura		
	ambiente	=	aprox. 20°C.
	P. desc.	=	punto de descomposición.

15 La indicación de rendimiento en % significan rendimientos en % de la teoría.

Ejemplo 1.

1.1



20

Se disuelven 31,5 p. en peso de 2-oxoimidazolidina en 1000 p. en vol. de ácido sulfúrico 2-normal, se enfría la solución hasta 3 a 6°C, dentro de 13 minutos bajo agitación y refrigeración ulterior se instila la solución de 25,25 p. en peso de nitrito de sodio en 50 p en vol de agua, entonces se agita todavía durante 90 minutos en el baño de hielo y luego se introducen 55 p en peso

25

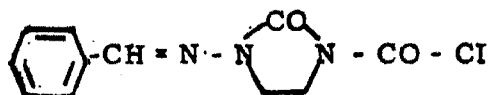
1 de polvo de zinc purificado dentro de una hora. Se agita todavía 30  
minutos bajo refrigeración y entonces durante una hora a la tempe-  
ratura ambiente. El zinc no reaccionado es entonces separado por  
filtración a succión, es lavado con un poco de agua; a los filtrados  
5 reunidos se agregan 35 p. en peso de benzaldehído y se los agitan  
fuertemente durante media hora. Entonces se recoge por succión  
la 1-benzalimino-2-oxo-imidazolidina y, después del secamiento  
(49,2 p. en peso, P. f. = 194-200°C). se la recrystaliza en etanol.  
Rendimiento : 41,4 p. en peso. P. f. = 202°C.

10 Espectro IR : 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C = O).

calculado : C 63,5            H 5,9            N 22,2

encontrado: C 64,1            H 5,7            N 22,7

1. 2.



15

Se calienta hasta la ebullición la mezcla

de 11,7 p en peso de 1-benzalimino-2-oxo-imidazolidina (véase 1. 1)

de 120 p en vol de benceno y de 13,8 p. en vol de trietilamina y en-

tonces bajo agitación en el transcurso de una hora se instila la solu-

ción de 10 p. en peso de trimetilclorosilano en 50 p en vol de benceno.

20

Entonces se mantiene en ebullición todavía durante 5 horas y media,

se recoge por succión en caliente el hidrocioruro de trietilamonio pre-

cipitado y se lo lava con benceno caliente. A los filtrados reunidos

enfriados se agrega la solución de 6,2 p. en peso de fosgeno en 30 p.

en vol de benceno. Bien encerrada se deja la mezcla en reposo duran-

25

te la noche a la temperatura ambiente. Mediante una corriente de aire

1 seco se remueve en su mayor parte el fosgeno presente en exceso.  
Se recoge por succión la 1-clorocarbonil-2-oxo-3-benzaliminoimidazolidina y se la seca.

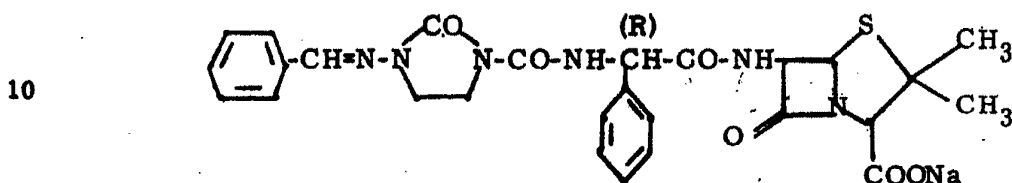
Rendimiento : 8,9 p. en peso P. f= 250-252°C des.

5 Espectro IR: 1800  $\text{cm}^{-1}$  (-CO-Cl)

calculado : C 52,5 H 4,0 Cl 14,1 N 16,7

encontrado: C 51,8 H 5,6 Cl 14,6 N 16,8

1. 3.



Se suspenden 14 p. en peso de ampicilina

en 140 p. en vol de tetrahydrofurano acuoso al 80%; mediante la cantidad justamente necesaria de trietilamina se pone la ampicilina en  
15 solución (pH entonces = 8,0); bajo agitación se introducen lentamente 7,8 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-benzaliminoimidazolidina (véase 1. 2) y en esto por adición correspondiente de trietilamina se mantiene el pH a 7,0-7,5. Subsiguientemente se agita durante el  
20 tiempo en que, para el mantenimiento del margen de pH indicado, ha de agregarse todavía trietilamina (aproximadamente 1 a 2 hs. Se diluye en 200 p. en vol de agua, se ajusta el pH a 6,5, se elimina el tetrahydrofurano ampliamente por evaporación en vacío, se lava la solución acuosa que queda, una vez en el embudo separador con éter, entonces se la recubre con éster acético y se la acidifica con HCl diluido  
25 bajo agitación hasta el pH de 2. Entonces se separa la fase or-

1 gánica, se la lava con una solución concentrada en NaCl, se la se-  
 ca con MgSO<sub>4</sub> y, después de la dilución con igual volumen de éter  
 se la mezcla con una solución de 2-etilhexanoato de sodio aproxi-  
 madamente 1-molar en éter conteniendo metanol hasta el cesar de  
 5 una precipitación. Se recoge por succión el 6 {D-α- [(2-oxo-3-  
 benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido }  
 penicilinato de sodio, se lo lava con éter y entonces con una mezcla  
 de éter y metanol (5 a 10%) e isopropanol y se la seca.  
 Rendimiento : 6,2 p. en peso, contenido de β-lactama: 91%.

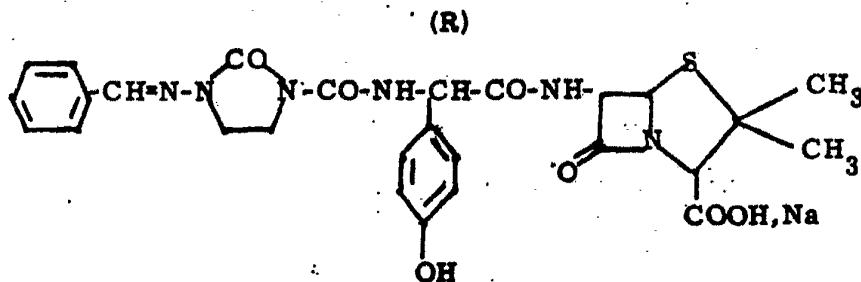
10 Según el espectro de RMN, la substan-  
 cia contiene todavía 2,5 moles de H<sub>2</sub>O, 0,1 mol de isopropanol y  
 0,04 moles de 2-etilhexanoato de sodio. Esto se tuvo en cuenta en  
 los valores calculados de análisis.

calculado : C 51,5 H 5,3 N 13,0 S 5,0  
 15 encontrado : C 50,9 H 5,2 N 12,9 S 5,1

Señales RMN a τ = 2,1 - 2,8 (11 H), 4,3-4,65 (3 H), 5,8 (1 H),  
 (en CD<sub>3</sub>OD) 6,1 - 6,35 (4 H), y 8,3-8,6 ppm (6 H),

Espectro IR (zona de carbonilo): 1770, 1730, 1665, 1610 y 1540 cm<sup>-1</sup>;  
 (en aceite de parafina)

20 1.4.



25

1 Esta penicilina es preparada, en la forma descrita bajo 1.3, a partir de hidrato de amoxicilina (6,0 p. en peso) y de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-benzalimino-imidazolidina (3,6 p. en peso) (véase 1.2.). Al acidificarse la solución acuosa de reacción con ácido clorhídrico diluido (aprox. 20% en peso) hasta el pH de 1,5, una parte del ácido penicilínico librado no es absorbida por el éster acético. Esta parte es recogida por succión, lavada con agua y deshidratada (Rendimiento: 5,2 p. en peso). De la fase de éster acético puede precipitarse entonces todavía la sal sódica de penicilina con 2-etil-hexanoato de sodio (Rendimiento: 1,4 p. en peso).

10 Acido 6-D- $\alpha$ -(2-oxo-3-benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino-4-hidroxifenilacetamino}-penicilánico.

Rendimiento: 5,2 p. en peso.

Contenido de  $\beta$ -lactama (yodometricamente) : 81%

15 (del espectro RMN) : 89%

Según el espectro RMN, la sustancia contiene 3,4 moles de H<sub>2</sub>O y 0,5 moles de éter por mol de sustancia. Si esto se tiene en cuenta en los valores calculados de análisis, se encuentra:

20 calculado : C 51,2 H 5,9 N 12,4 S 4,7

encontrado: C 50,7 H 5,5 N 12,8 S 4,8

Señales RMN a  $\tau$  = 2,2-3,3 (10 H); 4,3-4,65 (3H); 5,7 (1H);

en(CD<sub>3</sub>OD) 6,15-6,4 (4 H); y 8,35-8,6 ppm (6 H)

Espectro IR (zona de carbonilo) : 1780, 1740 (espada)

(en aceite de parafina) 1725, 1645, 1520 cm<sup>-1</sup>

25 8-D- $\alpha$ -(2-oxo-3-benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino-4-hidroxifenilacetamido}-penicilinato de sodio

Rendimiento :1,4 p. en peso,

Contenido de  $\beta$ -lactama (yodométricamente) 96%  
(del espectro RMN) 87%

Según el espectro RMN, la sustancia contiene 2,5 moles de  $H_2O$  y 0,25 moles de 2-etilhexanoato de sodio por mol de sustancia (además una impureza desconocida proveniente del amoxil empleado, en una cantidad desconocida). Teniéndose en cuenta los aditamentos identificados en los valores calculados de análisis, resulta:

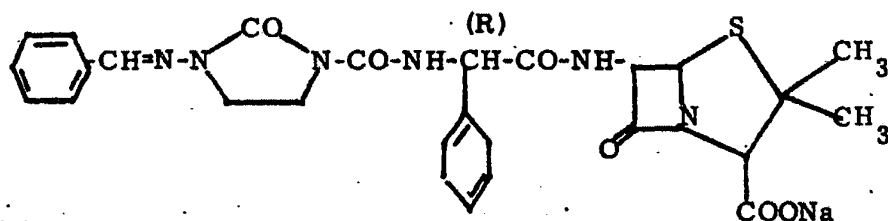
calculado : C 50,6 H 5,6 N 12,2 S 4,6

encontrado: C 51,2 H 6,0 N 11,7 S 4,5

Señales RMN a  $\tau$  = 2,1-3,3 (10H); 4,4-4,7 (3 H); 5,8 (1 H);  
(en  $CD_3OD$ ) 6,1-6,4 (4 H); y 8,3-8,6 ppm (6 H).

Espectro IR (zona de carbonilo): 1770, 1735, 1670, 1600 y  
(en aceite de parafina) 1560-1520  $cm^{-1}$

i. 5.



Esta penicilina es preparada en la forma

descrita bajo 1. 3. , a partir de 1,5 p. en peso de epicilina y de 1,1 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-benzalmino-imidazolidina.

Rendimiento: 1,7 p. en peso de 6- {D- $\alpha$ - [2-oxo-2-benzalmino-imidazol-1-il)-carbonilamino] -ciclohex-1,4-diénil (1)- acetamido }  
penicilinato de sodio con un contenido de  $\beta$ -lactama  $\geq 80\%$

1 métricamente) de 80% (deducido del espectro RMN: 91%).

Según el espectro RMN, la sustan-  
cia contiene 2,5 moles de H<sub>2</sub>O y 0,072 moles de 2-etilhexaato  
de sodio. Esto se tuvo en cuenta en los siguientes valores de aná-  
5 lisis:

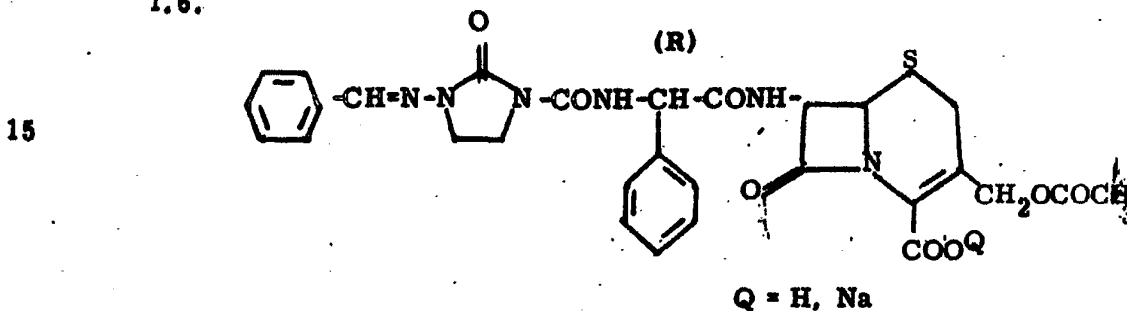
calculado : C 51,2 H 5,4 N 13,0 S 4,9

encontrado : C 50,9 H 5,7 N 13,6 S 4,6

Señales RMN a  $\tau$  = 2,0-2,65 (5 H); 4,0 (1 H); 4,25 (2 H);  
4,44 (2 H); 4,95 (1 H); 5,75 (1 H); 6,0-6,3  
10 (4 H); 7,1-7,4 (4 H) y 8,25-8,5 ppm (6 H).

Espectro IR (zona de carbonilo): 1765, 1730, 1660, 1600 y 1530 cm<sup>-1</sup>  
(en aceite de parafina)

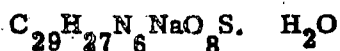
1.6.



Se suspenden 2,25 p. en peso de dihidrato de  
de cefaloglicina en 50 ml de THF acuoso al 80% y se hacen reaccio-  
20 nar, como en el Ejemplo 1,3., con 12,6 p. en peso de 1-clorocarbo-  
nil-2-oxo-3-benzalimino-imidazolidina y se elabora la mezcla de  
reacción. Al acidificarse con ácido clorhídrico diluido (por ejemplo  
con HCl 2-normal), se precipita ácido 7- $\left\{D-\alpha-L(2-oxo-3-benzali-$   
25  $\text{mino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino/-fenilacetamido}\right\}$ -3-acetoxi-

1 metil-cef-3-em-4-carboxílico (1,9 p. en peso, correspondientes a  
61,4%). Se lo disuelve en 5 p. en vol de dimetilacetamida, se mez-  
cla la solución con 3 p. en vol de una solución metanólica de 2-etil-  
hexanoato de sodio 1-molar y se agrega la mezcla bajo agitación a  
5 30 p. en vol de una mezcla de éter/metanol (10:1), precipitándose  
1,7 p. en peso de 7 { D- $\alpha$ -[(2-oxo-3-benzaliminoimidazolidin-1-il)  
carbonilamino]-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-em-4-carboxilato  
de sodio del P. desc. = 180-185°C.

Se elabora la fase de éster acético como  
10 en el Ejemplo 1.3., obteniéndose otras 0,9 p. en vol (correspondien-  
tes a 28,0%) de la sal sódica.



calculado : C 52,72 H, 4,42 N 12,71 S 4,85

encontrado: C 52,5 H, 4,9 N 12,2 S 4,6

15 Espectro IR (KBr): 1760, 1725, 1670, 1605, 1520  $cm^{-1}$

Espectro RMN : 7,75 y 7,40 (m, 11 H), 5,75 (d, 1H) 5,57 (s, 1 H)

(en  $CD_3OD/D_2O$ ): 5,00 (d, 1 H) 4,87 (superpuesta por la señal de los

protones intercambiables), 3,82 (m, 4 H), 2,08 (s, 3H)

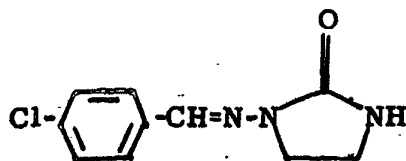
Las señales de los protones C-2 están super-  
20 puestas por la máxima del disolvente  $CD_3OD$ .

El contenido de  $\beta$ -lactama esta entre 80 y

85%.

### Ejemplo 2

2.1.



5

15, 8 p. en peso de 2-oxo-imida-  
zolidina, 12, 6 p. en peso de nitrito de sodio y 27, 5 p. en peso de  
polvo de zinc son trabajadas, como en el Ejemplo 1. 1. y son agita-  
das durante la noche con 23, 2 p. en peso de 4-clorobenzaldehido.

Dan 20, 5 p. en peso de 1-(4-cloro)-  
benzalimino-2-oxo-imidazolidina del P. f. = 233-235°C.



calculado : C 53, 7 H, 4, 51 N 18, 79 Cl 15, 85

encontrado : C 53, 9 H 4, 5 N 18, 7 Cl 16, 0

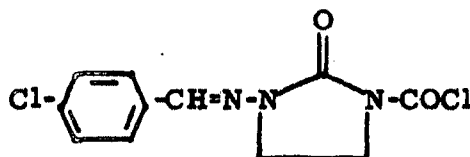
Espectro IR (KBr) : 3250, 3130, 1735, 1705, 1595  $cm^{-1}$

Espectro RMN ( $d_6$ -DMSO) : 7, 46 y 7, 45 (AB, 4 H), 7, 60 (s. 1H)

7, 15 (s. amplia, 1 H), m, centrada a

3, 6 (4 H)

2. 2.



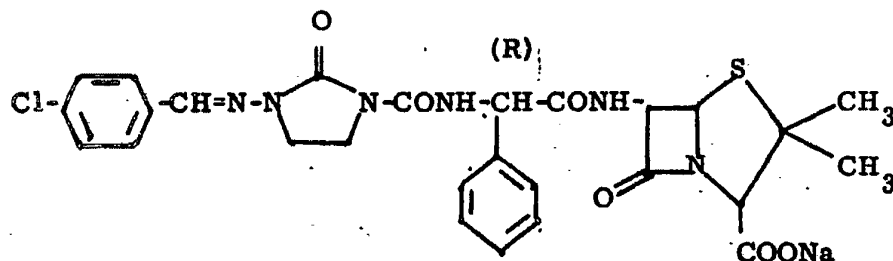
20

En una solución en ebullición de 21, 4 p.  
en peso de 1-(4-cloro)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina y de 31, 0 p.  
en peso de trietilamina en 240 p. en vol de dioxano absoluto, dentro  
de una hora, se instala bajo agitación una solución de 31, 0 p. en peso  
de trimetilclorosilano en 100 p. en vol de dioxano absoluto. Subsiguien-  
25 temente se calienta durante la noche con reflujo, se separa por succión

1 en caliente el hidrocloreto de trietilamonio precipitado, se lava el  
residuo con dioxano caliente y, después del enfriamiento, se lo mez-  
cla con una solución de 9,9 p. en peso de fosgeno en 60 p. en vol de  
dioxano absoluto. Después de un reposo durante 12 hs. a la tempe-  
5 ratura ambiente, se expulsa fosgeno en exceso con aire seco. Por  
filtración a succión se recoge el precipitado, se concentra el filtrado,  
y se recristaliza el residuo en acetonitrilo absoluto. Se obtienen 8,9  
p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-cloro)-benzalimino-imida-  
zolidina del P. desc. = 188-192°C.

10 Espectro IR (aceite de parafina) : 1800, 1700  $\text{cm}^{-1}$

2. 3.



7,9 p. en peso de trihidrato de ampicilina

en 80 p.e. vol de THF acuoso al 80% se hacen reaccionar con 2,8 p.  
en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-cloro)-benzalimino-imidazoli-  
dina como en el Ejemplo 1, 3. Se obtienen 1,4 p. en peso de 6 {D- $\alpha$ -  
20 [2-oxo-3-{4-cloro}-benzalimino-imidazolidin-1-il]-carbonilamino-  
fenilacetamida}-penicilinato de sodio de P. desc. = 210-215°C con un  
contenido de  $\beta$ -lactama de 87%.

Espectro IR (KBr) : 1760, 1725, 1665, 1595  $\text{cm}^{-1}$

Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7,6-7,2 (m, 10 H), 5,80 (s, 1 H), 5,45 (q 2 H)

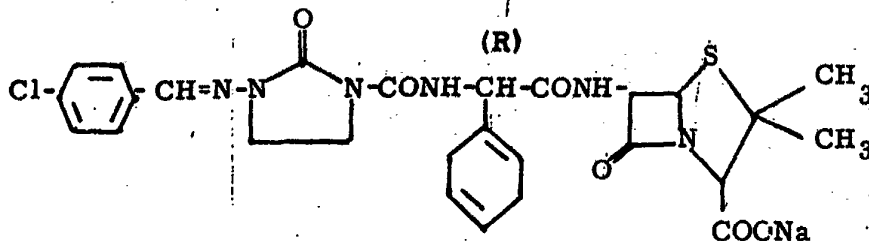
1

4, 15 (s, 1H), 3, 80 (s ancha, 4 H), 1, 57.

(s, 3 H) 1, 48 (s, 3 H)

2.4.

5



2, 0 p. en peso de epicilina sódica en 40 p

10

en vol de THF al 80% en volumen se hacen reaccionar con 3, 5 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-cloro)-benzalimino-imidazolidina como en el Ejemplo 1. 5. Se obtienen 0, 4 p. en peso de 6-{D- $\alpha$ -[2-oxo-3-(4-cloro)-benzalimino-imidazolidin-1-il]-carbonilamino]-ciclohe: 1, 4-dienil (1)-acetamido}-penicilinato de sodio con un contenido de  $\beta$ -lactama de 92%.

15

Espectro IR (KBr): 1770, 1730, 1670, 1605  $\text{cm}^{-1}$ ,

Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7, 78 (s, 1H), 7, 76 y 7, 36 (AB, 4H),

5, 95 (m, 1H) 5, 72 (s, 2H) 5, 50 (s, 2H)

5, 00 (s, 1H), 4, 20 (s, 1H), 3, 95 (s, ancha

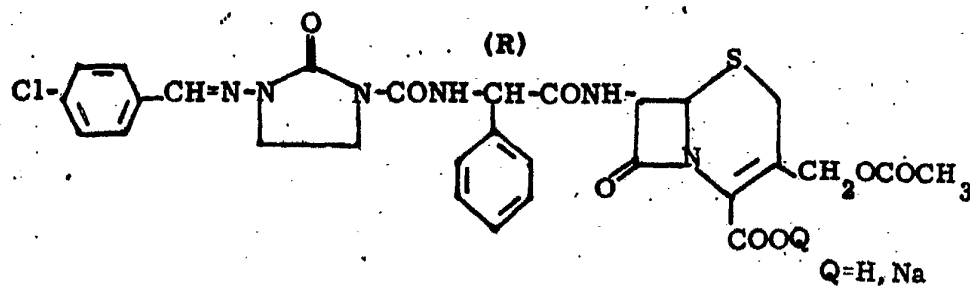
4 H), 2, 75 (s, ancha, 4H), 1, 65 (s, 3H)

20

1, 58 (s, 3H)

2.5.

25



1  
2, 25 p en peso de dihidrato de cefalo-  
glicina en 40 p en vol de THF al 80% en volumen se hacen reaccio-  
nar con 3, 5 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-cloro) benza-  
limino-imidazolidina como en el Ejemplo 1. 6. Se obtienen 0, 6 p.  
5 en peso de 7-{D- $\alpha$ -[2-oxo-3-{4-cloro}-benzalimino-imidazolidin-  
1-il]-carbonilamino]-fenilacetamido}-3-acetoximetil-cef-3-em-4-  
carboxilato de sodio con un contenido de  $\beta$ -lactama de 80 a 85%.

Espectro IR (KBr): 1760, 1720, 1660, 1595  $\text{cm}^{-1}$

Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7, 7 y 7, 4 (m 10H), 5, 65 (d, 1H), 5, 60

10

(s, 1H) 5, 0-4, 8 m (superpuestas por la  
señal de los protones intercambiables),  
3, 88 y 3, 70 (series múltiples superpuestas),  
2, 03 (s, 3H)  $\delta$

$\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{NaO}_8 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O} \cdot 1/4$  dimetilacetamida

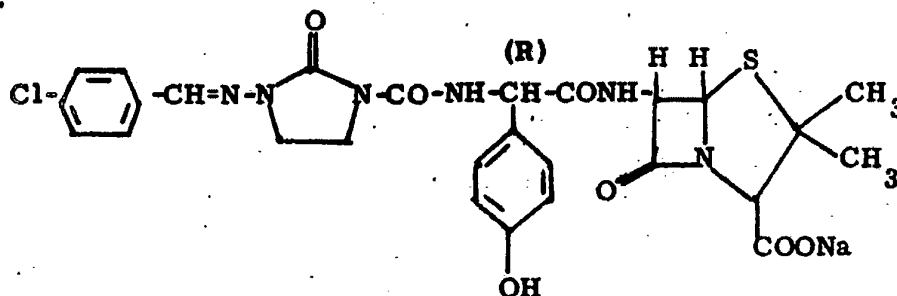
15

calculado: C 50, 25 H 4, 22 N. 11, 72 S 4, 48

encontrado C 50, 1 H 4, 5 N 11, 1 S 5, 4

2, 6.

20



6, 3 p. en peso de trihidrato de amoxicilina

en 80 p. en vol de THF acuoso al 80% se hacen reaccionar con 2, 9 p.

25

en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-cloro)-benzalimino-imidazoli-

1 dina como en el Ejemplo 1. 4. Se obtienen 4,6 p. en peso de 6-  
2 { D- $\alpha$ -[ (2-oxo-3-[ 4-cloro ]-benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbo-  
nilamino]-4-hidroxifenil-acetamido }-penicilinato de sodio del P. desc. =  
220-224°C.

5 Espectro IR (KBr): 1775, 1730, 1670, 1615 cm<sup>-1</sup>  
Espectro RMN (CD<sub>3</sub>OD): 6,7-8,0 (9H) 5,4-5,6 (3H), 4,95 (3H  
intercambiables) 4,15 (1H), 3,80 (4H)  
1,58 (3H), 1,52 (3H)  $\zeta$



10

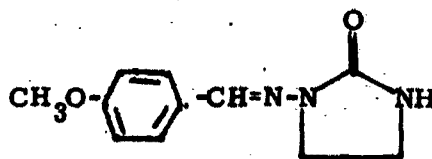
Calculado : C 48,18 H 4,49 N 12,49 S 4,77

Encontrado : C 48,7 H 5,1 N 12,6 S 4,5

### Ejemplo 3.

3.1.

15



20

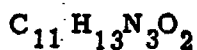
Se trabaja 15,8 p. en peso de 2-oxo  
imidazolidina, 12,6 p. en peso de nitrito de sodio y 27,5 p. en pe-  
so de polvo de zinc como en el Ejemplo 2. 1. y se hacen reaccionar  
con 22,4 p. en peso de 4-metòxibenzaldehido. Se obtienen 15,8 p.  
en peso de 1-(4-metoxi)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina del P. f =  
179-181°C.

Espectro IR (KBr) : 3250, 3130, 1725, 1700, 1605 cm<sup>-1</sup>

Espectro RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) : 7,58 y 6,92 (AB, 4H), 7,52 (s, 1H)

25

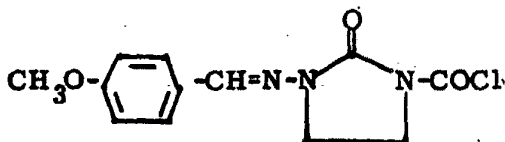
1 7,04 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), m centrada a  
3,52 (4H). $\delta$



calculado : C 60,27 H, 5,97 N 19,17

5 encontrado: C 60,3 H 5,9 N 18,9

3.2.

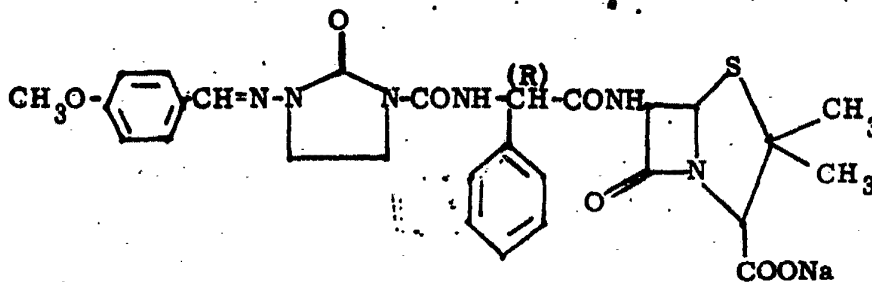


10 En una solución en ebullición de 13,6 p.  
en peso de 1-(4-metoxi)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina y de 27,6 p.  
en vol de trietilamina en 120 p. en vol de benceno absoluto, se insti-  
la una solución de 20,0 p. en peso de trimetilclorosilano en 50 p. en  
vol de benceno absoluto y se hace: reaccionar la mezcla y se la ela-  
15 bora como en el Ejemplo 1.2. Se obtienen 6,2 p. en peso de 1-cloro-  
carbonil-2-oxo-3-(4-metoxi)-benzalimino-imidazolidina del P. f. =  
204-208°C.

