



ESPAÑA

10 ES	11 449140	10 AT
21	FECHA DE PRESENTACION	
22	23 JUN. 1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 25 28 078.8	24.6.75	REP. FEDERAL ALEMANA
P 25 48 663.9	30.10.75	REP. FEDERAL ALEMANA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C 07D/1961K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION  
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE  $\beta$ -LACTAMA.

71 SOLICITANTE (S)  
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

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

72 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
GOMEZ-ACEBO



donde el átomo de carbono, que lleva el grupo carboxilo, está enlazado con el átomo de nitrógeno del anillo de  $\beta$ -lactama y T significa hidrógeno, alquilo-CO-O-, hidroxil, piridinium, aminopiridinium, carbamiloxi, azido, ciano, tiocarbamilo, el grupo -S-fenilo, que puede estar sustituido, o el grupo -S-Het, donde Het significa un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en caso dado sustituido, U significa oxígeno, azufre o el grupo -CH<sub>2</sub>; y Z significa cicloalquilo, en caso dado sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno, donde los grupos -CH<sub>2</sub> de los restos cicloalquilo pueden estar sustituidos también por un átomo de oxígeno o de azufre, o un grupo -SO- ó -SO<sub>2</sub>-, o por uno o dos grupos -CO y donde con estos anillos puede estar condensado un anillo bencénico; o un anillo de 5 ó 6 miembros, heterocíclico, pseudoaromático, en caso dado sustituido; y donde los compuestos de  $\beta$ -lactama de fórmula I, con respecto al centro de quiralidad  $\overset{*}{C}$  se pueden presentar en las dos configuraciones posibles R y S y como mezclas de los diastereómeros de ello resultantes, y las sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles de estos compuestos.

Los nuevos compuestos de  $\beta$ -lactama de la presente invención se diferencian de los compuestos conocidos por el actual estado de la técnica en que el N<sub>3</sub> del resto imidazolidinona está enlazado con un átomo de carbono de un resto cíclico, en forma directa, es decir, sin ningún miembro intermedio, tal como, por ejemplo, un grupo carbonilo o sulfonilo.

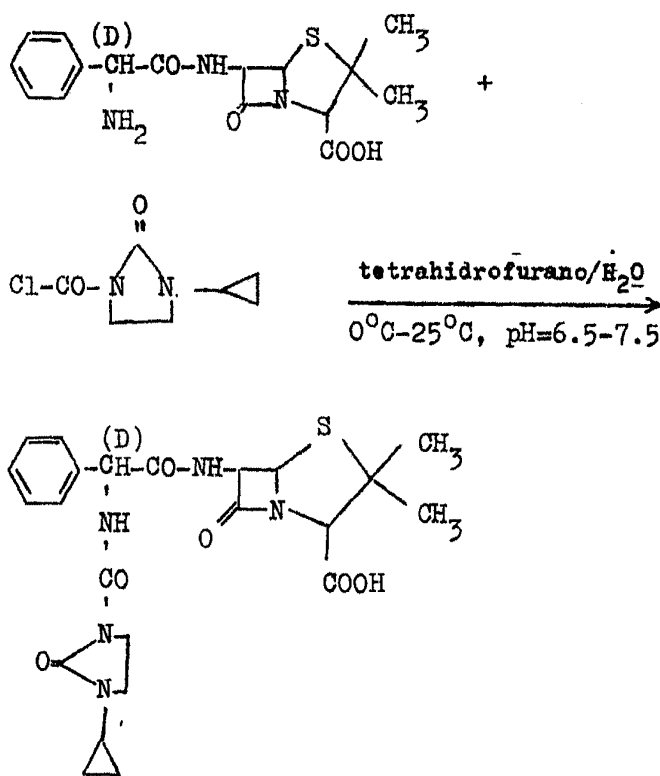
Los compuestos de la presente invención presentan fuertes propiedades antibacteriales y tienen la propiedad de mejorar el crecimiento y el aprovechamiento de los pien-



bres.

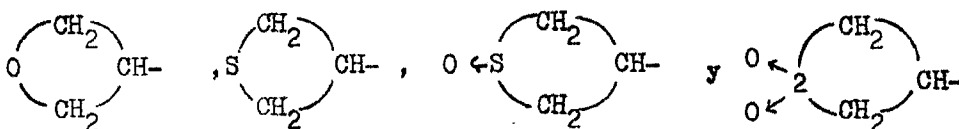
5 Sorprendentemente, presentan los nuevos compuestos de  $\beta$ -lactama con buena compatibilidad una eficacia muy buena contra un amplio espectro de agentes patógenos. Las sustancias de la presente invención representan, por lo tanto, un enriquecimiento de la farmacia.

10 Empleando D- $\alpha$ -amino-bencilpenicilina y 1-clorocarbonil-2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidina como productos de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



15 En las fórmulas, significa cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalcadienilo Z, en caso dado sustituido, aquél con 3 a 7, preferentemente 3 a 6 átomos de carbono de anillo.

Como ejemplos sean mencionados: ciclopropilo, 1-ciclopropen-1-ilo, 2-ciclopropen-1-ilo, ciclobutilo, 1-ciclobuten-1-ilo, 2-ciclobuten-1-ilo, ciclopentilo, 1-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, ciclohexilo, 1-, 2-  
5 ó 3-ciclohexen-1-ilo, 1,4-ciclohexadien-1-ilo, así como los restos



Como anillos Z de 5 ó 6 miembros, heterocíclicos, pseudoaromáticos, en caso dado sustituidos, sean mencionados  
10 como ejemplo:

Furilo (preferentemente furilo-2); pirrilo (preferentemente 2-pirrilo); 1-metilpirrilo-2 ó -3; tienilo (preferentemente 2-tienilo); oxazolilo (enlazado en la posición 2, 4 ó 5); tiazolilo (enlazado en la posición 2, 4 ó 5);  
15 isoxazolilo (enlazado en la posición 3, 4 ó 5); isotiazolilo (enlazado en la posición 3, 4 ó 5); 1,2,5-oxadiazolilo-3; 1,2,5-tiadiazolilo-3; 1,3,4-oxadiazolilo-2; 1,3,4-tiadiazolilo-2; 1,2,4-oxadiazolilo (enlazado en la posición 3 ó 5); 1,2,4-tiadiazolilo (enlazado en la posición 3 ó 5); pirazolilo (enlazado en la posición 3, 4 ó 5); 1,2,4-triazolilo (enlazado en la posición 3 ó 5); tetrazolilo; piridilo (enlazado en la posición 2, 3 ó 4); piridazinilo (enlazado en la posición 3 ó 4); pirimidinilo (enlazado en la posición 2, 4 ó 5);  $\chi$ -pironilo (enlazado en la posición 3, 4, 5 ó 6);  
25  $\gamma$ -pironilo (enlazado en la posición 2 ó 3) y benzotiazolilo-2, tiazolilo (enlazado en la posición 2, 4 ó 5).

El cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalcadienilo Z, así como los anillos Z heterocíclicos de 5 o de 6 miembros, pueden estar mono-, di- o tri-, preferentemente mono- o di-sustituídos, especialmente mono-sustituídos. Como sustituyentes sean mencionados como ejemplo: alquilo inferior, especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, preferentemente metilo; alquilideno inferior, especialmente metileno, etilideno e isopropilideno; vinilo, propenilo, alilo, isopropenilo; alcoxi inferior-metilo, especialmente metoximetilo; alquilo inferior-tiometilo, especialmente metiltiometilo; trifluórmetilo; hidroximetilo; formilo; alcanóilo inferior, especialmente acetilo; alcanóilo inferior-metilo, especialmente acetoximetilo; bencilo; arilo, especialmente fenilo; cianometilo; los grupos  $\text{CH}_3\text{-NH-CO-CH}_2\text{-}$  y  $(\text{CH}_3)_2\text{N-CO-CH}_2\text{-}$ ; alcoxi inferior-carbonilo, especialmente metoxicarbonilo y etoxicarbonilo; carboxi; ciano; hidroxi; alcanóilo inferior, especialmente acetoxi; alcoxi inferior, especialmente metoxi y etoxi; benciloxi; halógeno, especialmente flúor, cloro, bromo, preferentemente cloro; mercapto; alquiltío inferior, especialmente metiltío y etiltío; alquilo inferior-sulfinilo, especialmente metilsulfinilo y etilsulfinilo; alquilo inferior-sulfonilo, especialmente metilsulfonilo y etilsulfonilo; los grupos  $\text{CH}_3\text{-CO-NH-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CO-N(CH}_3\text{)-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-NH-}$  y  $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-N-}$   
 $\text{CH}_3$ .

Con preferencia, los restos cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalcadienilo Z estarán insustituídos, destacándose especialmente el resto ciclopropilo insustituído.

Los anillos Z de 5 ó 6 miembros, heterocíclicos, estarán preferentemente sin sustituir o mono-sustituídos, siendo mencionados como sustituyentes preferentes alquilo

inferior, trifluórometilo, alquilo inferior-sulfonilo, alquiltio inferior y trifluórometilo. Como anillos Z heterocíclicos especialmente preferentes sean mencionados:

5 Piridilo-2, -3 ó -4; furilo; 5-metiltio-(1,3,4-tiadiazol)-2-ilo; 5-1-propiltio-(1,3,4-tiadiazol)-2-ilo; 5-metilsulfonil-(1,3,4-tiadiazol)-2-ilo; 5-trifluórometil-(1,3,4-tiadiazol)-2-ilo; 5-sec.butil-(1,3,4-tiadiazol)-2-ilo y benzotiadiazolil-2.

10 A significa con especial preferencia hidrógeno y E, con especial preferencia, oxígeno. U significa con especial preferencia azufre.

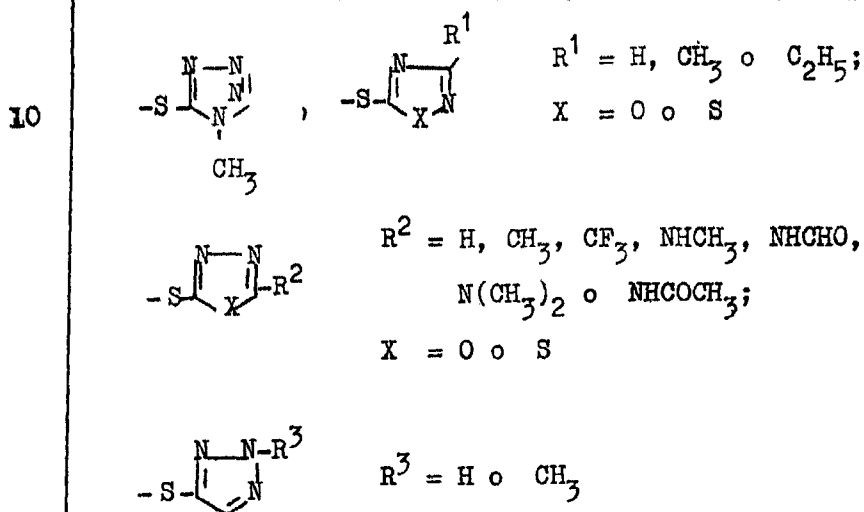
15 En la definición de T significa alquilo en alquilo-CO-O- preferentemente alquilo con 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados metilo y etilo, preferentemente metilo. Con especial preferencia está T por hidrógeno, OH o metilo-CO-O-;

20 El resto tiocarbamoiltio (definición de T) puede estar sustituido en el átomo de nitrógeno por uno o dos restos de alquilo inferior. Además, este átomo de nitrógeno puede ser componente de un anillo de pirrolidina, piperidina, morfolina y N<sup>4</sup>-alquilo inferior-piperazina.

25 El resto heterocíclico Het en -S-Het (definición de T) se compone de 5 ó 6 miembros de anillo y contiene 1 a 4, preferentemente 2 a 4, con especial preferencia 3 ó 4 heteroátomos iguales o diferentes, entendiéndose por heteroátomos oxígeno, azufre y nitrógeno. Con preferencia, estará el anillo heterocíclico insaturado y contendrá, con especial preferencia, 2 enlaces dobles. El anillo heterocíclico puede contener uno o varios, preferentemente 1 ó 2, especialmente un sustituyente. Como sustituyentes sean menciona-

30

5 dos como ejemplo: halógeno, tal como flúor, cloro, bromo y iodo, preferentemente cloro y bromo; amino, alquilo inferior-amino; dialquilo inferior-amino, alquilo inferior, cicloal-  
 10 quilo (con 3 a 7, preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono en la parte cicloalquilo), alquilo inferior (significado de "alquilo inferior" véase más abajo), trifluórmethyl, fenilo, bencilo y acilamino, preferentemente con 2 a 5, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono. Como -S-Het sean mencionados con especial preferencia:



15 El resto -S-fenilo en la definición de T puede llevar uno o varios, preferentemente 1 a 3, especialmente 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes, dándose preferencia como sustituyentes a aquéllos que se han mencionado más arriba como posibles sustituyentes del resto -S-Het.

Como grupos de salida nucleófugos en la definición de W se han de entender todos los grupos nucleófugos empleados generalmente en la química orgánica y, ante todo, aqué-

llos que se describen en *Angewandte Chemie*, 81 (1969), página 543.

5 El resto fenilo B puede llevar uno o varios sustituyentes, iguales o diferentes, preferentemente 1 a 3, especialmente 1 ó 2, y, con especial preferencia, 1 de los sustituyentes arriba mencionados. En la mono-sustitución se encuentra el sustituyente preferentemente en la posición 4 (referido al enlace del resto fenilo al átomo de carbono asimétrico).

10 Halógeno como sustituyente en el resto fenilo B significa flúor, cloro, bromo y iodo, preferentemente flúor, cloro y bromo, especialmente flúor y cloro.

Con especial preferencia está B por fenilo, 4-hidroxifenilo y 1,4-ciclohexadien-1-ilo.

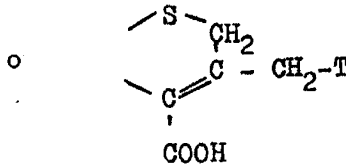
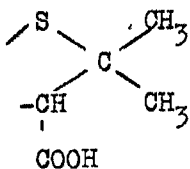
15 Las sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles de los compuestos de fórmula I son las sales de estos compuestos con bases inorgánicas u orgánicas en el grupo carboxilo ácido o bien en los grupos carboxilo y ácido sulfónico ácidos. Como bases se pueden emplear para ello todas las  
20 bases usualmente empleadas en la química farmacéutica, especialmente en la química de los antibióticos. Como bases inorgánicas sean mencionadas como ejemplo: hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos, carbonatos alcalinos y alcalinotérreos y los hidrógenocarbonatos alcalinos, tales como el  
25 hidróxido del sodio y potasio, hidróxido del calcio y magnesio, carbonato del sodio y potasio, carbonato del calcio, hidrógenocarbonato del sodio y potasio; hidróxido de aluminio e hidróxido amónico. Como bases orgánicas se pueden emplear las aminas primarias, secundarias y terciarias alifáticas, así como las aminas heterocíclicas. Como ejemplos sean  
30

mencionadas: di- y trialquilo inferior-aminas, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, tri- $\beta$ -hidroxi-etilamina, procaína, dibencilamina, N,N'-dibenciletilediamina, N-bencil- $\beta$ -fenil-etilamina, N-metil- y N-etilmorfolina, 1-efenamina, dehidro-  
5 abietilamina, N,N'-bis-dehidroabietiletilediamina, N-alquilo inferior-piperidina. También se pueden emplear ventajosamente como bases los así llamados aminoácidos básicos, tales como lisina o arginina. Sales especialmente preferentes son las sales del sodio.

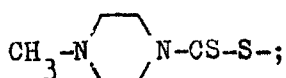
10 Con la expresión "alquilo inferior" se entienden, en cada caso, tanto los grupos alquilo de cadena recta como también ramificada con 1 a 5, preferentemente 1 a 3, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono. En relación con otros grupos, tales como en "dialquilo inferior-amino", se refiere  
15 la expresión "alquilo inferior" sólo a la parte alquilo del grupo correspondiente.

Compuestos de fórmula general I especialmente preferentes son aquéllos donde

- A significa hidrógeno;  
20 B significa fenilo, hidroxifenilo (con especial preferencia p-hidroxifenilo) ó 1,4-ciclohexadien-1-ilo;  
E significa oxígeno;  
Y significa los grupos



donde T significa  $-O-CO-CH_3$ , 1-metil-tetrazol-5-il-tio, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tio, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il-tio, ó 2-trifluórmetil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tio y



- 5 Z significa ciclopropilo, furilo (preferentemente furilo-2), piridilo; benzotiazolilo-2 ó 1,3,4-tiadiazolilo-2, que puede estar sustituido en la posición 5 por sec.butilo, trifluórmetilo, metiltio, 1-propiltio o metilsulfonilo,  
\* C se presenta en la configuración D = R, así como las sales  
10 sódicas de estos compuestos.

Todas las formas de cristal y formas de hidrato de los compuestos de la presente invención de fórmula I y sus sales son, en igual forma, antibacteriamente eficaces.

- 15 Los compuestos utilizables según la presente invención, de fórmula general II, ya son conocidos o se obtienen según métodos conocidos (véase, por ejemplo, E.H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Academic Press, New York and London, 1972).

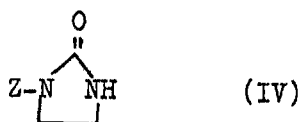
Como ejemplos sean mencionados:

- 20  $\alpha$ -aminobencilpenicilina (denominación abreviada: ampicilina),  
 $\alpha$ -amino-p-hidroxibencilpenicilina (denominación abreviada: amoxicilina),  $\alpha$ -aminop-metilbencilpenicilina,  $\alpha$ -amino-p-clorobencilpenicilina, ácido 6-(2-amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)-acetamido)-penicilánico (denominación abreviada: epicilina),  
25 ácido 7-( $\alpha$ -aminofenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico, ácido 7-( $\alpha$ -aminofenilacetamido)-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico (denominación abreviada: cefaloglicina), ácido 7-( $\alpha$ -aminofenilacetamido)-3-((1-metiltetrazol-5il)-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico, ácido 7-( $\alpha$ -amino-

fenilacetamido)-3-((2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil)-  
cef-3-em-4-carboxílico, así como las sales sódicas y los de-  
rivados mono- y di-trimetilsilílicos de estos compuestos.