Espectro IR (aceite de parafina): 1800  $cm^{-1}$

3.3.

20



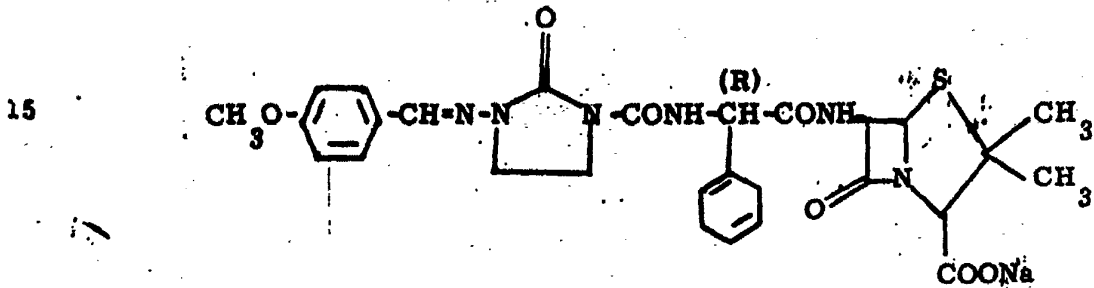
25

1 6.9 p. en peso de trihidrato de ampicilina en 70 p. en vol de THF al 80% en volumen y 2,4 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-metoxi)-benzalimino-imidazolidina se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1.3. Se obtienen 4,5 p. en peso de 6 [D- $\alpha$ -[(2-oxo-3-[4-metoxi]-benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido]-penicilinato de sodio del P. desc. = 213-223°C con un contenido de  $\beta$ -lactama de 87%

Espectro IR (KBr) : 1770, 1730, 1675, 1605 cm<sup>-1</sup>

Espectro RMN (CD<sub>3</sub>OD) : 7,60 y 6,85 (AB, 4H), 7,4 (m, 5+1H),  
10 5,60 (s, 1H), 5,45 (q, 2H), 4,15 (s, 1H)  
3,72 (s, 3H), 3,63 (s, ancha, 4H), 1,55  
(s, 3H), 1,50 (s, 3H)  $\delta$

3.4.

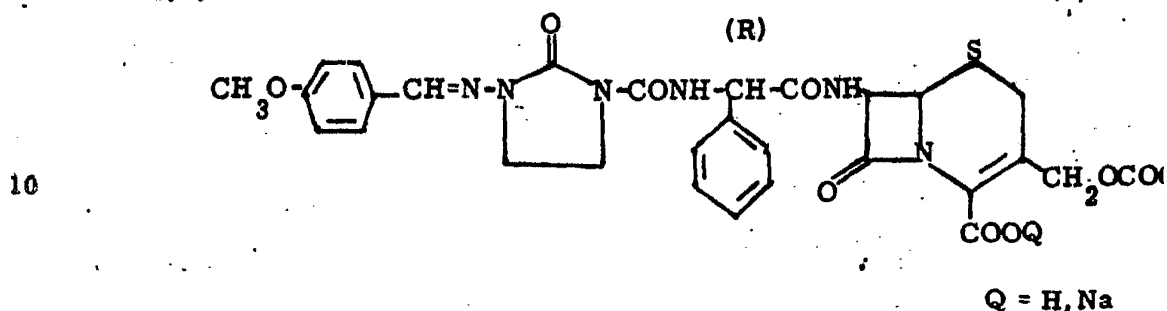


20 2,0 p. en peso de epicilina sódica en 40 p. en vol de THF al 80% en volumen se hacen reaccionar con 2,1 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-metoxi)-benzalimino-imidazolidina como en el Ejemplo 1.5. Se obtienen 3,5 p. en peso de 6 [D- $\alpha$ -[(2-oxo-3-[4-metoxi]-benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-ciclohex-1,4-dienil(1)-acetamido]-penicilinato de sodio con un contenido de  $\beta$ -lactama de 68%

25

1 Espectro IR (KBr): 1760, 1720, 1655, 1600  $\text{cm}^{-1}$   
Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,60 y 6,85 (AB, 4H), 7,40 (s, superpuesta al sistema AB, 1H), 5,90 (s ancha, 1H)  
5,67 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,00 (s, 1H),  
5 4,20 (s, 1H), 3,77 (s ancha, 4H) 2,72  
(s ancha, 4H) 1,65 (s, 3H), 1,57 (s, 3H)  $\delta$

3.5.



15 2,25 p. en peso de dihidrato de cefal =  
glicina suspendidos en 40 p. en vol de THF al 80% en volumen se hacen  
reaccionar con 1,41 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-metoxi)  
benzalimino-imidazolidina y se elaboran como en el Ejemplo 1.6.

20 Al acidificarse, se precipita ácido 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-} \right.$   
 $\left[ \text{(2-oxo-3-[4-metoxi]-benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino-} \right.$   
fenilacetamido  $\left. \right\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico (1,2 p. en peso)  
que como en el Ejemplo 1,4, se hace reaccionar con 1,9 p. en vol de  
una solución de 2-etil-hexanoato de sodio 1-molar a formar 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-} \right.$   
 $\left[ \text{(2-oxo-3-[4-metoxi]-benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino-} \right.$   
fenilacetamido  $\left. \right\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio (0,7 p.  
en peso).

25

La fase de éster es elaborada como en el

1 Ejemplo 1. 3., obteniéndose otras 1.6 p. en peso de la sal sódica  
del P. desc. = 220-230°C con un contenido de β-lactama de 80%.

Espectro IR (KBr): 1770, 1730, 1660, 1610 cm<sup>-1</sup>

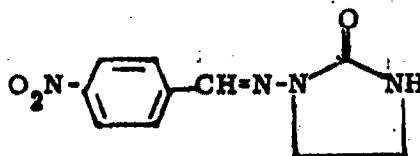
Espectro RMN (CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O): 7,55 y 6,85 (AB, 4H), 7,40 (s,

5 superpuesta al sistema, (AB, 1H),  
5,67 (d, 1H), 5,47(s, 1H), 5,15-  
4,85 (m, superpuesta por la señal  
de los protones intercambiables)  
3,76 (s, ancha, 4H) 2,05 (s, 3H) ζ

10 C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>9</sub>S · H<sub>2</sub>O 690,6  
calculado : C 52,28 H 4,52 N 12,17 S 4,65  
encontrado: C 51,9 H 4,4 N 11,8 S 5,1

Ejemplo 4.

15 4.1.



15,8 p. en peso de 2-oxo-imidazolidina, 12,6 p

en peso de nitrato de sodio y 27,5 p. en peso de polvo de zinc, así como

20 24,9 p. en peso de 4-nitrobenzaldehído se hacen reaccionar como en el

Ejemplo 2.1. La 1-(4-nitro)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina formada

es librada de impurezas por calentamiento con etanol a la temperatura de

ebullición, 37,6 p. en peso del P.f. = 265-267°C.

Espectro IR (KBr) : 3430, 3260, 1720, 1595, 1570 cm<sup>-1</sup>

25 Espectro RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 8,20 y 7,88 (AB, 4H), 7,68 (s, 1H)

1

7,37 (s, ancha, 1H), m centrada a

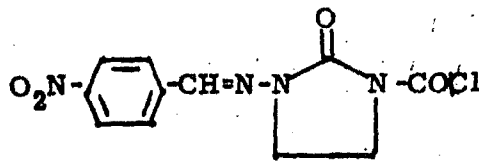
3,65 (4H)  $\delta$

calculado : C 51,28 H 4,31 N 23,92

encontrado: C 51,2 H 4,3 N 23,9

5

4.2.



10

8,8 p. en peso de 1-(4-nitro)-benzal=

imino, 2-oxo-imidazolidina, 12,1 p. en peso de trietilamina, 12,0 p.

en peso de trimetilclorosilano y 3,9 p. en peso de fosgeno se hacen

reaccionar como en el Ejemplo 2.2. se recristaliza la 1-clorocar=

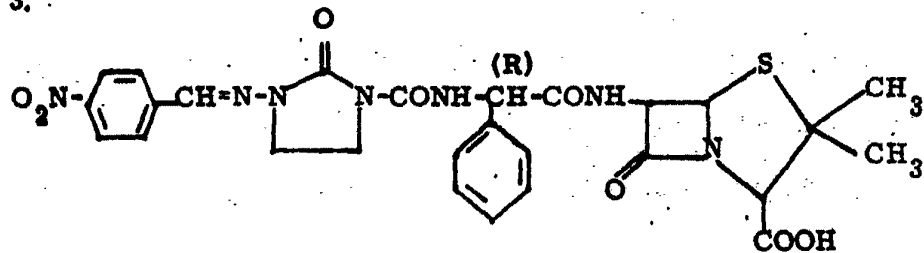
bonil-2-oxo-3-(4-nitro)-benzalimino-imidazolidina en acetonitrilo

15

absoluto; resultan 2,6 p. en peso de P. desc. = 188-192°C.

Espectro IR (aceite de parafina): 1800, 1760, 1700  $\text{cm}^{-1}$

4.3.



20

6,8 p. en peso de trihidrato de ampicilina

en 70 p. en vol de THF acuoso al 80% en volumen se hacen reaccionar

con 2,5 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-nitro)-benzalimino-

25

imidazolidina como en el Ejemplo 1.3. Se obtienen 3,0 p. en peso

1 de 6 { D- $\alpha$ -[ (2-oxo-3-{ 4-nitro }-benzalimino-imidazolidin-1-il)-  
 carbonilamino]-fenilacetamido }-penicilinato de sodio de P. desc. =  
 220-225°C con un contenido de  $\beta$ -lactama de 98%.

Espectro IR (KBr) : 1765, 1730, 1670, 1600 cm<sup>-1</sup>

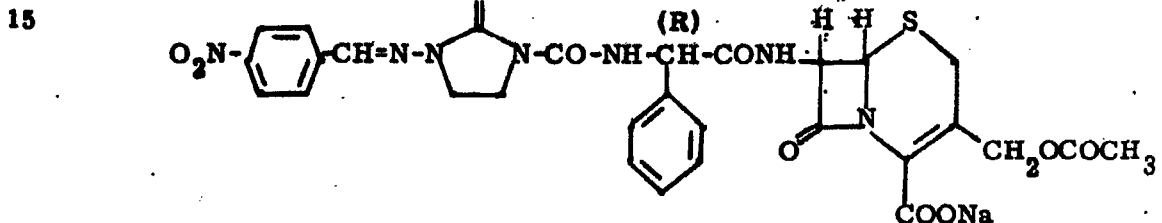
5 Espectro RMN (CD<sub>3</sub>OD) : 8,30 y 7,96 (sistema AB, 4H), 7,81  
 (s, 1H) m centrada a 7,45 (5H), 5,64  
 (s, 1H), 5,57 (q, 2H), 4,20 (s, 1H),  
 3,88 (s ancha, 4H), 1,58 (s, 3H), 1,50  
 (s, 3H)  $\delta$

10 C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>NaO<sub>8</sub>S . 2,5 H<sub>2</sub>O

calculado : C 47,93 H 4,62 N 14,50 S 4,74

encontrado: C 47,7 H 4,3 N 14,4 S 4,8

4.4.



20 6,5 p. en peso de dihidrato de cefalo-  
 glicina en 80 p. en vol de THF acuoso al 80% en volumen se hacen  
 reaccionar con 4,4 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-nitro)  
 benzalimino-imidazolidina como en el Ejemplo 3.5. Se obtienen 9,3 p.  
 en peso de 7- { D- $\alpha$ -[ (2-oxo-3-{ 4-nitro }-benzalimino-imidazolidin-  
 1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido }-3-acetoximetil-cef-3-em-4-

25

1 carboxilato de sodio del P. desc. 220-225°C.

Espectro IR (KBr) : 1760, 1730, 1660, 1605 cm<sup>-1</sup>

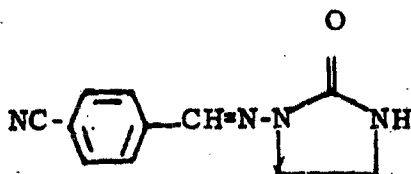
C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub> Na O<sub>10</sub> S . 2 H<sub>2</sub>O

calculado : C 48,13 H 4,19 N 13,56 S 4,42

5 encontrado: C 48,0 H 4,1 N 13,4 S 4,4

Ejemplo 5.

5.1.



10

Se trabajan 12,6 p. en peso de 2-oxoimidazolidina, 10,1 p. en peso de nitrito de sodio y 21,8 p. ten peso de polvo de zinc como en el Ejemplo 2.1. y se las hacen reaccionar con 17,3 p. en peso de 4-cianobenzaldehido. Se obtienen 26,2 p. en peso de 1-(4-ciano)-benzalimino-2-oxoimidazolidina que es librada de impurezas por succiones lavados con agua, etanol, y éter. P.f. = 265-267°C.

15

Espectro IR (KBr) : 3210, 3120, 2220, 1720, 1590 cm<sup>-1</sup>

Espectro RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) : 7,88 (s, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,30

(s ancha, 1H), m centrada a 3,7 (4H) δ

20

calculado : C 61,68 H 4,70 N 26,15

encontrado : C 59,8 H 4,6 N 25,9

5.2.



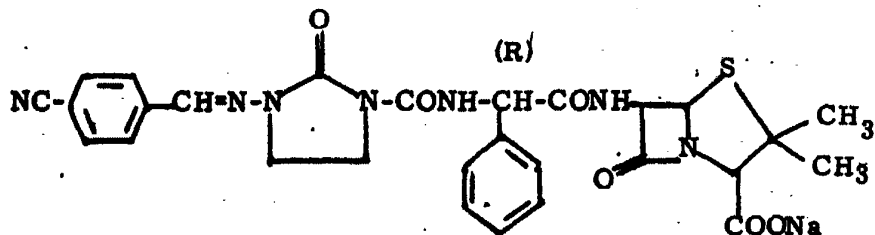
25

1 7,5 p. en peso de 1-(4-ciano)-  
benzalimino-2-oxo-imidazolidina y 12,1 p. en peso de trietil-  
amina en 60 p. en vol de dioxano absoluto, así como 12,0 p. en  
5 3,9 p. en peso de fosgeno se hacen reaccionar como en el Ejemplo  
2, 2. La 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-ciano)-benzalimino-imidazo-  
lidina es recristalizada en acetonitrilo absoluto, resultan 4,7 p. en  
peso del P. f. = 260-264°C.

Espectro IR (aceite de parafina) : 1800 cm<sup>-1</sup>

10 calculado : C 52,09 H 3,28 N 20,25 Cl 12,82  
encontrado : C 52,0 H 3,3 N 20,3 Cl 12,5

5. 3.



7,9 p. en peso de trihidrato de ampi-  
cilina en 80 p. en vol de THF acuoso al 80% en volumen se hacen reac-  
cionar con 2,7 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-ciano)-benzal-  
20 imino-imidazolidina como en el Ejemplo 1.3. Se obtienen 2,3 p. en pe-  
so de 6-[D- $\alpha$ -[(2-oxo-3-[4-ciano]-benzalimino-imidazolidin-1-il)-  
carbonilamino]-fenilacetamido]-penicilanato de sodio de P. desc. =  
225-230°C con un contenido de  $\beta$ -lactama de 88%.

Espectro IR (KBr) : 2220, 1770, 1730, 1665, 1600 cm<sup>-1</sup>

25 Espectro RMN (CD<sub>3</sub>OD): 7,95-720 (10H), 5,56 (s,1H), 5,42 (9,2H)

1

4,12 (s, 1H) 3,87 (s ancha, 4H) 1,57 (s, 3H)

1,48 (s, 3H)δ

$C_{28}H_{26}N_7NaO_6S \cdot 2,5 H_2O$

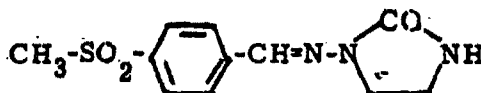
5

calculado : C 51,21 H 4,76 N 14,93

encontrado: C 51,6 H 4,9 N 14,4

Ejemplo 6

6.1.



10

Esta sustancia es preparada de la manera descrita en el Ejemplo 1.1 - pero en una mezcla de agua /diclorometano 1:1 en volumen - a partir de 15,8 p. en peso de imidazolidona y de 31,0 p. en peso de 4-metilsulfonilbenzaldehído. El producto en bruto es recristalizado en nitrometano. Rendimiento: 9,2 p. en peso de 1-(4-metilsulfonil)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina- P. f. = 264°C.

15

Señales RMN a  $\tau$  = 2,0 (4H), 2,2 (1H), 5,9-6,65 (4H) y 6,7 ppm.

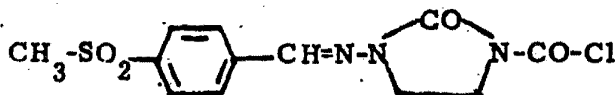
(3H)

calculado : C 49,4 H 4,9 N 15,7 O 18,0 S 12,0

20

encontrado: C 48,6 H 5,0 N 15,7 O 18,3 S 12,1

6.2.



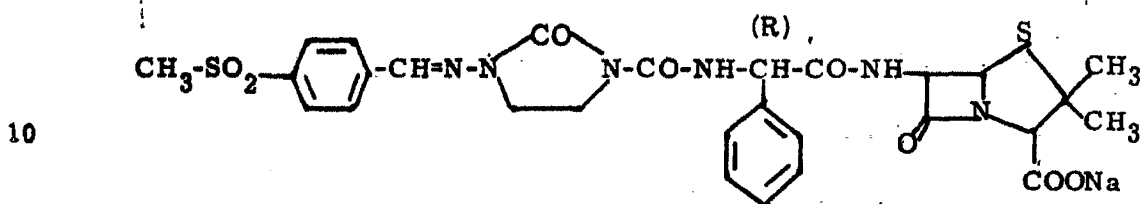
25

Esta sustancia es preparada en la forma descrita en el Ejemplo 1.2, a partir de 9,2 p. en peso de 1-(4-

1 metilsulfonil)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina. El producto en bru-  
to es recristalizado en nitrometano y acetonitrilo. Rendimiento :  
5,4 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-metilsulfonil)-benzal=  
imino-imidazolidina, P. f. = 208-213<sup>o</sup> C.

5 calculado : C 43,7 H 3,6 Cl 10,8 N 12,8 S 9,7  
encontrado: C 43,8 H 4,9 Cl 10,2 N 12,5 S 9,5

6. 3.



Esta penicilina es preparada de la má-  
nera descrita en el Ejemplo 1. 3. , a partir de trihidrato de ampicilina  
(2,0 p. en peso) y de 1 cloro carbonil-2-oxo-3-(4-metilsulfónil)-benzalimino  
15 imidazolidina-(1,6 p. en peso), separándose el ácido penicilínico (1,6 p.  
en peso como un precipitado cristalino insoluble en agua y éster acéti-  
co. Se disuelve este ácido penicilínico en un poco de dimetilformamida,  
se agrega la cantidad calculada de una solución de 2-etilhexanoato de so-  
dio (en éter conteniendo metanol) y se precipita la sal sódica de la peni-  
20 cilina por vertimiento en mucho éter.

Rendimiento : 0,85 p. en peso de D- $\alpha$ -{ [ 2-oxo-3-(4-metilsulfonil)-  
benzalimino-imidazolidin-1-il]-carbonilamino }-bencil-  
penicilina sódica.

Contenido de  $\beta$ -lactama : 90%

25

Según el espectro RMN, la penicilina con-  
tiene aproximadamente 1,5 moles de agua, 0,2 moles de éster acético,

1 0,25 moles de dimetilformamida y 0,15 moles de 2-etilhexanoato  
de sodio. Esto se tuvo en cuenta en los valores calculados de aná-  
lisis.

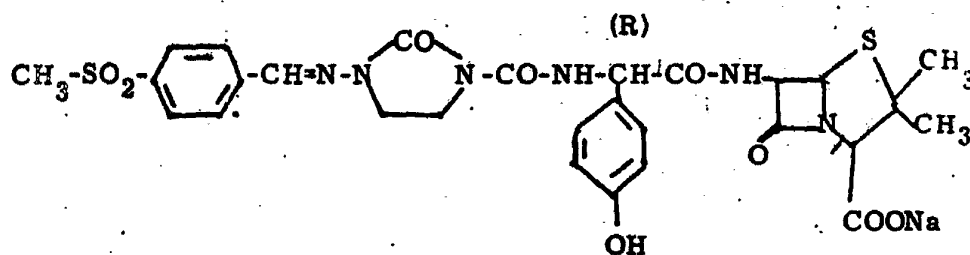
calculado : C 49,1 H 5,1 N 11,6 S 8,5

5 encontrado : C 48,5 H 4,8 N 11,8 S 8,4

Señales RMN a  $\tau$  = 2,05 (4H), 2,2 (1H), 2,2-2,8 (5H), 4,3-4,65  
(3H), 5,8 (1H), 5,9-6,4 (4H), 6,85 (5H) y  
8,2-8,7 ppm (6H)

6,4.

10



15

Esta penicilina es obtenida en la forma  
descrita en los Ejemplos 1.3. y 6.3., a partir de 1,5 p. en peso de  
amoxicilina y de 1,18 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-metil-  
sulfonil)-benzalimino-imidazolidina, primeramente como ácido peni-  
cilínico cristalino (1,8 p. en peso) y entonces como sal sódica. Ren-  
dimiento: 2,0 p. en peso de D- $\alpha$ -{ [ 2-oxo-3-(4-metilsulfonil)-benzal-  
imino-imidazolidin-1-il] / -carbonilamino } -p-hidroxibencilpenicilina só-  
dica. Contenido de  $\beta$ -lactama: 85%.

20

25

Según el espectro RMN, esta penicilina  
contiene aproximadamente 2,0 moles de agua, 0,25 moles de éster  
acético, 0,7 moles de dimetilformamida y 0,08 moles de 2-etilhexanoato

1 de sodio. Esto se tuvo en cuenta en los datos calculados de análisis.

calculado : C 47,4 H 5,1 N 11,7 S 8,0

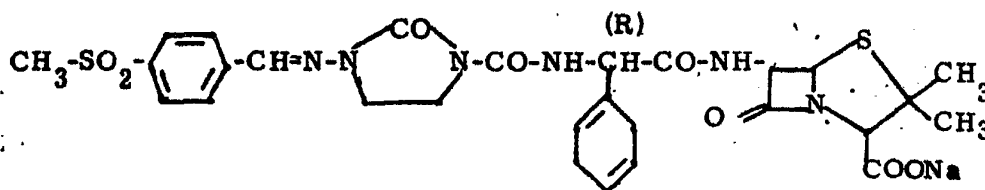
encontrado: C 47,2 H 5,0 N 11,1 S 7,9

Señales RMN a  $\tau$  = 2,1 (4H) 2,2 (1H) 2,5-3,3 (4H) 4,35-4,65

5 (3H) 5,8 (1H) 5,9-6,4 (4H) 6,85 (3H) y

8,2-8,7 ppm (6H).

6.5.



Esta penicilina es obtenida, en la forma

descripta en los Ejemplos 1.3. y 6.3., a partir de 1,0 p. en peso de  
epicilina y de 0,94 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-metil-  
sulfonil)benzalimino-imidazolidina, primeramente como ácido penicil-

15

ínico cristalino (1,8 p. en peso) y entonces como sal sódica. Rendimiento:  
1,6 p. en peso de D- $\alpha$  [2-oxo-3-(4-metilsulfonil)benzalimino-imidazoli-  
dín-1-il]-7-carbonilamino]- $\alpha$  (1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina  
sódica.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 81%

20

Según el espectro RMN, esta penicilina

contiene aproximadamente 3,0 moles de agua, 0,3 moles de éster acé-  
tico, 0,4 moles de dimetilformamida y 0,12 moles de 2-etilhexanoato  
de sodio. Esto se tuvo en cuenta en los valores calculados de análisis.

calculado : C 47,3 H 5,5 N 11,3 S, 8,1

25

encontrado : C 46,9 H 5,5 N 11,3 S 8,1



1 hexanoato de sodio. Esto se tuvo en cuenta en los valores calculados de análisis:

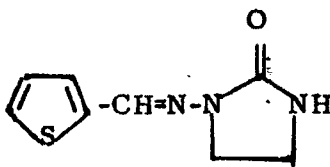
calculado : C 47,4 H 4,6 N 10,5 S 7,5

encontrado : C 47,3 H 4,2 N 10,8 S 8,1

5 Señales RMN a  $\tau$  = 2,1 (4H), 2,25 (1H), 2,5-2,9(5H), 4,3-4,6 (2H), 5,05-5,3 (3H) 6,0-6,3 (4H), 6,7 (2H), 6,9 (3) y 8,0 ppm (3H)

### Ejemplo 7

10 7.1.



15,8 p. en peso de 2-oxo-imidazolidina

12,6 p. en peso de nitrito de sodio y 27,5 p. en peso de polvo de zinc,

15 así como 18,5 p. en peso de tioen-2-aldehido se hacen reaccionar como

en el Ejemplo 1.1 La 1-(tioen-2-aldimino)-2-oxo-imidazolidina for-

mada es fibrada de impurezas por calentamiento con etanol a la temperatura de ebullición o es recristalizada en dimetilformamida. 22,4

p. en peso del P.f. = 263-265°C.

20 Espectro IR (KBr): 3240, 1705 (ancho)  $\text{cm}^{-1}$ .

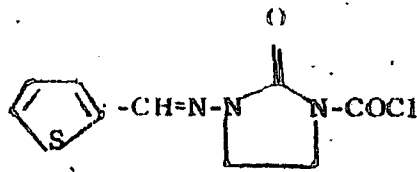
Espectro RMN ( $\text{d}_6$ -DMSO): 7,88 (s, 1H), 7.3-7.0 (protones heteroaromáticos, así como NH, 4H), m centrada a 3,6 (4H).

calculado : C 49,22 H 4,65 N 21,52 S 16,42

encontrado : C 49,4 H 4,6 N 21,4 S 16,1

25

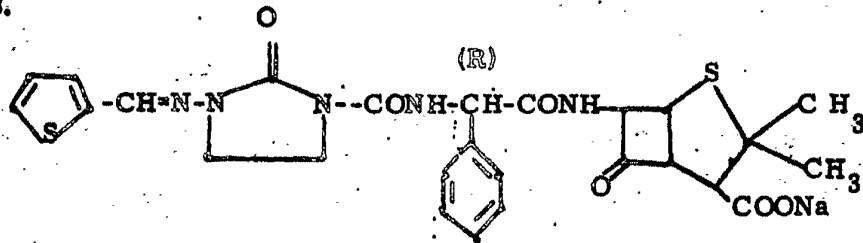
1 7. 2.



5 9,8 p. en peso de 1-(tiofen-2-aldimino)-  
-2-oxo-imidazolidina, 16,2 p. en peso de trietilamina, 16,1 p. en peso  
de trimetilclorosilano y 5,1 p. en peso de fosgeno se hacen reaccionar  
como en el Ejemplo 1. 2. Se obtienen 7,7 p. en peso de 1-clorocarbonyl-2-oxo-3-(tiofen-2-aldimino)-imidazolidina del P. desc. = 184-188°C.  
Espectro IR (aceite de parafina) : 1830, 1720  $\text{cm}^{-1}$

10 El compuesto de clorocarbonilo contiene todavia material de partida que no fué removido, dado que no perturba las siguientes reacciones.

15 7. 3.



20 2,6 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(tiofen-2-aldimino)-imidazolidina y 4,1 p. en peso de trihidrato de ampicilina en 40 p. en vol de THF acuoso al 80% en volumen se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1. 3. Se obtienen 0,4 p. en peso  
de 6-{D- $\alpha$ -[(2-oxo-3-{tiofen-2-aldimino}-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido}-penicilanato de sodio del P. desc. = 210-220°C con un contenido de  $\beta$ -lactama de 89%.

25 Espectro IR(KBr) : 1760, 1720, 1660, 1600  $\text{cm}^{-1}$

1 Espectro RMN ( $CD_3OD$ ): 7,90 (s, 1H), 7,5-6,8 (protones aromáticos y  
heteroaromáticos, 8 H) 5,51 s, con un super-  
puesta alrededor de 5,4 de un total 3H), 4,12  
5 (s, 1H), 3,79 (s ancha, 4H), 1,57 (s, 3H), 1,48  
(s, 3H)  $\delta$

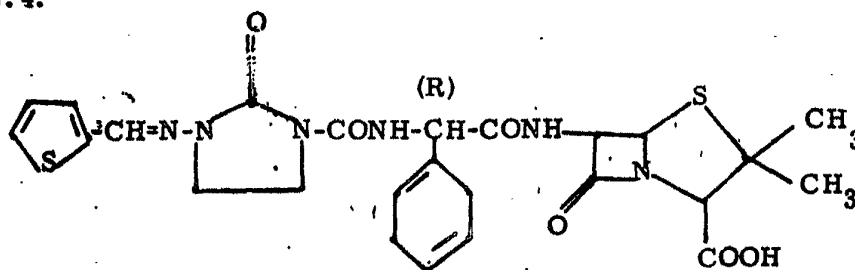
$C_{23}H_{25}N_6NaO_6S_2 \cdot 2,5 H_2O \cdot 0,25 \text{ éter}; 656,1$

calculado : C 47,60 H 5,00 N 12,81 S 9,79

encontrado : C 47,6 H 5,5 N 12,4 S 10,0

7.4.

10



15

2,6 p. en peso de 1-clorocarbnil-2-oxo-

3-(tiofen-2-aldimino)-imidazolidina y 2,0 p. en peso de epicilina sódica

en 40 p. en vol de THF acuoso al 80% en volumen se hacen reaccionar como

en el Ejemplo 1.5. Se obtienen 0,8 partes en peso de 6- $\left\{ D-\alpha / \right\}$ -(2-oxo-

3- $\left\{ \text{tiofen -2- aldimino} \right\}$ -imidazolidin-1-il)-carbonilamino $\bar{/}$ -ciclohex-1,4

20

dienil-(1)-acetamido $\bar{/}$ -penicilanato de sodio de P. desc = 205-215  $^{\circ}C$  con un

contenido de  $\beta$ -lactama de 89%.

Espectro (KBr) : 1770, 1730, 1665, 1605  $cm^{-1}$

Espectro RMN ( $CD_3OD$ ): 8,00 (s, 1H), 7,5-7,0 (protones heteroaromáticos,

3H), 5,95 (s ancha, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,50 (s, 2H)

25

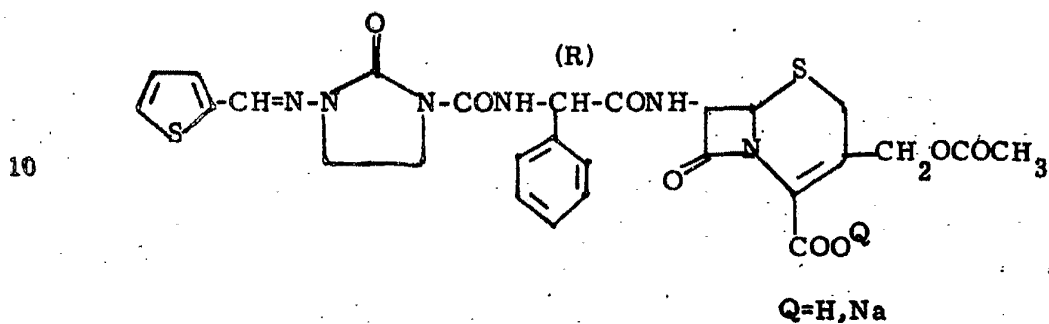
5,00 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,86 (s ancha, 4 H)

1 2,73 (s, anchà, 4H), 1,64 (s, 3H), 1,57  
(s, 3H) δ

C<sub>25</sub> H<sub>27</sub> N<sub>6</sub> NaO<sub>6</sub> S<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O, 530,6

5 calculado : C 47,61 H 4,95 N 13,32 S 10,16  
encontrado: C 47,6 H 5,1 N 13,0 S 10,2

7.5.

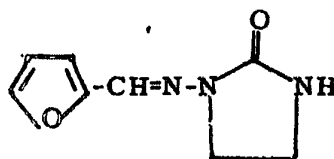


15 1,50 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(tiofen-2-aldimino)-imidazolidina y 2,25 p. en peso de dihidrato de cefaloglicina en 40 p. en vol de THF al 80% en volumen se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1.6. Al acidificarse, se precipita ácido 7- $\left\{ D-\alpha-\left[ (2\text{-oxo-3-}\left\{ \text{tiofen-2-aldimino} \right\} \text{-imidazolidin-1-il})\text{-carbonilamino} \right] \text{-fenilacetamido} \right\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico (0,6 p. en peso) que se hace reaccionar, como en el Ejem-  
20 plo 1.4., con 3<sup>a</sup> p. en vol de una solución de 2-etilhexanoato de sodio 1-molar, a formar 7- $\left\{ D-\alpha-\left[ (2\text{-oxo-3-}\left\{ \text{tiofen-2-aldimino} \right\} \text{-imidazolidin-1-il})\text{-carbonilamino} \right] \text{-fenilacetamido} \right\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio, El contenido de β-lactama está a 75-80%  
25 Espectro IR (KBr): 1755, 1720, 1660, 1600, cm<sup>-1</sup>.

1 Espectro RMN ( $CD_3OD$ ) : 7,95 (s, 1H), 7,5-6,8 (protones aromáticos  
y heteroarómicos, 8H), 5,75-5,00 (m, 3H)  
4,8 (superpuesta por la señal de los protones  
intercambiables); 3,82 (s ancha, 4 H); 2,00  
5 s, 3H)  $\delta$

### Ejemplo 8

8.1.



15 15,8 p. en peso de 2-oxo-imidazolidina,  
12,6 p. en peso de nitrito de sodio y 27,5 p. en peso de polvo de zinc, así  
como 15,8 p. en peso de furan-2-aldehído se hacen reaccionar como en  
el Ejemplo 1.1. Se obtienen 17,5 p. en peso de 1-furilidenamino-2-oxo  
imidazolidina de P.f. = 218-220°C.

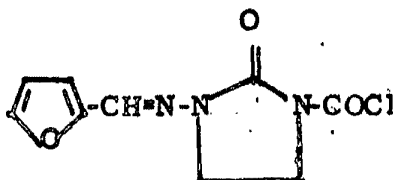
Espectro (KBr) : 3200, 3110, 1715, 1585  $cm^{-1}$

Espectro RMN ( $d_6$ -DMSO) : 7,70 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,15 (s, ancha, 1H)  
6,50-6,75 (m, 2H), m, centrada a 3,55 (4 H)  $\delta$

calculado: C 53,63 H, 5,06 N 23,45

20 encontrado: C 53,7 H 5,0 N 23,2

8.2.

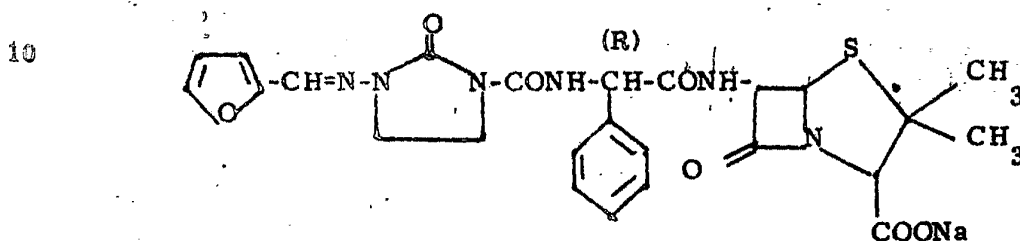


11,5 p. en peso de 1-furilidenamino-2-oxo

imidazolidina, 10,0 p. en peso de trietilamina, 13,2 p. en peso de trimetil-clorosilano y 6,2 p. en peso de fosgeno se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1. 2. Se obtienen 3,8 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-furilidenamino-imidazolidina del P. desc. = 130°C. Espectro IR (aceite de parafina): 1800, 1700 cm<sup>-1</sup>

El compuesto de clorocarbonil contiene todavía material de partida que no fué removido, dado que no perturba en las subsiguientes reacciones.

8. 3.



6,1 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(furan-2-aldimino)-imidazolidina y 20,4 p. en peso de trihidrato de ampicilina en 200 p. en vol de THF acuoso al 80% en volumen; se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1. 3. Se obtienen 2,3 p. en peso de 6- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-} \left[ \text{(2-oxo-3-furilidenamino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino} \right] \text{fenilacetamido} \right\}$ -penicilinato de sodio de P. desc. = 200-207°C con un contenido de  $\beta$ -lactama de 81%.

Espectro IR (KBr): 1760, 1715, 1660, 1600 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (CD<sub>3</sub>OD): 7,60 (s, 1H), 7,50-6,35 (protones aromáticos y heteroaromáticos, 8H), 5,55 (s, 1H), 5,40 (q, 2H), 4,12 (s, 1H) m, centrada a 3,75 (4H) 1,55 (s, 3H), 1,48 (s, 3H)  $\delta$

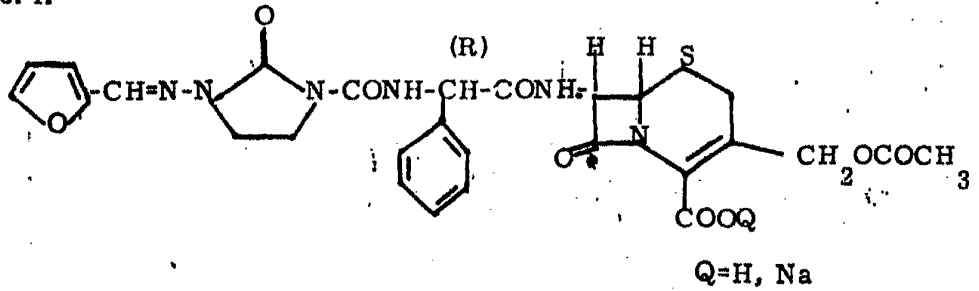
25

1 C<sub>24</sub> H<sub>25</sub> N<sub>6</sub> NaO<sub>7</sub> S . 1,5 H<sub>2</sub>O . 0,25 éter

calculado : C 49,22 H 5,04 N 13,76 S 5,26

encontrado: C 49,5 H 4,8 N 13,5 S 5,2

5 8.4.



10

10,0 p. en peso de dihidrato de cefalo-  
glicina en 100 p. en vol de THF acuoso al 80% y 6,1 p. en peso de  
1-clorocarbonil-2-oxo-3-furilidenamino-imidazolidina se hacen reac-  
cionar y se elaboran como en el Ejemplo 1.6. Al acidificarse lenta-  
mente con HCl 0,1-normal a 5-10°C, se precipitan 13,1 p. en peso de  
15 ácido cristalino (Q = H). Este ácido se disuelve en 500 p. en vol de  
acetona, se lo libra por filtración de pequeñas proporciones de mate-  
ria no disuelta y se lo concentra. Se suspende el residuo en 120 p. en  
vol de agua y hasta su disolución, se agrega lejía de sosa cáustica 1,5-  
normal, con la que se mantiene el pH entre 7,5 y 8,0. Se filtra, se  
mezcla con 940 p. en vol de acetona y luego con 190 p. en vol de éster  
acético y subsiguientemente se precipita la sal sódica por instilación de  
380 p. en vol de éter. Se obtienen 7,8 p. en peso de 7-[D-α-(2-oxo-  
3-furilidenamino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido]-3-  
acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio cristalino de P. desc. =

25

215-220°C con un contenido de β-lactama de 95%.

Espectro IR (KBr): 1765, 1730, 1670, 1615, 1530, 1480,

1390, 1265, 1230, 1020; 740, 695 cm<sup>-1</sup>

Espectro RMN (D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD): 7,50 (s, 2H) 7,30 (s, 5H) 6,65 (1H),

6,45 (1H), 5,56 (d, 1H), 5,38 (s, 1H)

4,91 (señal pseudo-d-superpuesta por la señal de los protones intercambiables).

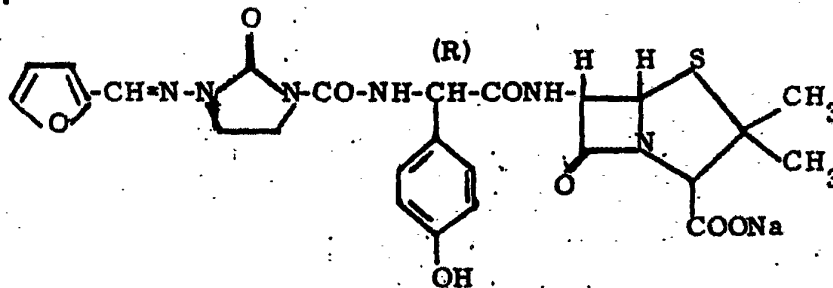
3,76 (6H), 2,03 (s, 3H) ⌋

C<sub>27</sub> H<sub>25</sub> N<sub>6</sub> NaO<sub>9</sub> S · H<sub>2</sub>O

calculado: C 49,84 H 4,18 N 12,91 S 4,92

encontrado: C 49,4 H 4,6 N 12,9 S 4,9

8.5.



9,4 p. en peso de trihidrato de amoxi=

cilina en 100 p. en vol de THF acuoso al 80% se hacen reaccionar con

5,5 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(furan-2-aldimino)-imida=

zolidina como en el Ejemplo 1.4. Se obtiene 0,1 p. en peso de 6- [ D-  
α- [ (2-oxo-3-furilidenamino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino ] 7-4-

hidroxifenilacetamido ] penicilanato de sodio.

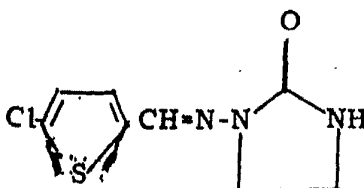
Espectro IR (KBr): 1775, 1730, 1670, 1615 cm<sup>-1</sup>

Espectro RMN (CD<sub>3</sub>OD): 7,7-6,6-(8H), 5,5 (3H), 4,18 (s, 1H), 3,90

(s, 4H) 1,58 (s, 3H) · 1,50 (s, 3H) ⌋

Ejemplo 9.

9.1



5

10

Se trabajan 18,5 p. en peso de 2-oxo-imidazolidina, 15,2 p. en peso de nitrito de sodio y 33,2 p. en peso de polvo de zinc como en el Ejemplo 2.1 y se hacen reaccionar con 29,1 p. en peso de 2-clorotiofen-5-aldehido. Se obtienen 36,0 p. en peso de 1-(2-clorotiofen-5-aldimino)-2-oxo-imidazolidina que se purificó por sucesivos lavados con agua, con etanol y con éter. P. f. = 194-197°C.

Espectro IR (KBr): 3260, 1700 (ancha), 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{d}_6$ -DMSO): 7,92 y 7,78 (s, juntas 1 H, forma "sin" y "anti"),

15

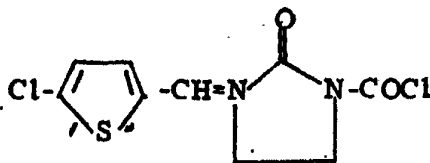
7,16 y 7,10 (AB con NH superpuesto, 3H),  
m, centrada a 3,6 (4H)  $\int$ .

calculado: C 41,84 H 3,51 N 18,28 S 13,96

encontrado: C 41,9 H 3,8 N 18,0 S 14,3.

9.2

20



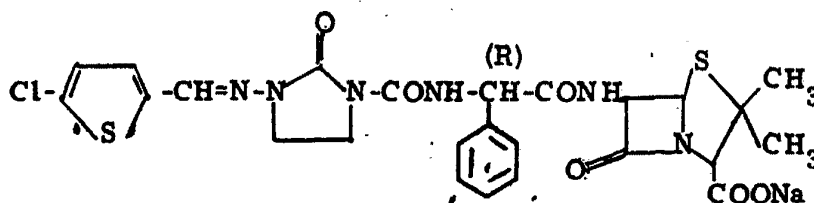
25

8,6 p. en peso de 1-(2-clorotiofen-5-aldimino)-2-oxo-imidazolidina y 12,1 p. en peso de trietilamina en 60 p. en vol de doxano absoluto, así como 12,0 p. en peso de trimetilclorosilano en

1 25 p. en vol de dioxano absoluto y 3,9 p. en peso de fosgeno, se hacen  
reaccionar como en el Ejemplo 2,2. El precipitado formado, despues  
de la expulsión del fosgeno en exceso, es recogido por succión y seca-  
do. Se obtienen 5,1 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(2-cloro-  
5 tioen-2-aldimino)-imidazolidina del P. desc. = 215-220°C.

Espectro IR (aceite de parafina): 1800  $\text{cm}^{-1}$ .

9.3



10

13,9 p. en peso de trihidrato de ampicilina en

140 p. en vol de THF acuoso al 80% en volumen se hacen reaccionar co-  
mo en el Ejemplo 1.3 con 5 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-

3-(2-clorotiofen-5-aldimino)-imidazolidina. Se obtienen 7,5 p. en peso  
de 6 [D- $\alpha$ -[(2-oxo-3-{2-cloro-tiofen-5-aldimino}]-imidazolidin-1-il)-  
15 carbonilamino]-fenilacetamido]-penicilanato de sodio del P. desc. =  
215-225°C con un contenido de  $\beta$ -lactama de 90%.

Espectro IR (KBr): 1765, 1730, 1670, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,77 (s, 1H), m centrada a 7,32 (5H), 7,06 y

20

6,88 (AB, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,42 (q, 2H),

4,13 (s, 1H), 3,77 (s ancha, 4H), 1,56 (s, 3H),

1,48 (s, 3H)  $\delta$ .

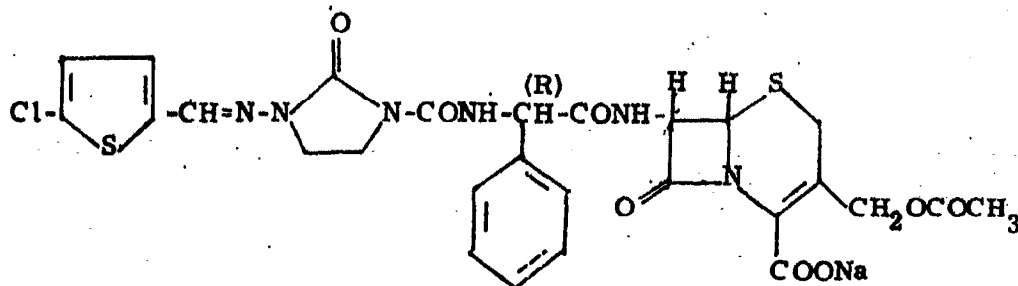
$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{NaO}_6\text{S}_2 \cdot 1\text{H}_2\text{O} \cdot 1/4 \text{ éter}$ .

calculado: C 47,10 H 4,33 N 12,68 S 9,68 Cl 5,35

encontrado: C 47,0 H 4,2 N 12,5 S 9,5 Cl 4,9.

25

9.4



2,5 p. en peso de dihidrato de cefaloglicina en  
 50 p. en vol de THF al 80% se hacen reaccionar con 1,7 p. en peso  
 de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(2-clorotiofen-5-aldimino)-imidazolidina  
 y se elaboran como en Ejemplo 1.6. Se obtienen 2,5 p. en peso de 7-  
 { D- $\alpha$ -[2-oxo-3-{2-clorotiofen-5-aldimino}-imidazolidin-1-il]-  
 carbonilamino]-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato  
 de sodio

Espectro IR (K Br): 1760, 1730, 1670, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$ ): 7,87 (s, 1H), 7,50 (s, 5H), 7,18 (d, 1H),

6,93 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 5,53 (s, 1H).

5,06 (superpuesta por la señal de los pro-  
 tones intercambiables), 3,83 (6H), 2,10

(s, 3H)  $\delta$ .

$\text{C}_{27} \text{H}_{24} \text{Cl} \text{N}_6 \text{O}_8 \text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

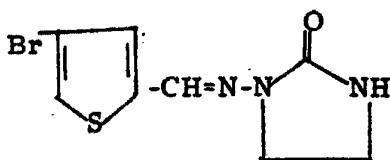
calculado: C 46,26 H 3,74 N 11,99 S 9,14 Cl 5,07

encontrado: C 46,3 H 3,9 N 11,9 S 9,5 Cl 5,0

Sigue el ejemplo 10 en la hoja número

Ejemplo 10

10.1



Se trabajan 15,8 p. en peso de 2-oxo-imidazolidina, 12,6 p. en peso de nitrito de sodio y 27,5 p. en peso de polvo de zinc como en el Ejemplo 2.1 y se hacen reaccionar con 31,5 p. en peso de 3-bromotiofen-5-aldehido. Se obtienen 41,2 p. en peso de 1-(3-bromotiofen-5-aldimino)-2-oxo-imidazolidina que se purifican por sucesivos lavados con agua, etanol y éter y se recristalizan en DMF. P.f. = 253-255°C.

Espectro IR (KBr): 3230, 1710  $\text{cm}^{-1}$ .

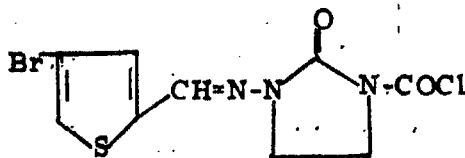
Espectro ( $d_6$ -DMSO): 7,77 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H),

m, centrada a 3,6 (4H),

calculado: C 35,04 H 2,93 N 15,33 S 11,70 Br 29,15

encontrado: C 34,7 H 2,9 N 15,5 S 11,8 Br 29,1.

10.2



12,2 p. en peso de 1-(3-bromotiofen-5-aldimino)-2-oxo-imidazolidina y 14,1 p. en peso de trietilamina en 120 p. en vol de dioxano absoluto, así como 14,0 p. en peso de trimetilclorosilano

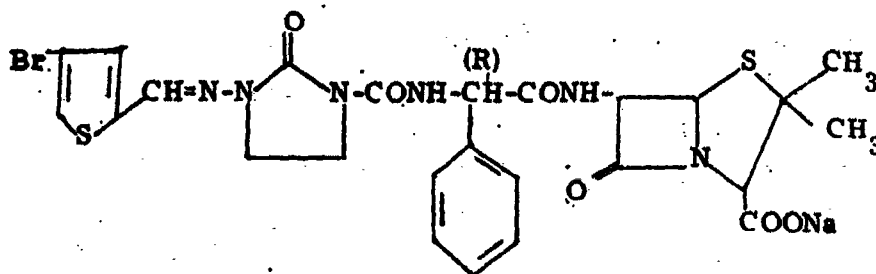
25

1 en 50 p. en vol de dioxano y 4,6 p. en peso de fosgeno se hacen reac-  
cionar como en el Ejemplo 2.2. Se recoge por filtración el precipitado  
formado despues de la expulsión del fosgeno en exceso, se concentra  
el filtrado; se frota el residuo con éter absoluto y se lo recoge por  
5 succión. Se obtienen 7,5 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-  
(3-bromotiofen-5-aldimino)-imidazolidina del P.f. = 165-170°C, que  
contiene todavia una parte de material de partida.

Espectro IR (aceite de parafina): 1780, 1690  $\text{cm}^{-1}$ .

10.3

10



15

6,5 p. en peso de trihidrato de ampicilina en  
70 p. en vol de THF acuoso al 80% en volumen y 2,7 p. en peso de 1-  
clorocarbonil-2-oxo-3-(3-bromotiofen-5-aldimino)-imidazolidina se  
hacen reaccionar como en el Ejemplo 1.3. Se obtienen 2,2 p. en peso  
de 6- $\left[ \text{D-}\alpha\text{-}\left[ \text{2-oxo-3-}\left\{ \text{3-bromotiofen-5-aldimino} \right\} \text{-imidazolidin-1-il-} \right. \right.$   
20  $\left. \left. \text{carbonilamino} \right] \text{-fenilacetamido} \right]$ -penicilanato de sodio del P. desc. =  
210-220°C con un contenido de  $\beta$ -lactama de 85%.

Espectro IR (KBr): 1765, 1730, 1675, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CO}_2\text{OD}$ ): 7,83-7,20 (8H), 5,53 (s, 1H), 5,42 (q, 2H),

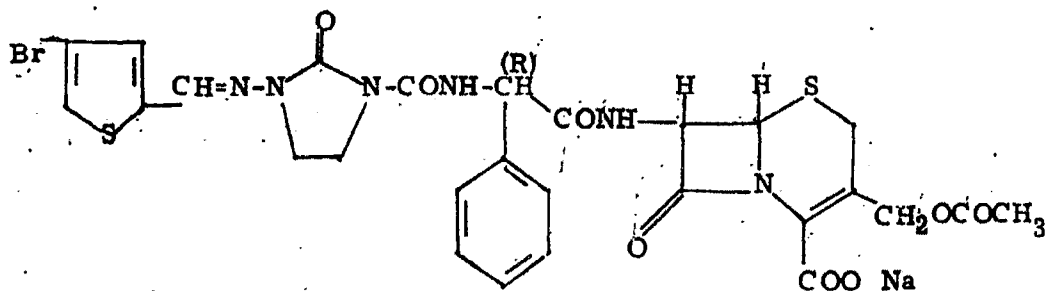
4,12 (s, 1H), 3,78 (s ancha, 4H), 1,55

(s, 3H), 1,48 (s, 3H)  $\zeta$ .

25

1 10.4

5



10

6,5 p. en peso de dihidrato de cefaloglicina en  
80 p. en vol de THF acuoso al 80% se hacen reaccionar con 5,0 p. en  
peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(3-bromotiofen-5-aldimino)-imi-  
dazolidina y se elaboran como en el Ejemplo 1.6. Se obtienen 4,2 p.  
en peso de 7- { D- $\alpha$ - [ (2-oxo-3- { 3-bromotiofen-5-aldimino } -imida-  
zolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-  
em-4-carboxilato de sodio del P. desc. = 190-195°C.

15

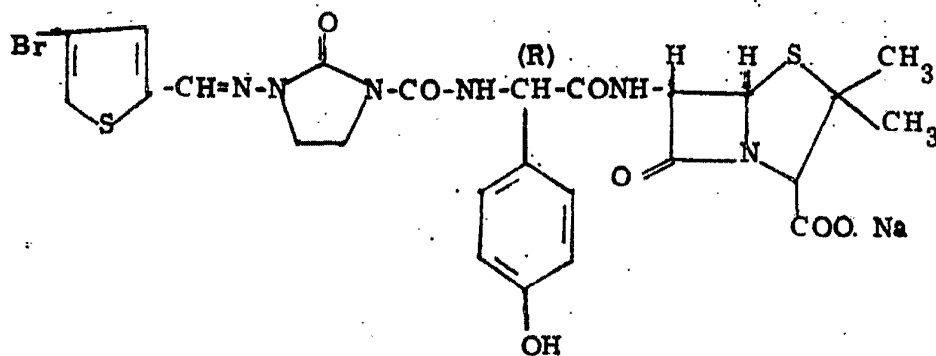
Espectro IR (KBr): 1760, 1725, 1670, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{27} \text{H}_{24} \text{Br} \text{N}_6 \text{Na} \text{O}_8 \text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

calculado: C 43,50 H 3,52 N 11,28 S 8,59

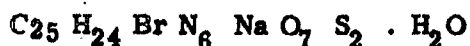
encontrado: C 43,8 H 3,8 N 10,8 S 8,1.

20



25

1 7,5 p. en peso de trihidrato de amoxicilina en  
100 p. en vol de THF acuoso al 80% se hacen reaccionar con 6,0 p. en  
peso de 1-clorocarbonilo-2-oxo-3-(3-bromotiofen-5-aldimino)-imida-  
zolidina como en el Ejemplo 1.4. Se obtienen 4,3 p. en peso de 6-  
5 { D- $\alpha$ -[2-oxo-3-[3-bromotiofen-5-aldimino]-imidazolidina-1-il)-  
carbonilamino]-4-hidroxi-fenilacetamido } -penicilanato de sodio.  
Espectro IR (KBr): 1760, 1720, 1670, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .  
Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,80 (s, 1H), 6,6-7,4 (6H), 5,5 (m, 3H),  
4,12 (s, 1H), 3,78 (s, ancha, 4H), 1,54  
10 (s, 3H), 1,48 (s, 3H)  $\delta$ .

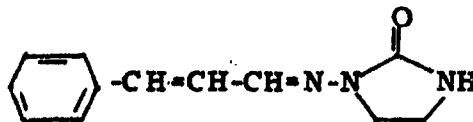


Calculado: C 41,50 H 3,91 S 8,84

encontrado: C 41,7 H 4,3 S 8,3.