5 Todas las formas de cristal, formas de hidrato  
y las sales de los compuestos de fórmula general II son ade-  
cuados como productos de partida para el procedimiento de la  
presente invención.

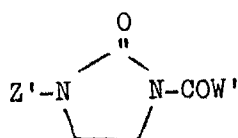
10 Los compuestos de fórmula general III, empleados  
como productos de partida, son conocidos o se obtienen según  
métodos conocidos. Se pueden obtener, por ejemplo, en la for-  
ma usual por reacción de los compuestos heterocíclicos de  
fórmula general IV:



15 con cantidades, por ejemplo, molares de los compuestos  
de fórmula general W-CE-W, tales como, por ejemplo, fosgeno  
o tiofosgeno, en disolventes orgánicos inertes, tales como,  
por ejemplo, tetrahidrofurano o en mezclas de agua y disol-  
ventes orgánicos inertes, tales como, por ejemplo, cloroformo,  
20 a temperaturas entre 0 y 25°C bajo ausencia o en presen-  
cia de la cantidad molar de una base, tal como, por ejemplo,  
triethylamina, y elaboración y purificación usuales.

30 La obtención de los compuestos de fórmula general  
IV y III se indica, en cada caso, en los ejemplos, siempre  
que no esté ya descrita en la literatura. En forma análoga  
se obtienen fácilmente todos los demás compuestos de parti-  
da.

Como ejemplos sean mencionados:



	Z'	W'
	Ciclopropilo	Cl
5	"	Br
	"	N <sub>3</sub>
	2-metilciclopropilo	Cl
	2,2-dimetilciclopropilo	Cl
	1-metilciclopropilo	Cl
10	2-clorociclopropilo	Cl
	2-metoxiciclopropilo	Cl
	2-metilcarbonilciclopropilo	Cl
	2-furilciclopropilo	Cl
15	1-ciclopropenilo	Cl
	2-ciclopropenilo	Cl
	Ciclobutilo	Cl
	3-metoxiciclobutilo	Cl
	Ciclopentilo	Cl
20	Furilo-1	Cl
	Furilo-2	Br
	Pirrolilo-2	Cl
	Pirrolilo-3	Cl
	Piridilo-2	Cl
25	Piridilo-3	Cl
	Piridilo-4	Cl
	Isoxazolilo-5	Cl
	Isoxazolilo-4	Cl

	Z'	W'
	1,2 pironilo-6	Cl
	2-metilsulfonilo	
	(1,3,4-tiadiazol)-5-ilo	Cl
5	Benzotiazolilo-2	Cl
	Pirimidinilo-2	Cl

10 Como diluyentes entran en la reacción según la presente invención de los compuestos de fórmula II y III en consideración el agua y prácticamente todos los demás disolventes orgánicos inertes, en caso dado en mezcla con agua.

15 Si para la reacción con los compuestos de fórmula general III se emplean los compuestos no sililados de fórmula general II, entonces esta reacción se puede efectuar en mezclas arbitrarias de agua con aquellos disolventes que no sean miscibles con agua, por ejemplo, cetonas, tal como acetona, éteres de anillo, por ejemplo, tetrahidrofurano y dioxano, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo, formamidas, por ejemplo, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico o alcoholes, por ejemplo, isopropanol. Aquí se mantiene el pH de  
20 la mezcla de reacción mediante adición de bases o empleando soluciones de tampón (por ejemplo, tampones de fosfato o de citrato), por ejemplo, entre unos 6,5 y unos 8,0. El procedimiento de la presente invención se puede efectuar, sin embargo, también en otros márgenes pH, entre un pH de 1,5 y un  
25 pH de 9,5, por ejemplo, entre 4,5 y 9,0 ó en un pH entre 2,0 hasta 4,5. Asimismo es posible realizar la reacción en disolventes no miscibles con agua, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo o cloruro metilénico bajo adición de una base, preferentemente de trietilamina, dietilamina o N-etilpiperidina. Asimismo se puede realizar  
30 la reacción en una mezcla de agua y un disolvente no miscible

con agua, tal como, por ejemplo, éter, por ejemplo, dietil-éter, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloroformo y cloruro metilénico, sulfuro de carbono, cetonas, por ejemplo, isobutilmetilcetona, ésteres, por ejemplo, acetato de etilo, 5 disolventes aromáticos tales como benceno, etc., siendo conveniente agitar fuertemente y mantener el pH mediante adición de bases o empleando soluciones de tampón entre 1,5 y 9,5, preferentemente entre 4,5 y 9,0 ó, por ejemplo, 2,0 y 3,0. La reacción se puede efectuar, sin embargo, también 10 en agua sola bajo ausencia de disolventes orgánicos en presencia de una base orgánica o inorgánica o bajo adición de sustancias tampón.

Como restos sililo para los compuestos de fórmula general II son adecuados todos los grupos sililo descritos 15 en la literatura y empleados para fines similares. De algunos de estos grupos sililo, por ejemplo, del grupo trimetilsililo, es sabido que se disocian rápidamente por agua o disolventes que contienen grupos HO. De otros grupos de sililo, por ejemplo, de los grupos dimetoxi-metil- o de los grupos 20 dimetil-terc.-butil-sililo es, por el contrario, sabido que éstos son considerablemente más estables a la hidrólisis. Según la clase de los restos de sililo empleados, se deberá trabajar, por lo tanto, en caso dado en disolventes totalmente libres de agua y libres de grupos hidroxilo. Si para la 25 reacción con los compuestos de fórmula general III se emplean compuestos monosililados de fórmula general II, se puede trabajar con o sin, preferentemente con adición de una base.

Al emplear compuestos disililados de fórmula general II, se puede trabajar con o sin, preferentemente sin 30 la adición de bases.

Como bases se pueden emplear todas las bases inorgánicas y orgánicas empleadas usualmente en la química orgánica, tales como hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, óxidos alcalinotérreos, carbonatos alcalinos y alcalinotérreos e hidrógenocarbonatos, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, alifáticas y aromáticas, así como bases heterocíclicas. Como ejemplos sean mencionados el hidróxido de sodio, de potasio y de calcio, el óxido de calcio, el carbonato de sodio y potasio, el hidrógenocarbonato de sodio y potasio, etilamina, metiletilamina, trietilamina, hidroxietilamina, anilina, piridina y piperidina.

Como mezclas de tampón son adecuadas todas las mezclas de tampón empleadas usualmente en la química orgánica, tales como tampones de fosfato, tampones de citrato y tampones de tris-(hidroximetil)-aminometano.

Las temperaturas de reacción se pueden variar en un amplio margen al reaccionar los compuestos II y III.

Por lo general, se trabaja entre unos  $-20^{\circ}\text{C}$  y unos  $+50^{\circ}\text{C}$ , preferentemente entre 0 y  $+25^{\circ}\text{C}$ . Como en la mayoría de las reacciones químicas se pueden emplear también temperaturas superiores o más bajas a las indicadas. Si se pasa, sin embargo, considerablemente de los valores indicados, se desarrollarán, cada vez en mayor escala, reacciones secundarias que reducen el rendimiento o influyen desventajosamente la pureza de los productos. Por otra parte, las temperaturas de reacción excesivamente reducidas disminuyen la velocidad de reacción en un grado tal que se reducen los rendimientos.

La reacción se puede efectuar a presión normal, pero también a presión más reducida o más elevada. Por lo ge-

neral, se trabaja a presión normal.

En la realización de los procedimientos de la presente invención se pueden hacer reaccionar los reactantes en cantidades equimoleculares entre sí. Sin embargo, y bajo  
5 circunstancias puede ser conveniente emplear en exceso uno de los dos reactantes para facilitar la purificación u obtención pura del antibiótico de  $\beta$ -lactama deseado y aumentar el rendimiento.

Por ejemplo, los reactantes de fórmula general II  
10 se pueden emplear en un exceso de 0,1 a 0,3 mol-equivalentes y alcanzar de esta manera una descomposición más reducida de los reactantes de fórmula general III en una mezcla de disolventes que contenga agua. El exceso de los reactantes de fórmula general II se puede eliminar fácilmente debido a  
15 la buena solubilidad en ácidos minerales acuosos durante la elaboración de la mezcla de reacción.

Por otra parte, se puede emplear, sin embargo, también con ventaja el reactante de fórmula general III con un exceso de, por ejemplo, 0,1 a 1,0 mol-equivalentes. De  
20 esta manera se aprovechan mejor los reactantes de fórmula general II y se compensa la descomposición de los reactantes de fórmula general III que se desarrolla como reacción secundaria en los disolventes acuosos. Como los compuestos de fórmula general III agregados en exceso se transforman en  
25 agua rápidamente en heterociclos neutros nitrogenosos, que se pueden eliminar con facilidad, no se influencia por esta razón la pureza de los compuestos de  $\beta$ -lactama.

Las bases se pueden agregar en cantidades equimolares, pero también en exceso con respecto a los reactantes  
30 de fórmulas II y III. La cantidad de la base depende natural-

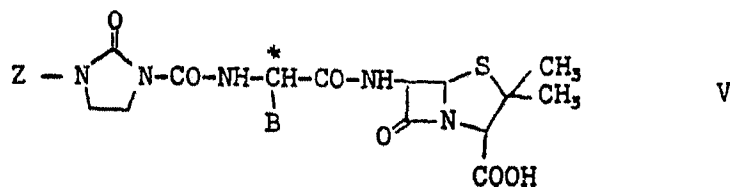
mente del mantenimiento del margen pH seleccionado.


La elaboración de los preparados de reacción para la obtención de los compuestos de  $\beta$ -lactama de la presente invención y de sus sales, así como la purificación de estos compuestos, se efectúa por lo general en la forma tradicional para las penicilinas o bien cefaloesporinas, por ejemplo, mediante eliminación del disolvente, recepción en disolventes orgánicos, precipitación y recristalización.


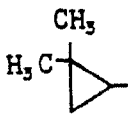

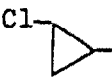
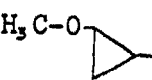
Las sales sódicas se obtienen en forma especialmente ventajosa mediante precipitación con 2-etilhexanoato sódico a partir de una solución etérica de los ácidos libres.







Al emplear en las reacciones de la presente invención los compuestos mono- o disililados de fórmula general II, se efectúa la disociación hidrolítica del o de los restos de sillo en el transcurso de la elaboración acuosa de los preparados de reacción, en caso dado bajo un pH ácido.


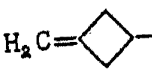
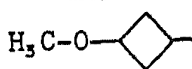

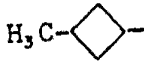
Como nuevas sustancias activas sean mencionadas en detalle (fórmula V, VI, VII y VIII)

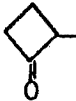


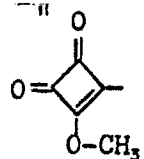




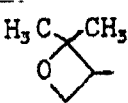

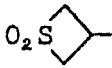

Z	B
	Fenilo
"	4-hidroxifenilo
"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
"	Tienilo-(2)
"	4-metilsulfonil-fenilo






	Z	B
5	$H_3C$ 	Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
10	$CH_3$ $H_3C$ 	Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dienilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
15		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
20	$Cl$ 	Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
25	$H_3C-O$ 	Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo








	Z	B
	CH <sub>3</sub> CO- 	Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
5	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
	 - 	Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
10	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
15	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
20	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
25	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo



	Z	B
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
5	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
10	"	Ciclohexa-1,4-dienilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
15	"	Ciclohexa-1,4-dienil-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
20	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenil
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
25	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo

	A	B
5		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
10	"	4-metilsulfonil-fenilo
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
15	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
20	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
	"	Fenilo
25		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo


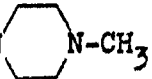

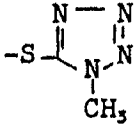
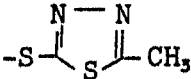
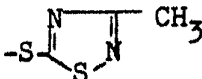
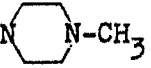
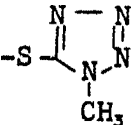
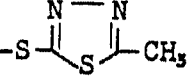
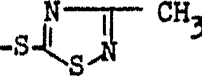
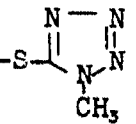
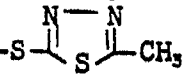
	Z	B
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
5	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
10	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
15	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metoksulfonil-fenilo
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
20	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
25	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo




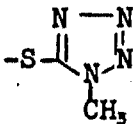

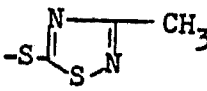
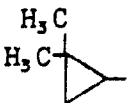
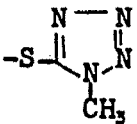

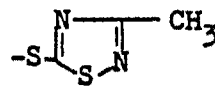

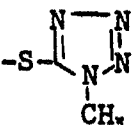

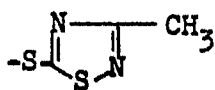
	Z	B
5		Fenilo
	"	4-hidroxiifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
10		Fenilo
	"	4-hidroxiifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
15		Fenilo
	"	4-hidroxiifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
20		Fenilo
	"	4-hidroxiifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
25		Fenilo
	"	4-hidroxiifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo


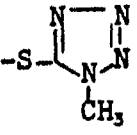

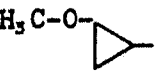
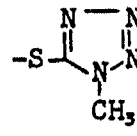
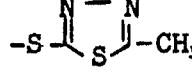
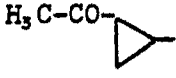
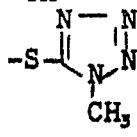
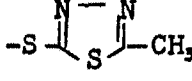

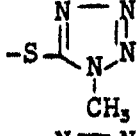
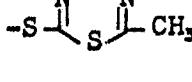
	Z	B
5		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
10		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
15		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo
20		Fenilo
		Fenilo
		Fenilo
	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> - 	Fenilo
"	4-hidroksifenilo	
"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo	


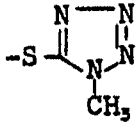


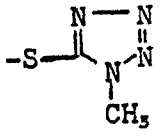

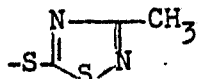


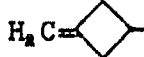
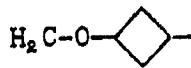

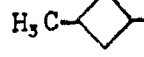



	Z	B
	$(\text{CH}_3)_2 > \text{CH-S} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$	Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
5	$\text{F}_3\text{C} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$	Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
10	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CH} \end{array} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$ $\text{CH}_3$	Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
15		Fenilo
	"	4-hidroksifenilo
	"	Ciclohexa-1,4-dien-1-ilo
	"	Tienilo-(2)
	"	4-metilsulfonil-fenilo

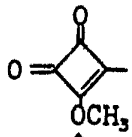


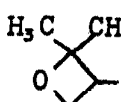

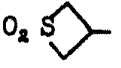



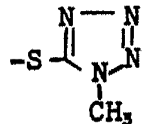

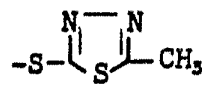

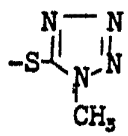



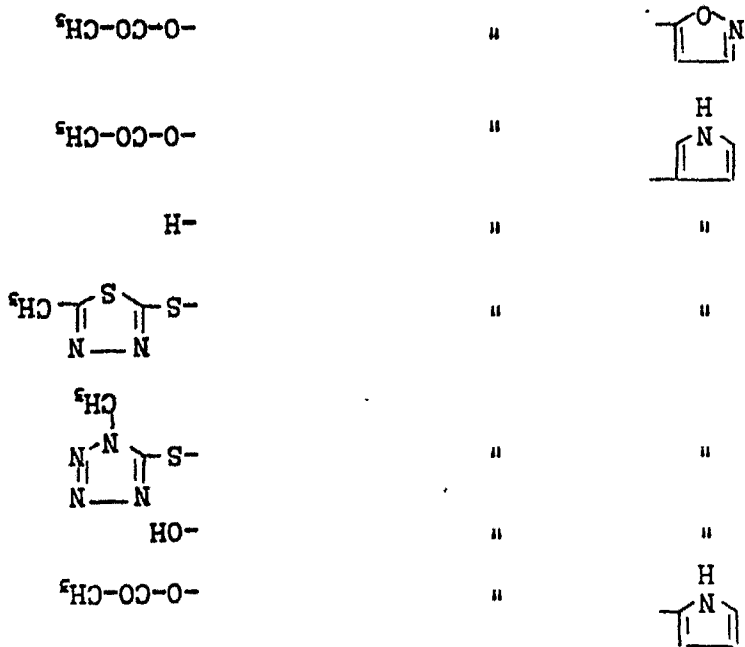
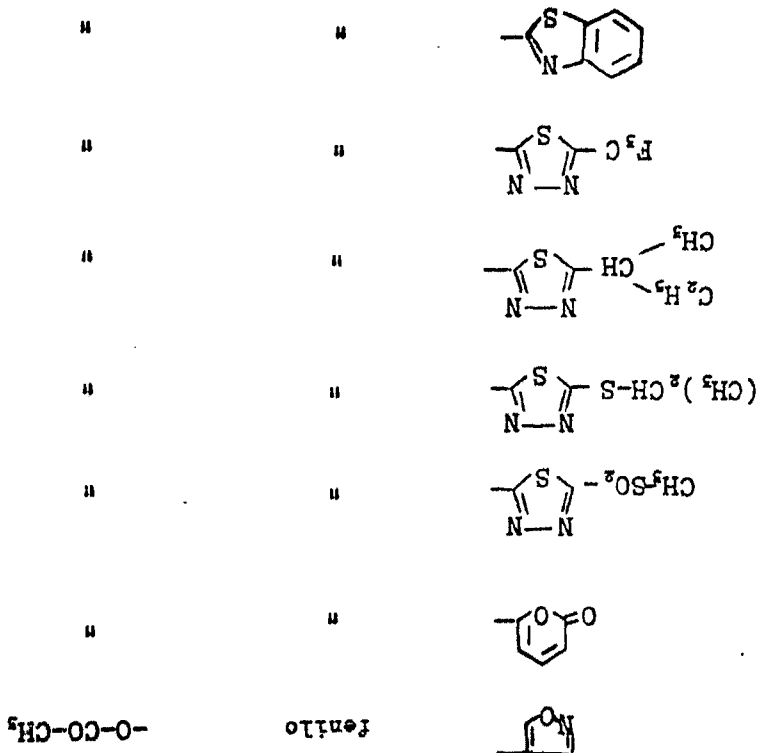
		4-hidroxifenilo	
		ciclohexa -1,4-dien-ilo	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"	-OH
	"	"	
5	"	"	
	"	"	-O-CO-NH <sub>2</sub>
	"	"	
	"	"	
	"	tienilo -(2)	-O-CO-CH <sub>3</sub>
10	"	"	-OH
	"	"	
	"	"	
	"	"	-O-CO-NH <sub>2</sub>
	"	"	
15	"	4-metilsulfonil - fenilo .	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"	-OH
	"	"	
	"	"	