### Ejemplo 11

15 11.1



A la solución de 21 p. en peso de hidrocioruro de  
1-amino-2-oxo-imidazolidina en 150 p. en vol de lejía de sosa cáustica  
20 1-normal se agregan bajo agitación a 20°C 18,5 p. en peso de aldehido  
cinámico, subsiguientemente se agita todavía durante 90 minutos a la  
misma temperatura y entonces se deja en reposo durante 16 hs. Se re-  
co-ge por succión el precipitado formado, se lo lava bien con agua y  
se lo seca en el desecador sobre  $\text{P}_4\text{O}_{10}$ .  
25 Rendimiento : 29,9 p. en peso.

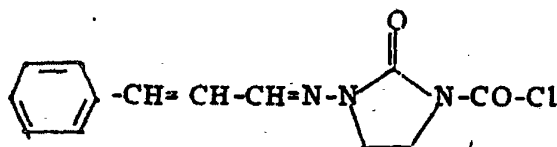
1 P.f. = 209-210°C (banco de Kofler).

La sustancia contiene todavía 0,28 equivalentes molares de agua. Esto se tuvo en cuenta en los siguientes valores calculados de análisis:

5 calculado: C 65,4 H 6,1 N 19,1

encontrado: C 65,5 H 6,1 N 19,1.

11.2



10

En la mezcla de 10 p. en peso de 1-(cinamilidenamino)2-oxo-imidazolidina, de 50 p. en vol de benzonitrilo y de 7,7 p. en vol de trietilamina, bajo agitación y refrigeración con hielo/agua, se instila la solución de 4,3 p. en vol de fosgeno en 15 p. en vol de benzonitrilo. Subsiguientemente bajo refrigeración ulterior se agita todavía durante 4 hs y media. Entonces se recoge por succión el precipitado formado, se lo agita en unas 30 p. en vol. de diclorometano durante 2 hs a 20°C, se vuelve a recogerlo por succión y entonces se lo seca en el desecador sobre P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>.

15

20

Rendimiento: 8,2 p. en peso.

P.f. = 227-230°C (banco de Kofler).

La sustancia contiene todavía hidrocloreuro de trietilamina que, sin embargo, no molesta en la reacción ulterior.

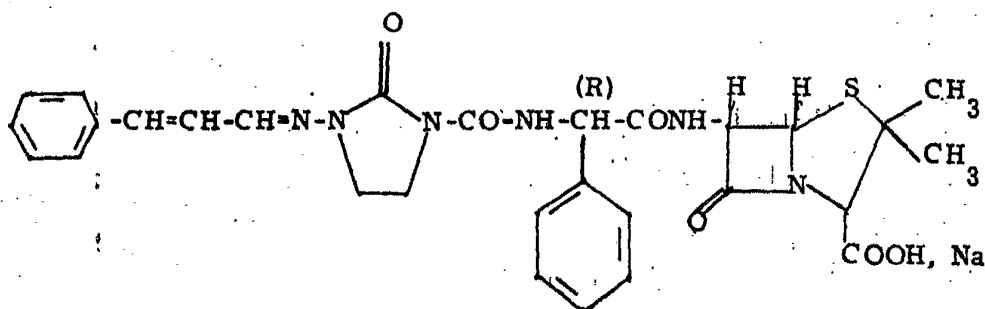
Espectro IR (-CO-Cl): 1800 cm<sup>-1</sup> (en aceite de parafina).

25

1

11.3

5



10

Se prepara esta penicilina, de la manera descrita en el Ejemplo 1.3., a partir de trihidrato de ampicilina (2,0p. en peso) y de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(cinamilidén-amino)-imidazolidina (2,06 p. en peso; exceso, debido a la trietilamina todavía presente en la substancia).

Rendimiento: 2,1 p. en peso de la sal sódica de D-α-[2-oxo-3-cinamilidénamino-imidazolidin-1-il]-carbonilamino]-bencilpenicilina.

15

Contenido de β-lactama: 82 %.

Según el espectro RMN, la substancia contiene aproximadamente 2,6 equivalentes molares de H<sub>2</sub>O y 0,56 equivalentes molares de 2-etilhexanoato de sodio. Esto se tuvo en cuenta en los siguientes datos calculados de análisis:

20

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

encontrado: C 53,6 H 5,6 N 10,8 S 4,3

señales RMN a τ = 2,3-3,2 (13H), 4,45(1H), 4,45-4,75 (AB, 2H),

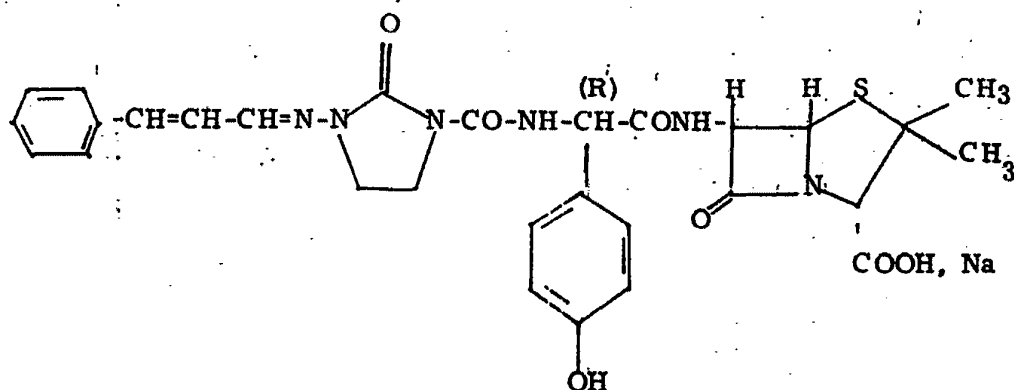
5,9 (1H), 6,1-6,4 (4H), 8,5 (3H) y 8,55 ppm (3H).

Espectro-IR (zona de carbonilo): 1770, 1730, 1670, 1610 y 1525 cm<sup>-1</sup>

25

(en aceite de parafina).

11.4



Esta penicilina es preparada de la manera descrita en el Ejemplo 1.3., a partir de 1,5 p. en peso de trihidrato de amoxicilina y de 1,49 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(cinamíden-amino)-imidazolidina.

Rendimiento: 1,3 p. en peso de la sal sódica de D- $\alpha$ -[2-oxo-3-cinamídenamino-imidazolidin-1-il]-carbonilamino]-p-hidroxi-bencilpenicilina.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 88%.

La penicilina contiene 1,5 equivalente molares de  $H_2O$  y 0,36 equivalentes molares de 2-etilhexanoato de sodio (según el espectro RMN). Esto se tuvo en cuenta en los siguientes valores calculados de análisis:

calculado: C 53,6 H 5,2 N 11,8 S 4,5

encontrado: C 53,6 H 5,7 N 11,7 S 4,6.

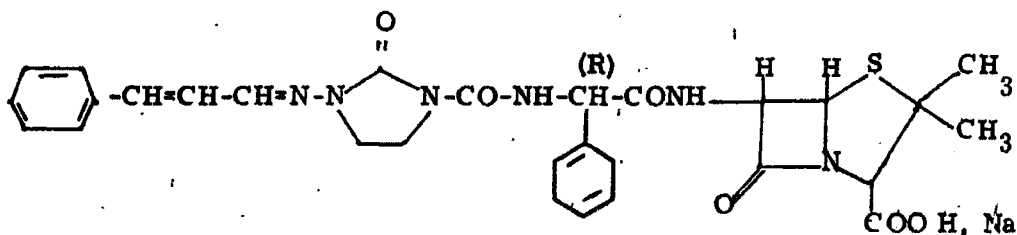
Espectro IR (zona de carbonilo: 1770, 1740, 1670, 1615 y

(en aceite de parafina) 1555-1520  $cm^{-1}$

25

1

11.5



5

Esta penicilina es preparada de la manera descrita en el Ejemplo 1.3, a partir de 1,5 p. en peso de epencilina y de 1,77 p. en peso de 1-clorocarbonilo-2-oxo-3-(cinamiliden-amino)-imidazolidina (exceso, debido a que contenía todavía hidrocioruro de trietilamina).

10

Rendimiento: 1,6 p. en peso de la sal sódica de D- $\alpha$ -[2-oxo-3-cinamilidenamino-imidazolidin-1-il]-carbonilamino]- $\alpha$ -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 82%.

15

Según el espectro RMN, la penicilina contenía aproximadamente 2 equivalentes molares de agua y 0,36 equivalentes molares de 2-etilhexanoato de sodio. Esto se tuvo en cuenta en los valores calculados de análisis:

calculado: C 54,0 H 5,6 N 11,8 S 4,5

20

encontrado: C 54,0 H 5,7 N 11,7 S 4,5

Espectro IR (zona de carbonilo): 1772, 1730, 1670

(en aceite de parafina) 1610 y 1530  $\text{cm}^{-1}$

Señales RMN a  $\tau$  = 2,25-3,15 (8H), 4,05 (1H), 4,3(2H), 4,5(2H), 5,0(1H),

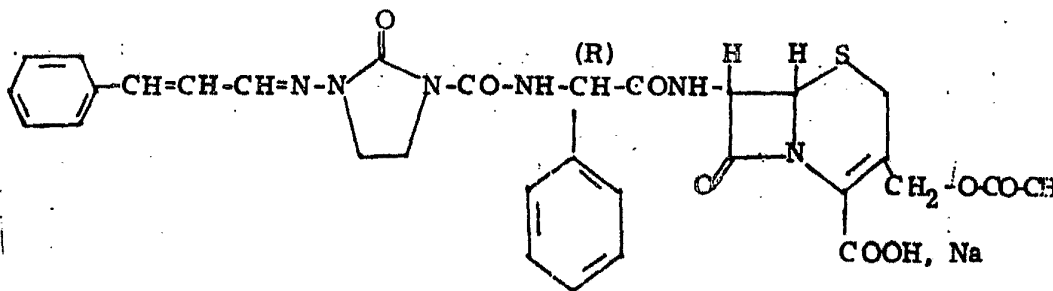
5,8 (1H), 6,05-6,4 (4H), 7,15-7,45 (4H), 8,4(3H) y 8,46 ppm (3H).

25

1

11.6

5



10

15

20

Esta cefalosporina es preparada conforme a la manera descrita para penicilinas en los Ejemplos 1,3 y 1.6 , a partir de dihidrato de cefaloglicina (1,5 p. en peso) y de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(cinamiliden-amino)-imidazolidina (1,08 p. en peso; exceso, debido a que la substancia contenía todavía hidrocioruro de trietil-amina). En esto, despues de la eliminación del tetrahydrofurano al pH de 7,0, un precipitado insoluble en agua y éster acético, que es agitado con una mezcla de éster acético y de agua del valor pH de 2,0. Despues de la filtración a succión, se agita con 10 p. en vol de dimetil-formamida, por filtración a succión se separa lo no disuelto y, despues de la dilución del filtrado con 150 p. en vol de éter, se precipita la sal sódica.

Rendimiento: 0,5 p. en peso de  $7-\left\{ D-\alpha-\left[ 2\text{-oxo-3-cinamilidenamino-imidazolidin-1-il}-\text{carbonilamino} \right]\text{-fenilacetamido} \right\}\text{-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio.}$

Contenido de  $\beta$ -lactama; 80%

25

Según el espectro RMN, esta cefalosporina contiene aproximadamente 3 equivalente molares de agua y 0,65 equivalen-

1 tes molares de 2-etilhexanoato de sodio. Esto se tuvo en cuenta en los  
siguientes valores calculados de análisis;

calculado: C 52,3 H 5,4 N 10,1 S 3,9

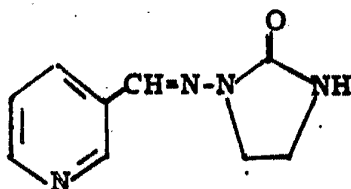
encontrado: C 52,4 H 5,6 N 10,3 S 3,8

5 Espectro IR (zona de carbonilo): 1770, 1730, 1668, 1612  
(en aceite de parafina) y 1540  $\text{cm}^{-1}$

Señales RMN  $\delta^{\text{C}}$  = 2,1-2,9 (13H), 3,9-4,3 (2H), 4,75-5,1 (3H)  
4,0 (4H), 6,6 (2H) y 7,9 ppm (3H).

### Ejemplo 12

10 12.1



15 A la solución de 10,1 p. en peso de 1-amino-2-  
oxo-imidazolidina en la mezcla de 50p. en vol de metanol y de 50 p. en  
vol de agua se agregan 10,7 p. en peso de piridin-3-aldehído y entonces  
se agita la mezcla durante unas 20 horas a 20°C. Entonces se recoge por  
succión el precipitado formado, se lo lava con agua y un poco de metanol  
20 y se lo seca a 60°C en vacío sobre  $\text{P}_4\text{O}_{10}$ .

Rendimiento: 16,5 p. en peso.

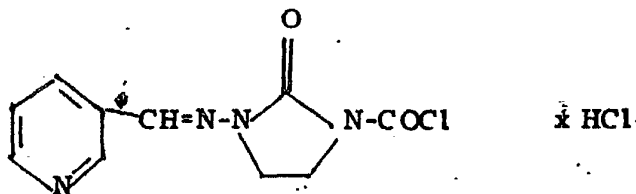
P.f. = 195°C (banco de Kofler)

calculado: C 56,9 H 5,3 N 29,5 O 8,4

encontrado: C 56,9 H 5,2 N 30,0 O 8,0

25

1 12.2



5

A la suspensión de 3,0 p. en peso de 1-(3-piridil-metilidenamino)-2-oxo-imidazolidina en la mezcla de 30p. en vol de benzonitrilo y de 2,6 p. en vol de trietilamina, se agrega bajo refrigeración con agua helada la solución de 1,35 p. en vol. de fosgeno en 10 p. en vol de tetrahydrofurano. Al cabo de 20 minutos se deja llegar la temperatura a 20°C y entonces se agita a esta temperatura durante la noche. Entonces se recoge por succión el precipitado existente, se lo lava con éter y seguidamente con diclorometano y se lo seca.

10

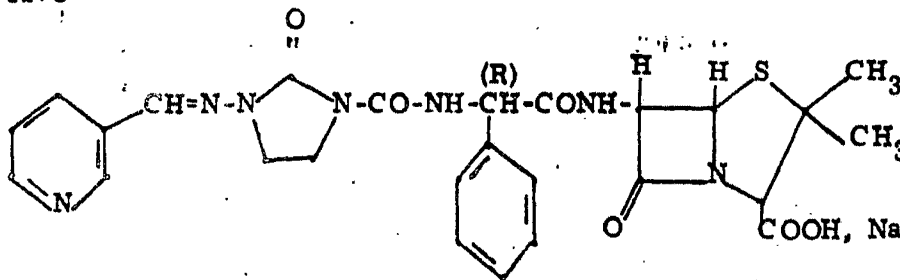
Rendimiento: 4,2 p. en peso.

15

Espectro IR (CO. Cl); 1800  $\text{cm}^{-1}$  (en aceite de parafina)

P. f. = 252°C (banco de Kofler)

12.3



20

Esta penicilina es preparada de la manera descrita

en el ejemplo 1.3., a partir de 1,0p. en peso de trihidrato de ampicilina y de 0,63 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(3-piridil-metilidenamino)-imidazolidina. Con ésto, al acidificarse la solución de reacción

25

1 librada del tetrahidrofurano y recubierta con éster acético, se obtiene  
una parte de la penicilina como ácido libre no disuelto en éster acético  
(0,20 p. en peso; espectro IR [zona de carbonilo]: 1775, 1725, 1670 y  
5 1520  $\text{cm}^{-1}$  en aceite de parafina). De la fase orgánica se obtiene la sal  
sódica por precipitación con solución de 2-etilhexanoato de sodio.

Rendimiento: 0,70 p. en peso de la sal sódica de D- $\alpha$ - $\left\{ \left[ 2\text{-oxo-3-(3-} \right. \right.$   
piridil-metilidenamino)-imidazolidin-1-il]-carbonilamino } - bencil-  
penicilina.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 90%.

10 Según el espectro RMN, la penicilina contiene  
aproximadamente 3,3 equivalentes molares de agua y 0,13 equivalentes  
molares de 2-etilhexanoato de sodio. Esto se tuvo en cuenta en los si-  
guientes datos calculados de análisis:

calculado: C 48,6 H 5,3 N 14,7 S 4,8

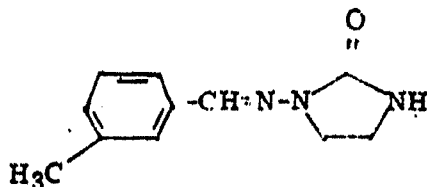
15 encontrado: C 48,5 H 5,8 N 14,5 S 4,8

Espectro IR (zona de carbonilo): 1768, 1722, 1667, 1625, 1600, 1550, y  
(en aceite de parafina) 1525  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales RMN  $\alpha\text{C}^-$  = 1,0-1,2 (1H), 1,35-1,55 (1H), 1,6-1,85 (1H), 2,15 (1H),  
2,3-2,8 (6H), 4,3 (1H), 4,3-4,6 (AB; 2H), 5,8 (1H),  
20 5,9-6,2 (4H), 8,4 (3H) y 8,45 ppm (3H).

Ejemplo 13.

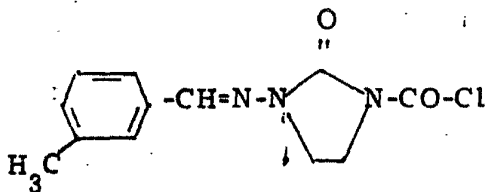
13.1



1 A la mezcla de 14,0 p. en peso de hidrocioruro  
de 1-amino-2-oxo-imidazolidina y de 100 p. en vol de lejía de sosa  
cáustica 1-normal se agrega 3-metilbenzaldehído y entonces se agita  
todavía durante 5 hs a 20°C. Entonces se recoge por succión el preci-  
5 pitado formado, se lo lava con agua y se lo seca.

Rendimiento: 20,3 p. en peso; P.f. = 205-207°C (banco de Kofler).

13.2



En una mezcla en debil ebullición de 12,1 p.  
en peso de 1-(3-metil-benciliden-amino)-2-oxo-imidazolidina, de 150 p.  
en vol de benceno y de 13,4 p. en vol de trietilamina se instila, dentro  
de una hora, la solución de 9,65 p. en peso de trimetilclorosilano en  
15 50 p. en vol de benceno. Subsiguientemente se calienta durante 20 hs  
con reflujo, se separa por filtración a succión en caliente el hidrocioruro  
de trietilamina y se lava el filtrado con benceno caliente. A los fil-  
trados reunidos y enfriados hasta 10°C, se agrega una solución de  
4,7 p. en vol de fosgeno en 30 p. en vol de benceno y entonces se deja  
20 la mezcla en reposo durante 48 hs. a 20°C. Seguidamente se recoge  
por succión el precipitado formado, se lo lava con benceno, subsi-  
guientemente se lo frota con 40 p. en vol de diclorometano y entonces  
se lo seca.

Rendimiento: 3,2 p. en peso. P.f. = 209-210°C (banco de Kofler).

25

1

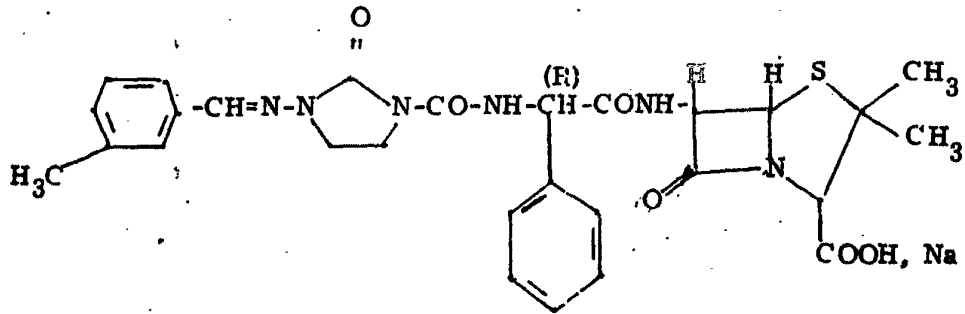
calculado: C 54,3 H 4,5 Cl 13,4 N 15,8

encontrado: C 54,5 H 4,6 Cl 13,5 N 15,4

Espectro IR (CO. Cl): 1810  $\text{cm}^{-1}$  (en aceite de parafina).

13.3

5



10

Esta penicilina es obtenida, si 2,0 p. en peso de trihidrato de ampicilina y 1,6 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(3-metilbenciliden-amino)-imidazolidina se hacen reaccionar en la forma descrita en el Ejemplo 1, 3.

15

Rendimiento: 2,55 p en peso de la sal sódica de D- $\alpha$ -{ [2-oxo-3-(3-metilbenciliden-amino)-imidazolidin-1-il]-carbonilamino } -bencilpenicilina.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 90%.

20

Según el espectro RMN, la penicilina contiene un poco de 2-etilhexanoato de sodio (aproximadamente 0,06 equivalentes molares) y agua (3 equivalentes molares). Esto se tuvo en cuenta en los datos calculados de análisis:

calculado: C 52,1 H 5,4 N 12,6 S 4,8

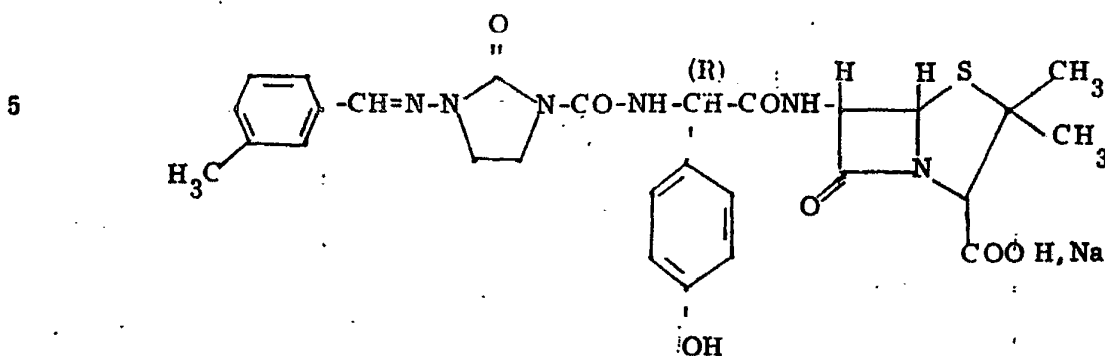
encontrado: C 51,9 H 6,3 N 12,4 S 4,9.

25

Espectro IR (zona de carbonilo): 1770, 1730, 1675, 1612 y 1530  $\text{cm}^{-1}$  (en aceite de parafina)

1 Señales RMN a  $\tau$  = 2,25-2,9 (10H), 4,35(1H), 4,35-4,65 (AB, 2H), 5,85  
(1H), 6,1-6,4 (4H), 7,7(3H), 8,4(3H) y 8,5 ppm (3H).

13.4



10

Se obtiene esta penicilina, si en forma correspondiente al Ejemplo 1.3, se hace reaccionar 1,0 p. en peso de trihidrato de amoxicilina con 0,73 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(3-metilbenciliden-amino)-imidazolidina.

15

Rendimiento: 1,1p. en peso de D- $\alpha$ -[2-oxo-3-(3-metilbenciliden-amino)-imidazolidin-1-il]-carbonilamino-p-hidroxibencilpenicilina sódica cristalina.

Contenido de  $\beta$  lactama: 90%

20

Según el espectro RMN, la penicilina contiene un poco de 2-etilhexanoato de sodio (0,16 equivalentes molares) y agua (2,9 equivalentes molares). Esto se tuvo en cuenta en los siguientes datos calculados de análisis:

calculado: C 50,5 H 5,3 N 12,1 S 4,6

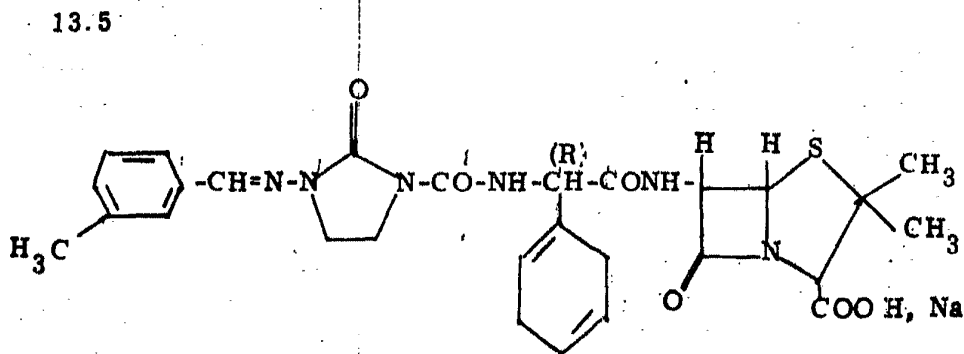
encontrado: C 50,5 H 5,4 N 11,9 S 4,6

Espectro IR (zona de carbonilo): 1790, 1765, 1720, 1690, 1660,

25

(en aceite de parafina, 1612, 1590, 1550, y 1510  $\text{cm}^{-1}$ )

1 Señales RMN a  $\tau$  = 2,2-3,3 (9H), 4,4-4,65 (3H), 5,85 (1H), 6,0-6,3 (4H),  
7,65 (3H), 8,4 (3H) y 8,5 ppm (3H).



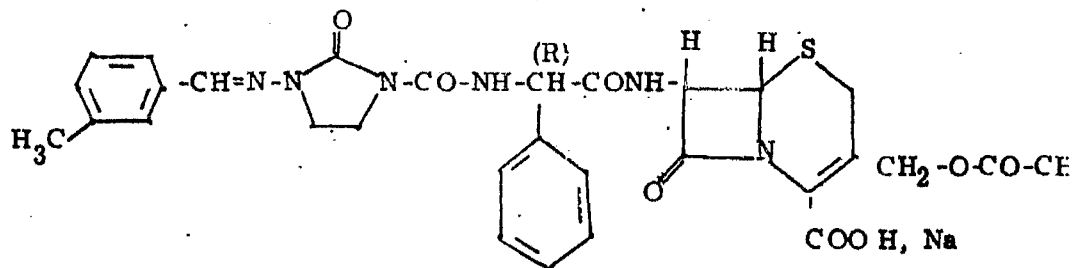
10 Se obtiene esta penicilina, si de la manera des-  
cripta en el Ejemplo 1.3. 1,0p. en peso de epicilina se hace reaccionar  
con 0,91 p. en peso de 1-clorocarbonilo-2-oxo-3-(3-metilbenciliden-  
amino)-imidazolidina. Por la precipitación de la sal sódica, se obtuvie-  
ron primeramente 0,8 p. en peso de sal amorfa de penicilina y por pre-  
cipitación ulterior, se obtuvieron de su lejía madre 0,9 p. en peso de la  
15 sal sódica cristalina de D- $\alpha$ -{ [2-oxo-3-(3-metilbenciliden-amino)-  
imidazolidin-1-il]-carbonilamino}- $\alpha$ -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metil-  
penicilina.

Espectro IR de la sal amorfa (zona de carbonilo): 1770, 1730, 1670, 1610,  
(en aceite de parafina) 1525 cm<sup>-1</sup>.

20 Espectro IR de la sal cristalina (zona de carbonilo): 1790, (1775), 1740, 1712  
(en aceite de parafina) 1660, 1600, 1575 y 1520cm<sup>-1</sup>

Señales RMN a  $\tau$  = 2,1-2,8 (5H), 4,05 (1H), 4,3 (2H), 4,5 (2H), 5,0 (1H),  
(en CD<sub>3</sub>OD) 5,8 (1-H), 6,1 (4H), 7,25 (4H), 7,65 (3H), 8,35 (3H) y  
8,45 ppm (3H).

1 13.6



10

Se obtiene esta cefalosporina si, en la forma descripta para penicilinas en los Ejemplos 1.3 y 1.6, se hace reaccionar 1,0 p. en peso de dihidrato de cefaloglicina con 0,69 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(3-metilbencilidenamino)-imidazolidina. La sal sódica se disgregó como un precipitado en forma de gel y no recogible por succión. Por esto, se eliminó todo lo volátil y se trató el residuo con éter seco. De esta manera se obtuvo la sal de cefalosporina como polvo blanco suelto.

15

Rendimiento: 1,2 p. en peso de 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-} \left[ \text{2-oxo-3-m-metilbenciliden-amino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino} \right] \text{fenilacetamido} \right\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 90%.