		4- Metilsulfonil-fenilo	-O-CO-NH <sub>2</sub>
	"	"	
5		Fenilo	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"	-OH
	"	"	
	"	"	
	"	"	
10		"	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"	-OH
	"	"	
	"	"	
	"	"	
15		"	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"	-OH
	"	"	
	"	"	
	"	"	

	Cl 	fenilo	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"	-OH
	"	"	
	"	"	
5	"	"	-H
	H <sub>3</sub> C-O- 	"	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"	-OH
	"	"	
	"	"	
10	"	"	-H
	H <sub>3</sub> C-CO- 	"	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"	-OH
	"	"	
	"	"	
15	"	"	-H
		fenilo.	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"	-OH
	"	"	
	"	"	
20	"	"	-H

		fenilo	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"	-OH
	"	"	
	"	"	
5		"	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"	
	"	"	
	"	"	-O-CO-NH <sub>2</sub>
	"	"	
10	"	"	-S-CS-N  N-CH <sub>3</sub>
		"	-O-CO-NH <sub>2</sub>
		"	"
		"	-O-CO-CH <sub>3</sub>
		"	"
15		"	"
		fenilo	"
		"	"
		"	"

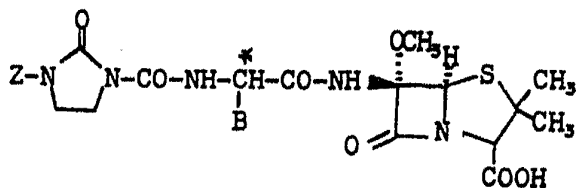
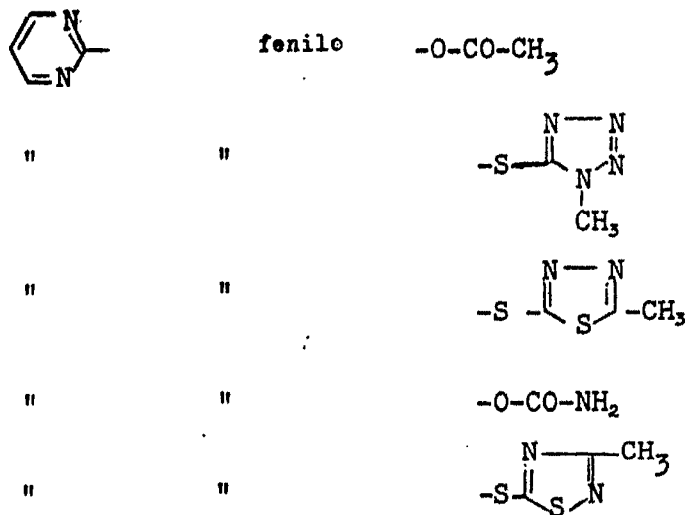
		fenilo	-O-CO-CH <sub>3</sub>
		"	"
		"	"
		"	"
5		"	"
		"	"
		"	"
		"	"
		"	-O-CO-CH <sub>3</sub>
10	"	"	-OH
	"	"	
		fenilo	
	"	"	-H
	"	ciclohexa-1,4-dien-1-ilo	-H
15		fenilo	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"	-OH
	"	"	
	"	"	
	"	"	-H



10






5

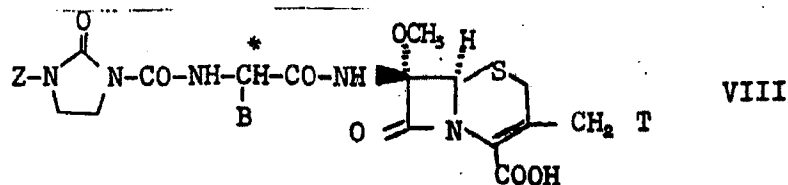
5



VII

10

Z	B
	fenilo
	"
	"
	"
	"



5

Z	B	T
	fenilo	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"
	"	"
	"	"
	"	"

10 Siempre que en los restos Z de fórmula general I y III se presenten uno o varios centros asimétricos o formas cis y trans, valen todas las formas R, S, cis y trans posibles y todas las combinaciones posibles de estas formas.

15 Las sustancias activas de la presente invención muestran, con reducida toxicidad, una fuerte eficacia antimicrobial. Estas propiedades permiten su empleo como sustancias activas en la medicina, así como sustancias para la con-

servación de materiales inorgánicos y orgánicos, especialmente de materiales orgánicos de toda clase, por ejemplo, polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera y de alimentos y del agua.

5                    Los compuestos de la presente invención son eficaces contra un espectro de microorganismos muy amplio. Con su ayuda se pueden combatir bacterias gram-negativas y gram-positivas y los microorganismos similares a las bacterias, así como evitar, mejorar y/o curar las enfermedades provocadas  
10 por estos agentes patógenos.

                  Los compuestos de la presente invención son especialmente eficaces contra bacterias y microorganismos similares a las bacterias. Son, por lo tanto, especialmente adecuados para la profilaxis y quemoterapia de infecciones locales  
15 y sistémicas en la medicina humana y veterinaria provocadas por estos agentes patógenos.

                  Por ejemplo, se pueden tratar y/o evitar enfermedades locales y/o sistémicas provocadas por los siguientes agentes patógenos o por mezclas de los siguientes agentes  
20 patógenos:

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

                  Lactobacteriaceae, tales como estreptococos, por ejemplo,  
25 *Streptococcus pyogenes*, estreptococos  $\alpha$ - o bien,  $\beta$ -hemolizantes, estreptococos no ( $\gamma$ )-hemolizantes, *Str. viridans*, *Str. faecalis* (enterococos) *Str. agalactiae*, *Str. lactis*, *Str. aqu*, *Str. anaerobis* y *Diplococcus pneumoniae* (pneumococos) (*Str.* = *streptococcus*);

30 *Neisseriaceae*, tales como neisserios, por ejemplo, *Neisseria*

- 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.*  
5 *acnes*, *C.parvum*, *C.bovis*, *C.renale*, *C.ovis*, *C.murisepiticum*,  
*Listeria-bacterias*, por ejemplo, *Listeria monocytogenes*,  
*Erysipelothrix-bacterias*, por ejemplo, *Erysipelothrix indi-*  
*diosa*, *Kurthia-bacterias*, por ejemplo, *Kurtia zoofii* (*C.* =  
*Coryne-bacterium*);
- 10 Enterobacteriaceae, tales como *Escherichiae-bacterias* del  
grupo coli;
- Escherichia-bacterias*, por ejemplo, *Escherichia coli*, *Ente-*  
*robacter-bacterias*, por ejemplo, *E.aerogenes*, *E.cloacae*,  
*Klebsiella-bacterias*, por ejemplo, *K.pneumoniae*, *K.ozsanae*,  
15 *Erwiniae*, por ejemplo, *Erwinia spec.*, *Serratia*, por ejemplo,  
*Serratia marcescens* (*E.* = *Enterobacter*) (*K.* = *Klebsiella*);  
*Proteae-bacterias* del grupo *Proteus*: *Proteus*, por ejemplo,  
*Proteus vulgaris*, *Pr. morgani*, *pr. rettgeri*, *Pr. mirabilis*,  
*Providencia*, por ejemplo, *Providencia sp.* (*Pr.* = *Proteus*),  
20 *Salmonelleae*: *Salmonella-bacterias*, por ejemplo, *Salmon-*  
*ella paratyphi A* y *B*, *S.typhi*, *S.enteritidis*, *S.cholerae*  
*suis*, *S.typhimurium* (*S.* = *Salmonella*), *Shigella-bacterias*,  
por ejemplo, *Shigella dysenteriae*, *Sh.ambigua*, *Sh.flexneri*,  
*Sh.boydii*, *Sh.sonnei* (*Sh.* = *Shigella*);
- 25 *Pseudomonadaceae*, tales como *Pseudomonas-bacterias*, por ejem-  
plo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Ps.pseudomellei*, (*ps.* = *pseudo-*  
*monas*), *Aeromonas-bacterias*, por ejemplo, *Aeromonas liquefa-*  
*cines*, *A.hydrophila*, (*a.* = *Aeromonas*);
- Spirillaceae*, tales como *Vibrio-bacterias*, por ejemplo,  
30 *Vibrio cholerae*, *V.proteus*, *V.fetus* (*V.* = *Vibrio*), *Spiri-*

llum-bacterias, por ejemplo, Spirillum minus;

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

Haemophilus-bacterias, por ejemplo, Haemophilus influenzae, H. ducreyi, H. suis, H. canis, H. aegypticus (H. = Haemophilus), Bordetella-bacterias, por ejemplo, Bordetella pertussis, B. bronchiseptica (B. = Bordetella);

Moraxella-bacterias, por ejemplo, Moraxella lacutana; Bacterioidaceae, tales como Bacteroides-bacterias, por ejemplo, Bacteroides fragilis, B. serpens (B. = Bacteroides), Fusiforme-bacterias, por ejemplo, Fusobacterium fusiforme,

Sphaerophorus-bacterias, por ejemplo, Sphaerophorus necrophorus, Sph. necroticus, Sph. pyrogenes (Sph. = Sphaerophorus);

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

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

La enumeración de los agentes patógenos de arriba

es sólo ejemplar y no se debe considerar como limitativa.

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

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

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

Bajo excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente compatibles se entienden los diluyentes, materiales de carga y auxiliares de formulación de toda clase, sólidos, se-  
30 misólidos ó líquidos.

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

Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y granulados pueden contener la o las sustancias activas junto con los excipientes usuales tales como (a) materiales de carga, y diluyentes, por ejemplo, féculas, lactosa, azúcar de caña,  
10 glucosa, manita y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo, celulosa carboximetilica, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) humectantes, por ejemplo, glicerina, (d) desintegrantes, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico y bicarbonato sódico, (e) facilitadores de la solución,  
15 por ejemplo, compuestos amónicos cuaternarios, (g) agentes tensioactivos, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, (h) agentes de adsorción, por ejemplo, caolina y bentonita y (i) lubricantes, por ejemplo, talco, estearato de calcio y de magnesio y polietilenglicoles sólidos o  
20 mezclas de las sustancias mencionadas bajo (a) a (i).

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

La o las sustancias activas se pueden presentar,  
30 en caso dado, con uno o varios de los excipientes arriba men-

cionados también en forma microcapsulada.

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

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

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

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

no o mezclas de estas sustancias.

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

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

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

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

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

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

La presente invención comprende también el empleo

de los compuestos de la presente invención, así como de los preparados farmacéuticos que contienen uno o varios de los compuestos de la presente invención, en la medicina humana y veterinaria para evitar, mejorar y/o curar las enfermedades arriba indicadas.

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

Por lo general ha demostrado ser ventajoso, tanto en la medicina humana como también en la medicina veterinaria, administrar la o las sustancias activas de la presente invención en cantidades totales de aproximadamente unos 6 hasta unos 800, preferentemente 15 a 300 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, en caso dado en forma de administraciones individuales, para lograr los resultados deseados. Una administración individual contiene la o las sustancias activas de la presente invención, preferentemente, en cantidades de aproximadamente 2 a unos 300, especialmente 10 a 150 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, pudiera ser necesario variar las dosificaciones mencionadas y esto en dependencia de la clase y el peso corporal del objeto a tratar, de la clase y la gravedad de la enfermedad, de la clase del preparado y de la aplicación del medicamento, así como del período o bien intervalo dentro del cual se realiza la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente una cantidad inferior de sustancia activa a la arriba mencionada, mientras en otros casos se ha de superar la cantidad de sustancia activa arriba mencionada. La fijación de la dosificación óptima necesaria y la clase de aplicación de las sustancias acti-

vas se puede efectuar por cualquier especialista en base de sus conocimientos.

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

Los nuevos compuestos de  $\beta$ -lactama se caracterizan por fuertes efectos antibacteriales, que se comprobaron in vivo e in vitro, y por resorcpción oral.

15 Los compuestos de  $\beta$ -lactama de la presente invención se pueden combinar, para ampliar el espectro de eficacia o para lograr un aumento de la eficacia, por ejemplo, también con antibióticos de aminoglicósido, tal como gentamicina, sisomicina, canamicina, amicacina o tobramicina.

20 La eficacia de los compuestos de  $\beta$ -lactama de la presente invención se puede demostrar como ejemplo mediante los ensayos in vitro e in vivo siguientes:

a) Ensayos in vitro

25 Los compuestos de los ejemplos 1, 6, 16 y 29, que se pueden considerar como representantes típicos de los compuestos de la presente invención se diluyeron con caldo de cultivo de Müller-Hinton bajo adición de un 0,1 % de glucosa a un contenido de 100 ug/cc. En el caldo del cultivo se encontraban, en cada caso,  $1 \times 10^5$  hasta  $2 \times 10^5$  de bacterias por mililitro. Los tubitos con este preparado se incubaron,  
30 en cada caso, durante 24 horas y a continuación se determinó

el grado de enturbiamiento. La libertad de enturbiamiento indica eficacia. Con una dosificación de 100 µg/cc estaban libres de enturbiamiento los siguientes cultivos de bacterias (sp. = species);

5 Klebsiella pneumoniae; Enterobacter aerogenes sp.;  
Providencia; Serratia marcescens; E.coli BE; Salmonella sp.;  
Shigella sp.; Proteus, indolnegativo e indolpositivo; Pasteu-  
rella pseudotuberculosis; Brucella sp.; Haemophilus influenzae;  
Bordetella bronchiseptica; Staphylococcus aureus 133; Neisse-  
10 ria catarrhalis sp.; Diplococcus pneumoniae sp.; Streptococ-  
cus pyogenes W.; Enterococcus sp.; Lactobacillus sp.;  
Corynebacterium diphtheriae gravis; Corynebacterium pyogenes  
M; Clostridium botulinum; Clostridium tetani; Borrelia sp.

b) Ensayos in vivo

15 De la tabla 1 a continuación se desprende el efec-  
to de uno de los nuevos compuestos de β-lactama, que se pue-  
de considerar como típico para los compuestos según la pre-  
sente invención, contra algunas bacterias en el ensayo en  
animales con el ratón blanco. Los ratones blancos de la cepa  
20 CF<sub>1</sub> se infectaron intraperitonealmente con la clase de bacte-  
rias indicadas en cada caso.

Tabla 1

Ensayo con el ratón blanco:

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

25	Gérmen	Dosis en mg del compuesto del ejemplo 1 por kg/peso corporal (subcutáneamente)
	Escherichia coli C 165	1 x 200
30	Klebsiella	2 x 100

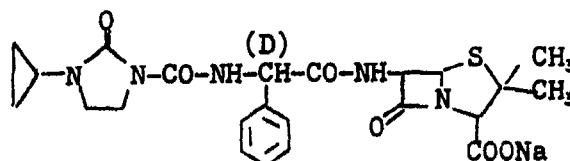
Terapia: 1 vez: 30 minutos después de la infección  
2 veces: a) 30 minutos después de la infección  
b) 90 minutos después de la infección

5 El ED<sub>50</sub> es la dosis, bajo la cual un 50 % de los animales infectados sobreviven aún después de 24 horas.

La obtención de los compuestos de la presente invención sea explicada mediante los ejemplos siguientes, (los puntos de fusión se determinaron, siempre que no se indique otra cosa, en el banco de calentamiento de Kofler. Estos  
10 están corregidos).

Ejemplo 1

A)



A la suspensión de 0,2 partes en peso de trihidra-  
to de ampicilina en 50 partes en volumen de tetrahydrofurano  
15 acuoso al 80 % se agrega bajo agitación tanta trietilamina,  
hasta que la ampicilina se haya justamente disuelto a apro-  
ximadamente un pH de 8,0. Enfriando con hielo/agua se intro-  
ducen entonces 0,94 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-  
3-ciclopropil-imidazolidina y el pH de la mezcla se mantiene  
20 en 7,0-7,5 mediante correspondiente adición de trietilamina.  
Se sigue agitando hasta que para mantener este pH ya no se  
haya de agregar más trietilamina. Después se diluye con 60  
partes en volumen de agua, el pH se ajusta, en caso dado,  
a 7,0, el tetrahydrofurano se retira ampliamente en el evapo-

rador rotativo y la solución residual se lava una vez con éster acético, después se recubre con éster acético fresco, se acidifica bajo agitación y enfriamiento con ácido clorhídrico diluído a un pH de 2,0, la fase orgánica se separa, la fase acuosa se vuelve a agitar con éster acético y después se secan los extractos de éster acético reunidos después de lavar con solución de sal común saturada sobre  $MgSO_4$ . Después de retirar el agente secador se diluye con el mismo volúmen de éter y después se precipita mediante adición de una solución aproximadamente 1-molar de 2-etilhexanoato sódico en éter (que contiene aproximadamente un 10 % de metanol) la D- $\alpha$ -[3-ciclopropil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina sódica.

Rendimiento: 2,7 partes en peso.

P.f.: 210°C, descomposición.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 89 %. (La penicilina contiene un 4 % de sustancia de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).

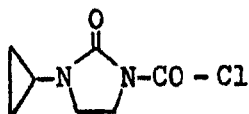
Bandas IR (zona carbonilo) en: 1755,1710,1650,1585 y 1520  $cm^{-1}$ . (en Nujol)

Señales RMN en  $\tau$  = 2,4-2,8(5H), 4,4(1H), 4,4-4,7(AB,2H), (en  $CD_3OD$ ) 5,8(1H), 6,1-6,8(4H), 7,25-7,7(1H), 8,4(3H), 8,5(3H) y 9,15-9,4 ppm (4H).

La sustancia contiene según el espectro RMN aproximadamente 1 mol-equivalente de agua, 0,1 mol-equivalentes de éster acético y 0,05 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los datos de análisis calculados:

Calculado :	C 51,2	H 5,4	N 12,5	S 5,7
Encontrado:	C 50,5	H 5,2	N 12,4	S 5,9

B)



Esta sustancia se obtiene de 1-ciclopropil-2-oxo-  
imidazolidina y fosgeno (1,0-1,3 mol-equivalentes) en tetra-  
hidrofurano a 5-10°C en 4-5 horas. Cristaliza después de ex-  
traer el disolvente y frotar con éter.

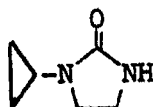
Rendimiento: 75 % de la teoría.

P.f.: 50-52°C.

Señales RMN en  $\tau$  = 5,7-6,65(4H), 7,1-7,5(1H) y 9,0-9,3  
(en CDCl<sub>3</sub>) ppm (4H).

10	Calculado :	C 44,5	H 4,8	N 14,9	Cl 18,8
	Encontrado:	C 43,9	H 5,0	N 14,8	Cl 18,9

C)

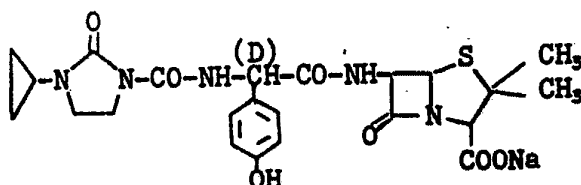


Esta sustancia se obtiene de N-ciclopropil-etilen-  
diamina (p.eb.<sub>14</sub> = 54-58°; obtenido por reacción de ciclopro-  
pilamina con 2-cloroetilamina) y carbonato de difenilo  
(4 horas, 180°).

P.eb.<sub>0,15</sub> = 92-99°

15	Calculado :	C 57,1	H 7,9	N 22,2
	Encontrado:	C 57,1	H 7,9	N 20,4

Ejemplo 2



Esta penicilina se obtiene si 1,5 partes en peso de trihidrato de amoxicilina se hace reaccionar con 0,68 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidina en la forma descrita en el ejemplo 1.

Rendimiento: 1,6 partes en peso de D-α-(3-ciclopropil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino-7-p-hidroxibencilpenicilina.

10 Contenido en β-lactama: 77 % (la penicilina contiene aproximadamente un 12 % de sustancia de anillo de β-lactama abierto).

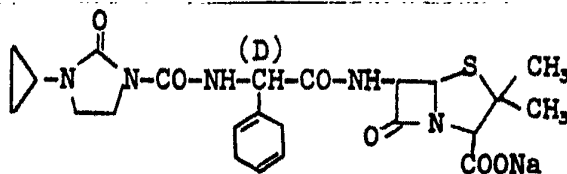
Bandas IR (zona carbonilo): 1750, 1695, 1650, 1590 y 1530-1500 cm<sup>-1</sup>.  
(en Nujol)

15 Señales RMN en τ = 2,5-2,9(2H), 3,05-3,40(2H), 4,35-4,7(3H),  
(en CD<sub>3</sub>OD) 5,83(1H), 6,1-6,8(4H), 7,25-7,7(1H),  
8,4(3H), 8,5(3H) y 9,05-9,4 ppm (4H).

20 Según el espectro RMN contiene la penicilina aproximadamente 1,5 mol-equivalentes de agua, 0,16 mol-equivalentes de éster acético y 0,16 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los números de análisis calculados:

Calculado :	C 49,3	H 5,3	N 11,5	S 5,3
Encontrado:	C 48,8	H 5,3	N 11,5	S 5,5

Ejemplo 3



Esta penicilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 1,0 partes en peso de epicilina y 0,54 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidina.

Rendimiento: 1,2 partes en peso de D-d- $\beta$ -(3-ciclopropil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino- $\beta$ -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina sódica.

10 Contenido en  $\beta$ -lactama: 89 %. (La penicilina contiene aproximadamente un 2 % de sustancia de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).

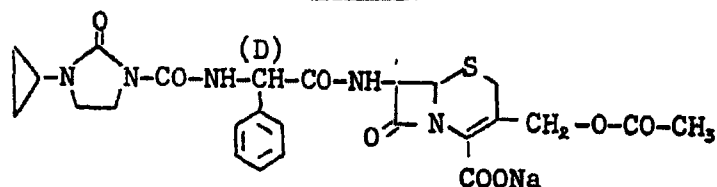
Espectro IR (zona carbonilo): 1760, 1705, 1650, 1590 y (en Nujol) 1520  $\text{cm}^{-1}$ .

15 Señales RMN en  $\tau$  = 4,1(1H), 4,3(2H), 4,5(2H), 5,05(1H), 5,8(1H), 6,0-6,75(4H), 7,0-7,6(5H), 8,3(3H), 8,4(3H) y 9,1-9,3 ppm (4H).

20 Según el espectro RMN contiene la sustancia aproximadamente 1,6 mol-equivalentes de agua, 0,13 mol-equivalentes de éster acético y 0,07 mol-equivalentes de 2-amilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los números de análisis calculados.

Calculado :	C 50,1	H 5,7	N 12,1	S 5,6
Encontrado:	C 49,8	H 5,5	N 12,2	S 5,8

Ejemplo 4



Esta cefaloesporina se obtiene si 1,5 partes en peso de dihidrato de cefaloglicina y 0,6 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidina se hacen reaccionar entre sí según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 para las penicilinas.

Rendimiento: 1,6 partes en peso de 7- { D- $\alpha$ -[3-ciclopropil-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 89 %.

Espectro IR (zona carbonilo): 1790, 1735 (escalón), 1715, (en Nujol) 1680 (escalón), 1615 y 1550-1530 cm<sup>-1</sup>.

Señales RMN en  $\tau$  = 2,35-2,75(5H), 4,2-4,5(2H), 4,95-5,2 (en CD<sub>3</sub>OD) (3H), 6,1-6,7(6H), 7,3-7,7(1H), 7,95(3H) y 9,15-9,35 ppm (4H).

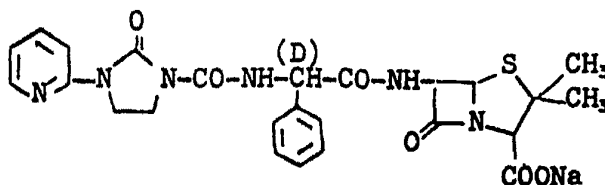
La sustancia contiene aproximadamente 2 mol-equivalentes de agua y 0,35 mol-equivalentes de éster acético.

Esto se tuvo en consideración en los valores de análisis calculados:

Calculado :	C 48,0	H 5,1	N 10,8	S 5,0
Encontrado:	C 48,1	H 5,0	N 11,5	S 5,1

Ejemplo 5

A)



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

Rendimiento: 1,6 partes en peso de D-d- { [3-(2-piridil)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino } -bencilpenicilina sódica.

10 Contenido en  $\beta$ -lactama: 79 %. (La penicilina contiene aproximadamente un 6 % de la sustancia que se forma por abertura del anillo de  $\beta$ -lactama de la penicilina.

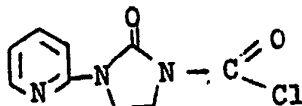
Espectro IR (zona carbonilo): 1780, 1715, 1685 (escalón), (en Nujol) 1655, 1595 y 1515  $\text{cm}^{-1}$ .

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

20 La penicilina contiene según el espectro RMN aproximadamente 1,2 mol-equivalentes de agua, 0,27 mol-equivalentes de éster acético y 0,3 mol-equivalentes de 3-etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los valores de análisis calculados.

Calculado :	C 52,1	H 5,2	N 12,8	S 4,9
Encontrado:	C 51,8	H 5,4	N 12,9	S 5,3

B)



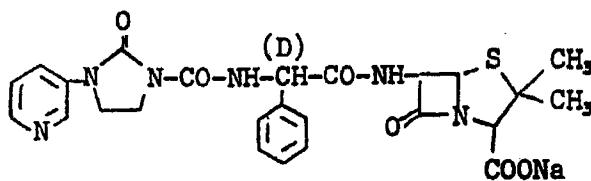
A la suspensión de 0,6 partes en peso de 1-(2-piridil)-2-oxo-imidazolidina en 60 partes en volúmen de tetrahidrofurano se gotea a 10°C la solución de 3,4 partes en volúmen de fosgeno en 10 partes en volúmen de tetrahidrofurano, se deja reposar durante la noche a 0°C, se gotea entonces a 0°-5°C la mezcla de 5,6 partes en volúmen de trietilamina y 10 partes en volúmen de tetrahidrofurano, se deja reposar a continuación durante 24 horas a 20°C, se retira entonces el precipitado existente y el filtrado se concentra algo por evaporación en vacío. Se separan 2,4 partes en peso del cloruro del ácido. P.f.: 176-180° (producto en bruto).

Calculado : C 41,2    H 3,4    Cl 27,1    N 16,0  
Encontrado: C 42,0    H 4,4    Cl 25,2    N 16,2

La sustancia empleada como producto de partida, la 1-(2-piridil)-2-oxo-imidazolidina, se obtiene de N-β-cloroetil-N'-(piridin-2-il)-úrea (p.f.: 116°C; obtenida de 2-aminopiridina y β-cloroetilisocianato) por reacción con KOH en etanol acuoso. P.f.: 164°C.

Ejemplo 6

A)



Esta penicilina se obtiene si 4,0 partes en peso de trihidrato de ampicilina y 2,6 partes en peso de hidroclo-  
ruro de 1-carbonil-2-oxo-3-(3-piridil)-imidazolidina se hacen  
reaccionar entre sí en la forma descrita en el ejemplo 1 y  
5 en el aislamiento, una vez retirado lo insoluble, la fase  
acuosa se agita a un pH de 3,0 con 5 veces su cantidad de  
éster acético.

Rendimiento: 2,1 partes en peso de D- $\alpha$ - {  $\beta$ -(3-piridil)-  
imidazolidin-2-on-1-il }-carbonilamino } -bencilpenicilina só-  
10 dica cristalina.

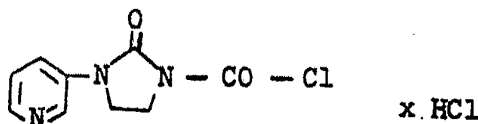
Contenido en  $\beta$ -lactama: 86 %. (La penicilina contiene apro-  
ximadamente un 9 % de parte de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).  
Espectro IR (zona carbonilo): 1760,1720, 1600 y 1530  $\text{cm}^{-1}$ .  
(en Nujol)

15 Señales RMN en  $\tau$  = 1,15(d,1H), 1,6-2,1(2H), 2,3-2,8(6H),  
(en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 4,4(1H), 4,4-4,65(2H), 5,8(1H), 6,07(4H),  
8,43(3H) y 8,50 ppm (3H).

La penicilina contiene aproximadamente 2 mol-equi-  
valentes de agua y 0,05 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato  
20 sódico. Esto se tuvo en consideración en los datos de análi-  
sis calculados.

Calculado : C 50,6    H 5,0    N 13,9    S 5,3  
Encontrado: C 48,8    H 5,2    N 13,4    S 5,8

B)



25 En la suspensión de 4,0 partes en peso de 1-(3-piri

dil)-2-oxo-imidazolidina en 40 partes en volúmen de benzoni-  
trilo se introducen a 80°C durante 6 horas fosgeno, se agita  
entonces aún durante 20 horas a 80°C, después de enfriar el  
precipitado se separa por succión y se lava con éter.

5 Rendimiento: 6,1 partes en peso.

P.f.: 204-206°C (producto en bruto)

Calculado : C 41,2      H 3,4      Cl 27,1      N 16,0

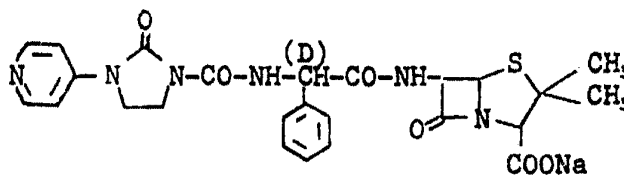
Encontrado: C 42,0      H 3,5      Cl 26,8      N 16,0

10 La sustancia empleada como producto de partida ,  
1-(3-piridil)-2-oxo-imidazolidina se obtiene de N-(piridin-  
3-il)-etilendiamina (p.eb.<sub>0,2</sub> = 132-140°C; obtenida de N-  
(piridin-3-il)-aminoacetnitrilo por hidrogenación) y carbo-  
nato de dietilo.

P.f.: 158,5-160,5°C.

15 Ejemplo 7

A)



20 2,0 partes en peso de trihidrato de ampicilina se  
suspenden en 40 partes en volúmen de agua, el pH se ajusta  
con lejía sódica 1-n a 7,5-8,0, bajo agitación y enfriamiento  
con hielo/agua se introducen 2,25 partes en peso de hidroclo-  
25 ruro de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-piridil)-imidazolidina  
y el pH se mantiene en 7,5 mediante introducción de lejía  
sódica 1-n. Se sigue agitando durante 30 minutos, se recubre  
con éster acético, se acidifica con HCl diluído bajo agita-  
ción hasta un pH de 2,0, se separa un aceite insoluble en

agua y éster acético (es el ácido penicilínico libre; solidifica al frotar con agua), después se separa la fase éster acético, se lava con solución saturada de sal común y mediante solución de 2-etilhexanoato sódico se precipita de ello la sal sódica.

5

Rendimiento: 0,45 partes en peso de D- $\alpha$  - { [3-(4-piridil)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino } -bencilpenicilina sódica y 0,8 partes en peso del correspondiente ácido libre.

10

Espectro IR (zona carbonilo): 1750, 1705, 1660, 1580 y (en Nujol) 1515  $\text{cm}^{-1}$ .

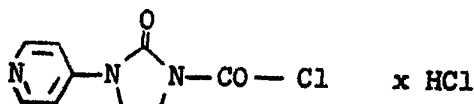
Señales RMN en  $\tau$  = 1,4-1,65(2H), 2,15-2,4(2H), 2,4-2,8(5H), (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 4,3-4,65(3H), 5,8(1H), 6,05(4H), 8,4(3H) y 8,5 ppm (3H).

Contenido en  $\beta$ -lactama: 57 %.

15

La penicilina contenía aún agua, éster acético, 2-etilhexanoato sódico y aproximadamente un 12 % del correspondiente producto de anillo de  $\beta$ -lactama abierto.

B)



20

A la suspensión de 8,0 partes en peso de 1-(4-piridil)-2-oxo-imidazolidina en 80 partes en volumen de benzonitrilo se agregan 4,6 partes en volumen de fosgeno y bajo agitación a 80-90° se introduce aún fosgeno durante 2 horas.

25

Después se agita durante 36 horas a 20°, nuevamente se calienta durante 8 horas a 80°, se enfría, se separa por succión, se lava con tetrahidrofurano y en el secador se seca sobre NaOH.

Rendimiento: 11,7 partes en peso.

P.f.: 245° (al elevar rápidamente)

Calculado : C 41,2    H 3,4    Cl 27,1    N 16,0

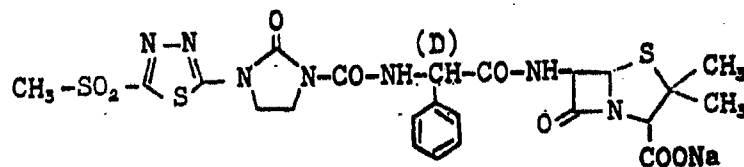
Encontrado: C 41,3    H 3,6    Cl 26,1    N 16,2.

5    Espectro IR (zona carbonilo): 1805, 1730, 1635 y 1585  $\text{cm}^{-1}$ .  
(en Nujol)

La sustancia empleada como producto de partida,  
la 1-(4-piridil)-2-oxo-imidazolidina se obtiene de N-  $\beta$ -clo-  
roetil-N'-(4-piridil)-úrea (p.f.: 122°C; obtenida de 4-amino-  
10    piridina y  $\beta$ -cloroetilisocianato) y KOH en etanol.  
P.f.: 204°C.

Ejemplo 8

A)



15    Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso  
de trihidrato de ampicilina y 0,77 partes en peso de 1-cloro-  
carbonil-2-oxo-3-(5-metilsulfonil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imi-  
dazolidina se hacen reaccionar entre sí en la forma descrita  
en el ejemplo 1.

20    Rendimiento: 1,0 partes en peso de D- $\alpha$ - {  $\beta$ -(5-metilsulfo-  
nil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il } -carbonil-  
amino } -bencilpenicilina sódica.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 77 %. (La penicilina contiene ade-  
más un 10 % del correspondiente compuesto de anillo de  $\beta$ -  
lactama abierto) .