20

La sal de cefalosporina contiene aproximadamente 2,9 equivalentes molares de agua. Esto se tuvo en cuenta en los datos calculados de análisis:

calculado: C 51,2 H 4,9 N 11,9 S 4,6

encontrado: C 51,4 H 5,5 N 11,7 S 4,7

Espectro IR (zona de carbonilo): 1765 (espalda), 1740, 1660, 1610 y 1535cm

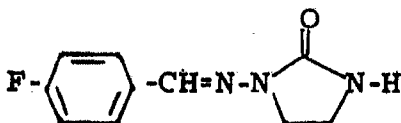
25

(en aceite de parafina)

1 Señales de RMN a  $\tau = 1,85-2,8$  (10H), 3,9-4,3(2H), 4,7-5,0(3H), 5,8-6,1  
(4H)  
(en  $d_7$ -DMF) 6,4-6,7 (2H), 7,5(3H) y 7,8 ppm (3H).

Ejemplo 14.

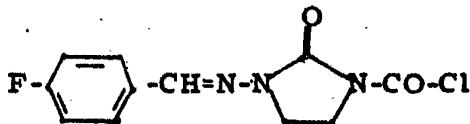
5 14.1



10

Se obtiene esta sustancia, en la forma descrita en el Ejemplo 13.1., a partir de 14,0 p. en peso de hidrocloreuro de 1-amino-2-oxo-imidazolidina y de 12,8 p. en peso de 4-fluorbenzaldehido. Rendimiento: 20,4 p. en peso. P.f. = 229-230°C (banco de Kofler).

14.2



15

En la mezcla de 6,0 p. en peso de 1-(4-fluorobenciliden-amino)-2-oxo-imidazolidina. de 50p. en vol de benzonitrilo y de 8p. en vol de trietilamina, se instila bajo agitación y refrigeración con hielo/agua la solución de 4,2 p. en vol de fosgeno en 10 p. en vol. de benzonitrilo y entonces se agita todavía durante 3 hs a 20°C. Entonces se recoge por succión, se suspende el precipitado en 240 p. en vol. de diclorometano.

20

Rendimiento: 0,9 p. en peso (en la lejía madre se encuentra todavía otro tanto de esta sustancia)

25

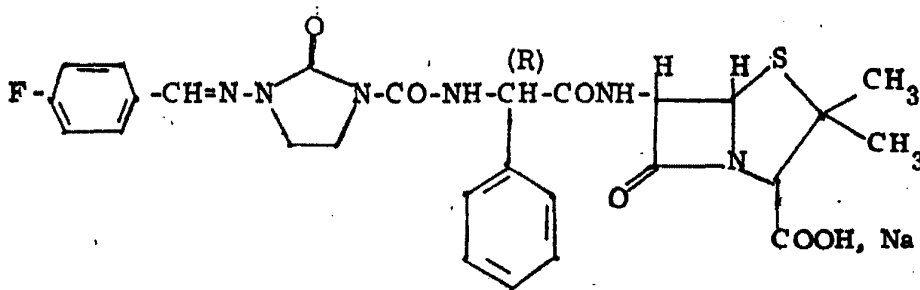
La sustancia no es del todo exenta de hidrato-

1 ruo de trietilamina, lo que, sin embargo, no molestó en la reacción ul-  
terior.

Espectro IR (CO. Cl);  $1820/1810 \text{ cm}^{-1}$  (en aceite de parafina)

P. f. =  $240-247^{\circ}\text{C}$  (descomposición) (banco de Kofler).

5 14.3



10'

Se obtiene esta penicilina si, de la manera

descrita en el Ejemplo 1.3, se hace reaccionar 1,0 p. en peso de tri-  
hidrato de ampicilina con 0,8 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-  
3-(4-fluorbenciliden-amino)-imidazolidina.

15 Rendimiento: 1,2 p. en peso de sal sódica cristalina de D- $\alpha$ - $\left\{ \begin{array}{l} \text{2-oxo-} \\ \text{3-(4-fluor-benciliden-amino)-imidazolidin-1-il} \end{array} \right\}$ -  
carbonilamino } -  
bencilpenicilina.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 93 %.

20 Según el espectro RMN, la penicilina contiene  
aproximadamente 1,7 equivalentes molares de agua. Esto se tuvo en  
cuenta en los valores calculados de análisis:

calculado: C 51,1 H 4,6 N 13,2 S 5,0

encontrado: C 51,1 H 5,4 N 13,2 S 5,1

Espectro IR (zona de carbonilo): 1790, (1767) , 1730, 1702, 1670 (espalda),

25

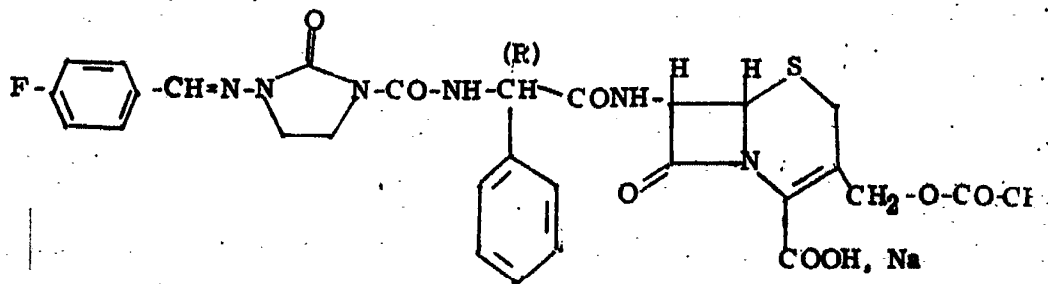
(en aceite de parafina)

1660 y  $1602 \text{ cm}^{-1}$

1 Señales RMN a  $\tau = 2,1-3,1(10H), 4,4(1H), 4,4-4,65(AB,2H), 5,85(1H),$   
6,0-6,3 (4H), 8,45(3H) y 8,55 ppm (3H).

14.4

5



10

Se obtiene esta cefalosporina si, en la forma descrita para penicilinas en los Ejemplos 1.3 y 1.6, se hace reaccionar 1,0 p. en peso de dihidrato de cefalogluцина con 0,7 p. en peso de 1-cloro-carbonilo-2-oxo-3-(4-fluorbenciliden-amino)-imidazolidina. En vista de que la sal sódica se precipitó como un gel y en esta forma era difícilmente recogible por succión, se eliminó todo lo volátil en vacío y se trató el residuo con una mezcla de éter/metanol (10:1), transformándose la sal sódica en un polvo blanco suelto.

15

Rendimiento: 0,5 p. en peso de 7- $\left\{ D-\alpha-\left[ (2-oxo-3-p-fluorbenciliden-amino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino \right]-fenilacetamido \right\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-carboxilato de sodio.

20

Contenido  $\beta$ -lactama: 91%.

Según el espectro RMN, la cefalosporina contiene aproximadamente 0,13 equivalentes molares de 2-etilhexanoato de sodio y 1,7 equivalentes molares de agua. Esto se tuvo en cuenta en los datos calculados de análisis;

25

1 calculado: C 50,7 H 4,4 N 11,8 S 4,5

encontrado: C 50,7 H 4,4 N 11,8 S 4,6.

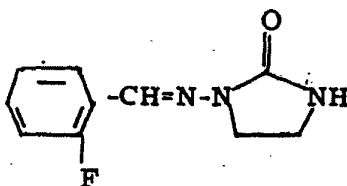
Espectro IR (zona de carbonilo): 1775 (espalda), 1760, 1735, 1680,  
(en aceite de parafina) 1610 y 1550-1520  $\text{cm}^{-1}$ .

5 Señales RMN a  $\tau$  = 2,1-2,9(10H), 4,2-4,35(1H), 4,4(1H), 5,0-5,2(3H),  
(en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 6,1-(4H), 6,5-6,7 (2H) y 8,0 ppm (3H).

Ejemplo 15.

15.1

10



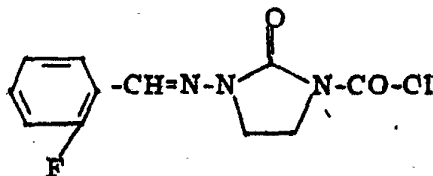
Esta sustancia es obtenida como en el Ejemplo 13.1, a partir de 14,0 p. en peso de hidrocloreuro de 1-amino-2-oxoimidazolidina y de 12,7 p. en peso de 2-fluorbenzaldehído con un rendimiento de 17,6 p. en peso.

15

P.f. = 214-216°C (banco de Kofler).

15.2

20



En la mezcla de 6,0 p. en peso de 1-(2-fluorbenzyliden-amino)-2-oxoimidazolidina, de 50 p. en vol de benzonitrilo y de 8 p. en vol de trietilamina, bajo agitación y refrigeración con hielo/agua, se instila la solución de 4,2 p. en vol de fosgeno en 10 p. en vol de benzonitrilo. Subsiguientemente se agita todavía durante 3 hs a 20°C.

25

1 . Entonces se recoge por succión, se lava con éter, se suspende el precipitado en unas 120 p. en vol de diclorometano, se vuelve a recoger por succión y se seca.

Rendimiento: 5,6 p. en peso.

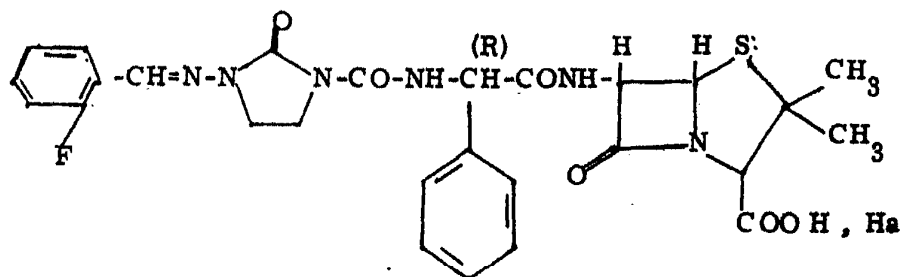
5 P. f. = 230°C (banco de Kofler).

Espectro IR (CO. Cl): 1800 (con espalda a aprox. 1815) cm<sup>-1</sup>.

La sustancia contiene un poco de hidrocioruro de trietilamina que, sin embargo, no molestó en la reacción ulterior.

15.3

10



15

Se obtiene esta penicilina a partir de trihidrato de ampicilina (1,0 p. en peso) y de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(2-fluorobenciliden-amino)-imidazolidina (0,8 p. en peso), si estos dos componentes se hacen reaccionar uno con otro según la metodología descrita en el Ejemplo 1.3. Rendimiento: 0,55 p. en peso de la sal sódica

20

cristalina de D- $\alpha$ -[2-oxo-3-(2-fluorobenciliden-amino)-imidazolidin-1-il]-carbonilamino]-bencilpenicilina.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 90%.

25

Según el espectro RMN, la penicilina contiene aproximadamente 2,9 equivalentes molares de agua. Esto se tuvo en cuenta en los siguientes valores calculados de análisis.

1 calculado: C 49,4 H 4,9 N 12,8 S 4,9

encontrado: C 49,4 H 4,9 N 12,6 S 5,3

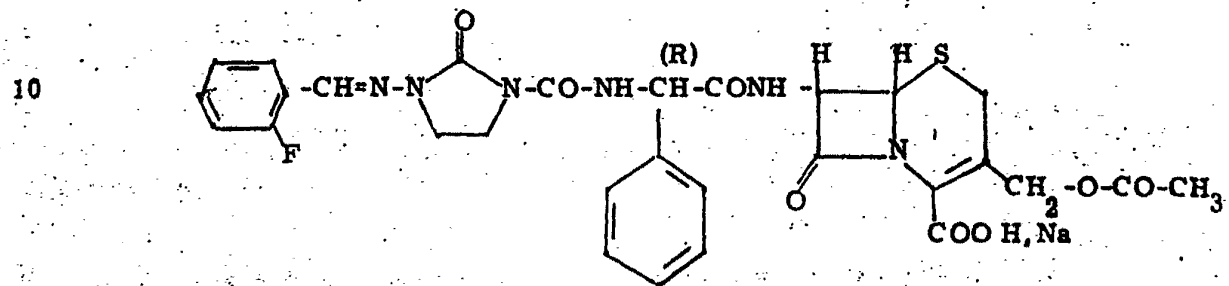
Espectro IR (zona de carbonilo): 1793, (1775), 1740, (1700, 1680  
ambas espaldas),

5 (en aceite de parafina) 1660, 1610, 1560 y 1520  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales RMN a  $\tau$  = 1,8-3,1 (10H), 4,4(1H), 4,4-4,65(2H), 5,8 (1H),

(en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 6,0-6,3 (4H), 8,45(3H) y 8,55 ppm (3H).

15.4



15 Esta cefalosporina es obtenida a partir de 1,5 p.  
en peso de dihidrato de cefaloglicina y de 1,07 p. en peso de 1-cloro-  
carbonilo-2-oxo-3-(2-fluorbenciliden-amino)-imidazolidina, según los  
procedimientos de preparación descriptos para penicilinas en los Ejem-  
los 1.3. y 1.6.

20 En la elaboración, al acidificarse hasta el pH de  
2, se obtiene una parte de la cefalosporina como ácido libre insoluble  
en agua y en éster acético (0,2 p. en peso; espectro IR [zona de  
carbonilo]: 1780, 1745, 1670, 1540  $\text{cm}^{-1}$  en aceite de parafina). En  
cuanto la cefalosporina formada está disuelta en la fase orgánica, se la  
obtiene de ésta con un rendimiento de 0,8 p. en peso como 7-  
25 [2-oxo-3-o-fluorbenciliden-amino-imidazolidin-1-il]-carbonilamino]-

1 fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio.

Los siguientes datos se refieren a la sal sódica.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 91 %.

según el espectro RMN, la cefalosporina contiene aproximadamente 2,8  
5 equivalentes molares de agua y 0,05 equivalentes molares de 2-etil-  
hexanoato de sodio. Esto se tuvo en cuenta en los datos calculados de  
análisis:

calculado: C 49,2 H 4,5 N 11,7 S 4,5

10 encontrado: C 49,1 H 4,3 N 11,7 S 4,9

Espectro IR (zona de carbonilo): 1780, 1730, 1670, 1610, y 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

(en aceite de parafina)

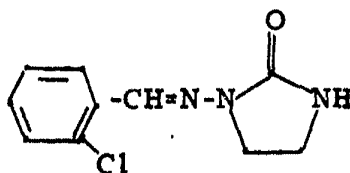
señales RMN a  $\tau$  = 1,8-2,9(10H), 4,0-4,4(2H), 4,8-5,1(3H), 5,8-6,2(4H),

6,5-6,75 (2H) y 7,95 ppm (3H).

Ejemplo 16

15 .

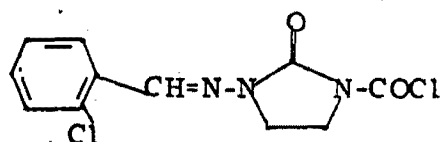
16.1



20

Se trabajan 47,5 p. en peso de 2-oxo-imidazo-  
lidina, 38,0 p. en peso de nitrito de sodio y 82,5 p. en peso de polvo  
de zinc como en el Ejemplo 2.1. y se hacen reaccionar con 64,0 p.  
en peso de 2-cloro-benzaldehído. Se obtienen 65,0 p. en peso de 1-  
(2-cloro)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina que se recristalizan en  
25 etanol, P.f. = 216-217°C.

1 16.2



5

50,0 p. en peso de 1-(2-cloro)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina y 73,0 p. en peso de trietilamina en 400 p. en vol de dioxano absoluto, asi como 72,7 p. en peso de trimetilclorosilano en 150 p. en vol de dioxano absoluto y 44,5 p. en peso de fosgeno se hacen reaccionar como en el Ejemplo 2.2. Se obtienen 37,2 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(2-cloro)-benzalimino-imidazolidina que se recrystalizan en acetonitrilo. P.f. = 233-237°C.

10

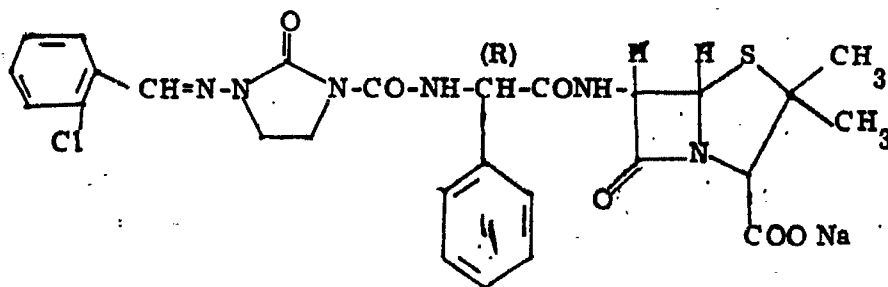
Espectro IR (aceite de parafina): 1800 cm<sup>-1</sup>

calculado: C 46,18 H 3,17 N 14,68 Cl 24,78

encontrado: C 46,1 H 3,2 N 14,6 Cl 24,7

15

16.3



20

14,1 p. en peso de trihidrato de ampicilina en 150 p. en vol. de THF acuoso al 80% se hacen reaccionar, como en el Ejemplo 1.3, con 5,0 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(2-cloro)-benzalimino-imidazolidina. Se obtienen 11,3 p. en peso de 6-[D- $\alpha$ -[(2-oxo-3-{2-cloro}-benzalimino-imidazolidin-1-il) carbonilamino]].

25

1 fenilacetamido } -penicilinato de sodio de P. desc. = 215-220°C.

Contenido de  $\beta$ -lactama: 83%.

Espectro IR (KBr): 1765, 1730, 1675, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,92 (s con m. superpuesta, 2H), m centrada

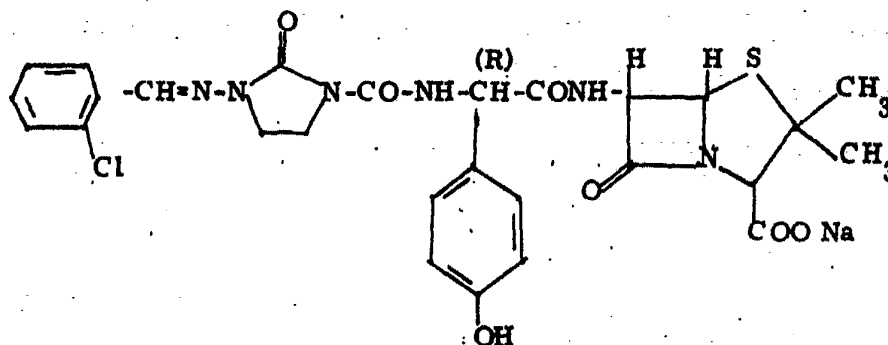
5 a 7,3 (8H), 5,55 (s, 1H), 5,42 (sistema AB, 2H),  
4,12 (s, 1H), 3,83 (s, ancha, 4H), 1,58 (s, 3H),  
1,50 (s, 3H)  $\delta$ .

$\text{C}_{27} \text{H}_{26} \text{Cl N}_6 \text{Na O}_6 \text{S} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

calculado: C 49,36 H 4,60 N 12,79

10 encontrado: C 49,4 H 4,6 N 12,7.

16.4



6,3 p. en peso de trihidrato de amoxicilina en

80 p. en vol de THF acuoso al 80% se hacen reaccionar, como en el

20 Ejemplo 1,4, con 2,9 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(2-cloro)-  
benzalimino-imidazolidina.

Se obtienen 8,5 p. en peso de 6- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-} \left[ 2\text{-oxo-} \right. \right. \right.$   
3- $\left[ 2\text{-cloro} \right]$ -benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino $\left. \right]$ -4-hidroxi-  
fenilacetamido } -penicilinato de sodio.

Espectro IR (KBr): 1760, 1720, 1655, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

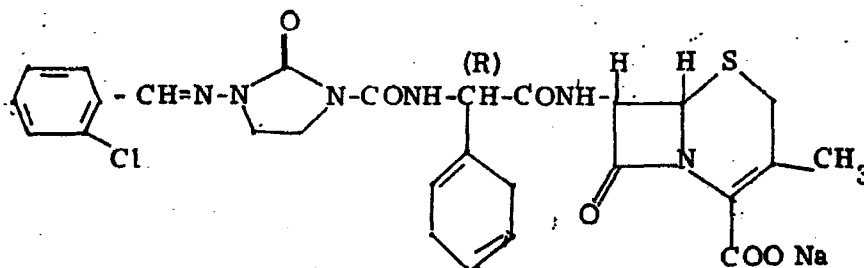
25 Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,95 (s, 1H), 7,5-7,68 (8H), 5,5 (m, 3H), 4,20 (s, 1H),

1

3,92 (s, ancha, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,50 (s, 3H)

16.5

5



10,5 p. en peso de cefradina en 100 p. en vol

de THF acuoso al 80% se hacen reaccionar, como en el Ejemplo 1,3., con 5,7 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(2-cloro)-benzalimino-imidazolidina. Se obtienen 10,9 p. en peso de 7- $\left\{ D-\alpha-\left[ (2-oxo-3-\left\{ 2-cloro \right\} -benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino \right] -ciclohex-1,4-dienil(1)-acetamido \right\} -3-metil-cef-3-cm-4-carboxilato de sodio del P. desc. = 222^{\circ}C.$

10

Espectro IR (KBr): 1770, 1735, 1665, 1590  $cm^{-1}$ .

15

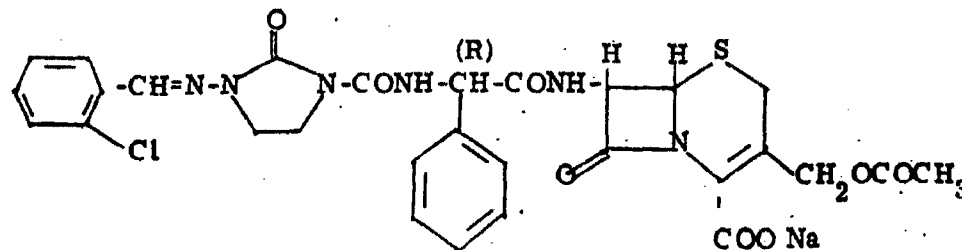
$C_{27} H_{26} Cl N_6 Na O_6 S \cdot 2 H_2O$

calculado: C 49,36 H 4,66 N 12,79 S 4,88 Cl 5,39

encontrado: C 48,9 H 4,5 N 12,4 S 4,4 Cl 5,3

16.6

20



5,0 p. en peso de dihidrato de cefaloglicina en

100 p. en vol de THF acuoso al 80%, se hacen reaccionar, como en el

25

1.

Ejemplo 1.6, con 3,3p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(2-cloro)-benzalimino-imidazolidina. Se obtienen 6,7 p. en peso de 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-} \left[ \text{2-oxo-3-} \left\{ \text{2-cloro} \right\} \text{-benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino} \right] \text{-fenilacetamido} \right\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio del P. desc. = 195-200<sup>o</sup> C.

5

Espectro IR (KBr): 1760, 1725, 1670, 1600 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O): 7,2-8,0 (protones aromáticos y

-CH=N-): 5,65 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,05 (d,

superpuesta por la señal de los protones in-

10

tercambiables), 3,8 (6H), 2,10 (s, 3H)  $\int$ .

C<sub>29</sub> H<sub>26</sub> Cl N<sub>6</sub> Na O<sub>8</sub> S . H<sub>2</sub>O

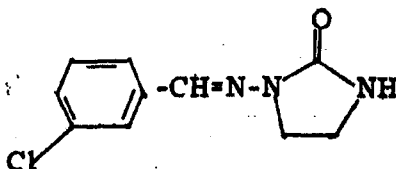
calculado: C 50,11 H 4,21 N 12,09 S 4,63

encontrado: C 50,1 H 4,1 N 12,1 S 4,8.

Ejemplo 17.

15

17.1



47,6 p. en peso de 2-oxo-imidazolidina, 34,5 p.

20

en peso de nitrito de sodio y 78,4 p. en peso de polvo de zinc son tratadas como en el Ejemplo 1.1 y agitadas durante la noche con 77,0 p. en peso de 3-clorobenzaldehído. Se obtienen 65,7 p. en peso de 1-(3-cloro)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina del P.f. = 210-212<sup>o</sup>C.

Espectro IR (KBr): 3230, 3120, 1715, 1476, 1405 cm<sup>-1</sup>.

25

Espectro RMN(d<sub>6</sub>-DMSO): m, centrada alrededor de 7,5 (protones aromá-

1

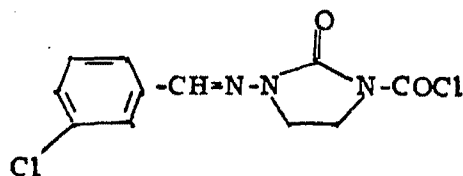
ticos,  $-\text{CH}=\text{N}-$  y  $\text{NH}$ ; 6H), 3,65 (m, 4H)  $\delta$ .

calculado: C 53,70 H 4,51 N 18,79 Cl 15,85,

encontrado: C 54,0 H 4,7 N 18,4 Cl 16,2,

5

17.2



10

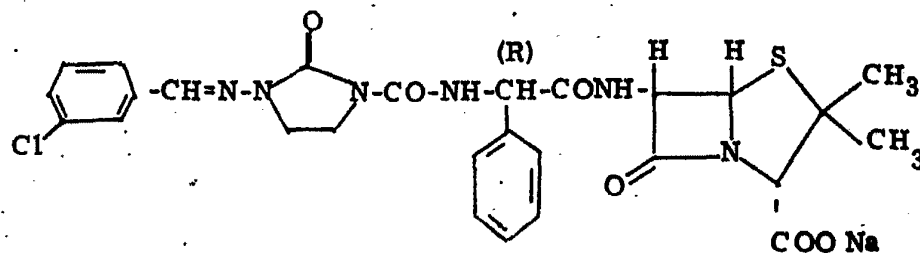
En una solución en ebullición de 30 p. en peso de 1-(3-cloro)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina y 43,4 p. en peso de trietilamina en 250 p. en vol de dioxano absoluto, se instila una solución de 43,3 p. en peso de trimetilclorosilano en 80 p. en vol de dioxano absoluto y se hace reaccionar la mezcla, como en el Ejemplo 2.2. con 26,4 p. en peso de fosgeno. Se obtienen 16,2 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(3-cloro)-benzalimino-imidazolidina del P. desc. = 180°C, que contiene todavía una pequeña cantidad de material de partida.

15

Espectro IR (aceite de parafina): 1800  $\text{cm}^{-1}$ .

17.3

20



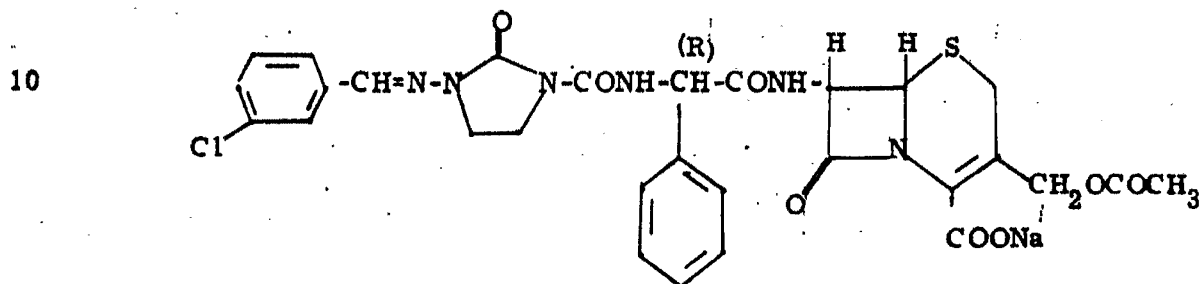
25

1

9,3 p. en peso de trihidrato de ampicilina en  
100 p. en vol de THF acuoso al 80% se hacen reaccionar, como en el  
Ejemplo 1.3, con 8,7 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(3-cloro)-  
benzalimino-imidazolidina. Se obtiene 5,0 p. en peso de 6-[D- $\alpha$ -[(2-  
5 oxo-3-[3-cloro]-benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-  
fenilacetamido]-penicilinato de sodio.