Espectro IR (zona carbonilo): 1750, 1720, 1655, 1590 y  
(en Nujol) 1520  $\text{cm}^{-1}$ .

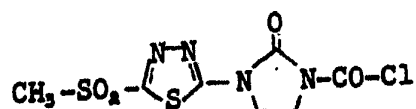
Señales RMN en  $\tau = 2,25-2,8(5\text{H}), 4,3(1\text{H}), 4,3-4,65(2\text{H}),$   
(en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 5,55-6,1(4H), 4,55(3H), 8,43(3H) y  
8,50 ppm (3H).

5

La sustancia contiene según el espectro RMN aproxima-  
damente 4 mol-equivalentes de  $\text{H}_2\text{O}$  y 0,13 mol-equivalentes  
de 2-etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en  
los valores de análisis calculados:

10 Calculado : C 38,9 H 4,6 N 13,2 S 13,0  
Encontrado: C 38,6 H 4,4 N 13,2 S 13,1

B)

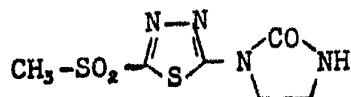


15 En la suspensión de 7,4 partes en peso de 1-(5-  
metilsulfonil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-oxo-imidazolidina en  
80 partes en volumen de benzonitrilo se introdujo durante 7  
horas fosgeno a  $80^\circ\text{C}$ . El producto de partida se disuelve.  
Después se mezcla con éter, se separa por succión y se re-  
cristaliza en acetonitrilo.

Rendimiento: 3,1 partes en peso.

20 P.f.:  $204-205^\circ$ .

C)



Esta sustancia se obtiene de N-( $\beta$ -cloroetil-N'-

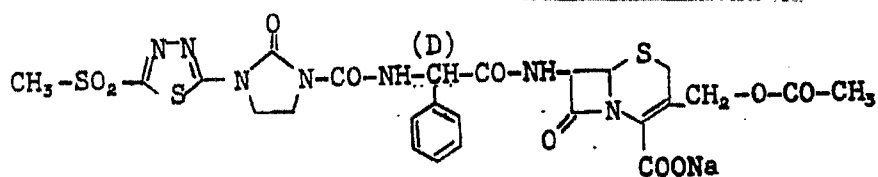
(5-metilsulfonil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-úrea en forma en sí conocida por la actuación de KOH en etanol acuoso.

P.f.: 209°.

5 La úrea empleada como sustancia de partida se obtiene del 2-amino-5-metilsulfonil-1,3,4-tiadiazol por reacción con β-cloroetilisocianato.

P.f.: 163-164°.

Ejemplo 9



10 Esta cefalosporina se obtiene si 1,0 partes en peso de dihidrato de cefaloglicina y 0,67 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-metilsulfonil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina se hacen reaccionar entre sí en la forma descrita en el ejemplo 1. Aquí se separa una parte del ácido

15 cefalosporínico libre como precipitado insoluble en agua del pH 1,5 y éster acético (0,15 partes en peso, espectro IR: 1765, 1720 y 1650 cm<sup>-1</sup>). La cantidad principal del ácido pasa, sin embargo, a la fase orgánica y se puede precipitar de ésta como sal sódica. La sal sódica que aparece primeramente

20 como precipitado pegajoso se vuelve al frotar con etanol y éter un polvo blanco suelto.

Rendimiento: 1,3 partes en peso de 7- { D-α -[(3-5-metilsulfonil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonil-amino}-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato

25 sódico.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 66 %. (La cefaloesporina contiene adicionalmente un 11 % de producto de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).

5 Espectro IR (zona carbonilo): 1755, 1715, 1650, 1590 y 1520 (en Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ .

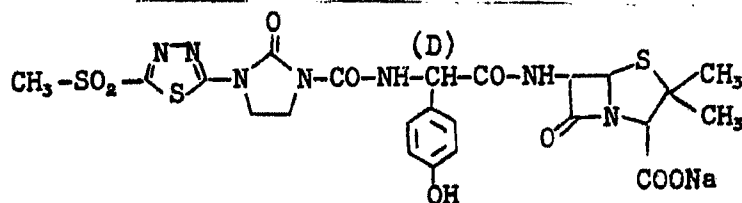
Señales RMN en  $\tau$  = 2,3-2,75(5H), 4,05-4,4(2H), 4,9-5,1(3H), (en DMF- $d_7$ ) 6,35(3H), 6,5-6,85(2H) y 8,0 ppm (3H)

10 La sustancia contiene según el espectro RMN 8,5 mol-equivalentes de  $\text{H}_2\text{O}$  y 0,07 mol-equivalentes de 2-etil-hexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los datos de análisis calculados.

Calculado : C 34,6 H 4,9 N 11,3 S 11,1  
Encontrado: C 34,4 H 3,4 N 11,1 S 11,1

Ejemplo 10

15



20

Esta penicilina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 1 de 1,0 partes en peso de trihidrato de amoxicilina y 0,74 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-metilsulfonil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

Rendimiento: 1,5 partes en peso de D- $\alpha$ -{ [3-(5-metilsulfonil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonil-amino } -4-hidroxibencilpenicilina sódica.

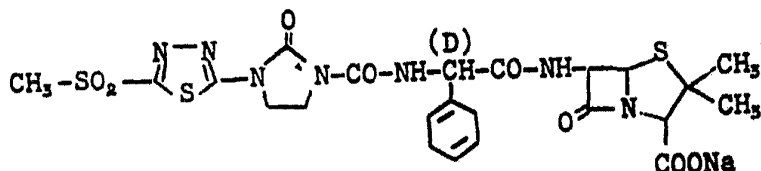
Contenido en  $\beta$ -lactama: 84 %.

Espectro IR (zona carbonilo): 1755, 1715, 1660, 1595 y  
(en Nujol) 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales RMN en  $\tau$  = 2,5-2,85(2H), 3,05-3,35(2H), 4,3-4,65(3H),  
(en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 5,8(ancho,5H), 6,55(3H), 8,4(3H) y  
8,48 ppm (3H).

5

Ejemplo 11



Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso  
de epicilina se hace reaccionar en la forma descrita en el  
ejemplo 1 con 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-metilsulfonil-1,3,  
4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

10

Rendimiento: D- $\alpha$  - { [3-(5-metilsulfonil-1,3,4-tiadiazol-  
2-il)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino } - $\alpha$  -(1,4-ciclo-  
hexadien-1-il)-metilpenicilina sódica.

15

Contenido en  $\beta$ -lactama: 78 %. (La penicilina contiene ade-  
más un 10 % del producto de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).

Espectro IR (zona carbonilo): 1750, 1710, 1660, 1585 y  
(en Nujol) 1515  $\text{cm}^{-1}$ .

20

Señales RMN en  $\tau$  = 4,03(1H), 4,28(2H), 4,48(2H), 4,96(1H),  
(en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 5,55-6,0(5H), 4,53(3H), 7,1-7,4(4H),  
8,36(3H) y 8,43 ppm (3H).

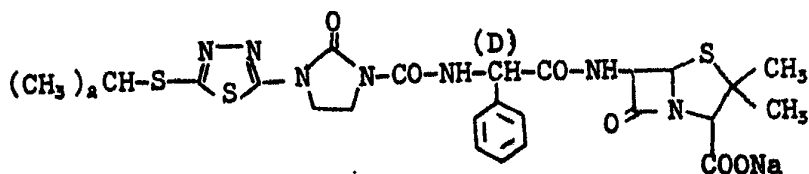
La penicilina contiene según el espectro RMN aproxi-  
madamente 4,1 mol-equivalentes de agua y 0,07 mol-equivalen-  
tes de 2-etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración  
en los datos de análisis calculados.

25

Calculado : C 38,6    H 4,8    N 13,4    S 13,1  
Encontrado: C 38,6    H 4,4    N 13,5    S 13,3

Ejemplo 12

A)



5            Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso de trihidrato de ampicilina se hace reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,76 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-isopropiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

10 Rendimiento: 1,5 partes en peso de D- $\alpha$ - { [3-(5-isopropiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonil-amino } -bencilpenicilina sódica.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 75 %. (La penicilina contiene un 11 % del producto de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).

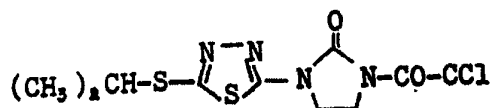
15 Espectro IR (zona carbonilo): 1765, 1735, 1710, 1670 y (en Nujol) 1585  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales RMN en  $\tau$  = 2,35-2,77(5H), 4,35(1H), 4,35-4,65(2H), (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 5,83(1H), 5,90(ancho,4H), 6,15(Sept.,1H), 8,43(3H), 8,50(3H), 8,55(3H) y 8,64 . ppm (3H).

20            La penicilina contiene según el espectro RMN aproximadamente 3,7 mol-equivalentes de agua y 0,04 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los números de análisis calculados.

Calculado : C 42,5 H 5,0 N 13,7 S 13,4  
Encontrado: C 42,0 H 5,1 N 13,5 S 13,7

B)



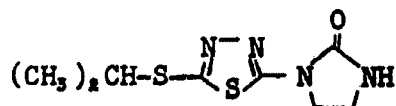
La mezcla de 5,5 partes en peso de 1-(5-isopropil-  
5 tio-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-oxo-imidazolidina, 70 partes en  
volúmen de tetrahidrofurano y 2,1 partes en volúmen de fos-  
geno se agitan durante 48 horas a 40°C, después se gotea  
bajo enfriamiento la solución de 3,1 partes en volúmen de  
trietilamina y 15 partes en volúmen de tetrahidrofurano  
10 y se sigue agitando durante otras 72 horas a 20°C. Se separa  
por succión, se lava con tetrahidrofurano y acetonitrilo.  
Los filtrados reunidos se evaporan en vacío y el residuo se  
recristaliza en éster acético.

Rendimiento: 2,5 partes en peso.

15 P.f.: 154-156°C.

Calculado : C 35,3 H 3,6 Cl 11,6 N 18,3 O 10,4 S 20,9  
Encontrado: C 35,5 H 4,0 Cl 11,6 N 17,9 O 10,3 S 20,9.

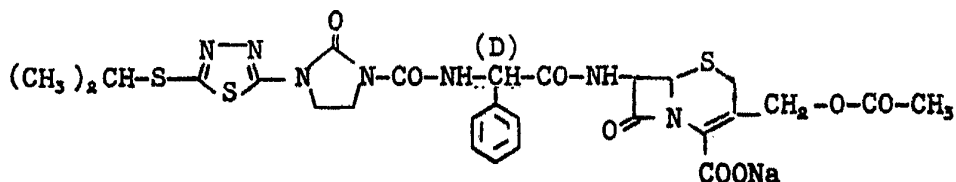
C)



Esta sustancia se obtiene en forma conocida de  
20 N-(β-cloroetil-N'-(5-isopropiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)-úrea  
(p.f.: 141-142°, obtenida de 2-amino-5-isopropiltio-1,3,4-  
tiadiazol y β-cloroetilisocianato) y KOH en etanol acuoso.

P.f.: 151-152°C.

Ejemplo 13



5 Esta cefaloesporina se obtiene si 1,0 partes en peso de dihidrato de cefaloglicina se hace reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,66 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-(5-isopropiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

10 Rendimiento: 1,5 partes en peso de 7- { D- $\alpha$ -[(3-5-isopropiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino}-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico.

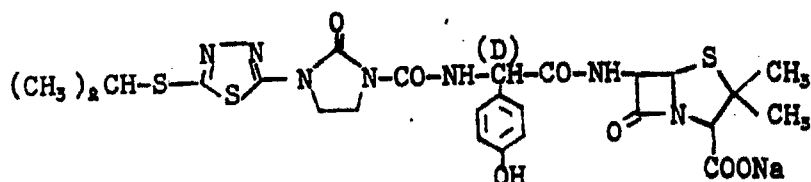
15 Contenido en  $\beta$ -lactama: 80 %. (La cefaloesporina contiene aproximadamente un 10 % del producto de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).

Espectro IR (zona carbonilo): 1755 (escalón), 1740, 1715, (en Nujol) 1655, 1595 y 1525  $\text{cm}^{-1}$ .



20 Calculado : C 42,1    H 4,2    N 12,7    S 12,5  
Encontrado: C 42,1    H 4,1    N 12,6    S 12,4

Ejemplo 14



5 Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso de trihidrato de amoxicilina se hace reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,77 partes en peso de 1-cloro-carbonil-2-oxo-3-(5-isopropiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

10 Rendimiento: 1,4 partes en peso de D- $\alpha$ -[3-(5-isopropiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonil-amino } -4-hidroxibencilpenicilina sódica.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 89 %.

Espectro IR (zona carbonilo): 1755, 1715, 1650 y 1585  $\text{cm}^{-1}$ .  
(en Nujol)

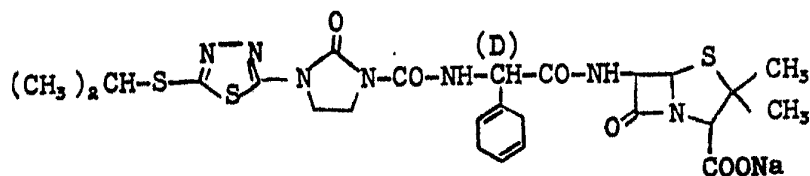
15 Señales RMN en  $\tau$  = 2,57-2,83(2H), 3,08-3,34(2H), 4,38-4,7(3 H), 5,83(1H), 5,9(ancho, 4H), 6,22 (Sept., 1H), 8,4(3H), 8,5(3H) y 8,65 ppm (3H).  
(en  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

20 Según el espectro RMN contiene esta penicilina aproximadamente 3,6 mol-equivalentes de agua y 0,09 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los números de análisis calculados.

Calculado : C 41,9 H 4,9 N 13,3 S 13,0

Encontrado: C 42,2 H 4,7 N 12,7 S 12,8

Ejemplo 15



5 Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso de epicilina se hace reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,88 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-isopropiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

Rendimiento: 1,5 partes en peso de D- $\alpha$  - { [3-(5-isopropiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonil-amino } - $\alpha$ -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina sódica.

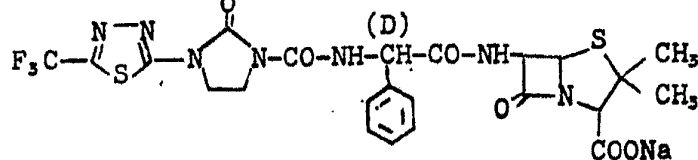
10 Contenido en  $\beta$ -lactama: 71 %.

Espectro IR (zona carbonilo): 1750, 1710, 1660 y 1585  $\text{cm}^{-1}$ .  
(en Nujol)

Señales RMN en  $\tau$  = 4,05(1H), 4,28(2H), 4,43(2H), 4,95(1H),  
(en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 5,8(1H), 5,88(ancho,4H), 6,2(Sept., 1H),  
15 7,28(ancho,4H), 8,33(3H), 8,4(3H),  
8,5(3H) y 8,62 ppm (3H).

Ejemplo 16

A)



20 Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso de trihidrato de ampicilina se hace reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,75 partes en peso de 1-cloro-

carbonil-2-oxo-3-(5-trifluórometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

5 Rendimiento: 1,5 partes en peso de D- $\alpha$  - {  $\beta$ -(5-trifluórometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il } -carbonil-amino } -bencilpenicilina sódica.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 84 %. (La penicilina contiene además un 5 % del correspondiente producto de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).

10 Espectro IR (zona carbonilo): 1793, 1775, 1725, 1700, 1675, (en Nujol) 1605 y 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

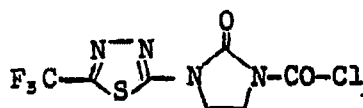
Señales RMN en  $\tau$  = 2,37-2,83(5H), 4,38(1H), 4,4-4,63(2H), (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 5,85(ancho,5H), 8,45(3H) y 8,52 ppm(3H).

15 La penicilina contiene según el espectro RMN aproximadamente 2,5 mol-equivalentes de agua y 0,13 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los números de análisis calculados.

Calculado : C 41,1 H 4,0 N 13,9 S 9,1

Encontrado: C 41,3 H 4,9 N 13,8 S 9,0

B)



20 Esta sustancia se obtiene si 1-(5-trifluórometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-oxo-imidazolidina en tetrahydrofurano se mezcla con fosgeno, después de 24 horas se agrega aún trietilamina y se elabora después de reposar durante otras 24 horas a 20°C.

25 P.f. (producto en bruto): 170 - 179°.

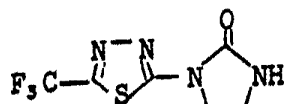
Calculado : C 28,0 H 1,3 Cl 11,8 N 18,6 S 10,7

Encontrado: C 28,8 H 1,4 Cl 11,0 N 19,2 S 11,1

Espectro IR (CO.Cl): 1770  $\text{cm}^{-1}$ .

(en Nujol)

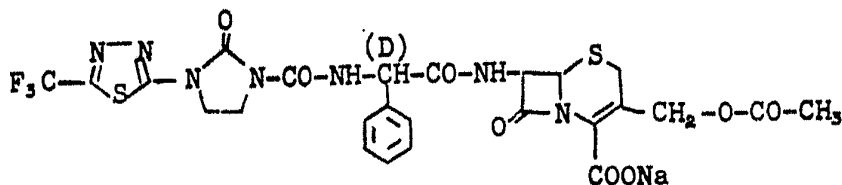
5 c)



Esta sustancia se obtiene en forma en sí conocida de N- -cloroetil-N'-(5-trifluórmethyl-1,3,4-tiadiazol-2-il)-úrea (p.f.: 129°C, obtenida de 2-amino-5-trifluórmethyl-1,3,4-tiadiazol y -cloroetilisocianato) y KOH en etanol acuoso. P.f.: 199°C.