Espectro IR (KBr): 1760, 1720, 1660, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

17.4



10

3,3 p. en peso de dihidrato de cefaloglicina en

15

100 p. en vol de THF acuoso al 80% se hacen reaccionar, como en el  
Ejemplo 1.6, con 2,5 p. en peso de 1-clorocarbonilo-2-oxo-3-(3-  
cloro)-benzalimino-imidazolidina. Se obtienen 2,1 p. en peso de 7-  
[D- $\alpha$ -[(2-oxo-3-[3-cloro]-benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonil-  
amino]-fenilacetamido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de  
20 sodio del P. desc. = 212-218<sup>o</sup>C.

Espectro IR (KBr): 1765, 1735, 1665, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{29} \text{H}_{26} \text{Cl} \text{N}_8 \text{Na} \text{O}_8 \text{S} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$

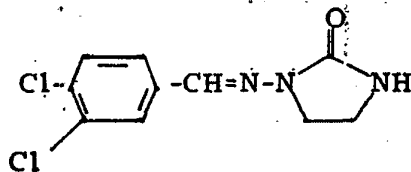
calculado: C 47,65 H 4,42 N 11,49

encontrado: C 47,6 H 4,8 N 11,5

25

Ejemplo 18.

18.1



47,6 p en peso de 2-oxo-imidazolidina, 34,5 p.

en peso de nitrito de sodio y 78,4 p. en peso de polvo de zinc, así como 87,5 p. en peso de 3,4-diclorobenzaldehído se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1.1. Se obtienen 50,4 p. en peso de 1-(3,4-dicloro)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina del P.f. = 178-181°C.

Espectro IR (KBr): 3240, 1710 (ancha), 1470, 1400, 1280 cm<sup>-1</sup>.

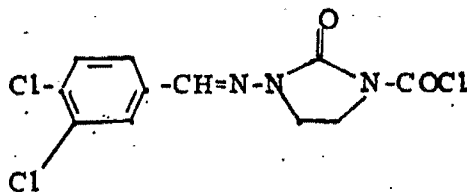
Espectro RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 7,95 (s, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,37 (s, ancha,

1H), m centrada a 3,7 (4H).

calculado: C 46,46 H 3,56 N 16,28 Cl 27,47

encontrado: C 46,4 H 3,6 N 16,1 Cl 27,4.

18.2



30,0 p. en peso de 1-(3,4-dicloro)-benzalimino-

2-oxo-imidazolidina y 37,8 p. en peso de trietilamina en 250 p. en vol de dioxano absoluto, así como 37,7 p. en peso de trimetilclorosilano en 80 p. en vol de dioxano absoluto y 23,1 p. en peso de fosgeno se hacen reaccionar como en el Ejemplo 2.2. Se obtienen 11,2 p. en peso de

1-clorocarbonil-2-oxo-3-(3,4-dicloro)-benzalimino-imidazolidina del

1

P. desc. = 224-230°C.

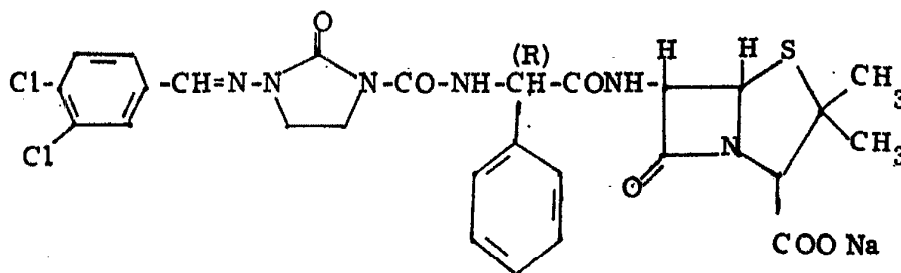
Espectro IR (aceite de parafina): 1800 cm<sup>-1</sup>.

calculado: C 41,80 H 2,82 N 13,07 Cl 33,07

encontrado: C 41,9 H 2,8 N 12,9 Cl 32,8

5

18.3



10

9,4 p. en peso de trihidrato de ampicilina en

100 p. en vol de THF acuoso al 80% se hacen reaccionar, como en

el Ejemplo 1.3, con 5,0 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(3,4-dicloro)-benzalimino-imidazolidina. Se obtienen 5,3 p. en peso de 6-

15

{ D- $\alpha$ -[ (2-oxo-3-[ 3,4-dicloro ] -benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino ] -fenilacetamido } - penicilanato de sodio.

Espectro IR (KBr): 1765, 1725, 1660, 1605 cm<sup>-1</sup>.

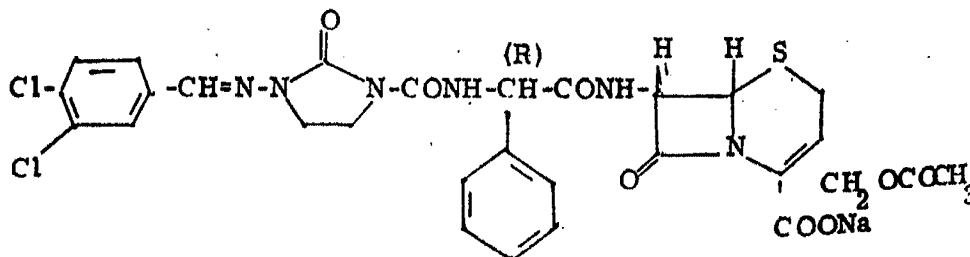
Espectro RMN (CD<sub>3</sub>OD) 7,3-7,7 (protones aromáticos y -CH=N-),

5,61 (s, 1H), 5,50 (q, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,85

20

(s, ancha, 4H), 1,58 (s, 3H), 1,50 (s, 3H)  $\delta$ .

18.4



25

1

7,0 p. en peso de dihidrato de cefaloglicina

en 100 p. en vol de THF acuoso al 80% se hacen reaccionar, como en el ejemplo 1.6, con 5,0 p. en peso de 1-clorocarbonilo-2-oxo-3-

5

(3,4-dicloro)-benzalimino-imidazolidina. Se obtienen 7,7 p. en peso de 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-}\left[ \text{2-oxo-3-}\left\{ \text{3,4-dicloro} \right\} \text{-benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino} \right] \text{-fenilacetamido} \right\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio del P. desc. = 190-195°C.

Espectro IR (KBr): 1765, 1740, 1665, 1615  $\text{cm}^{-1}$ .

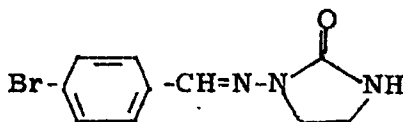
calculado: C 48,95 N 11,80 O 17,99

10

encontrado: C 49,0 N 11,7 O 18,1.

Ejemplo 19.

19.1



15

27,8 p. en peso de 2-oxo-imidazolidina, 20,0

p. en peso de nitrito de sodio y 38,0 p. en peso de polvo de zinc, asi como 54,0 p. en peso de 4-bromobenzaldehido se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1.1. Se obtienen 22,4 p. en peso de 1-(4-bromo)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina del P.f. = 250-252°C.

20

Espectro IR (KBr): 3240, 3120, 1740, 1705, 1595, 1475, 1415, 1270  $\text{cm}^{-1}$

Espectro RMN ( $d_6$ -DMSO): 7,67 (protones aromáticos y -CH=N-),

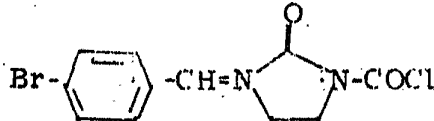
7,30 (s, ancha, 1H), m. centrada a 3,6(4H)  $\delta$

calculado: C 44,80 H 3,76 N 15,67

encontrado: C 44,9 H 3,7 N 15,3.

25

1 19.2



5

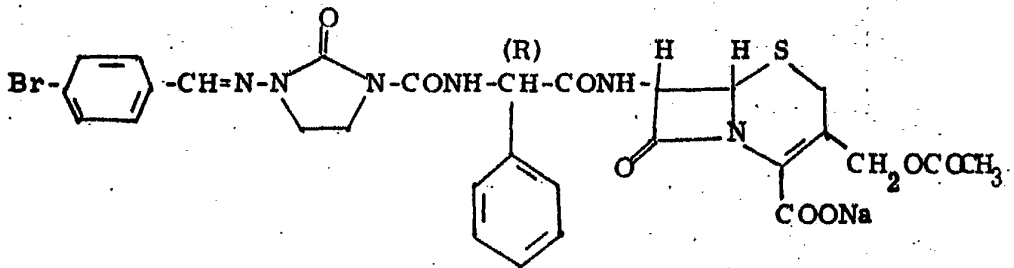
21,7 p. en peso de 1-(4-bromo)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina y 26,3 p. en peso de trietilamina en 250 p. en vol de dioxano absoluto, así como 26,2 p. en peso de clorotrimetilsilano en 80 p. en vol de dioxano absoluto y 16,0 p. en peso de fosgeno se hacen reaccionar como en el Ejemplo 2.2.

10

Se obtienen 4,2 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-bromo)-benzalimino-imidazolidina del P. f. = 177-180°C. Espectro IR (aceite de parafina): 1800 cm<sup>-1</sup>.

19.3

15



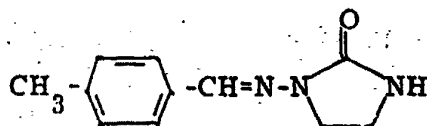
20

5,7 p. en peso de dihidrato de cefaloglicina y 4,2 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-bromo)-benzalimino-imidazolidina se hacen reaccionar como en el Ejemplo 18.3. Se obtienen 3,5 p. en peso de 7-{D- $\alpha$ -[2-oxo-3-{4-bromo}-benzalimino-imidazolidin-1-il]-carbonilamino]-fenilacetamido}-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio del P. deac. = 190-193°C. Espectro IR (K Br): 1760, 1725, 1655, 1600 cm<sup>-1</sup>.

25

Ejemplo 20

20.1



47,6 p. en peso de 2-oxo-imidazolidina, 34,5 p.

en peso de nitrito de sodio y 78,4 p. en peso de polvo de zinc, así como 60,1 p. en peso de 4-metilbenzaldehído se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1.1. Se obtienen 52,2 p. en peso de 1-(4-metil)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina del P.f. = 235-236°C.

Espectro IR (K Br): 3230, 3110, 1710 (ancha), 1475, 1410, 1270 (ancha)cm<sup>-1</sup>.

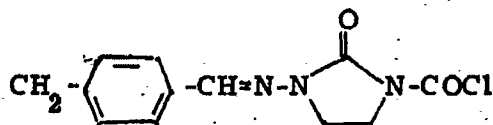
Espectro RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 7,2-7,8 (protones aromáticos, -CH=N-,

NH: 6H), m, centrada a 3,7 (4H) 2,40(s, 3H) δ.

calculado: C 65,00 H 6,45 N 20,68

encontrado: C 65,0 H 6,3 N 20,8.

20.2.



20,3 p. en peso de 1-(4-metil)-benzalimino-

2-oxo-imidazolidina, 33,3 p. en peso de trietilamina, 32,1 p. en peso

de clorotrimetilsilano y 19,8 p. en peso de fosgeno se hacen reaccionar

como en el Ejemplo 19,2. Se obtienen 19,6 p. en peso de 1-cloro-

carbonil-2-oxo-3-(4-metil)-benzalimino-imidazolidina del P.f. =

265-268°C.

Espectro IR (aceite de parafina): 1800 cm<sup>-1</sup>.

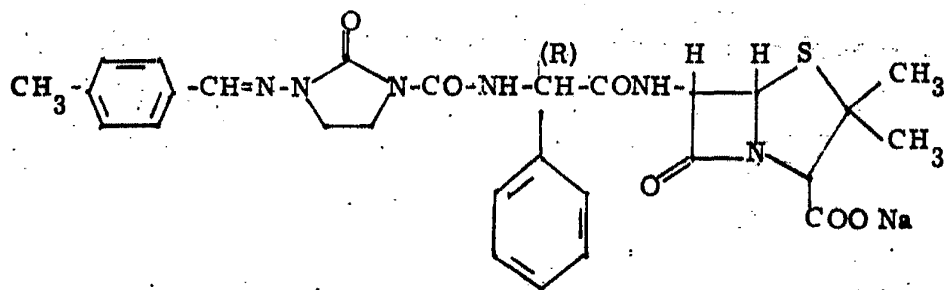
calculado: C 54,24 H 4,55 N 15,82 Cl 13,34

1

encontrado: C 54,2 H 4,5 N 15,8 Cl 13,6

20.3

5



10

8,1 p. en peso de trihidrato de ampicilina y  
2,7 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-metil)-benzalimino-  
imidazolidina se hacen reaccionar como en el Ejemplo 2.3. Se obtienen  
5,0 p. en peso de 6- $\left[ D-\alpha-\left[ (2-oxo-3-\left[ 4-cloro \right]-benzalimino-imida-$   
zolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido \right]-penicilinato de sodio  
del P. desc. = 220-225°C.

Espectro IR (KBr): 1760, 1725, 1660, 1600  $cm^{-1}$ .

15

Espectro RMN ( $CD_3OD$ ): 7,1-7,8 (protones aromáticos y -CH=N-),

5,60 (s, 1H),

5,45 (q, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,60 (s, ancha, 4H),

2,18 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,50 (s, 3H)  $\delta$ .

$C_{28} H_{29} N_6 Na O_6 S \cdot 2 H_2O$

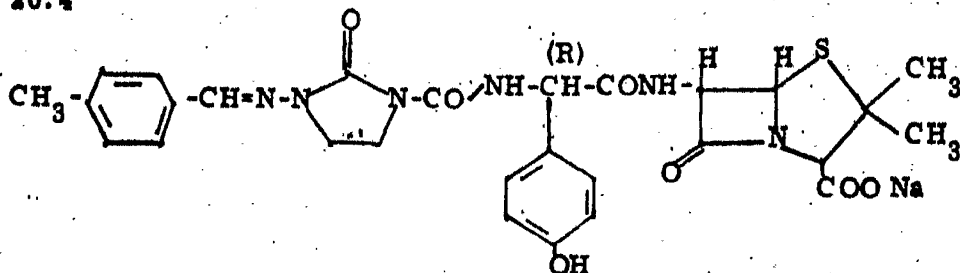
20

calculado: C 52,82 H 5,22 N 13,20 S 5,03

encontrado: C 52,6 H 5,3 N 12,8 S 5,2.

20.4

25



1 5,0 p. en peso de trihidrato de amoxicilina y 3,2 p. en  
peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-metil)-benzalimino-imidazolidina  
se hacen reaccionar como en el Ejemplo 10.5. Se obtienen 6,8 p. en  
peso de 6 { D- $\alpha$ - [2-oxo-3- { 4-metil } -benzalimino-imidazolidin-1-  
5 il)-carbonilamino]-4-hidroxifenilacetamido } -penicilanato de sodio del  
P. desc. = 230-235°C.

Espectro IR (KBr): 1765, 1730, 1665, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

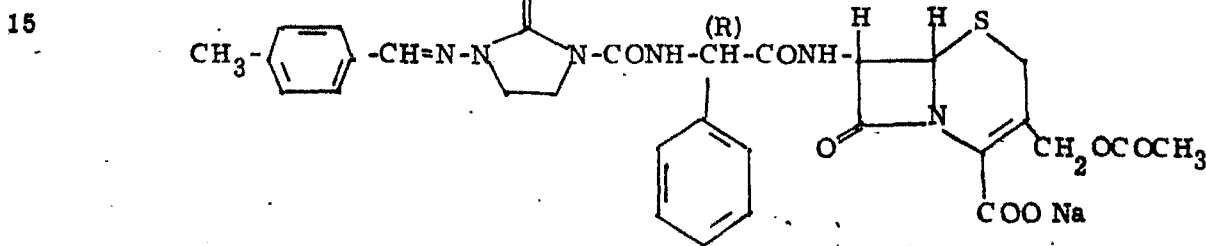
Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,6-6,7 (protones aromáticos y -CH=N-), 5,5-  
m, 3H), 4,18 (s, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 1,55  
10 (s, 3H), 1,50 (s, 3H)  $\delta$ .

$\text{C}_{28} \text{H}_{29} \text{N}_6 \text{Na} \text{O}_7 \text{S} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

calculado: C 51,53 H 5,09 N 12,87 S 4,91

encontrado: C 51,2 H 5,2 N 12,7 S 5,1

20.5



20

5,0 p. en peso de dihidrato de cefaloglicina en  
50 p. en vol de THF acuoso al 80% se hacen reaccionar, como en el  
Ejemplo 1.6., con 3,0 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-  
metil)-benzalimino-imidazolidina. Se obtienen 5,5 p. en peso de 7-  
25 { D- $\alpha$ - [2-oxo-3- { 4-metil } -benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonil-  
amino]-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de

1 sodio del P. desc. = 178-180°C.

Espectro IR (KBr): 1760, 1725, 1660, 1615 cm<sup>-1</sup>,

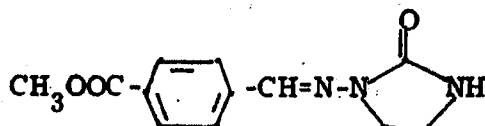
C<sub>30</sub> H<sub>29</sub> N<sub>6</sub> Na O<sub>8</sub> S · H<sub>2</sub>O

calculado: C 53,41 N 12,47

5 encontrado: C 53,4 N 12,5.

Ejemplo 21.

21.1



10

47,6 p. en peso de 2-oxo-imidazolidona, 34,5 p.

en peso de nitrito de sodio y 78,4 p. en peso de polvo de zinc, así como 77,1 p. en peso de 4-carboxi-benzaldehído se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1.1. Se obtienen 82,8 p. en peso de 1-(4-carboxi)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina, que se suspenden en 200 p. en vol.

15

de metanol y cuya suspensión se mezcla con una solución etérea de diazometano hasta quedarse permanente su color amarillo. Poco tiempo después de haberse formado una solución clara, se separa por cristalización 1-(4-metoxicarbonil)-benzalimino-2-oxo-imidazolidina del P.f. = 245-246°C.

20

Espectro IR (KBr): 2240, 1700 con espalda a 1720 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (d<sub>c</sub> - DMSO): 7,6-8,1 (sistema AB y s a 7,63; 5H), 7,20

(s, ancha, 1H), 3,88 (s, 3H), m centrada a

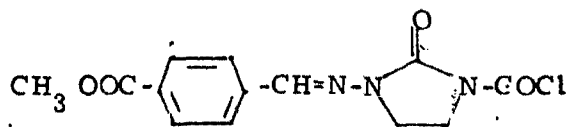
3,7 (4H) δ.

calculado: C 58,29 H 5,30 N 17,00 O 19,41

25

encontrado: C 58,7 H 5,2 N 17,3 O 19,6

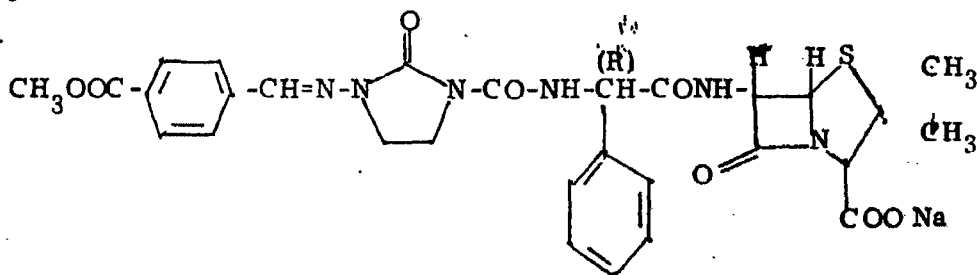
1 21.2



5 17,4 p. en peso de 1-(4-metoxicarbonil)-benza-  
limino-2-oxo-imidazolidina, 22,8 p. en peso de trietilamina, 22,7 p.  
en peso de clorotrimetilsilano y 13,9 p. en peso de fosgeno se hacen  
reaccionar como en el Ejemplo 19.2. Se obtienen 21.0 p. en peso de  
1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-metoxicarbonil)-benzalimino-imidazolidi-  
na del P. desc. = 210-215°C.

10 Espectro IR (aceite de parafina): 1800 cm<sup>-1</sup>.

21.3



15

6,2 p. en peso de trihidrato de ampicilina y

4,6 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-metoxicarbonil)-benza-  
limino-imidazolidina se hacen reaccionar como en el Ejemplo 2.3.  
Se obtienen 5,4 p. en peso de 6 { D-α-[2-oxo-3-{4-metoxicarbonil}-  
20 benzalimino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido } -  
penicilanato de sodio del P. desc. = 215-220°C.

Espectro IR (KBr): 1760; 1720, 1665, 1595 cm<sup>-1</sup>.

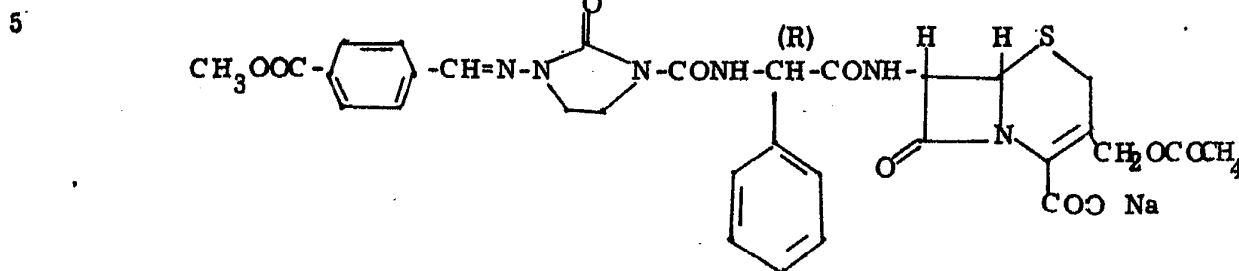
Espectro RMN (CD<sub>3</sub>OD): 8,0-7,1 (protones aromáticos y -CH=N-,  
10H), 5,58 (s, 1H), 5,45 (q, 2H), 4,15 (s, 1H), m<sub>v</sub> alrededor de  
25 3,8 (4H), 2,30 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,50 (s, 3H) δ.

1  $C_{29} H_{29} N_6 Na O_8 S \cdot 3 H_2O$

calculado: C 49,86 H 5,05 N 12,02 S 4,58

encontrado: C 49,7 H 5,2 N 11,9 S 4,4.

21.4



10

2,3 p. en peso de dihidrato de cefalomicina en  
40 p. en vol de THF acuoso al 80% se hacen reaccionar, como en el  
Ejemplo 1.6, con 2,2 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-  
metoxycarbonil)-benzalimino-imidazolidina. Se obtiene 1p. en peso de  
7- $\left\{ D-\alpha-\left[ 2-oxo-3-\left[ 4-metoxycarbonil \right] -benzalimino-imidazolidin- \right. \right.$   
15  $\left. \left. 1-il \right) -carbonilamino \right] -fenilacetamido \right\} -3-acetoximetil-cef-em-car-$   
boxilato de sodio.

Espectro IR (KBr): 1755, 1725, 1665, 1600  $cm^{-1}$ .

$C_{31} H_{29} N_6 Na O_{10} S \cdot 3 H_2O$

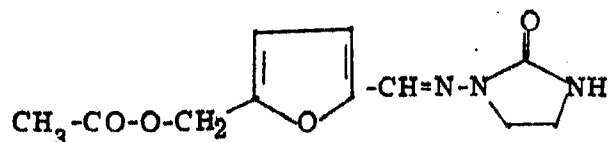
calculado: C 49,34 H 4,67 N 11,14 S 4,25

encontrado: C 49,1 H 4,5 N 11,1 S 4,4.

20

Ejemplo 22.

22.1



25

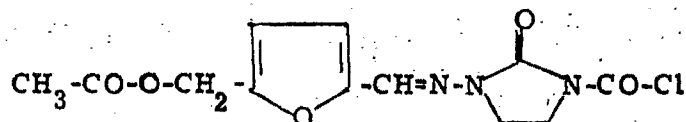
1 A la suspensión de 5-acetoximetil-furan-2-  
aldehido (5,0 p. en peso) en agua (50 p. en vol), en el transcurso de  
30 minutos bajo agitación y refrigeración con hielo/agua, se agrega la  
solución de 1-amino-2-oxo-imidazolidina (3,0 p. en peso) en agua  
5 (30 p. en vol). Subsiguientemente se agita todavía durante 20 hs a  
20°C, entonces se recoge por succión el precipitado y se lo lava con  
isopropanol. Se secó la substancia a 70°C en vacío sobre P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>.

Rendimiento: 6,6 p. en peso. P.f. = 146°C.

calculado: C 52,6 H 5,2 N 16,7 O 25,5

10 encontrado: C 52,6 H 5,3 N 16,8 O 25,8.

22.2.



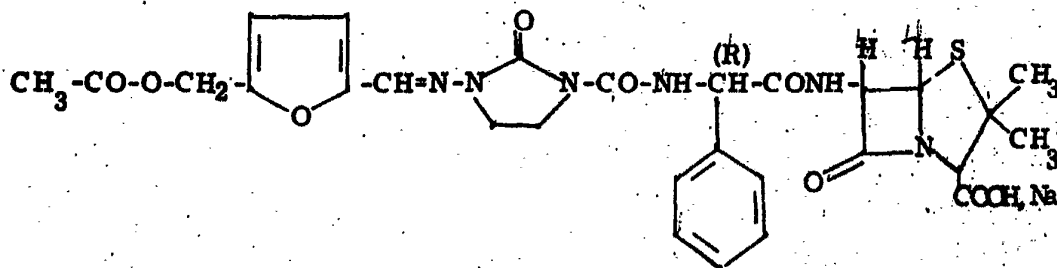
15 En la mezcla en ebullición con reflujo de 6,6 p.  
en peso de 1-(5-acetoximetil-furfurilidenamino)-2-oxo-imidazolidina,  
de 60 p. en vol de benceno y de 4,1 p. en vol de trietilamina, se instala  
la solución de 3,2 p. en peso de trimetilclorosilano en benceno y  
entonces se calienta todavía durante 20 hs a la temperatura de ebulli-  
ción. Luego por filtración a succión en caliente se separa el hidrocloreuro  
20 de trietilamina, se lava el filtrado con benceno y a los filtrados reunidos,  
bajo refrigeración, se agrega la solución de 1,6 p. en vol de fosgeno  
en 10 p. en vol de benceno. Se deja en reposo durante 20 hs a 20°C y  
entonces se recoge por succión.

25 Rendimiento: 4,3 p. en peso. P.f. = 184-185°C.

1 **Espectro IR (zona de carbonilo):** 1810 y 1745  $\text{cm}^{-1}$  (en aceite de parafina)  
calculado: C 45,9 H 3,8 Cl 11,3 N 13,4 O 25,5  
encontrado: C 46,4 H 3,9 Cl 11,1 N 13,4 O 25,3.

22.3

5



10

Esta penicilina se forma si, de la manera descrita en el Ejemplo 1, 3, 2, 0 p. en peso de trihidrato de ampicilina y 1,75 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-acetoximetil-furfurilidenamino)-imidazolidina se hacen reaccionar entre sí.

15

Rendimiento: 2,8 p. en peso de la sal sódica de D- $\alpha$ -[ [2-oxo-3-(5-acetoximetil-furfurilidenamino)-imidazolidin-1-il]-carbonilamino ] -bencilpenicilina.

P.f. = desde unos 190°C, adhesión, luego descomposición progresiva.

Señales RMN  $\tau$  = 2,37 (1H), 2,5-2,85 (5H), 3,15-3,30 (d, 1H), 3,40-

3,55 (d, 1H), 4,43 (1H), 4,43-4,70 (AB, 2H), 4,93

20

(2H), 5,87 (1H), 5,98-6,30 (4H), 7,94 (3H), 8,45 (3H) y

6,52 ppm (3H).

**Espectro IR (zona de carbonilo):** 1767 (espalda), 1734, 1660, 1600

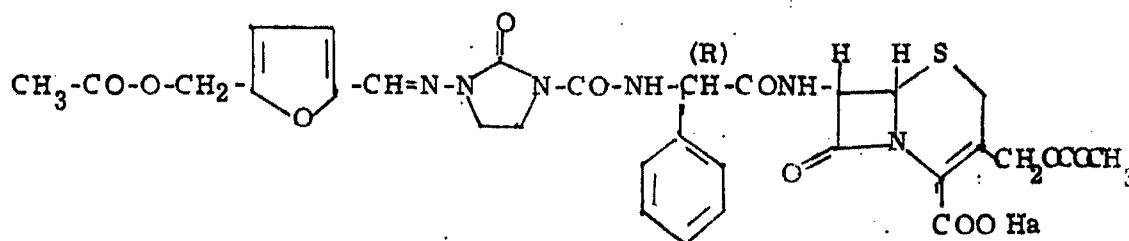
(en aceite de parafina) y 1530-1510  $\text{cm}^{-1}$ .