10

Ejemplo 17



Esta cefaloesporina se obtiene si 1,0 partes en peso de dihidrato de cefaloglicina se hace reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,65 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-trifluórmethyl-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

15

Rendimiento: 1,3 partes en peso de 7- { D- $\alpha$ -[(3-(5-trifluórmethyl-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonil-aminog]-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico.

20

Contenido en  $\beta$ -lactama: 81 %. (La cefaloesporina contiene un 7 % del correspondiente producto de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).

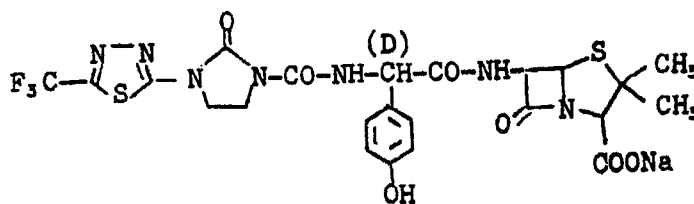
Espectro IR (zona carbonilo): 1783, 1730, 1685, 1610 y  
(en Nujol) 1540  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_7\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 2,8 \text{H}_2\text{O}$  :

Calculado : C 40,5 H 3,6 N 13,2 S 8,6

Encontrado: C 40,5 H 4,4 N 13,0 S 8,4

Ejemplo 18



Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes de trihidrato de amoxicilina se hace reaccionar en la forma indicada en el ejemplo 1 con 0,72 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-trifluórmethyl-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

Rendimiento: 1,3 partes en peso de D- $\alpha$ - { [3-(5-trifluórmethyl-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonil-amino } -4-hidroxibencilpenicilina sódica.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 75 %.

Espectro IR (zona carbonilo): 1765, 1725, 1670, 1610 y  
(en Nujol) 1510  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales RMN en  $\tau$  = 2,65-2,9(2H), 3,1-3,4(2H), 6,4-6,65(3H),  
(en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 5,75(1H), 5,9(ancho, 4H), 8,45(3H) y  
8,50 ppm (3H).

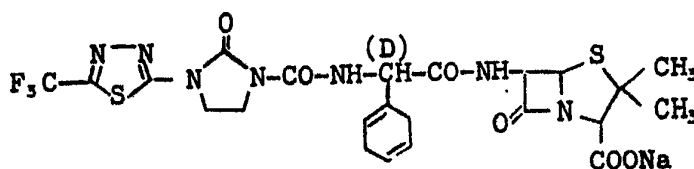
La sustancia contiene según el espectro RMN 0,98

mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico y 3,2 mol-equivalentes de agua. Esto se tuvo en consideración en los datos de análisis calculados.

Calculado : C 42,4 H 4,9 N 11,2 S 7,3

5 Encontrado: C 42,4 H 5,6 N 11,2 S 7,3

Ejemplo 19



10 Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso de epicilina se hacen reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,86 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-trifluórmethyl-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

Rendimiento: 1,5 partes en peso de D- $\alpha$ -{ [3-(5-trifluórmethyl-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonil-amino } - $\alpha$ -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina sódica.

15 Contenido en  $\beta$ -lactama: 87 %. (La penicilina contiene además aproximadamente un 5 % del correspondiente producto de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).

Espectro IR (zona carbonilo): 1770, 1730, 1675, 1610 y (en Nujol) 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

20 Señales RMN en  $\tau$  = 4,08(1H), 4,32(2H), 4,50(2H), 4,95(1H), (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 5,80(ancho,5H), 7,28(ancho,4H), 8,35(3H), y 8,44 ppm (3H).

Según el espectro RMN contiene esta penicilina aproximadamente 1,9 mol-equivalentes de agua y 0,1 mol-equiva-

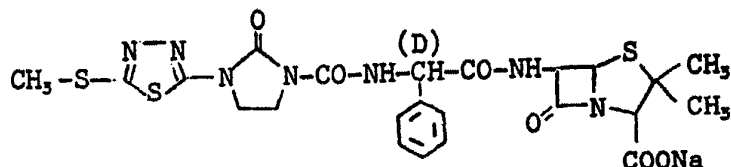
valentes de 2-etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los números de análisis calculados.

Calculado : C 41,4    H 4,2    N 14,3    S 9,3

Encontrado: C 41,4    H 5,0    N 14,4    S 9,4

5 Ejemplo 20

A)



Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso de trihidrato de ampicilina se hacen reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,7 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-metiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

Rendimiento: 1,1 partes en peso de D- $\alpha$ -{ [3-(5-metiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-il]-carbonilamino } -bencilpenicilina sódica.

15 Contendio en  $\beta$ -lactama: 85 %. (La penicilina contiene aproximadamente un 5 % del correspondiente producto de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).

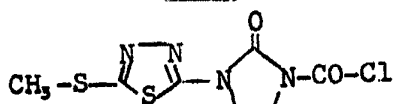
Espectro IR (zona carbonilo): 1765, 1725, 1670, 1610 y (en Nujol) 1535  $\text{cm}^{-1}$ .

20 Señales RMN en  $\tau = 2,35-2,80(5\text{H}), 4,37(1\text{H}), 4,4-4,64(2\text{H}),$  (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 5,85(1H), 5,95(ancho, 4H), 7,3(3H), 8,44(3H) y 8,52 ppm (3H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{NaO}_6\text{S}_3 \cdot 2,9 \text{H}_2\text{O}$ :

Calculado : C 41,4    H 4,5    N 14,7    S 14,4  
Encontrado: C 41,1    H 4,4    N 14,9    S 14,3

B)



5            9,2 partes en peso de 1-(5-metiltio-1,3,4-tiadiazol-  
2-il)-2-oxo-imidazolidina se suspenden en 100 partes en volú-  
men de tetrahidrofurano, después se agrega gota a gota la  
solución de 3,9 partes en volumen de fosgeno en 15 partes  
en volumen de tetrahidrofurano, se agita a continuación du-  
rante 6 días a 20°C, después se gotea la solución de 5,9  
10 partes en volumen de trietilamina en 20 partes en volumen  
de tetrahidrofurano y se agita durante otros 6 días a 20°C.  
Después se separa por succión el hidrocioruro de la trietil-  
amina formado y el residuo del filtrado evaporado en vacío  
se recristaliza en éster acético.

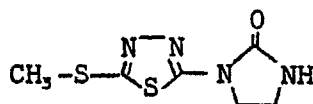
15 Rendimiento: 0,8 partes en peso.

P.f.: 183°C.

Calculado : C 30,2    H 2,5    Cl 12,7    N 20,1    S 23,0

Encontrado: C 30,7    H 2,4    Cl 12,7    N 19,5    S 23,1

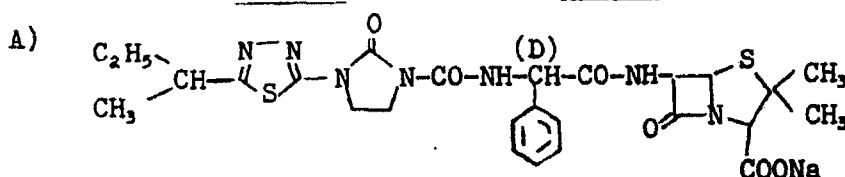
C)



20            Esta sustancia se obtiene en forma conocida de N-  
β-cloroetil-N'-(5-metiltio-1,3,4-tiadiazol-2-il)-úrea  
(P.f.: 187-188°C, obtenida de 2-amino-5-metiltio-1,3,4-tiadiazol y β-cloroetilisocianato) por reacción de KOH en etanol acuoso.

P.f.: 185-186°C.

Ejemplo 21



Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso de trihidrato de ampilina se hacen reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,72 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-butan-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

Rendimiento: 1,6 partes en peso de D- $\alpha$  - { [3-(5-butan-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino } - bencilpenicilina sódica cristalina.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 80 %. (La penicilina contiene aproximadamente un 5 % del correspondiente producto de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).

Espectro IR (zona carbonilo): 1793, 1767, 1720, 1670, 1605, (En Nujol) 1540 y 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

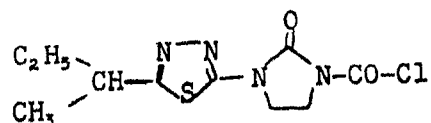
Señales RMN en  $\tau$  = 2,33-2,82(5H), 4,35(1H), 4,35-4,6(2H), (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 5,85(1H), 5,92(ancho,4H), 6,4-7,28(m,1H) y 7,7-9,3 ppm (14 H).

La penicilina contiene aproximadamente 2,7 mol-equivalentes de agua y 0,25 mol-equivalentes de 2-amilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los números de análisis calculados.

Calculado : C 47,0 H 5,5 N 13,7 S 9,0

Encontrado: C 46,9 H 5,3 N 13,7 S 9,1

B)

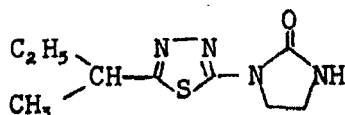


5 A la solución de 6,5 partes en peso de 1-(5-butan-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-oxo-imidazolidina en 70 partes en volúmen de tetrahidrofurano se agrega bajo enfriamiento con hielo/agua la solución de 2,6 partes en volúmen de fos-  
10 geno en 10 partes en volúmen de tetrahidrofurano, se agita durante la noche a 20°, se agrega de nuevo bajo enfriamiento la solución de 4,0 partes en volúmen de trietilamina en 20 partes en volúmen de tetrahidrofurano, se agita durante 24 horas a 20°C y se deja reposar aún durante unos 10 días a la misma temperatura. Después se separa por succión y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se recristaliza en éster acético.

Rendimiento: 1,6 partes en peso.

15 P.f.: 132-133°C.

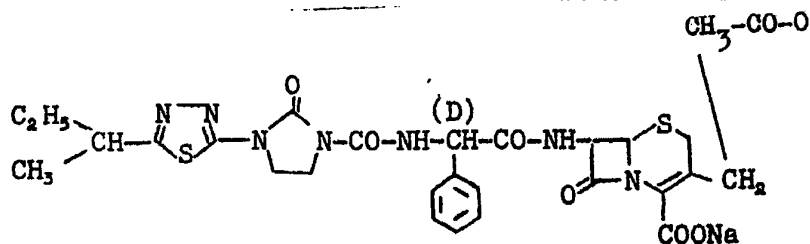
C)



20 Esta sustancia se obtiene en forma en sí conocida de N-β-cloroetil-N'-(5-butan-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)-úrea (p.f.: 99-100°C, obtenida de 2-amino-5-butan-2-il-1,3,4-tiadiazol y β-cloroetilisocianato) por actuación de KOH en etanol acuoso.

P.f.: 105-106°C.

Ejemplo 22



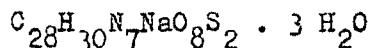
5 Esta cefaloesporina se obtiene si 1,0 partes en peso de cefaloglicina se hacen reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,63 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-butan-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

10 Rendimiento: 1,2 partes en peso de 7- { D-α - [ (3-5-butan-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il) - imidazolidin-2-on-1-il) - carbonil-amino / -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico.

Contenido en β-lactama: 90 %.

Espectro IR (zona carbonilo): 1767, 1730, 1675, 1610, 1540 (en Nujol) y 1500 cm<sup>-1</sup>.

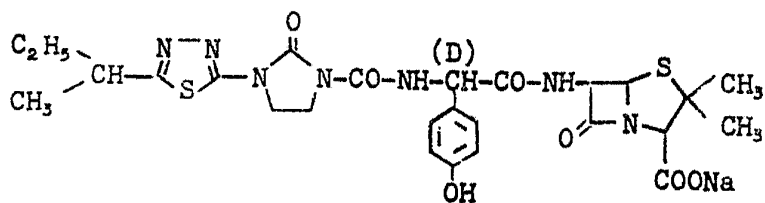
15 Señales RMN en τ = 2,35-2,83(5H), 4,23-4,47(2H), 5,0-5,25(3H) (en CD<sub>3</sub>OD) 5,9(ancho,4H), unos 6,4-7,3(3H), 8,0(3H) y 8,0-9,25 ppm(8H).



Calculado : C 45,8 H 4,9 N 13,4 S 8,7

Encontrado: C 45,9 H 4,5 N 13,3 S 8,7

20 Ejemplo 23



Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso de trihidrato de amoxicilina se hacen reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,7 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(5-butan-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

5

Rendimiento: 0,9 partes en peso de D- $\alpha$  - { [3-(5-butan-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino } 4-hidroxibencilpenicilina sódica.

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

10 Espectro IR (zona carbonilo): 1785, 1770, 1730, 1675, 1612, (en Nujol) 1540(escalón) y 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales RMN en  $\tau$  = 2,5-2,9(2H), 3,05-3,4(2H), 4,38-4,67(3H), (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 5,87(1H), 5,94(ancho,4H), 6,4-7,25(1H) y 7,95-9,3 ppm (14H).

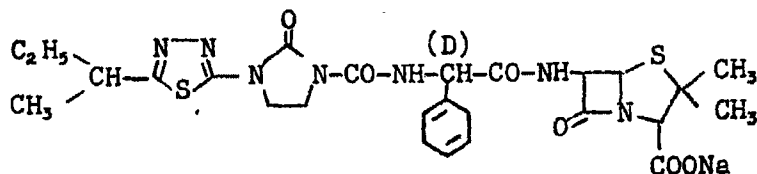
15

La penicilina contiene según el espectro RMN aproximadamente 2,6 mol-equivalentes de agua y 0,1 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los números de análisis calculados.

Calculado : C 45,8 H 5,2 N 14,0 S 9,1

20 Encontrado: C 46,0 H 5,3 N 14,0 S 8,9

#### Ejemplo 24



25 Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso de epicilina se hacen reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,83 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-

(5-butan-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidina.

Rendimiento: 1,2 partes en peso de D- $\alpha$  -  $\left\{ \left[ 3-(5-butan-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il \right] - carbonilamino \right\} - \alpha$ -(1,4-ciclohexadien-1-il)-metilpenicilina sódica.

5 Contenido en  $\beta$ -lactama: 86 %. (La penicilina contiene además un 4 % del correspondiente producto de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).

Espectro IR (zona carbonilo): 1773, 1730, 1682, 1615,  
(en Nujol) 1540(escalón) y 1508  $\text{cm}^{-1}$ .

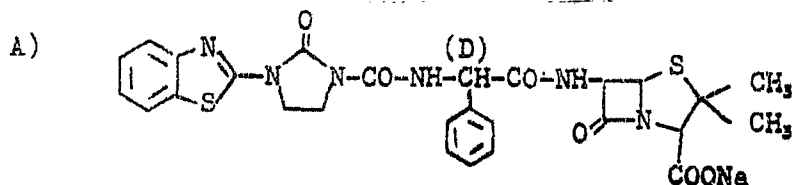
10 Señales RMN en  $\tau = 4,03(1H), 4,3(2H), 4,48(2H), 4,98(1H),$   
(en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 5,8(1H), 5,9(ancho,4H), 6,3-7,3(m,1H),  
7,3(ancho,4H) y 7,9-9,3 ppm (14H).

15 La penicilina contiene 2,3 mol-equivalentes de agua y aproximadamente 0,125 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los números de análisis calculados.

Calculado : C 47,2 H 5,6 N 14,3 S 9,3

Encontrado: C 47,2 H 5,5 N 14,3 S 9,4

### Ejemplo 25



Esta penicilina se obtiene si 2,0 partes en peso de trihidrato de ampicilina se hacen reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 1,4 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-benzotiazol-2-il-imidazolidina.

Rendimiento: 3,1 partes en peso de D- $\alpha$  -[3-benzotiazol-2-il-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina sódica.

5 Contenido en  $\beta$ -lactama: 72 %. (La penicilina contiene además un 7 % del correspondiente producto de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).

Espectro IR (zona carbonilo): 1790, 1712, 1675-1663, 1612 (en Nujol) y 1525  $\text{cm}^{-1}$ .

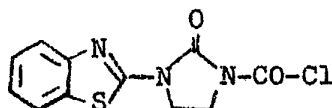
10 Señales RMN en  $\tau$  = 2,5-2,85(9H), 4,38(1H), 4,4-4,65(2H), (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 5,85(1H), 6,0(ancho,4H), 8,45(3H) y 8,52 ppm (3H).

La penicilina contiene según el espectro RMN aproximadamente 3,5 mol-equivalentes de agua y 0,5 mol-equivalentes de 2-etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración  
15 en los números de análisis calculados.

Calculado : C 48,8 H 5,2 N 11,0 S 8,4

Encontrado: C 48,8 H 5,0 N 11,0 S 8,4

B)



20 A la suspensión de 8,0 partes en peso de 1-(benzotiazol-2-il)-2-oxo-imidazolidina en 50 partes en volumen de benzonitrilo se agregan 3,4 partes en volumen de fosgeno. Se calienta entonces durante 20 horas a  $80^{\circ}$  y a continuación se conduce a la misma temperatura fosgeno durante 4 horas. Esto se repite entonces aún tres veces. Después de enfriar  
25 se separa por succión, se lava con éter y se seca en el secador sobre NaOH.

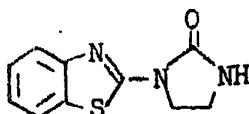
Rendimiento: 5,9 partes en peso.

P.f.: 258° (sublimación)

Calculado : C 46,8 H 2,8 Cl 12,6 N 14,9 S 11,4

Encontrado: C 47,0 H 2,9 Cl 12,7 N 14,8 S 11,4

c)



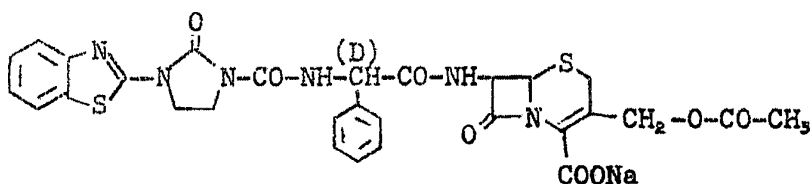
5 Esta sustancia se obtiene en forma en sí conocida de N-(β-cloroetil-N'-benzotiazol-2-il-úrea (p.f.: 184°, se vuelve de nuevo sólido, después: p.f.: 258°; obtenida de 2-amino-benzotiazol y β-cloroetilisocianato) y KOH en etanol acuoso.

10 P.f.: 258°C.

Calculado : N 19,2 S 14,6

Encontrado: N 19,1 S 14,2

Ejemplo 26



15 Esta cefalosporina se obtiene si 1,0 partes en peso de dihidrato de cefaloglicina se hacen reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,61 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(benzotiazol-2-il)-imidazolidina. Al acidificar la solución de sal sódica acuosa se separa, sin  
20 embargo, el ácido libre de la cefalosporina como un precipitado de difícil solubilidad en agua y éster acético. Este

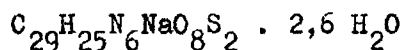
se separa por succión, después se disuelve en poca dimetilformamida, se agrega la cantidad calculada de una solución 1-molar de 2-etilhexanoato sódico en éter conteniendo metanol y después se introduce y agita esta solución en mucho éter.

5 Se precipita así la sal sódica deseada.

Rendimiento: 1,3 partes en peso de 7- { D- $\alpha$ -[(3-benzotiazol-2-il-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenil-acetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico.

10 Contenido en  $\beta$ -lactama: 87 %. (La cefaloesporina contiene además un 4 % del correspondiente producto de anillo de  $\beta$ -lactama abierto).

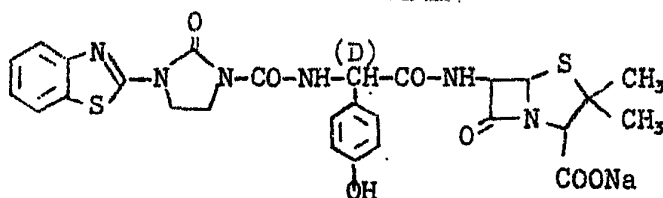
Espectro IR (zona carbonilo): 1770, 1730, 1670, 1612 (en Nujol) y 1518  $\text{cm}^{-1}$ .



15 Calculado : C 48,4 H 4,2 N 11,7 S 8,9

Encontrado: C 48,4 H 4,0 N 11,8 S 8,9

### Ejemplo 27



20 Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso de trihidrato de amoxicilina se hacen reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,68 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(benzotiazol-2-il)-imidazolidina.

25 Rendimiento: 1,4 partes en peso de D- $\alpha$ - { [(3-(benzotiazol-2-il)-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino] } -4-hidroxibencilpenicilina sódica.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 75 %.

Espectro IR (zona carbonilo): 1783, 1762, 1725, 1660,  
(en Nujol) 1610-1595 y 1510  $\text{cm}^{-1}$ .

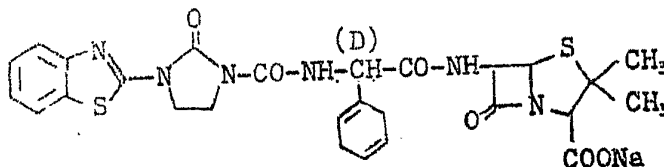
Señales RMN en  $\tau$  = 2,15-2,5(2H), 2,5-2,9(4H), 3,08-3,32(2H),  
5 (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 4,38-4,65(3H), 5,85(1H), 6,05(ancho,4H),  
8,42(3H) y 8,49 ppm (3H).

La penicilina contiene según el espectro RMN  
4,7 mol-equivalentes de agua y 0,75 mol-equivalentes de 2-  
etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los  
10 números de análisis calculados:

Calculado : C 47,1 H 5,5 N 10,0 S 7,6

Encontrado: C 47,1 H 6,1 N 10,0 S 7,5

Ejemplo 28



15 Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso de  
epicilina se hacen reaccionar en la forma descrita en el ejem  
plo 1 con 0,8 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-benzo  
tiazol-2-il-imidazolidina.

20 Rendimiento: 1,5 partes en peso de D- $\alpha$ -(3-benzotiazol-2-il-  
imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino/- $\alpha$ -(1,4-ciclohexadien-  
1-il)-metilpenicilina sódica.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 62 %. (La penicilina contiene ade-  
más un 14 % del correspondiente producto de anillo de  $\beta$ -lac-  
tama abierto).

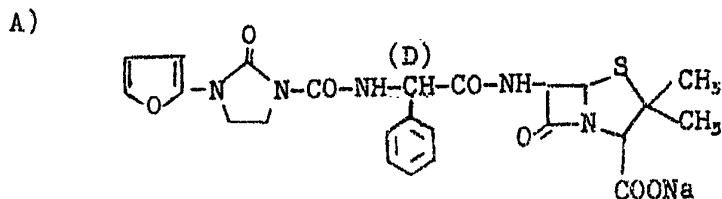
Espectro IR (zona carbonilo): 1790, 1769, 1728, 1675-1663,  
(en Nujol) 1610 y 1518  $\text{cm}^{-1}$ .

Señales RMN en  $\tau = 2,13-2,9(4\text{H}), 4,08(1\text{H}), 4,33(2\text{H}), 4,5(2\text{H}),$   
(en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 5,0(1H), 5,83(1H), 6,07(ancho,4H), 7,28  
(ancho,4H), 8,35(3H) y 8,45 ppm (3H).

La penicilina contiene según el espectro RMN  
4,8 mol-equivalentes de agua y 0,82 mol-equivalentes de 2-  
etilhexanoato sódico. Esto se tuvo en consideración en los  
números de análisis calculados:

Calculado : C 48,0 H 6,0 N 10,0 S 7,6  
Encontrado: C 48,0 H 6,8 N 10,0 S 7,7

Ejemplo 29

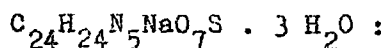


Esta penicilina se obtiene si 0,7 partes en peso  
de trihidrato de ampicilina se hace reaccionar en la forma  
descrita en el ejemplo 1 con 1,1 partes en peso (exceso, ya  
que la sustancia no era pura) de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-  
furan-2-il-imidazolidina.

Rendimiento: 0,6 partes en peso de D- $\alpha$ -[3-furan-2-il-imida-  
zolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-bencilpenicilina sódica.

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

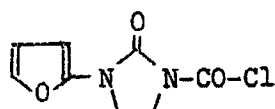
Espectro IR (zona carbonilo):1773(escalón),1755,1724,1665,  
(en Nujol) 1605,1550(escalón) y 1520  $\text{cm}^{-1}$ .



Calculado : C 47,7 H 5,0 N 11,6 S 5,3

Encontrado: C 47,6 H 5,7 N 11,6 S 5,3

B)

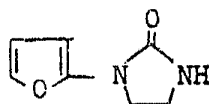


5 A una solución enfriada a  $-15^{\circ}C$  de 2,0 partes en peso de 1-furan-2-il-2-oxo-imidazolidina (producto en bruto) en 30 partes en volumen de tetrahidrofurano se agregan 0,9 partes en volumen de fosgeno. Se agita durante 15 minutos a  $-15^{\circ}C$  y después durante  $3 \frac{3}{4}$  de hora a  $20^{\circ}C$  y después se se-  
10 para por succión. El precipitado se lava con éter y los filtrados reunidos se evaporan en vacío. El residuo oleñoso se frota con éter y el precipitado que se forma se separa entonces por succión. El producto se lava aún con éter y des-  
pués se seca sobre  $P_2O_5$  en el secador.

15 Rendimiento: 1,5 partes en peso. (El producto no es puro. Sin embargo, las impurezas no molestan en la ulterior reacción).

P.f.: aproximadamente  $90^{\circ}C$ , descomposición.

C)



20 A la solución de 16,0 partes en peso de N-( $\beta$ -cloroetil-N'-furan-2-il-úrea en 180 partes en volumen de tetrahidro-  
furano se gotean a  $-50^{\circ}C$  bajo nitrógeno 43,2 partes en volú-  
men de una solución al 13 % de butil-litio en hexano. A con-  
25 tinuación se deja reposar bajo nitrógeno durante 3 días a  $20^{\circ}C$ . El precipitado se separa por succión y se lava con te-

trahidrofurano. Los filtrados reunidos se evaporan entonces en vacío. El residuo oleaginoso se transforma mediante tratamiento con éter en un polvo. Este se separa por succión y se seca (14,4 partes en peso). La sustancia contiene aún aproximadamente 1 mol-equivalente de LiCl. Se purificó por sublimación.

Rendimiento: 8,85 partes en peso.

P.f.: 118-121°C.

Espectro IR (zona carbonilo): 1730, 1710, 1600 y 1530 cm<sup>-1</sup>.

(en Nujol)

Señales RMN en  $\tau$  = 2,7-2,9(1H), 3,5-3,7(1H), 3,85-4,05(1H)  
(en CD<sub>3</sub>OD) y 5,85-6,7 ppm (4H).

D)



Esta sustancia se obtiene si una solución de fureilazida se calienta en tolueno a 75-95°C y después de la transposición y disociación de nitrógeno se mezcla con con  $\beta$ -cloroetilamina.

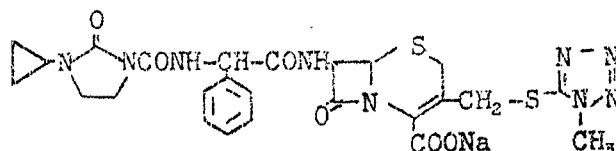
P.f.: 108°C, descomposición.

Calculado : C 44,6 H 4,8 N 14,9 O 17,0

Encontrado: C 44,8 H 5,1 N 14,8 O 17,0

Señales RMN en  $\tau$  = 2,75-2,95(1H), 3,55-3,75(1H),  
(en CD<sub>3</sub>OD) 3,9-4,1(1H) y 6,2-6,7 ppm (4H).

Ejemplo 30



7- $\{D-d-(2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino\}$ - $\{fenilacetamido\}$ -3- $\{(1-metil-tetrazol-5-il)-tiometil\}$ -cef-3-em-4-carboxilato sódico.

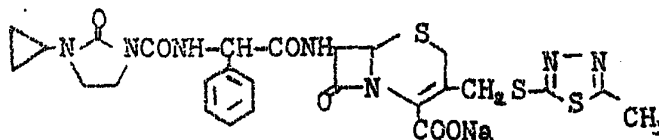
Esta cefaloesporina se obtuvo en la reacción de 4,6 partes en peso de ácido 7-(D-d-amino-fenilacetamido)-3- $\{(1-metil-tetrazol-5-il)-tiometil\}$ -cef-3-em-4-carboxílico y 1,9 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidina, en un 60 % de rendimiento.

Contenido en  $\beta$ -lactama según el espectro IR y RMN: 80 %.

10 Bandas IR en 3400, 3250, 1763, 1710, 1655, 1610, 1535 y 1284  $cm^{-1}$  (en Nujol).

Señales RMN en  $\tau = 2,3-2,8$  (5H), 4,25(1H), 4,4(1H), 5,0(1H), 5,6(2H), 5,9(3H), 6,0-6,8(6H), 7,35(1H) y 9,1 ppm (4H).  
15 (en  $CD_3OD$ ).

Ejemplo 31



20 7- $\{D-d-(2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonil-amino\}$ - $\{fenilacetamido\}$ -3- $\{(2-metil-1,3,4-tiazol-5-il)-tiometil\}$ -cef-3-em-4-carboxilato sódico.

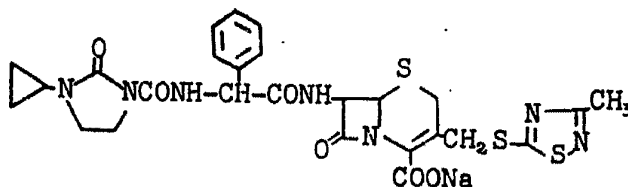
Esta cefaloesporina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 1 de 4,4 partes en peso de ácido 7-(D-d-amino-fenilacetamido)-3- $\{(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil\}$ -cef-3-em-4-carboxílico y 1,9 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidina en un rendimiento del  
25 70 %.

Contenido en  $\beta$ -lactama según el espectro IR y RMN: 75 %.  
Bandas IR en 3250, 1761, 1714, 1659, 1605, 1536 y 1283  $\text{cm}^{-1}$   
(en Nujol).

5

Señales RMN en  $\tau = 2,4-2,8(5\text{H}), 4,3(1\text{H}), 4,4(1\text{H}), 5,05(1\text{H}),$   
 $5,4(1\text{H}), 5,8(1\text{H}), 6,0-6,8(6\text{H}), 7,3(3\text{H}),$   
 $7,4(1\text{H})$  y 9,2 ppm (4H) (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

Ejemplo 32



10 7- { D- $\alpha$ -[(2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonil-  
amino]-fenilacetamido } -3-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-  
tiometil]-cef-3-em-4-carboxilato sódico.

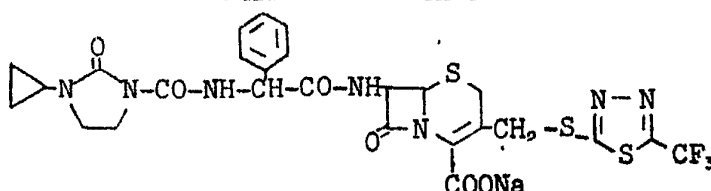
15 Esta cefaloesporina se obtuvo en la forma descrita  
en el ejemplo 1 de 4,4 partes en peso de ácido 7-(D- $\alpha$ -amino-  
fenilacetamido)-3-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil]-  
cef-3-em-4-carboxílico y 1,9 partes en peso de 1-clorocarbo-  
nil-2-oxo-3-ciclopropilimidazolidina en un rendimiento del  
62 %.

Contenido en  $\beta$ -lactama según el espectro IR y RMN: aproxi-  
madamente 85-90 %.

20 Bandas IR en 3250, 1762, 1715, 1658, 1618, 1540 y 1288  $\text{cm}^{-1}$   
(en Nujol).

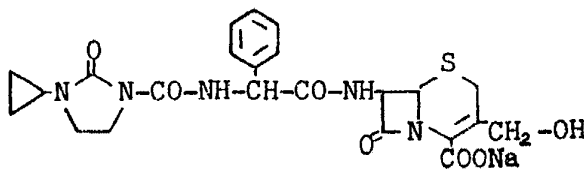
Señales RMN en  $\tau = 2,4-3,0(5\text{H}), 4,25-4,6(2\text{H}), 5,1(1\text{H}), 5,6(2\text{H}),$   
 $6,0-7,0(6\text{H}), 7,5(3\text{H}), 7,6(1\text{H})$  y 9,3 ppm  
(en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

Ejemplo 33



Esta cefaloesporina se obtiene si 1,0 partes en peso de ácido 7-(D- $\alpha$ -amino-fenilacetamido)-3- $\left[ \begin{array}{l} \text{2-trifluórmetil-} \\ \text{1,3,4-tiadiazol-5-il) - tior} \end{array} \right]$ -cef-3-em-4-carboxílico se hace reaccionar en la forma descrita en el ejemplo 1 con 0,39 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-ciclopropilimidazolidina. Al acidificar la mezcla de reacción liberada del tetrahidrofurano a un pH de 1,0 se precipita el ácido cefaloesporínico libre. Este se separa por succión. Para su transformación en la sal sódica se disuelve en poca dimetilformamida, se agrega la cantidad calculada de 2-etilhexanoato sódico (disuelto en éter metanólico) y esta mezcla se introduce y agita en 150 partes en volumen de éter de 0°C. Se decanta de la sal sódica precipitada y ésta se trata entonces con éter y después con isopropanol. El producto se separa por succión y se seca en el secador sobre P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>. Rendimiento: 0,9 partes en peso de 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-}\alpha\text{-}\left[ \begin{array}{l} \text{2-oxo-3-ciclo-} \\ \text{propil-imidazolidin-1-il) - carbonilamino} \end{array} \right] \text{-fenilacetamido} \end{array} \right\}$ -3- $\left[ \begin{array}{l} \text{2-trifluórmetil-1,3,4-tiadiazol-5-il) - tior} \end{array} \right]$ -cef-3-em-4-carboxilato sódico. Contenido en  $\beta$ -lactama: 60 % (determinado iodométricamente). P.f.: a partir de unos 195°C bajo descomposición. Bandas IR en 3400, 3230, 1770, 1760, 1715, 1660, 1600 y 1525-35 cm<sup>-1</sup> (en Nujol).

Ejemplo 34



Esta cefaloesporina se obtiene si 1,0 partes en peso de ácido 7-(D- $\alpha$ -amino-fenilacetamido)-3-hidroximetil-cef-  
3-em-4-carboxílico se hace reaccionar en la forma descrita  
5 en el ejemplo 1 con 0,49 partes en peso de 1-clorocarbonil-  
2-oxo-3-ciclopropil-imidazolidina.

Rendimiento: 1,1 partes en peso de ácido 7- { D- $\alpha$ -/(2-oxo-3-  
ciclopropil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino/}-fenilacetami-  
do } -3-hidroximetil-cef-3-em-4-carboxílico sódico.  
10

Contenido en  $\beta$ -lactama: 85 % (determinado iodométricamente)

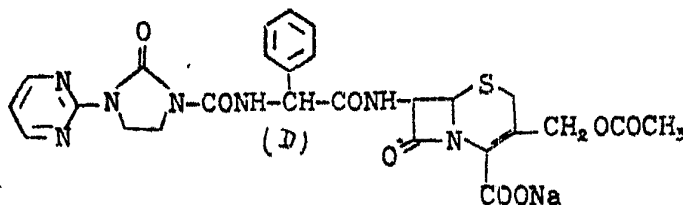
P.f.: a partir de unos 220°C, descomposición.