Contenido de  $\beta$  lactama: 92%.

25

1

22.4



5

Se obtiene esta cefalosporina si, en la forma descrita para penicilinas en los Ejemplos 1.3 y 1.6, 2,0 p. en peso de dihidrato de cefaloglicina se hacen reaccionar con 1,5 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-acetoximetil-furiliden-amino)-imidazolidina. Al acidificarse, se obtiene una parte de la cefalosporina como un precipitado insoluble en agua y en la fase orgánica (éster acético). (Rendimiento: 0,1 p. en peso; pegajoso a 205°C, hasta 260°C, descomposición progresiva, pero no una fusión clara; espectro IR (zona de carbonilo): 1770, 1726, 1678, 1600, 1528 cm<sup>-1</sup> en aceite de parafina).

15

De la fase orgánica puede precipitarse entonces la cefalosporina, como se ha descrito. Rendimiento: 2,7 p. en peso de 7-D-α-[ [2-oxo-3-(5-acetoximetil-furfuriliden-amino)-imidazolidin-1-il]-carbonilamino]-fenilacetamido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio.

Contenido de β-lactama: 86 %.

20

Espectro IR (zona de carbonilo): 1770 (espalda), 1760 (espalda), 1730, 1668, 1610, 1550 (espalda) y 1530 cm<sup>-1</sup>.

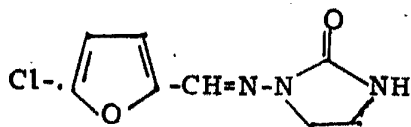
Señales RMN a  $\tilde{C}$  = 2,33 (1H), 2,45-2,85 (5H), 3,15-3,25 (1H), 3,4-3,52 (1H), 4,24-4,48 (2H), 4,92 (2H), 5,0-5,22 (3H), 6,0-6,27 (4H), 6,55-6,75 (2H), 7,96 (3H) y 8,02 ppm (3H).

25

P. f. = desde 220° bajando y descomposición.

Ejemplo 23.

23.1



Como en el Ejemplo 1.1, se hace reaccionar

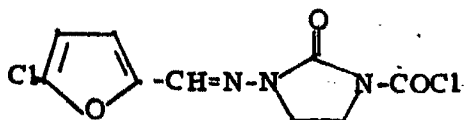
2-clorofuran-5-aldehído. Se obtiene 1-(5-clorofurilidenamino)-2-oxoimidazolidina del P.f. = 173-175°C.

Espectro (d<sub>6</sub>-DMSO): 7,45 (s, 1H) 7,26 (s, ancha, 1H), 6,77 (d, 1H),  
RMN 6,60 (d, 1H), 3,35 (m, 4H) δ.

calculado: C 45,0 H 3,7 N 19,7 Cl 16,6

encontrado: C 45,5 H 3,8 N 20,0 Cl 16,2.

23.2.



20,0 p. en peso de 1-(5-clorofurilidenamino)-

2-oxoimidazolidina, 31,8 p. en peso de trietilamina, 31,8 p. en peso de cloro-trimetilsilano y 18,6 p. en peso de fosgeno se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1.2.

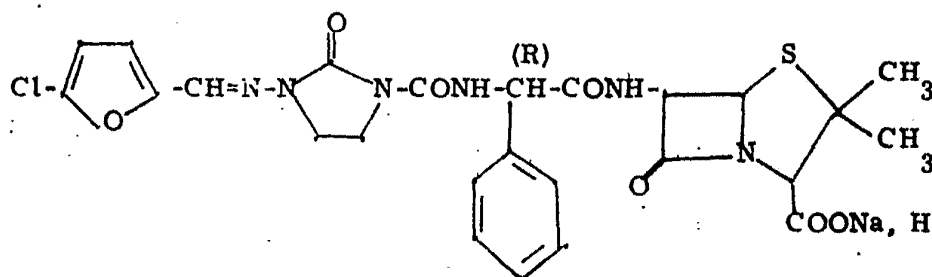
Después de la recristalización en acetonitrilo,

se obtienen 16,5 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(clorofurilidenamino)-imidazolidina del P. desc. = 193-196°C.

calculado: Cl 25,68

encontrado: Cl 25,7

1 23.3.



5

3,9 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-

(5-clorofurilidenamino)-imidazolidina y 5,0 p. en peso de trihidrato de ampicilina en 100 p. en vol de THF acuoso al 80% se hacen reaccio-

10

nar como en el Ejemplo 1.3. Se obtienen 4,7 p. en peso de 6- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-} \left[ (2\text{-oxo-3-} \left\{ 5\text{-clorofurilidenamino} \right\} \text{-imidazolidin-1-il)-carbonilamino} \right] \text{-fenilacetamido} \right\}$ -penicilinato de sodio del P. desc = 210-220 °C.

Espectro IR (KBr): 1760, 1720, 1660, 1600, 1525, 1470, 1405, 1270, 1225cm<sup>-1</sup>

Espectro RMN (CD<sub>3</sub>OD): 7,55 (s, 1H), 7,3 (m-5H), 6,82 (d, 1H), 6,35 (d, 1H),

5,56 (s, 1H), 5,43 (seudo-q, 2H), 4,12 (s, 1H),

15

3,82 (s, ancha, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,48 (s, 3H) δ.

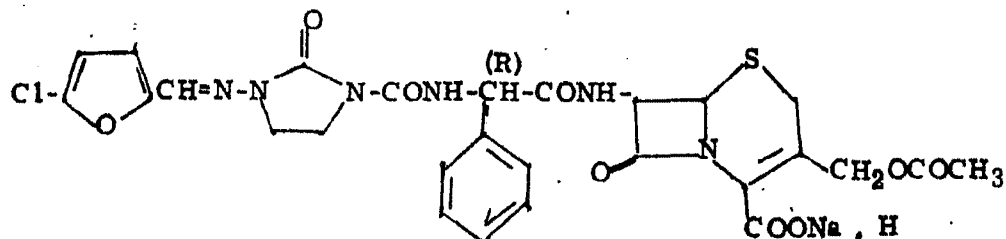
C<sub>25</sub> H<sub>24</sub> Cl N<sub>6</sub> Na O<sub>7</sub> S . 1 1/2 H<sub>2</sub>O

calculado: C 47,06 H 4,27 N 13,18 S 5,04

encontrado: C 47,1 H 4,7 N 13,2 S 5,2

23.4.

20



5,0 p. en peso de dihidrato de cefalogicina en

25

100 p. en vol de THF acuoso al 80% y 3,5 p. en peso de 1-clorocarbonil-

1 2-oxo-3-(5-clorofurilidenamino)-imidazolidina se hacen reaccionar co-  
mo en el Ejemplo 1.6. Se obtienen 4,3 p. en peso de 7 { D- $\alpha$ -[2-  
2-oxo-3-{ 5-clorofurilidenamino }-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-  
5 fenilacetamido }-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio del  
P. desc. = 185-190°C.

Espectro IR (KBr): 1765, 1720, 1660, 1595, 1520, 1405, 1225 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O): 7,48(s) y 7,37 (m, en total 6H), 6,78 (1H),

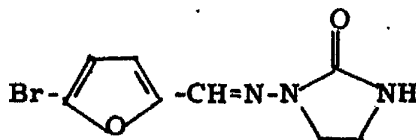
6,34(1H), 5,65(1H), 5,43(1H), 4,95

(superpuesta por la señal de los protones in-  
10 tercambiables), 3,8(s, ancha, 4H),  
3,6 (superpuesta por la máxima del disol-  
vente), 2,06 (s, 3H)  $\delta$ .

#### Ejemplo 24.

24.1.

15



20

33,5 p. en peso de 2-bromofuran-5-aldehído di-  
sueitas en 100 p. en vol de THF, son agregadas a una solución de hidro-  
cloruro de 1-amino-2-oxo-imidazolidina en 350 p. en vol de agua, ajus-  
tada con lejía de sosa cáustica al pH de 5, y la mezcla es agitada duran-  
te la noche. El precipitado es recogido por succión, lavado con agua y  
recristalizado en metanol. Se obtienen 30,0 p. en peso de 1-(5-bromo-  
furilidenamino)-2-oxo-imidazolidina del P. desc. = 153-158°C.

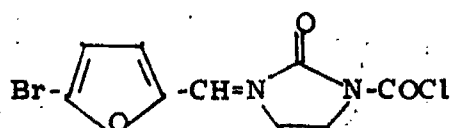
Espectro IR (KBr): 1720, 1580, 1410, 1265, 1245 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 7,55 (s, 1H), 7,31(s, 1H), 6,80 (AB, 2H)

25

m alrededor de 3,6 (4H)  $\delta$ .

1 24.2



5

30,0 p. en peso de 1-(5-bromofurilidenamino)-2-oxoimidazolidina, 37,8 p. en peso de trietilamina, 36,8 p. en peso de clorotrimetilsilano, así como 23,0 p. en peso de fosgeno se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1.2.

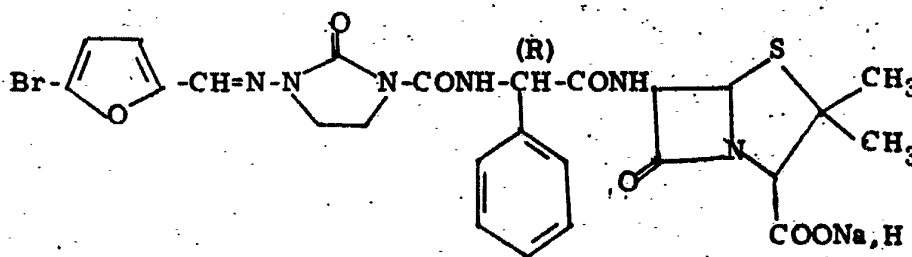
10

Después de la recristalización en acetonitrilo, se obtienen 21,6 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-bromofurilidenamino)-imidazolidina del P. desc. = 190-194°C.

Espectro IR (aceite de parafina): 1815  $\text{cm}^{-1}$ .

24.3

15



20

6,1 p. en peso de trihidrato de ampicilina y 3,2 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-bromofurilidenamino)-imidazolidina en 80 p. en vol de THF acuoso al 80%, se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1.3. Se obtienen 3,7 p. en peso de 6-[D- $\alpha$ -(2-oxo-3-[5-bromofurilidenamino]-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]fenilacetamido]-penicilinato de sodio de P. desc. = 220-228°C.

25

Espectro IR (KBr): 1760, 1725, 1660, 1600, 1400, 1225  $\text{cm}^{-1}$ .

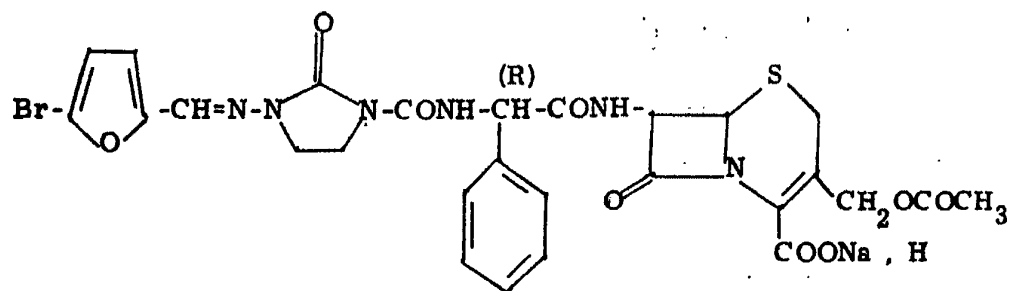
Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 5H), 6,83 (d, 1H), 6,52 (d, 1H),

1

5,58(s,1H), 5,50 (AB,2H), 4,18(s,1H), 3,85(s,  
ancha, 4H), 1,57 (s,3H), 1,50 (s,3H)

24.4

5



10'

4,5p. en peso de dihidrato de cefaloglicina y

3,3 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-bromofurilidenamino)-

imidazolidina en 100 p. en vol de THF acuoso al 80%, se hacen reaccio-

nar como en el Ejemplo 1.6. Se obtienen 3,3 p. en peso de 7 { D- $\alpha$ -

[2-oxo-3- { 5-bromofurilidenamino } -imidazolidin-1-il)-carbonil-  
amino]-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de

15

sodio del P. desc. 187-196°C,

Espectro IR (KBr): 1775, 1715, 1655, 1450, 1275 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O): 7,55 (s,1H), 7,4 (m,5H), 6,80 (d,1H),

6,50 (d,1H), 5,68 (d,1H), 5,50 (s,1H),

20

4,96 (d,1H), 4,92 (superpuesta por la  
señal de protones intercambiables),

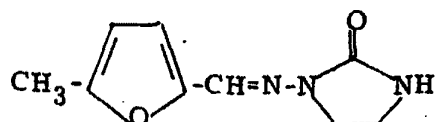
3,80 (s, ancha, 4H), 3,4 (superpuesta

por la máxima del disolvente), 2,08 (s,3H)  $\int$ .

25

Ejemplo 25.

25.1



Se agregan 98,3 p. en peso de 2-metilfuran-5-aldehído a una solución de hidrocloreuro de 1-amino-2-oxo-imidazolidina en 1000 p. en vol de agua, ajustada con lejía de sosa cáustica al pH de 4,5 y se agita la mezcla durante la noche. Se recoge por succión el precipitado, se lo lava con agua y se lo recristaliza en etanol. Se obtienen 126 p. en peso de 1-(5-metilfurfurilidenamino)-2-oxo-imidazolidina del P.f. = 194-196°C.

Espectro IR (KBr): 3320, 1735, 1710, 1480, 1420, 1395, 1245 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 7,57 (s, 1H), 7,22 (s, ancha, 1H), 6,67 y

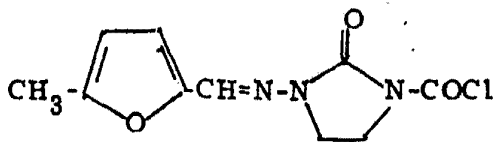
6,25 (sistema AB, 2H), 3,65 (m, 4H),

2,38 (s, 3H) δ.

calculado: C 55,95 H 5,74 N 21,75

encontrado: C 56,0 H 5,8 N 21,3.

25.2



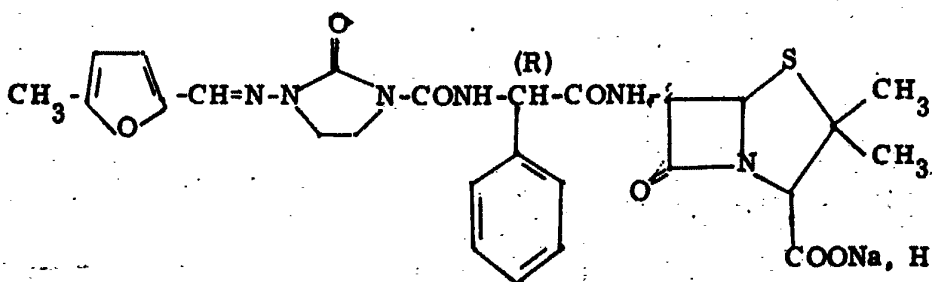
50,0 p. en peso de 1-(5-metilfurfurilidenamino)-2-oxo-imidazolidina, 84,3 p. en peso de trietilamina, 84,0 p. en peso de cloro-trimetilsilano, así como 51,4 p. en peso de fosgeno, se hacen reac-

25

1 cionar como en el Ejemplo 1.2. Despues de la recristalización en acetone-  
nitrilo, se obtienen 50,7 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-  
metilfurilidenamino)-imidazolidina del P. desc. = 180-186°C.

Espectro IR (aceite parafina): 1815  $\text{cm}^{-1}$ .

5 25.3.



6,1 p. en peso de trihidrato de ampicilina y

2,6 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-metilfurilidenamino)-  
imidazolidina en 80 p. en vol de THF acuoso al 80%, se hacen reaccionar  
como en el Ejemplo 1.3. Se obtienen 4,2 p. en peso de 6-[D- $\alpha$ -(2-  
15 oxo-3-[5-metilfurilidenamino]-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-  
fenilacetamido]-penicilinato de sodio del P. desc. = 210-220°C.

Espectro IR (KBr): 1760, 1720, 1660, 1600, 1525, 1410  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,62 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 6,75 (d, 1H),

6,13 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,45 (AB, 2H),

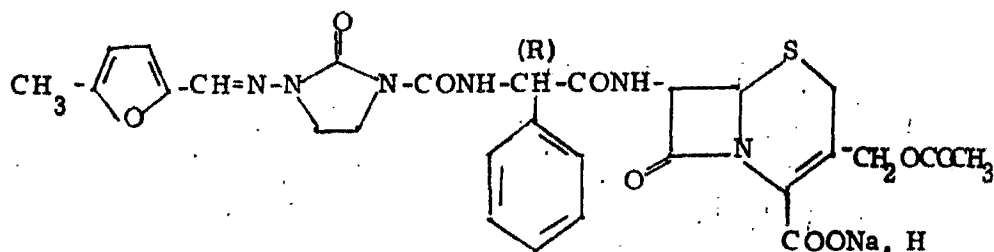
4,18 (s, 1H), 3,83 (s, ancha, 4H), 2,35 (s, 3H),

1,56 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

20

25

1 25.4.



4,4 p. en peso de dihidrato de cefaloglicina y  
2,6 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-metilfurylidenamino)-  
imidazolidina en 80 p. en vol de THF acuoso al 80%, se hacen reac-  
cionar como en el Ejemplo 1.6. Se obtienen 4,4 p. en peso de 7-  
10  $\alpha$ -[2-oxo-3-{5-metilfurylidenamino}]imidazolidin-1-il)-carbonil-  
amino]-fenilacetamido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio.

Espectro IR (KBr): 1760, 1725, 1660, 1600, 1525, 1405, 1225  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,70 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,80 (d, 1H),

6,20 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,68 (s, 1H),

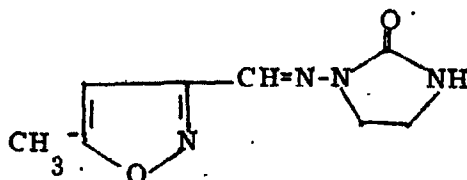
15 4,95 (m, superpuesta por la señal de los pro-  
tones intercambiables, 3,88 (s, ancha, 4H),

3,45 (superpuesta por la máxima del disolvente),

2,35 (s, 3H), 2,04 (s, 3H)  $\zeta$ .

Ejemplo 26.

20 26.1.

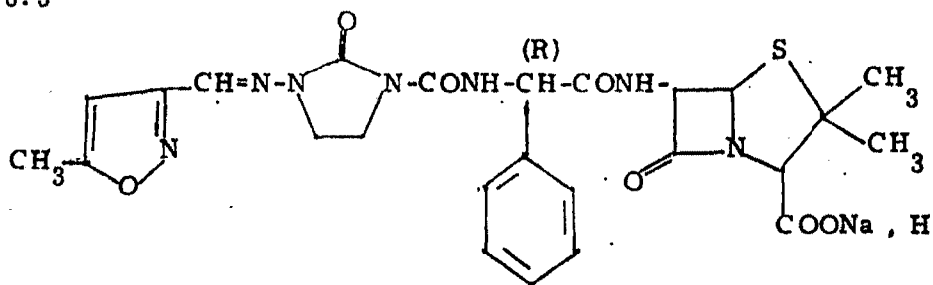


14,0 p. en peso de 5-metil-3-formil-isoxazol se  
hacen reaccionar, como en el Ejemplo 25.1., con 25,6 p. en peso de



1

26.3



5

16,5 p. en peso de trihidrato de ampicilina y

9,5 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-metilisoxazol-3-il-metilenamino)-imidazolidina en 100 p. en vol de THF acuoso al 80%,

10

se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1.6. Se obtiene 1,0 p. en peso de 6-{ D- $\alpha$ -[(2-oxo-3-{ 5-metilisoxazol-3-il-metilenamino}-imidazolidin-3-il)-carbonilamino]-fenilacetamido }-penicilinato de sodio.

Espectro IR (KBr): 1760, 1730, 1660, 1525, 1395, 1225  $\text{cm}^{-1}$ .

15

Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$ ): 7,72 (s,1H), 7,38(s,5H), 6,62(s,1H),

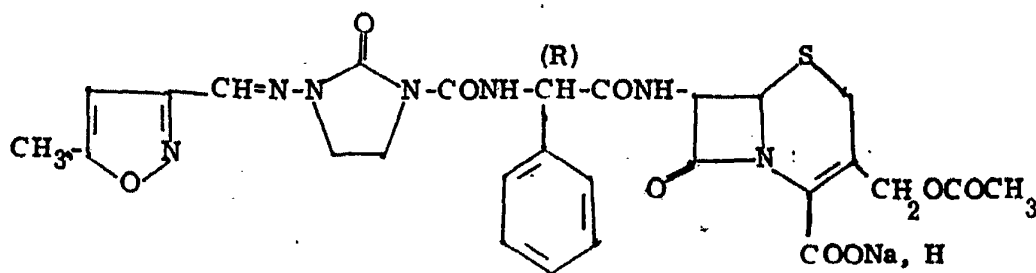
5,53 (s, 1H), 5,43 (m,2H), 4,13(s,1H),

3,90 (m,4H), 2,45(s,3H), 1,53(s,3H),

1,48 (s,3H)  $\delta$ .

26.4

20



25

18,1 p. en peso de dihidrato de cefaloglicina y 9,5p.

1 en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(metilisoxazol-3-il-metilamino)-imidazolidina en 150 p. en vol de THF acuoso al 80%, se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1,6.

5 Se obtienen 2,2 p. en peso de 7- $\left[ \text{D-}\alpha\text{-}\left[ \text{(2-oxo-3-}\left\{ \text{5-metilisoxazol-3-il-metilenamino} \right\} \text{-imidazolidin-1-il)-carbonilamino} \right] \text{-fenilacetamido} \right] \text{-3-acetoximetil-cef-3-cef-3-em-4-carboxilato de sodio del P. desc. = 215-220}^{\circ}\text{C}.$

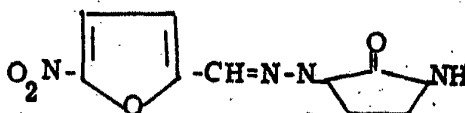
Espectro IR (KBr): 1760, 1730(espalda), 1670, 1595, 1395  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$ ): 7,74(s,1H), 7,38(s,5H), 6,63 (s,1H),

10 5,65 (d,1H) 5,50(s,1H), 4,95 (superpuesta por la señal de los protones intercambiables) 3,90 (s, ancha, 4H), 3,4 (superpuesta por la máxima del disolvente), 2,45 (s, 3H), 2,05 (s, 3H)  $\delta$ .

15 Ejemplo 27.

27.1



20 Se calienta a la temperatura de ebullición durante 15 minutos bajo  $\text{N}_2$  48,6 p. en peso de 1-(diacetoximetil)-5-nitro-furano en la mezcla de 216 p. en vol de agua y de 108 p. en peso de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado, entonces se enfría, se recoge en éter el 5 nitro-furfurol formado y, después de la eliminación del éter, se lo disuelve en 100 p.

25 en vol de metanol. A esta solución se agrega una solución de hidrocioruro

1 de 1-amino-2-oxo-imidazolidina (27,5 p. en peso) en agua (100 p. en vol). Al cabo de 4 horas y media, se recoge por succión el producto precipitado, se lo lava con agua y se lo seca.

Rendimiento: 42,1 p. en peso.

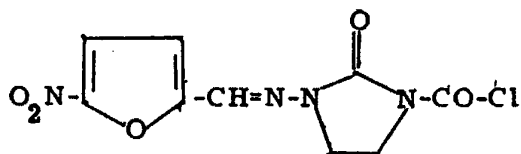
5 P.f. = 259-260°C (banco de Kofler).

calculado: C 42,9 H 3,6 N 25,0 O 28,6

encontrado: C 42,8 H 3,7 N 25,2 O 29,1

27.2

10



8,0 p. en peso del producto arriba descrito

(27.1) son sometidas a la silylación en la forma descrita en el Ejemplo 1.2, y subsiguientemente se los hacen reaccionar con 2,6 p. en vol de fosgeno.

15

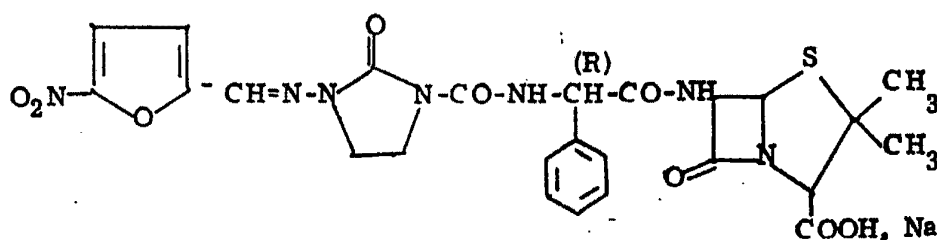
Rendimiento: 5,2 p. en peso P.f. = 188-190°C (banco de Kofler).

La sustancia contiene todavía un poco de hidrocloreuro de trietilamina - la mayor parte es eliminada por lavado con diclorometano-, el cual sin embargo no molesta en la reacción ulterior.

20

27.3.

25



1

Esta penicilina es obtenida si, de la manera descrita en el Ejemplo 1.3, 1,5 p. en peso de trihidrato de ampicilina se hacen reaccionar con 1,1 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-nitrofuriliden-amino)-imidazolidina. Despues de la elaboracion se obtiene: 0,7 p. en peso de la sal sódica en bruto. Para la purificación, se la suspende en un poco de agua, se recogé por succión lo no disuelto y se lo seca (primer rendimiento: 0,3 p. en peso), Se recubre el filtrado acuoso con éster acético, se acidifica hasta el pH de 1,5, y del mismo se precipita en la forma ya descrita la sal sódica (segundo rendimiento: 0,2 p. en peso).

10

Rendimiento total: 0,5 p. en peso de la sal sódica de D- $\alpha$ - $\left[ \begin{array}{l} \text{2-oxo-} \\ \text{3-(5-nitro-furiliden-amino)-imidazolidin-1-il} \end{array} \right]$ -carbonilamino]-bencilpenicilina.

15

Contenido de  $\beta$ -lactama (según espectro RMN y análisis elemental); 44 %. La substancia contiene además 44 % del producto de anillo abierto de  $\beta$ -lactama (la mezcla de reacción estaba, despues de la acidificación, en reposo durante un tiempo prolongado a 20°C).

20

Según el espectro RMN y el análisis, la substancia contiene 4,8 equivalentes molares de agua (con inclusión de la usada en la apertura del anillo de  $\beta$ -lactama). Esto se tuvo en cuenta en los siguientes datos calculados de análisis:

Calculado; C 42,4 H 4,8 N 13,8 S 4,5

encontrado: C 42,1 H 4,8 N 13,8 S 4,3

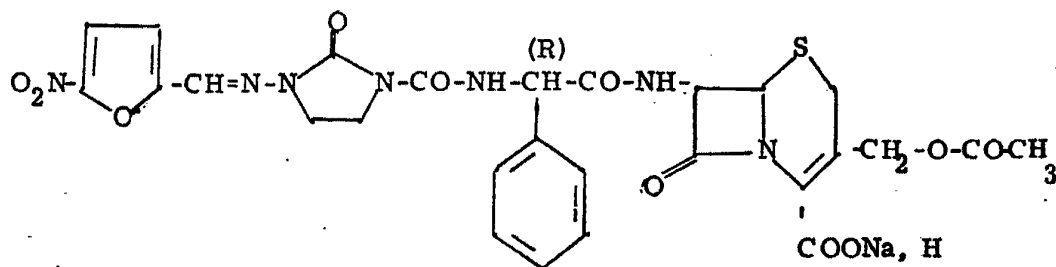
25

P.f. = descomposición desde aproximadamente 260 °C.

1 Espectro IR (zona de carbonilo): 1775 (espalda), 1745, 1665,  
1590 y 1515  $\text{cm}^{-1}$  (en Nujol).

27.4

5



10

Esta cefalosporina es obtenida si, de la manera  
descripta en los Ejemplos 1.3 y 1.6, 4p. en peso de dihidrato de  
cefaloglicina se hacen reaccionar con 2,5 p. en peso de 1-clorocarbonil-  
2-oxo-3-(5-nitro-furiliden-amino)-imidazolidina. Al acidificarse la mez-  
cla de reacción librada del tetrahydrofurano, en el éster acético se di-  
suelve tan solo una parte del ácido cefalosporínico formado. La otra  
15 parte se precipita. De las dos fracciones se obtiene entonces la sal  
sódica en la forma ya descripta.

15

Rendimiento: 2,8 p. en peso de 7  $\left\{ D-\alpha-\left[ (2\text{-oxo-3-/5-nitro-}\right. \right.$   
 $\left. \left. \text{furiliden-amino/ -imidazolidin-1-il)-carbonilamino} \right] \text{-fenilacetamido} \right\}$ -3-  
20 acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio.

20

P.f. = desde aproximadamente  $230^{\circ}\text{C}$ , descomposición - hasta  $260^{\circ}\text{C}$ ,  
sin embargo, ninguna fusión clara (banco de Kofler).

Contenido de  $\beta$ -lactama (determinado yodométricamente) 84 %.

Señales RMN a  $\tau = 1,95-2,9$  (8H),  $4,1-4,5$  (2H),  $4,9-5,2$  (3H),  $6,0$  (4H),  
25 (en  $d_6$ -DMF)  $6,6-6,85$  (2H) y  $8,0$  ppm (3H).

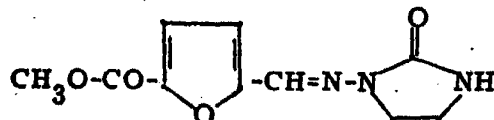
25

1 Espectro IR (zona de carbonilo): 1765 (espalda), 1725, 1670, 1600  
y 1510  $\text{cm}^{-1}$  (en Nujol).

Ejemplo 28:

28.1.

5



10

Esta sustancia es obtenida a partir de 1,2 p. en peso de 1-amino-2-oxo-imidazolidina y de 1,8 p. en peso de 5-metoxicarbonil-furfural en 12 p. en vol en metanol acuoso (1:1) a  $20^\circ\text{C}$  en 60 minutos. Rendimiento: 2,7 p. en peso.

P. f. = desde  $88^\circ\text{C}$  firmemente pegajoso (banco de Kofler).

28.2

15



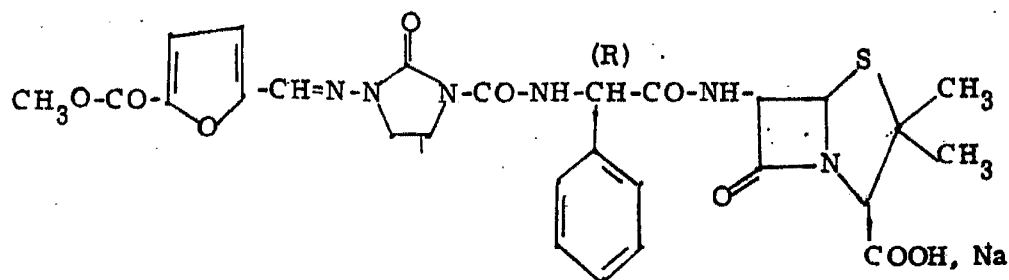
20

2,6 p. en peso del producto arriba descrito (28.1), en la forma descrita en el Ejemplo 1.2, son sometidos a la sililación, y entonces se hacen reaccionar con 0,8 p. en vol de fosgeno. Rendimiento: 1,5 p. en peso.

P. f. (producto en bruto que contiene todavía un poco de hidrocioruro de trietilamina) = aproximadamente  $220^\circ\text{C}$  descomposición (banco de Kofler).

25

28.3



Se obtiene esta penicilina a partir de 0,87 p. en peso de trihidrato de ampicilina, si se las hacen reaccionar, en la forma descrita en el Ejemplo 1.3., con 0,65 p. en peso de 1-cloro-carbonilo-2-oxo-3-(5-metoxicarbonil-furiliden-amino)-imidazolidina. Rendimiento: 0,5 p. en peso de la sal sódica de D- $\alpha$ -[ (2-oxo-3-(5-metoxicarbonil-furiliden-amino)-imidazolidina-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina.

Contenido de  $\beta$ -lactama (determinado yodométricamente) : 80%.

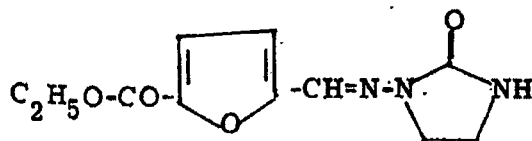
P.f. = 185-210°C descomposición (banco de Kofler).

Espectro IR (zona de carbonilo): 1770, 1730, 1670, 1605, y 1530  $\text{cm}^{-1}$

(en Nujol).

Ejemplo 29.

29.1.



Esta substancia es obtenida a partir de 1,3 p. en



1 Rendimiento: 0,8 p. en peso de la sal sódica de D- $\alpha$ -{ [2-oxo-3-(5-etoxicarbonil-furiliden-amino)-imidazolidin-1-il]-carbonilamino }-bencilpenicilina.

5 Contenido de  $\beta$ -lactama (determinado yodométricamente): 92% (la sustancia contiene aproximadamente 6% del producto de anillo abierto de  $\beta$ -lactama).

P. f. = aproximadamente 220<sup>o</sup> C descomposición (banco de Kofler).

Espectro IR (zona de carbonilo): 1775-1790, 1740, 1675, 1610 y

1520-1540 cm<sup>-1</sup> (en Nujol).

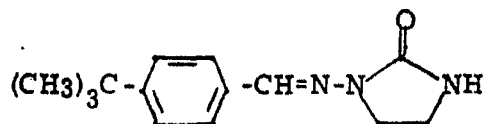
10 Según análisis y datos de RMN, la penicilina contiene aproximadamente 4,3 equivalentes molares de agua y 0,16 equivalentes molares de 2-etilhexanoato de sodio. Esto se tuvo en cuenta en los siguientes valores calculados de análisis:

calculado: C 46,7 H 5,3 N 11,2 S 4,3

15 encontrado: C 46,7 H 5,6 N 11,2 S 4,5

Ejemplo 30.

30.1



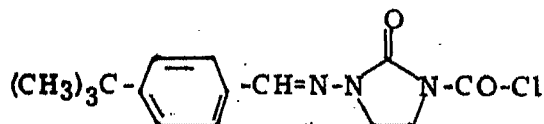
25 Se obtiene este producto previo, si 6,9 p. en peso de hidrocloreuro de 1-amino-2-oxo-imidazolidina se disuelven en 50 p. en vol de lejía de sosa cáustica 1-normal, se agregan 8,0 p. en peso de 4-ter-butil-benzaldehido y se agita durante 24 hs a 20<sup>o</sup> C. Se recristaliza el producto precipitado en acetonitrilo.

1 Rendimiento: 5,9 p. en peso.

P. f. = 208°C (banco de Kofler).

30.2.

5



10

Esta sustancia es obtenida, con el modo de proceder descrito en el Ejemplo 1.2., a partir de 5,5 p. en peso del producto precedentemente descrito (30.1), por siliación con 4,4 p. en peso de trietilclorosilano y por subsiguiente reacción con 2,1 p. en vol de fosgeno con el empleo de dioxano como disolvente.

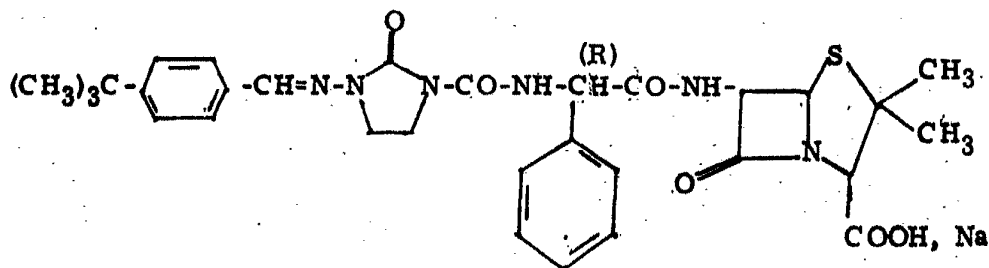
La sustancia contenía todavía un poco de hidrocioruro de trietilamina.

15

Espectro IR (COCl): 1808  $\text{cm}^{-1}$  (en Nujol).

30.3.

20



25

Esta penicilina es obtenida si, del modo de proceder descrito en el Ejemplo 1.3, 2,2p. en peso de trihidrato de ampicilina se hacen reaccionar con 2,0 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-ter-butyl-benzalimino)-imidazolidina (precedentemente descrita).

1 Rendimiento: 2,7 p. en peso de 6  $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-}\left[ \text{2-oxo-3-/4-ter-butil-} \right. \right.$   
benzalimino/ -imidazolidin-1-il)-carbonilamino] -fenilacetamido  $\left. \right\}$ -  
penicilánato de sodio.

Contenido de  $\beta$ -lactama (yodo-métricamente determinado): 83 %

5 (la penicilina contenía aproximadamente 10 % del producto de anillo  
abierto de  $\beta$ -lactama).

P. f. : desde aproximadamente 240°C, condición pegajosa, a aproxima-  
damente 259°C, masa fundida oscura que, a causa de la descompo-  
sición, vuelve a solidificarse rápidamente.

10 Señales RMN a  $\tau = 2,15-2,8$  (10H), 4,4(1H), 4,4-4,65(2H), 5,85 (1H),  
(en CD<sub>3</sub>OD) 6,3 (ancha, 4H), 8,45(3H), 8,52(3H), y 8,75 ppm (9H)

Del espectro RMN surge que la substancia con-  
tiene aproximadamente 1,8 equivalentes molares de agua. Esto se tu-  
vo en cuenta en los valores calculados de análisis:

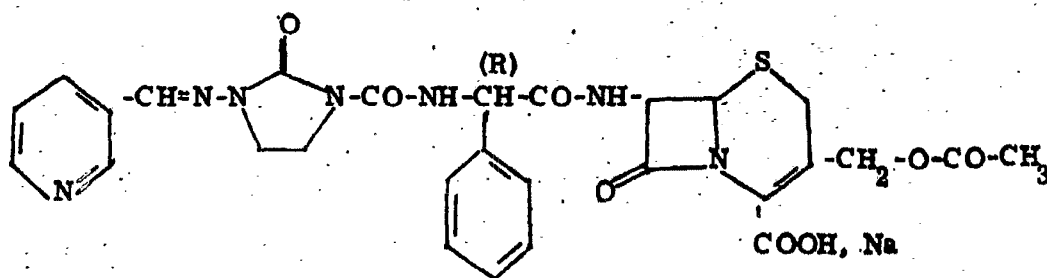
15 calculado: C 55,1 H 5,8 N 12,4 S 4,7

encontrado: C 55,1 H 5,9 N 12,4 S 4,8

Espectro IR(zona de carbonilo): 1772, 1730, 1672, 1610 y 1515-1530cm<sup>-1</sup>  
(en Nujol).

Ejemplo 31:

20



25

Para la preparación de esta cefalosporina, en la

1 forma descrita en los Ejemplos 1.3. y 1.6 , se hacen reaccionar  
1,5 p. en peso de dihidrato de cefalotina y 0,8 p. en peso de 1-  
clorocarbonil-2-oxo-3-(3-piridil-metiliden-amino)-imidazolidina.  
Después de la eliminación del tetrahydrofurano y después de la acidi-  
5 ficación hasta el pH de 1,5, el ácido cefalosporínico libre se separa  
como precipitado insoluble en agua y éster acético (0,8 p. en peso;  
P.f. : desde alrededor de 200°C, descomposición; hasta 260°C, nin-  
guna fusión clara [banco calentador de Kofler]; bandas IR a 1770 ,  
:1745, 1675 y 1520-1550 cm<sup>-1</sup> [Nujol]. Se disuelve éste ácido en un  
10 poco de dimetilformamida, se agregan 1,3 p. en vol de una solución de  
2-etilhexanoato de sodio aproximadamente 1-molar en éter metanólico  
y se precipita la sal sódica de cefalosporina con éter.

Rendimiento: 0,6 p. en peso de 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-}\left[ \text{2-oxo-3-/3-piridil-metiliden-amino/-imidazolidin-1-il)-carbonilamino}\right]\text{-fenilacetamido} \right\}$ -3-  
15 acetoximetil-cef-3-em-carboxilato de sodio.

P.f. : en la distribución de la sustancia finamente pulverizada sobre  
el banco calentador de Kofler, desde 242°C, fusión clara breve,  
entonces de inmediato descomposición y solidificación-ninguna  
fusión más hasta 260°C.

20 Espectro IR (zona de carbonilo):1770 (espálda), 1760, 1730, 1670, 1605 y  
1530-1550 cm<sup>-1</sup> (en Nujol).

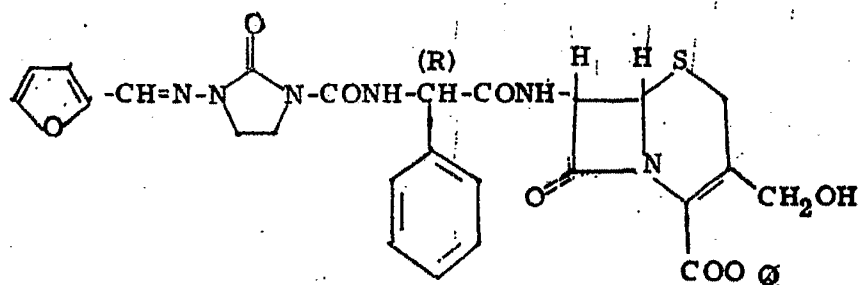
Según el espectro RMN, la sustancia contiene  
aproximadamente 5,5 equivalentes molares de agua y 0,26 equivalentes  
molares de 2-etilhexanoato de sodio. Esto se tuvo en cuenta en los si-  
25 guientes valores calculados de análisis:

calculado: C 45,9 H 5,2 N 12,5

encontrado: C 45,9 H 5,3 N 12,4

Contenido de  $\beta$ -lactama: (yodométricamente determinado) 82 %.-

Ejemplo 32.



11,0 p. en peso de ácido 7-(D- $\alpha$ -amino-fenil-acetamido)-3-hidroximetil-cef-3-em-4-carboxílico en 100 p. en vol de THF acuoso al 80% y 6,1 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-furilidenamino-imidazolidina se hacen reaccionar y se elaboran como en el Ejemplo 1.6. Se obtienen 6,9 p. en peso de 7-[D- $\alpha$ -(2-oxo-3-furilidenamino-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido]-3-hidroximetil-cef-3-em-4-carboxilato de sodio de P. desc. = 215-220°C.

Espectro RMN ( $CD_3OD$ ): 7,80 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,97 (q, 1H), 5,75

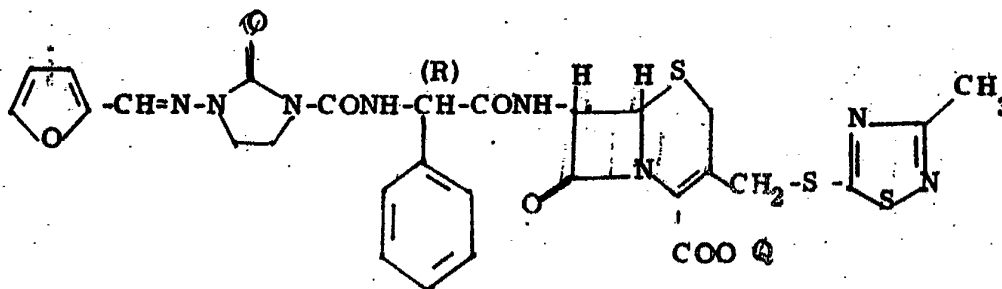
(d, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,73 (superpuesta por

los protones intercambiables), 4,40 (s, 2H),

3,95 (s, ancha, 4H), los protones C-2 están

superpuestos por la máxima del disolvente ( $en\delta$ ).

Ejemplo 33.



Q = H, Na

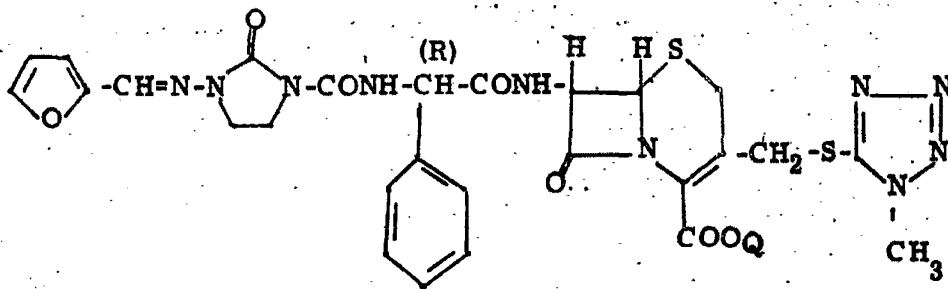
7,5 p. en peso de ácido 7-(D- $\alpha$ -amino-fenil-acetamido)-3-[3-metil-tiadiazol-5-il]-tiometil]-cef-3-em-4-carboxílico en 100 p. en vol de THF acuoso al 80% y 6,1 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-furilidenamino-imidazolidina se hacen reaccionar y se elaboran como en ejemplo 1.6.

Se obtienen en 5,2 p. en peso de 7-[D- $\alpha$ -[2-oxo-3-furilidenamino-imidazolidin-1-il]-carbonilamino]-fenil-acetamido]-3-[3-metil-tiadiazol-5-il]-tiometil]-cef-3-em-4-carboxilato de sodio del P. desc. = 210-215°C.

Espectro IR (KBr): 1760, 1720, 1660, 1595, 1525, 1475, 1410, 1275, 1230  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,70(s, 1H), 7,64(d, 1H), 7,33 (m, 5H), 6,86 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,65(d, 1H), 5,55(s, 1H), 4,90(d, 1H), 4,02 (seudo-q, 2H), 3,85 (s, ancha 4H), 3,4 (superpuesta por la máxima del disolvente), 2,52 (s, 3H)  $\zeta$ .

Ejemplo 34.



Q = H, Na

5,0 p. en peso de ácido 7-(D- $\alpha$ -amino-fenil-acetamido)-3-[1-metil-tetrazol-5-il]-tiolmetil]-cef-3-em-4-carboxílico en 100 p. en vol de THF acuoso al 80% y 6,1 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-furilidenamino-imidazolidina se hacen reaccionar y se elaboran como en el Ejemplo 1.6. Se obtienen 3,2 p. en peso de 7-[D- $\alpha$ -[2-oxo-3-furilidenamino-imidazolidin-1-il]-carbonilamino]-fenilacetamido]-3-[1-metil-tetrazol-5-il]-tiometil]-cef-3-em-4-carboxilato de sodio del P. desc. = 210-220°C.

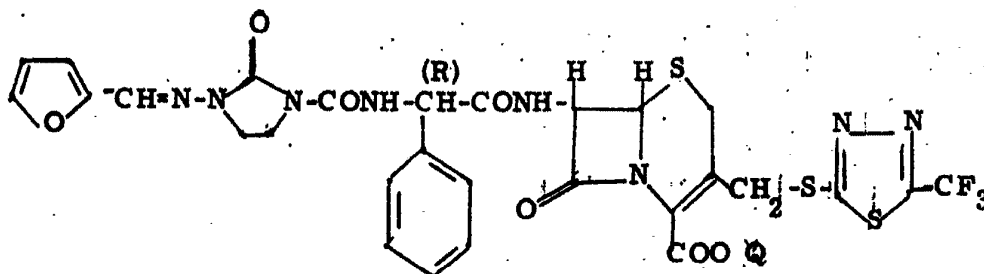
Espectro IR (KBr): 1760, 1720, 1660, 1610, 1520, 1475, 1430, 1230 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (CD<sub>3</sub>OD): 7,73(s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,38(m, 5H), 6,88

(d, 1H), 6,54(q, 1H), 5,67(d, 1H), 5,56(s, 1H),

4,9 (superpuesta por los protones intercambiables), 4,32 (s, 2H) 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, ancha, 4H), 3,45 (superpuesta por la máxima del disolvente)  $\delta$ .

Ejemplo 35.



Q = H, Na

8,0 p. en peso de ácido 7-(D- $\alpha$ -amino-fenil-acetamido)-3-[ (5-trifluormetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil ]-cef-3-em-4-carboxílico en 100 p. en vol de THF acuoso al 80% y 6,1 p. en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-furilidenamino-imidazolidina se hacen reaccionar y se elaboran como en el Ejemplo 1.6.

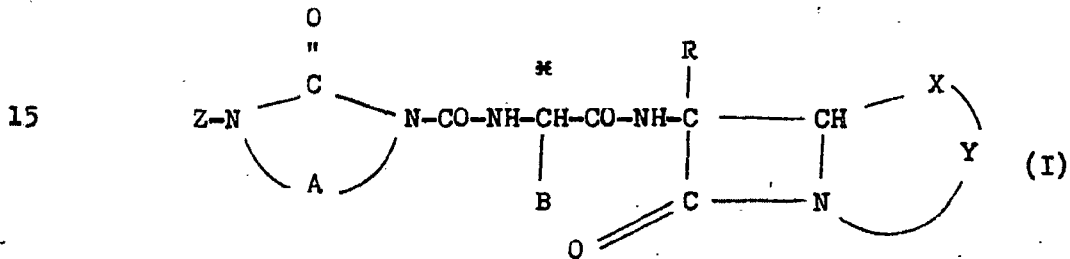
Se obtienen 7,8 p. en peso de 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-} \left[ \text{2-oxo-3-furilidenaminoimidazolidin-1-il} \right] \text{-carbonilamino} \right\}$ -fenilacetamido }-3-[ (5-trifluormetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil ]-cef-3-em-4-carboxilato de sodio del P. desc. = 220°C con un contenido de  $\beta$ -lactama de 76 %  
Espectro IR (aceite de parafina): zona de carbonilo: 1765, 1720, 1660  
1600, 1530 cm<sup>-1</sup>.

N O T A

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

1 constar que el invento corresponde a tres solicitudes de pa-  
 tentes presentadas en Alemania con los números y fechas si-  
 guientes: P 24 56 307.3 de 28 de noviembre de 1.974;  
 P 25 12 998.0 de 25 de marzo de 1.975 y P 25 25 541.8 de  
 5 7 de junio de 1.975; acogiéndose por lo tanto a los benefi-  
 cios que conceden los Convenios Internacionales en vigor,  
 siendo lo que constituye la esencia del referido invento por  
 lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España,  
 sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ANTIBIOTICOS DE  $\beta$ -LACTAMA,  
 10 caracterizándose por lo siguiente:

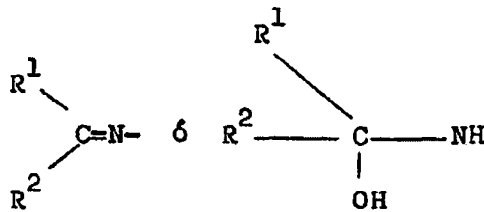
1.- Procedimiento para preparar antibióticos  
 de  $\beta$ -lactama, de fórmula I



en la cual representan

20 R hidrógeno o metoxi,  
 Z los grupos

en los cuales



25  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alqui-  
 lo o alqueno eventualmente sustituido, cicloalquilo, cicloalque-  
 nilo y cicloalcadienilo eventualmente sustituido, aralquilo eventualmen


1

te sustituido, arilo eventualmente sustituido, heterociclilo eventualmente sustituido, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, ciano, nitro, alquil (inferior) carbonilo,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{-NHCH}_3$  o  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  y

5

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  conjuntamente con el átomo de carbono con que están ligados, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que puede estar sustituido;

10

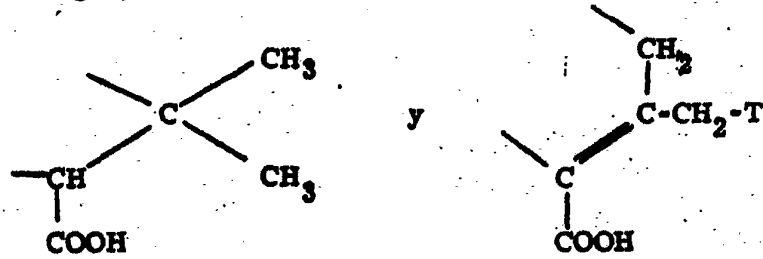
A  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  o  ;

B fenilo eventualmente sustituido, ciclohexenilo o ciclohexadienilo; y

X S, O, SO,  $\text{SO}_2$  o  $-\text{CH}_2-$  ;

Y los grupos

15



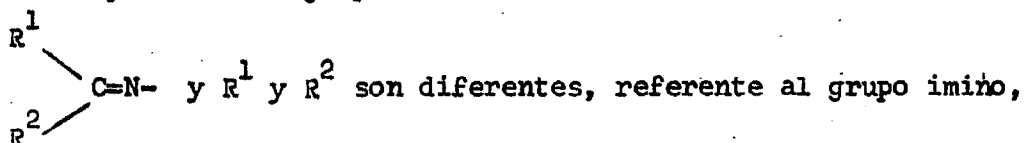
20

en cuyas últimas fórmulas, el átomo de carbono que lleva el grupo carboxilo, está ligado al átomo de nitrógeno del anillo de  $\beta$ -lactama, y

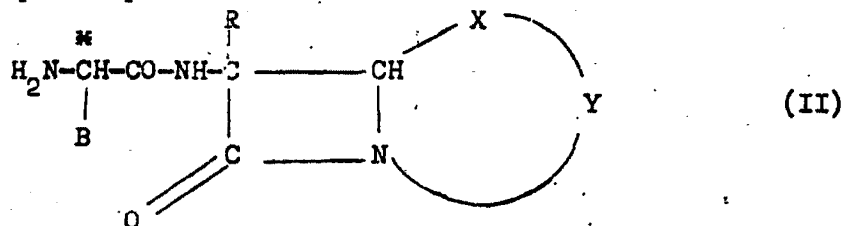
T hidrógeno, alquilo-CO-O, piridinio, aminopiridinio, carbamoiloxi, azido, ciano, hidroxil, el grupo  $-\text{S}$ -fenilo que puede estar sustituido, o el grupo  $-\text{S}$ -Het en el cual Het representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido;

25

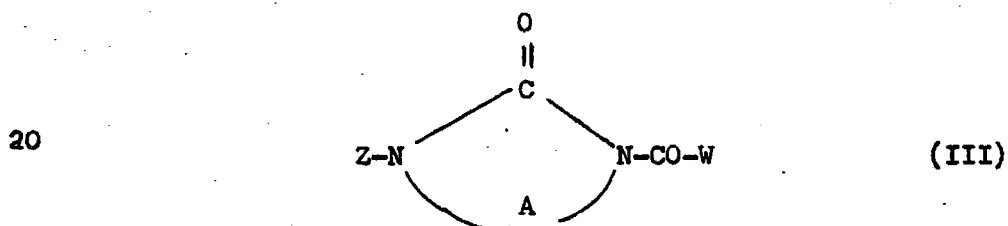
1 pudiendo estos compuestos de la fórmula I, en cuanto al cen-  
 tro de quiralidad  $C^*$ , existir en las dos posibles configuracio-  
 nes R y S y también como mezclas de los diastereómeros de  
 ellas resultantes, y pudiendo los compuestos de la fórmula I,  
 5 si Z representa el grupo



existir tanto en la forma "sin" como también en la forma "anti",  
 y pudiendo estos compuestos de la fórmula I existir también  
 en las diversas formas de hidrato, y las sales atóxicas far-  
 10 maceuticamente tolerables de estos compuestos, caracterizado  
 porque compuestos de fórmula II



15 en la cual R, B,  $C^*$ , X e Y tienen los significados arriba de-  
 finidos, o sus sales, se hacen reaccionar con compuestos de fór-  
 mula III



20 en la cual Z y A tienen los significados arriba indicados y  
 W representa halógeno, ázido u otro grupo nucleófilo de sali-  
 da, en presencia de un disolvente y eventualmente de un agente  
 25 ligador de ácidos a temperaturas de aproximadamente -20° a

1       aproximadamente +50°C, y los antibióticos de  $\beta$ -lactama obtenidos se transforman eventualmente en sus sales atóxicas farmacéuticamente tolerables o de las sales obtenidas, en el caso deseado, se preparan los ácidos libres.

5                       2.- Procedimiento para preparar antibióticos de  $\beta$ -lactama, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

                          Esta Memoria consta de 159 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid, 26 NOV. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MORA  
p. p. Firmado: L. Gorta Fernández