Señales RMN en  $\tau$  = 2,55(5H), 4,0-4,3(1H), 4,5(1H), 4,8-5,1  
(1H), 6,0-6,9(6H), 7,2-7,7(1H) y 9,1-9,4  
15 ppm (4H).

Bandas IR en: 3400, 3250, 1780, 1760, 1720, 1655 cm<sup>-1</sup>  
(en Nujol).

Ejemplo 35

A)



20

Esta cefaloesporina se obtiene en la forma descri-

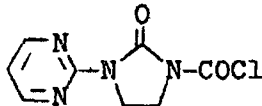
ta en el ejemplo 1 de 2,0 partes en peso de cefaloglicina y 1,13 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-pirimid-2-il-imidazolidina en un rendimiento de un 33 %.

5 Contenido en 7- { D- $\alpha$ -[(2-oxo-3-pirimid-2-il-imidazolidin)-1-carboxamido]-fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico según el espectro RMN: 60 %.

Bandas IR en 3460-3140, 1770, 1755, 1717, 1654, 1598, 1565-1520, 1252, 1228, 1068, 1024, 748, 720 y 620  $\text{cm}^{-1}$  (en Nujol).

10 Señales RMN en  $\tau$  = 1,25(2H), 2,3-3,0(6H), 4,25(1H), 4,45(1H), 5,1(3H), 5,8-6,4(4H), 6,5(1H), 6,85(1H) y 7,9 ppm (3H) (en  $\text{D}_2\text{O}$ ).

B)



15 A través de la suspensión de 5,4 partes en peso de 1-pirimid-2-il-2-oxo-imidazolidina en 50 partes en volumen de benzonitrilo se introduce durante 24 horas a  $100^{\circ}\text{C}$  bajo agitación lentamente fosgeno. Después de enfriar a temperatura ambiente se separa por succión y se lava con éter.

20 Rendimiento en hidrocloreuro de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-pirimid-2-il-imidazolidina: 5,9 partes en peso.

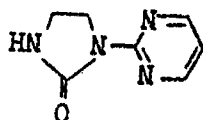
Las lejías madre reunidas se evaporan y se secan en la bomba de aceite. Rendimiento en 1-clorocarbonil-2-oxo-3-pirimid-2-il-imidazolidina: 2 partes en peso.

25 Bandas IR en 1800, 1714, 1556, 1276, 1162, 729  $\text{cm}^{-1}$  (en Nujol).

Calculado: C 42,3 H 3,1 Cl 15,7 N 24,7

Encontrado: C 42,5 H 4,1 Cl 16,2 N 22,7

C)



Obtención como en el ejemplo 29 C de 20 partes en peso de 1-pirimid-2-il-3-β-cloroetilúrea (de 2-aminopirimidina y β-cloroetilisocianato en un rendimiento del 50 % después de recrystalizar en metanol. P.f. = 163°C) y la cantidad equivalente de n-butillitio en tetrahidrofurano. Recrystalización con acetona acuosa. P.f. > 260°C. Rendimiento en 1-pirimid-2-il-2-oxo-imidazolidina: 81 %.

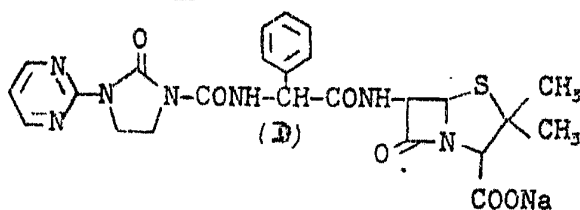
Calculado para un 80 % de producto + 10 % de LiCl + 10 % de H<sub>2</sub>O:

C 41,0 H 5,0 N 27,2 O 16,7

Encontrado: C 40,5 H 4,9 N 27,4 O 16,2

Bandas IR en 3450-3050, 1718, 1678, 1640, 1570 y 1264 cm<sup>-1</sup> (en Nujol).

15 Ejemplo 36



Esta penicilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 6,7 partes en peso de ampicilina y 3,7 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-pirimid-2-il-imidazolidina en un rendimiento del 33 %.

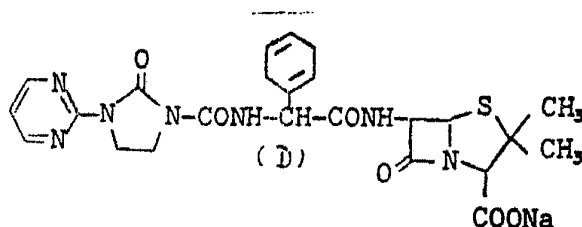
Contenido en D-α-[(2-oxo-3-pirimid-2-il-imidazolidin)-1-carboxamido]-bencilpenicilina sódica según el espectro IR y RMN: 87 %.

Bandas IR en 3420-3180, 1768, 1755, 1716, 1659, 1598, 1526, 1423, 1398, 1255  $\text{cm}^{-1}$  (en Nujol).

Señales RMN en  $\tau = 1,2(2\text{H}), 2,3-2,9(6\text{H}), 4,3(1\text{H}), 4,5(2\text{H}),$   
(en  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $5,8(1\text{H}), 5,6-6,3(4\text{H}), 8,4(3\text{H})$  y  $8,46$  ppm  
(3H).

5

Ejemplo 37



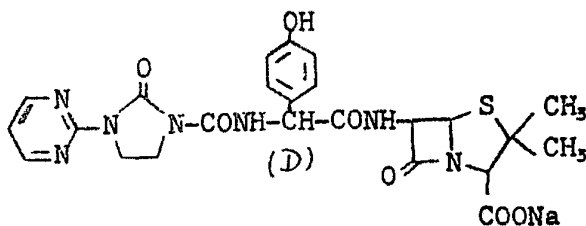
Esta penicilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 1,0 partes en peso de epicilina y 0,6 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-pirimid-2-il-imidazolidina en un rendimiento del 40 %.

Contenido en D- $\alpha$ -(2-oxo-3-pirimid-2-il-imidazolidin)l-carboxamido- $\alpha'$ -(ciclohexa-1,4-dien-1-il)-metilpenicilina sódica según el espectro IR y RMN: 73 %.

15 Bandas IR en 1770, 1755, 1716, 1650, 1590-1520 y 1253  $\text{cm}^{-1}$  (en Nujol).

Señales RMN en  $\tau = 1,5(2\text{H}), 2,75(1\text{H}), 4,05(1\text{H}), 4,3(2\text{H}),$   
(en  $\text{D}_2\text{O}$ )  $4,5(2\text{H}), 5,05(1\text{H}), 5,7(1\text{H}), 6,05(4\text{H}),$   
 $7,3(4\text{H}), 8,4(3\text{H})$  y  $8,45$  ppm (3H).

20 Ejemplo 38



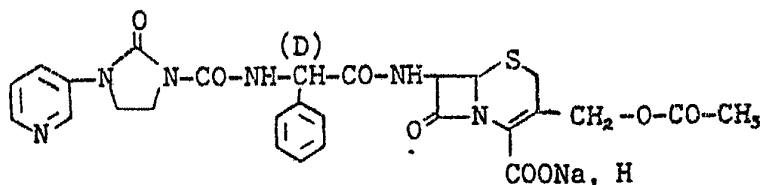
Esta penicilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 2,0 partes en peso de amoxicilina y 1,25 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-pirimid-2-il-imidazolidina en un rendimiento del 41 %.

5 Contenido en D-α-(2-oxo-3-pirimid-2-il-imidazolidin)-1-carboxamido-p-hidroxibencilpenicilina sódica: 75 % según el espectro IR y RMN .

Bandas IR en 3320, 1770, 1757, 1716, 1654, 1595-1505, 1255 cm<sup>-1</sup> (en Nujol).

10 Señales RMN en τ = 1,35(2H), 2,7(3H), 3,1(2H), 4,47(1H), (en D<sub>2</sub>O) 4,53(2H), 5,8(1H), 6,05(4H) y 8,5 ppm (6H).

Ejemplo 39



15 Esta cefaloesporina se obtiene si 4,5 partes en peso de dihidrato de cefaloglicina y 3,3 partes en peso del hidrocloreuro de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(3-piridil)-imidazolidina se hacen reaccionar entre sí según el procedimiento descrito para las penicilinas en el ejemplo 1 y en el aislamiento, después de retirar de lo insoluble a un pH de 7, se precipita el ácido libre de la cefaloesporina a un pH de 1,5, se lava con agua y éster acético y se seca.

20 Rendimiento: 4,6 partes en peso, p.f.: a partir de unos 230°, descomposición, fusión bajo descomposición aproximadamente  
25 a 258°.

Espectro IR (zona carbonilo): 1780, 1725 y 1670-75  $\text{cm}^{-1}$   
(en Nujol).

El ácido cefaloesporínico se puede transformar como sigue en la sal sódica: se disuelve en DMF, se agrega la cantidad calculada de una solución aproximadamente 1-molar de 2-etilhexanoato sódico en éter/metanol (aprox. 10/1) y la sal se precipita con éter, (400 partes en volúmen).

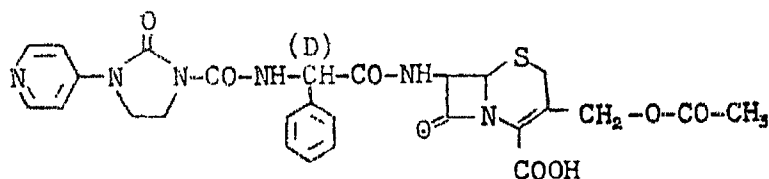
Rendimiento: 4,7 partes en peso de 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-}\left[ \left( 3\text{-}\left[ 3\text{-piridil-} \right. \right. \right. \right. \right.$   
imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido } -3-  
acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico.

P.f.: descomposición a partir de unos  $198^{\circ}$ ; hasta  $260^{\circ}$  no ha fundido claramente.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 75 %.

Espectro IR (zona carbonilo): 1770(escalón), 1750, 1715, 1670  
1620, 1530  $\text{cm}^{-1}$  (Nujol).

Ejemplo 40



La mezcla de 5,4 partes en peso de dihidrato de cefaloglicina, 90 partes en volúmen de diclorometano, 5,7 partes en volúmen de trietilamina y 10 partes en peso de  $\text{MgSO}_4$  anhidro se agitan durante 1,5 horas a  $20^{\circ}\text{C}$  y el agente secador se separa por succión. Al filtrado se le agregan 4,6 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-(4-piridil)-imidazolidina y la mezcla se agita durante 3 horas a  $20^{\circ}\text{C}$ . Después se rota totalmente la mezcla de reacción, el residuo se frota con agua y después de separar por succión se lava

ulteriormente con agua.

Rendimiento: 4,5 partes en peso de ácido 7- { D- $\alpha$ -[3-[4-pi-  
ridil]-imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacetami-  
do } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico.

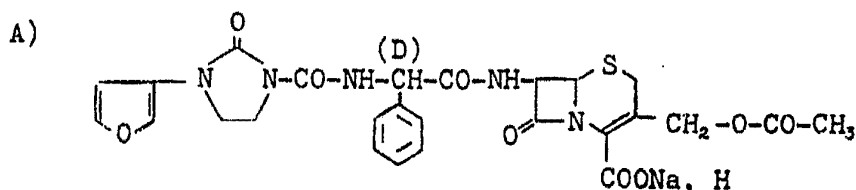
5 P.f.: descomposición a unos 250-260°.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 74 %.

El electroferograma presenta sólo una mancha eficaz  
contra Bakt.Subtilis.

10 Espectro IR (zona carbonilo): 1770, 1720-25, 1655 y  
1595 cm<sup>-1</sup> (Nujol).

Ejemplo 41



15 Esta cefaloesporina se obtiene si 1,5 partes en pe-  
so de dihidrato de cefaloglicina se hacen reaccionar en la  
forma descrita en el ejemplo 1 con 0,7 partes en peso de  
1-clorocarbonil-2-oxo-3-(3-furil)-imidazolidina. El ácido  
cefaloesporínico precipitado a un pH de 1,5 se separa por  
succión, se lava con agua y se seca.

Rendimiento: 1,1 partes en peso.

20 Espectro IR (zona carbonilo): 1775, 1720, 1655 y 1535 cm<sup>-1</sup>  
(Nujol).

Este ácido libre se transforma en la sal sódica  
en la forma descrita en el ejemplo 39.

25 Rendimiento: 1,3 partes en peso de 7- { D- $\alpha$ -[3-[3-furil]-  
imidazolidin-2-on-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido } -3-

acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico.

P.f.: lenta descomposición a partir de 215°C.

Contenido en  $\beta$ -lactama: 87 %.

Espectro IR (zona carbonilo): 1760(escalón), 1740(escalón),  
1710, 1660, 1600 y 1520  $\text{cm}^{-1}$   
(Nujol).

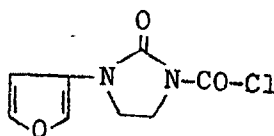
5

La sustancia contenía 3,9 mol-equivalentes de agua.  
Esto se tuvo en consideración en los datos de análisis cal-  
culados:

10 Calculado : C 46,2 H 4,7 N 10,4 S 4,7

Encontrado : C 45,9 H 4,7 N 10,7 S 4,7

B)



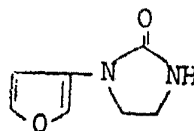
15 Esta sustancia se obtuvo de 2-oxo-3-(3-furil)-imida-  
zolidina y fosgeno en tetrahydrofurano en presencia de  
trietilamina a -15°C hasta +20°C en el transcurso de 15-20  
horas.

Rendimiento: 51 % de la teoría.

P.f.: 94-98° (producto en bruto; contiene aún algo de pro-  
ducto de partida).

20

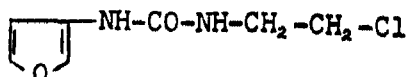
C)



Esta sustancia se obtiene de N-(3-furil)-N'-( $\beta$ -  
cloroetil)-úrea y butil-litio en tetrahydrofurano a -60°C  
y se purifica por sublimación.

P.f.: 105-117°.

D)



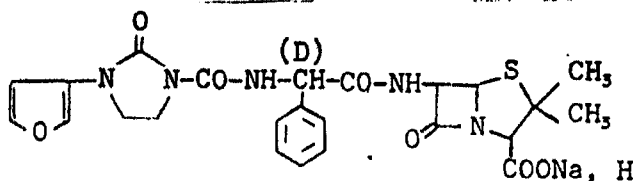
5 Esta sustancia se obtiene de furan-3-isocianato (de azida de ácido furan-3-carboxílico por disociación según Curtius en tolueno) y β-cloroetilamina en diclorometano.

P.f.: 85° (descomposición)

Calculado : C 44,4    H 4,8    N 14,8

Encontrado: C 44,8    H 4,7    N 14,6

Ejemplo 42



10

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

15 Rendimiento: 1,0 partes en peso de D-α- { [β-(3-furil)-imidazolidin-2-on-1-il]-carbonilamino } -bencilpenicilina sódica, (cristalina).

P.f.: a partir de unos 220°C, descomposición.

Contenido en β-lactama: 91 %.

20 Espectro IR (zona carbonilo): 1780, 1700, 1680, 1640, 1590 y 1510 cm<sup>-1</sup> (Nujol).

La sustancia contiene 2,4 mol-equivalentes de agua.

Esto se tuvo en consideración en los datos de análisis calculados:

Calculado : C 48,6 H 4,5 N 11,8 S 5,4

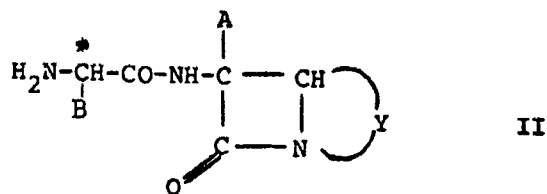
Encontrado: C 48,6 H 4,7 N 12,0 S 5,5

5                    Todas las temperaturas son °C y todas las indicaciones de rendimiento en % se refieren a % de la teoría.

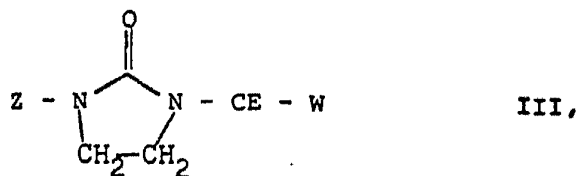
10                    Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



5 estos anillos puede estar condensado un anillo bencénico; o un anillo de 5 ó 6 miembros, heterocíclico, pseudoaromático, en caso dado sustituido; y donde los compuestos de  $\beta$ -lactama de fórmula I, con respecto al centro de quiralidad C se pueden presentar en las dos configuraciones posibles R y S y como mezclas de los diastereómeros de ello resultantes, y las sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles de estos compuestos, caracterizado porque compuestos de fórmula II



10 donde A, B, C e Y tienen el significado arriba indicado, o sus derivados obtenidos por sililización en el grupo carboxilo o en el grupo carboxilo y en el grupo amino primario, se hacen reaccionar con el compuesto de fórmula general III



15 donde Z y E tienen el significado arriba indicado y W significa halógeno, azida u otro grupo de salida nucleófilo, en presencia de un disolvente y, en caso dado, de un aceptor de ácido a temperaturas desde unos  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta unos  $+50^{\circ}\text{C}$ , y los antibióticos de  $\beta$ -lactama obtenidos, en caso dado después de disociación del grupo o de los grupos sililo, en

caso deseado se transforma en sus sales no tóxicas, farmacéu-  
ticamente compatibles, o de las sales obtenidas o de los éster-  
es silícicos, en caso dado obtenidos, en caso dado se prepa-  
ran los ácidos libres.

5

2.- Procedimiento para la obtención de compuestos  
de  $\beta$ -lactama, tal y como queda sustancialmente descrito en la  
presente Memoria.

Esta Memoria consta de 100 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid,

23 JUN 1976

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

Dr. GONZÁLEZ ACOSTA y otros  
D. p. Firmados L. Costa Fernández

